



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201722930 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：105143541

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/12 (2006.01)**C07D401/14 (2006.01)**C07D405/14 (2006.01)**C07D409/14 (2006.01)**A61K31/4439(2006.01)**A61K31/444 (2006.01)**A61K31/55 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/12/28 美國

62/271,654

2016/12/22 美國

62/438,435

(71)申請人：塞爾基因定量細胞研究公司 (美國) CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.

(US)

美國

(72)發明人：陳 揚 K CHEN, YOUNG K. (US)；華勒斯 麥可布雷南 WALLACE, MICHAEL

BRENNAN (US)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：80 項 圖式數：0 共 192 頁

(54)名稱

組織蛋白去甲基酶抑制劑

HISTONE DEMETHYLASE INHIBITORS

(57)摘要

本案大體係關於用於治療癌症及腫瘤疾病之組合物及方法。本文提供了經取代的吡啶衍生物及包含此等化合物之醫藥組合物。此等標的化合物及組合物係用於抑制至少一種組織蛋白去甲基酶。此外，此等標的化合物及組合物係用於治療癌症，諸如前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、或黑色素瘤及類似者。

The present disclosure relates generally to compositions and methods for treating cancer and neoplastic disease. Provided herein are substituted pyridine derivative compounds and pharmaceutical compositions comprising these compounds. The subject compounds and compositions are useful for inhibition of at least one histone demethylase. Furthermore, the subject compounds and compositions are useful for the treatment of cancer, such as prostate cancer, breast cancer, bladder cancer, lung cancer, or melanoma and the like.

201722930

申請日: 105/12/28

IPC分類: **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】組織蛋白去甲基酶抑制劑

【英文發明名稱】HISTONE DEMETHYLASE INHIBITORS

【中文】

本案大體係關於用於治療癌症及腫瘤疾病之組合物及方法。本文提供了經取代的吡啶衍生化合物及包含此等化合物之醫藥組合物。此等標的化合物及組合物係用於抑制至少一種組織蛋白去甲基酶。此外，此等標的化合物及組合物係用於治療癌症，諸如前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、或黑色素瘤及類似者。

【英文】

The present disclosure relates generally to compositions and methods for treating cancer and neoplastic disease. Provided herein are substituted pyridine derivative compounds and pharmaceutical compositions comprising these compounds. The subject compounds and compositions are useful for inhibition of at least one histone demethylase. Furthermore, the subject compounds and compositions are useful for the treatment of cancer, such as prostate cancer, breast cancer, bladder cancer, lung cancer, or melanoma and the like.

【指定代表圖】第（ 無 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】組織蛋白去甲基酶抑制劑

【英文發明名稱】HISTONE DEMETHYLASE INHIBITORS

相關申請案

【0001】 本申請案主張於2015年12月28日提交的美國臨時申請案第62/271,654號以及於2016年12月22日提交的第62/438,435號之優先權權益，出於全部目的該等美國臨時申請案全文內容均以引用方式併入本文。

【技術領域】

【0002】 本案係關於組織蛋白去甲基酶抑制劑。

【先前技術】

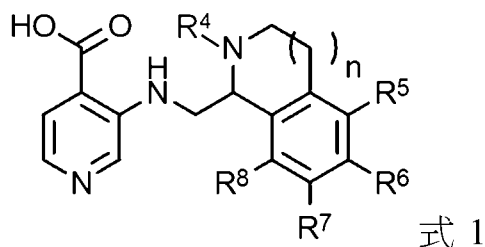
【0003】 在本領域中存在對於癌症及腫瘤疾病之有效治療之需要。

【發明內容】

【0004】 本案實施例提供用於抑制至少一種組織蛋白去甲基酶的經取代的吡啶衍生化合物、以及包含此等化合物之醫藥組合物。另外，此等標的化合物及組合物係用於治療癌症，諸如前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、黑色素瘤及其類似者。本文所述的經取代的吡啶衍生化合物係基於經雙取代之吡啶環，其於位置4處帶有羧酸、羧酸酯、

或其羧酸生物類性體，並且於位置3處帶有經取代的胺基。

【0005】 至少一個實施例提供了一種具有式1結構之化合物：



其中式1化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；

R^4 係氫或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；

R^6 係氫或 $X - Y$ ，其中

X 係鍵、 O 、 S 、 $N(R)$ 、 $C(O)$ 、 $N(R)C(O)$ 、 $C(O)N(R)$ 、或任意經取代的 $C_1 - C_3$ 烷基，

其中 R 係氫或任意經取代的烷基，以及

Y 係任意經取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；以及

R^5 、 R^7 、及 R^8 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、氰基、 $N(R^1)(R^2)$ 、或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 炔基、 $C_1 - C_6$ 烯基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-S、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-SO₂、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜芳基-S，其中

R^1 係氫或任意經取代的烷基，以及

R^2 係任意經取代的烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烷基烷基、芳基-CO、雜芳基-CO、環烷基-CO、或烷基-CO。

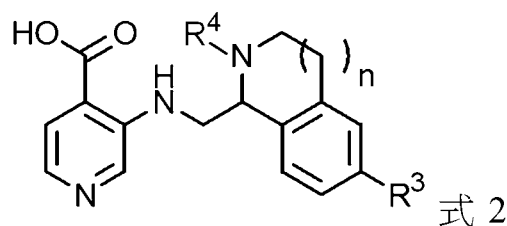
【0006】 在式1化合物之至少一個實施例中， n 係0。在式1化合物之至少一個實施例中， n 係1。在式1化合物之至少一個實施例中， R^4 係甲基。在式1化合物之一個實施例中， R^5 、 R^7 、及 R^8 各者係氫。

【0007】 至少一個實施例提供一種包含式1化合物之組合物。在至少一個實施例中，該組合物係包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及式1化合物的醫藥組合物。

【0008】 至少一個實施例提供一種抑制組織蛋白去甲基酶的方法，該方法包括使組織蛋白去甲基酶與式1化合物或包含式1化合物之組合物相接觸。

【0009】 至少一個實施例提供一種治療有需要的個體的癌症的方法，該方法包括向個體施用包含式1化合物之醫藥組合物。另一個實施例提供式1化合物在用於治療癌症之藥物方面的用途。

【0010】 至少一個實施例提供一種式2化合物：



其中式2化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；

R^4 係氫或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；以及

R^3 係 $N(R)(R^9)$ 、 $N(R)C(O)$ 、 $C(O)N(R)$ 或任意經取代的 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-S、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-SO₂、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜芳基-S，其中

R 係氫或任意經取代的烷基，以及

R^9 係任意經取代的 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-S、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-SO₂、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜芳基-S。

【0011】 在式2化合物之至少一個實施例中， n 係 0。在式2化合物之至少一個實施例中， n 係 1。

【0012】 在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係甲基。在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係氫。

【0013】 在式2化合物之至少一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ 。在其中 R^3 係 $N(R)(R^9)$ 之式2化合物之一些實施例中， R 係甲基。

【0014】 在其中 R^3 係 $N(R)(R^9)$ 之式2化合物之一些實施例中， R^9 係甲基苯基 (methylphenyl) (「甲基苯基 (tolyl)」) 或異丙苯基。在式2化合物之其他實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ，其中 R^9 係三氟乙氧基苯基。在式2化合物之特定實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ， R 係甲基，且 R^9 係任意經取代的鹵苯基、烷基苯基、鹵烷基苯基、鹵(烷氧基)苯基或鹵烷氧基苯基。在式2化合物之特定實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ， R 係甲基，且 R^9 係任意經取代之甲基苯基。在式2之特定實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ， R 係甲基，且 R^9 係異丙苯基。

【0015】 在式2化合物之一些實施例中， R^3 係任意經取代的 C_6-C_{10} 芳基。在式2化合物之一些實施例中， R^3 係例如，任意經取代的甲基苯基 (methylphenyl) (「甲基苯基 (tolyl)」) (諸如2-甲基苯基 (鄰甲基苯基)、或4-甲基苯基 (對甲基苯基))、二甲苯基 (諸如2,6-二甲基丙苯基)、乙苯基 (諸如2-乙苯基或4-乙苯基)、丙苯基、異丙苯基 (諸如2-異丙苯基或4-異丙苯基)、正丙苯基、丁苯基、戊苯基、丙基-甲基苯基、環丙苯基、環丙基-甲基苯基、環丁苯基。

【0016】 在式2化合物之一些實施例中， R^3 係任意經取代的鹵- C_6-C_{10} 芳基，諸如任意經取代的氟苯基、二氟苯基、或氟代-氯苯基。在一些實施例中，該任意經取代的鹵- C_6-C_{10} 芳基係鹵-烷氧基苯基，諸如氟代-甲氧基苯基。

【0017】 在式2化合物之一些實施例中， R^3 係任意經取代的烷氧基-炔基；諸如乙氧基-甲苯基、異丙氧基-甲苯基、環丙基甲氧基-甲苯基。在式2化合物之一些實施例中， R^3 係鹵烷氧基-烷基苯基，諸如鹵烷氧基-甲苯基；例如三氟乙氧基-甲苯基。在式2化合物之一些實施例中， R^3 係鹵烷氧基-鹵苯基，諸如鹵烷氧基-氟苯基；例如三氟乙氧基-氟苯基。在式2化合物之一些實施例中， R^3 係經取代的環烷氧基苯基。在式2化合物之一些實施例中， R^3 係經取代的 C_4-C_{12} 碳環烷氧基，諸如環烷氧基甲苯基，特定而言(環丙基甲氧基)甲苯基。

【0018】 在一些實施例中， R^3 係雜環基，諸如硫雜環戊二烯(thiole)。

【0019】 在一些實施例中， R^3 係任意經取代的喹啉苯基。

【0020】 在式2化合物之特定實施例中， R^3 選自氯苯基、二氟苯基、氯代氟苯基、(三氟乙基)苯基、(三氟丙基)-苯基、甲苯基(methylphenyl) (「甲苯基(tolyl)」)、二甲苯基、乙苯基、丙苯基、丁苯基、戊苯基、己苯基、(環丙基乙基)苯基、環丙苯基、環丁苯基、環戊苯基、環己苯基、(環丁基甲基)苯基、丙氧基苯基、(丙基-甲氧基)苯基、(三氟乙氧基)苯基、(三氟乙氧基)氟苯基、(三氟乙氧基)-二甲苯基、(丙氧基)甲苯基、(二氟甲氧基)甲苯基、(喹啉基)-甲苯基、(二氫喹啉基)甲苯基、吡啶基苯基、二甲基胺基苯基、哌喃基苯基、甲基

二氫苯并呋喃基、(吡啶基)甲基、或(吡咯基)甲基-苯基、或硫雜環戊二烯。

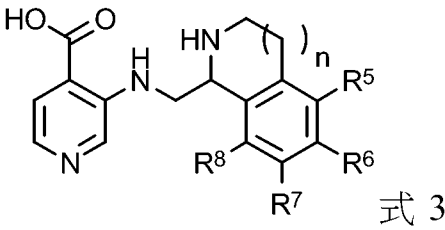
【0021】 在式2化合物之特定實施例中， R^9 選自氯苯基、二氯苯基、氯代氟苯基、(三氯乙基)苯基、(三氯丙基)-苯基、甲基苯基(methylphenyl) (「甲基(tolyl)」)、二甲苯基、乙苯基、丙苯基、丁苯基、戊苯基、己苯基、(環丙基乙基)苯基、環丙苯基、環丁苯基、環戊苯基、環己苯基、(環丁基甲基)苯基、丙氧基苯基、(丙基-甲氧基)苯基、(三氯乙氧基)苯基、(三氯乙氧基)氟苯基、(三氯乙氧基)-二甲苯基、(丙氧基)甲基苯基、(二氯甲氧基)甲基苯基、(喹啉基)甲基苯基、(二氫喹啉基)甲基苯基、吡啶基苯基、二甲基胺基苯基、哌喃基苯基、甲基二氫苯并呋喃基、(吡啶基)甲基苯基、或(吡咯基)甲基苯基、或硫雜環戊二烯。

【0022】 至少一個實施例提供一種包含式2化合物之組合物。在至少一個實施例中，該組合物係醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及式2化合物。

【0023】 至少一個實施例提供一種抑制組織蛋白去甲基酶的方法，該方法包括使組織蛋白去甲基酶與式2化合物或包含式2化合物之組合物相接觸。

【0024】 至少一個實施例提供一種治療有需要的個體的癌症的方法，該方法包括向個體施用包含式2化合物之醫藥組合物。另一個實施例提供式2化合物在用於治療癌症或腫瘤疾病之藥物方面的用途。

【0025】 至少一個實施例提供一種具有式3結構之化合物：



其中式3化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；

R⁶ 係 X - Y，其中

X 係 鍵、O、S、N(R)、C(O)、N(R)C(O)、C(O)N(R)、或任意經取代的 C₁-C₃ 烷基，

其中 R 係 氫或任意經取代的烷基，以及

Y 係任意經取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；以及

R⁵、R⁷、及 R⁸ 各自獨立地選自 氫、鹵素、羥基、氰基、或 N(R¹)(R²)，或任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烯基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₇ 碳環基、C₃-C₇ 碳環氧基、C₄-C₁₂ 碳環烷基、C₄-C₁₂ 碳環烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳氧基、C₆-C₁₀ 芳基-S、C₆-C₁₀ 芳基-SO₂、C₇-C₁₄ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、或雜芳基-S，其中

R¹ 係 氫或任意經取代的烷基，以及

R^2 係任意經取代的烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烷基烷基、芳基-CO、雜芳基-CO、環烷基-CO、或烷基-CO。

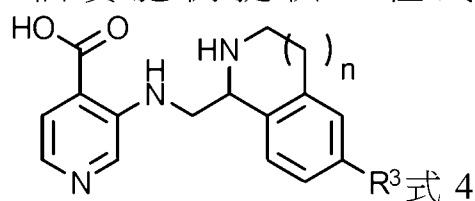
【0026】 在式3化合物之一個實施例中， n 係0。在式3化合物之一個實施例中， n 係1。在式3化合物之一個實施例中， R^5 、 R^7 、及 R^8 各者係氫。

【0027】 至少一個實施例提供一種包含式3化合物之組合物。在至少一個實施例中，包含式3化合物之組合物係醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0028】 至少一個實施例提供一種抑制組織蛋白去甲基酶的方法，該方法包括使組織蛋白去甲基酶與式3化合物或可為醫藥組合物的包含式3之組合物相接觸。

【0029】 至少一個實施例提供一種治療有需要的個體的癌症的方法，該方法包括向個體施用包含式3化合物之醫藥組合物。另一個實施例提供式3化合物在用於治療癌症或腫瘤疾病之藥物方面的用途。

【0030】 至少一個實施例提供一種式4化合物：



其中式4化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係0、1、或2；以及

R^3 係 $N(R)(R^9)$ 、 $N(R)C(O)$ 、 $C(O)N(R)$ 、或任意經取代的 C_3-C_7 碳環基、 C_3-C_7 碳環氧基、 C_4-C_{12} 碳環烷基、 C_4-C_{12} 碳環烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 C_6-C_{10} 芳基-S、 C_6-C_{10} 芳基-SO₂、 C_7-C_{14} 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、或雜芳基-S，其中

R 係氫或任意經取代的 C_1-C_6 烷基，以及

R^9 係任意經取代的 C_3-C_7 碳環基、 C_3-C_7 碳環氧基、 C_4-C_{12} 碳環烷基、 C_4-C_{12} 碳環烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 C_6-C_{10} 芳基-S、 C_7-C_{14} 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基-SO₂、或雜芳基-S。

【0031】 在式4化合物之一個實施例中， n 係0。在式4化合物之一個實施例中， n 係1。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ 。在式4化合物之一個實施例中， R 係甲基。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ，其中 R 係甲基，且 R^9 係任意經取代的烷基苯基或鹵烷氧基苯基。在式4化合物之一個實施例中， R^9 係甲苯基(methylphenyl)(甲苯基(tolyl))或異丙苯基。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ，其中 R 係甲基，且 R^9 係任意經取代的甲苯基。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ，其中 R 係甲基，且 R^9

係異丙苯基。在式4化合物之一個實施例中， R^9 係三氟乙氧基苯基。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的 C_6-C_{10} 芳基。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的甲苯基。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的環烷氧基苯基。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的 C_4-C_{12} 碳環烷氧基。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係環烷氧基甲苯基。在式4化合物之一個實施例中， R^3 係(環丙基甲氧基)甲苯基。

【0032】 至少一個實施例提供一種包含式4化合物之組合物。在至少一個實施例中，該組合物係包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及式4化合物之醫藥組合物。

【0033】 至少一個實施例提供一種抑制組織蛋白去甲基酶的方法，該方法包括使組織蛋白去甲基酶與式4化合物或包含式4化合物之組合物相接觸。

【0034】 至少一個實施例提供一種治療有需要的個體的癌症的方法，該方法包括向個體施用包含式4化合物之醫藥組合物。另一實施例提供式4化合物在用於治療癌症或腫瘤疾病之藥物方面的用途。

【圖式簡單說明】

【0035】 無

【實施方式】

【0036】 應理解此發明不限於本文所述的特定方法論、方案、及試劑、等等，並因此可變化。本文所使用的術語係僅出於描述特定實施例之目的，並且不意欲限制本發明的範疇，本發明的範疇僅由申請專利範圍限定。

【0037】 所提及的全部專利及其他出版物是出於描述及揭示目的而以引用方式併入本文的，例如此類出版物中所述的方法論可與本發明結合使用，但並不提供與本文所提出之彼等不一致的術語定義。此等出版物僅提供其在本申請案之申請日之前的揭示內容。就此而言不應將任何內容視為承認由於先前發明或任何其他原因而使本發明人無權早於前述揭示內容日期。關於日期之全部聲明或關於此等文獻內容之陳述係基於申請人可獲得之資訊，並且不構成對該等文獻之日期及內容正確性的任何承認。

【0038】 如本文及在申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個提及物，除非本文另外明確指出。術語「或(or)」係包含性的，除非（例如）用「...中之任一個(either)」修飾。因此，除非本文另外指出，詞語「或(or)」意謂特定清單之成員及彼清單的成員的任何可選組合。在此說明書全文中，除非另外指出，「包含」及「包括(comprise/comprises/comprising)」係包含性而非排他性地使用，使得陳述之整數或整數群組可包括一或更多其他未陳述之整數或整數群組。

【0039】 當指數值或數值範圍時，術語「約」意謂該數值或數值範圍指在實驗變異性內（或在統計實驗誤差內）之近似值，並且因此該數值或數值範圍可變化。「約」一般指指定值的 $\pm 1\%$ ，但可允許指定值的 $\pm 5\%$ 或 $\pm 10\%$ ，如為本領域一般技藝人士在相關內容中所接受的一般。由此，本文所使用的表達量或反應條件的數值應理解為在全部實例中由術語「約」所修飾，除非有相反陳述。當本文使用範圍是關於物理性質（諸如分子量）或化學性質（諸如化學式）時，意欲包括範圍之全部組合或子組合及其中的特定實施例。

定義

【0040】 如在說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非另外說明，以下術語具有以下指定含義：

【0041】 「胺基」指 $-NH_2$ 基。

【0042】 「氰基」指 $-CN$ 基。

【0043】 「硝基」指 $-NO_2$ 基。

【0044】 「氧雜」指 $-O-$ 基。

【0045】 「側氧基 (oxo)」指 $=O$ 基。

【0046】 「硫酮基 (thioxo)」指 $=S$ 基。

【0047】 「亞胺基」指 $=N-H$ 基。

【0048】 「肟基」指 $=N-OH$ 基。

【0049】 「胼基」指 $=N-NH_2$ 基。

【0050】 「烷基」指僅由碳和氫原子組成，不含有不飽和度，並且通常具有一至十五個碳原子（例如， C_1-C_{15}

烷基)的直鏈或支鏈烴鏈基。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如， $C_1 - C_{13}$ 烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如， $C_1 - C_8$ 烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如， $C_1 - C_5$ 烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如， $C_1 - C_4$ 烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例如， $C_1 - C_3$ 烷基)(亦即，甲基、乙基、或丙基)。在其他實施例中，烷基包含一至二個碳原子(例如， $C_1 - C_2$ 烷基)(亦即，甲基或乙基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如， C_1 烷基)(甲基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如， $C_5 - C_{15}$ 烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如， $C_5 - C_8$ 烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(例如， $C_2 - C_5$ 烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至十個碳原子(例如， $C_2 - C_{10}$ 烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如， $C_3 - C_5$ 烷基)。在其他實施例中，烷基選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、1-戊基(正戊基)。該烷基係藉由單鍵附接至分子之剩餘部分。除非另外說明，烷基可由以下取代基中的一或多個取代(亦即，任意取代)：鹵基、氰基、胺基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 OR^a 、 SR^a 、 $OC(O)-R^a$ 、 $N(R^a)_2$ 、

$C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(O)R^a$ 、 $N(R^a)S(O)_tR^a$ 、 $S(O)_tOR^a$ 、 $S(O)_tR^a$ 、或 $S(O)_tN(R^a)_2$ ，其中各 t 獨立地係 1 或 2，且各 R^a 獨立地表示氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳烷基。

【0051】「烯基」指僅由碳和氫原子組成，含有至少一個碳-碳雙鍵 ($C=C$)，並且具有二至十二個碳原子的直鏈或支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子（亦即， C_2-C_8 烯基）。在其他實施例中，烯基包含二至四個碳原子（亦即， C_2-C_4 烯基）。烯基係通常藉由單鍵附接至分子之剩餘部分，例如，乙烯基 (ethenyl)（亦即，乙烯基 (vinyl)）、丙-1-烯基（亦即，丙烯基）、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、及類似者。除非本文另外說明，烯基係由以下取代基中的一或多個任意取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 OR^a 、 SR^a 、 $OC(O)-R^a$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(O)R^a$ 、 $N(R^a)S(O)_tR^a$ 、 $S(O)_tOR^a$ 、 $S(O)_tR^a$ 、或 $S(O)_tN(R^a)_2$ ，其中各 t 獨立地係 1 或 2，且各 R^a 獨立地表示氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳烷基。

【0052】 「炔基」指僅由碳和氫原子組成，含有至少一個碳-碳三鍵 ($C \equiv C$)，具有二至十二個碳原子（亦即， $C_2 - C_{12}$ 炔基）的直鏈或支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子（亦即， $C_2 - C_8$ 炔基）。在其他實施例中，炔基具有二至四個碳原子（亦即， $C_2 - C_4$ 炔基）。炔基係通常藉由單鍵附接至分子之剩餘部分，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、及類似者。除非本文另外說明，炔基係由一或多個以下取代基任意取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 OR^a 、 SR^a 、 $OC(O)-R^a$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(O)R^a$ 、 $N(R^a)S(O)_tR^a$ 、 $S(O)_tOR^a$ 、 $S(O)_tR^a$ 、或 $S(O)_tN(R^a)_2$ ，其中各 t 獨立地係 1 或 2，且各 R^a 獨立地表示氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳烷基。

【0053】 「芳基」指藉由自環碳原子移除氫原子而由芳族單環或多環烴環體系衍生之基團。該芳族單環或多環烴環體系僅含有氫及五至八個碳原子之碳，其中在該環體系中該等環之至少一個係完全不飽和的，亦即，其含有根據休克耳 (Hückel) 理論之環狀、非定域之 $(4n+2)\pi$ -電子體系。芳基自其衍生之環體系包括但不限於諸如以下之基團：苯基、萘基、茛滿基、茛基、蒽滿基、及蒽基。除非本文另外特別地說明，術語「芳基」或前綴「芳 (ar-)」

(諸如在「芳烷基」中)意欲包括由一或多個取代基任意取代之芳基，該等取代基獨立地選自烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、或任意經取代的芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、碳環基、碳環烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，或 R^b-OR^a 、 $R^b-OC(O)-R^a$ 、 $R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $R^b-N(R^a)_2$ 、 $R^b-C(O)R^a$ 、 $R^b-C(O)OR^a$ 、 $R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ 、 $R^b-S(O)_tR^a$ 、 $R^b-S(O)_tOR^a$ 、或 $R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ ，其中各 t 獨立地係1或2，各 R^a 獨立地表示氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(任意由一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳基烷基，且各 R^b 獨立地表示直接鍵、或者直鏈或支鏈烷基或烯基鏈，且 R^c 係直鏈或支鏈烷基或烷基，並且其中上述取代基各者可經取代，除非另外指出。

【0054】 「芳烷基」指式 R^c -芳基之基團，其中 R^c 係如上定義之烷基，例如，甲基、乙基、支鏈或直鏈、及類似者。該芳烷基之烷基部分係如上文針對烷基鏈所述任意取代。該芳烷基之芳基部分係如上文針對芳基所述任意取代。

【0055】 「芳烯基」指式 R^d -芳基之基團，其中 R^d 係如上文定義之烯基。該芳烯基之芳基部分係如上文針對芳基

所述任意取代。該芳烯基之烯基鏈部分係如上文針對烯基定義任意取代。

【0056】 「芳炔基」指式 R° -芳基之基團，其中 R° 係如上文定義之炔基。該芳炔基之芳基部分係如上文針對芳基所述任意取代。該芳炔基之炔基部分係如上文針對炔基定義任意取代。

【0057】 「芳烷氧基」指式 $O-R^{\circ}$ -芳基之經由氧原子鏈接之基團，其中 R° 係如上文定義之烷基，例如，甲基、乙基、直鏈或支鏈烷基鏈、及類似者。該芳烷氧基之烷基部分係如上文針對烷基所述任意取代。該芳烷氧基之芳基部分係如上文針對芳基所述任意取代。

【0058】 「碳環基」指僅由碳和氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其可包括稠環或橋環體系，具有三至十五個碳原子。在某些實施例中，碳環基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，碳環基包含五至七個碳原子。該碳環基係藉由單鍵附接至分子之剩餘部分。碳環基可係飽和的，（亦即，僅含有單個 C-C 鍵）或不飽和的（亦即，含有一或更多個雙鍵或三鍵）。完全飽和之碳環基亦被稱為「環烷基」。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。不飽和碳環基亦被稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、及環辛烯基。多環碳環基包括例如金剛烷基、降莰基（亦即，雙環(2.2.1)庚烷基）、降莰烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環(2.2.1)庚烷基、

及類似者。除非本文另外說明，「碳環基」包括由一或更多個取代基任意取代之碳環基，該等取代基獨立地選自烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、或任意經取代的芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、碳環基、碳環烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基、或 $R^b - OR^a$ 、 $R^b - OC(O) - R^a$ 、 $R^b - OC(O) - OR^a$ 、 $R^b - OC(O) - N(R^a)_2$ 、 $R^b - N(R^a)_2$ 、 $R^b - C(O)R^a$ 、 $R^b - C(O)OR^a$ 、 $R^b - C(O)N(R^a)_2$ 、 $R^b - O - R^c - C(O)N(R^a)_2$ 、 $R^b - N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $R^b - N(R^a)C(O)R^a$ 、 $R^b - N(R^a)S(O)_tR^a$ 、 $R^b - S(O)_tR^a$ 、 $R^b - S(O)_tOR^a$ 、或 $R^b - S(O)_tN(R^a)_2$ ，其中各 t 獨立地係 1 或 2，其中各 R^a 獨立地表示氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳基烷基，並且其中各 R^b 獨立地表示直接鍵、或者直鍵或支鏈烷基或烯基鍵，且 R^c 係直鍵或支鏈烷基或烯基鍵，並且其中上述取代基各者可經取代，除非另外指明。

【0059】 「碳環烷基」指式 R^c -碳環基之基團，其中 R^c 係如上文定義之烷基鍵。烷基鍵及碳環基係如上文定義任意取代。

【0060】 「碳環烷氧基」指式 $-O-R^c$ -碳環基之經由氧原子鍵接之基團，其中 R^c 係如上文定義之烷基鍵。烷基鍵及碳環基係如上文定義任意取代。

【0061】 「鹵基」或「鹵素」指溴基、氯基、氟基、或碘基取代基。

【0062】 「氟烷基」指如上文定義之烷基（由一或更多個氟基取代，如上文定義），例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、及類似者。該氟烷基之烷基部分可係如上文針對烷基定義任意取代。

【0063】 「雜環基」指穩定的三至八員非芳香環基團，其包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧、及硫之雜原子（亦即，與碳不同之原子）。除非另外說明，雜環基通常係單環、雙環、三環、或四環環體系，其可包括稠環或橋環體系。在雜環基中之雜原子可任意氧化。一或更多個氮原子（若存在）任意季銨化。雜環基可係部分或完全飽和的。雜環基可經由該（等）環之任何原子附接至分子之剩餘部分。此等雜環基之實例包括但不限於二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異四氫噻唑基、異噁唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啉基、哌嗪基(piperazinyl)、4-哌啉酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、奎寧環基(quinuclidinyl)、四氫噻唑基、四氫呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氫-哌喃基、硫代嗎啉基、硫雜嗎啉基、1-側氧基-硫代-嗎啉基、及1,1-二氧硫代嗎啉基。

【0064】 除非另外說明，術語「雜環基」包括由一或更多個取代基任意取代之如上文定義之雜環基，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、任意經取代的芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、碳環基、碳環烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基、或 $R^b - OR^a$ 、 $R^b - OC(O) - R^a$ 、 $R^b - OC(O) - OR^a$ 、 $R^b - OC(O) - N(R^a)_2$ 、 $R^b - N(R^a)_2$ 、 $R^b - C(O)R^a$ 、 $R^b - C(O)OR^a$ 、 $R^b - C(O)N(R^a)_2$ 、 $R^b - O - R^c C(O)N(R^a)_2$ 、 $R^b - N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $R^b - N(R^a)C(O)R^a$ 、 $R^b - N(R^a)S(O)_t R^a$ 、 $R^b - S(O)_t R^a$ 、 $R^b - S(O)_t OR^a$ 、或 $R^b - S(O)_t N(R^a)_2$ ，其中各 t 獨立地係 1 或 2，其中各 R^a 獨立地表示氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳烷基，並且各 R^b 獨立地表示直接鍵或者直鏈或支鏈烷基或烯基鏈，且其中 R^c 係直鏈或支鏈烷基或烯基鏈，並且其中上述取代基各者係未經取代的，除非另外指明。

【0065】 「*N*-雜環基」或「*N*-附接之雜環基」指如上文定義含有至少一個氮之雜環基，並且其中該雜環基至分子之剩餘部分之附接點係經由在雜環基中之氮原子。*N*-雜環基係如上文針對雜環基所述任意取代。此等 *N*-雜環基之實例包括 1-嗎啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯啶基、吡啶基、咪啶基、咪唑基、及咪唑啶基。

【0066】 「C-雜環基」或「C-附接之雜環基」指如上文定義含有至少一個雜原子之雜環基並且其中該雜環基至分子之剩餘部分之附接點係經由在雜環基中之碳原子。C-雜環基係如上文針對雜環基所述任意取代。此類C-雜環基之實例包括2-嗎啉基、2-或3-或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-吡咯啶基或3-吡咯啶基、及類似者。

【0067】 「雜環烷基」指式 R^c -雜環基之基團，其中 R^c 表示如上文定義之烷基。若該雜環基係含氮之雜環基，則該雜環基係任意於氮原子處附接至烷基。該雜環烷基之烷基係如上文針對烷基定義任意取代。該雜環烷基之雜環基部分係如上文針對雜環基定義任意取代。

【0068】 「雜環烷氧基」指式 $O-R^c$ -雜環基之經由氧原子鏈接之基團，其中 R^c 係如上文定義之烷基鏈。若該雜環基係含氮之雜環基，則該雜環基係任意於氮原子處附接至烷基。該雜環烷氧基之烷基係如上文針對烷基定義任意取代。該雜環烷氧基之雜環基部分係如上文針對雜環基定義任意取代。

【0069】 「雜芳基」指由三至八員芳香環基團衍生之基團，其包含二至十七個碳原子及一至六個雜原子，該等雜原子通常為氮、氧、或硫。雜芳基可係單環、雙環、三環或四環環體系，其中在該環體系中該等環之至少一個係完全不飽和的，亦即，其含有根據休克耳理論之環狀、非定域 $(4n+2)\pi$ -電子體系。雜芳基包括稠環或橋環體系。在該雜芳基中之雜原子任意氧化。一或更多個氮原子（若存

在)任意季銨化。該雜芳基係經由該(等)環之任何原子附接至分子之剩餘部分。示例性雜芳基包括氮雜卓基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻-唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧雜環庚三烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并二氧嗪基(benzodioxinyl)、苯并哌喃基、苯并-哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃基、噌啉基(cinnolinyl)、環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫-苯并[h]喹啉基、5,6-二氫苯并[h]噌啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并-[1,2-c]嗒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嗒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡唑基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異喹啉基、異噻啉基、異噻啉基、異噻啉基、5,8-亞甲基-5,6,7,8-四氫喹啉基、蔡啶基(naphthyridinyl)、1,6-蔡啶酮基、噁二唑基、2-側氧基氮雜卓基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹啉基、1-苯基

- 1 **H**-吡咯基、啡嗪基、吩噻嗪基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基 (phenoxazinyl)、呔嗪基、喋啶基、嘌吟基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹噁啉基 (quinoxaliny1)、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并-[4,5]噻吩并-[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]嗒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并-[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、及苯硫基（亦即，噻吩基）。除非本文另外說明，術語「雜芳基」包括由一或更多個取代基任意取代之如上文定義之雜芳基，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、任意經取代的芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、碳環基、碳環烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基、或 R^b-OR^a 、 $R^b-OC(O)-R^a$ 、 $R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $R^b-N(R^a)_2$ 、 $R^b-C(O)R^a$ 、 $R^b-C(O)OR^a$ 、 $R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ 、 $R^b-S(O)_tR^a$ 、 $R^b-S(O)_tOR^a$ 、或 $R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ ，其中各 t 獨立地係 1 或 2，其中各 R^a 獨立地表示氫、烷基、

氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基或雜芳烷基，並且其中各 R^b 獨立地表示直接鍵或直鏈或支鏈烷基或烯基，且其中 R^c 表示直鏈或支鏈烷基或烯基，並且其中除非另外指明，上述取代基各者可係經取代的。

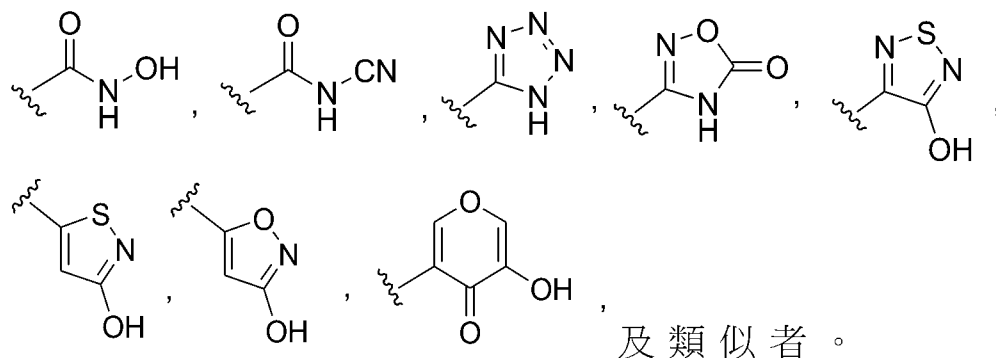
【0070】 「*N*-雜芳基」指如含有至少一個氮之上文定義之雜芳基並且其中該雜芳基至分子之剩餘部分之附接點係經由在雜芳基中之氮原子。*N*-雜芳基係如上文針對雜芳基所述任意取代。

【0071】 「*C*-雜芳基」指如上文定義之雜芳基並且其中該雜芳基至分子之剩餘部分之附接點係經由在雜芳基中之碳原子。*C*-雜芳基係如上文針對雜芳基所述任意取代。

【0072】 「雜芳烷基」指式 R^c -雜芳基之基團，其中 R^c 係如上文定義之烷基。若該雜芳基係含氮之雜芳基，則該雜芳基係任意於氮原子處附接至烷基。該雜芳烷基之烷基係如上文針對烷基鏈所述任意取代。該雜芳烷基之雜芳基部分係如上文針對雜芳基定義任意取代。

【0073】 「雜芳烷氧基」指式 $O-R^c$ -雜芳基之經由氧原子鏈接之基團，其中 R^c 係如上文定義之烷基。若該雜芳基係含 *N* 之雜芳基，則該雜芳基係任意於 *N* 原子處附接至烷基。該雜芳烷氧基之烷基係如上文針對烷基鏈定義任意取代。該雜芳烷氧基之雜芳基部分係如上文針對雜芳基定義任意取代。

【0074】 如上文所使用，「羧酸生物類性體」指呈現與羧酸部分相似之物理、生物或化學性質之官能基或部分。羧酸生物類性體之實例包括但不限於

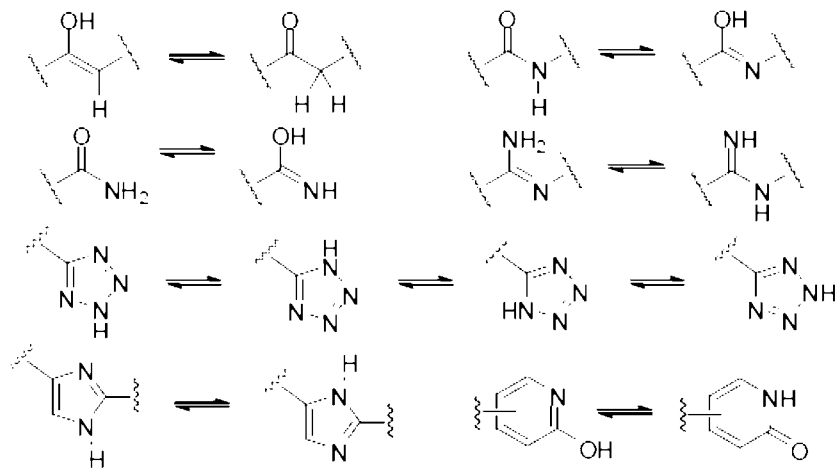


【0075】 本文所述之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)，在一些實例中含有一或更多個不對稱中心並且因此產生鏡像異構物、非鏡像異構物、及關於絕對立體化學定義為(*R*)或(*S*)的其他立體異構形式。當本文所述之化合物含有烯類雙鍵或其他幾何不對稱中心時，此等化合物包括*E*和*Z*幾何異構物二者(例如，順式或反式)，除非另外說明；同樣，所有可能的異構物以及其消旋或光學純形式、及全部互變異構形式係包括在本案實施例之化合物中，除非另外說明。術語「幾何異構物」指烯烴雙鍵之*E*或*Z*幾何異構物(例如，順式或反式)。術語「位置異構物」指圍繞中心環之結構異構物，諸如圍繞苯環之鄰位、間位、及對位異構物。

【0076】 「立體異構物」指由相同鍵鏈接之相同原子構成但具有不可互換的不同三維結構之化合物。本文所提供之論述涵蓋了各種立體異構物及其混合物，並且包括「鏡

像異構物」，其指其分子結構係互相為不可重疊之鏡像的兩個立體異構物。

【0077】 「互變異構物」指其中從分子之一個原子向同一分子之另一個原子之質子移位係可能的分子。本文所提及之化合物可在某些實施例中作為互變異構物存在。在其中互變異構化係可能的情況下，互變異構物之化學平衡將存在。互變異構物之精確比例取決於若干因素，包括物理狀態、溫度、溶劑、及 pH。互變異構平衡之一些實例包括：



【0078】 「任意」或「任意地」意謂隨後描述之事件或情況可或可不出現並且該描述包括該事件或情況出現時之實例及該事件或情況不出現時之實例。例如，「任意經取代的芳基」意謂該芳基可或可不經取代並且該描述包括經取代的芳基及不具有取代基之芳基二者。一般而言如本文所使用，在部分、基團、或取代基之清單中，「任意經取代」之第一種情況適用於該清單之全部成員，如同該用語重複用於各成員。由此，「任意經取代的苯或羥基喹啉」

應理解為意謂「任意經取代的苯或任意經取代的羥基喹啉」。

【0079】 本文所述之化合物中任一者之「醫藥學上可接受之鹽」包括任何及全部醫藥學上適宜之鹽形式。此等醫藥學上可接受之鹽係醫藥學上可接受之酸加成鹽或醫藥學上可接受之鹼加成鹽。用於製備及選擇經取代的吡啶和嗒嗪衍生物之醫藥學上的鹽之參考標準係在本領域中已知。參看例如 Stahl & Wermuth, HANDBOOK PHARM. SALTS (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002) ; Berge 等人, *Pharmaceutical Salts*, 66 J. Pharm. Sci. 1-19 (1997)。

【0080】 「醫藥學上可接受之酸加成鹽」保留了游離鹼之期望生物有效性及性質，並且通常由無機酸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸、及類似者形成。此等鹽包括例如由有機酸如脂肪族單羧酸及二羧酸、苯基取代的烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂肪族及芳族磺酸、等等形成之鹽；並且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、及類似者。示例性鹽因此包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化

物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯代苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、酞酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、及類似者。此等鹽亦包括胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽、及半乳糖醛酸鹽。鹼性化合物之酸加成鹽可藉由根據在本領域中一般技藝人士所熟知之方法及技術，使游離鹼形式與充分量之期望酸相接觸以產生該鹽來製備。參看 *Berge* 等人，1997。

【0081】 「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」保留了游離酸之期望生物有效性及性質，並且由將無機鹼或有機鹼加成至游離酸來製備。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由金屬或胺（諸如鹼金屬及鹼土金屬、或有機胺）形成。由無機鹼衍生之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽、及類似者。由有機鹼衍生之鹽包括初級胺、二級胺、及三級胺、取代胺（包括天然存在之取代胺）、環胺、及鹼性離子交換樹脂之鹽，例如，異丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、*N,N*-二苄基乙二胺、氯代普魯卡因、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、乙二苯胺、*N*-甲基-葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、

N-乙基-哌啶、聚胺樹脂及類似者。參看 Berge 等人，1997。

【0082】術語「治療(treatment/treating)」、「減輕」、「或「緩解」在本文至可交換使用，並且指用於獲得有益或期望結果（包括但不限於治療益處或預防益處）之途徑。「治療(therapeutic)益處」意謂根除或緩解所治療之潛在疾病。此外，治療益處係經由以下方式來達成：根除或緩解與潛在疾病相關之一或多種生理症狀，使得觀察到患者改善，儘管患者仍可患有潛在疾病。針對預防益處而言，可將組合物施用處具有發展出特定疾病之風險的患者，或施用於報告有疾病之一或多種生理症狀之患者，儘管此疾病之診斷可能尚未完成。

【0083】「前藥」指可以在生理狀況下或藉由溶劑分解轉化為本文所述之生物活性化合物之化合物。因此，術語「前藥」指醫藥學上可接受之生物活性化合物之前驅物。當向個體施用時前藥可係惰性的，但在體內轉化為活性化合物，例如，藉由水解。前藥化合物可在哺乳動物有機體內提供溶解度、組織相容性、或延遲釋放之優點，參看例如 Bundgard, DESIGN OF PRODRUGS, 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam, 1985); Higuchi & Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, 14 A.C.S. Symposium Series in BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN (Pergamon Press, 1987)。

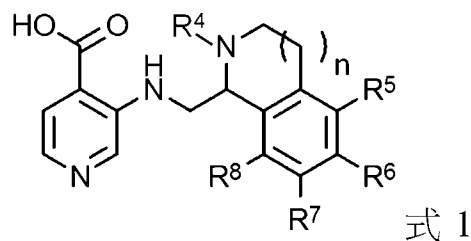
【0084】術語「前藥」亦包括當將此前藥施用於哺乳動物個體時在體內釋放活性化合物的任何共價鍵接之載劑。如本文所述之活性化合物之前藥可藉由修飾在活性化合物中存在之官能基來製備，此修飾方式使修飾物在常規操作中或在體內裂解為活性親體化合物。前藥包括包含鍵接至任何基團之羥基、胺基或巯基之化合物，當將活性化合物之前藥施用於哺乳動物個體時，此等化合物裂解以分別形成游離羥基、游離胺基、或游離巯基。前藥之實例包括活性化合物中之醇或胺官能基之乙酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽衍生物。

【0085】貫穿在此說明書中及在申請專利範圍中對本案實施例之論述，提及式1、式2、式3、式4之化合物，本文所述或由本文實施例提供之化合物及類似者包括（以此併入方式，除非本文另外說明）：其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、前藥、水合物、溶劑合物、或N-氧化物。由此，例如，提及「式1化合物」通常涵蓋「式1化合物或其立體異構物或其醫藥學上可接受之鹽」，除非本文另外需要。

經取代的吡啶衍生化合物

【0086】本文所述之經取代的吡啶衍生化合物之實施例抑制至少一種組織蛋白去甲基酶。此等化合物及包含此等化合物之組合物係用於治療癌症及腫瘤疾病。例如，本文所述之化合物之實施例係用於治療前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、或黑色素瘤、及類似者。

【0087】 至少一個實施例提供一種具有式1結構之化合物：



其中式1化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；

R^4 係氫或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；

R^6 係氫或 $X - Y$ ，其中

X 係鍵、 O 、 S 、 $N(R)$ 、 $C(O)$ 、 $N(R)C(O)$ 、 $C(O)N(R)$ 、或任意經取代的 $C_1 - C_3$ 烷基，

其中 R 係氫或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基，以及
 Y 係任意經取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；以及

R^5 、 R^7 、及 R^8 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、氰基、 $N(R^1)(R^2)$ 、或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 炔基、 $C_1 - C_6$ 烯基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- S 、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- SO_2 、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜芳基- S ，其中

R^1 係氫或任意經取代的烷基，以及

R^2 係任意經取代的烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、烷基烷氧基、雜芳烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基烷基、芳基-CO、雜芳基-CO、環烷基-CO、或烷基-CO。

【0088】 在式1化合物之至少一個實施例中， n 係0。在式1化合物之至少一個實施例中， n 係1。在式1化合物之至少一個實施例中， n 係0。在式1化合物之至少一個實施例中， n 係2。

【0089】 至少一個實施例提供一種式1化合物，其中 R^4 係任意經取代的 C_1 - C_6 烷基。在式1化合物之至少一個實施例中， R^4 係甲基。

【0090】 在式1化合物之至少一個實施例中， R^5 、 R^7 、及 R^8 各者係氫。另一個實施例提供式1化合物，其中各個 R^5 、 R^7 、及 R^8 獨立地係氫或鹵素。

【0091】 另一個實施例提供式1化合物，其中 X 係鍵。另一個實施例提供式1化合物，其中 X 係O。另一個實施例提供式1化合物，其中 X 係S。另一個實施例提供式1化合物，其中 X 係 $N(R)$ 。另一個實施例提供式1化合物，其中 X 係 $C(O)$ 。另一個實施例提供式1化合物，其中 X 係 $N(R)C(O)$ 。另一個實施例提供式1化合物，其中 X 係 $C(O)N(R)$ 。另一個實施例提供式1化合物，其中 X 係任意經取代的 C_1 - C_3 烷基。

【0092】 至少一個實施例提供式1化合物，其中 R 係氫。另一個實施例提供式1化合物，其中 R 係任意經取代的

$C_1 - C_6$ 烷基。另一個實施例提供式 1 化合物，其中 R 係甲基。

【0093】 另一個實施例提供式 1 化合物，其中 Y 係任意經取代的烷基。另一個實施例提供式 1 化合物，其中 Y 係任意經取代的環烷基。另一個實施例提供式 1 化合物，其中 Y 係任意經取代的雜環基。另一個實施例提供式 1 化合物，其中 Y 係任意經取代的芳基。另一個實施例提供式 1 化合物，其中 Y 係任意經取代的雜芳基。

【0094】 在式 1 化合物之至少一個實施例中，Y 係 $N(R^1)(R^2)$ 。在式 1 化合物之至少一個實施例中，X 係鍵，且 Y 係 $N(R^1)(R^2)$ 。

【0095】 至少一個實施例提供式 1 化合物，其中 R^1 係氫。另一個實施例提供式 1 化合物，其中 R^1 係任意經取代的烷基。另一個實施例提供式 1 化合物，其中 R^1 係甲基。在式 1 化合物之至少一個實施例中，X 係鍵，且 Y 係 $N(R^1)(R^2)$ ，其中 R^1 係甲基及 R^2 係經取代的芳基。

【0096】 在化合物式 1 之特定實施例中，n 係 0， R^4 係甲基，且 R^5 、 R^7 、及 R^8 各者係氫。在化合物式 1 之一些實施例中，n 係 1， R^4 係甲基，且 R^5 、 R^7 、及 R^8 各者係氫。在式 1 化合物之特定實施例中，n 係 0； R^4 係甲基； R^5 、 R^7 、及 R^8 各者係氫；且 R^6 係 X-Y，其中 X 係鍵，且 Y 係 (a) $N(R)(R^9)$ ，其中 R 係甲基且 R^9 係任意經取代的芳基或雜環基，或 (b) 任意經取代的芳基、雜環基、芳氧基、或芳基-S。在一個特定實施例中，其中 Y 係

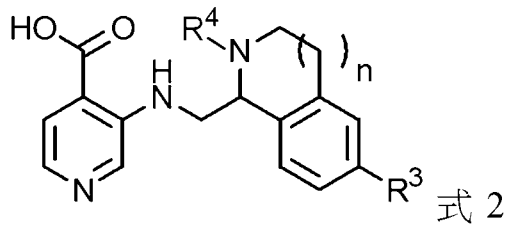
(N(R¹)(R⁹))，R 係甲基且 R⁹ 係甲苯基。甲苯基可係例如對甲苯基或鄰甲苯基。在化合物式 1 之其他特定實施例中，n 係 1；R⁴ 係氫；R⁵、R⁷、及 R⁸ 各者係氫；以及 R⁶ 係 X-Y，其中 X 係鍵且 Y 係 (a) N(R)(R⁹)，其中 R¹ 係甲基及 R⁹ 係任意經取代的芳基或雜環基，或 (b) 任意經取代的芳基、雜環基、芳氧基、或芳基-S。

【0097】 本實施例之一個態樣提供一種包含式 1 化合物之組合物。在至少一個實施例中，該組合物係包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及式 1 化合物之醫藥組合物。

【0098】 本實施例之另一個態樣提供一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，該方法包括使組織蛋白去甲基酶與式 1 化合物或包含式 1 化合物之組合物相接觸。

【0099】 本實施例之另一個態樣提供一種治療有需要的個體的癌症之方法，該方法包括向個體施用包含式 1 化合物之醫藥組合物。相關實施例提供一種治療有需要的個體的癌症之方法，該方法包括向個體施用包含式 1 化合物之醫藥組合物。

【0100】 至少一個實施例提供一種式 2 化合物：



其中式 2 化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；

R^4 係氫或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；以及

R^3 係 $N(R)(R^9)$ 、 $N(R)C(O)$ 、 $C(O)N(R)$ 、或任意經取代的 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-S、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-SO₂、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜芳基-S，其中

R 係氫或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基，以及

R^9 係任意經取代的 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-S、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-SO₂、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜芳基-S。

【0101】 在式2化合物之至少一個實施例中， n 係 0。在式2化合物之至少一個實施例中， n 係 1。

【0102】 在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係甲基。在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係 H。在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係 C_2 烷基。在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係 C_3 烷基。在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係 C_4 烷基。

【0103】在式2化合物之至少一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ 。在式2化合物之至少一個實施例中，其中 R^3 係 $N(R)(R^9)$ ， R 及 R^4 獨立地係H或甲基。

【0104】在式2化合物之一些實施例中， R^9 係任意經取代的鹵芳基，諸如氯苯基、氟苯基、二氟苯基、或氟氯苯基。在此等實施例中的一些實施例中， R 及 R^4 可獨立地選自氫或甲基。

【0105】在式2化合物之一些實施例中， R^9 係任意經取代的烷芳基，諸如甲苯基(methylphenyl)（「甲苯基(tolyl)」）、乙苯基（諸如2-乙苯基）、正丙苯基（諸如4-正丙苯基）、異丙苯基（諸如2-異丙苯基或4-異丙苯基）、戊苯基、己苯基、環己苯基、環丁基甲苯基、或環丙基甲苯基。在式2化合物之一些實施例中， R^9 係任意經取代的2-甲苯基（鄰甲苯基）、或4-甲苯基（對甲苯基）。在此等實施例中的一些實施例中， R 及 R^4 可獨立地選自氫或甲基。

【0106】在式2化合物之一些實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ，其中 R^9 係任意經取代的烷氧基苯基，諸如三氟乙氧基苯基。在式2化合物之一些實施例中， R^9 係任意經取代的三氟乙苯基或三氟乙氧基苯基，諸如三氟乙氧基-甲苯基或(三氟乙氧基)氟苯基。在此等實施例中， R 及 R^4 可獨立地選自氫或甲基。

【0107】 在一些其中 R^3 係 $N(R)(R^9)$ 的實施例中， R^9 係雜環芳基，諸如吡喃基苯基。在此等實施例中的一些實施例中， R 及 R^4 可獨立地選自氫或甲基。

【0108】 在式 2 化合物之至少一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ，其中 R 係甲基且 R^9 係丙苯基或異丙苯基。在式 2 化合物之實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ，其中 R 係甲基且 R^9 係三氟乙氧基苯基。在式 2 化合物之特定實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ， R 係甲基，且 R^9 係任意經取代的甲苯基。在式 2 之特定實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ， R 係甲基，且 R^9 係異丙苯基。在式 2 化合物之特定實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ， R 係甲基，且 R^9 係任意經取代的鹵苯基、烷基苯基、鹵烷基苯基、鹵(烷氧基)苯基、或鹵烷氧基苯基。在式 2 化合物之一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ， R 係甲基，且 R^9 係任意經取代的烷基苯基或鹵烷氧基苯基。在式 2 化合物之一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ， R 係甲基，且 R^9 係甲苯基。在式 2 之特定實施例中，甲苯基係對甲苯基或鄰甲苯基。在此等實施例中的一些實施例中， R 及 R^4 可獨立地係氫或甲基。

【0109】 在至少一個實施例中， R^3 係任意經取代的胺基苯基。例如，胺基可係 $N(R)_2$ ，其中 R 係甲基。在此等實施例中的一些實施例中， R 及 R^4 可獨立地係氫或甲基。

【0110】 在其中 R^3 係 $N(R)(R^9)$ 的式 2 化合物之特定實施例中， R^9 選自氯苯基、二氟苯基、氯代氟苯基、(三氟乙基)苯基、(三氟丙基)苯基、甲苯基

(methylphenyl) (甲苯基(tolyl))、二甲苯基、乙苯基、丙苯基、丁苯基、戊苯基、己苯基、(環丙基乙基)苯基、環丙苯基、環丁苯基、環戊苯基、環己苯基、(環丁基甲基)苯基、丙氧基苯基、(丙基甲氧基)苯基、(三氟乙氧基)苯基、(三氟乙氧基)氟苯基、(三氟乙氧基)二甲苯基、(丙氧基)甲苯基、(二氟甲氧基)甲苯基、(喹啉基)甲基-苯基、(二氫喹啉基)甲苯基、吡啶基苯基、二甲基胺基苯基、哌喃基苯基、甲基二氫苯并呋喃基、(吡啶基)甲苯基、(吡咯啉基)甲苯基、或硫雜環戊二烯。在此等實施例中的一些實施例中， R 及 R^4 可獨立地係氫或甲基。

【0111】 在其中 R^3 係 $N(R)(R^9)$ 的式 2 化合物之一些實施例中， R 係任意經取代的 C_2-C_4 烷基；例如 R 可係乙基、環丙基甲基、或三氟乙基。在式 2 化合物之此等實施例中， R^9 可係如上文針對式 2 化合物所述之任何取代基。例如，當 R^3 係 $N(R)(R^9)$ 且 R 係乙基、環丙基甲基或三氟乙基時， R^9 可係甲苯基。在此等實施例中的一些實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0112】 在式 2 化合物之至少一個實施例中， R^3 係任意經取代的芳基、烷基苯基、烷氧基苯基、環氧基苯基、芳氧基苯基、雜環基苯基、或雜環烷基苯基。在此等實施例中的一些實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0113】 例如，任意經取代的芳基可係任意經取代的鹵芳基，諸如任意經取代的氟苯基；或可係烷基芳基，諸如

任意經取代的甲苯基。在式2化合物之一些實施例中， R^3 係經取代的 C_6-C_{10} 芳基。在式2之一些實施例中， R^3 係任意經取代的單、雙、或三鹵苯基。在式2之一些實施例中， R^3 係任意經取代的氟苯基、二氟苯基（例如，2,4-二氟苯基）、氯氟苯基、或氯二氟苯基。在式2化合物之一個實施例中， R^3 係(甲氧基)氟苯基。在式2之一些實施例中， R^3 係任意經取代的鹵烷芳基，諸如(三氟乙基)甲苯基或(三氟乙基)二甲苯基。在式2之一個實施例中， R^3 係任意經取代的鹵烷氧基芳基，諸如(三氟乙氧基)甲苯基。在式2之一個實施例中， R^3 係(三氟乙氧基)-鹵苯基，諸如(三氟乙氧基)-氟苯基。在此等實施例中的一些實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0114】 在式2化合物之至少一個實施例中， R^3 係任意經取代的烷基苯基。在式2化合物之一些實施例中， R^3 係任意經取代的甲苯基（諸如2-甲苯基或4-甲苯基）或二甲苯基（諸如2,4-二甲苯基）。在式2化合物之至少一個實施例中， R^3 係乙苯基（諸如2-乙苯基或4-乙苯基）或丙苯基（諸如2-異或環丙苯基或4-異或環丙苯基）。在式2化合物之一些實施例中， R^3 係(異丙基)甲苯基或(正丙基)-甲苯基。在式2化合物之一些實施例中， R^3 係經取代的甲苯基，諸如(甲氧基)甲苯基、(乙氧基)甲苯基、(丙氧基)甲苯基、(異丙氧基)甲苯基、(三氟乙氧基)甲苯基、(苯氧基)甲苯基、(吡咯啶)甲苯基。在此等實施例中的一些實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0115】 在一些實施例中， R^3 係任意經取代的烷氧基苯基，諸如甲氧基-異丙苯基。在式2化合物之一個實施例中， R^3 係任意經取代的(環烷氧基)苯基。在式2化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的 C_4-C_{12} 碳環烷氧基，諸如(環烷氧基)甲苯基，諸如(環丙基甲氧基)甲苯基、(環丁基甲氧基)甲苯基、或(環戊基甲氧基)甲苯基。在式2化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的烷芳氧基芳基，諸如(甲基苯氧基)苯基。在此等實施例中的一些實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0116】 在式2之一些實施例中， R^3 係任意經取代的雜環烷基苯基，諸如(二氫喹啉基)甲苯基、或(吡咯啉基)甲苯基。在此等實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0117】 在式2之至少一個實施例中， R^3 係任意經取代的雜環基或雜芳基。在式2之一些實施例中， R^3 係任意經取代的苯硫基或硫雜環戊二烯、吡啶基、或喹啉基。經取代的吡啶基之示例性實施例係甲基吡啶基及二異喹啉基。在式2之一些實施例中， R^3 係任意經取代的二氫苯并呋喃基或甲基二氫苯并呋喃基。在此等實施例中的一些實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0118】 在式2之至少一個實施例中， R^3 係任意經取代的 C_6-C_{10} 芳氧基，諸如鹵苯氧基，例如氟苯氧基（例如，2-氟苯氧基或4-氟苯氧基）；或 C_6-C_{10} 烷基芳氧基，例如甲苯氧基。在此等實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0119】 在至少一個實施例中， R^3 係雜環基 - 或雜雙環基 - 甲苯基；例如喹啉甲苯基，特定言之 6 - (3,4 - 二氫喹啉) 甲苯基、或 4 (3,4 - 二氫喹啉) - 甲苯基。在至少一個實施例中， R^3 係雜環氧基 - 或雜雙環氧基 - 甲苯基（例如，苯氧基苯基）。在至少一個實施例中， R^3 係 (吡咯啉基) 甲苯基。在此等實施例中的一些實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0120】 在式 2 之至少一個實施例中， R^3 係任意經取代的 $C_6 - C_{10}$ 芳基 - S，諸如烷基芳基 - S，例如甲苯硫基（例如，對甲苯硫基或鄰甲苯硫基）。在式 2 之至少一個實施例中， R^3 係任意經取代的 $C_6 - C_{10}$ 芳基 - S，諸如鹵芳基 - S，例如 2 - 或 4 - 氟苯硫基。在式 2 之一個實施例中， R^3 係任意經取代的 $C_6 - C_{10}$ 芳基硫烷基，諸如甲苯硫基（或甲苯硫烷基）或氟苯硫基。在此等實施例中的一些實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0121】 在式 2 化合物之特定實施例中， R^3 選自氯苯基、二氟苯基、氯代氟苯基、(三氟乙基) 苯基、(三氟丙基) - 苯基、甲苯基 (methylphenyl)（「甲苯基 (tolyl)」）、二甲苯基、乙苯基、丙苯基（諸如異丙苯基）、丁苯基、戊苯基、己苯基、環丙苯基、環丁苯基、環戊苯基、環己苯基、(環丙基乙基) 苯基、(環丁基甲基) 苯基、丙氧基苯基、(丙基甲氧基) 苯基、(三氟乙氧基) 苯基、(三氟乙氧基) 氟苯基、(三氟乙氧基) 二甲苯基、(丙氧基) 甲苯基、(二氟甲氧基) 甲苯基、(喹啉基) 甲苯基、(二

氫喹啉基) 甲苯基、吡啶基苯基、二甲基胺基苯基、吡喃基苯基、甲基二氫苯并呋喃基、(吡啶基) 甲苯基、(吡咯啉基) 甲苯基、或硫雜環戊二烯。在此等實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0122】 在式2化合物之特定實施例中，該化合物係 (*R*) 或 (*S*) 3 - [((6 - [甲基 (4 - 甲苯基) 胺基] - 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉基) 甲基) 胺基] 吡啶 - 4 - 羧酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - ([(6 - (甲基 [4 - (甲基乙基) 苯基] 胺基) - 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉基) 甲基] 胺基) 吡啶 - 4 - 羧酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - [((5 - [甲基 (4 - 甲苯基) 胺基] 異吡啶基) 甲基) 胺基] 吡啶 - 4 - 羧酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - ([(6 - (甲基 [4 - (甲基乙基) 苯基] 胺基) - 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉基) 甲基] 胺基) 吡啶 - 4 - 羧酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - (((2 - 甲基 - 5 - (甲基 (對甲苯基) 胺基) 異吡啶 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - (((2 - 甲基 - 6 - (甲基 (對甲苯基) 胺基) - 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - (((6 - ((4 - 乙苯基) (甲基) 胺基) - 2 - 甲基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - (((6 - (2 - 乙苯基) - 2 - 甲基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - (((2 - 甲基 - 5 - (甲基 (對甲苯基) 胺基) 異吡啶 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - (((5 - ((4 - 乙苯基) (甲基) 胺基) - 2 - 甲基異吡啶 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸； (*R*) 或 (*S*) 3 - (((2 - 甲基 - 5 - (甲基 (4 - 丙苯基) 胺基) 異吡啶

- 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 ; (*R*) 或 (*S*) 3 - (((2 - 甲基 - 5 - (鄰甲苯基) 異吡啶啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 或 (*R*) 或 (*S*) 3 - (((5 - (2 - 乙苯基) - 2 - 甲基異吡啶啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸。在此等實施例中， R^4 可係氫或甲基。

【0123】 在式2之一些實施例中， n 係2。在式2之一些實施例中，其中 n 係2， R^3 及 R^4 可係如上所述。在此等實施例中的一些實施例中， R 及 R^4 可獨立地係氫或甲基。

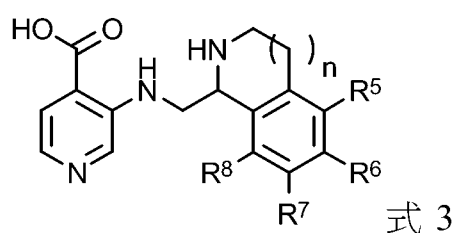
【0124】 在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係 C_2 烷基（乙基）。在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係 C_3 烷基，諸如正丙基、異丙基、或環丙基。在式2化合物之至少一個實施例中， R^4 係 C_4 烷基，諸如環丙基甲基。在其中 R^4 係 $C_2 - C_4$ 烷基的實施例中， R^3 可係如上文針對式2化合物描述之任何取代基。在特定實施例中， R^4 係乙基且 R^3 係甲苯基或氟基。在特定實施例中， R^4 係異丙醇或環丙基且 R^3 係甲苯基或氟基。在特定實施例中， R^4 係環丙基甲基且 R^3 係甲苯基或氟基。

【0125】 至少一個實施例提供一種包含式2化合物之組合物。在至少一個實施例中，該組合物係醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及式2化合物。

【0126】 至少一個實施例提供一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，該方法包括使組織蛋白去甲基酶與式2化合物或包含式2化合物之組合物相接觸。

【0127】 至少一個實施例提供一種治療有需要的個體的癌症之方法，該方法包括向個體施用包含式2化合物之醫藥組合物。相關實施例提供一種治療有需要的個體的癌症之方法，該方法包括向個體施用包含式2化合物之醫藥組合物。

【0128】 至少一個實施例提供一種具有式3結構之化合物：



其中式2化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；

R^6 係 X-Y，其中

X 係 鍵、O、S、N(R)、C(O)、N(R)C(O)、C(O)N(R)、或任意經取代的 C_1-C_3 烷基，

其中 R 係氫或任意經取代的烷基，以及

Y 係任意經取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；以及

R^5 、 R^7 、及 R^8 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、氰基、或 $N(R^1)(R^2)$ ，或任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 炔基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 碳環基、 C_3-C_7 碳環氧基、 C_4-C_{12} 碳環烷基、 C_4-C_{12} 碳環烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 C_6-C_{10} 芳基-S、 C_6-C_{10}

芳基-SO₂、C₇-C₁₄芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、或雜芳基-S，其中

R¹係氫或任意經取代的烷基，以及

R²係任意經取代的烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烷基烷基、芳基-CO、雜芳基-CO、環烷基-CO、或烷基-CO。

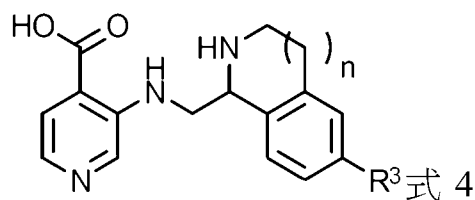
【0129】 在式3化合物之一個實施例中，n係0。在式3化合物之一個實施例中，n係1。在式3化合物之一個實施例中，R⁵、R⁷、及R⁸各者係氫。

【0130】 至少一個實施例提供一種包含式3化合物之組合物。在至少一個實施例中，包含式3化合物之組合物係醫藥組合物，其包括至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0131】 至少一個實施例提供一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，該方法包括使組織蛋白去甲基酶與式3化合物或可係醫藥組合物之包含式3之組合物相接觸。

【0132】 至少一個實施例提供一種治療有需要的個體的癌症之方法，該方法包括向個體施用包含式3化合物之醫藥組合物。相關實施例提供一種治療有需要的個體的癌症之方法，該方法包括向個體施用包含式3化合物之醫藥組合物。

【0133】 至少一個實施例提供一種式4化合物：



其中式 4 化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；以及

R^3 係 $N(R)(R^9)$ 、 $N(R)C(O)$ 、 $C(O)N(R)$ 、或任意經取代的 C_3-C_7 碳環基、 C_3-C_7 碳環氧基、 C_4-C_{12} 碳環烷基、 C_4-C_{12} 碳環烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 C_6-C_{10} 芳基-S、 C_6-C_{10} 芳基-SO₂、 C_7-C_{14} 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、或雜芳基-S，其中

R 係氫或任意經取代的 C_1-C_6 烷基，以及

R^9 係任意經取代的 C_3-C_7 碳環基、 C_3-C_7 碳環氧基、 C_4-C_{12} 碳環烷基、 C_4-C_{12} 碳環烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 C_6-C_{10} 芳基-S、 C_7-C_{14} 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基-SO₂、或雜芳基-S。

【0134】 在式 4 化合物之一個實施例中， n 係 0。在式 4 化合物之一個實施例中， n 係 1。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ 。在式 4 化合物之一個實施例中， R 係甲基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係

$N(R)(R^9)$ ，其中 R 係甲基，且 R^9 係任意經取代的烷基苯基或鹵烷氧基苯基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^9 係甲苯基 (methylphenyl) (甲苯基 (tolyl)) 或異丙苯基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ，其中 R 係甲基，且 R^9 係任意經取代的甲苯基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係 $N(R)(R^9)$ ，其中 R 係甲基，且 R^9 係異丙苯基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^9 係三氟乙氧基苯基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的 C_6-C_{10} 芳基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的甲苯基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的環烷氧基苯基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係經取代的 C_4-C_{12} 碳環烷氧基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係環烷氧基甲苯基。在式 4 化合物之一個實施例中， R^3 係 (環丙基甲氧基) 甲苯基。除非另外說明，式 4 化合物之 R^3 及 R^9 取代基包括針對式 2 描述之彼等。

【0135】 至少一個實施例提供一種包含式 4 化合物之組合物。在至少一個實施例中，該組合物係包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及式 4 化合物之醫藥組合物。

【0136】 至少一個實施例提供一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，該方法包括使組織蛋白去甲基酶與式 4 化合物或包含式 4 化合物之組合物相接觸。

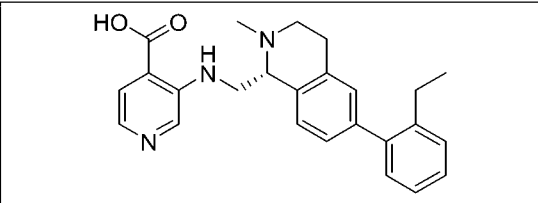
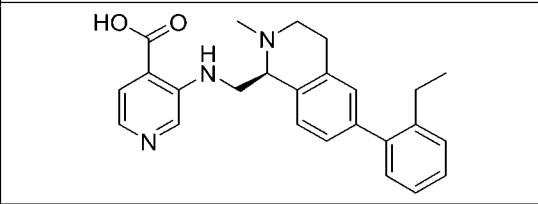
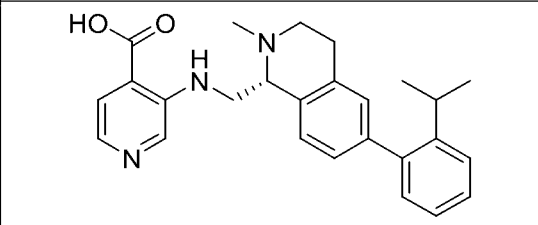
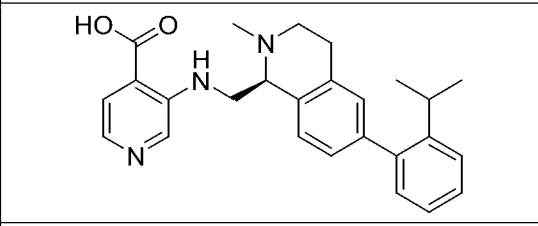
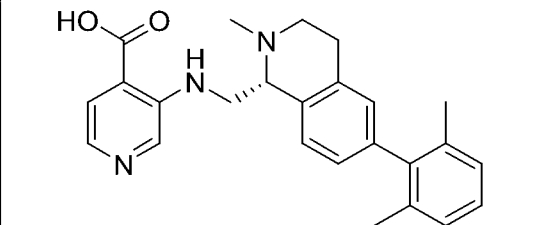
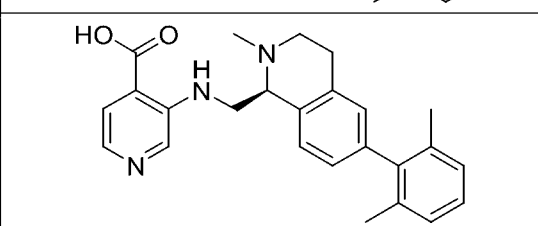
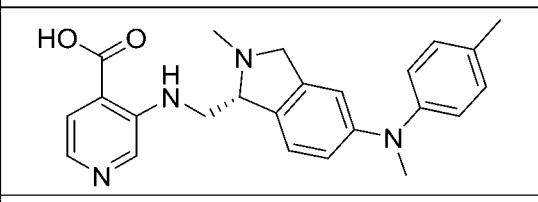
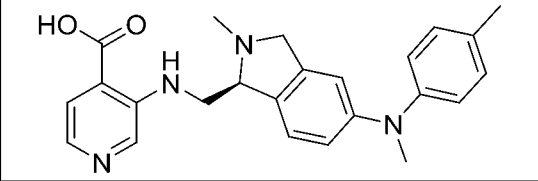
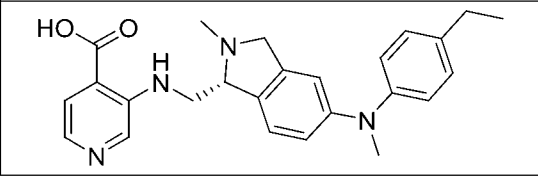
至少一個實施例提供一種治療有需要的個體的癌症之方法，該方法包括向個體施用包含式 4 化合物之醫藥組合物。相關實施例提供一種治療有需要的個體的癌症之方

法，該方法包括向個體施用包含式 4 化合物之醫藥組合
物。

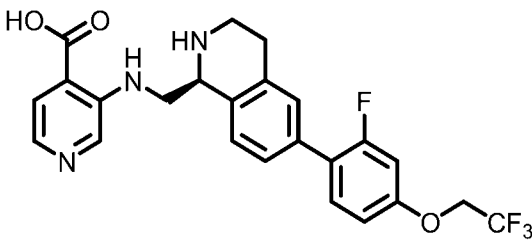
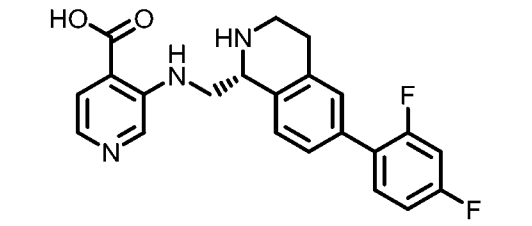
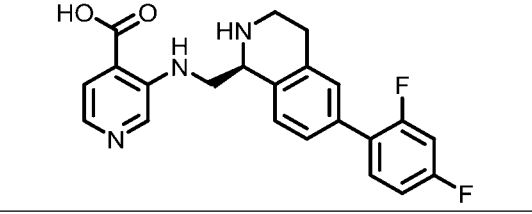
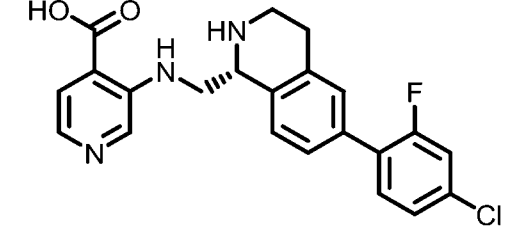
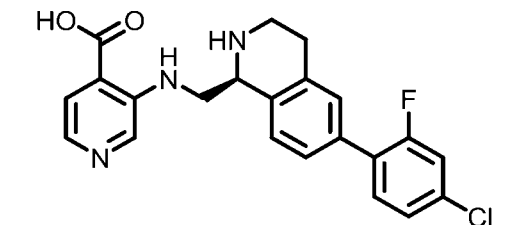
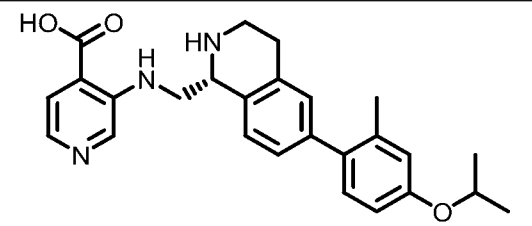
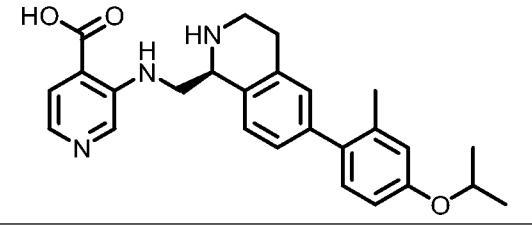
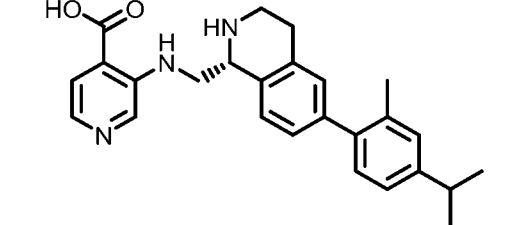
【0137】 在一些實施例中，如本文所述之經取代的吡啶
衍生物具有在表 1 中提供之結構，其中「實例」指在
本文實例中所述之化學合成實例。

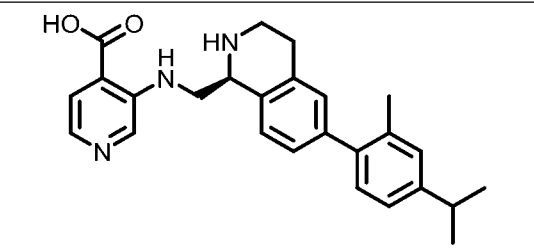
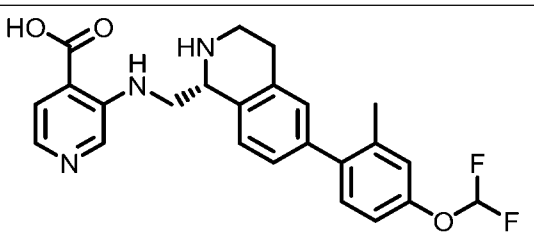
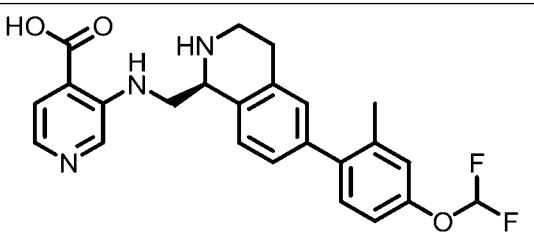
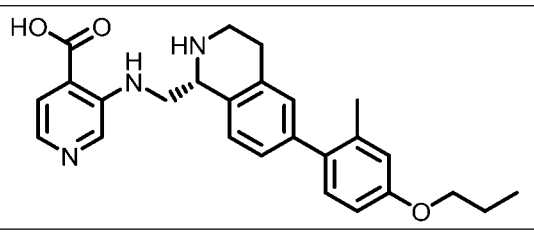
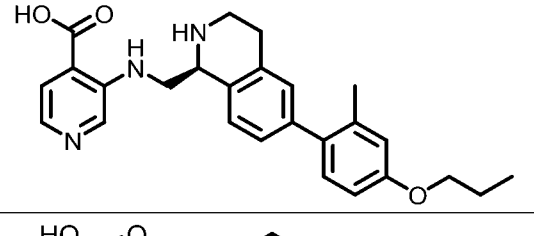
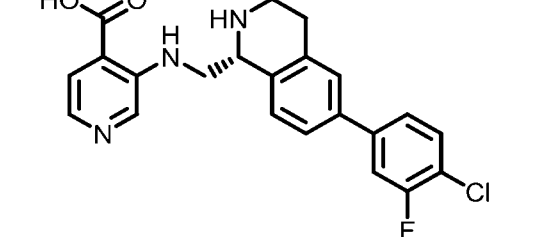
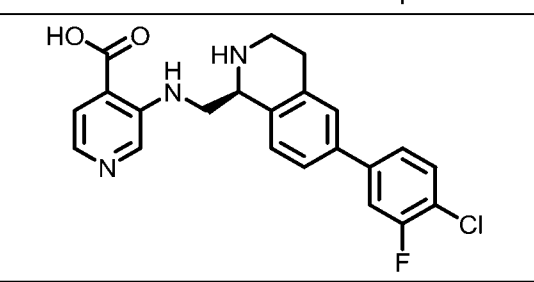
表 1		
實例	式	命名
1A		3 - [({ (1 S) - 6 - [甲基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸
1B		3 - [({ (1 R) - 6 - [甲基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸
2A		3 - [({ (1 S) - 6 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 - 乙 氧 基) 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸
2B		3 - [({ (1 R) - 6 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 , - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸
3A		3 - { [({ (1 S) - 6 - { 甲 基 [4 - 異 丙 苯 基] 胺 基 } - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸
3B		3 - { [({ (1 R) - 6 - { 甲 基 [4 - 異 丙 苯 基] 胺 基 } - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸

10B		(S)-3-(((6-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
11A		(R)-3-(((2-甲基-6-(甲基(對甲苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
11B		(S)-3-(((2-甲基-6-(甲基(對甲苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
12A		(R)-3-(((2-甲基-6-(鄰甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
12B		(S)-3-(((2-甲基-6-(鄰甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
13A		(R)-3-(((6-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
13B		(S)-3-(((6-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
14A		(R)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
14B		(S)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

15A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-乙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
15B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-乙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
16A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-異丙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
16B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-異丙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
17A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2,6-二甲苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
17B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2,6-二甲苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
18A		(<i>R</i>)-3-(((2-甲基-5-(甲基(對甲苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
18B		(<i>S</i>)-3-(((2-甲基-5-(甲基(對甲苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
19A		(<i>R</i>)-3-(((5-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

19B		(<i>S</i>)-3-(((5-((4-乙苯基)(甲基)氨基)-2-甲基異吡啶啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
20A		(<i>R</i>)-3-(((2-甲基-5-(甲基(4-丙苯基)氨基)異吡啶啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
20B		(<i>S</i>)-3-(((2-甲基-5-(甲基(4-丙苯基)氨基)異吡啶啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
21A		(<i>R</i>)-3-(((2-甲基-5-(鄰甲苯基)異吡啶啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
21B		(<i>S</i>)-3-(((2-甲基-5-(鄰甲苯基)異吡啶啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
22A		(<i>R</i>)-3-(((5-(2-乙苯基)-2-甲基-異吡啶啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
22B		(<i>S</i>)-3-(((5-(2-乙苯基)-2-甲基-異吡啶啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
23A		3-({[(1 <i>R</i>)-6-(硫醇-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-羧酸
23B		3-({[(1 <i>S</i>)-6-(硫醇-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-羧酸
24A		3-({[(1 <i>R</i>)-6-[2-氟-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)苯基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]甲基}氨基)吡啶-4-羧酸

24B		3 - ({ [(1 S) - 6 - [2 - 氟 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 - 乙 氧 基) 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基] 甲 基 } 胺 基) 吡 啶 - 4 - 羧 酸
25A		3 - ({ [(1 R) - 6 - (2 , 4 - 二 氟 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基] 甲 基 } 胺 基) 吡 啶 - 4 - 甲 酸
25B		3 - ({ [(1 S) - 6 - (2 , 4 - 二 氟 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基] 甲 基 } 胺 基) 吡 啶 - 4 - 羧 酸
26A		(R) - 3 - (((6 - (4 - 氯 - 2 - 氟 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
26B		(S) - 3 - (((6 - (4 - 氯 - 2 - 氟 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
27A		(R) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 氧 基 - 2 - 甲 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
27B		(S) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 氧 基 - 2 - 甲 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
28A		(R) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 基 - 2 - 甲 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

28B		(<i>S</i>)-3-(((6-(4-異丙基-2-甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
29A		(<i>R</i>)-3-(((6-(4-(二氟甲氧基)-2-甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
29B		(<i>S</i>)-3-(((6-(4-(二氟甲氧基)-2-甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
30A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-丙氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
30B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-丙氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
31A		(<i>R</i>)-3-(((6-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
31B		(<i>S</i>)-3-(((6-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

32A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
32B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
33A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
33B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
34A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
34B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
35A		(<i>R</i>)-3-(((6-(4-異丙基-2-甲氧基-苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

35B		(<i>S</i>)-3-(((6-(4-異丙基-2-甲氧基-苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
36A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-(6-甲基-吲哚啉-1-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
36B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-(6-甲基-吲哚啉-1-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
37A		(<i>R</i>)-3-(((6-((4-環丙苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
37B		(<i>S</i>)-3-(((6-((4-環丙苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
38A		(<i>R</i>)-3-(((6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
38B		(<i>S</i>)-3-(((6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
39A		(<i>R</i>)-3-(((6-(1-異丁苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

39B		(S)-3-(((6-((4-異丁苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
40A		(R)-3-(((6-((4-己苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
40B		(S)-3-(((6-((4-己苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
41A		(R)-3-(((6-((4-(環丙基甲基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
41B		(S)-3-(((6-((4-(環丙基甲基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
42A		(R)-3-(((6-(甲基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
42B		(S)-3-(((6-(甲基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
43A		(R)-3-(((6-(2-甲基-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
43B		(S)-3-(((6-(2-甲基-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

44A		(<i>R</i>)-3-(((6-((4-異丙氧基苯基)(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
44B		(<i>S</i>)-3-(((6-((4-異丙氧基苯基)(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
45A		(<i>R</i>)-3-(((6-(甲基(4-(2,2,2-三氟-乙基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
45B		(<i>S</i>)-3-(((6-(甲基(4-(2,2,2-三氟-乙基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
46A		(<i>R</i>)-3-(((6-((4-氯苯基)(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
46B		(<i>S</i>)-3-(((6-((4-氯苯基)(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
47A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-乙苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
47B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-乙苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸
48A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-異丙苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸

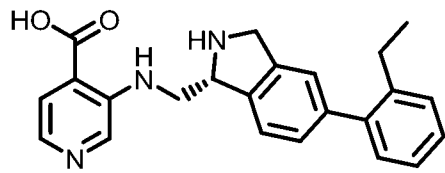
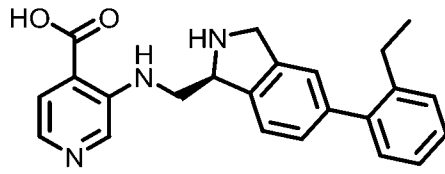
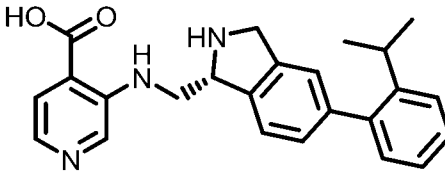
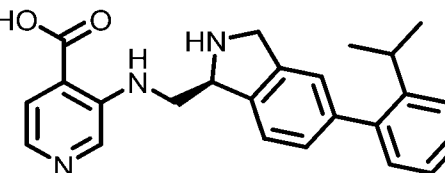
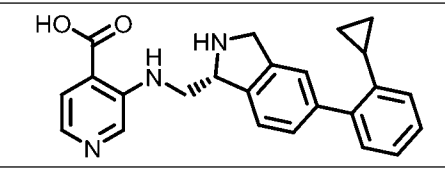
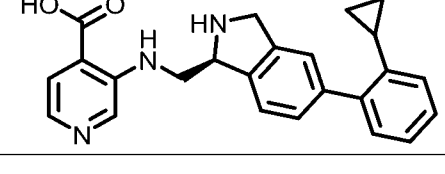
48B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-異丙苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
49A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2,6-二甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
49B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2,6-二甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
50A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
50B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
51A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2,6-二甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
51B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2,6-二甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
52A		(<i>R</i>)-3-(((6-(2-環丙苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

52B		(<i>S</i>)-3-(((6-(2-環丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
53A		(<i>R</i>)-3-(((6-(4-(二甲基胺基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
53B		(<i>S</i>)-3-(((6-(4-(二甲基胺基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
54A		(<i>R</i>)-3-(((6-(4-環己基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
54B		(<i>S</i>)-3-(((6-(4-環己基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
55A		(<i>R</i>)-3-(((6-(甲基(4-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
55B		(<i>S</i>)-3-(((6-(甲基(4-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
56A		(<i>R</i>)-3-(((6-(甲基(4-(3,3,3-三氟丙基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
56B		(<i>S</i>)-3-(((6-(甲基(4-(3,3,3-三氟丙基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

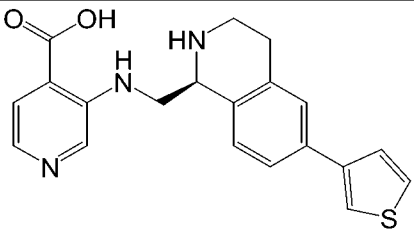
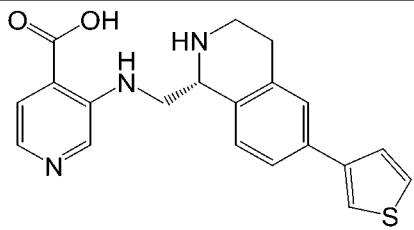
57A		(<i>R</i>)-3-(((6-((4-(2-環丙基乙基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
57B		(<i>S</i>)-3-(((6-((4-(2-環丙基乙基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
58A		(<i>R</i>)-3-(((6-((4-環丁苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
58B		(<i>S</i>)-3-(((6-((4-環丁苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
59A		(<i>R</i>)-3-(((6-((4-環戊苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
59B		(<i>S</i>)-3-(((6-((4-環戊苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
60A		(<i>R</i>)-3-(((6-((4-(環丁基甲基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
60B		(<i>S</i>)-3-(((6-((4-(環丁基甲基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
61A		(<i>R</i>)-3-(((6-(6-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

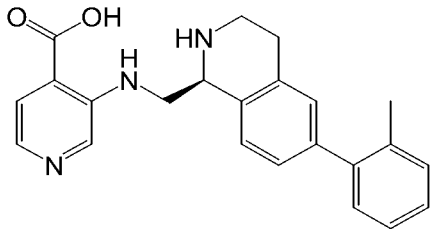
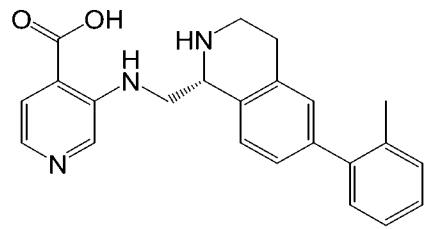
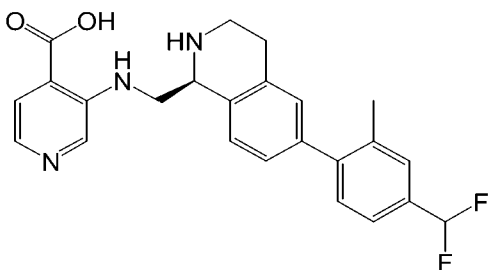
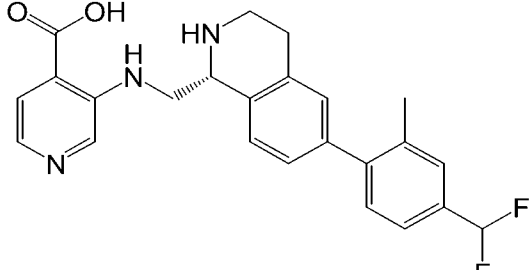
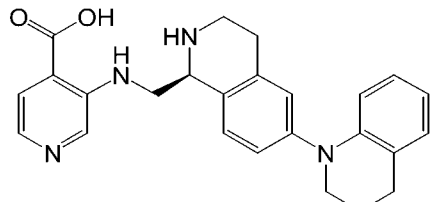
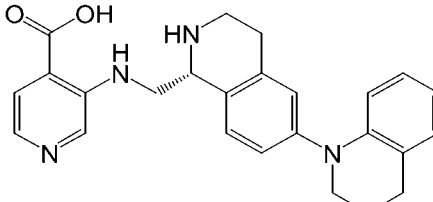
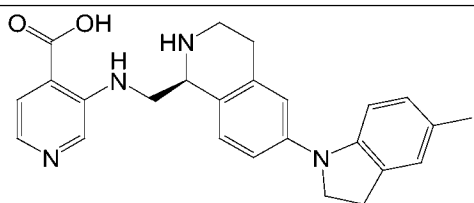
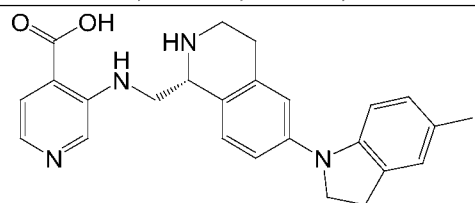
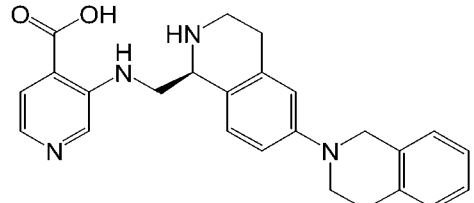
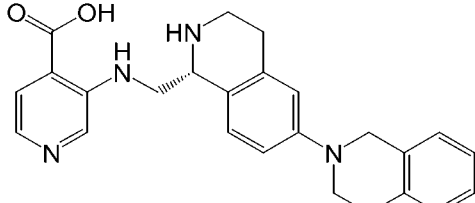
61B		(<i>S</i>)-3-(((6-(6-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
62A		(<i>R</i>)-3-(((6-(5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
62B		(<i>S</i>)-3-(((6-(5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
63A		(<i>R</i>)-3-(((5-(2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
63B		(<i>S</i>)-3-(((5-(2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
64A		(<i>R</i>)-3-(((5-(鄰甲苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
64B		(<i>S</i>)-3-(((5-(鄰甲苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
65A		(<i>R</i>)-3-(((5-((4-異丙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
65B		(<i>S</i>)-3-(((5-((4-異丙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

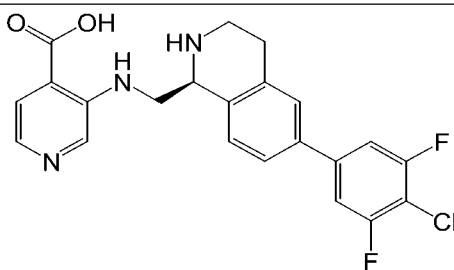
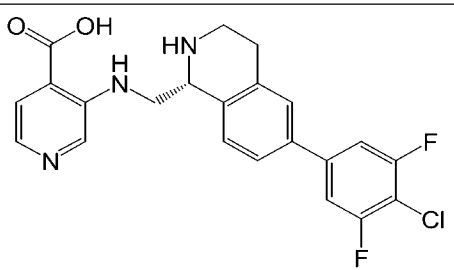
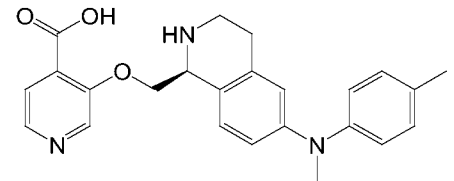
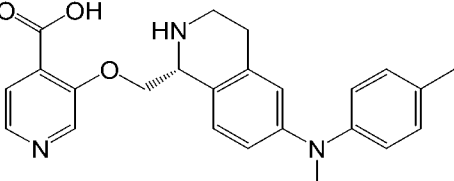
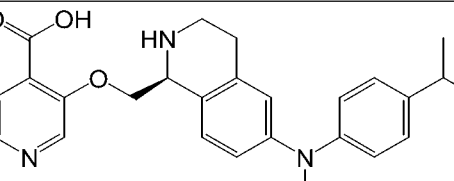
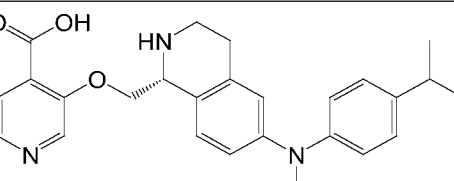
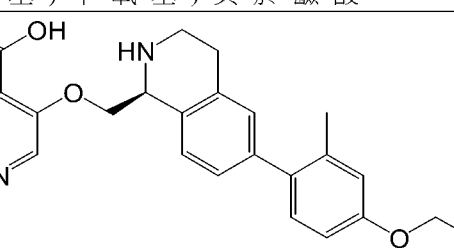
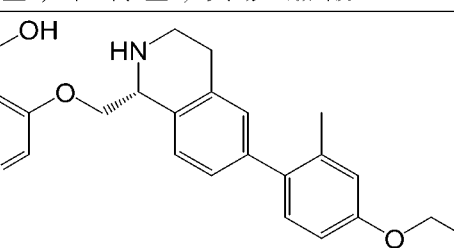
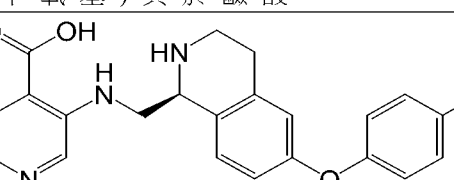
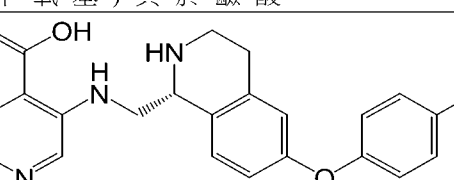
66A		(<i>R</i>)-3-(((5-(4-異丙基-2-甲苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
66B		(<i>S</i>)-3-(((5-(4-異丙基-2-甲苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
67A		(<i>R</i>)-3-(((5-((4-環丙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
67B		(<i>S</i>)-3-(((5-((4-環丙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
68A		(<i>R</i>)-3-(((5-(4-乙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
68B		(<i>S</i>)-3-(((5-(4-乙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
69A		(<i>R</i>)-3-(((5-(甲基(4-丙苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
69B		(<i>S</i>)-3-(((5-(甲基(4-丙苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
70A		(<i>R</i>)-3-(((5-(2-甲基-4-(吡咯啉-1-基)苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
70B		(<i>S</i>)-3-(((5-(2-甲基-4-(吡咯啉-1-基)苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

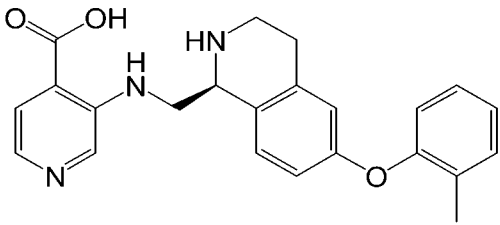
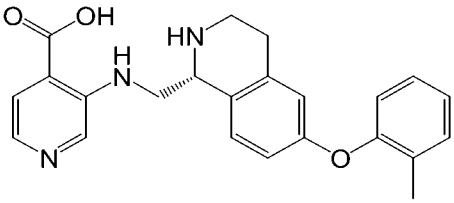
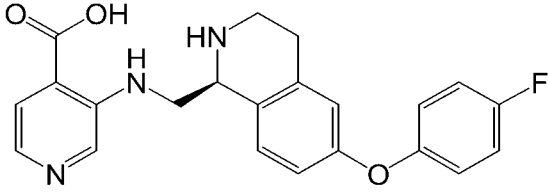
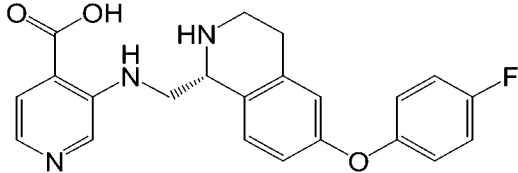
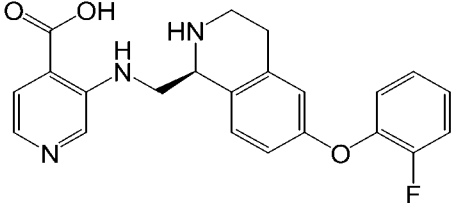
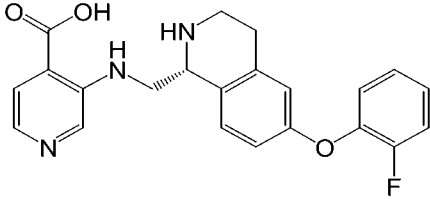
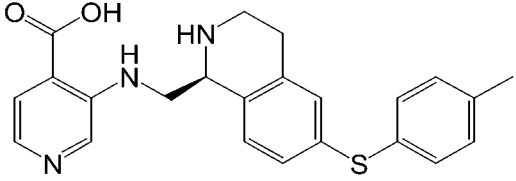
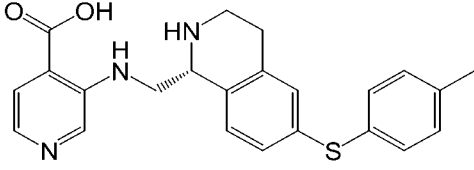
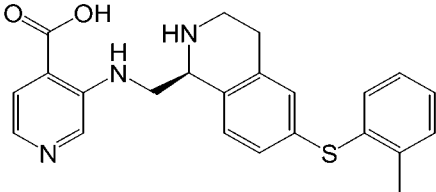
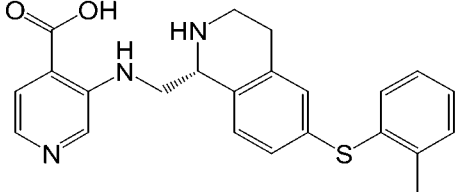
71A		(<i>R</i>)-3-(((5-(2-乙苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
71B		(<i>S</i>)-3-(((5-(2-乙苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
72A		(<i>R</i>)-3-(((5-(2-異丙苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
72B		(<i>S</i>)-3-(((5-(2-異丙苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
73A		(<i>R</i>)-3-(((5-(2-環丙苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
73B		(<i>S</i>)-3-(((5-(2-環丙苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

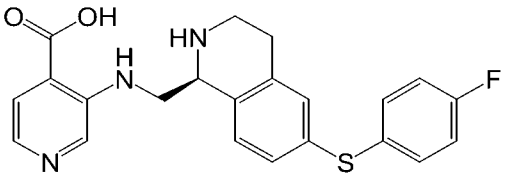
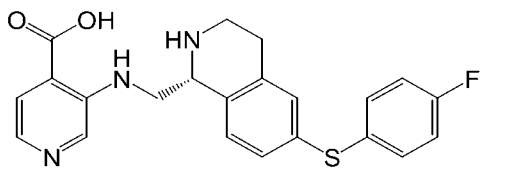
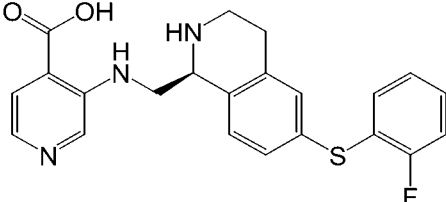
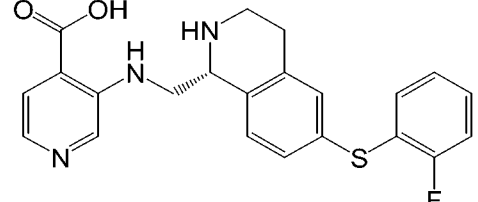
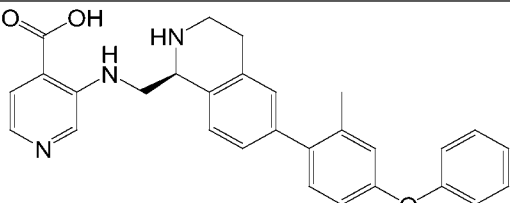
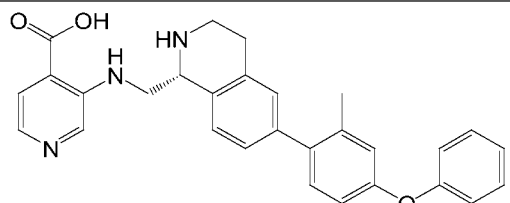
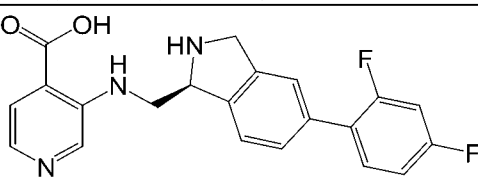
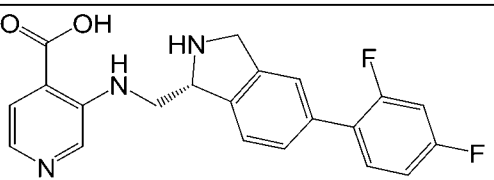
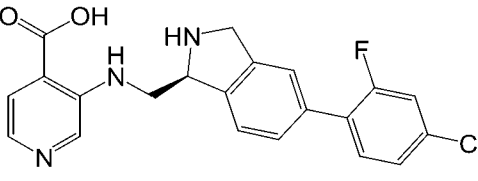
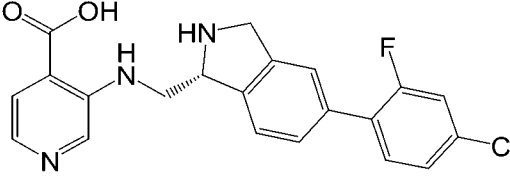
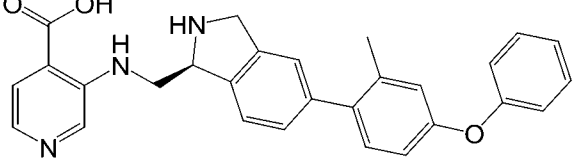
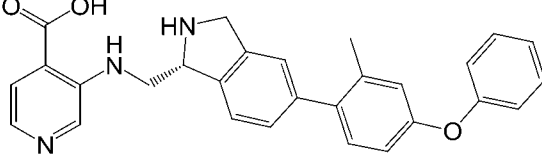
【0138】 在一些實施例中，如本文所述之經取代的吡啶衍生物，或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，具有在表2中提供之結構：

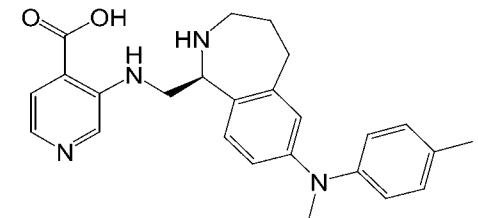
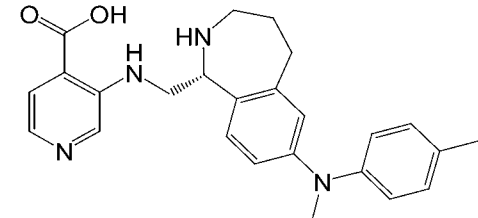
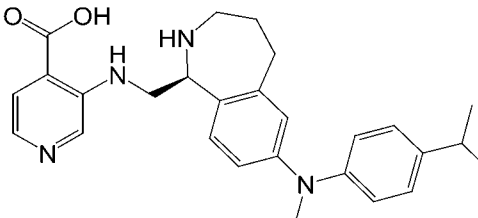
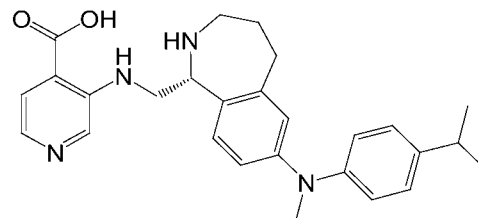
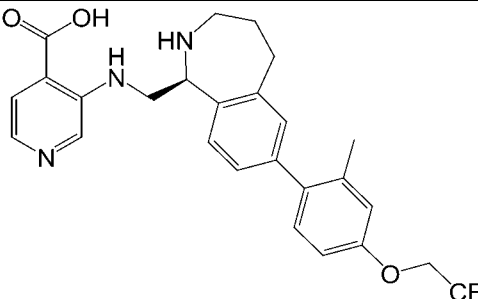
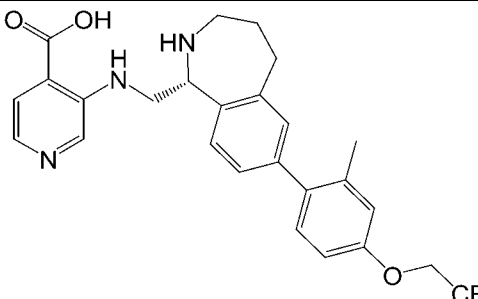
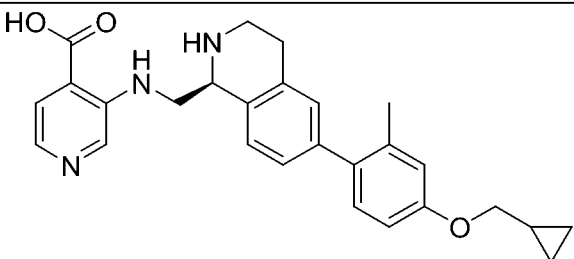
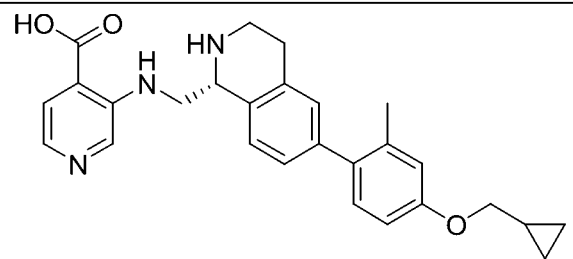
表 2	
 (<i>S</i>)-3-(((6-(硫醇-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(硫醇-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

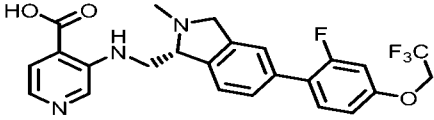
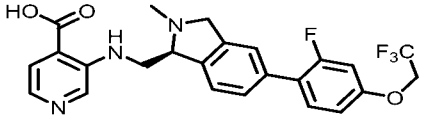
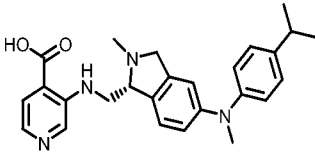
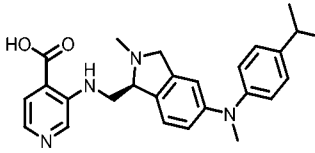
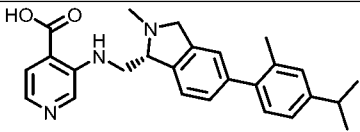
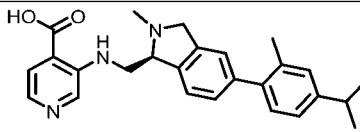
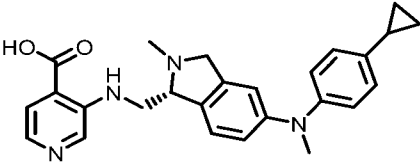
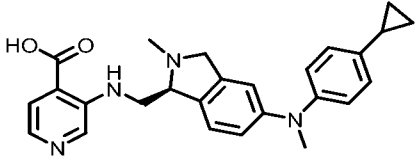
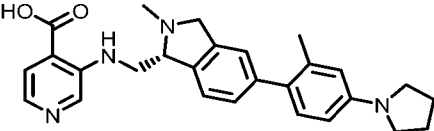
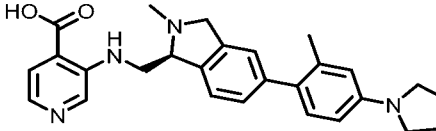
 (<i>S</i>)-3-(((6-(3-鄰甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(3-鄰甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((6-(4-(二氟甲基)-2-甲基-苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(4-(二氟甲基)-2-甲基-苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((6-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((6-(5-甲基吲哚啉-1-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(5-甲基吲哚啉-1-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((1',2',3,3',4,4'-六氫-1H-[2,6'-二異喹啉]-1'-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((1',2',3,3',4,4'-六氫-1H-[2,6'-二異喹啉]-1'-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

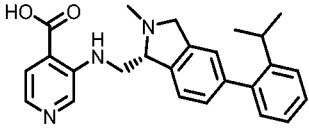
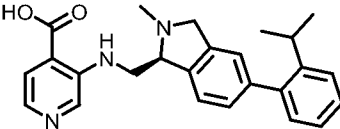
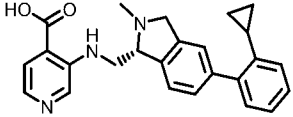
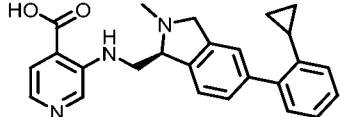
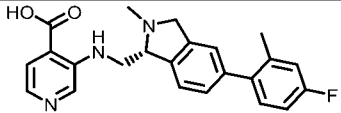
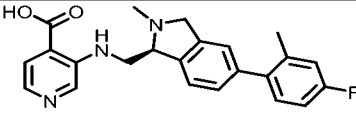
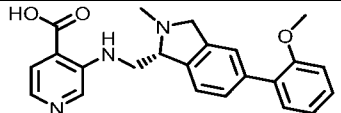
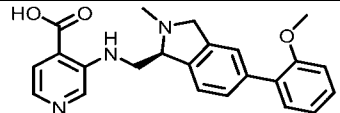
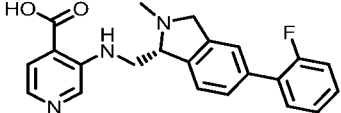
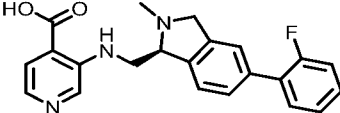
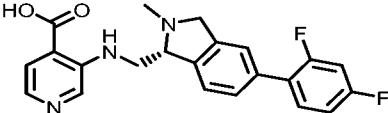
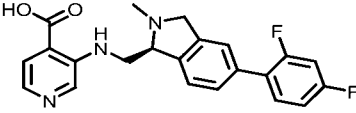
 (S)-3-(((6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)氨基)异菸碱酸	 (R)-3-(((6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)氨基)异菸碱酸
 (S)-3-(((6-(4-(4-甲基(对甲苯基)氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲氧基)异菸碱酸	 (R)-3-(((6-(4-(4-甲基(对甲苯基)氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲氧基)异菸碱酸
 (S)-3-(((6-(4-(4-异丙基苯基)(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲氧基)异菸碱酸	 (R)-3-(((6-(4-(4-异丙基苯基)(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲氧基)异菸碱酸
 (S)-3-(((6-(2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲氧基)异菸碱酸	 (R)-3-(((6-(2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲氧基)异菸碱酸
 (S)-3-(((6-(4-(对甲苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)氨基)异菸碱酸	 (R)-3-(((6-(4-(对甲苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)氨基)异菸碱酸

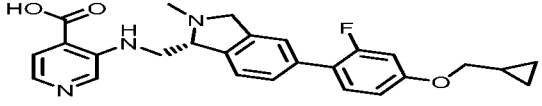
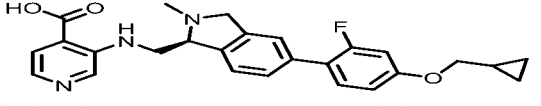
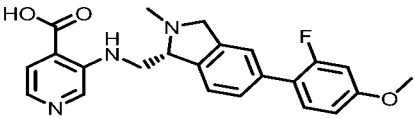
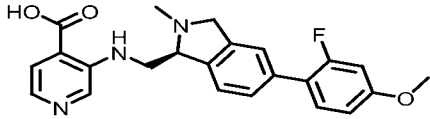
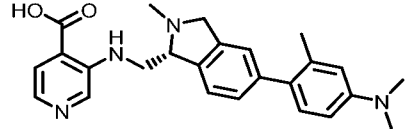
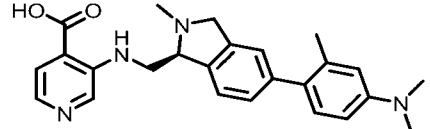
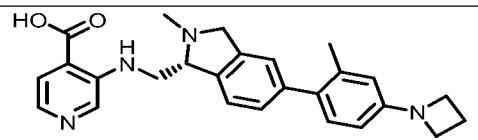
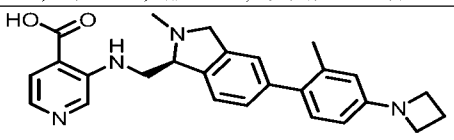
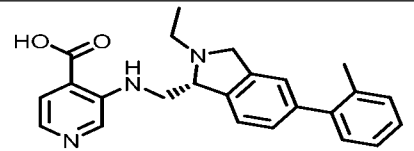
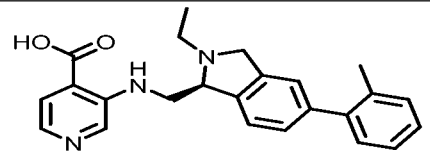
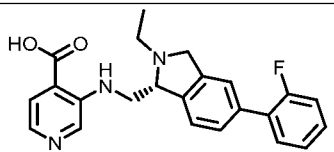
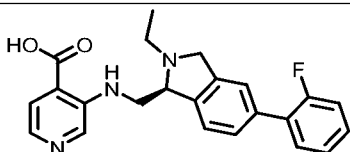
 (<i>S</i>)-3-(((6-(鄰甲苯氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(鄰甲苯氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((6-(4-氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(4-氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((6-(2-氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(2-氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((6-(對甲苯硫基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(對甲苯硫基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((6-(鄰甲苯硫基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(鄰甲苯硫基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

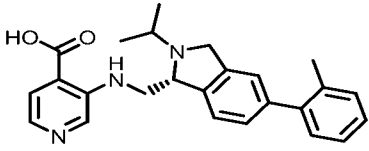
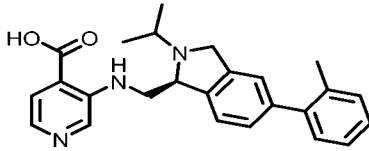
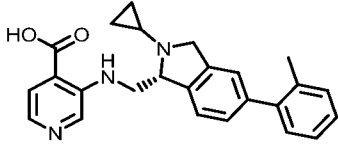
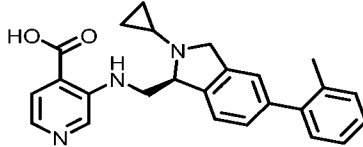
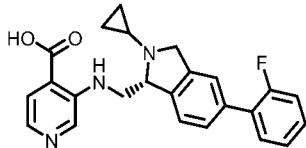
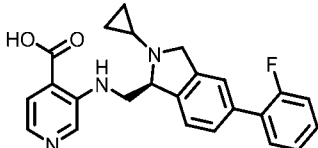
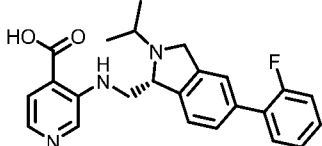
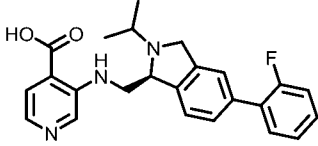
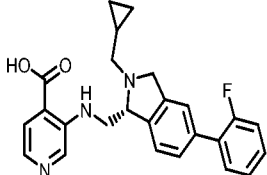
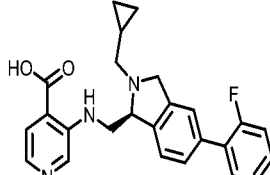
 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-氟苯基)硫基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-((4-氟苯基)硫基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((6-((2-氟苯基)硫基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-((2-氟苯基)硫基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((5-(2,4-二氟苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((5-(2,4-二氟苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((5-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((5-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((5-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)胺基)异菸鹼酸

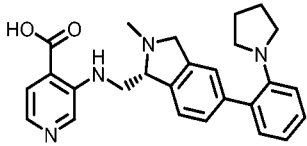
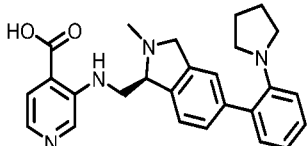
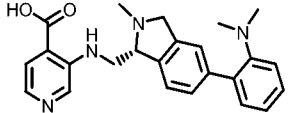
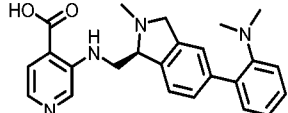
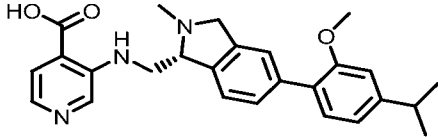
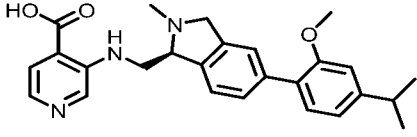
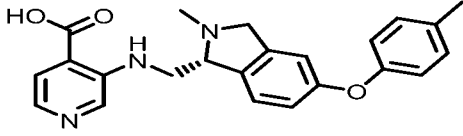
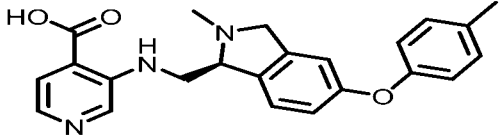
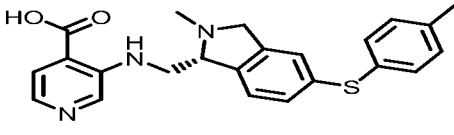
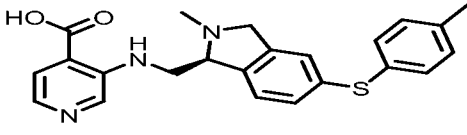
 (<i>S</i>)-3-(((7-(4-甲基(對甲苯基)胺基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮雜-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((7-(4-甲基(對甲苯基)胺基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮雜-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((7-((4-異丙苯基)(甲基)胺基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮雜-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((7-((4-異丙苯基)(甲基)胺基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮雜-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>S</i>)-3-(((7-(2-甲基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)苯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮雜-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>R</i>)-3-(((7-(2-甲基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)苯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮雜-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 3-[({(1<i>S</i>)-6-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基苯基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸	 3-[({(1<i>R</i>)-6-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基苯基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸

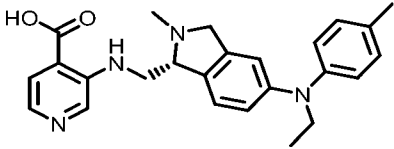
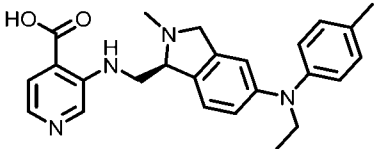
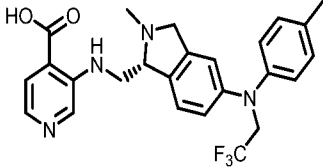
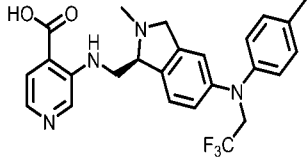
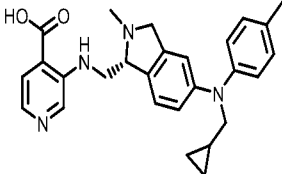
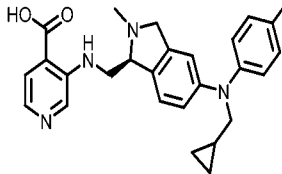
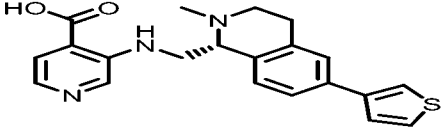
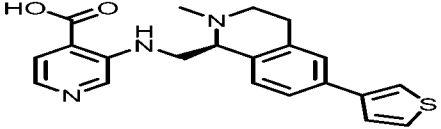
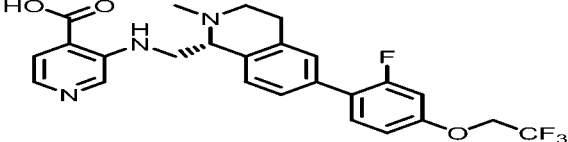
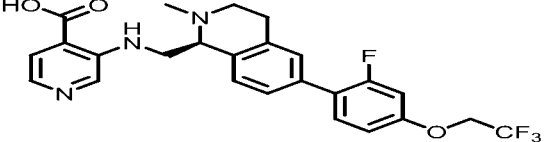
 (R)-3-(((5-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (2 - 氟 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (2 - 氟 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-((4-isopropylphenyl)(methyl)amino)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - ((4 - 異 丙 苯 基) 甲 基) 胺 基 - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-((4-isopropylphenyl)(methyl)amino)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - ((4 - 異 丙 苯 基) 甲 基) 胺 基 - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-(4-isopropyl-2-methylphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - ((4 - 異 丙 基 - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(4-isopropyl-2-methylphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - ((4 - 異 丙 基 - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-((4-cyclopropylphenyl)(methyl)amino)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - ((4 - 環 丙 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-((4-cyclopropylphenyl)(methyl)amino)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - ((4 - 環 丙 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-5-(2-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (2 - 甲 基 - 4 - (吡 咯 啉 - 1 - 基) 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-5-(2-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (2 - 甲 基 - 4 - (吡 咯 啉 - 1 - 基) 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

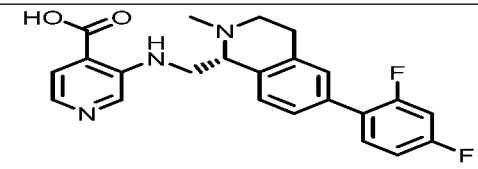
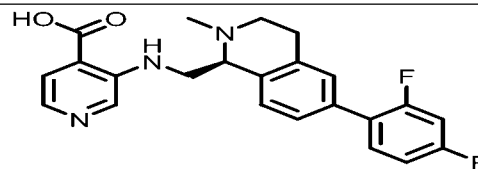
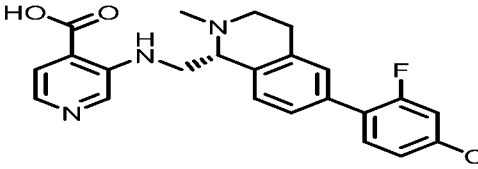
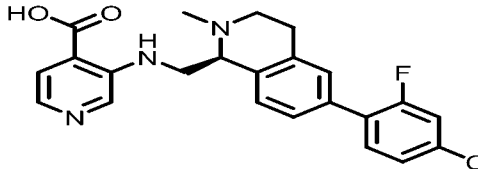
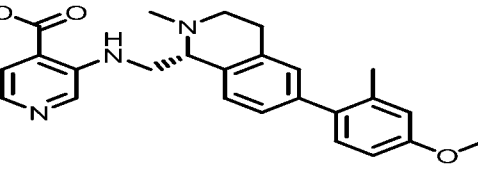
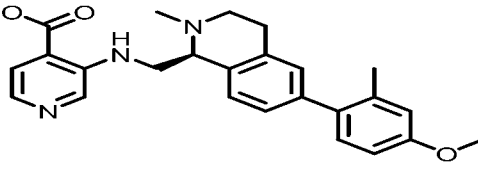
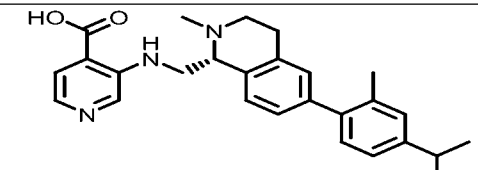
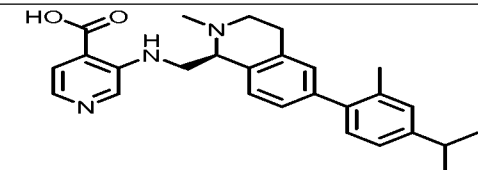
 (R)-3-(((5-(2-isopropylphenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (2 - 異 丙 苯 基) - 2 - 甲 基 - 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(2-isopropylphenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (2 - 異 丙 苯 基) - 2 - 甲 基 - 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-(2-cyclopropylphenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (2 - 環 丙 苯 基) - 2 - 甲 基 - 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(2-cyclopropylphenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (2 - 環 丙 苯 基) - 2 - 甲 基 - 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (4 - 氟 - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (4 - 氟 - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-(2-methoxyphenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (2 - 甲 氧 基 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(2-methoxyphenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (2 - 甲 氧 基 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-(2-fluorophenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (2 - 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(2-fluorophenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (2 - 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-(2,4-difluorophenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (2 , 4 - 二 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(2,4-difluorophenyl)-2-methylisindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (2 , 4 - 二 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

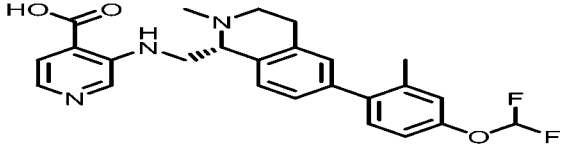
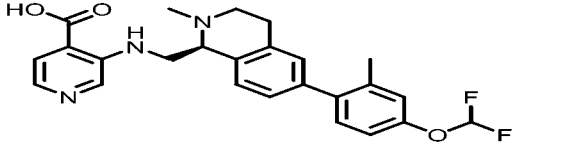
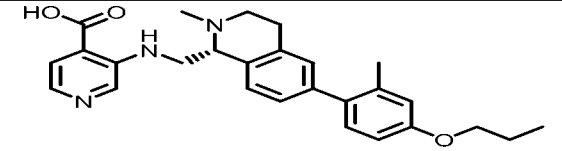
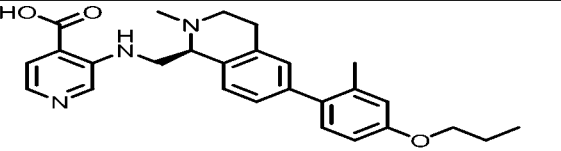
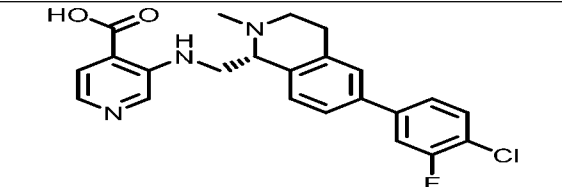
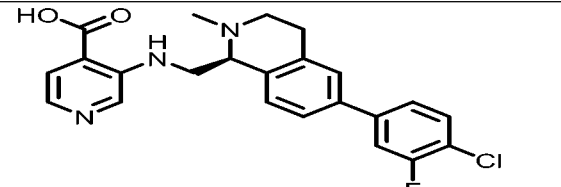
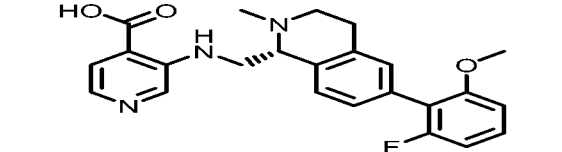
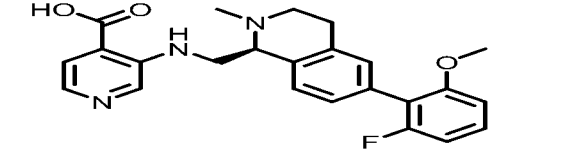
 (R)-3-(((5-(4-(cyclopropylmethoxy)-2-fluorophenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (4 - 環丙基甲氧基) - 2 - 氟苯基) - 2 - 甲基異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸	 (S)-3-(((5-(4-(cyclopropylmethoxy)-2-fluorophenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (4 - 環丙基甲氧基) - 2 - 氟苯基) - 2 - 甲基異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸
 (R)-3-(((5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (2 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 甲基異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸	 (S)-3-(((5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (2 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 甲基異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸
 (R)-3-(((5-(4-(dimethylamino)-2-methylphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (4 - (二甲基胺基) - 2 - 甲苯基) - 2 - 甲基異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸	 (S)-3-(((5-(4-(dimethylamino)-2-methylphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (4 - (二甲基胺基) - 2 - 甲苯基) - 2 - 甲基異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸
 (R)-3-(((5-(4-(azetidin-1-yl)-2-methylphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (4 - (氮雜環丁烷 - 1 - 基) - 2 - 甲苯基) - 2 - 甲基異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸	 (S)-3-(((5-(4-(azetidin-1-yl)-2-methylphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (4 - (氮雜環丁烷 - 1 - 基) - 2 - 甲苯基) - 2 - 甲基異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸
 (R)-3-(((2-ethyl-5-(o-tolyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 乙基 - 5 - (鄰甲苯基) 異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸	 (S)-3-(((2-ethyl-5-(o-tolyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 乙基 - 5 - (鄰甲苯基) 異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸
 (R)-3-(((2-ethyl-5-(2-fluorophenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 乙基 - 5 - (2 - 氟苯基) 異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸	 (S)-3-(((2-ethyl-5-(2-fluorophenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 乙基 - 5 - (2 - 氟苯基) 異吲哚啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸

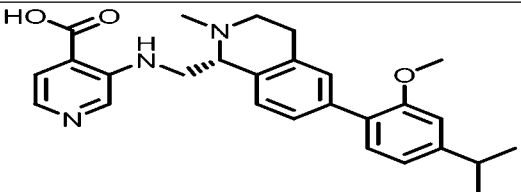
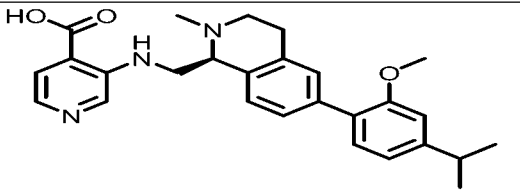
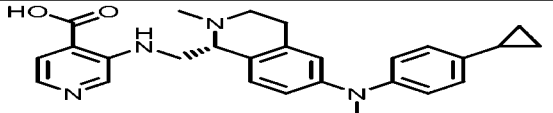
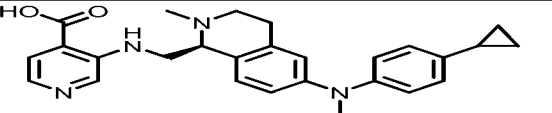
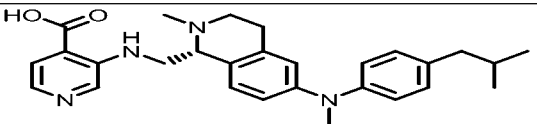
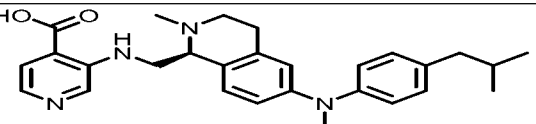
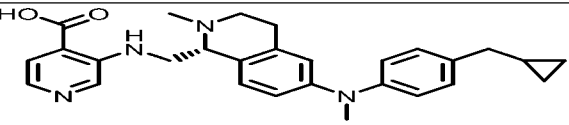
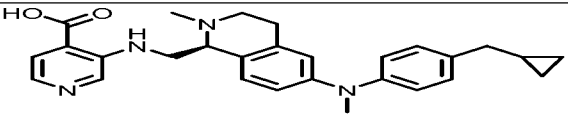
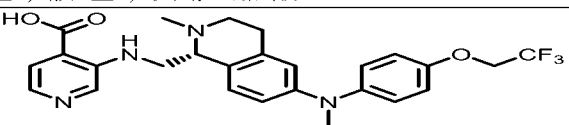
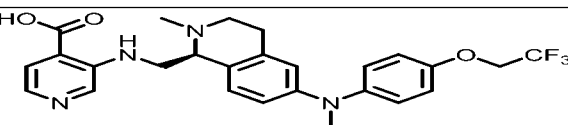
 (R)-3-(((2-isopropyl-5-(o-tolyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 異 丙 基 - 5 - (鄰 甲 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-isopropyl-5-(o-tolyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 異 丙 基 - 5 - (鄰 甲 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-cyclopropyl-5-(o-tolyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 環 丙 基 - 5 - (鄰 甲 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-cyclopropyl-5-(o-tolyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 環 丙 基 - 5 - (鄰 甲 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-cyclopropyl-5-(2-fluorophenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 環 丙 基 - 5 - (2 - 氟 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-cyclopropyl-5-(2-fluorophenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 環 丙 基 - 5 - (2 - 氟 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-(2-fluorophenyl)-2-isopropylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (2 - 氟 苯 基) - 2 - 異 丙 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(2-fluorophenyl)-2-isopropylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (2 - 氟 苯 基) - 2 - 異 丙 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-(cyclopropylmethyl)-5-(2-fluorophenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - (環 丙 基 甲 基) - 5 - (2 - 氟 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-(cyclopropylmethyl)-5-(2-fluorophenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - (環 丙 基 甲 基) - 5 - (2 - 氟 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

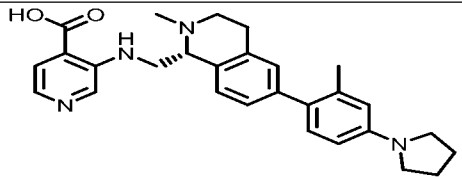
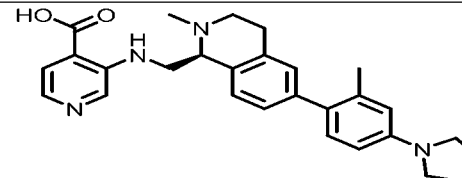
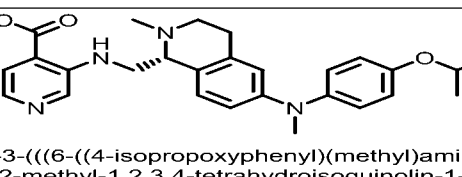
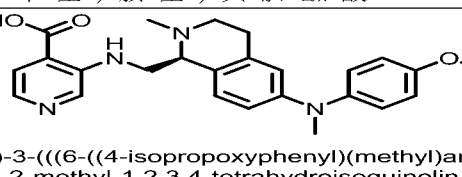
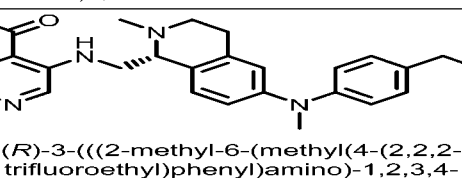
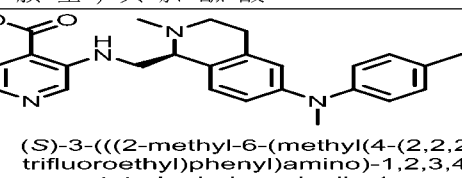
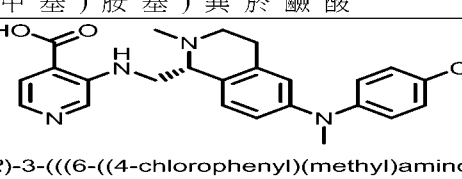
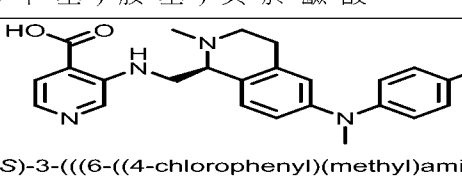
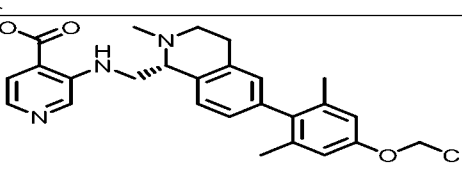
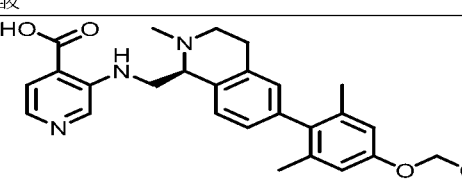
 (R)-3-(((2-methyl-5-(2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (2 - 吡 咯 啉 - 1 - 基) 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-5-(2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (2 - 吡 咯 啉 - 1 - 基) 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-(2-(dimethylamino)phenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (2 - 二 甲 基 胺 基) 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(2-(dimethylamino)phenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (2 - 二 甲 基 胺 基) 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-(4-isopropyl-2-methoxyphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (4 - 異 丙 基 - 2 - 甲 氧 基 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(4-isopropyl-2-methoxyphenyl)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (4 - 異 丙 基 - 2 - 甲 氧 基 苯 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-5-(p-tolxyloxy)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (對 甲 苯 氧 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-5-(p-tolxyloxy)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (對 甲 苯 氧 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-5-(p-tolylthio)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (對 甲 苯 硫 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-5-(p-tolylthio)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (對 甲 苯 硫 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

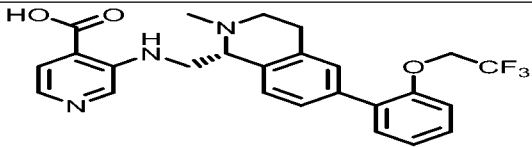
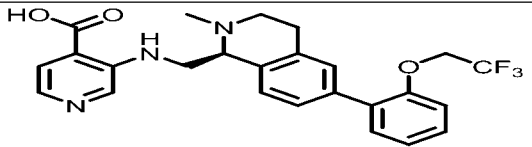
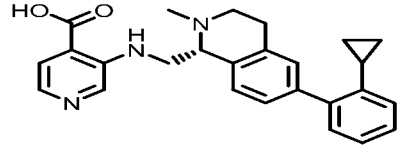
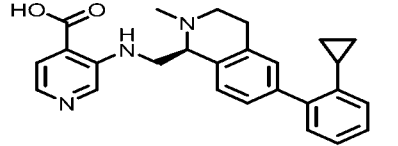
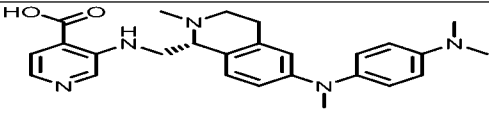
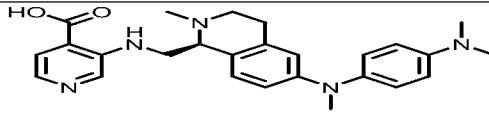
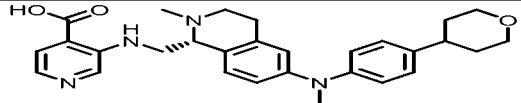
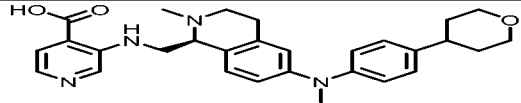
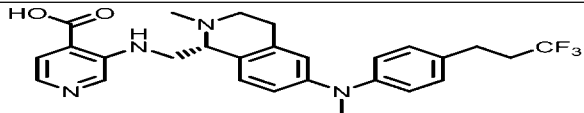
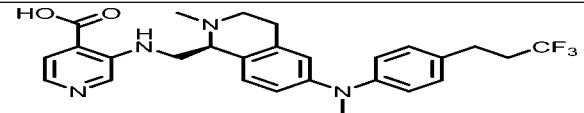
 (R)-3-(((5-(ethyl(p-tolyl)amino)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - 乙 基 (對 甲 苯 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-(ethyl(p-tolyl)amino)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - 乙 基 (對 甲 苯 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-5-(p-tolyl(2,2,2-trifluoroethyl)amino)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (對 甲 苯 基 (2 , 2 , 2 - 三 氟 - 乙 基) 胺 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-5-(p-tolyl(2,2,2-trifluoroethyl)amino)isoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 5 - (對 甲 苯 基 (2 , 2 , 2 - 三 氟 - 乙 基) 胺 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((5-((cyclopropylmethyl)(p-tolyl)amino)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((5 - (環 丙 基 甲 基) (對 甲 苯 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((5-((cyclopropylmethyl)(p-tolyl)amino)-2-methylisoindolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((5 - (環 丙 基 甲 基) (對 甲 苯 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-6-(thiophen-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (苯 硫 - 3 - 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-6-(thiophen-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (苯 硫 - 3 - 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (2 - 氟 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基) - 2 - 甲 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (2 - 氟 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基) - 2 - 甲 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

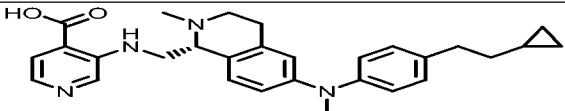
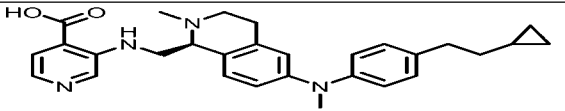
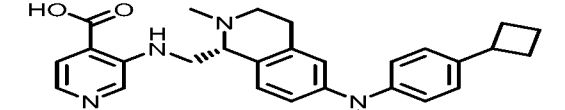
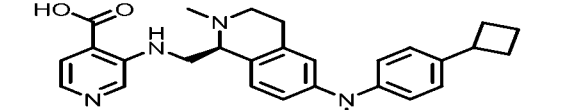
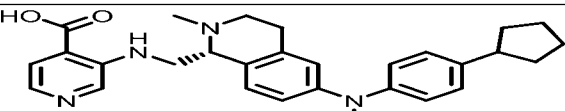
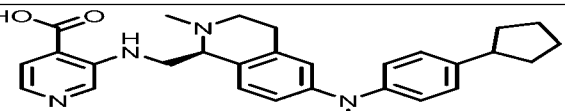
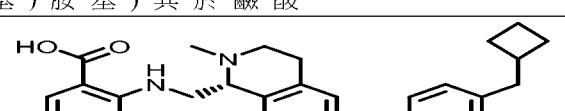
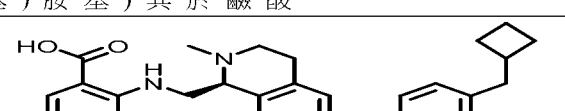
 (R)-3-(((6-(2,4-difluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (2 , 4 - 二 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(2,4-difluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (2 , 4 - 二 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - 氯 - 2 - 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - 氯 - 2 - 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-(4-isopropoxy-2-methylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 氧 基 - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(4-isopropoxy-2-methylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 氧 基 - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-(4-isopropyl-2-methylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 基 - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(4-isopropyl-2-methylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 基 - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

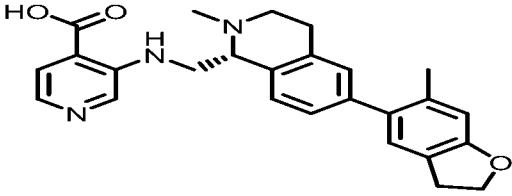
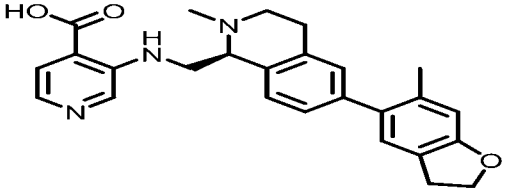
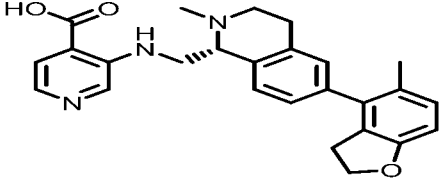
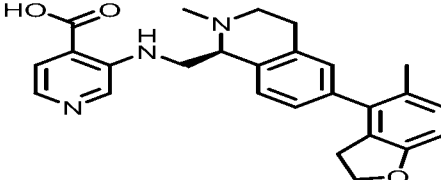
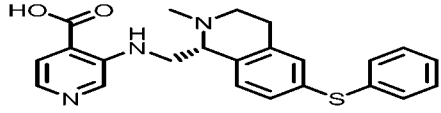
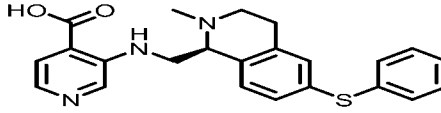
 (R)-3-(((6-(4-(difluoromethoxy)-2-methylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - (二 氟 甲 氧 基) - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(4-(difluoromethoxy)-2-methylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - (二 氟 甲 氧 基) - 2 - 甲 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-6-(2-methyl-4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (2 - 甲 基 - 4 - 丙 氧 基 - 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-6-(2-methyl-4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (2 - 甲 基 - 4 - 丙 氧 基 - 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - 氯 - 3 - 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - 氯 - 3 - 氟 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (2 - 氟 - 6 - 甲 氧 基 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (2 - 氟 - 6 - 甲 氧 基 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

 (R)-3-(((6-(4-isopropyl-2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 基 - 2 - 甲 氧 基 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(4-isopropyl-2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 基 - 2 - 甲 氧 基 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-((4-cyclopropylphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - 環 丙 基 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-((4-cyclopropylphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - 環 丙 基 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-((4-isobutylphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - 異 丁 基 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 - 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-((4-isobutylphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - 異 丁 基 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 - 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-((4-(cyclopropylmethyl)phenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - 環 丙 基 甲 基) 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-((4-(cyclopropylmethyl)phenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - 環 丙 基 甲 基) 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-6-(methyl(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (甲 基 (4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基) 胺 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-6-(methyl(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (甲 基 (4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基) 胺 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

 (R)-3-(((2-methyl-6-(2-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (2 - 甲 基 - 4 - (吡 咯 啉 - 1 - 基) 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-6-(2-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (2 - 甲 基 - 4 - (吡 咯 啉 - 1 - 基) 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-((4-isopropoxyphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 氧 基 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-((4-isopropoxyphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (4 - 異 丙 氧 基 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-6-(methyl(4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (甲 基 (4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基) 苯 基) 胺 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-6-(methyl(4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (甲 基 (4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基) 苯 基) 胺 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-((4-chlorophenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - ((4 - 氯 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-((4-chlorophenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - ((4 - 氯 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((6-(2,6-dimethyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((6 - (2 , 6 - 二 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((6-(2,6-dimethyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((6 - (2 , 6 - 二 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基) - 2 - 甲 基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

 (<i>R</i>)-3-(((2-methyl-6-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>R</i>)-3-(((6-(2-甲基-6-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>S</i>)-3-(((2-methyl-6-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>S</i>)-3-(((6-(2-甲基-6-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>R</i>)-3-(((6-(2-cyclopropylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>R</i>)-3-(((6-(2-環丙基苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>S</i>)-3-(((6-(2-cyclopropylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>S</i>)-3-(((6-(2-環丙基苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>R</i>)-3-(((6-((4-(dimethylamino)phenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>R</i>)-3-(((6-(4-二甲基胺基)苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-(dimethylamino)phenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>S</i>)-3-(((6-(4-二甲基胺基)苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>R</i>)-3-(((2-methyl-6-(methyl(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>R</i>)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>S</i>)-3-(((2-methyl-6-(methyl(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>S</i>)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>R</i>)-3-(((2-methyl-6-(methyl(4-(3,3,3-trifluoropropyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>R</i>)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-(3,3,3-三氟丙基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>S</i>)-3-(((2-methyl-6-(methyl(4-(3,3,3-trifluoropropyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>S</i>)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-(3,3,3-三氟丙基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

 (<i>R</i>)-3-(((6-((4-(2-cyclopropylethyl)phenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>R</i>)-3-(((6-(4-(2-環丙基乙基)苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-(2-cyclopropylethyl)phenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>S</i>)-3-(((6-(4-(2-環丙基乙基)苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>R</i>)-3-(((6-((4-cyclobutylphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>R</i>)-3-(((6-(4-環丁基苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-cyclobutylphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>S</i>)-3-(((6-(4-環丁基苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>R</i>)-3-(((6-((4-cyclopentylphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>R</i>)-3-(((6-(4-環戊基苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-cyclopentylphenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>S</i>)-3-(((6-(4-環戊基苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸
 (<i>R</i>)-3-(((6-((4-(cyclobutylmethyl)phenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>R</i>)-3-(((6-(4-(環丁基甲基)苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-(cyclobutylmethyl)phenyl)(methyl)amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (<i>S</i>)-3-(((6-(4-(環丁基甲基)苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

 (R)-3-(((2-methyl-6-(6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (6 - 甲 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃 - 5 - 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-6-(6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (6 - 甲 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃 - 5 - 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-6-(5-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (5 - 甲 基 - 2 , 3 - 二 氫 - 苯 并 呋 喃 - 4 - 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-6-(5-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (5 - 甲 基 - 2 , 3 - 二 氫 - 苯 并 呋 喃 - 4 - 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸
 (R)-3-(((2-methyl-6-(phenylthio)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (苯 硫 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	 (S)-3-(((2-methyl-6-(phenylthio)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)methyl)amino)isonicotinic acid (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (苯 硫 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸

經取代的吡啶衍生物化合物之製備

【0139】 用於本文所述反應中之化合物係根據彼等熟習此項技藝人士已知之有機合成技術起始於市售化學物及/或在化學文獻中描述之化合物而製備。市售化學試劑獲自標準商業來源，其包括 Acros Organics (Pittsburgh , PA) 、 Aldrich Chemical (Milwaukee , WI , 包括 Sigma Chemical 及 Fluka) 、 Apin Chemicals Ltd. (Milton Park , UK) 、

Avocado Research (Lancashire , U.K.) 、 BDH Inc. (Toronto , Canada) 、 Bionet (Cornwall , U.K.) 、 Chemservice Inc. (West Chester , PA) 、 Crescent Chemical Co. (Hauppauge , NY) 、 Eastman Organic Chemicals 、 Eastman Kodak Co. (Rochester , NY) 、 Fisher Scientific Co. (Pittsburgh , PA) 、 Fisons Chemicals (Leicestershire , UK) 、 Frontier Scientific (Logan , UT) 、 ICN Biomedicals 、 Inc. (Costa Mesa , CA) 、 Key Organics (Cornwall , U.K.) 、 Lancaster Synthesis (Windham , NH) 、 Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall , U.K.) 、 Parish Chemical Co. (Orem , UT) 、 Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury , CN) 、 Polyorganix (Houston , TX) 、 Pierce Chemical Co. (Rockford , IL) 、 Riedel de Haen AG (Hanover , Germany) 、 Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick , NJ) 、 TCI America (Portland , OR) 、 Trans World Chemicals, Inc. (Rockville , MD) 、 及 Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond , VA) 。

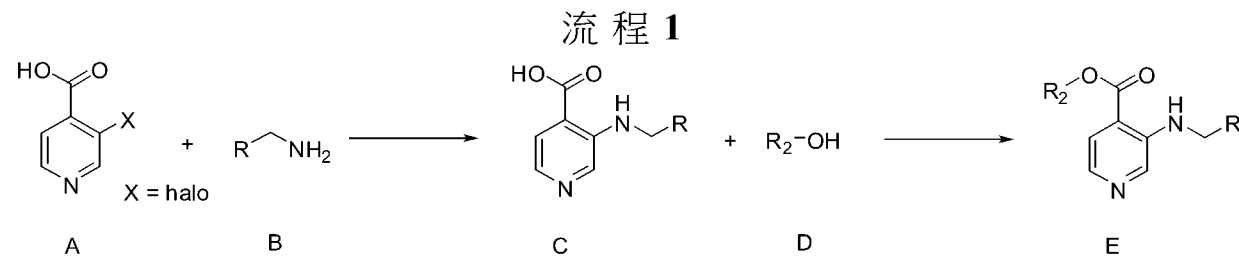
【0140】 在本領域中一般技藝人士已知之方法係經由各種參考書籍及資料庫來識別。詳述可用於製備本文所述化合物之反應物之合成、或提供對描述該製備之文獻之參考的若干適宜參考書籍及論文係為彼等熟習此項技藝人

士所熟知。參看例如 SYNTH. ORG. CHEM. (John Wiley & Sons, Inc., New York) ; Sandler 等人, ORG. FUNCT. GROUP PREP. (第2版, Academic Press, New York, 1983) ; House, MOD. SYNTH. REACT. (第2版, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, Calif., 1972) ; Gilchrist, HETEROCYCL. CHEM. (第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992) ; March, ADV. ORG. CHEM: REACT., MECH. & STR. (第4版, Wiley-Intersci., New York, 1992) ; Fuhrhop & Penzlin, ORG. SYNTH: CONCEPTS, METHS., STARTING MATER., 2ND, REVIS. & ENLARGED ED. (John Wiley & Sons, 1994) ; Hoffman, ORG. CHEM., INTERMED. TEXT (Oxford Univ. Press, 1996) ; Larock, COMPR. ORG. TRANSFORM.: GUIDE TO FUNCT. GROUP PREP. (第2版, Wiley-VCH, 1999) ; MOD. CARBONYL CHEM. (Otera 編輯, Wiley-VCH, 2000) ; Patai, PATAI'S 1992 GUIDE TO CHEM. FUNCT. GROUPS (Intersci., 1992) ; SOLOMONS, ORG. CHEM. (第7版, John Wiley & Sons 2000) ; Stowell, INTERMED. ORG. CHEM (第2版, Wiley-Intersci., 1993) ; INDUS. ORG. CHEM.: STARTING MATER. & INTERMED.: AN ULLMANN'S ENCYCLO., 在

第 8 卷中，(John Wiley & Sons , 1999) ； O R G . R E A C T . ， 在 第 55 卷中 (John Wiley & Sons , 1942 - 2000) ； C H E M . F U N C T . G R O U P S ， 在 第 73 卷中 (John Wiley & Sons) 。

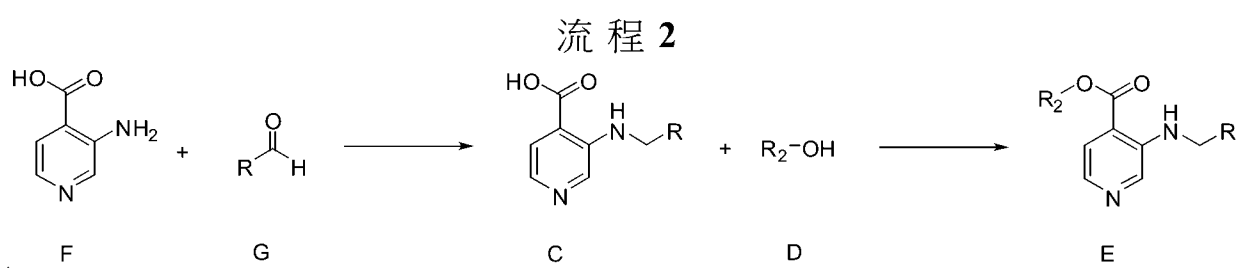
【 0 1 4 1 】 特定及類似反應物亦可經由在眾多公共及大學圖書館以及經由網上資料庫中可得的已知化學物之索引 (諸如由美國化學會化學文摘服務系統 (Washington , D C) 製備之彼等) 識別。已知但並非在產品類目中商售可得之化學試劑一般可由定製化學合成機構製備，並且許多標準化學試劑供應機構提供定製合成服務。

【 0 1 4 2 】 本案實施例之經取代的吡啶衍生物可藉由一般合成途徑製備，例如，如本文根據流程 1 至 3 所描述。

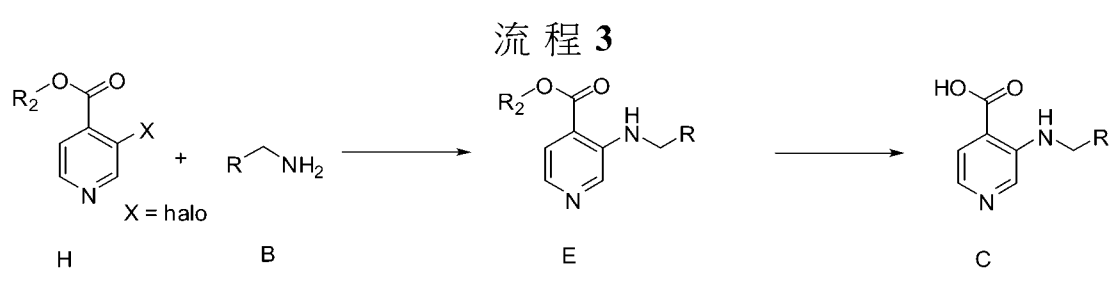


(halo : 鹵基)

【 0 1 4 3 】 參考以上流程 1，化合物 A 及胺化合物 B 混合並且在各種條件下處理以形成化合物 C。例如，化合物 A 與胺 B 之混合物可於從 120 °C 至 172 °C 之溫度範圍內在適當溶劑中經微波照射。酯化合物 E 可在鹼存在的情況下使用偶聯劑 (諸如 H A T U) 由化合物 C 與醇 D 製備。



【0144】 參考以上流程2，化合物**F**與醛化合物**G**混合並在還原胺化條件下處理以形成化合物**C**。酯化合物**E**可在鹼存在的情況下使用偶聯劑（諸如HATU）由化合物**C**及醇**D**製備。



(halo：鹵基)

【0145】 參考流程3，化合物**H**與胺化合物**B**混合並在各種條件下處理以形成化合物**E**。例如，化合物**H**與胺**B**之混合物可於從100℃至120℃之溫度範圍內在微波照射下在適當溶劑中經Buchwald反應。酯化合物**E**可使用鹼性條件諸如1N NaOH水溶液水解以獲得化合物**C**。

醫藥組合物

【0146】 在某些實施例中，如本文所述之經取代的吡啶衍生物化合物可作為純化學物（亦即，化合物或其鹽）施用。在其他實施例中，本文所述之經取代的吡啶衍生物化合物係與基於選定之施用途徑及標準醫藥實務選擇之醫藥學上合適或可接受之賦形劑或載劑（在本文中亦稱為生理學上合適或可接受之賦形劑或載劑）相結合。參看例如

REMINGTON: SCI. & PRACT. PHARM.
(Gennaro, 第21版, Mack Pub. Co., Easton,
PA, 2005)。

【0147】 由此，至少一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含至少一種經取代的吡啶衍生化合物或其立體異構物、前藥、醫學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、或N-氧化物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑，及式1、式2、式3、式4化合物或此等化合物之互變異構物、立體異構物、幾何異構物、N-氧化物、或醫藥學上可接受之鹽。另一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含至少一種經取代的吡啶衍生化合物或其立體異構物、前藥、醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、或N-氧化物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，並且另外包含至少一種其他活性劑，諸如治療或預防劑。通常，若其與該組合物之其他組分（例如，活性劑或賦形劑）相容並且對該組合物之接受者（例如，個體或患者）無害，則賦形劑係可接受的或合適的。

【0148】 在某些實施例中，如式1、式2、式3、或式4所述之經取代的吡啶衍生化合物係基本上純的，原因在於其含有少於約5%、或少於約1%、或少於約0.1%之其他有機小分子，諸如（例如）在化合物合成期間產生之污染中間物或副產物。

【0149】醫藥組合物可以如在醫藥領域中的技藝人士所判定之適合於待治療（或預防）之疾病之方式施用。適當劑量及施用之合適持續時間和頻率將由此等如患者病況、患者疾病之類型及嚴重性、活性成份之特定形式、及施用方法之因素判定。一般而言，適當劑量及治療療法提供足以提供治療及/或預防益處（例如，改良之臨床結果，諸如更頻繁地完全或部分緩解、或更長時期不患病及/或全部存活、或減輕症狀嚴重性之量的組合物。最佳劑量一般可使用實驗模型及/或臨床試驗來判定。最佳劑量可取決於患者之身體質量、重量、或血容量。

【0150】包含如本文所述的至少一種經取代的吡啶衍生物之醫藥組合物之劑量可不同，取決於患者（例如，人類）病況，亦即，疾病階段、一般健康狀態、年齡、及在醫藥領域中有經驗者或其他一般技藝人士將用以判定劑量之其他因素。

【0151】由此，一些實施例提供包含式1化合物、式2化合物、式3化合物、或式4化合物之口服劑型。合適口服劑型包括，例如，錠劑、丸劑、藥囊、或者硬或軟明膠之膠囊劑、甲基纖維素或易於溶解在消化道中之另一種合適材料。可使用之合適無毒固體載劑包括例如醫藥級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂、及類似者。參看例如 Remington, 2005。

【0152】 針對本文所述之經取代的吡啶衍生物，口服劑量通常在從約 1.0 mg 至約 1000 mg 的範圍內，每天一至四次或更多。

【0153】 相關實施例提供一種醫藥調配物，例如，醫藥組合物或式 1 化合物、式 2 化合物、式 3 化合物、或式 4 化合物之稀釋物，其中此稀釋物適用於經稀釋之醫藥組合物或式 1 化合物、式 2 化合物、式 3 化合物、或式 4 化合物之靜脈輸注。示例性醫藥調配物包含醫藥組合物或式 2 化合物以及作為稀釋劑的鹽水或右旋糖。

組織蛋白去甲基酶

【0154】 在各哺乳動物細胞中，約 2 公尺線性 DNA 足夠緊密地包裝以裝配在大體上 10 μ m 直徑的細胞核內部，但仍確保適當獲取所需之基因表現。基本包裝單元，核小體，包含在序列中圍繞八個組織蛋白核心纏繞之 DNA 片段。此等核小體繼而經由形成染色體之一系列連續地較高級之染色質結構折疊。因為組織蛋白係染色質之主要蛋白質組分，組織蛋白修飾（例如，藉由甲基化、乙醯化、去甲基化、去乙醯化）對染色質結構具有深遠影響。已知有於各個位點修飾組織蛋白之若干類酶。

【0155】 更特別地，組織蛋白可藉由乙醯化、甲基化、磷酸化、或泛素化修飾（轉譯後）。甲基化係藉由將甲基從 S-腺苷甲硫胺酸 (S-adenyosyl methionine) 轉移至組織蛋白的組織蛋白甲基轉移酶催化。特定甲基化靶包括在離胺酸殘基中之胺基及精胺酸之胍基，藉由天冬胺酸

鹽、麩胺酸鹽、或蛋白質之C-末端之羧甲基化。已知組織蛋白甲基化參與各種各樣的生物過程，包括異染色質形成、X染色體失活、及轉錄調控。隨後，組織蛋白甲基化係表征為對「組織蛋白密碼」之修飾，以及DNA甲基化提供後生密碼。參看Lachner等人，116 J. Cell Sci. 2117 (2003)；Margueron等人，15 Curr. Opin. Genet. Devel. 163 (2005)。

【0156】經甲基化之離胺酸或許係組織蛋白密碼之最好理解之標記，但是此編碼仍然係複雜的，因為四種標準組織蛋白各者可同時使用多種不同修飾於多個不同位點修飾。存在四種組織蛋白族，並且，例如組織蛋白H3含有已知經獨立甲基化之十九個離胺酸：各者可係未甲基化的、單甲基化的、二甲基化的、或三甲基化的。組織蛋白離胺酸甲基化之模式已經標準化並且參考組織蛋白族、K（離胺酸之標準縮寫）、甲基化之殘基位置、及添加之甲基數量（例如，「me3」意謂三個甲基）；由此H3K4me3意謂對組織蛋白H3上之離胺酸4之三甲基化。不同於一般與轉錄活化相關之乙醯化，組織蛋白甲基化導致轉錄活化還是抑制取決於甲基化之特定位點及甲基化程度（例如，特定組織蛋白離胺酸殘基係單甲基化、二甲基化、還是三甲基化）。一般而言，組織蛋白H3K9、H3K27、及H4K20之甲基化係與轉錄抑制相關；相反地，H3K4之去甲基化係與基因組區域之靜默相關。離胺酸H3K4、H3K36、及H3K79之甲基化一般係與轉錄活化相關；及H3K4之

三或二甲基化 ($H3K4me3$ 及 $H3K4me2$, 分別地) 一般標記活性轉錄基因之轉錄起始位點 , 而 $H3K4$ 之單甲基化 ($H3K4me$) 係與增強子序列相關。

【0157】 在本實施例之上下文中 , 「去甲基酶」或「蛋白質去甲基酶」係從組織蛋白之胺基酸側鏈移除至少一個甲基之酶 , 例如 , 作為組織蛋白 $H3$ 或 $H4$ 去甲基酶。例如 , $H3$ 去甲基酶可使 $H3K4$ 、 $H3K9$ 、 $H3K27$ 、 $H3K36$ 、 或 $H3K79$ 之一或更多個去甲基。或者 , $H4$ 去甲基酶可使 $H4K20$ 去甲基。去甲基酶可使單、二或三甲基化之受質去甲基 , 並且可作用於甲基化之核組織蛋白受質 , 單核小體受質、二核小體受質、或核小體受質、胜肽受質、或染色質上 (例如 , 在基於細胞之分析中) 。適當命名之離胺酸特異性去甲基酶 1 ($LSD1/KDM1$) 係探索到之第一種離胺酸特異性組織蛋白去甲基酶 , 並且此酶使用黃素作為輔助因子來使單甲基化及二甲基化之 $H3K4$ 及 $H3K9$ 去甲基化。

【0158】 使用甲醛釋放分析及 $H3K36$ 證實了含有 $Jumonji\ C$ ($JmjC$) 結構域的第二類組織蛋白去甲基酶 , 此類被命名為「含有 $JmjC$ 結構域之組織蛋白去甲基酶 1」 ($JHDM1/KDM2A$) 。其他含有 $JmjC$ 結構域之蛋白質隨後被識別 , 並且其可按種系發生史分為七個子族 : $JHDM1$ 、 $JHDM2$ 、 $JHDM3$ 、 $JMJD2$ 、 $JARID$ 、 $PHF2/PHF8$ 、 UTX/UTY 及僅 $JmjC$ 結構域。

JMJD2 族

【0159】 JMJD2 jumonji 蛋白質係使三甲基化及二甲基化之 H3K9 去甲基化的組織蛋白去甲基酶，並且係首先識別之組織蛋白三甲基去甲基酶。特定言之，JMJD2 族成員之異位表現顯著降低 H3K9me3 及 H3K9me2 水平，並且增加 H3K9me 水平；其使異染色質蛋白 1 (HP1) 非定域化並降低體內異染色質的總水平。Jumonji 蛋白質之 JMJD2 子族成員包括 JMJD2C 及其同源物 JMJD2A、JMJD2B、JMJD2D、及 JMJD2E。在 Jumonji 蛋白質之 JMJD2 子族中發現之共同結構特徵包括 JmjN、JmjC、PHD 及 Tdr 序列。

【0160】 JMJD2C，亦稱為 GASC1 及 KDM4C，係已知用以去甲基化 H3K9me3 及 H3K36me3。藉由 JMJD2C 之組織蛋白去甲基化經由取決於鐵及 α -酮戊二酸之羥基化反應發生，其中藉由 JMJD2C 之 α -酮戊二酸之氧化去羧作用產生二氧化碳、琥珀酸鹽、及高鐵基 (ferryl)，並且高鐵基隨後羥基化經甲基化之離胺酸 H3K9，釋放甲醛。JMJD2C 係已知用以藉由細胞核受體 PPAR γ 調節對脂肪生成之調控，並且已知是在胚胎幹細胞中自我更新之調控中所涉及的。

JARID 族

【0161】 JARID 蛋白質包括 JARID1 子族中之 JARID1A、JARID1B、JARID1C、及 JARID1D 蛋白質，及 JARID2 子族，及其同源物。JARID 蛋白質之進一步描述及清單可在他處發現。參看 Klose 等人，7

Nat. Rev. Genet. 715 (2006)。JARID1 族蛋白質含有若干保守結構域：JmjN、ARID、JmjC、PHD、及C5HC2 鋅指結構域。

【0162】 JARID1A，亦稱為KDM5A或RBP2，最初發現為成視網膜胚細胞瘤(Rb)蛋白質之結合配偶體。隨後發現JARID1A作為H3K4me3及H3K4me2之去甲基酶，並且已經發現JARID1A用以促進細胞生長，同時抑制衰老和分化。例如，從小鼠細胞消除JARID1A抑制了細胞生長，誘導衰老和分化，並且導致試管內胚胎幹細胞之多能性喪失。已經發現JARID1A在胃癌中過度表現，並且已經發現JARID1A之喪失降低了小鼠癌症模型中之腫瘤生成。另外，研究已經證實視網膜胚細胞瘤結合蛋白2(RBP2)組織蛋白去甲基酶之喪失抑制在缺乏*Rb1*或*Men1*之小鼠中之腫瘤生成，表明RBP2-抑制性藥物可具有抗癌活性。Lin等人，108PNAS13379(2011)。

【0163】 JARID1B，亦稱為KDM5B及PLU1，最初發現於有關由HER2酪胺酸激酶調控之基因的實驗中。一致地，研究已顯示JARID1B在乳癌細胞系中表現，同時對JARID1B之限制已經在除睪丸之外的正常成人組織中發現。JARID1B亦在前列腺癌中明顯上調，但在良性前列腺中具有更受限制之表現，並且亦在膀胱癌和肺癌中上調(SCLC及NSCLC二者)。此外，90%之侵入性乳管癌表現JARID1B。最後，已經發現JARID1B抑制腫瘤抑制基因諸如BRCA1、CAV1、及14-3-3σ；並且

JARID1B 之基因抑制增加了於此等基因處之三甲基化之 H3K4 的水平。

UTX/UTY 族

【0164】 UTX/UTY 族包括 KDM6A、KDM6B、及 UTY。KDM6A（亦稱為 UTX）及 KDM6B（亦稱為 JMJD3），作用於 H3K27me2 及 H3K27me3 並且對於發育而言係重要的，而 UTY 之受質及作用尚待闡明。已經證實 KDM6A (UTX) 及 KDM6B (JMJD3) 二者藉由用作拮抗原癌多梳家族 (PcG) 蛋白質之拮抗劑之腫瘤抑制特性。PcG 蛋白質係催化對 H3K27 之三甲基化及二甲基化的重要抑制性組織蛋白標記。PcG 基因已經表徵為在癌症中頻繁地過度表現或擴增之致癌基因。

【0165】 由此，至少一個實施例提供一種用於抑制組織蛋白去甲基酶之方法，該方法包括使該酶與如本文所揭示之經取代的吡啶衍生化合物相接觸。在特定實施例中，該組織蛋白去甲基酶包含 JmjC 結構域。另一個實施例提供一種用於抑制組織蛋白去甲基酶之方法，該方法包括使該酶與如本文所揭示之經取代的吡啶衍生化合物相接觸，其中該組織蛋白去甲基酶係 JARID1A、JARID1B、JMJD2C、或 JMJD3。在一個實施例中，一種用於抑制組織蛋白去甲基酶 JMJD3 之方法包括使該 JMJD3 酶與如本文所揭示之經取代的吡啶衍生化合物相接觸。在另一個實施例中，一種用於抑制組織蛋白去甲基酶 JMJD2C

之方法包括使JMJD2C酶與如本文所揭示之經取代的吡啶衍生化合物相接觸。

治療方法

【0166】 本文揭示了一般或相對於一或更多種特異性靶基因的在細胞中或在個體中調節去甲基化作用之方法。去甲基化作用可經調節以控制各種細胞功能，包括但不限於：分化；增殖；細胞凋亡；腫瘤生成、白血病形成或其他致癌的轉化事件；毛髮脫落；或性別分化。例如，本文之特定實施例提供一種治療有需要的個體的由組織蛋白甲基化作用或去甲基化作用調控之疾病的方法，該方法藉由調節包含JmjC結構域之至少一種去甲基酶之活性。在一個特定實施例中，該組織蛋白去甲基酶係JHDM蛋白質。

【0167】 本實施例之另一態樣提供治療癌症或腫瘤疾病之方法，該等方法包括將本文所述之至少一種化合物施用於有需要的患者。在用於治療患者癌症之方法之另一個態樣中，該癌症係前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、或黑色素瘤。在特定實施例中，該腫瘤疾病係多發性內分泌瘤1型。在一個特定實施例中，該癌症係視網膜胚細胞瘤。一個實施例提供一種治療有需要的患者的癌症之方法，該方法包括向患者施用式1化合物、或包含式1化合物之醫藥組合物。一個實施例提供一種治療有需要的患者的癌症之方法，該方法包括向患者施用式2化合物、或包含式2化合物之醫藥組合物。一個實施例提供一種治療有需要的

患者的癌症之方法，該方法包括向患者施用式3化合物、或包含式3化合物之醫藥組合物。一個實施例提供一種治療有需要的患者的癌症之方法，該方法包括向患者施用式4化合物、或包含式4化合物之醫藥組合物。

【0168】 在本實施例之另一個態樣中提供了一種抑制腫瘤或腫瘤細胞或贅瘤細胞生長之方法，該方法包括使腫瘤或細胞暴露（例如，接觸）於本文所述之至少一種化合物。在一個特定實施例中，腫瘤表徵為視網膜胚細胞瘤基因(*RB1*)功能之喪失。在一個特定實施例中，該腫瘤表徵為多發性內分泌瘤1型基因(*Men1*)功能之喪失。在一個實施例中，一種用於抑制腫瘤或腫瘤細胞生長之方法包括將該腫瘤暴露於式1化合物、包含式1化合物之組合物、或包含式1化合物之醫藥組合物。在一個實施例中，一種用於抑制腫瘤或腫瘤細胞生長之方法包括將該腫瘤暴露於式2化合物、包含式2化合物之組合物、或包含式2化合物之醫藥組合物。在一個實施例中，一種用於抑制腫瘤或腫瘤細胞生長之方法包括將該腫瘤暴露於式3化合物、包含式3化合物之組合物、或包含式3化合物之醫藥組合物。在一個實施例中，一種用於抑制腫瘤或腫瘤細胞生長之方法包括將該腫瘤暴露於式4化合物、包含式4化合物之組合物、或包含式4化合物之醫藥組合物。

【0169】 本實施例之另一態樣提供了本文所述之至少一種化合物用作藥物或用於製備用於治療癌症或腫瘤疾病之藥物之用途。藥物製備所針對之癌症或腫瘤疾病可係

前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、黑色素瘤、視網膜胚胎瘤、或多發性內分泌瘤1型。一個實施例提供了式1化合物或包含式1化合物之組合物之用途。一個實施例提供式2化合物或包含式2化合物之組合物之用途。一個實施例提供式3化合物或包含式3化合物之組合物之用途。一個實施例提供式4化合物或包含式4化合物之組合物之用途。

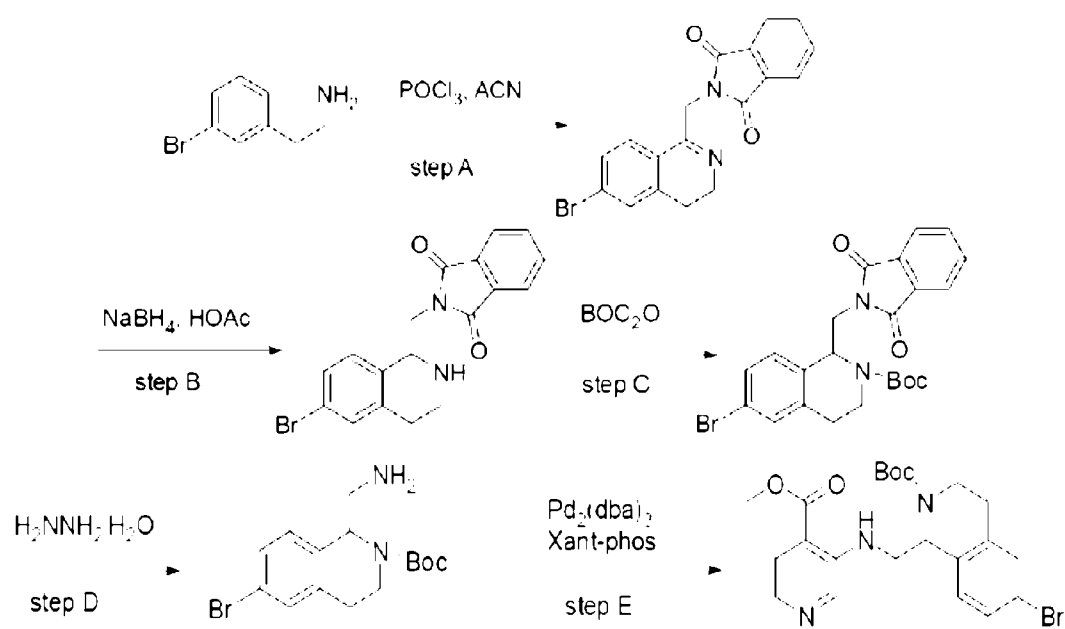
【0170】 鑒於本說明書，其他實施例及用途將對本領域中一般技藝人士顯而易見。以下實例僅提供為說明各個實施例並且不應理解為以任何方式限制本發明。

實例

I. 化學合成

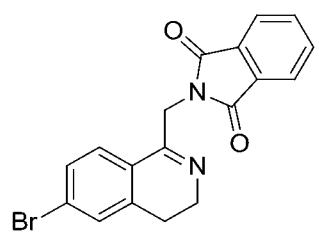
【0171】 除非另外說明，試劑及溶劑以如從商業供應商接收時一般使用。無水溶劑及烘箱乾燥之玻璃器皿係用於對水分及/或氧氣敏感之合成轉化。產率未經最佳化。反應時間係近似的並且未經最佳化。管柱層析法及薄層層析法(thin layer chromatography; TLC)在矽膠上進行，除非另外說明。獲得以ppm(δ)計之光譜並報告以赫茲(Hertz)計之偶合常數J。針對質子譜而言，溶劑峰用作參考峰。

【0172】 共同中間物6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯的製備係根據以下概要進行：



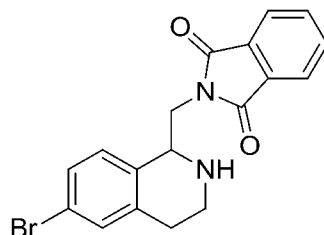
(step : 步驟 ; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ Xant-phos : 4,5 雙(二苯基磷)-9,9-二甲基氧雜蒽)

步驟 A : 2-(6-溴-3,4-二氫-異喹啉-1-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮



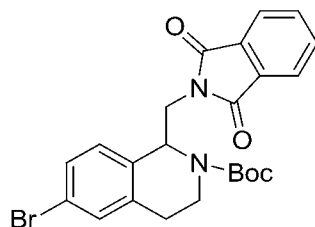
【0173】 向(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙酸(1 g, 4.87 mmol)在 CH_3CN (25 mL)中的溶液中添加2-(3-溴-苯基)-乙胺(1.08 g, 5.36 mmol)及 POCl_3 (3.0 g, 19.8 mmol)。將該反應混合物回流隔夜。將溶液真空濃縮，並且使用 NaHCO_3 水溶液中和殘餘物。將水相使用 DCM 萃取，並且將有機層使用 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法($\text{EA}:\text{PE}=1:1$)純化以獲得標題化合物(0.6 g, 35%)。

步驟 **B**：2-(6-溴-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮



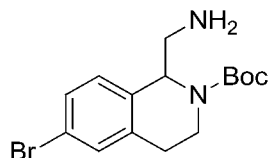
【0174】於0℃下向2-(6-溴-3,4-二氫-異喹啉-1-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮(400 mg, 1.08 mmol)在AcOH(10 mL)中之混合物中分批添加NaBH₄(85 mg, 2.16 mmol)(9.5 g, 61.4 mmol)。將反應混合物於周圍溫度下攪拌隔夜。將反應混合物用NaHCO₃水溶液中和並且使用DCM萃取。將有機層使用Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮以獲得粗製標題化合物(400 mg, 100%)，該粗製化合物直接用於下一步驟中而不經進一步純化。

步驟 **C**：6-溴-1-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



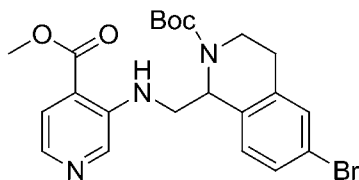
【0175】向2-(6-溴-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮(8.0 g, 21.6 mmol)在DCM(50 mL)中之溶液中添加(Boc)₂O(5.7 g, 25.9 mmol)及DIEA(5.9 g, 43.2 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌2小時。添加NH₄Cl水溶液，將有機層收集

並在真空中濃縮。殘餘物藉由快速管柱層析法（E A : P E = 1 : 1）純化以獲得標題化合物（4.5 g，45%）。
 步驟 D：1-胺基甲基-6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



【0176】向6-溴-1-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯（4.5 g，9.6 mmol）在CH₃CN（50 mL）中之溶液中添加H₂NNH₂·H₂O（2.7 g，96 mmol），且將反應混合物回流隔夜。在反應完成時，將混合物在真空中濃縮。將所得之殘餘物溶解於DCM中，並且將有機層順序地使用水及鹽水洗滌，使用Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮。殘餘物藉由快速管柱層析法（DCM:MeOH=1:1）純化以獲得標題化合物（2.5 g，76%）。

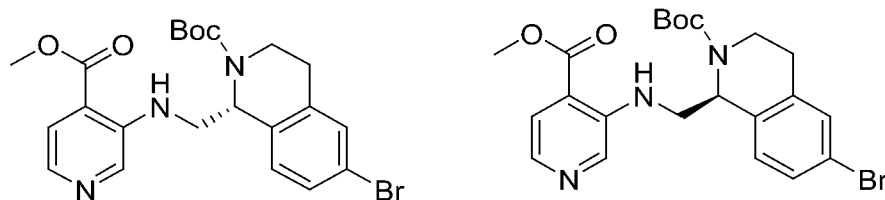
步驟 E：6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



【0177】在N₂氛圍下向1-胺基甲基-6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯（2.5 g，7.35 mmol）在甲苯中之溶液中添加3-溴-異菸鹼酸甲基酯（1.98 g，8.82 mmol）、Pd₂(dba)₃（340 mg，0.37 mmol）、

4,5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xant-phos)(260 mg, 0.45 mmol)及 Cs_2CO_3 (3.36 g, 10.3 mmol)。將反應混合物回流隔夜。在完成時,過濾反應混合物,並將濾液在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法(EA:PE=1:4)純化以獲得標題化合物(1.8 g, 51.4%)。

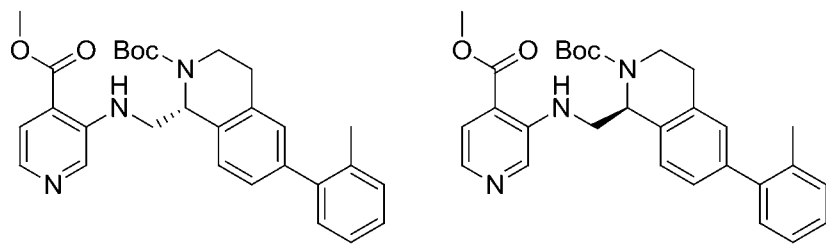
步驟 R: (R)-6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯, 及 (S)-6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



【0178】在 N_2 氛圍下向1-胺基甲基-6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯(2.5 g, 7.35 mmol)在甲苯中之溶液中添加3-溴-異菸鹼酸甲基酯(1.98 g, 8.82 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (340 mg, 0.37 mmol)、Xant-phos(260 mg, 0.45 mmol)及 Cs_2CO_3 (3.36 g, 10.3 mmol)。將反應混合物回流隔夜。在完成時,過濾反應混合物,並且將濾液在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法(EA:PE=1:4)純化以獲得標題化合物(1.8 g, 51.4%)。NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.34-1.49 (d, 9H), 2.74-2.31 (m, 2H), 3.21-3.37 (m, 1H), 3.52-3.66 (m, 2H), 3.89 (s,

3 H), 3.96 - 4.28 (m, 1 H), 5.31 - 5.47 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 2 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.93 - 7.97 (m, 1 H), 8.34 - 8.64 (m, 1 H)。[M+H]⁺: 針對 C₂₂H₂₆BrN₃O₄ 的計算值: 476; 實測值: 476。任意該消旋化合物經歷手性分離: 管柱, 超手性 S-OD, 0.46 cm I.D.*25 cm L; 流動相: CO₂/IPA/DE, A=75/25/0.05; 流速: 2.5 mL/min; 波長: UV 245 nm; 溫度: 35 °C; 室溫: 4.014 min, 4.241 min。

步驟 S: (R)-1-(((4-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)胺基)甲基)-6-(鄰甲苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯, 及 (S)-1-(((4-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)胺基)甲基)-6-(鄰甲苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯

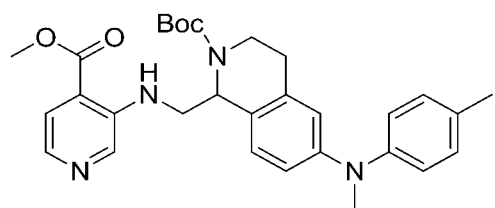


【0179】鏡像異構物之鈴木(Suzuki)偶合如下進行: 在 N₂ 氛圍下向 (R)-6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯或 (S)-6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯 (350 mg, 0.74 mmol) 在甲苯 (30 mL) 中之溶液中添加 2-甲苯基硼酸 (150 mg, 1.1 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (43 mg,

0.04 mmol)、及Cs₂CO₃ (720 mg, 2.2 mmol)。將反應混合物回流隔夜。在完成時，將反應混合物溶解於EA中，且將合併之有機層順序地使用水、鹽水洗滌，使用Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法(EA:PE=1:3)純化以獲得標題化合物(350 mg, 83%)。[M+H]⁺: 針對C₂₉H₃₃N₃O₄的計算值: 488; 實測值: 488。

實例1A及實例1B: 3-[(1S)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫異喹啉基}甲基)胺基]吡啶-4-羧酸; 以及3-[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫異喹啉基}甲基)胺基]吡啶-4-羧酸

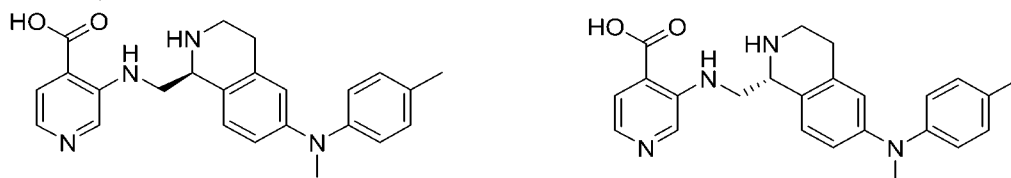
步驟F: 1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-6-(甲基-對甲苯基-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



【0180】 在N₂氛圍下向6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯(110 mg, 0.23 mmol)在甲苯(30 mL)中之溶液中添加N-甲基-對甲苯基-胺(34 mg, 0.28 mmol)、Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0.012 mmol)、Xant-phos (20 mg, 0.035 mmol)及Cs₂CO₃ (105 mg, 0.32 mmol)。將反應混合物回流隔夜。在完成時，將反應混

合物溶解於EA中，並且將合併之有機層順序地使用水及鹽水洗滌，使用 Na_2SO_4 乾燥，並且在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法（EA:PE=1:4）純化以獲得標題化合物（90 mg，75%）。使用製備性HPLC（Chiralpak IA 5 μm 4.6*250 mm，相：Hex:IPA=70:30，F:1.0 mL/min，W:230 nm，T:30℃）之手性分離獲得兩種光學活性化合物：

3-[((1S)-6-[甲基(4-甲苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫異喹啉基} 甲基) 胺基]吡啶-4-羧酸；以及
3-[((1R)-6-[甲基(4-甲苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫異喹啉基} 甲基) 胺基]吡啶-4-羧酸：

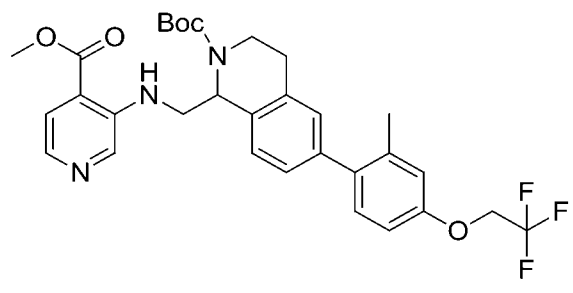


【0181】鏡像異構物各者之Boc之水解及去保護如下進行：向1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-6-(甲基-對甲苯基-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯（80 mg，0.155 mmol）在THF/ H_2O （1:1，10 mL）中之溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ （16 mg，0.62 mmol）。將混合物於環境溫度攪拌隔夜。在完成時，將反應混合物在真空中濃縮並且使用HCl(2N)將殘餘物調節至pH 3。含水層使用EA(3X)萃取且合併之有機層使用 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物溶解在DCM(10 mL)中接著在TFA(1 mL)中。將反應混合物

攪拌 2 小時並在真空中濃縮以獲得標題化合物（ 65 % 至 80 % 產率）。針對兩種鏡像異構物之分析資料係相同的。
¹H NMR（400 MHz，甲醇-*d*₄）：δ 2.32 (s, 3H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 7.02 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 7.16-7.22 (m, 3H), 8.02 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H)。[M+H]⁺：針對 C₂₄H₂₆N₄O₂ 計算的值：403；實測值：403。

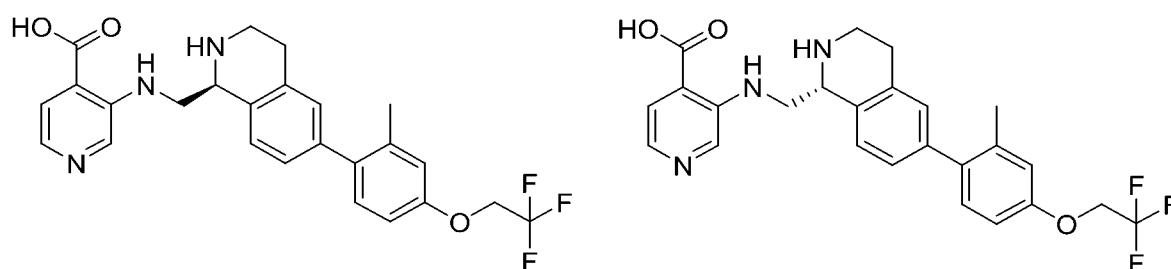
實例 2A 及實例 2B：3-[(1*S*)-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,4-四氫異喹啉基]甲基)胺基]吡啶-4-羧酸；以及 3-[(1*R*)-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,4-四氫異喹啉基]甲基)胺基]吡啶-4-羧酸

步驟 G：1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



【0182】 在 N₂ 氛圍下向 6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-羧酸第

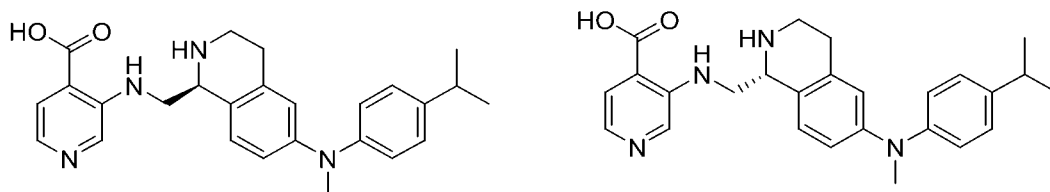
三丁酯 (400 mg , 0.84 mmol) 在甲苯 (30 mL) 中之溶液中添加 2,2,2-三氟-1-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基]乙烷 (400 mg , 1.26 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 mg , 0.043 mmol)、及 Cs_2CO_3 (825 mg , 2.53 mmol)。將反應混合物回流隔夜。在完成時，將反應混合物溶解於 EA 中，並且將合併之有機層順序地使用水及鹽水洗滌，使用 Na_2SO_4 乾燥，並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法 (EA : PE = 1 : 4) 純化以獲得標題化合物 (380 mg , 78%)。使用製備性 HPLC (Chiralpak IA 5 μm 4.6 * 250 mm , 相 : Hex : EtOH = 80 : 20 , F : 1.0 mL/min , W : 230 nm , T : 30 °C) 手性分離獲得兩種光學活性化合物：



【0183】 根據實例1A之過程製備標題化合物，產率85至88%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , 甲醇- d_4) : δ 2.23 (s , 3 H) , 3.17 - 3.23 (m , 2 H) , 3.29 - 3.31 (m , 1 H) , 3.43 - 3.52 (m , 1 H) , 3.67 - 3.73 (m , 1 H) , 4.14 - 4.20 (m , 1 H) , 4.50 - 4.59 (m , 2 H) , 4.98 - 5.02 (m , 1 H) , 6.87 - 6.95 (m , 2 H) , 7.14 (d , J = 10.8 Hz , 1 H) , 7.25 - 7.28 (m , 2 H) , 7.51

(d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.44 (s, 1H)。[M+H]⁺: 針對 C₂₅H₂₄F₃N₃O₃ 的計算值: 472; 實測值: 472。

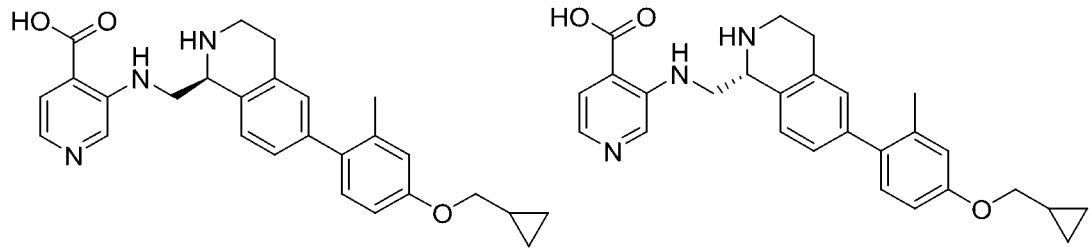
實例 3A 及實例 3B: 3-{[(1S)-6-{甲基[4-(甲基乙基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫異喹啉基)甲基]胺基}吡啶-4-羧酸; 以及 3-{[(1R)-6-{甲基[4-(甲基乙基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫異喹啉基)甲基]胺基}吡啶-4-羧酸



【0184】根據實例 1A 之過程製備標題化合物，產率 80%。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄): δ 1.25 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 2.87-3.06 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 6.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.90 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H)。[M+H]⁺: 針對 C₂₆H₃₀N₄O₂ 的計算值: 431; 實測值: 431

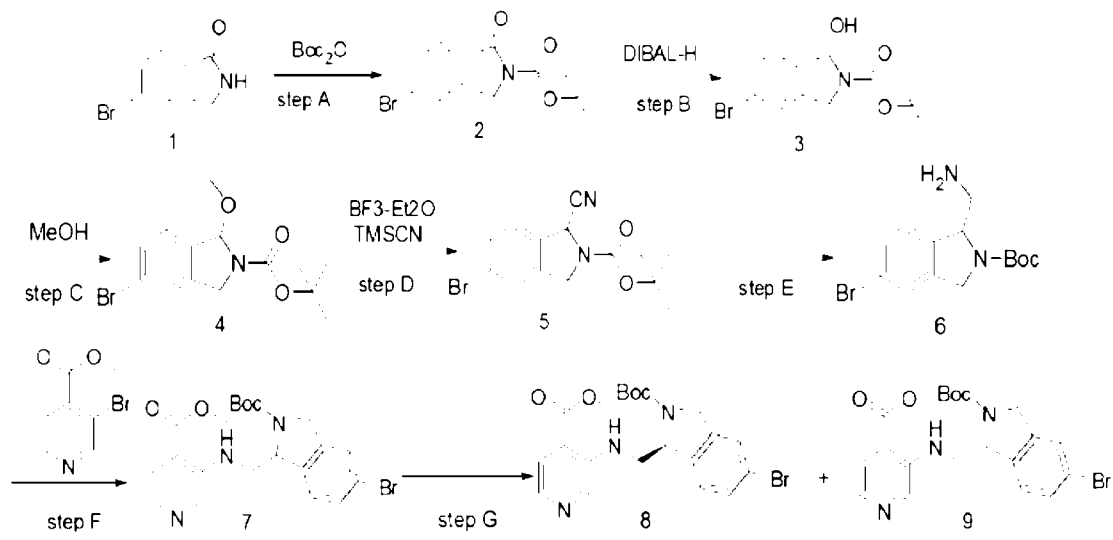
實例 4A 及實例 4B: 3-[(1S)-6-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲苯基]-1,2,3,4-四氫異喹啉基)甲基]胺基]吡啶-4-羧酸; 以及 3-[(1R)-6-[4-(環丙基甲氧基)-2-

甲 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸



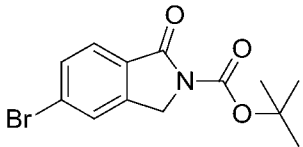
【 0 1 8 5 】 根 據 實 例 1 A 之 過 程 製 備 標 題 化 合 物 ， 產 率 7 2 至 7 5 % 。 N M R (4 0 0 M H z ， 甲 醇 - *d*₄) : δ 0 . 3 4 - 0 . 3 8 (m , 2 H) , 0 . 5 9 - 0 . 6 5 (m , 2 H) , 1 . 2 3 - 1 . 2 9 (m , 1 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 3 . 1 6 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 3 . 4 2 - 3 . 5 0 (m , 1 H) , 3 . 6 7 - 3 . 7 2 (m , 1 H) , 3 . 8 1 (d , *J* = 4 . 8 H z , 2 H) , 3 . 9 0 - 3 . 9 8 (m , 1 H) , 4 . 1 2 - 4 . 1 8 (m , 1 H) , 4 . 9 2 - 5 . 0 0 (m , 1 H) , 6 . 7 6 - 6 . 8 2 (m , 2 H) , 7 . 0 7 (d , *J* = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 4 9 (d , *J* = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 7 . 9 0 (d , *J* = 6 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 9 (*J* = 7 . 2 H z , 1 H) , 8 . 4 1 (s , 1 H) 。 [M + H] : 針 對 C₂₇H₂₉N₃O₃ 的 計 算 值 : 4 4 4 ; 實 測 值 : 4 4 4 。

【 0 1 8 6 】 共 同 中 間 物 3 - [({ (1 S) - 2 - [(第 三 丁 基) 氧 羰 基] - 5 - 溴 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 甲 酯 及 3 - [({ (1 R) - 2 - [(第 三 丁 基) 氧 羰 基] - 5 - 溴 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 甲 酯 的 製 備 係 根 據 如 下 概 要 :



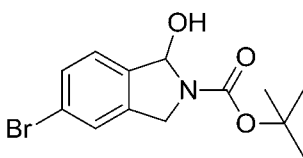
(step : 步驟)

步驟 A : 5 - 溴 - 1 - 側氧基 - 1 , 3 - 二氫 - 異吲哚 - 2 - 羧酸第三丁酯



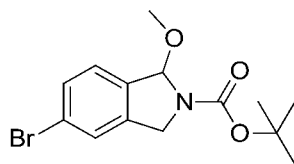
【 0 1 8 7 】 向 5 - 溴 - 2 , 3 - 二氫 - 異吲哚 - 1 - 酮 (1 0 . 0 g , 4 7 . 4 m m o l) 在 T H F (1 0 0 m L) 中 之 溶 液 中 添 加 (B o c) ₂ O (2 0 . 6 g , 9 4 . 5 m m o l) 之 溶 液 , 及 D M A P (0 . 5 7 g , 4 . 6 m m o l) 。 將 反 應 混 合 物 於 環 境 溫 度 下 攪 拌 隔 夜 。 在 完 成 時 , 將 反 應 混 合 物 在 真 空 中 濃 縮 , 並 將 殘 餘 物 藉 由 快 速 管 柱 層 析 法 (E A : P E = 1 : 1 0) 純 化 以 獲 得 標 題 化 合 物 (1 3 g , 8 8 %) 。

步驟 B : 5 - 溴 - 1 - 羥基 - 1 , 3 - 二氫 - 異吲哚 - 2 - 羧酸第三丁酯



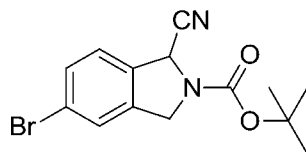
【0188】 在氬氣下於 -78°C 向 5 - 溴 - 1 - 側氧基 - 1,3 - 二氫 - 異吲哚 - 2 - 羧酸第三丁酯 (5.0 g, 16.0 mmol) 在無水 THF (10 mL) 中之溶液中滴加二異丁基氫化鋁在己烷 (16 mL, 24.0 mmol) 中之 1.5 M 溶液。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 2 小時。將反應使用飽和含水乙酸鈉 (50 mL) 淬滅並加熱至室溫 (room temperature ; RT)。添加二乙醚與飽和含水氯化銨 (320 mL) 之 3:1 混合物並於室溫下攪拌所得混合物直至形成懸浮液。將固體減壓濾出並使用二乙醚 (50 mL, 2 次) 洗滌。收集有機層，且將含水層使用二乙醚 (100 mL, 3 次) 萃取。將合併之有機層順序地使用水 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗製固體用於下一步驟中而不經進一步純化。

步驟 C：5 - 溴 - 1 - 甲氧基 - 1,3 - 二氫 - 異吲哚 - 2 - 羧酸第三丁酯



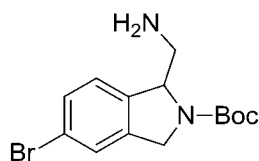
【0189】 向 5 - 溴 - 1 - 羥基 - 1,3 - 二氫 - 異吲哚 - 2 - 羧酸第三丁酯在 MeOH (50 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺酸吡啶 (500 mg, 1.9 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時並且隨後使用三乙胺 (2.4 g, 23.7 mmol) 淬滅。將反應在真空中濃縮以獲得標題化合物，其用於下一步驟中而不經進一步純化。

步驟 D：5-溴-1-氰基-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯



【0190】 在氬氣下於 -78°C 向粗製 5-溴-1-甲氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯在無水 CH_2Cl_2 (50 mL) 中之溶液中添加氰化三甲基矽烷 (TMSCN, 3.0 mL, 24.1 mmol)、及三氟化硼合二乙醚 (3.0 mL, 24.1 mmol)。將反應混合物於 -78°C 攪拌 1 小時，並隨後使用飽和 NaHCO_3 (50 mL) 淬滅。將所得混合物加熱至室溫並攪拌 2 小時。分配二相溶液並使用 CH_2Cl_2 (40 mL, 3 次) 萃取含水相。將合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速層析法 (EA:PE = 1:30) 純化以獲得為白色固體之標題化合物 (3 g, 58%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H)。

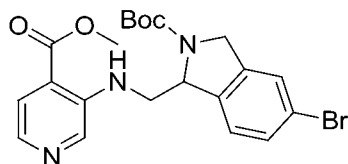
步驟 E：1-胺基甲基-5-溴-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯



【0191】 向 5-溴-1-氰基-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯 (1.2 g, 3.7 mmol) 在 EtOH (20 mL) 中之溶液中添加雷尼鎳 (Raney Ni) (在 2 mL 水中 100 mg)。

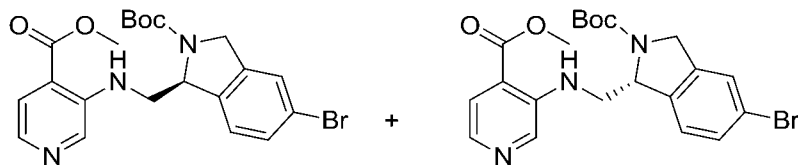
將反應混合物在 H_2 氛圍下於環境溫度下攪拌隔夜。將反應混合物經由矽藻土過濾，並且將濾液在真空中濃縮以獲得標題化合物（1.2 g，100%）。

步驟 F：5-溴-1-[(2-甲氧基羰基-苯基胺基)-甲基]-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯



【0192】在 N_2 氛圍下向 1-胺基甲基-5-溴-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸第三丁酯（1.2 g，3.68 mmol）在甲苯中之溶液中添加 3-溴-異菸鹼酸甲基酯（0.87 g，4.02 mmol）、 $Pd_2(dba)_3$ （169 mg，0.18 mmol）、Xant-phos（319 mg，0.55 mmol）、及 Cs_2CO_3 （1.68 g，5.15 mmol）。將反應混合物回流攪拌隔夜。在完成時，將反應在真空中濃縮，並且將殘餘物藉由快速層析法（EA:PE=1:2）純化以獲得標題化合物（0.4 g，19%）。

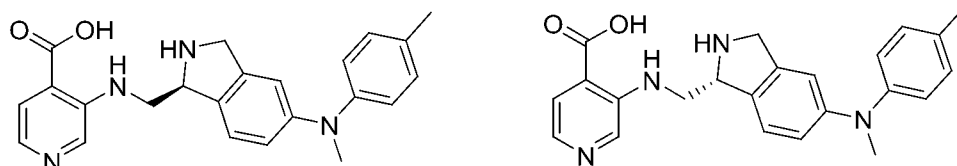
步驟 G：3-[(1S)-2-[(第三丁基)氧羰基]-5-溴異吲哚啉基]甲基)胺基]吡啶-4-羧酸甲酯及 3-[(1R)-2-[(第三丁基)氧羰基]-5-代異吲哚啉基]甲基)胺基]吡啶-4-羧酸甲酯



【0193】使用製備性 SFC（超手性 S-OZ 5 ul 4.6 * 250 mm， $CO_2:IPA:DEA=60:40:0.05$ ，F:2.5

mL/min, W: 254 nm, T: 35 °C) 手性分離獲得兩種光學活性化合物 (2.46 分鐘及 3.13 分鐘)。

實例 5A 及實例 5B: 3-[({(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]異吲哚啉基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸; 以及 3-[({(1R)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]異吲哚啉基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸

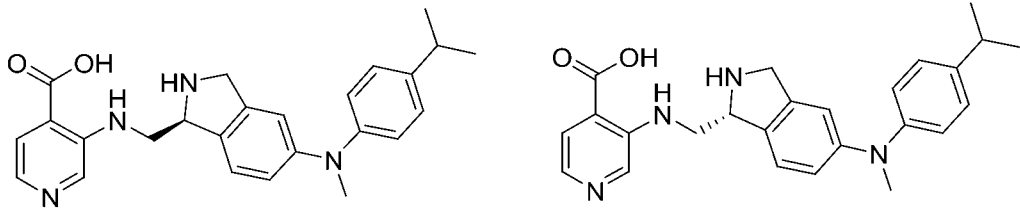


【0194】在 N₂ 氛圍下向 3-[({2-[(第三丁基)氧羰基]-5-溴代異吲哚啉基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸甲酯 (50 mg, 0.11 mmol) 在甲苯 (10 mL) 中的溶液中添加 N-甲基-對甲苯基-胺 (26 mg, 0.21 mmol)、Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0.005 mmol)、Xant-phos (9 mg, 0.015 mmol)、及 Cs₂CO₃ (49 mg, 0.15 mmol)。將反應混合物回流隔夜。在完成時，將反應混合物溶解於 EA 中並且順序地使用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速層析法 (EA:PE = 1:2) 純化以獲得為油狀物之 3-[({2-[(第三丁基)氧羰基]-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]異吲哚啉基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸甲酯 (50 mg, 92%)。

【0195】向 3-[({2-[(第三丁基)氧羰基]-5-[甲基(4-甲基-苯基)胺基]異吲哚啉基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸甲酯 (50 mg, 0.099 mmol) 在 THF/H₂O (1:1, 10 mL) 中之溶液中添加 LiOH·H₂O (16 mg, 0.62

mmol)。將混合物於環境溫度攪拌隔夜。將反應在真空中濃縮並使用HCl(2N)將pH調節至約3。將含水層使用EA(3X)萃取，且將合併之有機層使用Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物溶解在DCM(10 mL)中，接著滴加TFA(1 mL)並將其於環境溫度下攪拌2小時。在完成時，將反應混合物在真空中濃縮以獲得標題化合物(68至84%)。兩種鏡像異構物之分析資料係相同的。¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄): δ 2.33(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.84-3.91(m, 1H), 4.02-4.08(m, 1H), 4.46-4.62(m, 2H), 5.19-5.22(m, 1H), 6.78-6.81(m, 2H), 7.01(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.18(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.27(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.97-8.07(m, 2H), 8.38(s, 1H)。[M+H]⁺: 針對C₂₃H₂₄N₄O₂的計算值: 403; 實測值: 403。

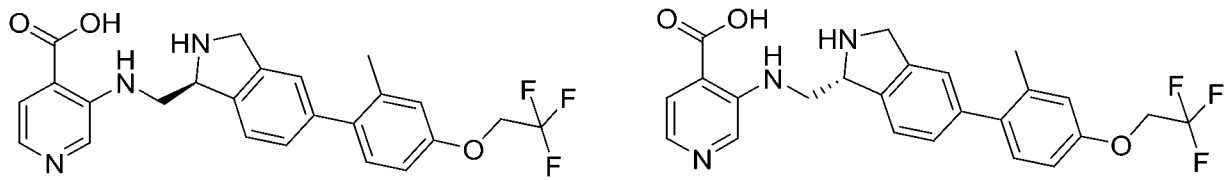
實例 6A 及 實例 6B: 3-{[(1S)-5-{甲基[4-(甲基乙基)苯基]胺基}異吡啶啉基)甲基]胺基}吡啶-4-羧酸; 以及 3-{[(1R)-5-{甲基[4-(甲基乙基)苯基]胺基}異吡啶啉基)甲基]胺基}吡啶-4-羧酸



【0196】根據實例 5A 之過程製備標題化合物，產率 44 至 58%。¹H NMR(300 MHz, 甲醇-d₄): δ 1.25(d, J=6.6 Hz, 6H), 2.88-2.92(m, 1H), 3.26(s, 3H),

3.85 - 3.88 (m, 1H), 4.00 - 4.02 (m, 1H), 4.45 - 4.57 (m, 2H), 5.17 - 5.20 (m, 1H), 6.80 - 6.83 (m, 2H), 7.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 3H), 7.93 - 7.95 (m, 2H), 8.33 (s, 1H)。[M+H]：針對 $C_{25}H_{28}N_4O_2$ 的計算值：416；實測值：416。

實例 7A 及 7B：3-[({(1S)-5-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]異吲哚啉基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸；以及 3-[({(1R)-5-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]異吲哚啉基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸

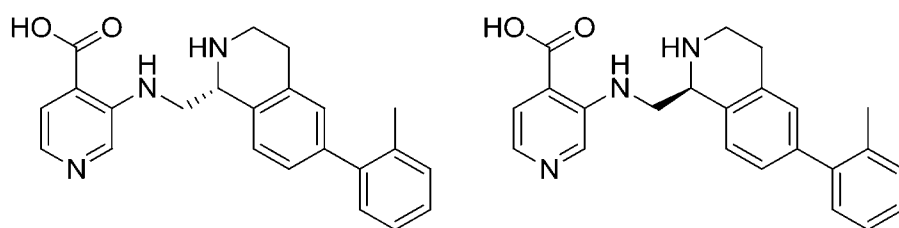


【0197】 在 N_2 氛圍下向 3-[({(2-[(第三丁基)氧羰基]-5-溴異吲哚啉基} 甲基)胺基]吡啶-4-羧酸甲酯 (50 mg, 0.11 mmol) 在甲苯 (10 mL) 中之溶液中添加 2,2,2-三氟-1-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧雜氮環戊烷-2-基)苯氧基)乙烷 (68 mg, 0.21 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol)、及 Cs_2CO_3 (106 mg, 0.32 mmol)。將反應混合物回流隔夜。在完成時，將反應混合物溶解於 EA 中並且順序地使用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速層析法 (EA:PE=1:2) 純化以獲得為油狀物之 3-[({(2-[(第三丁基)氧羰基]-5-[2-甲基

-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]異吲哚啉基}甲基)胺基]吡啶-4-羧酸甲酯(80%)。

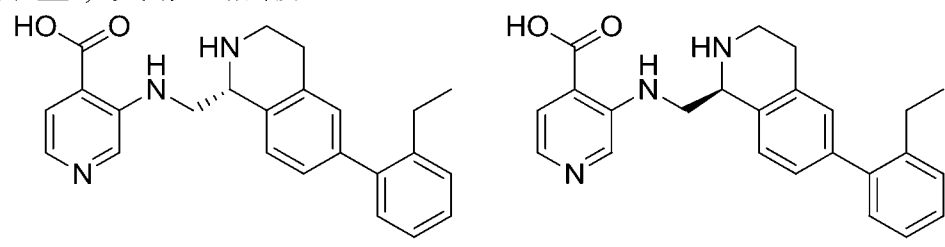
【0198】 向3-[(2-[(第三丁基)氧羰基]-5-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]異吲哚啉基}甲基)-胺基]吡啶-4-羧酸甲酯(50 mg, 0.087 mmol)在THF/H₂O(1:1, 10 mL)中之溶液中添加LiOH·H₂O(16 mg, 0.62 mmol)。混合物於環境溫度攪拌隔夜。反應在真空中濃縮，並且使用HCl(2N)將pH調節至約3。含水層使用EA(3次)萃取，且合併之有機層使用Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。殘餘物溶解在DCM(10 mL)中，接著滴加TFA(1 mL)並允許反應混合物於環境溫度攪拌2小時。在完成時，反應混合物在真空中濃縮以獲得標題化合物(66至76%)。¹H NMR(400 MHz, 甲醇-*d*₄)：δ 2.20 (s, 3H), 4.00-4.02 (m, 1H), 4.13-4.15 (m, 1H), 4.50-4.56 (m, 2H), 4.64-4.74 (m, 2H), 5.37-5.40 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.43 (s, 1H)。
[M+H]：針對C₂₄H₂₂F₃N₃O₃的計算值：457；實測值：457。

實例8A及實例8B：(*R*)-3-(((6-(鄰甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸，以及(*S*)-3-(((6-(鄰甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



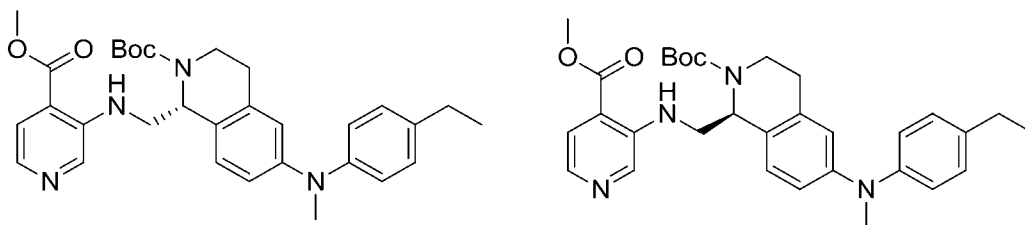
【0199】鏡像異構物各者之Boc之水解及去保護如下進行：向(*R*)-1-(((4-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)胺基)甲基)-6-(鄰甲苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯或(*S*)-1-(((4-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)胺基)甲基)-6-(鄰甲苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯(90 mg, 0.18 mmol)在THF/H₂O(1:1, 10 mL)中之溶液中添加LiOH·H₂O(24 mg, 0.55 mmol)。混合物於環境溫度攪拌隔夜。在完成時，反應混合物在真空中濃縮並使用HCl(2N)將殘餘物調節至pH約3。含水層使用EA(5 mL, 3次)萃取並且合併之有機層使用Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。殘餘物溶解在DCM(10 mL)中，接著在TFA(1 mL)中。反應混合物攪拌2小時並且在真空中濃縮，獲得標題化合物(70 mg, 75%)。NMR(400 MHz, 甲醇-*d*₄)：δ 2.23 (s, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 5.01-5.03 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H), 8.49 (s, 1H)。[M+H]⁺：針對C₂₃H₂₃N₃O₂的計算值：374；實測值：374。

實例 9 A 及實例 9 B : (*R*) - 3 - (((6 - (2 - 乙 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸 , 以 及 (*S*) - 3 - (((6 - (2 - 乙 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸



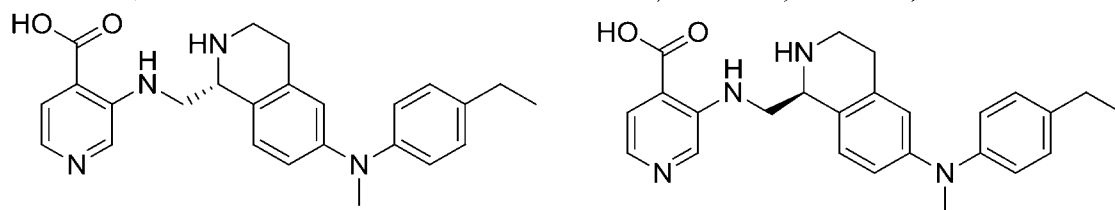
【 0 2 0 0 】 根 據 實 例 8 A 及 8 B 之 過 程 製 備 標 題 化 合 物 各 者 , 產 率 多 達 8 0 % 。 N M R (4 0 0 M H z , 甲 醇 - *d* ₄) : δ 1 . 0 5 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H) , 2 . 5 7 (q , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 3 . 1 5 - 3 . 2 3 (m , 2 H) , 3 . 4 5 - 3 . 5 2 (m , 1 H) , 3 . 6 9 - 3 . 7 5 (m , 1 H) , 3 . 9 9 - 4 . 0 5 (m , 1 H) , 4 . 1 8 - 4 . 2 3 (m , 1 H) , 5 . 0 3 - 5 . 0 6 (m , 1 H) , 7 . 1 1 - 7 . 3 2 (m , 6 H) , 7 . 5 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 8 . 0 6 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 8 . 1 6 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 8 . 5 4 (s , 1 H) 。 [M + H] : C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ , 計 算 值 : 3 8 8 ; 實 測 值 : 3 8 8 。

步 驟 T : (*R*) - 6 - ((4 - 乙 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 1 - (((4 - (甲 氧 基 羰 基) 吡 啶 - 3 - 基) 胺 基) 甲 基) - 3 , 4 - 二 氫 異 喹 啉 - 2 (1 H) - 羧 酸 第 三 丁 酯 ; 以 及 (*S*) - 6 - ((4 - 乙 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 1 - (((4 - (甲 氧 基 羰 基) 吡 啶 - 3 - 基) 胺 基) 甲 基) - 3 , 4 - 二 氫 異 喹 啉 - 2 (1 H) - 羧 酸 第 三 丁 酯

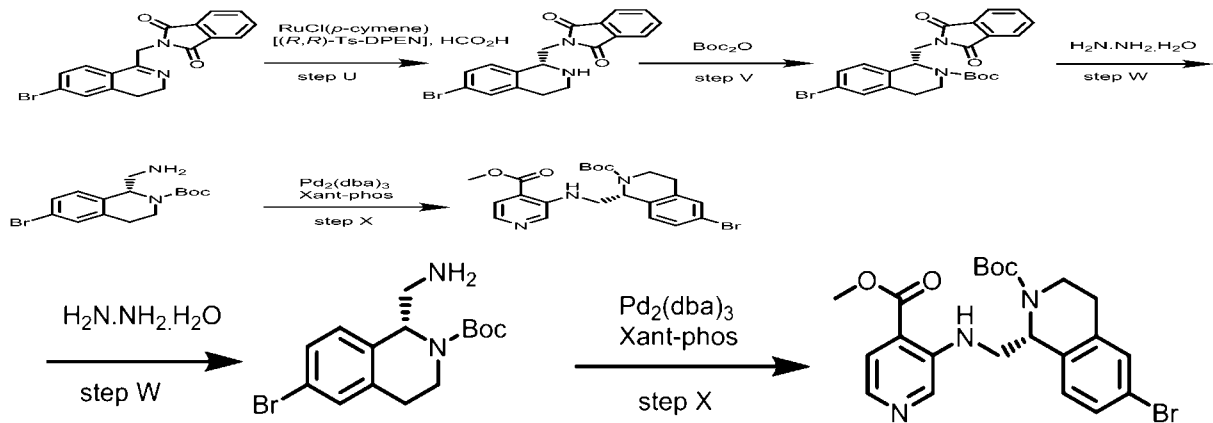


【0201】鏡像異構物之B u c h w a l d反應如下進行：在 N_2 氛圍下向(*R*)-6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯(80 mg, 0.17 mmol)在甲苯(30 mL)中之溶液中添加4-乙基-N-甲苯胺(27 mg, 0.20 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0.01 mmol)、Xant-phos(6 mg, 0.01 mmol)及 Cs_2CO_3 (80 mg, 0.24 mmol)。反應混合物回流隔夜。在完成時，反應混合物溶解於EA中並且合併之有機層順序地使用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空中濃縮。所得殘餘物藉由快速管柱層析法(EA:PE=1:3)純化以獲得(40 mg, 44%)標題化合物。 $[M+H]^+$ ：針對 $C_{31}H_{38}N_4O_4$ 的計算值：531；實測值：531。

實例10A及實例10B：(*R*)-3-(((6-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸，以及(*S*)-3-(((6-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸。

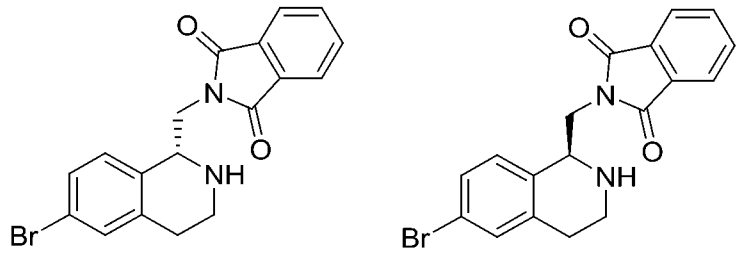


【0202】 根據實例 8A 及 8B 之過程製備標題化合物各者，產率多達 50%。NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) : δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.96-3.12 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.82-4.93 (m, 1H), 6.69-6.77 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.22 (m, 3H), 8.01-8.10 (m, 2H), 8.42-8.50 (m, 1H)。[M+H]⁺ : C₂₅H₂₈N₄O₂, 計算值 : 417 ; 實測值 : 417。



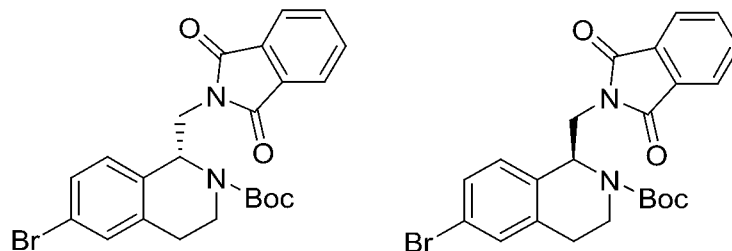
(step : 步驟 ; (*p*-cymene) : (對甲基異丙苯))

步驟 U : (*R*)-2-(6-溴-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮，以及(*S*)-2-(6-溴-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮



【0203】於室溫在DMF(500 mL)中之2-(6-溴-3,4-二氫-異喹啉-1-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮(111.1 g, 301 mmol)之溶液中添加RuCl(對甲基異丙苯)[(R,R)-Ts-DPEN]或RuCl(對甲基異丙苯)[(S,S)-Ts-DPEN](19.2 g, 30.1 mmol)。於0℃滴加HCO₂H(100 mL)與TEA(40 mL)之混合物。該混合物於環境溫度攪拌4小時。在完成時，溶液使用H₂O稀釋，並使用Na₂CO₃將pH調節至約10。溶液使用DCM(800 mL, 3次)萃取。有機層順序地使用H₂O、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮。殘餘物藉由快速管柱層析法(EA:PE=1:4至1:1)純化以獲得為白色固體之標題化合物(82.0 g, 73.4%)。[M+H]: C₁₈H₁₅BrN₂O₂, 計算值: 371; 實測值: 371。

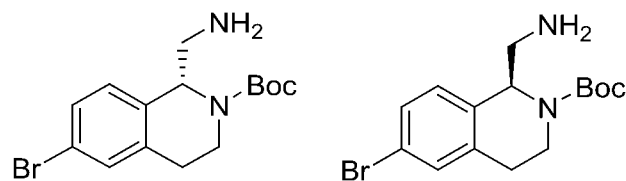
步驟V: (R)-6-溴-1-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯，以及(S)-6-溴-1-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



【0204】在DCM(800 mL)中之2-(6-溴-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮(82.0 g, 221 mmol)之溶液中添加(Boc)₂O(57.8 g, 265 mmol)及DIEA(57.0 g, 442 mmol)。反應混合

物於環境溫度攪拌6小時。添加含水 NH_4Cl ，且有機層在真空中濃縮。殘餘物藉由快速管柱層析法($\text{EA}:\text{PE}=1:10$ 至 $1:5$)純化以為白色固體之獲得標題化合物(93 g, 93.6%)。 $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$ ，計算值：471；實測值：471。

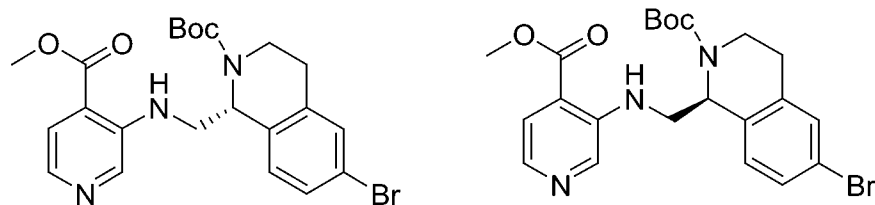
步驟W：(R)-1-胺基甲基-6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯，以及(S)-1-胺基甲基-6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



【0205】在 CH_3CN (500 mL)中之(R)-6-溴-1-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯或(S)-6-溴-1-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯(55 g, 117 mmol)之溶液中添加 $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (117 g, 2.34 mol)；反應混合物回流6小時。在反應完成時，混合物在真空中濃縮。所得殘餘物溶解在DCM中，並且順序地使用水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空中濃縮以獲得為粉色油狀物之標題化合物(39.7 g, 100%)。 $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ ，計算值：341；實測值：341。

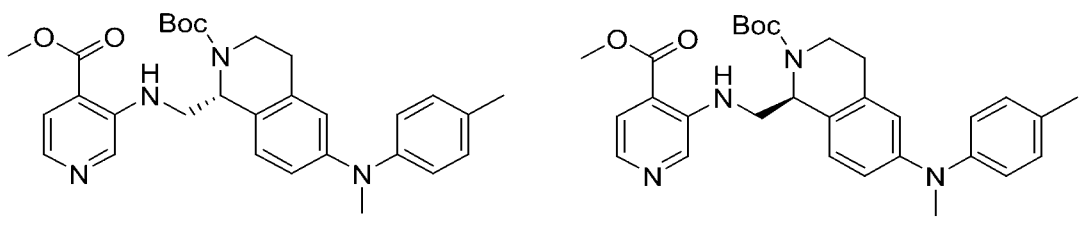
步驟X：(R)-6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯；以

及 (*S*)-6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



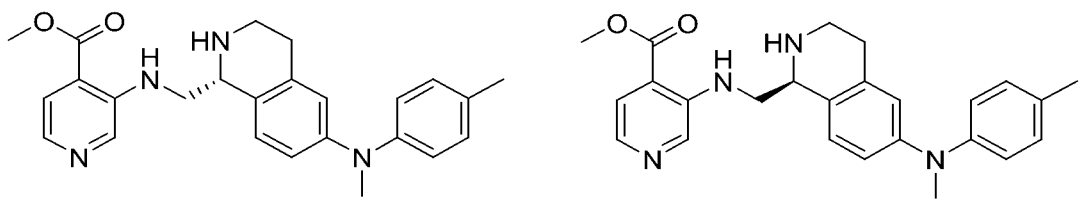
【0206】 向 (*R*)-1-胺基甲基-6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯或 (*S*)-1-胺基甲基-6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯 (39.7 g, 117 mmol)、3-溴-異菸鹼酸甲基酯 (30.3 g, 140 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.38 g, 5.84 mmol)、Xant-phos (4.05 g, 7.01 mmol) 及 Cs_2CO_3 (53.3 g, 163 mmol) 在甲苯 (300 mL) 中之混合物於 120 °C 在 N_2 氛圍下攪拌隔夜。在完成時，過濾反應混合物，並且濾液在真空中濃縮。所得殘餘物藉由快速管柱層析法 (EA:PE = 1:20 至 1:4) 純化以獲得為黃色固體之標題化合物 (28.0 g, 50.1%)。[M+H]: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_4$ ，計算值：476；實測值：476。

步驟 Y：(*R*)-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-6-(甲基-對甲苯基-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯，以及 (*S*)-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-6-(甲基-對甲苯基-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯



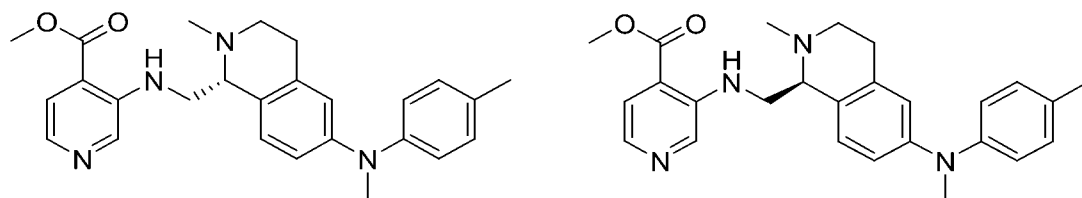
【0207】 向(R)-6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-異喹啉-2-羧酸第三丁酯或(S)-6-溴-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-3,4-二氫-異喹啉-2-羧酸第三丁酯(4.0 g, 8.40 mmol)、N-甲基-對甲苯基-胺(1.22 g, 10.1 mmol)、Pd₂(dba)₃(387 mg, 0.42 mmol)、Xant-phos(729 mg, 1.26 mmol)及Cs₂CO₃(3.83 g, 11.8 mmol)在甲苯(80 mL)中之混合物於120℃在N₂氛圍下攪拌隔夜。在完成時，過濾反應混合物，並且濾液在真空中濃縮。所得殘餘物藉由快速管柱層析法(EA:PE=1:10至1:5)純化以獲得為黃色油狀物之標題化合物(3.16 g, 72.8%)。[M+H]:C₃₀H₃₆N₄O₄，計算值: 517；實測值: 517。

步驟Z: (R)-3-(((6-(甲基(對甲苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸甲基酯，以及(S)-3-(((6-(甲基(對甲苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸甲基酯



【0208】 於環境溫度向 (*R*)-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-6-(甲基-對甲苯基-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯或 (*S*)-1-[(4-甲氧基羰基-吡啶-3-基胺基)-甲基]-6-(甲基-對甲苯基-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯 (3.16 g, 6.11 mmol) 在 DCM (30 mL) 中之溶液中添加 TFA (10 mL) 並攪拌 2 小時。在完成時，所得溶液在真空中濃縮。殘餘物使用鹽水 NaHCO₃ 中和並使用 EA (100 mL, 3 次) 萃取。有機層順序地使用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮以獲得為黃色油狀物之標題化合物 (2.54 g, 99.6%)。[M+H]: C₂₅H₂₈N₄O₂，計算值：417；實測值：417。

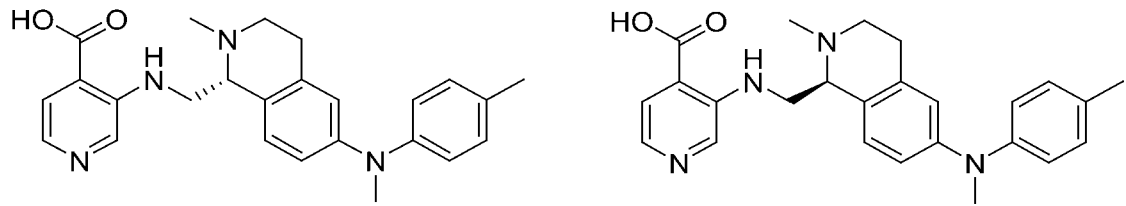
步驟 A1：(*R*)-3-(((2-甲基-6-(甲基(對甲苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸甲基酯，以及甲基 (*S*)-3-(((2-甲基-6-(甲基(對甲苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸甲基酯



【0209】 向 (*R*)-3-{[6-(甲基-對甲苯基-胺基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基甲基]胺基}-異菸鹼酸甲基酯或 (*S*)-3-{[6-(甲基-對甲苯基-胺基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基甲基]胺基}-異菸鹼酸甲基酯 (2.54

g, 6.11 mmol) 及 DIEA (1.58 g, 12.2 mmol) 在 DMSO 中之溶液中滴加在 DMSO (50 mL) 中之 CH₃I (865 mg, 6.11 mmol) 溶液。混合物於環境溫度攪拌 2 小時。在完成時，溶液使用 H₂O 稀釋並使用 DCM (100 mL) 萃取。有機層順序地使用 H₂O (80 mL, 三次)、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮。所得殘餘物藉由快速管柱層析法 (MeOH:DCM=1:40) 純化以獲得為黃色油狀物之標題化合物 (1.4 g, 53.2%)。[M+H]⁺: C₂₆H₃₀N₄O₂, 計算值: 431; 實測值: 431。

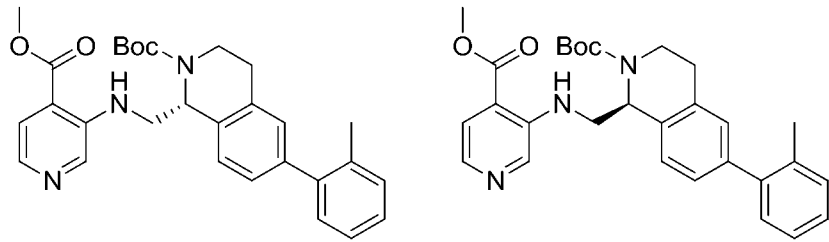
實例 11A 及實例 11B: (R)-3-(((2-甲基-6-(甲基(對甲苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸，以及 (S)-3-(((2-甲基-6-(甲基(對甲苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



【0210】 將 (R)-3-{[2-甲基-6-(甲基-對甲苯基-胺基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基甲基]-胺基}-異菸鹼酸甲基酯或 (S)-3-{[2-甲基-6-(甲基-對甲苯基-胺基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基甲基]-胺基}-異菸鹼酸甲基酯 (1.4 g, 3.25 mmol) 及 LiOH·H₂O (410 mg, 9.74 mmol) 在 THF/H₂O (20 mL) 中之混合物於室溫攪拌隔夜。在完成時，反應混合物的體積在真空中減少並使用 HCl (1N) 將 pH 調節至約 pH 7。過濾沉澱物並在

真空中乾燥濾餅以獲得為黃色固體之標題化合物 (1.05 g , 77.8%) 。 [M + H] : C₂₅H₂₈N₄O₂ , 計算值 : 417 ; 實測值 : 417 。 NMR (400 MHz , CD₃OD) : δ 8.07 (s , 1 H) , 7.82 (d , J = 4.8 Hz , 1 H) , 7.69 (d , J = 4.8 Hz , 1 H) , 7.15 - 7.12 (m , 3 H) , 7.00 - 6.97 (m , 2 H) , 6.74 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.65 (s , 1 H) , 4.41 (t , J = 5.6 Hz , 1 H) , 3.76 (d , J = 6.0 Hz , 2 H) , 3.67 - 3.63 (m , 1 H) , 3.24 - 3.18 (m , 4 H) , 3.01 - 2.98 (m , 2 H) , 2.87 (s , 3 H) , 2.31 (s , 3 H) 。

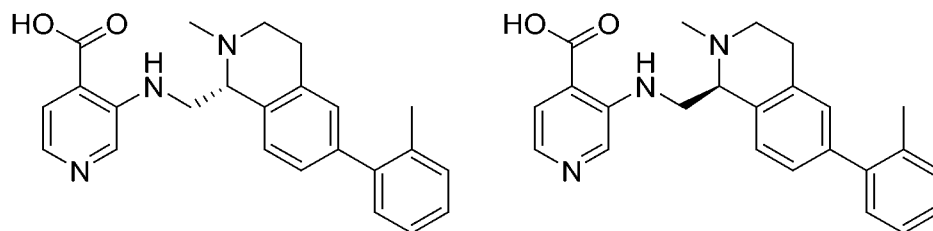
步驟 B1 : (R) - 1 - (((4 - (甲氧基羰基) 吡啶 - 3 - 基) 胺基) 甲基) - 6 - (鄰甲苯基) - 3 , 4 - 二氫異喹啉 - 2 (1 H) - 羧酸第三丁酯 ; 以及 (S) - 1 - (((4 - (甲氧基羰基) 吡啶 - 3 - 基) 胺基) 甲基) - 6 - (鄰甲苯基) - 3 , 4 - 二氫異喹啉 - 2 (1 H) - 羧酸第三丁酯



【 0211 】 鏡像異構物之鈴木偶合如下進行 : 在甲苯 (40 mL) 中之 (R) - 6 - 溴 - 1 - [(4 - 甲氧基羰基 - 吡啶 - 3 - 基胺基) - 甲基] - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 羧酸第三丁酯或 (S) - 6 - 溴 - 1 - [(4 - 甲氧基羰基 - 吡啶 - 3 - 基胺基) - 甲基] - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 羧酸第三丁酯 (900 mg , 1.89 mmol) 、 2 - 甲基 - 苯基硼酸 (311 mg , 2.29 mmol) 、 Pd (PPh₃)₄ (108 mg , 0.095 mmol) 及

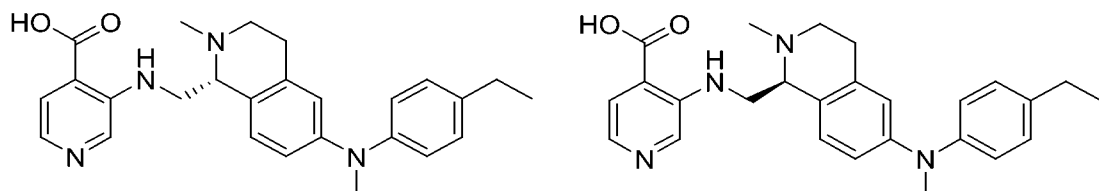
Cs_2CO_3 (1.85 g , 5.67 mmol) 之混合物於 120 °C 在 N_2 氛圍下攪拌隔夜。在完成時，過濾反應混合物，並且濾液在真空中濃縮。所得之殘餘物藉由快速管柱層析法 ($\text{EA}:\text{PE}=1:10$ 至 $1:5$) 純化以獲得為黃色油狀物之標題化合物 (921 mg , 99.8%) 。 $[\text{M}+\text{H}]^+:\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$, 計算值 : 488 ; 實測值 : 488 。

實例 12A 及實例 12B : (*R*) - 3 - (((2 - 甲基 - 6 - (鄰甲苯基) - 1,2,3,4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 , 以及 (*S*) - 3 - (((2 - 甲基 - 6 - (鄰甲苯基) - 1,2,3,4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸



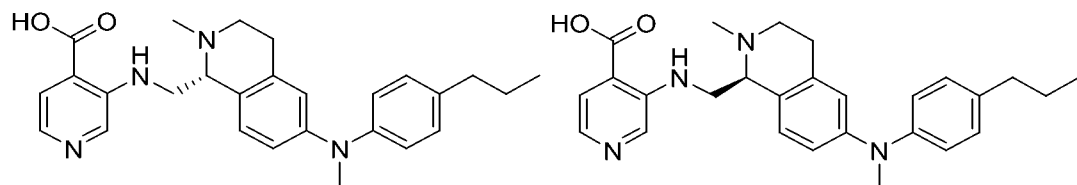
【0212】 根據用於實例 8A 及實例 8B 之過程製備標題化合物各者。NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (s , 1 H) , 7.77 (d , $J = 5.2$ Hz , 1 H ,) , 7.49 (d , $J = 4.8$ Hz , 1 H) , 7.35 (d , $J = 8.0$ Hz , 1 H) , 7.27 - 7.19 (m , 3 H) , 7.16 - 7.10 (m , 1 H) , 7.08 (d , $J = 1.6$ Hz , 1 H) , 7.05 (s , 1 H) , 3.82 - 3.81 (m , 1 H) , 3.71 - 3.61 (m , 2 H) , 3.16 - 3.11 (m , 1 H) , 2.88 - 2.82 (m , 2 H) , 2.70 - 2.65 (m , 1 H) , 2.50 (s , 3 H) , 2.19 (s , 3 H) 。 $[\text{M}+\text{H}]^+:\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, 計算值 : 388 ; 實測值 : 388 。

實例 13 A 及實例 13 B : (*R*)-3-(((6-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸，以及 (*S*)-3-(((6-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



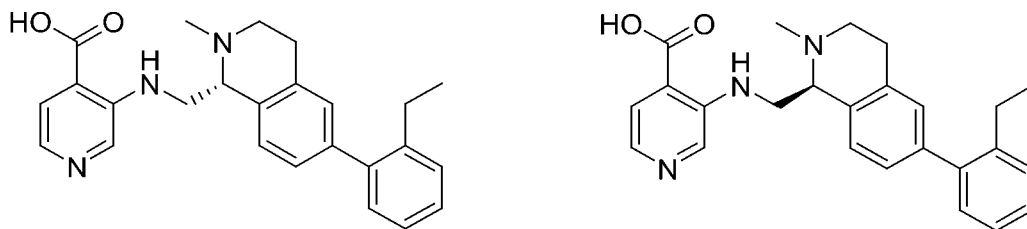
【0213】 根據用於實例 11 A 及實例 11 B 之過程製備標題化合物各者，產率 86%。NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 4H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.62 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。[M+H]⁺: C₂₆H₃₀N₄O₂，計算值：431；實測值：431。

實例 14 A 及實例 14 B : (*R*)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸，以及 (*S*)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



【0214】 根據用於實例11A及實例11B之過程製備標題化合物各者。NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.54 (m, 1H), 3.82 - 3.81 (m, 2H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 0.97 - 0.93 (m, 2H)。[M+H]⁺: C₂₇H₃₂N₄O₂, 計算值: 445; 實測值: 445。

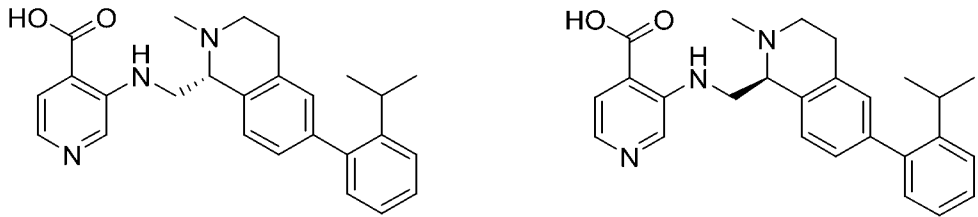
實例15A及實例15B: (*R*)-3-(((6-(2-乙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸, 以及 (*S*)-3-(((6-(2-乙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



【0215】 根據用於實例12A及實例12B之過程製備標題化合物各者, 產率多達66%。NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.22 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.80

(t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。LCMS: [M+H]: $C_{25}H_{27}N_3O_2$, 計算值: 402; 實測值: 402。

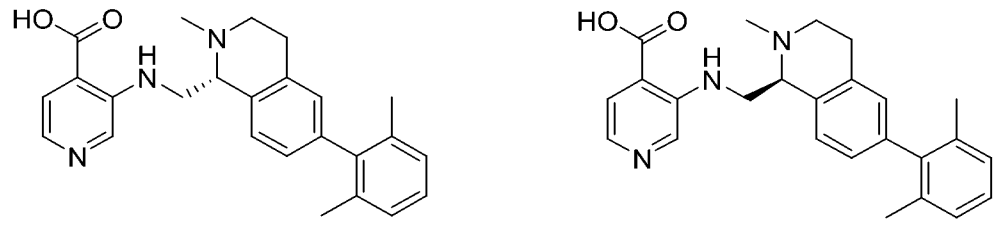
實例 16A 及實例 16B: (R)-3-(((6-(2-異丙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸, 以及 (S)-3-(((6-(2-異丙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



【0216】根據用於實例 12A 及實例 12B 之過程製備標題化合物各者, 產率多達 42%。NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8.25 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 3H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.08 (m, 6H)。LCMS: [M+H]: $C_{26}H_{29}N_3O_2$, 計算值: 416; 實測值: 416。

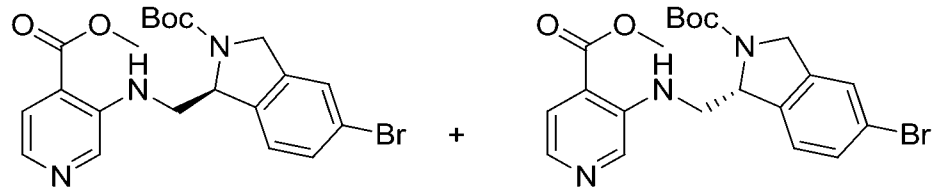
實例 17A 及實例 17B: (R)-3-(((6-(2,6-二甲苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸,

以及 (S)-3-(((6-(2,6-二甲苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



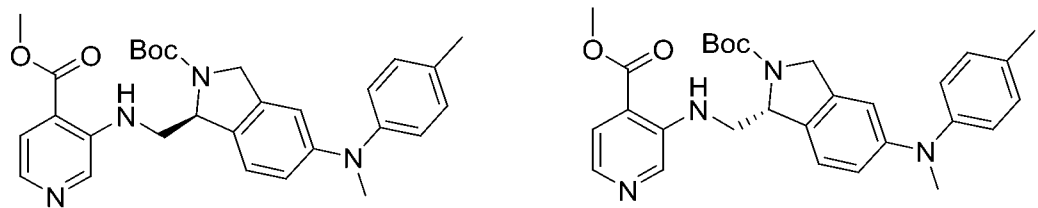
【0217】 根據用於實例 12A 及實例 12B 之過程製備標題化合物各者。NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 8.25 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 6.86 - 6.84 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.12 - 3.09 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。[M+H]⁺ : C₂₅H₂₇N₃O₂, 計算值 : 402 ; 實測值 : 402。

步驟 C1 : (R)-5-溴-1-(((4-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)胺基)甲基)異吲哚啉-2-羧酸第三丁酯 ; 以及 (S)-5-溴-1-(((4-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)胺基)甲基)異吲哚啉-2-羧酸第三丁酯



【0218】 使用製備性 SFC (超手性 S-OZ 5 μ l 4.6 * 250 mm, CO₂ : IPA : DEA = 60 : 40 : 0.05, F : 2.5 mL/min, W : 254 nm, T : 35 °C) 手性分離獲得

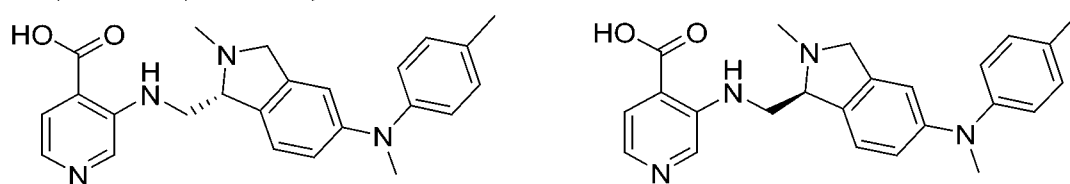
兩種光學活性化合物（2.46分鐘及3.13分鐘）。NMR（CDCl₃，400 MHz）： δ 8.44（s，1H），7.95-7.88（m，1H），7.62-7.55（m，1H），7.47-7.36（m，3H），7.20-7.10（m，1H），5.29-5.19（m，1H），4.85-4.48（m，2H），3.92-3.90（m，4H），3.80-3.77（m，1H），1.54（s，9H，）。LCMS：[M+H]⁺：C₂₁H₂₄BrN₃O₄，計算值：462；實測值：462。
步驟D1：3-[(1S)-5-[甲基(4-甲苯基)胺基]異吲哚啉基]吡啶-4-羧酸，以及3-[(1R)-5-[甲基(4-甲苯基)胺基]異吲哚啉基]吡啶-4-羧酸



【0219】在N₂氛圍下將3-[(2-[(第三丁基)氧羰基]-5-溴代異吲哚啉基]甲基)胺基]吡啶-4-羧酸甲酯（4.5 g，9.72 mmol）在甲苯（100 mL）中之溶液中添加N-甲基-對甲苯基-胺（1.4 g，11.66 mmol）、Pd₂(dba)₃（450 mg，0.5 mmol）、Xant-phos（840 mg，1.5 mmol）、及Cs₂CO₃（4.5 g，13.6 mmol）。反應混合物回流隔夜。在完成時，反應混合物溶解於EA中並順序地使用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮。殘餘物藉由快速層析法（EA:PE=1:4）純化以獲得為油狀物之3-[(2-[(第三丁基)氧羰基]-5-[甲

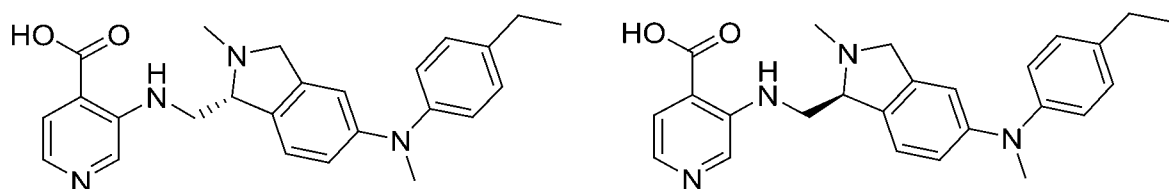
基(4-甲苯基)胺基]異吲哚啉基}甲基)胺基}吡啶-4-羧酸甲酯(2.6 g, 54%)。LCMS: $[M+H]^+$: $C_{29}H_{34}N_4O_4$, 計算值: 503; 實測值: 503。

實例 18 A 及實例 18 B: (*R*)-3-(((2-甲基-5-(甲基(對甲苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸, 以及 (*S*)-3-(((2-甲基-5-(甲基(對甲苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



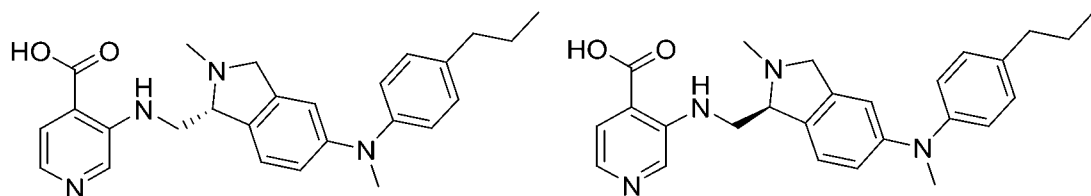
【0220】根據用於實例 11 A 及 11 B 之過程製備標題化合物各者, 產率多達 65%。NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 5.10-5.09 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。LCMS: $[M+H]^+$: $C_{24}H_{26}N_4O_2$, 計算值: 403; 實測值: 403。

實例 19 A 及實例 19 B: (*R*)-3-(((5-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸, 以及 (*S*)-3-(((5-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



【0221】 根據用於實例 18A 及 18B 之過程製備標題化合物各者，產率多達 87%。NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.35 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS : [M+H]⁺ : C₂₅H₂₈N₄O₂，計算值：417；實測值：417。

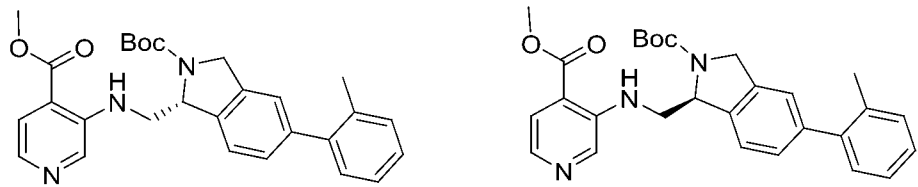
實例 20A 及實例 20B : (R)-3-(((2-甲基-5-(甲基(4-丙苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸，以及 (S)-3-(((2-甲基-5-(甲基(4-丙苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



【0222】 根據用於實例 18A 及實例 18B 之過程製備標題化合物各者，產率多達 60%。NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.34 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 5.07-5.04 (m, 1H),

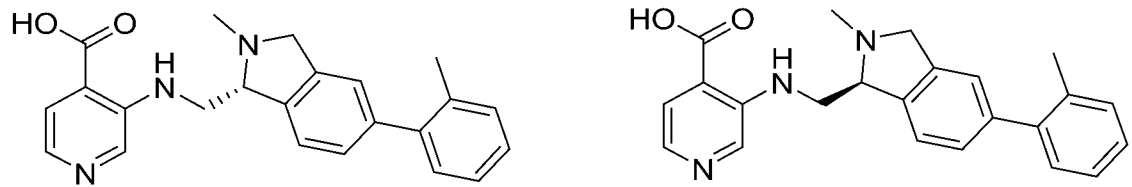
4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
LCMS : [M+H] : $C_{26}H_{30}N_4O_2$, 計算值 : 431 ; 實測值 : 431 。

步驟 E 1 . (R) - 1 - (((4 - (甲 氧 基 羰 基) 吡 啶 - 3 - 基) 胺 基) 甲 基) - 5 - (鄰 甲 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 2 - 羧 酸 第 三 丁 酯 ; 以 及 (S) - 1 - (((4 - (甲 氧 基 羰 基) 吡 啶 - 3 - 基) 胺 基) 甲 基) - 5 - (鄰 甲 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 2 - 羧 酸 第 三 丁 酯



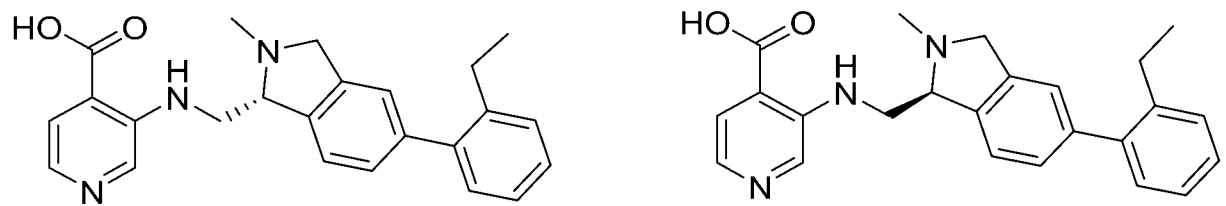
【 0 2 2 3 】 將 (1 R) - 5 - 溴 - 1 - ({ [4 - (甲 氧 基 羰 基) (3 - 吡 啶 基)] 胺 基 } 甲 基) 異 吲 哚 啉 - 2 - 羧 酸 第 三 丁 酯 (2 0 0 m g , 0.43 mmol) 、 2 - 甲 苯 基 硼 酸 (1 1 8 m g , 0.86 mmol) 、 $Pd(PPh_3)_4$ (2 5 m g , 0.02 mmol) 及 Cs_2CO_3 (4 2 0 m g , 1.29 mmol) 在 甲 苯 (4 0 m L) 中 之 混 合 物 於 120 °C 在 N_2 氛 圍 下 攪 拌 隔 夜 。 在 完 成 時 , 過 濾 反 應 混 合 物 , 並 且 濾 液 在 真 空 中 濃 縮 。 所 得 之 殘 餘 物 藉 由 快 速 管 柱 層 析 法 (EA : PE = 1 : 3) 純 化 以 獲 得 為 黃 色 油 狀 物 之 標 題 化 合 物 (1 3 0 m g , 65 %) 。 [M+H] : $C_{28}H_{31}N_3O_4$, 計算值 : 474 ; 實測值 : 474 。

實例 21A 及實例 21B：(R)-3-(((2-甲基-5-(鄰甲苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (S)-3-(((2-甲基-5-(鄰甲苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸



【0224】根據用於實例 12A 及 12B 之過程製備標題化合物各者，產率多達 60%。NMR (400 MHz, CD₃OD)： δ 8.19 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 6H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。LCMS：[M+H]：C₂₃H₂₃N₃O₂，計算值：374；實測值：374。

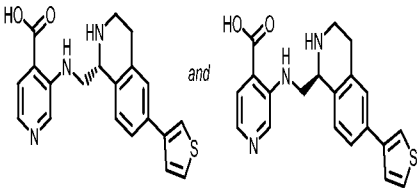
實例 22A 及實例 22B：(R)-3-(((5-(2-乙苯基)-2-甲基異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (S)-3-(((5-(2-乙苯基)-2-甲基異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸

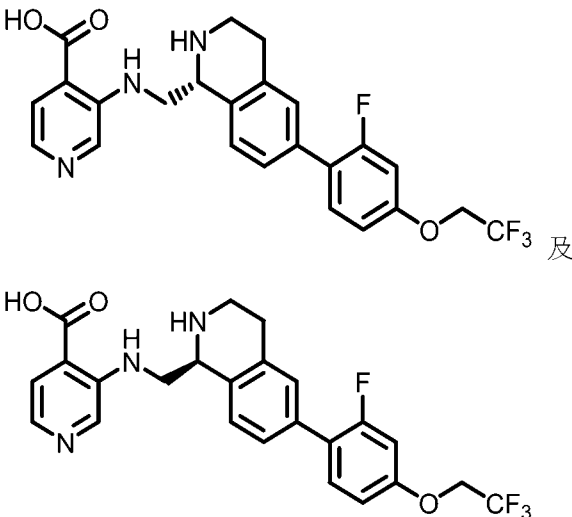
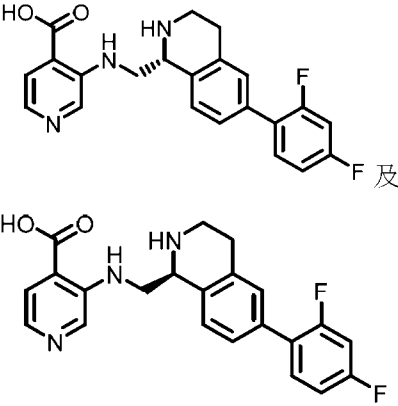
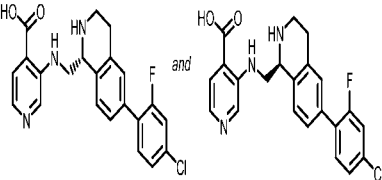


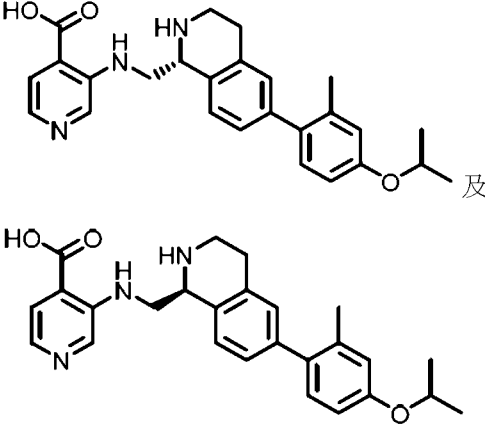
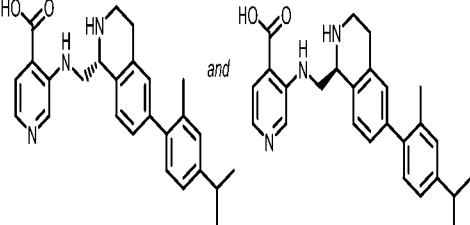
【0225】根據用於實例 21A 及 21B 之過程製備標題化合物各者，產率多達 47%。NMR (400 MHz, CD₃OD)：

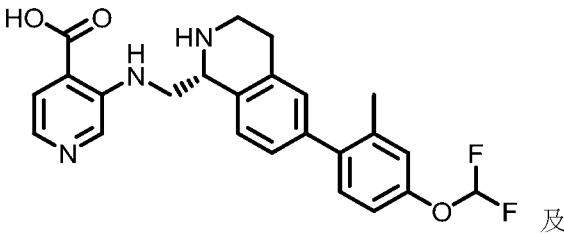
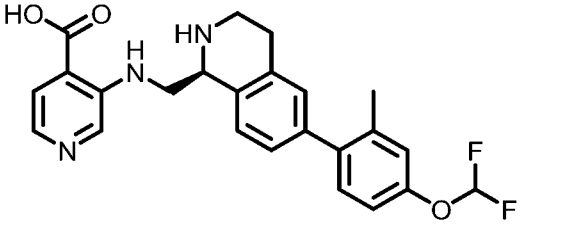
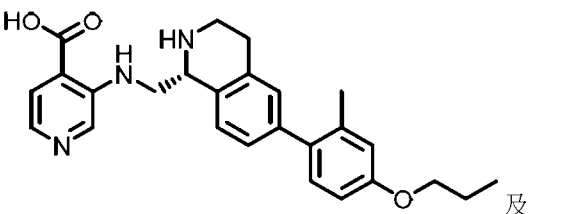
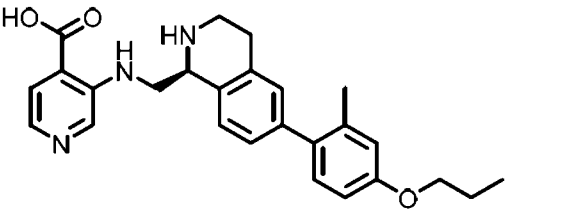
δ 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.10-5.03 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.53 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。LCMS : [M+H] : $C_{24}H_{25}N_3O_2$, 計算值 : 388 ; 實測值 : 388 。

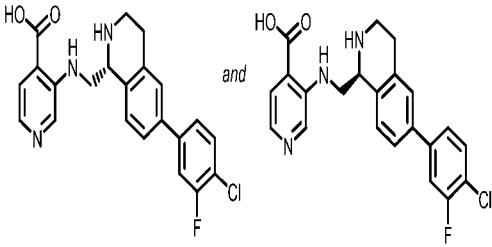
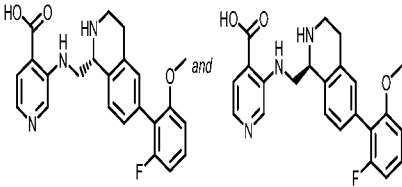
【0226】 式2化合物之另外實施例在表3中顯示（「實例」指根據指明之「實例製備」製備之化學合成實例）：

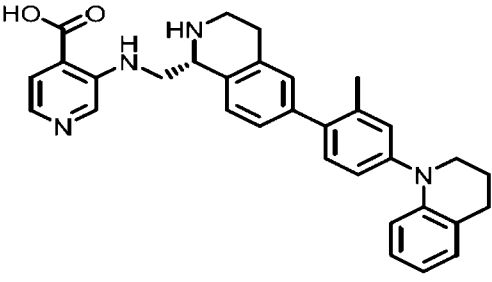
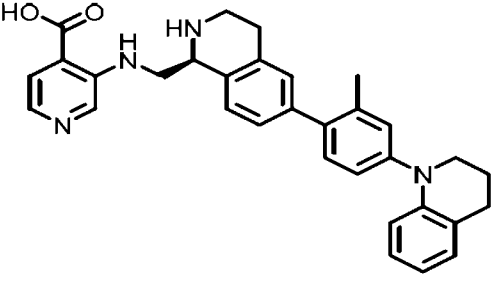
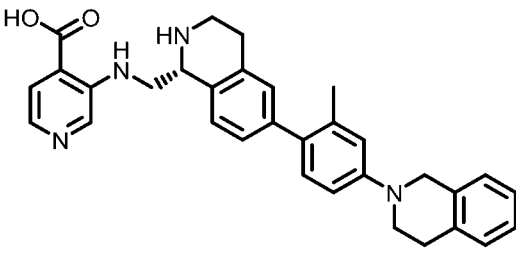
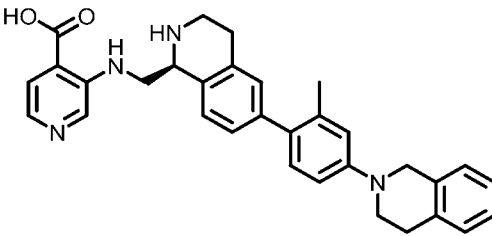
表 3			
實例	化合物 IUPAC 命名	實例製備	H^1 NMR 及 MS
23A 及 23B	3 - ({ [(1 R) - 6 - (苯 硫 - 3 - 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基] 甲 基 } 胺 基) 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ; 以 及 3 - ({ [(1 S) - 6 - (苯 硫 - 3 - 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基] 甲 基 } 胺 基) 吡 啶 - 4 - 羧 酸  (and : 及)	2A 及 2B	NMR (400 MHz, $CD_3OD + DMSO-d_6$): δ 3.14-3.23 (2H, m), 3.37-3.42 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 3.91-3.97 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.91-4.94 (1H, m), 7.52-7.69 (5H, m), 7.83(1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.97 (1H, s)。 [M+H] : $C_{20}H_{19}N_3O_2S$, 計算值 : 366 ; 實測值 : 366 。

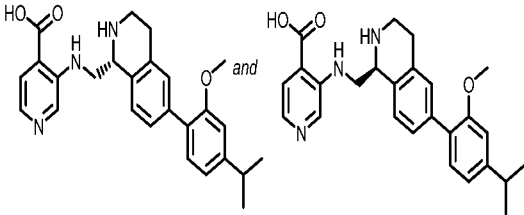
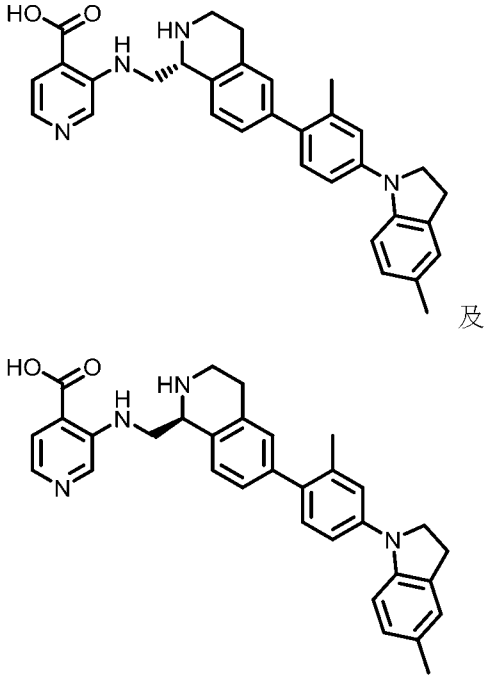
24A 及 24B	3 - ({ [(1 R) - 6 - [2 - 氟 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基] 甲 基 } 胺 基) 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ; 以 及 3 - ({ [(1 S) - 6 - [2 - 氟 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基] 甲 基 } 胺 基) 吡 啶 - 4 - 羧 酸 	2A 及 2B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.14-3.25 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.14-4.19 (1H, m), 4.57-4.65 (2H, m), 4.99-5.01 (1H, m), 6.92-6.97 (2H, m), 7.43-7.56 (4H, m), 8.02 (2H, s), 8.49 (1H, s) 。 [M+H]⁺ : C₂₄H₂₁F₄N₃O₃ , 計算值 : 476 實測值 : 476 。
25A 及 25B	3 - ({ [(1 R) - 6 - (2 , 4 - 二 氟 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基] 甲 基 } 胺 基) 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ; 以 及 3 - ({ [(1 S) - 6 - (2 , 4 - 二 氟 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基] 甲 基 } 胺 基) 吡 啶 - 4 - 羧 酸 	2A 及 2B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.20-3.29 (2H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 3.92-3.96 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.96-5.01 (1H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.48-7.57 (4H, m), 7.93 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.99 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s) 。 [M+H]⁺ : C₂₂H₁₉F₂N₃O₂ , 計算值 : 396 實測值 : 396 。
26A 及 26B	(R) - 3 - (((6 - (4 - 氯 - 2 - 氟 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸 ; 以 及 (S) - 3 - (((6 - (4 - 氯 - 2 - 氟 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸 	2A 及 2B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.20-3.28 (2H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.69-3.73 (1H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 5.02-5.04 (1H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.48-7.58 (4H, m), 8.05 (1H, d, <i>J</i> = 4.8Hz), 8.12

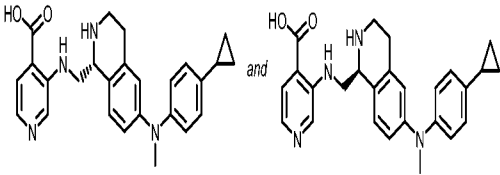
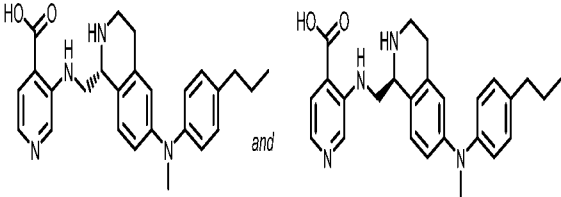
	(and : 及)		(1H, d, <i>J</i> = 4.8Hz), 8.51 (1H, s) 。 [M+H] ⁺ : C ₂₂ H ₁₉ ClFN ₃ O ₂ , 計算值 : 412 ; 實測值 : 412 。
27A 及 27B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - (4 - 異丙氧基 - 2 - 苯甲 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - (4 - 異丙氧基 - 2 - 苯甲 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺基) 異菸鹼酸  及	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.32 (6H, d, <i>J</i> = 8.0Hz) 2.21 (3H, s), 3.16-3.21 (2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.60-4.64 (1H, m), 5.02-5.04 (1H, m), 6.76-6.81 (2H, m), 6.90 (1H, d, <i>J</i> = 11.2 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.49 (1H, d, <i>J</i> = 10.4 Hz), 8.02 (2H, s), 8.47 (1H, s) 。 [M+H] ⁺ : C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₃ , 計 算值 : 432 ; 實測值 : 432 。
28A 及 28B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - (4 - 異丙基 - 2 - 甲 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - (4 - 異丙基 - 2 - 甲 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺基) 異菸鹼酸  (and : 及)	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.27 (6H, d, <i>J</i> = 9.2Hz) 2.22 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.43-3.52 (1H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 4.95-5.04 (1H, m), 7.07-7.14 (3H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.51 (1H, d, <i>J</i> = 10.8 Hz), 8.03-8.05 (2H, m), 8.48 (1H, s) 。 [M+H] ⁺ : C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ , 計 算值 : 416 ; 實測值 : 416 。

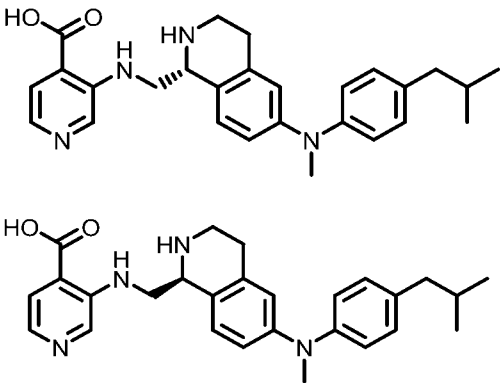
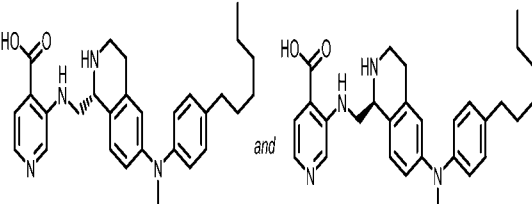
29A 及 29B	(<i>R</i>)-3-(((6-(4-(二氟甲氧基)-2-甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(4-(二氟甲氧基)-2-甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸   及	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.21 (3H, s), 3.16-3.26 (2H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 4.93-5.03 (1H, m), 6.85 (1H, t, <i>J</i> = 13.6 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.19-7.29 (3H, m), 7.55 (1H, d, <i>J</i> = 10.8 Hz), 8.01-8.08 (2H, m), 8.50 (1H, s)。$[M+H]^+$: C₂₄H₂₃F₂N₃O₃，計算值：440；實測值：440。
30A 及 30B	(<i>R</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-丙氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-丙氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸   及	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.06 (3H, t, <i>J</i> = 10.4 Hz) 1.74-1.86 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.16-3.25 (2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.88-4.00 (3H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.88-5.01 (1H, m), 6.77-6.81 (2H, m), 7.08 (1H, d, <i>J</i> = 11.2 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 8.00 (2H, s), 8.48 (1H, s)。$[M+H]^+$: C₂₆H₂₉N₃O₃，計算值：432；實測值：432。
31A 及 31B	(<i>R</i>)-3-(((6-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.20-3.27 (2H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 4.98-5.02 (1H, m),

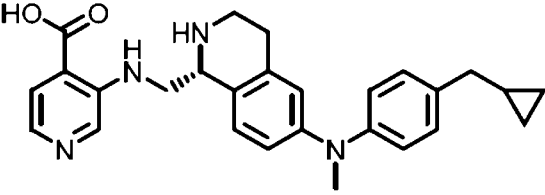
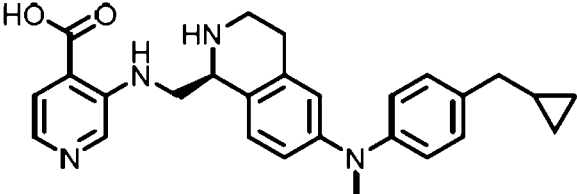
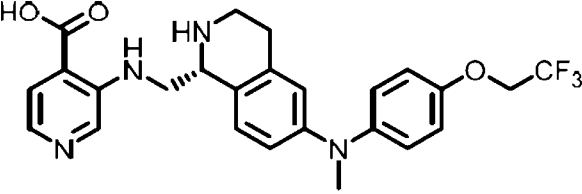
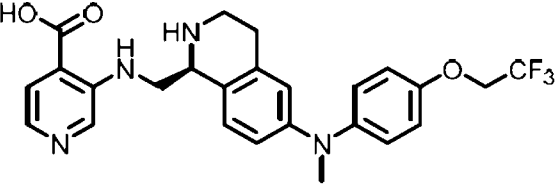
	 (and : 及)		7.46-7.64 (6H, m), 7.95-8.01 (2H, m), 8.43 (1H, s) ° [M+H]⁺ : C₂₂H₁₉ClFN₃O₂ , 計算值 : 412 ; 實測值 : 412 °
32A 及 32B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - (2 - 氟 - 6 - 甲氧基苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - (2 - 氟 - 6 - 甲氧基苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺基) 異菸鹼酸  (and : 及)	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.17-3.22 (2H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.69-3.76 (4H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 4.99-5.04 (1H, m), 6.80 (1H, t, <i>J</i> = 12.0 Hz), 6.91 (1H, d, <i>J</i> = 11.2 Hz), 7.29-7.35 (3H, m), 7.51 (1H, d, <i>J</i> = 10.8 Hz), 8.06 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.17 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.53 (1H, s) ° [M+H]⁺ : 計算值 : 408 ; 實測值 : 408 °

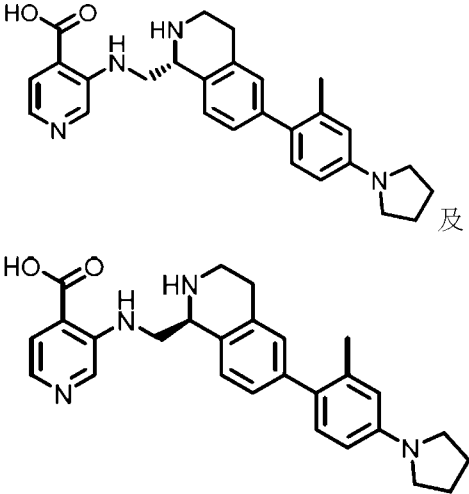
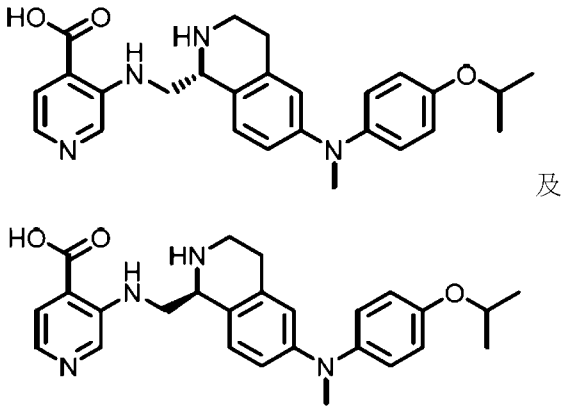
33A 及 33B	(<i>R</i>)-3-(((6-(4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  及 	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 3.07-3.18 (2H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.61-3.73 (3H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 4.17-4.23 (1H, m), 4.96-5.01 (1H, m), 6.73-6.80 (2H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 7.05-7.18 (3H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.35-8.39 (1H, m), 8.68 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₆N₄O₂, 計算值: 415; 實測值: 415。
34A 及 34B	(<i>R</i>)-3-(((6-(4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  及 	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.35-3.42 (3H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.71-3.77 (1H, m), 4.03-4.14 (4H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 4.82-4.86 (2H, m), 5.12-5.13 (1H, m), 7.25-7.34 (4H, m), 7.67-7.81 (3H, m), 8.14 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.38 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.77 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₆N₄O₂, 計算值: 415; 實測值: 415。

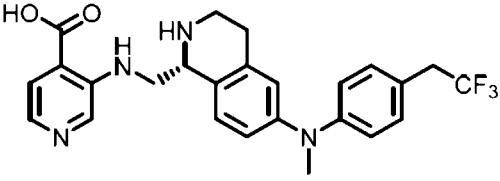
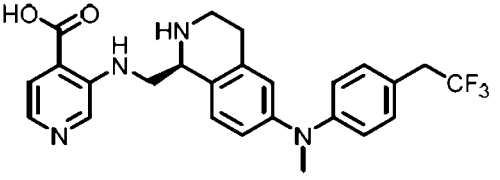
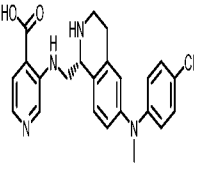
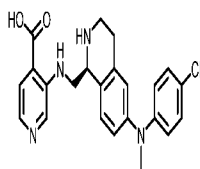
35A 及 35B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - (4 - 異丙基 - 2 - 甲氧基苯基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - (4 - 異丙基 - 2 - 甲氧基苯基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸  (and : 及)	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (6H, d, <i>J</i> = 6.8Hz), 2.83-2.86 (1H, m), 3.08-3.32 (2H, m), 3.35-3.37 (1H, m), 3.58-3.61 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.86-3.89 (1H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.87-4.89 (1H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 7.09 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.31-7.36 (3H, m), 7.95-7.97 (2H, m), 8.47 (1H, s) ° [M+H]⁺: C₂₆H₂₉N₃O₃, 計算值: 432; 實測值: 432 °
36A 及 36B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - (4 - (吲哚啉 - 1 - 基) 苯基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - (4 - (吲哚啉 - 1 - 基) 苯基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸  及	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.25 (3H, s), 3.06-3.18 (4H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 3.88-3.94 (3H, m), 4.00-4.14 (1H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 6.87 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.01-7.08 (3H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 8.03 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.13 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.46 (1H, s) ° [M+H]⁺: C₂₅H₂₆N₄O₂, 計算值: 415; 實測值: 415 °

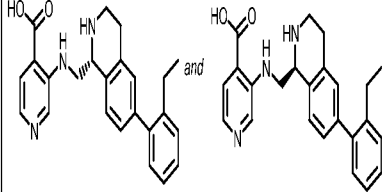
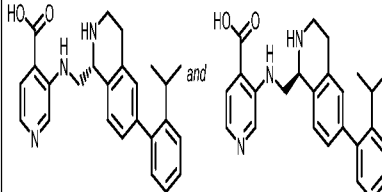
37A 及 37B	(<i>R</i>)-3-(((6-((4-環丙苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-環丙苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.64-0.68 (2H, m), 0.93-0.98 (2H, m), 1.88-1.92 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.34-3.39 (1H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 3.86-3.91 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.82-4.84 (1H, m), 6.68-6.75 (2H, m), 7.02 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.09 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s)。 [M+H]⁺ : C₂₆H₂₈N₄O₂，計算值：429；實測值：429。
38A 及 38B	(<i>R</i>)-3-(((6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.97 (3H, t, <i>J</i> = 9.6 Hz), 1.52-1.70 (2H, m), 2.57-2.62 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 3.60-3.66 (1H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.84-4.94 (1H, m), 6.72-6.79 (2H, m), 7.06 (2H, d, <i>J</i> = 10.8 Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 8.04 (1H, d, <i>J</i> = 6.2 Hz), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 8.45 (1H, s)。 [M+H]⁺ : C₂₆H₃₀N₄O₂，計算值：431；實測值：431。

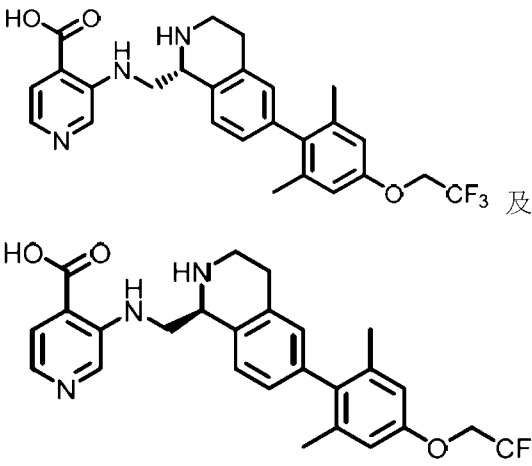
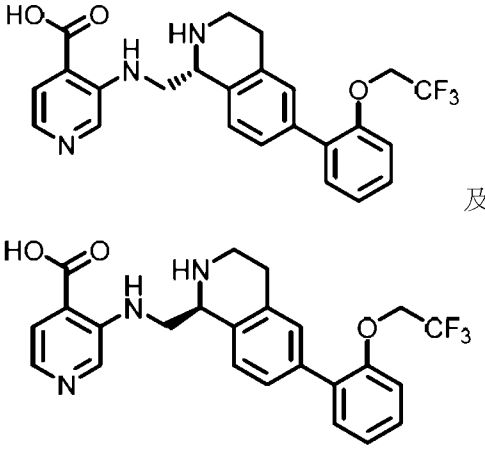
39A 及 39B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - ((4 - 異丁苯基) (甲基) 胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - ((4 - 異丁苯基) (甲基) 胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸  及	10A 及 10B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.94 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.85-1.91 (1H, m), 2.49 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 3.03-3.10 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.34-3.38 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.85-4.88 (1H, m), 6.73-6.79 (2H, m), 7.06 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.17 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 8.05 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.14 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.47 (1H, s) 。 [M+H]⁺ : C₂₇H₃₂N₄O₂ , 計算值 : 445 ; 實測值 : 445 。
40A 及 40B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - ((4 - 己苯基) (甲基) 胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - ((4 - 己苯基) (甲基) 胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸  (and : 及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.90 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.29-1.37 (6H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 2.60 (2H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 2.98-3.08 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.34-3.38 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.82-4.89 (1H, m), 6.69-6.76 (2H, m), 7.04 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.17-7.22 (3H, m), 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.11 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.43 (1H, s) 。 [M+H]⁺ : C₂₉H₃₆N₄O₂ , 計算值 : 473 ; 實測值 : 473 。

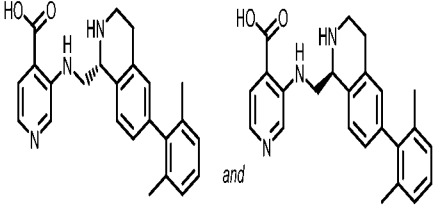
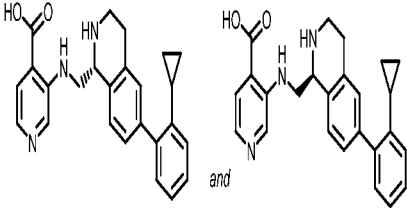
41A 及 41B	(<i>R</i>)-3-(((6-((4-(環丙基甲基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-(環丙基甲基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  及 	10A 及 10B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.19-0.23 (2H, m), 0.50-0.54 (2H, m), 0.97-1.00 (1H, m) 2.53 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 3.01-3.08 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.36-3.41 (1H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.85-4.93 (1H, m), 6.70-6.77 (2H, m), 7.05 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.21-7.26 (3H, m), 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.11 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.44 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₇H₃₀N₄O₂, 計算值: 443; 實測值: 443。
42A 及 42B	(<i>R</i>)-3-(((6-(甲基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(甲基(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  及 	10A 及 10B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.00-3.07 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.36-3.41 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 3.87-3.89 (1H, m), 4.03-4.06 (1H, m), 4.50-4.56 (2H, m), 4.80-4.84 (1H, m), 6.64-6.72 (3H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.99 (2H, s), 8.36 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₅F₃N₄O₃, 計算值 487; 實測值: 487。
43A 及 43B	(<i>R</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(2-甲基-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.17-2.21 (4H, m), 2.28 (3H, s), 3.19-3.23 (2H, m), 3.46-3.49 (1H, m),

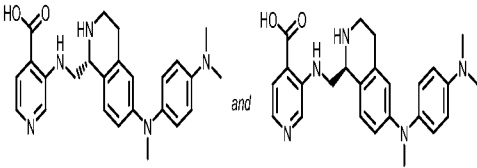
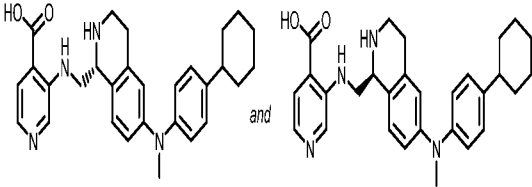
	 及	3.58-3.61 (4H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 4.01-4.07 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 5.04-5.08 (1H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.22-7.29 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.62 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₇H₃₀N₄O₂, 計 算值: 443; 實測值: 443。
44A 及 44B	(<i>R</i>)-3-(((6-((4-異丙氧基苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸; 以及 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-異丙氧基苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  及	10A 及 10B NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.97-3.12 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.50-4.54 (1H, m), 4.91-4.95 (1H, m), 6.61-6.64 (2H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.59 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₆H₃₀N₄O₃, 計 算值: 447; 實測值: 447。

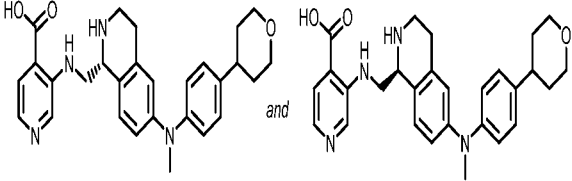
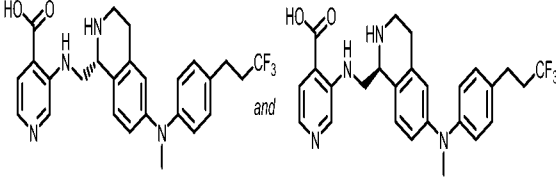
45A 及 45B	(<i>R</i>)-3-(((6-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸  及 	10A 及 10B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.04-3.10 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.37-3.48 (3H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.06-4.11 (1H, m), 4.85-4.89 (1H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 7.07-7.10 (2H, m), 7.27-7.30 (3H, m), 8.01-8.07 (2H, m), 8.42 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₅F₃N₄O₂，計算值：471；實測值：471。
46A 及 46B	(<i>R</i>)-3-(((6-((4-氯苯基)(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-氯苯基)(甲基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸  and  (and：及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.04-3.10 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.37-3.43 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.06-4.11 (1H, m), 4.90-4.95 (1H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 7.03-7.06 (2H, m), 7.27-7.31 (3H, m), 8.01-8.07 (2H, m), 8.42 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₃H₂₃ClN₄O₂，計算值：423；實測值：423。

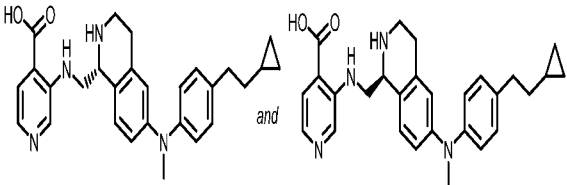
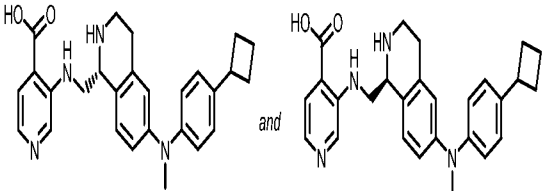
47A 及 47B	(<i>R</i>)-3-(((6-(2-乙苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((6-(2-乙苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.05 (3H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 2.57 (2H, q, <i>J</i> = 7.6 Hz), 3.15-3.23 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 3.99-4.05 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 5.03-5.06 (1H, m), 7.11-7.32 (6H, m), 7.52 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.16 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.54 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₄H₂₅N₃O₂, 計算值：388；實測值：388。
48A 及 48B	(<i>R</i>)-3-(((6-(2-異丙苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((6-(2-異丙苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.16 (6H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 2.95-3.04 (1H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 5.03-5.08 (1H, m), 7.10-7.44 (6H, m), 7.54 (1H, d, <i>J</i> = 10.4 Hz), 8.06 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.11 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.54 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₇N₃O₂, 計算值：402；實測值：402。
49A 及 49B	(<i>R</i>)-3-(((6-(2,6-二甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((6-(2,6-二甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.95-3.04 (2H, m), 3.46-3.54 (1H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.16-4.23 (1H, m),

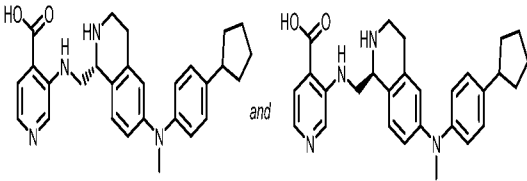
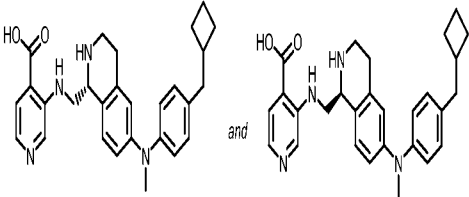
		4.49-4.57 (2H, m), 5.00-5.05 (1H, m), 6.78 (2H, s), 7.11-7.14 (2H, m), 7.57 (1H, d, <i>J</i> = 10.8 Hz), 7.95 (1H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 8.00 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.45 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₆H₂₆F₃N₃O₃, 計算值: 486; 實測值: 486。
50A 及 50B	(<i>R</i>)-3-(((6-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸; 以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸 	8A 及 8B NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.18-3.24 (2H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.69-3.73 (1H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.17-4.22 (1H, m), 4.51 (2H, dd, <i>J</i> = 8.4 & 17.2 Hz), 5.02 (1H, dd, <i>J</i> = 4.4 & 10.2 Hz), 7.12-7.16 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.48-7.54 (3H, m), 8.05 (1H, d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 8.15 (1H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 8.54 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₄H₂₂F₃N₃O₃, 計算值: 458; 實測值: 458。

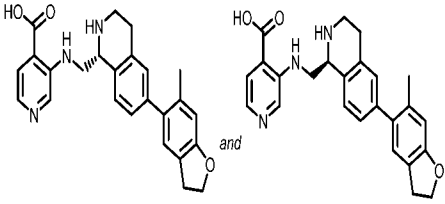
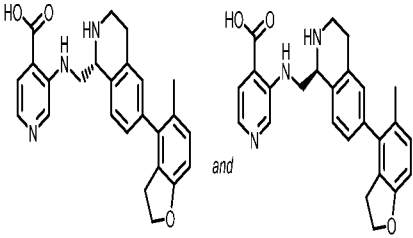
51A 及 51B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - (2 , 6 - 二甲苯基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - (2 , 6 - 二甲苯基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸  (and : 及)	8A 及 8B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.97 (3H, s), 1.99 (3H, s), 3.18-3.24 (2H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.18-4.22 (1H, m), 5.02-5.06 (1H, m), 7.08-7.17 (5H, m), 7.56 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.02-8.07 (2H, m), 8.50 (1H, s) ° [M+H] : C₂₄H₂₅N₃O₂ , 計算值 : 388 ; 實測值 : 388
52A 及 52B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - (2 - 環丙基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - (2 - 環丙基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸  (and : 及)	8A 及 8B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 0.66-0.69 (2H, m), 0.79-0.82 (2H, m), 1.79-1.83 (1H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.48-3.51 (1H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.16-4.21 (1H, m), 5.01-5.04 (1H, m), 6.98 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.52 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.48 (1H, s) ° [M+H] : C₂₅H₂₅N₃O₂ , 計算值 : 400 ; 實測值 : 400 °

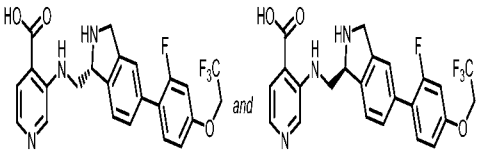
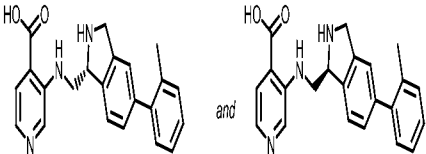
53A 及 53B	(<i>R</i>)-3-(((6-((4-(二甲氨基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-(二甲氨基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.07-3.11 (2H, m), 3.26 (6H, s), 3.34 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.65-3.69 (1H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 7.07-7.11 (4H, m), 7.44-7.50 (3H, m), 8.11 (1H, d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 8.35 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.61 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₉N₅O₂, 計算值：432；實測值：432
54A 及 54B	(<i>R</i>)-3-(((6-((4-環己苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-環己苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.27-1.50 (5H, m), 1.75-1.87 (5H, m), 2.48-2.53 (1H, m), 2.98-3.07 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 3.81-3.86 (1H, m), 4.02-4.06 (1H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 6.69-6.78 (2H, m), 7.05 (2H, d, <i>J</i> = 10.0 Hz), 7.20-7.23 (3H, m), 7.87 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.96 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.33 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₉H₃₄N₄O₂, 計算值：471；實測值：471。

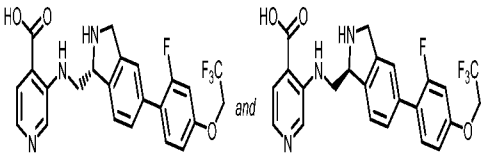
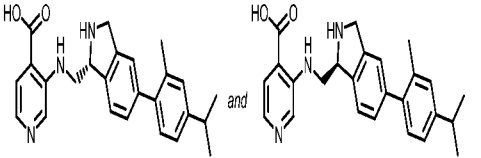
55A 及 55B	(<i>R</i>)-3-(((6-(4-(4-((2H-吡喃-4-基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((6-(4-(4-((2H-吡喃-4-基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸  (and：及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.75-1.83 (4H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.05-3.08 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.53-3.56 (1H, m), 3.57-3.64 (3H, m), 3.90-3.93 (1H, m), 4.04-4.08 (3H, m), 4.83-4.85 (1H, m), 6.74-6.81 (2H, m), 7.10 (2H, d, <i>J</i> = 11.6 Hz), 7.11-7.28 (3H, m), 8.03-8.07 (2H, m), 8.42 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₈H₃₂N₄O₃, 計算值：473；實測值：473。
56A 及 56B	(<i>R</i>)-3-(((6-(4-(3,3,3-三氟丙基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((6-(4-(3,3,3-三氟丙基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸  (and：及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 2.43-2.50 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.36-3.41 (1H, m), 3.61-3.65 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.83-4.85 (1H, m), 6.75-6.82 (2H, m), 7.07 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.23-7.25 (3H, m), 8.01-8.08 (2H, m), 8.42 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₆H₂₇F₃N₄O₂, 計算值：485；實測值：485。
57A 及 57B	(<i>R</i>)-3-(((6-(4-(2-環丙基乙基)苯基)(4-((2H-吡喃-4-基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((6-(4-(2-環丙基乙基)苯基)(4-((2H-吡喃-4-基)苯基)氨基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)氨基)異菸鹼酸及	10A 及 10B	NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 0.01-0.08 (2H, m), 0.40-0.45 (2H, m), 0.69-0.75 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 2H), 2.70 (2H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 3.02-3.06 (2H, m), 3.27

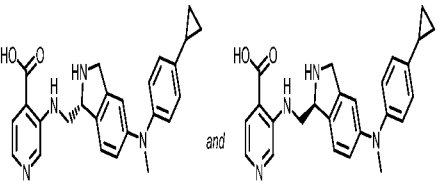
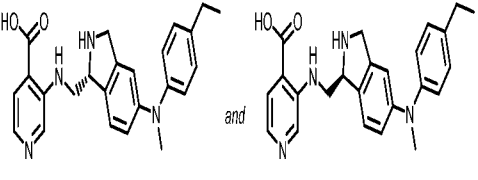
	 (and : 及)	(3H, s), 3.33-3.39 (1H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 3.80-3.86 (1H, m), 4.02-4.06 (1H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19-7.23 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.33 (1H, s)。 [M+H] : $C_{28}H_{32}N_4O_2$, 計算值 : 457 ; 實測值 : 457。
58A 及 58B	(<i>R</i>) - 3 - (((6 - ((4 - 環丁苯基) (甲基) 胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸 ; 以及 (<i>S</i>) - 3 - (((6 - ((4 - 環丁苯基) (甲基) 胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 - 1 - 基) 甲基) 胺基) 異菸鹼酸  (and : 及)	10A 及 10B NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6): δ 1.78-2.12 (4H, m), 2.24-2.33 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.23-3.25 (1H, m), 3.37-3.53 (2H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.73-4.76 (1H, m), 6.74-6.78 (2H, m), 7.03 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.51 (1H, s), 8.89 (1H, br), 9.39 (1H, br)。 [M+H] : $C_{27}H_{30}N_4O_2$, 計算值 : 443 ; 實測值 : 443。

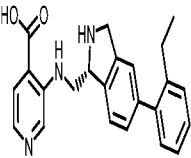
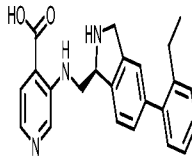
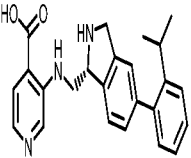
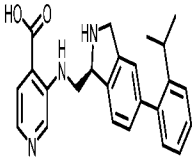
59A 及 59B	(<i>R</i>)-3-(((6-((4-環戊苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-環戊苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.59-1.62 (2H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 1.82-1.85 (2H, m), 2.06-2.08 (2H, m), 2.98-3.08 (3H, m), 3.26 (3H, s), 3.35-3.41 (1H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.82-4.85 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.75 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.05 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.21-7.26 (3H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.40 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₈H₃₂N₄O₂, 計算值：457；實測值：457
60A 及 60B	(<i>R</i>)-3-(((6-((4-(環丁基甲基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-(環丁基甲基)苯基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	10A 及 10B	NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6): δ 1.67-1.82 (4H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-5.56 (1H, m), 2.64-2.67 (m, 2H), 2.92-2.94 (m, 2H), 3.22 (3H, s), 3.26-3.28 (1H, m), 3.51-3.53 (1H, m), 3.76-3.78 (1H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.74-4.76 (1H, m), 6.74-6.76 (2H, m), 7.00 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.30 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.68 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.80 (1H, s), 7.96 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.50 (1H, s), 8.78 (1H, br), 9.27 (1H, br)。 [M+H]⁺: C₂₈H₃₂N₄O₂, 計算值：457；實測值：457。

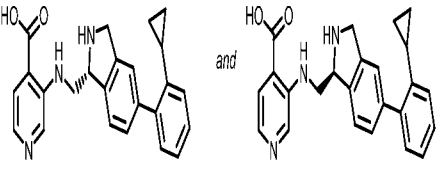
61A 及 61B	(<i>R</i>)-3-(((6-(6-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(6-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	8A 及 8B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 2.16 (3H, s), 3.16-3.24 (4H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.19-4.23 (1H, m), 4.53-4.57 (2H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 6.65 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21-7.23 (2H, m), 7.48 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.11 (1H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 8.36 (1H, d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 8.61 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₅N₃O₃, 計算值：416；實測值：416。
62A 及 62B	(<i>R</i>)-3-(((6-(5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	8A 及 8B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 2.03 (3H, s), 2.88-2.92 (2H, m), 3.19-3.24 (2H, m), 3.47-3.50 (1H, m), 3.70-3.73 (1H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 4.44-4.49 (2H, m), 4.99-5.03 (1H, m), 6.63 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21-7.23 (2H, m), 7.54 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.97-8.01 (2H, m), 8.44 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₅N₃O₃, 計算值：416；實測值：416。

63A 及 63B	(<i>R</i>)-3-(((5-(2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((5-(2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	7A 及 7B	NMR (300 MHz, CD3OD): δ 3.88-3.96 (1H, m), 4.12-4.18 (1H, m), 4.58-4.89 (4H, m), 5.35-5.38 (1H, m), 6.94-6.98 (2H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.64-7.56 (3H, m), 7.86-7.94 (2H, m), 8.36 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₃H₁₉F₄N₃O₃，計算值：462；實測值：462。
64A 及 64B	(<i>R</i>)-3-(((5-(鄰甲苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((5-(鄰甲苯基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	8A 及 8B	NMR (300 MHz, CD3OD): δ 2.20 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 4.64-4.81 (2H, m), 5.40-5.43 (1H, m), 7.14-7.39 (6H, m), 7.61 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 5.4 Hz), 8.13 (1H, t, <i>J</i> = 5.4 Hz), 8.50 (s, 1H)。 [M+H]⁺: C₂₂H₂₁N₃O₂，計算值：360；實測值：360。

65A 及 65B	(<i>R</i>)-3-(((5-((4-異丙苯基)(甲基)胺基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((5-((4-異丙苯基)(甲基)胺基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	7A 及 7B	NMR (300 MHz, CD3OD): δ 1.25 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.88-2.92 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.85-3.88 (1H, m), 4.00-4.02 (1H, m), 4.45-4.57 (2H, m), 5.17-5.20 (1H, m), 6.80-6.83 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.30 (3H, m), 7.93-7.95 (2H, m), 8.33 (1H, s)。 [M+H]：C₂₅H₂₈N₄O₂，計算值：417；實測值：417。
66A 及 66B	(<i>R</i>)-3-(((5-(4-異丙基-2-甲苯基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((5-(4-異丙基-2-甲苯基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	7A 及 7B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 0.88 (6H, d, J = 9.2 Hz), 2.16 (3H, s), 2.87-2.91 (1H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.13-4.16 (1H, m), 4.64-4.77 (2H, m), 5.35-5.36 (1H, m), 7.05-7.13 (3H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.40 (1H, s)。 [M+H]：C₂₅H₂₇N₃O₂，計算值：402；實測值：402。

67A 及 67B	(<i>R</i>)-3-(((5-((4-環丙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((5-((4-環丙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	5A 及 5B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 0.63-0.67 (2H, m), 0.93-0.98 (2H, m), 1.88-1.92 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.81-3.86 (1H, m), 4.01-4.05 (1H, m), 4.46-4.60 (2H, m), 5.17-5.20 (1H, m), 6.78-6.82 (2H, m), 7.00 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.27 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.93 (2H, s), 8.32 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₆N₄O₂, 計算值：415；實測值：415。
68A 及 68B	(<i>R</i>)-3-(((5-((4-乙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((5-((4-乙苯基)(甲基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	5A 及 5B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.24 (3H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 2.63 (2H, q, <i>J</i> = 8.0 Hz), 3.26 (3H, s), 3.81-3.86 (1H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 4.46-4.60 (2H, m), 5.17-5.19 (1H, m), 6.79-6.83 (2H, m), 7.03 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.89-7.94 (2H, m), 8.30 (1H, s)。 [M+H]⁺: C₂₅H₂₃F₃N₂O₄, 計算值：473；實測值：473。
69A 及 69B	(<i>R</i>)-3-(((5-(甲基(4-丙苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((5-(甲基(4-丙苯基)胺基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	5A 及 5B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 0.95 (3H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 1.61-1.67 (2H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.80-3.85 (1H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 4.46-4.61 (2H, m), 5.16-5.19 (1H, m),

71A 及 71B	(<i>R</i>) - 3 - (((5 - (2 - 乙 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸 ; 以 及 (<i>S</i>) - 3 - (((5 - (2 - 乙 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸  and  (and : 及)	7A 及 7B	NMR (300 MHz, MeOD): δ 1.04 (3H, t, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.54 (2H, q, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.99-4.06 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 4.67-4.82 (2H, m), 5.40-5.43 (1H, m), 7.12 (1H, d, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.22-7.26 (1H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 7.62 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.00-8.08 (2H, m), 8.47 (1H, s) °. [M+H] : C₂₃H₂₃N₃O₂ , 計算值 : 374 ; 實測值 : 374 °.
72A 及 72B	(<i>R</i>) - 3 - (((5 - (2 - 異 丙 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸 ; 以 及 (<i>S</i>) - 3 - (((5 - (2 - 異 丙 苯 基) 異 吲 哚 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸  and  (and : 及)	7A 及 7B	NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.12 (6H, d, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.86-5.89 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.66-4.79 (2H, m), 5.36-5.39 (1H, m), 7.06 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.17-7.21 (1H, m), 7.31-7.41 (4H, m), 7.60 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.93-7.96 (2H, m), 8.40 (1H, s) °. [M+H] : C₂₄H₂₅N₃O₂ , 計算值 : 388 ; 實測值 : 388 °.

73A 及 73B	(<i>R</i>)-3-(((5-(2-環丙基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((5-(2-環丙基)異吲哚啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸  (and：及)	7A 及 7B	NMR (300 MHz, MeOD): δ 0.64-0.69 (2H, m), 0.77-0.84 (2H, m), 1.70-1.74 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.15-4.21 (1H, m), 4.67-4.82 (2H, m), 5.39-5.42 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.14-7.31 (3H, m), 7.48-7.49 (2H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.96-8.01 (2H, m), 8.43 (1H, s)。 [M+H]: C₂₄H₂₃N₃O₂, 計算值：386；實測值：386
--------------	---	---------	---

II. 生物學評估

實例 1A：針對 JMJD2C 活性之試管內酶抑制分析

【0227】 此分析判定了測試化合物抑制 JMJD2C 去甲基酶活性之能力。桿狀病毒表現之 JMJD2C (GenBank 登錄號 BC143571, AA 2-372) 購自 BPS Bioscience (產品目錄號 50105)。

JMJD2C 分析

【0228】 測試化合物抑制 JMJD2C 活性之能力在 384 孔板格式中在以下反應條件下判定：在 50 mM HEPES, pH 7.3, 0.005% Brij 35, 0.5 mM TCEP, 0.2 mg/ml BSA, 50 μ M L-抗壞血酸鈉, 及 2 μ M 硫酸鐵(II)鉍之分析緩衝液中之 0.3 nM JMJD2C、300 nM H3K9me3 生物素標記之胜肽 (Anaspec 產品目錄號 64360)、2 μ M α -酮戊二酸。在添加偵測試劑 Phycolink 抗生物素蛋白

鏈菌素別藻藍蛋白 (Prozyme) 及鎔抗二甲基化組織蛋白 H3 離胺酸 9 (H3K9me2) 抗體 (PerkinElmer) 之後，在存在 LANCE 偵測緩衝液 (PerkinElmer) 中之 5 mM EDTA 時，分別於 50 nM 及 1 nM 之最終濃度藉由 TR-FRET 定量判定反應產物。

【0229】 分析反應由以下步驟起始：將在 3% DMSO 中之 900 nM H3K9me3 生物素標記之胜肽及 6 μ M α -酮戊二酸與 2 μ l 之 11 點連續稀釋抑制劑的 2 μ l 混合物添加至板之各孔中，接著添加 2 μ l 0.9 nM JMJD2C 以起始該反應。反應混合物於室溫培育 30 分鐘，並藉由添加含有 100 nM Phycolink 之抗生物素蛋白鏈菌素別藻藍蛋白及 2 nM 鎔抗 H3K9me2 抗體之在 LANCE 偵測緩衝液中之 6 μ l 5 mM EDTA 終止。在於室溫培育 1 小時之後，板藉由 EnVision 多標記板讀數計以 TR-FRET 模式（於 320 nm 激發，於 615 nm 及 665 nm 發射）讀數。計算各孔之比例 (665/615) 並擬合以判定抑制常數 (IC₅₀)。

實例 1B：針對 JMJD3 活性之試管內酶抑制分析

【0230】 此分析判定了測試化合物抑制 JMJD3 去甲基酶活性的能力。桿狀病毒表現之 JMJD3 (GenBank 登錄號 NM — 001080424，AA1043 末端) 購自 BPS Bioscience (產品目錄號 50115)。

JMJD3 分析

【0231】 JMJD3 活性之酶分析係基於時間解析 - 螢光共振能量傳遞 (Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer; TR-FRET) 偵測。測試化合物抑制 JMJD3 活性之能力在 384 孔板格式中在以下反應條件下判定：在 50 mM HEPES, pH 7.3, 0.005 % Brij 35, 0.5 mM TCEP, 0.2 mg/ml BSA, 50 μ M L-抗壞血酸鈉, 及 2 μ M 硫酸鐵(II)鉍之分析緩衝液中之 5 nM JMJD3、250 nM H3K27me3 生物素標記之胜肽 (Anaspec 產品目錄號 64367)、0.4 至 2 μ M α -酮戊二酸。在添加偵測試劑 Phycolink 抗生物素蛋白鏈菌素別藻藍蛋白 (Prozyme) 及鎔抗 H3K27me2 抗體 (PerkinElmer) 之後, 在存在 LANCE 偵測緩衝液 (PerkinElmer) 中之 5 mM EDTA 時, 分別於 50 nM 及 1 nM 之最終濃度藉由 TR-FRET 定量判定反應產物。

【0232】 分析反應由以下步驟起始：將在 3 % DMSO 中之 750 nM H3K27me3 生物素標記之胜肽及 1.2 至 6 μ M α -酮戊二酸與 2 μ l 之 11 點連續稀釋之抑制劑的 2 μ l 混合物添加至板之各孔中, 接著添加 2 μ l 15 nM JMJD3 以起始該反應。反應混合物於室溫培育 30 分鐘, 並藉由添加含有 100 nM Phycolink 之抗生物素蛋白鏈菌素別藻藍蛋白及 2 nM 鎔抗 H3K27me2 抗體之在 LANCE 偵測緩衝液中之 6 μ L 5 mM EDTA 終止。在於室溫培育 1 小時之後, 板藉由 EnVision 多標記板讀數計以 TR-FRET 模式 (於 320 nm 激發, 於 615 nm 及 665 nm

發射) 讀數。計算各孔之來自 665/615 讀數之比例並擬合以判定抑制常數 (IC_{50})。

實例 1C：針對 Jarid1B 活性之試管內酶抑制分析

Jarid1B 分析

【0233】 測試化合物抑制 Jarid1B 活性之能力在 384 孔板格式中在以下反應條件下判定：在 50 mM HEPES，pH 7.3，0.005% Brij 35，0.5 mM TCEP，0.2 mg/ml BSA，50 μ M L-抗壞血酸鈉，及 2 μ M 硫酸鐵(II)鉍之分析緩衝液中之 0.8 nM Jarid1B、300 nM H3K4me3 生物素標記之胜肽 (Anaspec 產品目錄號 64357)、2 μ M α -酮戊二酸。在添加偵測試劑 Phycolink 抗生物素蛋白鏈菌素別藻藍蛋白 (Prozyme) 及鎔抗 H3K4me 或 H3K4me2 抗體 (PerkinElmer) 之後，在存在 LANCE 偵測緩衝液 (PerkinElmer) 中之 5 mM EDTA 時，分別於 25 nM 及 1 nM 之最終濃度藉由 TR-FRET 定量判定反應產物。

【0234】 分析反應由以下步驟起始：將在 3% DMSO 中之 900 nM H3K4me3 生物素標記之胜肽及 6 μ M α -酮戊二酸與 2 μ l 之 11 點連續稀釋之抑制劑的 2 μ l 混合物添加至板之各孔中，接著添加 2 μ l 2.4 nM Jarid1B 以起始該反應。反應混合物於室溫培育 30 分鐘，並藉由添加含有 50 nM Phycolink 之抗生物素蛋白鏈菌素別藻藍蛋白及 2 nM 鎔抗 H3K4me/H3K4me2 抗體之在 LANCE 偵測緩衝液中之 6 μ L 5 mM EDTA 終止。在於

室溫培育1小時之後，板藉由EnVision多標記板讀數計以TR-FRET模式(於320 nm激發，於615 nm及665 nm發射)讀數。計算各孔之比例(665/615)並擬合以判定抑制常數(IC₅₀)。

【0235】對本文所揭示之化合物抑制去甲基酶活性之能力進行定量並判定各自的IC₅₀值。表4及表5提供了本文所揭示之各種化合物之IC₅₀值(「實例」指如上之化學合成實例)：

表 4				
實例	命名	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)	Jarid1b IC ₅₀ (nM)
1A 及 1B	3 - [({ (1 S) - 6 - [甲基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ； 以 及 3 - [({ (1 R) - 6 - [甲基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	B/B*	B/B	A/A
2A 及 2B	3 - [({ (1 S) - 6 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ； 以 及 3 - [({ (1 R) - 6 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 , - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	C/C	C/C	A/A
3A 及 3B	3 - { [((1 S) - 6 - { 甲 基 [4 - (甲 基 乙 基) 苯 基] 胺 基 } - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ； 以 及 3 - { [((1 R) - 6 - { 甲 基 [4 - (甲 基 乙 基) 苯 基] 胺 基 } - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸	B/B	C/B	A/A
4A 及 4B	3 - [({ (1 S) - 6 - [4 - (環 丙 基 甲 氧 基) - 2 - 甲 基 - 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ； 以 及 3 - [({ (1 R) - 6 - [4 - (環 丙 基 甲 氧 基) - 2 - 甲 基 - 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	C/C	C/D	A/A

5A 及 5B	3 - [({ (1 S) - 5 - [甲 基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] 異 吲 哚 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ； 以 及 3 - [({ (1 R) - 5 - [甲 基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] 異 吲 哚 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	C/B	B/B	A/A
6A 及 6B	3 - { [({ (1 S) - 5 - { 甲 基 [4 - (甲 基 乙 基) 苯 基] 胺 基 } 異 吲 哚 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ； 以 及 3 - { [({ (1 R) - 5 - { 甲 基 [4 - (甲 基 乙 基) 苯 基] 胺 基 } 異 吲 哚 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸	C/C	C/D	A/A
7A 及 7B	3 - [({ (1 S) - 5 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] 異 吲 哚 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 羧 酸 ； 以 及 3 - [({ (1 R) - 5 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] 異 吲 哚 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	C/C	B/C	A/A
*生化分析 IC ₅₀ 資料指定在以下範圍內： A：≤100 nM；B：>100 nM 至≤1000 nM；C：>1000 nM 至≤10,000 nM；D：> 10,000 nM				
表 5				
實例	化合物命名	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)	Jarid1b IC ₅₀ (nM)
1A 及 1B	3 - [({ (1 S) - 6 - [甲 基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ； 以 及 3 - [({ (1 R) - 6 - [甲 基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	B	C	A
2A 及 2B	3 - [({ (1 S) - 6 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ； 以 及 3 - [({ (1 R) - 6 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 , - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	C	C	A
3A 及 3B	3 - { [({ (1 S) - 6 - { 甲 基 [4 - (甲 基 乙 基) 苯 基] 胺 基 } - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ； 以 及 3 - { [({ (1 R) - 6 - { 甲 基 [4 - (甲 基 乙 基) 苯 基] 胺 基 } - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸	B	B	A

4A 及 4B	3 - [({ (1 S) - 6 - [4 - (環 丙 基 甲 氧 基) - 2 - 甲 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ; 以 及 3 - [({ (1 R) - 6 - [4 - (環 丙 基 甲 氧 基) - 2 - 甲 苯 基] - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	B	D	A
5A 及 5B	3 - [({ (1 S) - 5 - [甲 基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] 異 吲 哚 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ; 以 及 3 - [({ (1 R) - 5 - [甲 基 (4 - 甲 苯 基) 胺 基] 異 吲 哚 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	C	C	A
6A 及 6B	3 - { [((1 S) - 5 - { 甲 基 [4 - (甲 基 乙 基) 苯 基] 胺 基 } 異 吲 哚 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ; 以 及 3 - { [((1 R) - 5 - { 甲 基 [4 - (甲 基 乙 基) 苯 基] 胺 基 } 異 吲 哚 啉 基) 甲 基] 胺 基 } 吡 啶 - 4 - 羧 酸	C	C	A
7A 及 7B	3 - [({ (1 S) - 5 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] 異 吲 哚 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸 ; 以 及 3 - [({ (1 R) - 5 - [2 - 甲 基 - 4 - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 氧 基) 苯 基] 異 吲 哚 啉 基 } 甲 基) 胺 基] 吡 啶 - 4 - 羧 酸	C	C	A
8A 及 8B	(R) - 3 - (((6 - (鄰 甲 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸 ; 以 及 (S) - 3 - (((6 - (鄰 甲 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	C	C	A
9A 及 9B	(R) - 3 - (((6 - (2 - 乙 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸 ; 以 及 (S) - 3 - (((6 - (2 - 乙 苯 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	C	C	A
10A 及 10B	(R) - 3 - (((6 - ((4 - 乙 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸 ; 以 及 (S) - 3 - (((6 - ((4 - 乙 苯 基) (甲 基) 胺 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	C	C	A
11A 及 11B	(R) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (甲 基 (對 甲 苯 基) 胺 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸 ; 以 及 (S) - 3 - (((2 - 甲 基 - 6 - (甲 基 (對 甲 苯 基) 胺 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫 異 喹 啉 - 1 - 基) 甲 基) 胺 基) 異 菸 鹼 酸	B	C	A

12A 及 12B	(<i>R</i>)-3-(((2-甲基-6-(鄰甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((2-甲基-6-(鄰甲苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	C	C	A
13A 及 13B	(<i>R</i>)-3-(((6-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	B	C	A
14A 及 14B	(<i>R</i>)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((2-甲基-6-(甲基(4-丙苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	C	C	A
15A 及 15B	(<i>R</i>)-3-(((6-(2-乙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(2-乙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	B	C	A
16A 及 16B	(<i>R</i>)-3-(((6-(2-異丙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(2-異丙苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	C	--	A
17A 及 17B	(<i>R</i>)-3-(((6-(2,6-二甲苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((6-(2,6-二甲苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	C	--	A
18A 及 18B	(<i>R</i>)-3-(((2-甲基-5-(甲基(對甲苯基)胺基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((2-甲基-5-(甲基(對甲苯基)胺基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	B	C	A
19A 及 19B	(<i>R</i>)-3-(((5-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及 (<i>S</i>)-3-(((5-((4-乙苯基)(甲基)胺基)-2-甲基異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	B	C	A

20A 及 20B	(<i>R</i>)-3-(((2-甲基-5-(甲基(4-丙苯基)胺基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((2-甲基-5-(甲基(4-丙苯基)胺基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	B	C	A
21A 及 21B	(<i>R</i>)-3-(((2-甲基-5-(鄰甲苯基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((2-甲基-5-(鄰甲苯基)異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	B	C	A
22A 及 22B	(<i>R</i>)-3-(((5-(2-乙苯基)-2-甲基異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸；以及(<i>S</i>)-3-(((5-(2-乙苯基)-2-甲基異吡啶啉-1-基)甲基)胺基)異菸鹼酸	B	C	A
*生化分析 IC ₅₀ 資料指定在以下範圍內： A : ≤ 100 nM ; B : > 100 nM 至 ≤ 1000 nM ; C : > 1000 nM 至 ≤ 10,000 nM ; D : > 10,000 nM 。				

實例 2：試管內基於細胞之分析

【0236】 Jurkat(T-ALL) 細胞系增殖分析 (Cell-MTS 分析) 係比色細胞分析，其用以獲取 KDM 小分子抑制劑影響建立之人類急性 T 細胞白血病癌細胞系 Jurkat 之增殖的能力。

【0237】 此 Cell-MTS 分析係 7 天基於板之比色分析，其在存在或缺乏測試化合物時定量新產生之 NADH 之量。此等 NADH 水平係用作定量癌細胞增殖之代理。

分析方法

【0238】 具有已證實之 p53 突變之建立之癌細胞系購自美國菌種保存中心 (*American Type Culture Collection*; ATCC) 並根據 ATCC 建立之方案常規傳代。針對常規分析，此等細胞於每 96 個孔 10,000 細胞之密度接種。在平板接種 24 小時之後，細胞接受具有從 10 μM 至 0.15 nM 之最終濃度範圍的測試化合物之 11 點稀

釋。在化合物存在時，細胞於 37 °C，5 % CO₂ 培育 168 小時。於此化合物培育末期，移除 80 μl 培養基，並添加 20 μL 之 CellTiter 96[®] 含水非放射性細胞增殖分析溶液 (Promega)。培育細胞直至到達 OD₄₉₀ > 0.6。IC₅₀ 值使用 *IDBS* XL 擬合軟體封包計算並且包括減去背景之 OD₄₉₀ 值並相對於 DMSO 對照標準化。將細胞增殖 IC₅₀ 值上載並使用 *Chem Biography* 平臺歸檔。

【0239】 表 6 提供本文所揭示之各種化合物之細胞 IC₅₀ 值。

表 6			
實例	細胞 IC ₅₀ (μM)	實例	細胞 IC ₅₀ (μM)
1A 及 1B	A/ND	5A 及 5B	ND/ND
2A 及 2B	B/B	6A 及 6 B	ND/ND
3A 及 3B	A/ND	7A 及 7B	ND/ND
4A 及 4B	ND/ND		
*生化分析 IC ₅₀ 資料指定在以下範圍內： A：≤0.10 μM；B：>0.10 μM 至≤1.0 μM；C：>1.0 μM 至≤10 μM；D：>10 μM；ND：未判定			

【0240】 表 7 提供在細胞人類食道鱗片狀細胞癌 KYSE-150 細胞中測試之本文所揭示之各種化合物之 IC₅₀ 值。

表 7			
實例	細胞 IC ₅₀ (μM)	實例	細胞 IC ₅₀ (μM)
1A 及 1B	C	12A 及 12B	A
2A 及 2B	D	13A 及 13B	A
3A 及 3B	A	14A 及 14B	A
4A 及 4B	B	15A 及 15B	--
5A 及 5B	C	16A 及 16B	--
6A 及 6B	B	17A 及 17B	--
7A 及 7B	B	18A 及 18B	A
8A 及 8B	B	19A 及 19B	A

9A 及 9B	B	20A 及 20B	A
10A 及 10B	B	21A 及 21B	A
11A 及 11B	A	22A 及 22B	A
細胞分析 IC ₅₀ 資料指定在以下範圍內： A：≤0.10 μM；B：>0.10 μM 至≤ 1.0μM；C：>1.0 μM 至≤10 μM；D：>10 μM。			

實例 3：體內異體移植研究

【0241】 將含有 0.72 mg 17-β 雌二醇之延時釋放丸粒皮下植入無胸腺 (nu/nu) 小鼠。MCF-7 細胞在含有 10% FBS 之 RPMI 中於 5% CO₂，37℃ 生長。細胞經離心並以每毫升 1×10⁷ 個細胞重懸於 50% 無血清 RPMI 及 50% Matrigel 中。在植入丸粒 2 至 3 天之後，在右側攜腹上皮下植入 MCF-7 細胞（100 微升/動物），並且每雙週監測腫瘤體積（長度×寬度²/2）。當腫瘤達到約 200 mm³ 平均體積時，動物經隨機分組並開始處理。使用載劑或測試化合物每天處理動物，持續 4 週。在整個研究中，每雙週監測腫瘤體積及體重。在處理週期結束時，採集血漿及腫瘤樣本以分別用於藥物代謝動力學及藥效動力學分析。

III. 醫藥劑型的製備

實例 1：口服錠劑

【0242】 錠劑藉由混合 48 重量%之至少一種式 1、式 2、式 3 或式 4 化合物；45 重量%之微晶纖維素；5 重量%之經低取代之羥丙基纖維素；以及 2 重量%之硬脂酸鎂來製備。錠劑係藉由直接壓縮製備。經壓縮之錠劑之總重量維持於 250 至 500 mg。

【符號說明】

【 0 2 4 3 】

無

【生物材料寄存】

【 0 2 4 4 】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【 0 2 4 5 】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

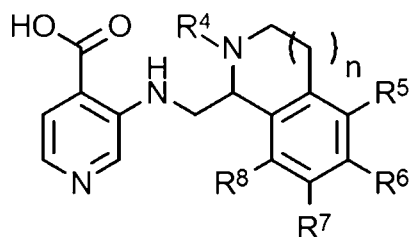
無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】 一種具有式 1 結構之化合物：



式 1

其中式 1 化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；

R^4 係氫或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；

R^6 係氫或 $X - Y$ ，其中

X 係一鍵、 O 、 S 、 $N(R)$ 、 $C(O)$ 、 $N(R)C(O)$ 、 $C(O)N(R)$ 、或任意經取代的 $C_1 - C_3$ 烷基，其中

R 係氫或任意經取代的烷基，以及

Y 係任意經取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；以及

R^5 、 R^7 、及 R^8 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、氰基、 $N(R^1)(R^2)$ 、或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 炔基、 $C_1 - C_6$ 烯基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- S 、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- SO_2 、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜

芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜芳基-S，其中

R^1 係氫或任意經取代的烷基，以及

R^2 係任意經取代的烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烷基烷基、芳基-CO、雜芳基-CO、環烷基-CO、或烷基-CO。

【第2項】 如請求項1所述之化合物，其中 n 係0。

【第3項】 如請求項1所述之化合物，其中 n 係1。

【第4項】 如請求項1所述之化合物，其中 R^4 係甲基。

【第5項】 如請求項1所述之化合物，其中 R^5 、 R^7 、及 R^8 各者係氫。

【第6項】 一種組合物，其包含如請求項1所述之化合物。

【第7項】 一種醫藥組合物，其包含如請求項1所述之化合物。

【第8項】 一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，其包含以下步驟：使組織蛋白去甲基酶與如請求項1所述之化合物相接觸。

【第9項】 一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，其包含以下步驟：使組織蛋白去甲基酶與如請求項6所述之組合物相接觸。

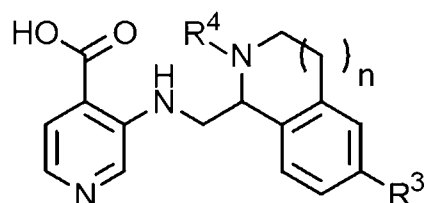
【第10項】 一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，其包

含以下步驟：使組織蛋白去甲基酶與如請求項 7 所述之醫藥組合物相接觸。

【第 11 項】 一種如請求項 1 所述之化合物在用於治療癌症或腫瘤疾病之一藥物中的用途。

【第 12 項】 一種如請求項 7 所述之醫藥組合物在製造用於治療癌症或腫瘤疾病之一藥物中的用途，其中將該藥物施用於一有需要的患者。

【第 13 項】 一種式 2 化合物：



式 2

其中式 2 化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；

R^4 係氫或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；以及

R^3 係 $N(R)(R^9)$ 、 $N(R)C(O)$ 、 $C(O)N(R)$ 、或任意經取代的 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-S、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- SO_2 、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜芳基-S，其中

R 係氫或任意經取代的烷基，以及

R^9 係任意經取代的 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-S、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-SO₂、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜芳基-S。

【第14項】 如請求項13所述之化合物，其中 n 係0。

【第15項】 如請求項13所述之化合物，其中 n 係1。

【第16項】 如請求項13所述之化合物，其中 R^4 係甲基。

【第17項】 如請求項16所述之化合物，其中 R^3 係 $N(R)(R^9)$ 。

【第18項】 如請求項17所述之化合物，其中 R 係甲基。

【第19項】 如請求項17所述之化合物，其中 R^9 係甲基、乙苯基、或丙苯基。

【第20項】 如請求項18所述之化合物，其中 R^9 係甲基、乙苯基、或丙苯基。

【第21項】 如請求項18所述之化合物，其中 R^9 係任意經取代的甲苯基。

【第22項】 如請求項18所述之化合物，其中 R^9 係丙苯基。

【第23項】 如請求項17所述之化合物， R^9 係三氟乙

氧基苯基。

【第24項】 如請求項18所述之化合物，其中 R^9 係任意經取代的鹵苯基、烷基苯基、鹵烷基苯基、鹵(烷氧基)苯基或鹵烷氧基苯基。

【第25項】 如請求項16所述之化合物，其中 R^9 選自氯苯基、二氟苯基、氯氟苯基、(三氟乙基)苯基、(三氟丙基)-苯基、甲苯基(methylphenyl)(甲苯基(tolyl))、二甲苯基、乙苯基、丙苯基、丁苯基、戊苯基、己苯基、(環丙基乙基)苯基、環丙苯基、環丁苯基、環戊苯基、環己苯基、(環丁基甲基)苯基、丙氧基苯基、(丙基甲氧基)苯基、(三氟乙氧基)苯基、(三氟乙氧基)氟苯基、(三氟乙氧基)二甲苯基、(丙氧基)甲苯基、(二氟甲氧基)甲苯基、(喹啉基)甲苯基、(二氫喹啉基)甲苯基、吡啶基苯基、二甲基胺基苯基、哌喃基苯基、甲基二氫苯并呋喃基、(吡啶基)甲苯基、(吡咯啉基)甲苯基、或硫雜環戊二烯。

【第26項】 如請求項16所述之化合物，其中 R^3 係任意經取代的 C_6-C_{10} 芳基。

【第27項】 如請求項23所述之化合物，其中 R^3 係經取代的甲苯基。

【第28項】 如請求項26所述之化合物，其中 R^3 係經取代的環烷氧基苯基。

【第29項】 如請求項26所述之化合物，其中 R^3 係經取代的環烷氧基甲基。

【第30項】 如請求項29所述之化合物，其中 R^3 係(環丙基甲氧基)甲基。

【第31項】 如請求項16所述之化合物，其中 R^3 係經取代的 C_4-C_{12} 碳環烷氧基。

【第32項】 如請求項16所述之化合物，其中 R^3 係氯苯基、二氟苯基、氯氟苯基、(三氟乙基)苯基、(三氟丙基)-苯基、甲基苯基(methylphenyl)(甲苯基(tolyl))、二甲苯基、乙苯基、丙苯基、丁苯基、戊苯基、己苯基、(環丙基乙基)苯基、環丙苯基、環丁苯基、環戊苯基、環己苯基、(環丁基甲基)苯基、丙氧基苯基、(丙基-甲氧基)苯基、(三氟乙氧基)苯基、(三氟乙氧基)氟苯基、(三氟乙氧基)-二甲苯基、(丙氧基)甲基苯基、(二氟甲氧基)甲基苯基、(喹啉基)-甲基苯基、(二氫喹啉基)甲基苯基、吡啶基苯基、二甲基胺基苯基、哌喃基苯基、甲基二氫苯并呋喃基、(吡啶基)甲基苯基、(吡咯啉基)甲基-苯基、或硫雜環戊二烯。

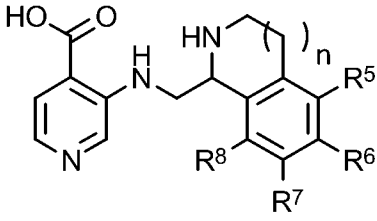
【第33項】 一種組合物，其包含如請求項13所述之化合物。

【第34項】 一種醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑以及如請求項13所述之化合物。

【第35項】 一種如請求項 34 所述之醫藥組合物在用
於製造治療一有需要的個體的癌症或腫瘤疾病之一藥
物中的用途，其中將該藥物施用於該個體。

【第36項】 一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，其包
含以下步驟：使組織蛋白去甲基酶與如請求項 13 所述
之化合物相接觸。

【第37項】 一種具有式 3 結構之化合物：



式 3

其中式 3 化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之
鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；

R^6 係 X - Y，其中

X 係一鍵、O、S、N(R)、C(O)、N(R)C(O)、
C(O)N(R)、或任意經取代的 $C_1 - C_3$ 烷基，

其中 R 係氫或任意經取代的烷基，以及

Y 係任意經取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基、
或雜芳基；以及

R^5 、 R^7 、及 R^8 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、
氰基、或 N(R^1)(R^2)、或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基、
 $C_1 - C_6$ 炔基、 $C_1 - C_6$ 烯基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_3 - C_7$
碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$

碳環烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 C_6-C_{10} 芳基-S、 C_6-C_{10} 芳基-SO₂、 C_7-C_{14} 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、或雜芳基-S，其中

R^1 係氫或任意經取代的烷基，以及

R^2 係任意經取代的烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烷基烷基、芳基-CO、雜芳基-CO、環烷基-CO、或烷基-CO。

【第38項】 如請求項37所述之化合物，其中 n 係 0。

【第39項】 如請求項37所述之化合物，其中 n 係 1。

【第40項】 如請求項37所述之化合物，其中 R^5 、 R^7 、及 R^8 各者係氫。

【第41項】 一種組合物，其包含如請求項37所述之化合物。

【第42項】 一種醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑以及如請求項37所述之化合物。

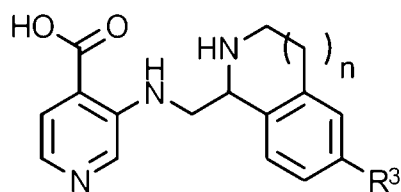
【第43項】 一種如請求項42所述之醫藥組合物在用於製造治療一有需要的個體的癌症或腫瘤疾病之一藥物中的用途，其中將該藥物施用於該個體。

【第44項】 一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，其包含以下步驟：使組織蛋白去甲基酶與如請求項37所述之化合物相接觸。

【第 45 項】 一種如請求項 37 所述之化合物在用於治療癌症或腫瘤疾病之一藥物中的用途。

【第 46 項】 一種如請求項 13 所述之化合物在用於治療癌症或腫瘤疾病之一藥物中的用途。

【第 47 項】 一種式 4 化合物：



式 4

其中式 4 化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1、或 2；以及

R^3 係 $N(R)(R^9)$ 、 $N(R)C(O)$ 、 $C(O)N(R)$ 、或任意經取代的 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-S、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- SO_2 、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、或雜芳基-S，其中

R 係氫或任意經取代的 $C_1 - C_6$ 烷基，以及

R^9 係任意經取代的 $C_3 - C_7$ 碳環基、 $C_3 - C_7$ 碳環氧基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷基、 $C_4 - C_{12}$ 碳環烷氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基-S-、 $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環

氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基- SO_2 、
或雜芳基-S。

【第48項】 如請求項47所述之化合物，其中 n 係0。

【第49項】 如請求項47所述之化合物，其中 n 係1。

【第50項】 如請求項47所述之化合物，其中 R^5 、 R^7 、
及 R^8 各者係氫。

【第51項】 一種組合物，其包含如請求項47所述之化
合物。

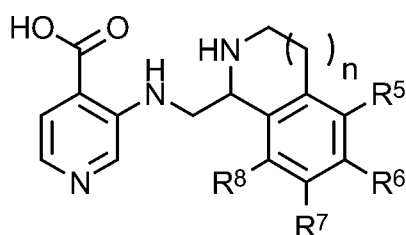
【第52項】 一種醫藥組合物，其包含至少一種醫藥學
上可接受之賦形劑以及如請求項47所述之化合物。

【第53項】 一種如請求項52所述之醫藥組合物在用
於製造治療一有需要的個體的癌症或腫瘤疾病之一藥
物中的用途，其中將該藥物施用該個體。

【第54項】 一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，其包
含以下步驟：使組織蛋白去甲基酶與如請求項47所述
之化合物相接觸。

【第55項】 一種如請求項47所述之化合物在用於治
療癌症或腫瘤疾病之一藥物中的用途。

【第56項】 一種具有式3結構之化合物：



式 3

其中式 3 化合物包括其異構物及醫藥學上可接受之鹽，並且其中：

n 係 0、1 或 2；

R^6 係 X-Y，其中

X 係一鍵、O、S、N(R)、N(R)₂、C(O)、N(R)C(O)、C(O)N(R)、或任意經取代的 C₁-C₃ 烷基，其中

R 獨立地係氫、任意經取代的烷基、或任意經取代的芳基，以及

Y 係 N(R¹)(R²)或任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₇ 碳環基、C₃-C₇ 碳環氧基、C₄-C₁₂ 碳環烷基、C₄-C₁₂ 碳環烷氧基、C₁-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烯基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳氧基、C₆-C₁₀ 芳基-S、C₇-C₁₄ 芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基-SO₂ 或雜芳基-S，其中

R¹ 係氫或任意經取代的烷基，以及

R² 係任意經取代的烷基、芳基、雜芳基、任意經取代的雜環基、環烷基、環烷基烷基、芳基-CO、雜芳基-CO、環烷基-CO、或烷基-CO；以及

R⁵、R⁷、及 R⁸ 各自獨立地係氫或鹵素。

- 【第57項】 如請求項56所述之化合物，其中X係一鍵。
- 【第58項】 如請求項56所述之化合物，其中X係O。
- 【第59項】 如請求項56所述之化合物，其中X係S。
- 【第60項】 如請求項56所述之化合物，其中X係N(R)。
- 【第61項】 如請求項56所述之化合物，其中X係C(O)。
- 【第62項】 如請求項56所述之化合物，其中X係N(R)C(O)。
- 【第63項】 如請求項56所述之化合物，其中X係C(O)N(R)。
- 【第64項】 如請求項56所述之化合物，其中X係任意經取代的C₁-C₃烷基。
- 【第65項】 如請求項56所述之化合物，其中Y係任意經取代的C₆-C₁₀芳氧基。
- 【第66項】 如請求項56所述之化合物，其中Y係任意經取代的環烷基。
- 【第67項】 如請求項56所述之化合物，其中Y係任意經取代的雜環基。
- 【第68項】 如請求項56所述之化合物，其中Y係任意經取代的芳基。

- 【第 69 項】 如請求項 56 所述之化合物，其中 Y 係雜芳基。
- 【第 70 項】 如請求項 56 所述之化合物，其中 R 係氫。
- 【第 71 項】 如請求項 56 所述之化合物，其中 R 係任意經取代的烷基。
- 【第 72 項】 如請求項 56 所述之化合物，其中 R 係甲基。
- 【第 73 項】 如請求項 56 所述之化合物，其中 R^5 、 R^7 、及 R^8 各者係氫
- 【第 74 項】 如請求項 56 所述之化合物，其中 n 係 0。
- 【第 75 項】 如請求項 56 所述之化合物，其中 n 係 1。
- 【第 76 項】 一種組合物，其包含如請求項 56 所述之化合物。
- 【第 77 項】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 56 所述之化合物以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
- 【第 78 項】 一種如請求項 77 所述之醫藥組合物在用於製造治療一有需要的個體的癌症或腫瘤疾病之一藥物中的用途，其中將該藥物施用於該個體。
- 【第 79 項】 一種用於治療癌症之藥物，其包含如請求項 13 所述之化合物。
- 【第 80 項】 一種抑制組織蛋白去甲基酶之方法，其包含以下步驟：使組織蛋白去甲基酶與如請求項 56 所述

之化合物相接觸。