I827760

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I827760 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：108145199 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl.： *C07C275/28 (2006.01)* *C07D217/24 (2006.01)*
A61K31/4725 (2006.01) *C07D471/04 (2006.01)*
A61P31/22 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/12 美國 US 62/778,471
2019/09/05 美國 US 62/896,237

(71)申請人：加拿大商愛彼特生物製藥公司 (加拿大) ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION (CA)
加拿大
美商愛彼特生物製藥股份有限公司 (美國) ARBUTUS BIOPHARMA, INC. (US)
美國

(72)發明人：寇爾 安德魯 G COLE, ANDREW G. (GB)；范怡 FAN, YI (CN)；庫爾特根 史提芬 KULTGEN, STEVEN (US)；梅薩羅斯 歐根 MESAROS, EUGEN (US)

(74)代理人：邱珍元

(56)參考文獻：

WO 91/13871A1 WO 2011/062955A2
WO 2016/128541A1
網路文獻 STN CAS Registry Number: 1308326-23-9， Date Entered STN: 2011.6.09。

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：1 共 722 頁

(54)名稱

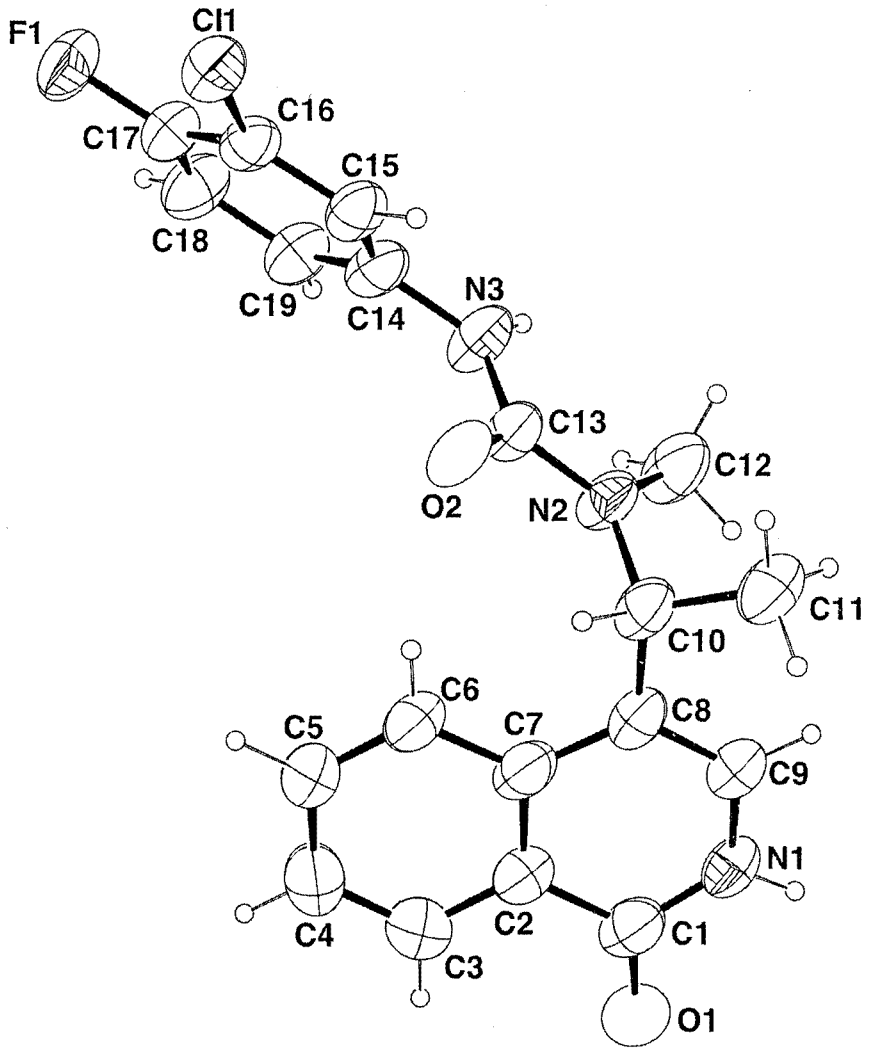
經取代之芳基甲基脲類及雜芳基甲基脲類、其類似物及其使用方法

(57)摘要

本發明包括可用於在病患中治療或預防 B 型肝炎病毒(HBV)感染的經取代的芳基甲基脲及雜芳基甲基脲，及包含其等之組成物。

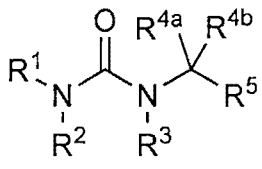
The present invention includes substituted arylmethyl ureas and heteroarylmethyl-ureas, and compositions comprising the same, that can be used to treat or prevent hepatitis B virus (HBV) infections in a patient.

指定代表圖：


F1
Cl1
C16
C17
C15
C18
C19
C14
N3
C13
O2
N2
C12
C11
C10
C6
C5
C7
C8
C9
N1
C4
C2
C1
C3
O1

【圖1】

特徵化學式：


O
R4a
R4b
R1
N
N
R5
R2
R3

(I)

公告本

I827760

【發明摘要】

【中文發明名稱】 經取代之芳基甲基脲類及雜芳基甲基脲類、其類似物及其使用方法

【英文發明名稱】 Substituted Arylmethylureas and Heteroarylmethylureas, Analogues Thereof, and Methods Using Same

【中文】

本發明包括可用於在病患中治療或預防 B 型肝炎病毒(HBV)感染的經取代的芳基甲基脲及雜芳基甲基脲，及包含其等之組成物。

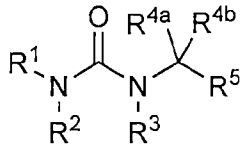
【英文】

The present invention includes substituted arylmethyl ureas and heteroarylmethyl-ureas, and compositions comprising the same, that can be used to treat or prevent hepatitis B virus (HBV) infections in a patient.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 經取代之芳基甲基脲類及雜芳基甲基脲類、其類似物及其使用方法

【英文發明名稱】 Substituted Arylmethylureas and Heteroarylmethylureas, Analogues Thereof, and Methods Using Same

【技術領域】

【0001】 本申請案依據 35 U.S.C. § 119(e)主張美國臨時申請案第 62/778,471 號(2018 年 12 月 12 日申請)及第 62/896,237 號(2019 年 9 月 5 日申請)，該所有申請案藉由引用而將其整體併入本文中。

【0002】 本文係關於一種經取代之芳基甲基脲類及雜芳基甲基脲類、其類似物及其使用方法。

【先前技術】

【0003】 B 型肝炎是世界上最流行的疾病之一，被國家過敏和傳染病研究所（National Institute of Allergy and Infectious Diseases；NIAID）列為高度優先關注領域。儘管大多數個體在急性症狀後解除感染，但約有 30%的病例轉變為慢性感染。估計全球約有 350-400 百萬人患有慢性 B 型肝炎，每年導致 50-100 萬人死亡，大部分是由於發展為肝細胞癌、肝硬化及/或其他併發症。

【0004】 目前被核准用於治療慢性 B 型肝炎的藥物數量有限，其包括兩種 α-干擾素(標準的及聚乙二醇化)的調配物以及五種抑制 B 型肝炎病毒(HBV) DNA 聚合酶的核苷/核苷酸類似物(拉美夫定(lamivudine)、阿德福韋酯(adefovir)、恩替卡韋(entecavir)、替比夫定(telbivudine)及替諾福韋(tenofovir))。目前，第一線治療用藥的選擇是恩替卡韋、替諾福韋及/或佩格-干擾素 α-2a (peg-interferon alfa-2a)。然而，接受佩格-干擾素 α-2a 治療的病患僅有三分之一達到

所欲的血清控管機制，且經常伴隨嚴重副作用。恩替卡韋及替諾福韋為有效的 HBV 抑制劑，但需要長期或可能終身給藥以持續抑制 B 型肝炎病毒複製，且最終可能由於出現抗藥性病毒而失敗。因此，迫切需要為慢性 B 型肝炎引入新穎、安全並有效的療法。

【0005】 HBV 是一種非細胞病變之肝性 DNA 病毒，屬於肝病毒(*Hepadnaviridae*)科。前基因體(pregenomic，pg) RNA 為用於 HBV DNA 之反轉錄複製的模板，pg RNA 與病毒 DNA 聚合酶必需一起包入核鞘蛋白(nucleocapsid)，以進行後續的病毒 DNA 合成。抑制 pg RNA 包殼(encapsidation)可能會阻斷 HBV 複製，並為 HBV 治療提供新的治療途徑。病毒殼體抑制劑之作用可藉由直接或間接抑制病毒殼體蛋白(capsid protein)表現及/或功能：例如，其可抑制病毒殼體組裝、誘導非病毒殼體聚合物形成、促進過量的病毒殼體組裝或錯誤的病毒殼體組裝、影響病毒殼體穩定及/或抑制 RNA 包殼。病毒殼體抑制劑之作用亦藉由在複製過程的一或多件下游事件中抑制病毒殼體功能，例如但不限於，病毒 DNA 合成、鬆弛環狀 DNA (relaxed circular DNA，rcDNA)向細胞核的遞送、共價閉合環狀 DNA (covalently closed circular DNA，cccDNA)的形成、病毒成熟、出芽及/或釋放。

【0006】 臨床上，抑制 pg RNA 包殼，或更普遍地抑制核鞘蛋白組裝，可提供某些治療優點。一方面，抑制 pg RNA 包殼可藉由為不耐受或無受益於當前藥物的患者亞群提供選擇來補充當前藥物。另一方面，基於其獨特的抗病毒作用機轉，抑制 pg RNA 包殼可有效對抗對於目前可用的 DNA 聚合酶抑製劑具有抗性的 HBV 變體。在另一方面，pg RNA 包殼抑製劑與 DNA 聚合酶抑製劑的組合治療可協同抑制 HBV 複製並防止耐藥性的產生，從而為慢性 B 型肝炎感染提供更有效的治療。

【0007】 D 型肝炎病毒(HDV)是一種小型環狀被膜 RNA 病毒，只能在 HBV 存在下增殖。特別是，HDV 需要 HBV 表面抗原蛋白以自我增殖。與單獨的 HBV 感染相比，HBV 和 HDV 二者感染導致更嚴重的

併發症，這些併發症包括在急性感染中出現肝功能衰竭的可能性更大，且肝硬化迅速發展，在慢性感染中發生肝癌的可能性增加。在結合 B 型肝炎的情況中，D 型肝炎在所有肝炎感染中的死亡率最高。HDV 的傳播途徑與 HBV 相似，感染大部分限於 HBV 感染高風險人群，特別是注射藥物的使用者和接受凝血因子濃縮物的人。

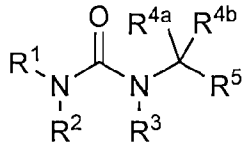
【0008】 目前，並沒有有效的抗病毒療法可用於治療急性或慢性 D 型肝炎，每週給藥干擾素-α 12 至 18 個月是 D 型肝炎的唯一許可的治療，對於這種療法的反應是有限的，例如只有約四分之一的病患者在治療後 6 個月檢測不到血清 HDV RNA。

【0009】 臨床上，抑制 pg RNA 包殼，或更普遍地抑制核鞘蛋白裝配，對於治療 B 型肝炎及/或 D 型肝炎可提供某些治療優點。一方面，抑制 pg RNA 包殼可藉由為不耐受或無受益於當前藥物的患者亞群提供選擇來補充當前藥物。另一方面，基於其獨特的抗病毒作用機轉，抑制 pg RNA 包殼可有效對抗對於目前可用的 DNA 聚合酶抑製劑具有抗性的 HBV 及/或 HDV 變體。在另一方面，pg RNA 包殼抑製劑與 DNA 聚合酶抑製劑的組合治療可協同抑制 HBV 及/或 HDV 複製並防止耐藥性的產生，從而為慢性 B 型肝炎及/或 D 型肝炎感染提供更有效的治療。

【0010】 因此，本領域需要可用於受試者中治療及/或預防 HBV 及/或 HDV 感染的新穎化合物。在某些實施方式中，該新穎化合物抑制 HBV 及/或 HDV 核鞘蛋白組裝。在其他實施方式中，該新穎該化合物可被使用於 HBV 及/或 HBV-HDV 感染的病患、有成為 HBV 及/或 HBV-HDV 感染風險的病患、及/或感染抗藥性 HBV 及/或 HBV-HDV 的病患。本發明解決了此種需求。

【發明內容】

【0011】 本發明提供一種式(I)化合物，或其鹽、溶劑化物、前藥、立體異構物、互變異構物,或同位素標記衍生物，或其之任何混合物：



(I)，

其中 R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b} 及 R^5 如本文他處之定義。本發明進一步提供一種含至少一種本文所述之化合物及醫藥可接受之載劑的醫藥組成物。本發明進一步提供一種在受試者中治療或預防 B 型肝炎病毒(HBV)感染的方法。本發明進一步提供一種在經 B 型肝炎病毒-感染之受試者中直接或間接抑制病毒殼體蛋白表現及/或功能的方法。在某些實施方式中，該方法包含投予所需受試者治療有效量的至少一種本文所述化合物。

【圖式簡單說明】

【0012】 圖式藉由例示而非限制的方式大致說明本發明的各種實施方式。

【0013】 圖 1 為(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧代-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(**化合物 14**)的 ORTEP 表示法。

【實施方式】

【0014】 在某些方面，本發明係關於某些含經取代之脲的化合物，其為可在受試者中用於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)及/或D型肝炎病毒(HDV)感染及相關症狀的發明。在某些實施方式中，本發明化合物為病毒殼體抑制劑。

【0015】 **定義**

【0016】 如本文所使用，下列各術語具有如本段落所述的含義。除另有定義外，否則所有本文使用的技術和科學術語通常具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者所能理解的涵義相同。一般而言，本文使用的命名法與動物藥理學、藥學科學、分離科學及有機化學中的實驗室程序是本領域公知且常用的。應理解的是，只要能使本教示保留可操作性，其步驟的順序或執行某些動作的順序即無關緊要。本段落的任何用

途旨在幫助閱讀文件而不應理解為限制性的；與段落相關的訊息可能發生在該特定段落之內或之外。本文件中所引用的所有出版物、專利案及專利文件皆藉由引用其整體而併入本文，如同通過引用將其單獨併入一樣。

【0017】 在本案中，當元件或組分被稱為包含在及/或選自所列舉的元件或組分列表中時，應當理解，該元件或組分可為所述元件或組分中的任何一者，並可選自兩個或更多種所述元件或組分所組成的群組中。

【0018】 在本文所述的方法中，除了明確敘述時間或操作次序外，動作可以任何順序進行。此外，除非明確的請求項語意(claim language)敘述其等可分開進行的，否則所指之動作可同時進行。舉例而言，實行X的所請動作和實行Y的所請動作可在單一操作中同時進行，且所得到的方法將落在所請方法的文意範圍內。

【0019】 在此文件中，術語「一」、「一種」及「該」用於包括一或多於一個，除非上下文另有明確指出。除非另有指出，否則術語「或」用於表示非排他性的「或」。「A和B中至少一者」或「A或B中至少一者」的表達方式與「A、B或A及B」具有相同的含義。

【0020】 如本文所使用，術語「約」將可被本技術領域具有通常知識者所理解，並在某種程度上根據其使用的上下文而變化。如本文所使用，當提及例如數量、時間長度等可測量值時，「約」意指包括該特定值的±20%、±10%、±5%、±1%或±0.1%的變化，因為這些變化適於進行所揭示的方法。

【0021】 如本文所使用，術語「烯基」單獨使用或與其它術語組合使用時，除另有說明外，意指一種具有所述碳原子數量的穩定單不飽和或二不飽和直鏈或支鏈烴基。實例包括乙烯基、丙烯基(或烯丙基)、巴豆基(crotyl)、異戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基，及高級同系物和異構物。代表烯烴的官能基團可例如為$-CH_2-CH=CH_2$。

【0022】 如本文所使用，術語「烷氧基」單獨使用或與其它術語組

合使用時，除另有說明外，意指如本文定義的具有指定碳原子數的烷基，其經由氧原子連接到分子的其他部分，例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(或異丙氧基)及更高級的同系物和異構物。特定實例為(C_1-C_3)烷氧基，例如但不限於乙氧基及甲氧基。

【0023】 如本文所使用，術語「烷基」其本身或為其它取代基之一部分，除另有說明，否則意指具有指定碳原子數的直鏈或支鏈烴基(即，C_1-C_{10}意指 1 至 10 個碳原子)，且包括直鏈、支鏈或環狀取代基，實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基、己基及環丙基甲基。特定具體實例為(C_1-C_6)烷基，例如但不限於乙基、甲基、異丙基、異丁基、正戊基、正己基及環丙基甲基。

【0024】 如本文所使用，術語「炔基」單獨使用或與其它術語組合使用時，除另有說明外，意指一種具有所述碳原子數量的含碳-碳三鍵之穩定直鏈或支鏈烴基。非限制性實例包括乙炔基及丙炔基，及高級同系物和異構物。術語「炔丙基(propargylic)」係指例如-CH_2-C≡CH 之基團，術語「高炔丙基(homopropargylic)」係指例如-CH_2CH_2-C≡CH 之基團。

【0025】 如本文所使用，術語「芳族」係指具有一或多個多不飽和環且具有芳族特徵的碳環或雜環，即具有(4n+2)非定域 π (pi)電子，其中「n」是整數。

【0026】 如本文所使用，術語「芳基」單獨使用或與其它術語組合使用時，除另有說明外，否則意指包含一或多個環(典型為一個、兩個或三個環)的碳環芳族系統，其中此環可以懸垂方式連接在一起，例如聯苯基，或可以是稠合的，如萘。實例包括苯基、蒽基及萘基。芳基亦包括例如與一或多個飽和或部分飽和的碳環(例如雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基稠合的苯基或萘基，其在芳族及/或飽和或部分飽和的環的一或多個碳原子上可以被取代。

【0027】 如本文所使用，術語「芳基-(C_1-C_6)烷基」係指其中 1-6 個碳伸烷基鏈被連接到芳基的官能團，例如-CH_2CH_2-苯基或 CH_2-苯基

(或苄基)，具體實例為芳基-CH_2-及芳基-$CH(CH_3)$-。術語「經取代的芳基-(C_1-C_6)烷基」係指芳基-(C_1-C_6)烷基官能基上的芳基被取代，具體實例為[經取代的芳基]-(CH_2)-。相似地，術語「雜芳基-(C_1-C_6)烷基」係指其中 1 至 3 個碳伸烷基鏈被連接到雜芳基上的官能團，例如-CH_2CH_2-吡啶基，具體實例為雜芳基-(CH_2)-。術語「經取代的雜芳基-(C_1-C_6)烷基」係指雜芳基-(C_1-C_6)烷基官能基上的雜芳基被取代，具體實例是[經取代的雜芳基]-(CH_2)-。

【0028】 在一態樣中，與受試者相關的術語「共同投予的(co-administered)」及「共同投予(co-administration)」係指向受試者投予本發明化合物及/或組成物連同亦可治療或預防本文所考量之疾病或失調的化合物及/或組成物。在某些實施方式中，共同投予的化合物及/或組成物係分別投予，或以任何種類的組合作為單一治療途徑中的一部分。共同投予的化合物及/或組成物在各種固體、凝膠及液體調配物下可以各種組合調配成固體及液體的混合物，及調配成溶液。

【0029】 如本文所使用，術語「環烷基」其本身或為另一取代基之一部分或，除另有說明，否則係指具有指定碳原子數的環狀鏈烴基(即，C_3-C_6意指包含 3 至 6 個碳原子所組成之環基的環狀基團)，且包括直鏈、支鏈或環狀取代基。(C_3-C_6)環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環烷基環可選擇地經取代。環烷基之非限制性實例包括：環丙基、2-甲基-環丙基、環丙烯基、環丁基、2,3-二羥基環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、十氫萘基(decalinyl)、2,5-二甲基環戊基、3,5-二氯環己基、4-羥基環己基、3,3,5-三甲基環己-1-基、八氫環戊二烯基、八氫-1H-茚基、3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-茚-4-基、十氫薁基、雙環[6.2.0]癸基、十氫化萘基及十二氫-1H-芴基。術語「環烷基」亦包括雙環烴環，其非限制性實例包括雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.1.1]庚基、1,3-二甲基[2.2.1]庚-2-基、二環[2.2.2]辛基及二環[3.3.3]十一烷基。

【0030】 如本文所使用，「疾病」為一種受試者的健康狀態，其中

該受試者並不能維持體內恆定，且其中若疾病沒有改善，則受試者的健康將持續惡化。

【0031】 如本文所使用的，受試者中的「失調」為一種健康狀態，其中受試者能夠維持體內恆定，但受試者的健康狀況不如沒有失調時的好。不進行治療，疾病不必然會導致受試者的健康狀況進一步變差。

【0032】 如本文所使用，術語「鹵化物」係指帶有負電荷的鹵素原子。鹵陰離子是氟離子(F^-)、氯離子(Cl^-)、溴離子(Br^-)及碘離子(I^-)。

【0033】 如本文所使用，術語「鹵」或「鹵素」單獨或作為另一取代基的一部分，除另有說明，否則係指氟、氯、溴或碘原子。

【0034】 如本文所使用，除另有說明外，術語「雜烯基」單獨或與另一術語組合係指由所述碳原子數目及一或兩個選自 O、N 及 S 所組成群組之雜原子所組成的穩定直鏈或支鏈單不飽和或二不飽和烴基，且其中氮及硫原子能可選擇地被氧化，且氮雜原子能可選擇地被四級銨化(quaternized)。最多可以連續放置兩個雜原子。實例包括 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 及 $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$。

【0035】 如本文所使用，除另有說明外，術語「雜烷基」單獨或與另一個術語組合係指由所述碳原子數及一或兩個選自 O、N 及 S 所組成群組之雜原子組成的穩定直鏈或支鏈烷基，且其中氮及硫原子能可選擇地被氧化，且氮雜原子能可選擇地被四級銨化。雜原子可位於雜烷基的任何位置，包括介於雜烷基其餘部分及與其連接的片段之間，以及連接到雜烷基中最遠端的碳原子。實例包括：$OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2SCH_2CH_3$ 及 $-CH_2CH_2S(=O)CH_3$。最多達兩個雜原子可為連續的，例如，$-CH_2NH-OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2SSCH_3$。

【0036】 如本文所使用，術語「雜芳基」或「雜芳族」係指具有芳族特徵的雜環。多環雜芳基可包括一或多個部分飽和的環。實例包括四氫喹啉及 2,3-二氫苯并呋喃基。

【0037】 如本文所使用，除另有說明外，術語「雜環」或「雜環基」或「雜環的」其本身或作為另一取代基之一部分係指未取代或經取代的穩定單環或多環雜環系統，其包含碳原子及至少一個選自 N、O 及 S 所組成群組的雜原子，且其中氮及硫雜原子能可選擇地被氧化，且氮原子能可選擇地被四級銨化。除另有說明外，雜環系統可連接在提供穩定結構的任何雜原子或碳原子上。雜環可為自然界的芳族或非芳族。在某些實施方式中，雜環為雜芳基。

【0038】 非芳香族雜環的實例包括單環基團，例如氮丙啶(aziridine)、環氧乙烷、硫環丙烷(thiirane)、吖咀、氧咀、硫咀、吡咯啶、吡咯啉、咪唑啉、吡唑啶、二氧戊環(dioxolane)、環丁碸(sulfolane)、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、1,2,3,6-四氫吡啶、1,4-二氫吡啶、哌吡、嗎啉、硫代嗎啉、哌喃、2,3-二氫哌喃、四氫哌喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、高哌吡、高哌啶、1,3-二氧雜環庚烷(1,3-dioxepane)、4,7-二氫-1,3-二氧雜環庚烷(4,7-dihydro-1,3-dioxepin)及環氧己烷(hexamethyleneoxide)。

【0039】 雜芳基的實例包括吡啶基、吡吡基、嘧啶基(例如，但不限於 2-及 4-嘧啶基)、嗒吡基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

【0040】 多環雜環的實例包括吲哚基(例如但不限於 3-、4-、5-、6-及 7-吲哚基)、吲哚啉基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基(例如但不限於 1-及 5-異喹啉基)、1,2,3,4-四氫異喹啉基、啐啉基(cinnolinyl)、喹噁啉基(例如但不限於 2-及 5-喹噁啉基)、喹唑啉基、呔吡基(phthalazinyl)、1,8-嗪啶基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素(coumarin)、二氫香豆素、1,5-嗪啶基、苯并呋喃基(例如但不限於 3-、4-、5-、6-及 7-苯并呋喃基)、2,3-二氫苯并呋喃基、1,2-苯并異噁唑基、苯并噻吩基(例如但不限於 3-、4-、5-、6-及 7-苯并噻吩基)、苯并噁唑基、苯

并噻唑基(例如但不限於 2-苯并噻唑基及 5-苯并噻唑基)、噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黃噁唑基(thioxanthinyl)、咔唑基(carbazolyl)、咔啉基(carbolinyl)、吖啶基、吡咯里西啶基(pyrrolizidinyl)及喹喏里西啶基(quinolizidinyl)。

【0041】 前述所列雜環基及雜芳基部分意欲為代表性的而非限制性的。

【0042】 如本文所使用，術語「醫藥組成物」或「組成物」係指可用於本發明的至少一種化合物與醫藥上可接受載劑的混合物，醫藥組成物有助於將化合物投予至受試者。

【0043】 如本文所使用，術語「醫藥上可接受」所指為一種物質(例如載劑或稀釋劑)不會消除本發明中有用化合物的生物活性或性質，且相對是無毒的，即該物質可施用於個體而不引起非所欲的生物學效果，或以有害的方式與包含其之組成物中的任何組分相互作用。

【0044】 如本文所使用，術語「醫藥上可接受載劑」意指一種例如液體或固體填充劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、稀釋劑、賦形劑、增稠劑、溶劑或包封材料的醫藥上可接受物質、組成物或載劑，其可將本發明可用的化合物攜帶或運輸至受試者體內或至受試者，使其發揮其預期的功能。一般而言，此類建構體從身體的一個器官或一部分被攜帶或運輸到另一個器官或身體的另一部分。每種載劑必須是「可接受的」的意義是其與調配物的其他成分(包括可用於本發明的化合物)相容且對受試者無害。可用作醫藥上可接受載劑的物質之實例包括：糖類，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟；油類，例如花生油、棉籽油、紅花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯類，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；界面活性劑；褐藻糖酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏(Ringer's)溶液；

乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；以及其他醫藥調配物中所使用的無毒相容物質。如本文所使用的，術語「醫藥上可接受載劑」亦包含任何及所有的塗層、抗細菌及抗真菌劑以及吸收延遲劑等，其與本發明中可用的化合物的活性相容，並對於受試者是生理上可接受的。補充活性化合物亦可以納入組成物中。「醫藥上可接受載劑」可進一步包括可用於本發明之化合物的醫藥上可接受的鹽類。可以包含於用於實施本發明醫藥組成物的其它額外成分在本領域中是已知的，例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)中所述，其藉由引用併入本文所揭露之一部分。

【0045】 如本文所使用，術語「醫藥上可接受的鹽類」係指被投予化合物的鹽類，其由醫藥上可接受的無毒酸及/或鹼(包括無機酸、無機鹼、有機酸、無機鹼、溶劑化物(包括水合物)及其籠合物(clathrate)所製備。

【0046】 如本文所使用，術語化合物之「醫藥上有效量」、「治療有效量」或「有效量」為足以對投予化合物的受試者提供有益效果的化合物數量。

【0047】 如本文所使用的術語「預防」、「避免」或「防止」意指在開始投予藥劑或化合物時尚未發展出與疾病或病症有關徵狀的受試者中避免或延遲這些徵狀的發生。疾病、病症及失調在本文中可交替使用。

【0048】 如本文所使用，術語「特異性結合」或「專一性結合」意指第一分子優先結合至第二分子(例如特定受體或酶)，但非必須僅結合該第二分子。

【0049】 如本文所使用的，術語「受試者」、「個體」及「病患」可互換使用且係指人類或非人類的哺乳動物或鳥類。非人類的哺乳動物包含，例如家畜及寵物，如綿羊、豬、犬科動物、貓科動物及鼠類哺乳動物。在某些實施方式中，該受試者為人類。

【0050】 如本文所使用，術語「經取代」係指一個原子或原子基團

已取代了氫作為連接至另一基團上的取代基。

【0051】 如本文所使用，術語「經取代之烷基」、「經取代之環烷基」、「經取代之烯基」或「經取代之炔基」係指如本文別處所定義，經一個、兩個或三個取代基取代的烷基、環烷基、烯基或炔基，該取代基係獨立地選自營下列所組成之群組：鹵素、-OH、烷氧基、四氫-2-H-哌喃基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$ 烷基)、$-N(C_1-C_6$ 烷基)$_2$、1-甲基-咪唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)O(C_1-C_6)$烷基、三氟甲基、$-C\equiv N$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NH(C_1-C_6)$烷基、$-C(=O)N((C_1-C_6)$ 烷基$)_2$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、$-SO_2N(C_1-C_6$ 烷基)$_2$、$-C(=NH)NH_2$ 及$-NO_2$ 所組成的群組。在某些實施方式中，其所含有的一或兩個取代基係獨立地選自鹵素、-OH、烷氧基、$-NH_2$、三氟甲基、$-N(CH_3)_2$ 及$-C(=O)OH$。在某些實施方式中，係獨立地選自鹵素、烷氧基及-OH。經取代之烷基的實例包括但不限於2,2-二氟丙基、2-羧基環戊基及3-氯丙基。

【0052】 關於芳基、芳基-(C_1-C_3)烷基及雜環基，術語「經取代的」當應用於這些基團的環時，係指任何的取代程度，即單-、二-、三-、四-或五-取代，其中這些取代是被允許的。取代基是獨立選擇的，且取代可發生在任何化學上可接近的位置。在某些實施方式中，取代基的數量在 1 和 4 之間變化。在另外的實施方式中，取代基的數量在 1 和 3 之間變化。在另一其他實施方式中，取代基的數量在 1 和 2 之間變化。在另外其他實施方式中，取代基係獨立地選自由 C_1-C_6 烷基、-OH、C_1-C_6 烷氧基、鹵素、胺基、乙醯胺基及硝基所組成之群組。如本文所使用，當取代基為烷基或烷氧基時，碳鏈可為支鏈、直鏈或環狀的。

【0053】 除非另有說明，否則當兩個取代基一起形成具有指定環原子數的環(例如，R^2 及 R^3 與其所連接的氮一起形成具有 3 至 7 個環成員的環)時，該環可具有碳原子及可選擇的一或多個(例如 1 至 3 個)獨立選自於氮、氧或硫之額外雜原子。該環可為飽和或部分飽和的，且可選擇地經取代。

【0054】 每當術語或其前綴字根出現在取代基的名稱中時，該名稱將被解釋為包括本文提供的那些限制。每當一個術語或其字首之任一者出現在取代基的名稱中時，該名稱將被解釋為包含本文所提供的那些限制。例如，每當術語「烷基」或「芳基」或其前綴字根中之任一者出現在取代基(例如芳香基烷基、烷基胺基)的名稱中時，該名稱將被解釋為包含在本文中他處分別對於「烷基」及「芳基」給定的限制。

【0055】 在某些實施方式中，化合物的取代基被揭示於群組或範圍中，其具體意旨為該描述包括這些群組和範圍的成員的各個及每個單獨的次組合。例如，術語「C_{1-6}烷基」的具體意旨為分別揭示 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5及 C_5-C_6烷基。

【0056】 如本文所使用，術語「治療」、「處理」及「治療方法」意指藉由向受試者投予藥劑或化合物來降低受試者經歷疾病或病症的徵狀的頻率或嚴重程度。

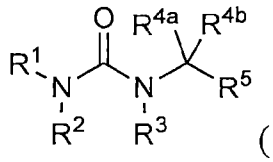
【0057】 本文使用的某些縮寫如下：cccDNA，共價閉合環狀DNA；DMSO，二甲基亞碸；HBsAg，HBV表面抗原；HBV，B型肝炎病毒；HDV，D型肝炎病毒；HPLC，高壓液相層析法；LCMS，液相層析質譜法；NARTI或NRTI，逆轉錄酶抑制劑；NMR，核磁共振；NtARTI或NtRTI，核苷酸類似物逆轉錄酶抑制劑；pg RNA，前基因組RNA；rcDNA，鬆弛環狀DNA；RT，滯留時間；sAg，表面抗原；TLC，薄層層析法。

【0058】 範圍：貫穿本揭示內容，本發明的各個態樣可以範圍的形式呈現。應理解的是，範圍形式的描述僅是為了方便及簡潔，不應被解釋為對本發明範圍的限制。因此，範圍的描述應被視為是具體揭示所有可能的子範圍以及該範圍內的單一數值。例如，從1至6的範圍描述應被認為已特定揭示子範圍，例如從1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及在該範圍內的單一數字，例如1、2、2.7、3、4、

5、5.3 及 6。例如，「約 0.1%至約 5%」或「約 0.1%至 5%」的範圍應解釋為不僅包括約 0.1%至約 5%，亦包括個別數值（例如 1%、2%、3%及 4%）和子範圍（例如 0.1%至 0.5%、1.1%至 2.2%、3.3%至 4.4%）。除非另有說明，否則「約 X 至 Y」的含義與「約 X 至約 Y」的含義相同。同樣地，除非另有說明，否則「約 X、Y 或約 Z」的含義與「約 X、約 Y 或約 Z」的含義相同。無論範圍的寬度如何皆適用。

【0059】 化合物

【0060】 本發明包括式(I)化合物，或其鹽、溶劑化物、前藥、同位素標記衍生物、立體異構物(例如，在非限制性實例中，鏡像異構物或非鏡像異構物，及/或其等之任何混合物，例如，在非限制性實例中，其等之鏡像異構物及/或非鏡像異構物的任何比例的混合物)，互變異構物及其等之任何混合物，及/或 幾何異構物及其等之任何混合物：



(I)，

其中在(I)中：

R^1 選自下列所組成之群組：可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之苄基、可選擇地經取代之雜芳基及-(CH_2)(可選擇地經取代之雜芳基)；

R^2 每次出現係獨立選自 H 及 C_1-C_6 烷基所組成之群組；

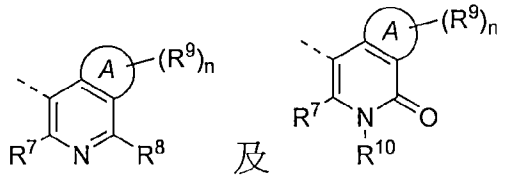
R^3 選自 H、C_1-C_6 烷基及 C_3-C_8 環烷基所組成之群組，其中烷基或環烷基可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基、鹵素、氰基、-OH、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8 環烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_3-C_8 鹵環烷氧基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之雜芳基、可選擇地經取代之雜環基、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-SR^6、-S(=O)R^6、-$S(=O)_2R^6$、-$S(=O)_2NR^6R^6$、-N(R^6)$S(=O)_2R^6$、-N(R^6)C(=O)R^6、-C(=O)NR^6R^6及-NR^6R^6；

R^{4a} 選自 H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基及苯基所組成之群組，其中烷基、環烷基或苯基可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基

取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、鹵素、氰基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_3-C_8鹵環烷氧基、$-NR^6R^6$及可選擇地經取代之苯基；

R^{4b}選自H及可選擇地經取代之C_1-C_6烷基所組成之群組；

R^5選自下列所組成之群組：



，

其中各環A獨立選自苯、吡啶、嘧啶、嗒咔和吡咔所組成之群組；

R^6每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、可選擇地經取代之C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基、可選擇地經取代之苯基及可選擇地經取代之雜芳基；

R^7每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、鹵素、可選擇地經取代之C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基、可選擇地經取代之C_1-C_6烷氧基及可選擇地經取代之C_3-C_8環烷氧基；

R^8每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、鹵素、-CN、可選擇地經取代之C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基、可選擇地經取代之C_1-C_6烷氧基、可選擇地經取代之C_3-C_8環烷氧基、雜環基、雜芳基、-S(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-SO(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、$-SO_2$(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-C(=O)OH、-C(=O)O(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-C(=O)O(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)、-O(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-O(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)、$-NH_2$、-NH(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-NH(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)、-N(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-N(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)、-N(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)、$-C(=O)NH_2$、-C(=O)NH(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-C(=O)NH(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)、-C(=O)N(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)(可選擇地經取代之

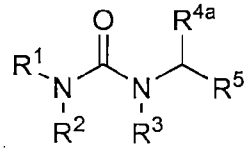
C_1-C_6 烷基)、-C(=O)N(可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基)(可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基)及-C(=O)N(可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基)(可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基；

R^9 每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、鹵素、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷氧基及可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷氧基；

n 每次出現係獨立為 0、1、2、3 或 4；且

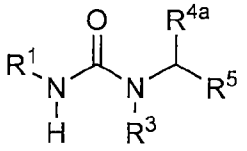
R^{10} 選自 H、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基及可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基所組成之群組。

【0061】 在某些實施方式中，式(I)化合物為式(Ia)化合物：



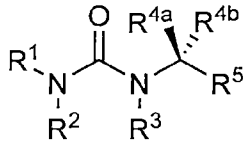
(Ia)。

【0062】 在某些實施方式中，式(I)化合物為式(Ib)化合物：

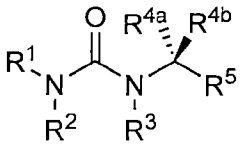


(Ib)。

【0063】 在某些實施方式中，式(I)化合物選自：

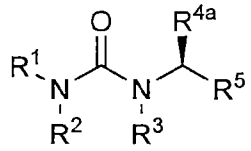


(Ic)及

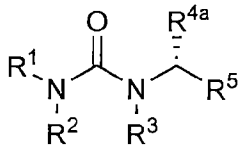


(Id)。

【0064】 在某些實施方式中，式(I)化合物選自：

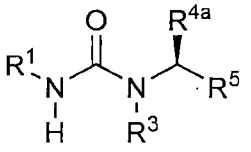


(Ie)及

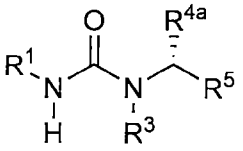


(If)。

【0065】 在某些實施方式中，式(I)化合物選自：

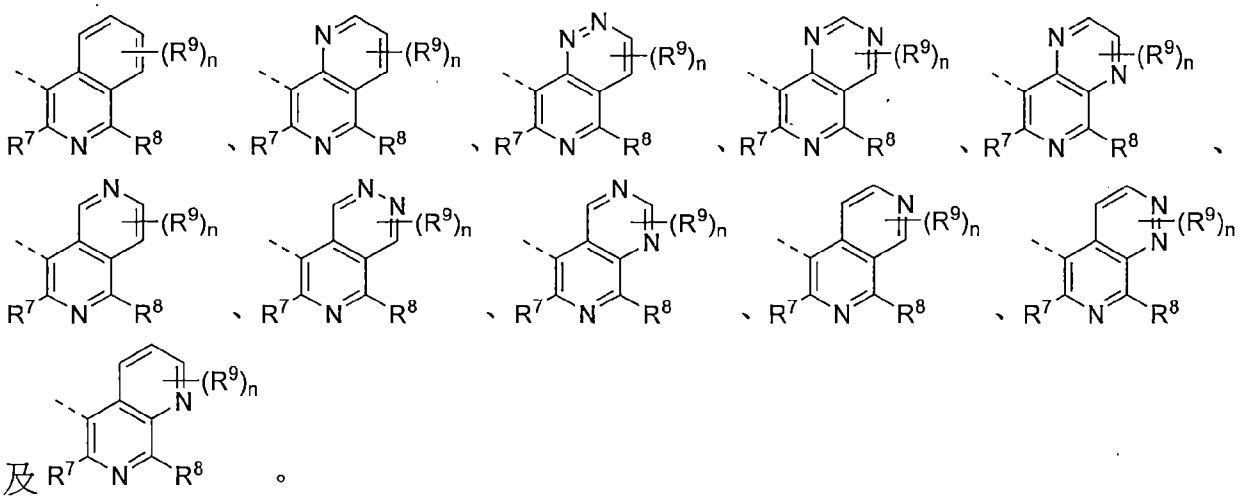


(Ig)及



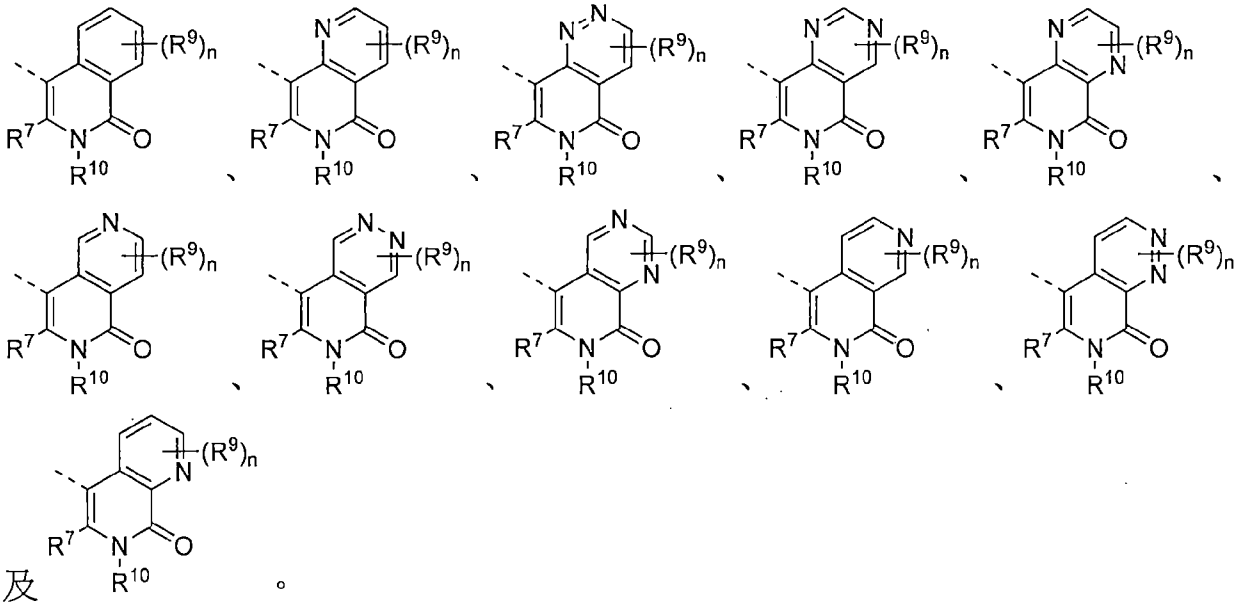
(Ih)。

【0066】 在某些實施方式中，R^5 選自：

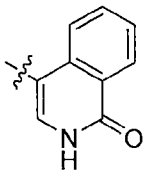
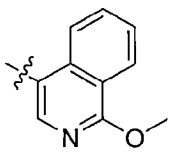
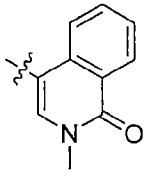
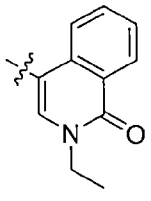
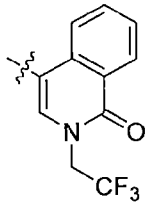


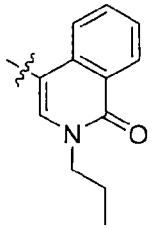
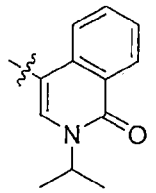
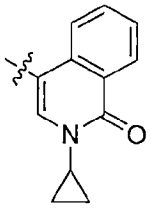
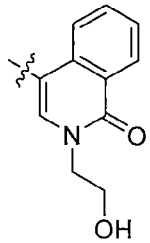
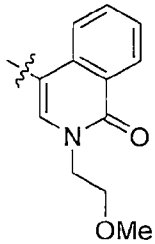
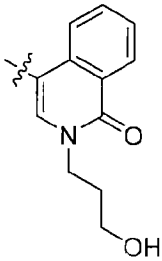
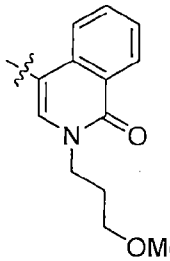
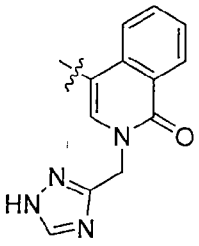
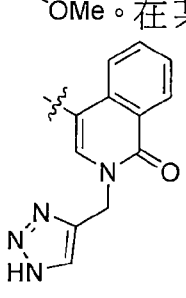
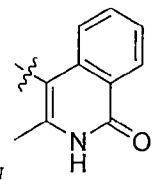
及 。

【0067】 在某些實施方式中，R^5 選自：

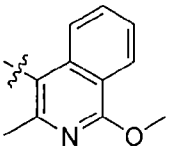
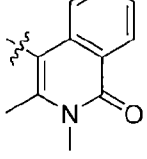


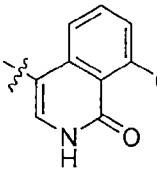
及 。

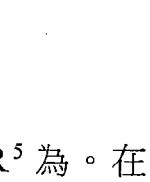
【0068】 在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方

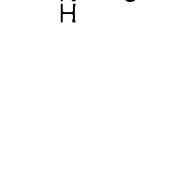
式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。

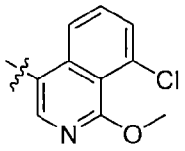
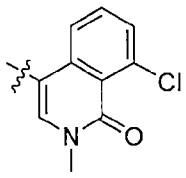
在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。

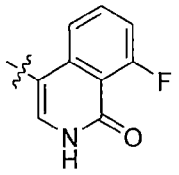
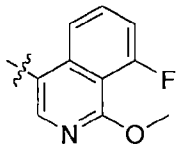
在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。

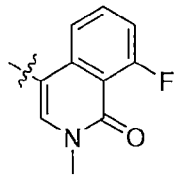
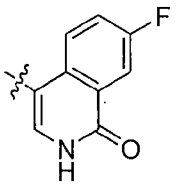
在某些實施方式中，R^5為。

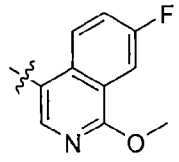
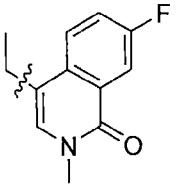
在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。

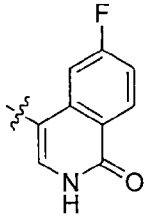
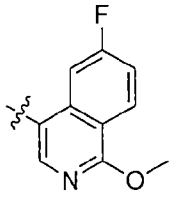
在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。在某

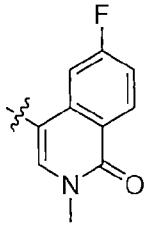
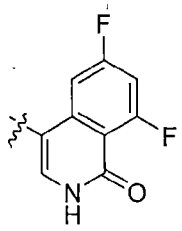
些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

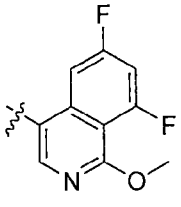
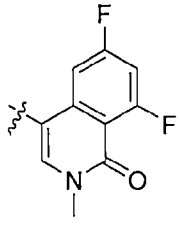
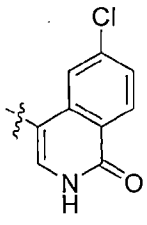
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

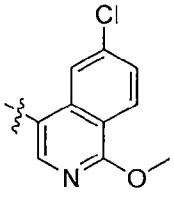
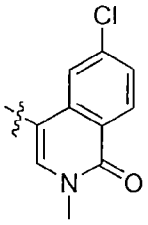
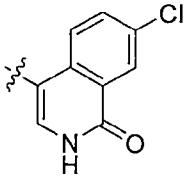
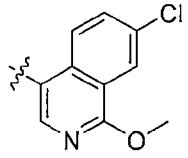
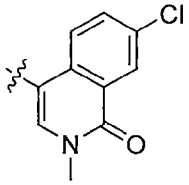
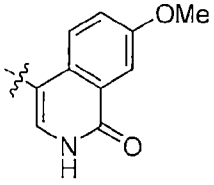
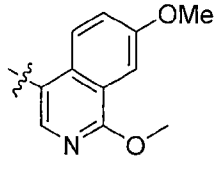
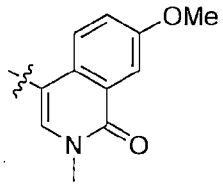
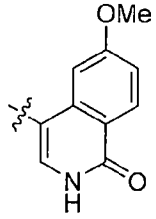
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

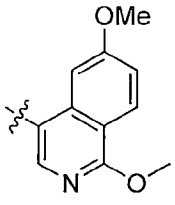
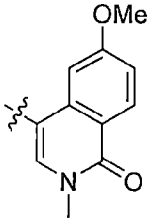
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

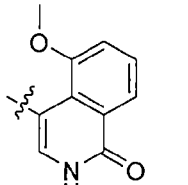
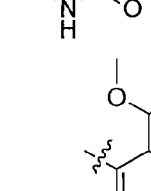
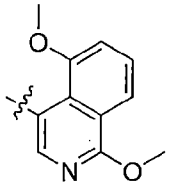
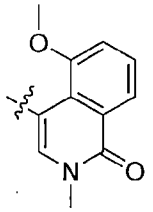
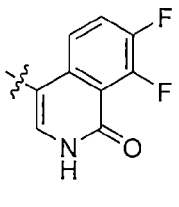
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

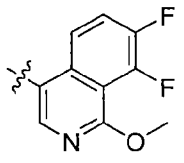
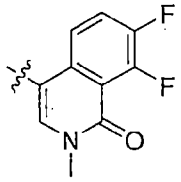
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

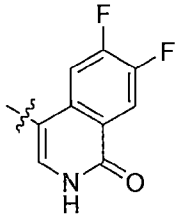
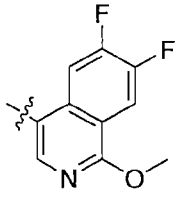
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，

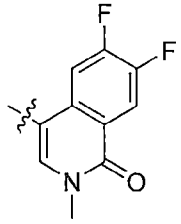
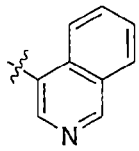
R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，

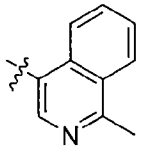
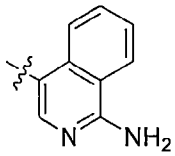
R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，

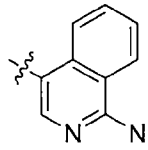
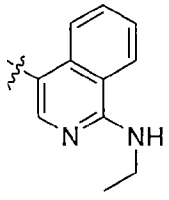
R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。在某些

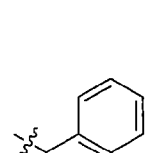
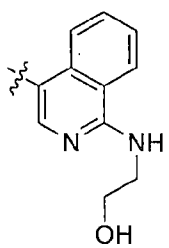
實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

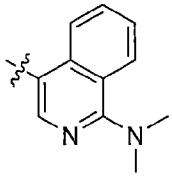
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

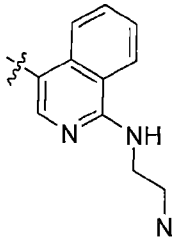
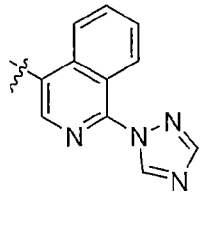
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

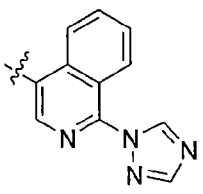
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

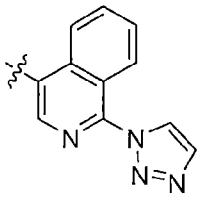
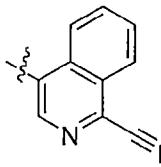
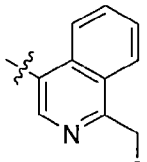
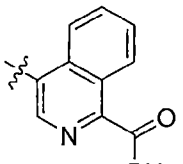
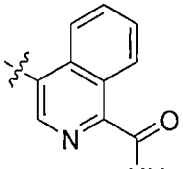
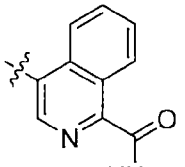
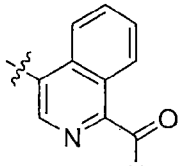
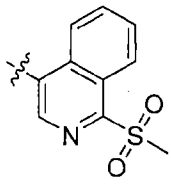
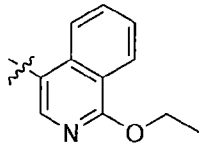
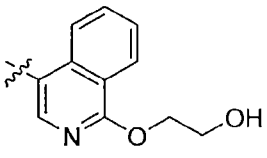
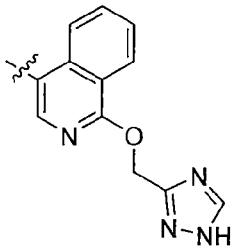
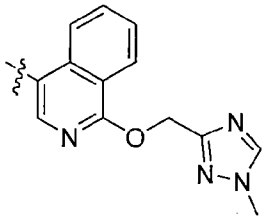
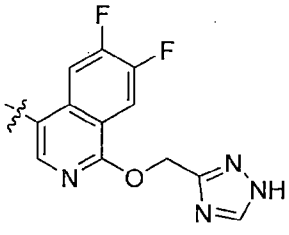
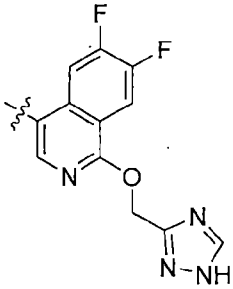
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

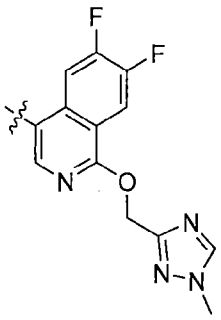
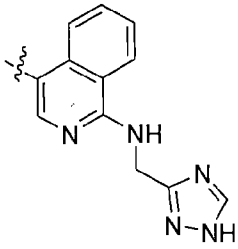
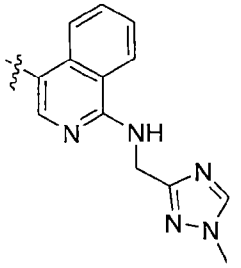
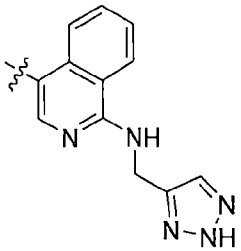
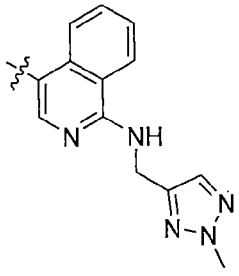
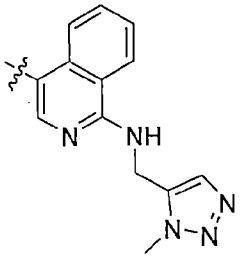
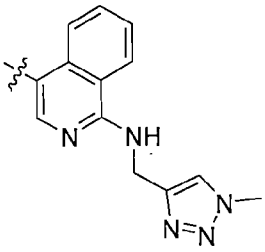
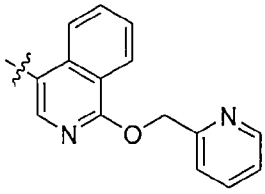
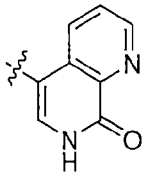
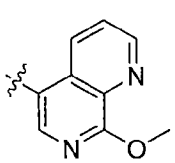
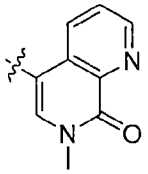
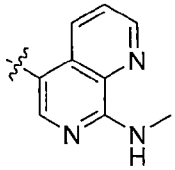
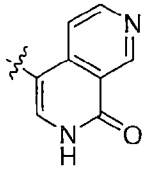
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

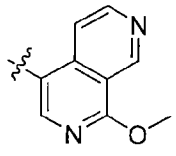
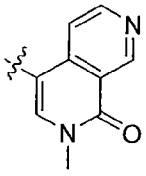
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為 。

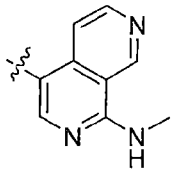
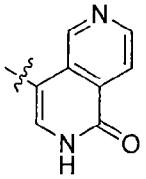
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為  。

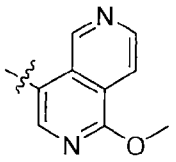
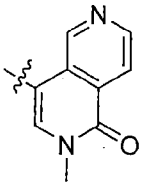
在某些實施方式中，R^5 為  。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式

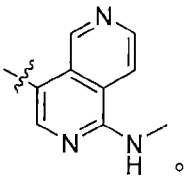
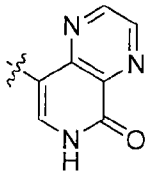
中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。

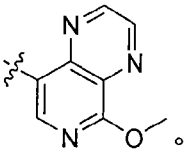
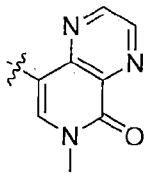
。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。在某些實施方式中，R^5 為 。

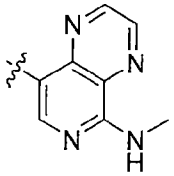
在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。

在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。

在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。

在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。

在某些實施方式中，R^5為。在某些實施方式中，R^5為。

在某些實施方式中，R^5為。

【0069】 在某些實施方式中，烷基、烯基、炔基或環烷基每次出現係獨立可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、鹵素、氰基(-CN)、-OR^a、可選擇地經取代之苯基(在非限制性實例中，因此產生可選擇地經取代之苯基-(C_1-C_3烷基)，例如，但不限於，苄基或經取代之苄基)、可選擇地經取代之雜芳基、可選擇地經取代之雜環基、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^a$、-$N(R^a)C(=O)R^a$、-$C(=O)NR^aR^a$及-$N(R^a)(R^a)$，其中R^a每次出現係獨立為H、可選擇地經取代之C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基、可選擇地經取代之芳基、或可選擇地經取代之雜芳基、或二個R^a基團與其連接之N合併形成雜環。

【0070】 在某些實施方式中，芳基或雜芳基每次出現係獨立可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基、苯基、C_1-C_6 羥基烷基、(C_1-C_6 烷氧基)-C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 鹵烷氧基、鹵素、-CN、-OR^b、-$N(R^b)(R^b)$、-NO_2、-$C(=O)N(R^b)(R^b)$、-$C(=O)OR^b$、-$OC(=O)R^b$、-SR^b、-$S(=O)R^b$、-$S(=O)_2R^b$、-$N(R^b)S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$、醯基及 C_1-C_6 烷氧基羰基，其中 R^b 每次出現係獨立為 H、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 環烷基，其中在 R^b 中，烷基或環烷基可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：鹵素、-OH、C_1-C_6 烷氧基及雜芳基；或在二個相鄰碳原子上的取代基合併形成-$O(CH_2)_{1-3}O$-。

【0071】 在某些實施方式中，芳基或雜芳基每次出現係獨立可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基、苯基、C_1-C_6 羥基烷基、(C_1-C_6 烷氧基)-C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 鹵烷氧基、鹵素、-OR^b、-$C(=O)N(R^b)(R^b)$、-$C(=O)OR^b$、-$OC(=O)R^b$、-SR^b、-$S(=O)R^b$、-$S(=O)_2R^b$ 及-$N(R^b)S(=O)_2R^b$，其中 R^b 每次出現係獨立為 H、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 環烷基，其中在 R^b 中，烷基或環烷基 s 可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：鹵素、-OH、C_1-C_6 烷氧基及雜芳基；或在二個相鄰碳原子上的取代基合併形成-$O(CH_2)_{1-3}O$-。

【0072】 在某些實施方式中，烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基、雜環基、芳基或苄基可選擇地獨立經選自下列所組成群組之至少一種基團取代：C_1-C_6 烷基；C_1-C_6 烷氧基；C_1-C_6 鹵烷基；C_1-C_6 鹵烷氧基；-NH_2、-$NH(C_1$-C_6 烷基)、-$N(C_1$-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)、鹵素、-OH；-CN；苯氧基、-NHC(=O)H、-NHC(=O)C_1-C_6 烷基、-$C(=O)NH_2$、-$C(=O)NHC_1$-C_6 烷基、-$C(=O)N(C_1$-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)、四氫哌喃基、嗎啉基、-$C(=O)CH_3$、-$C(=O)CH_2OH$、-$C(=O)NHCH_3$、-$C(=O)CH_2OMe$ 或其等之 *N*-氧化物。

【0073】 在某些實施方式中，雜芳基每次出現係獨立選自下列所組

成之群組：喹啉基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咑基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、異噁唑基、吲哚基(例如，但不限於，2-、3-、4-、5-、6-及 7-吲哚基)、噁二唑基(包括 1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-及 1,3,4-噁二唑)及三唑基(例如 1,2,3-三唑基及 1,2,4-三唑基)。

【0074】 在某些實施方式中，雜環基每次出現係獨立選自下列所組成之群組：四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌啶基、哌咑基、吡咯啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1-氧負離子基(oxido)-硫代嗎啉基、1,1-二氧負離子基-硫代嗎啉基、噁唑啶基、吖咀基(azetidinyl)及其對應之側氧基類似物(其中亞甲基環基以羰基置換)。

【0075】 在某些實施方式中，R^1 為可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基。在其他實施方式中，R^1 為環丁基。在另外其他實施方式中，R^1 為環戊基。在另外其他實施方式中，R^1 為環己基。在另外其他實施方式中，R^1 為環庚基。

【0076】 在某些實施方式中，R^1 選自下列所組成之群組：可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之苄基及-(CH_2)(可選擇地經取代之雜芳基)，其中苯基、苄基或雜芳基可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6 烷基(例如，如甲基、乙基及異丙基)、鹵素(例如，如 F、Cl、Br 及 I)、C_1-C_3 鹵烷基(例如，如單氟甲基、二氟甲基及三氟甲基)及-CN。

【0077】 在某些實施方式中，R^1 選自下列所組成之群組：苄基、1-苯基乙基、4-氟苯基甲基、3,4-二氟苯基甲基、3-氯-4-氟苯基甲基、3,4,5-三氟苯基甲基、苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、

3-三氟甲基-4-氟苯基、4-三氟甲基-3-氟苯基、2,3-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、3,5-二氯-4-氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-氰基-4-氟苯基、4-氰基-3-氟苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基、4-二氟甲基-3-氟苯基、苯并[d][1,3]二噁烷-5-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英(dioxin)-6-基、苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、2-吡啶基、4-甲基-2-吡啶基、5-甲基-2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、3-吡啶基、2-甲基-3-吡啶基、3-甲基-3-吡啶基、4-吡啶基、2-甲基-4-吡啶基、2-氟-4-吡啶基、2-氯-4-吡啶基、2-三氟甲基-4-吡啶基、6-甲基-4-吡啶基及 1H-吲哚-6-基。

【0078】 在某些實施方式中，R^1 為苯基。在其他實施方式中，R^1 為苄基。在另外其他實施方式中，R^1 為 1-苯基乙基。在另外其他實施方式中，R^1 為 4-氟苯基甲基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3,4-二氟苯基甲基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3-氯-4-氟苯基甲基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3,4,5-三氟苯基甲基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3,4-二氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3-二氟甲基-4-氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3-氯苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3-氯-4-氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 4-氯-3-氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3-氟-4-甲基苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 4-氟-3-甲基苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3-氰基-4-氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3-二氟甲基-4-氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 2-氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 2,3-二氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3-氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 4-氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 4-氯苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 4-溴苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3,5-二氯苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 3,5-二氯-4-氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 2,3,4-三氟苯基。在另外其他實施方式中，R^1 為 4-吡啶基。在另外其他實施方式中，R^1 為 2-氯-4-吡啶基。在另外其他實施方式中，R^1 為 2-三氟甲基-4-吡啶基。在另外其他實施方式

中，R^1 為 1H-吲哚-6-基。

【0079】 在某些實施方式中，R^2 每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H 及甲基。在其他實施方式中，R^2 為 H。在另外其他實施方式中，R^2 為甲基。

【0080】 在某些實施方式中，R^3 選自下列所組成之群組：H、甲基、乙基、異丙基、正丙基、環丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丁基、異丙基甲基、-$(CH_2)_{2-6}OH$、-$(CH_2)_{2-6}O(C_1-C_6$ 烷基)、可選擇地經取代之苄基及可選擇地經取代之苯基。

【0081】 在某些實施方式中，R^3 為 H。在其他實施方式中，R^3 為甲基。在另外其他實施方式中，R^3 為三氘甲基。在另外其他實施方式中，R^3 為乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2,2-二氟乙基)。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2,2,2-三氟乙基)。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-五氘乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為異丙基。在另外其他實施方式中，R^3 為環丙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-丙基。在另外其他實施方式中，R^3 為環丙基甲基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-丁基。在另外其他實施方式中，R^3 為異丁基。

【0082】 在某些實施方式中，R^3 為甲氧基甲基。在某些實施方式中，R^3 為乙氧基甲基。在某些實施方式中，R^3 為(乙醯基胺基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為(胺基羰基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為(甲基胺基羰基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為(二甲基胺基羰基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為氰基甲基。在某些實施方式中，R^3 為甲基磺醯基甲基。在某些實施方式中，R^3 為胺基磺醯基甲基。在某些實施方式中，R^3 為(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為(四氫呋喃-2-基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為(四氫呋喃-3-基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為環戊基甲基。在某些實施方式中，R^3 為環己基甲基。在某些實施方式中，R^3 為(1-甲基哌啶-4-基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為(4-羥基環己基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為(4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基。

在某些實施方式中，R^3 為(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基。在某些實施方式中，R^3 為吡啶-2-基甲基。在某些實施方式中，R^3 為吡啶-3-基甲基。在某些實施方式中，R^3 為吡啶-4-基甲基。在某些實施方式中，R^3 為噻唑-2-基甲基。在某些實施方式中，R^3 為噻唑-4-基甲基。在某些實施方式中，R^3 為嘧啶-5-基甲基。在某些實施方式中，R^3 為嘧啶-4-基甲基。在某些實施方式中，R^3 為噻唑-5-基甲基。

【0083】 在某些實施方式中，R^3 為 1-(2-胺基)乙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(2-羥基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-甲氧基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-乙氧基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-乙醯基胺基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-胺基羰基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-甲基胺基羰基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-二甲基胺基羰基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-氰基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-甲基磺醯基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-胺基磺醯基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-(2-甲氧基乙氧基))乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-(2,2-二氟乙基)胺基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-(2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(2-羧基)乙基。

【0084】 在某些實施方式中，R^3 為 1-(3-胺基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-羥基)丙基。在另外其他實施方式中，R^3 為 1-(3-甲氧基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-乙氧基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-乙醯基胺基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-胺基羰基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-甲基胺基羰基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-二甲基胺基羰基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-氰基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-甲基磺醯基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-胺基磺醯基)丙基。在其他實

施方式中，R^3 為 1-(3-羥基-2,2-二甲基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(2-羥基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-羧基)丙基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(3-羥基-2-羥基甲基)丙基。

【0085】 在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-胺基)丁基。在其他實施方式中，R^3 為 1-(4-羥基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-甲氧基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-乙氧基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-乙醯基胺基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-胺基羰基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-甲基胺基羰基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-二甲基胺基羰基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-氰基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-甲基磺醯基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-胺基磺醯基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(3-羥基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為 1-(4-羧基)丁基。在某些實施方式中，R^3 為苄基。

【0086】 在某些實施方式中，R^{4a} 選自下列所組成之群組：H、甲基、乙基、異丙基、正丙基、環丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丁基、異丙基甲基、$-(CH_2)_{2-6}OH$、$-(CH_2)_{2-6}O(C_1-C_6$ 烷基)、可選擇地經取代之苄基、可選擇地經取代之苯基、氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

【0087】 在某些實施方式中，R^{4a} 為 H。在其他實施方式中，R^{4a} 為甲基。在另外其他實施方式中，R^{4a} 為三氟甲基。在某些實施方式中，R^{4a} 為乙基。在某些實施方式中，R^{4a} 為環丙基。在某些實施方式中，R^{4a} 為異丙基。在某些實施方式中，R^{4a} 為 1-丙基。在某些實施方式中，R^{4a} 為苯基。在某些實施方式中，R^{4a} 為 2-羥基乙基。

【0088】 在某些實施方式中，R^{4b} 選自下列所組成之群組：H 及甲基。在其他實施方式中，R^{4b} 為 H。在其他實施方式中，R^{4b} 為甲基。

【0089】 在某些實施方式中，R^7 為 H。在其他實施方式中，R^7 為甲基。

【0090】 在某些實施方式中，R^8 為 H。在其他實施方式中，R^8 為

甲氧基。在另外其他實施方式中，R^8 為乙氧基。在另外其他實施方式中，R^8 為甲基。在另外其他實施方式中，R^8 為乙基。在另外其他實施方式中，R^8 為 2-羥基乙氧基。在另外其他實施方式中，R^8 為胺基。在另外其他實施方式中，R^8 為甲基胺基。在另外其他實施方式中，R^8 為乙基胺基。在另外其他實施方式中，R^8 為二甲基胺基。在另外其他實施方式中，R^8 為(2-羥基乙基)胺基。在另外其他實施方式中，R^8 為 2-胺基乙基)胺基。在另外其他實施方式中，R^8 為三唑基。在另外其他實施方式中，R^8 為三唑基甲氧基。在另外其他實施方式中，R^8 為(N-甲基三唑基)甲基。在另外其他實施方式中，R^8 為三唑基甲基胺基。在另外其他實施方式中，R^8 為(N-甲基三唑基)甲基胺基。在另外其他實施方式中，R^8 為 CN。在另外其他實施方式中，R^8 為羥基甲基。在另外其他實施方式中，R^8 為羧基。在另外其他實施方式中，R^8 為胺基羰基。在另外其他實施方式中，R^8 為甲基胺基羰基。在另外其他實施方式中，R^8 為二甲基胺基羰基。在另外其他實施方式中，R^8 為甲基磺醯基。在另外其他實施方式中，R^8 為吡啶基甲氧基。

【0091】 在某些實施方式中，R^9 為 H。在其他實施方式中，R^9 為 Cl。在另外其他實施方式中，R^9 為 F。在另外其他實施方式中，R^9 為 Br。在另外其他實施方式中，R^9 為甲氧基。在另外其他實施方式中，R^9 為乙氧基。

【0092】 在某些實施方式中，R^{10} 為 H。在其他實施方式中，R^{10} 為甲基。在另外其他實施方式中，R^{10} 為乙基。在另外其他實施方式中，R^{10} 為 1-(2,2,2-三氟乙基)。在另外其他實施方式中，R^{10} 為 1-丙基。在另外其他實施方式中，R^{10} 為異丙基。在另外其他實施方式中，R^{10} 為環丙基。在另外其他實施方式中，R^{10} 為 1-(2-羥基)乙基。在另外其他實施方式中，R^{10} 為 1-(2-甲氧基)乙基。在另外其他實施方式中，R^{10} 為 1-(3-羥基)丙基。在另外其他實施方式中，R^{10} 為 1-(3-甲氧基)丙基。在另外其他實施方式中，R^{10} 為三唑基甲基。

【0093】 在某些實施方式中，本發明化合物為本文中所述之任何化

合物，或其鹽、溶劑化物、前藥、同位素標記物、立體異構物、立體異構物之任何混合物、互變異構物及/或互變異構物之任何混合物。

【0094】 在某些實施方式中，化合物為選字表 4 之至少一種化合物，或其鹽、溶劑化物、前藥、同位素標記、立體異構物、立體異構物之任何混合物、互變異構物及/或互變異構物之任何混合物。

【0095】 在某些實施方式中，化合物選自下列之至少一種：(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基

-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(異喹啉-4-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(異喹啉-4-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羥基乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羥基乙

氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)- (3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(S)- (3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲 ;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；(R)-1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-

氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(S)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲；(S)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉

-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺；(S)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺；(R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；(S)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺；(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺；(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙醯胺；(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基

丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,6-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,6-萘啶-4-基)乙基)脲；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹

啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-側氧基-7,8-二氫-1,7-萘啶-5-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-側氧基-7,8-二氫-1,7-萘啶-5-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯

基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；(R)-1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)脲；(R)-1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-

側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫

異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸；(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯

基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羥基丁基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羥基丁基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-((S)1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺醯胺；(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-順式-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-順式-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸；(S)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基

-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙

基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7-氯-1-

側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲；(S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲；(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-

側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1,3-二甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1,3-二甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯

基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基異喹啉-1-甲醯胺；(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基異喹啉-1-甲醯胺；(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基異喹啉-1-甲醯胺；(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基異喹啉-1-甲醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基

-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲；(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸；(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺；(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-

異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙

基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟

-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側

氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基

-3-(吡啶-4-基)脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲；(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫

異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲；(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；1-(1(R)-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲；1-(1(S)-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙

基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；1-(1(R)-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；1-(1(S)-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲；(S)1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲；(S)1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；1-(1(R)-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲；1-(1(S)-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲；1-(1(R)-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；1-(1(S)-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；(S)1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；(S)1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲；(R)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-

二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；或其鹽、溶劑化物、前藥、同位素標記、立體異構物、立體異構物之任何混合物、互變異構物及/或互變異構物之任何混合物。

【0096】 在某些實施方式中，化合物為選自下列之至少一種：(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基

-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；及(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；或其鹽、溶劑化物、前藥、同位素標記、立體異構物、立體異構物之任何混合物、互變異構物及/或互變異構物之任何混合物。

【0097】本發明之化合物可具有一或多個立構中心(stereocenter)，且每個立構中心可獨立以(*R*)或(*S*)構型存在。在某些實施方式中，本文所述之化合物以光學活性或外消旋形式存在。本文所述之化合物涵蓋具有本文所述有用治療性質的外消旋、光學活性、同質異構及立體異構形式或其之組合。光學活性形式的製備可以任何合適的方式進行，包括作為非限制性實例為，以再結晶技術離析外消旋形式、由光學活性起始物質合成、掌性合成(chiral synthesis)或使用掌性固定相的層析分離。本文中藉由外消旋形式說明的化合物進一步表示兩種鏡像異構物中的任一種或其任何混合物，或在存在兩種或更多種掌性中心的情況下，表示所有非鏡像異構物或其混合物。

【0098】在某些實施方式中，本發明的化合物以互變異構物存在。所有互變異構物均包括在本文所述化合物的範圍內。

【0099】本文所述的化合物亦包括同位素標記化合物，其中一或多個原子被具有相同原子序但原子量或質量數不同於通常自然界中所發

現之原子量或質量數的原子所置換。適於包含於本文所述化合物中之同位素的實例包括但不限於 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{36}Cl、^{18}F、^{123}I、^{125}I、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P 及 ^{35}S。在某些實施方式中，以例如氘之較重同位素取代提供更好的化學穩定性。可藉由任何適合的方法或藉由使用適當的同位素標記試劑代替其他未標記的試劑的方法來製備經同位素標記的化合物。

【0100】 在某些實施方式中，本文所述之化合物藉由其他方式進行標記，包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

【0101】 在本文所提供的所有實施方式中，適合的可選擇的取代基之實例並不欲限制所主張發明的範圍。本發明之化合物可包含本文所提供之任何取代基或取代基的組合。

【0102】 **鹽類**

【0103】 本文所述的化合物可與酸或鹼形成鹽類，而這些鹽類皆包括於本發明中。術語「鹽類」包括在本發明方法中有用的游離酸或鹼的加成鹽。術語「醫藥上可接受鹽」係指具有在毒性輪廓範圍內於醫藥應用中可提供效用的鹽類。在某些實施方式中，鹽類係為醫藥上可接受的鹽類。即使是醫藥上不可接受的鹽類，其仍可能具有例如高結晶度的性質，而在實施本發明上具有實用性，例如用於在本發明方法中有用化合物的合成、純化或調配的製程中。

【0104】 適當的醫藥上可接受的酸加成鹽類可由無機酸或有機酸製備。無機酸的實例包括硫酸鹽、硫酸氫鹽、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸(包括磷酸氫鹽及磷酸二氫鹽)。適當的有機酸可選自脂肪族、脂環族、芳香族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類有機酸，其實例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡萄醣醛酸、馬來酸、富馬酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺苯甲酸、4-羥基苯甲酸、苯乙酸、杏仁酸、撲酸(embonic)(或撲酸(pamoic))、甲磺酸、乙磺酸、苯

磺酸、泛酸、對胺基苯磺酸、2-羥基乙磺酸、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸、環己基胺基磺酸、硬脂酸、藻酸、β-羥基丁酸、水楊酸、半乳糖二酸、半乳醣醛酸、甘油磷酸及糖精(saccharin) (例如糖精(saccharinate)、蔗糖酸(saccharate))。對本發明的任何化合物而言，鹽類包括數份之一、一或大於一之莫耳當量的酸或鹼。

【0105】 本發明化合物適當的醫藥上可接受的鹼加成鹽包括例如銨鹽及包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及過渡金屬鹽等金屬鹽，例如鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽。醫藥上可接受的鹼加成鹽亦包括由鹼性胺製成的有機鹽類，例如 N,N'-二苄基乙烯基-二胺基、氯普魯卡因(chloroprocine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡胺(meglumine)或 N-甲基葡糖胺及普魯卡因。所有這些鹽類可由對應的化合物藉由例如使適當的酸或鹼與化合物反應來製備。

【0106】 組合療法

【0107】 在一態樣中，本發明之化合物可用於本發明的方法中與一或多種用於治療 HBV 及/或 HDV 感染的額外的藥劑組合。這些額外的藥劑可包含本文所定義之化合物或組成物，或已知用於治療、預防或減輕 HBV 及/或 HDV 感染徵狀的化合物(例如可商購之化合物)。

【0108】 用於治療 HBV 及/或 HDV 感染的一或多種額外的藥劑之非限制性實例包括：(a)反轉錄酶抑制劑；(b)病毒殼體抑制劑；(c)cccDNA 形成抑制劑；(d)RNA 去穩定劑；(e)靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸；(f)免疫刺激劑，例如檢查點(checkpoint)抑制劑(例如，PD-L1 抑制劑)；及(g)靶定 HBV 基因轉錄本的 GalNAc-siRNA 共軛物。

【0109】 **(a) 反轉錄酶抑制劑**

【0110】 在某些實施方式中，反轉錄酶抑制劑係一種反轉錄酶抑制劑(NARTI 或 NRTI)。在其他實施方式中，反轉錄酶抑制劑係反轉錄酶抑制劑之核苷酸類似物(NtARTI 或 NtRTI)。

【0111】 已報導的反轉錄酶抑制劑包括但不限於恩替卡韋(entecavir)、克拉夫定(clevudine)、替比夫定(telbivudine)、拉美夫

定(lamivudine)、阿德福韋(adefovir)及泰諾福韋(tenofovir)、泰諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、泰諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、阿德福韋二吡呋酯(adefovir dipovoxil)、(1R,2R,3R,5R)-3-(6-胺基-9H-9-嘌呤)-2-氟-5-(羥基甲基)-4-亞甲基環戊-1-醇(敘述於美國專利號 8,816,074 中，其全部內容藉由引用而併入本文)、恩曲他濱(emtricitabine)、阿巴卡韋(abacavir)、艾夫他濱(elvucitabine)、更昔洛韋(ganciclovir)、洛布卡韋(lobucavir)、泛昔洛韋(famciclovir)、噴昔洛韋(penciclovir)及氨多索韋(amdoxovir)。

【0112】 已報導的反轉錄酶抑制劑進一步包括但不限於恩替卡韋(entecavir)、拉美夫定(lamivudine)及(1R,2R,3R,5R)-3-(6-胺基-9H-9-嘌呤)-2-氟-5-(羥基甲基)-4-亞甲基環戊-1-醇。

【0113】 已報導的反轉錄酶抑制劑進一步包括但不限於上述反轉錄酶抑制劑之共價結合的胺基磷酸酯(phosphoramidate)或膦醯胺酯(phosphonamidate)部分，或例如美國專利號 8,816,074、美國專利申請公開案 US 2011/0245484 A1 及 US 2008/0286230A1 中所述者，其全部內容皆藉由引用而併入本文。

【0114】 已報導的反轉錄酶抑制劑進一步包括但不限於包含胺基磷酸酯部分的核苷酸類似物，例如((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羥基-2-亞甲基環戊基)甲氧基)(苯氧基)磷氧基)-(D 或 L)-丙胺酸甲酯及((((1R,2R,3R,4R)-3-氟-2-羥基-5-亞甲基-4-(6-氧-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)環戊基)甲氧基)(苯氧基)磷氧基)-(D 或 L)-丙胺酸甲酯。亦包括其各別的非對映異構物，其包括例如((R)-(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羥基-2-亞甲基環戊基)甲氧基)(苯氧基)磷氧基)-(D 或 L)-丙胺酸甲酯及((S)-(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羥基-2-亞甲基環戊基)甲氧基)(苯氧基)磷氧基)-(D 或 L)-丙胺酸甲酯。

【0115】 已報導的反轉錄酶抑制劑進一步包括但不限於包含膦醯胺酯部分的化合物，例如泰諾福韋艾拉酚胺及美國專利申請公開案 US

2008/0286230 A1 中所述者，其全部內容皆藉由引用而併入本文。用於製備含有活性物質的立體選擇性胺基磷酸酯或膦醯胺酯的方法描述於例如美國專利號 8,816,074 及美國專利申請公開案 US 2011/0245484 A1 及 US 2008/0286230 A1 中，其全部內容皆藉由引用而併入本文。

【0116】 **(b) 病毒殼體抑制劑**

【0117】 如本文所述，術語「病毒殼體抑制劑」包括能夠直接或間接抑制病毒殼體蛋白表現及/或功能的化合物。例如，病毒殼體抑制劑可包括但不限於任何抑制病毒殼體組裝、誘導非病毒殼體聚合物形成、促進過量的病毒殼體組裝或錯誤的病毒殼體組裝、影響病毒殼體穩定及/或抑制 RNA 包殼(encapsidation) (pgRNA)的任何化合物。病毒殼體抑制劑亦包括任何在複製過程中抑制下游事件(例如，病毒 DNA 合成、鬆弛環狀 DNA (relaxed circular DNA，rcDNA)向細胞核的遞送、共價閉合環狀 DNA (covalently closed circular DNA，cccDNA)的形成、病毒成熟、出芽及/或釋放等)。例如，在某些實施方式中，該抑制劑可檢測地測得抑制病毒殼體蛋白的表現水平或生物學活性，例如使用本文所述之分析。在某些實施方式中，該抑制劑將病毒生命週期的 rcDNA 及下游產物的水平抑制至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 75%或至少 90%。

【0118】 已報導的病毒殼體抑制劑包括但不限於在國際專利申請公開號 WO 2013006394、WO 2014106019 及 WO 2014089296 中所述之化合物，其全部內容藉由引用而併入本文。

【0119】 已報導的病毒殼體抑制劑亦包括但不限於下列化合物及其醫藥上可接受的鹽類及/或其溶劑合物：Bay-41-4109(詳見國際專利申請公開號 WO 2013144129)、AT-61(詳見國際專利申請公開號 WO 1998033501；及 King, *et al.*, 1998, Antimicrob. Agents Chemother. 42(12)：3179-3186)、DVR-01 及 DVR-23 (詳見國際專利申請公開號 WO 2013006394；及 Campagna, *et al.*, 2013, J. Virol. 87(12)：

6931)，其全部內容藉由引用而併入本文。

【0120】 此外，已報導的病毒殼體抑制劑包含但不限於下列文獻中具體描述者：美國專利申請公開案 US 2015/0225355、US 2015/0132258、US 2016/0083383、US 2016/0052921 及國際專利申請公開號 WO 2013096744、WO 2014165128、WO 2014033170、WO 2014033167、WO 2014033176、WO 2014131847、WO 2014161888、WO 2014184350、WO 2014184365、WO 2015059212、WO 2015011281、WO 2015118057、WO 2015109130、WO 2015073774、WO 2015180631、WO 2015138895、WO 2016089990、WO 2017015451、WO 2016183266、WO 2017011552、WO 2017048950、WO2017048954、WO 2017048962、WO 2017064156，且其全部內容皆藉由引用而併入本文。

【0121】 **(c) cccDNA 形成抑制劑**

【0122】 共價閉合環狀 DNA 由病毒 rcDNA 在細胞核中產生，並作為病毒 mRNAs 的轉錄模板。如本文所描述，術語「cccDNA 形成抑制劑」包括能夠直接或間接抑制 cccDNA 形成及/或穩定性的化合物。例如，cccDNA 形成抑制劑可包括但不限於任何抑制病毒殼體拆解、rcDNA 進入細胞核及/或 rcDNA 轉化為 cccDNA 的化合物。例如，在某些實施方式中，抑制劑可檢測地抑制 cccDNA 的形成及/或穩定性，例如使用本文所述的分析法所測量的。在某些實施方式中，該抑制劑抑制 cccDNA 形成及/或穩定性至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 75%或至少 90%。

【0123】 已報導的 cccDNA 形成抑制劑包括但不限於在國際專利申請公開號 WO 2013130703 中所述的化合物，且其全部內容藉由引用而併入本文。

【0124】 此外，已報導的 cccDNA 形成抑制劑包括但不限於在美國專利申請公開案 US 2015/0038515 A1 中一般且具體描述者，其全部內容藉由引用而併入本文。

【0125】 **(d) RNA 去穩定劑**

【0126】 如本文所使用，術語「RNA 去穩定劑」係指一種降低哺乳動物細胞培養物中或人類受試者活體內 HBV RNA 總量的分子或其鹽。在非限制性實例中，RNA 去穩定劑可減少編碼以下一或多種 HBV 蛋白的 RNA 轉錄物的量：表面抗原、核心蛋白、RNA 聚合酶及 e 抗原。在某些實施方式中，RNA 去穩定劑降低哺乳動物細胞培養物中或人類受試者活體內 HBV RNA 總量的至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 75%或至少 90%。

【0127】 已報導的 RNA 去穩定劑包括在美國專利號 8,921,381 中所述之化合物以及美國專利申請公開案 US 2015/0087659 及 US 2013/0303552 中所述之化合物，其全部內容藉由引用而併入本文。

【0128】 此外，已報導的 RNA 去穩定劑包括但不限於在國際專利申請公開號 WO 2015113990、WO 2015173164、US 2016/0122344、WO 2016107832、WO 2016023877、WO 2016128335、WO 2016177655、WO 2016071215、WO 2017013046、WO 2017016921、WO 2017016960、WO 2017017042、WO 2017017043、WO 2017102648、WO 2017108630、WO 2017114812、WO 2017140821、WO 2018085619 中一般且具體描述者，且其全部內容皆藉由引用而併入本文。

【0129】 **(e) 靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸**

【0130】 已報導的靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸包括但不限於，Arrowhead-ARC-520 (詳見美國專利號 8,809,293；及 Wooddell *et al.*, 2013, Molecular Therapy 21(5)：973–985，其全部內容皆藉由引用而併入本文)。

【0131】 在某些實施方式中，可將寡聚核苷酸設計為靶定 HBV 基因體的一或多個基因及/或轉錄本。靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸亦包括但不限於單離的、雙股 siRNA 分子，其各包含正義股及與該正義股雜交的反義股。在某些實施方式中，siRNA 靶定 HBV 基因體的一或多

個基因及/或轉錄本。

【0132】 **(f) 免疫刺激劑**

【0133】 檢查點抑制劑

【0134】 如本文所述，述語「檢查點抑制劑」包括能夠抑制作為免疫系統調節劑(例如，刺激或抑制免疫系統活性)的免疫檢查點分子的任何化合物。例如，一些檢查點抑制劑阻斷抑制性檢查點分子，從而刺激免疫系統功能，例如刺激對抗癌細胞活性的 T 細胞。檢查點抑制劑的非限制性實例為 PD-L1 抑制劑。

【0135】 如本文所述，述語「PD-L1 抑制劑」包括能夠直接或間接抑制細胞程式性死亡配體 1 (Programmed Death-Ligand 1，PD-L1)的表現及/或功能的任何化合物。PD-L1，亦已知為分化簇 274 (CD274)或 B7 同系物 1 (B7-H1)，為一種 1 型跨膜蛋白，在抑制懷孕、同種異體移植、自身免疫性疾病及肝炎期間的免疫系統適應力中扮演主要角色。PD-L1 結合其之受體，抑制檢查點分子 PD-1 (其被發現於活化的 T 細胞、B 細胞及骨髓細胞)，從而調節免疫系統適應力的活化或抑制。在某些實施方式中，PD-L1 抑制劑抑制 PD-L1 的表現及/或功能至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 75%或至少 90%。

【0136】 已發表的 PD-L1 抑制劑包括但不限於以下專利申請公開案之一中所引述之化合物：US 2018/0057455；US 2018/0057486；WO 2017/106634；WO 2018/026971；WO 2018/045142；WO 2018/118848；WO 2018/119221；WO 2018/119236；WO 2018/119266；WO 2018/119286；WO 2018/121560；WO 2019/076343；WO 2019/087214；且其全部內容皆藉由引用而併入本文。

【0137】 **(g) 靶定 HBV 基因轉錄本的 GalNAc-siRNA 共軛物**

【0138】 「GalNAc」為 N-乙醯半乳糖胺的縮寫，而「siRNA」為短小干擾 RNA 的縮寫。可用於本發明之實施的 GalNAc-siRNA 共軛物中，靶向 HBV 基因轉錄本的 siRNA 與 GalNAc 共價結合。儘管不希

望受到理論的束縛，但據信 GalNAc 與肝細胞上的去唾液酸糖蛋白受體(asialoglycoprotein receptor)結合，從而促進 siRNA 靶向受 HBV 感染的肝細胞。siRNA 進入受感染之肝細胞，並藉由 RNA 干擾現象刺激 HBV 基因轉錄本的破壞。

【0139】 在公開的國際申請案 PCT/CA2017/050447 (PCT 申請公開號 WO/2017/177326，2017 年 10 月 19 日公開)中提出可用於實施本發明此方面的 GalNAc-siRNA 共軛物之實例，其全部內容皆藉由引用併入本文。

【0140】 例如，協同效應可使用適合的方法來計算，舉例而言例如，Sigmoid-E_{max} 方程式(Holford & Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453)、Loewe 加成方程式(Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114：313-326)及中-效方程式(median-effect equation) (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55)。本文他處所提及的各方程式皆可被應用於實驗數據以產生對應的圖，用以幫助評估藥物組合物的效果。與本文他處所提及的方程式相關的對應圖分別是濃度-效應曲線、等效線圖曲線(isobologram curve)及組合指數曲線。

【0141】 合成

【0142】 本發明進一步提供製備本發明化合物的方法。本發明教示的化合物可根據本文所概述的程序，透過使用本領域熟悉技術者已知的標準合成方法及程序，從市售起始物質、文獻中已知的化合物或容易製備的中間體來製備。用於製備有機分子及官能基轉化及操作的標準合成方法及程序可容易地從相關的科學文獻或本領域的標準教科書中獲得。

【0143】 可以理解的是，在給予典型或較佳的操作條件(即反應溫度、時間、反應物的莫耳數比、溶劑、壓力等)的情況下，除非另有說明，否則亦可使用其它操作條件。最佳的反應條件可隨所用的具體反應物或溶劑而變化，但此條件可由本領域熟悉技術者透過常規優化程序來確定。有機合成領域的技術人員將可理解到，為了優化本文所述的化合

物的形成，可改變所提出之合成步驟的性質和順序。

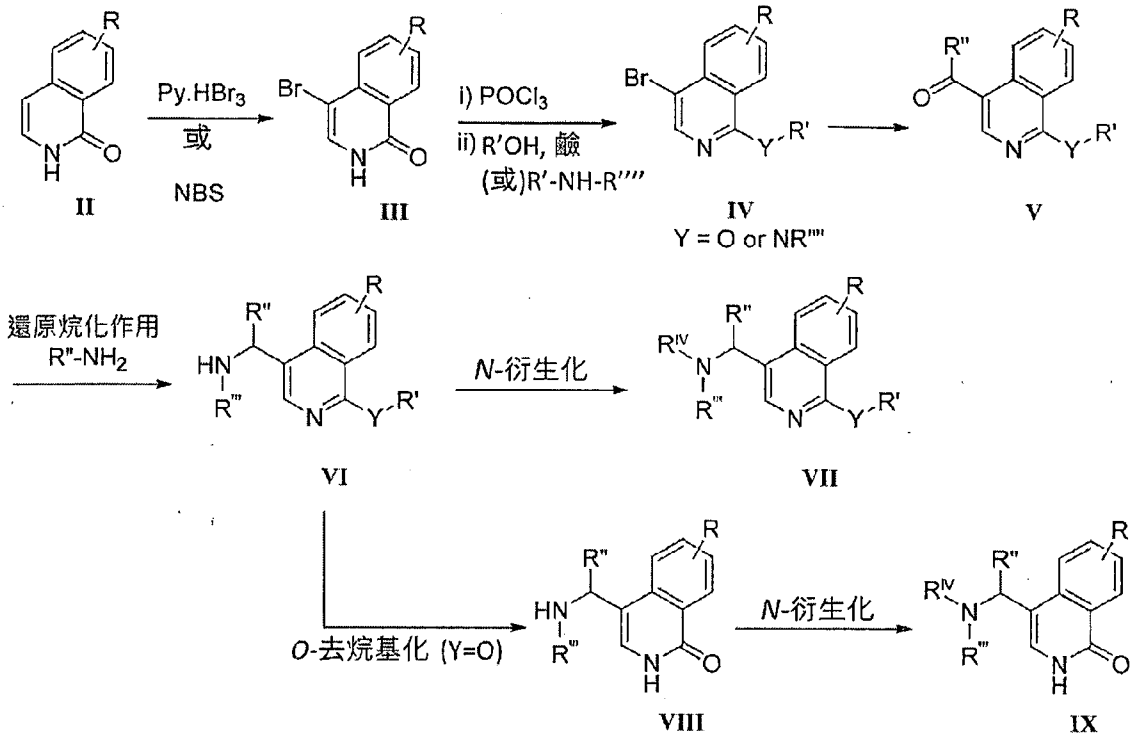
【0144】 本文描述的製程可根據本領域已知任何適合的方法來監測。例如，可藉由光譜學方法來監測產物的形成，例如核磁共振光譜法(例如 ^{1}H 或 ^{13}C)、紅外線光譜法，分光光度測定法(例如 UV-可見光)、質譜法，或透過層析法來監測產物的形成，例如高效液相層析法(HPLC)，氣相層析法(GC)，凝膠滲透層析法(GPC)或薄層層析法(TLC)。

【0145】 化合物的製備可涉及各種化學基團的保護及去保護，本領域熟悉技術者可容易地確定需要保護及去保護以及選擇適當的保護基。保護基的化學可以在例如 Greene, *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991)中找到，出於所有目的，其全部揭示內容藉由引用而併入本文。

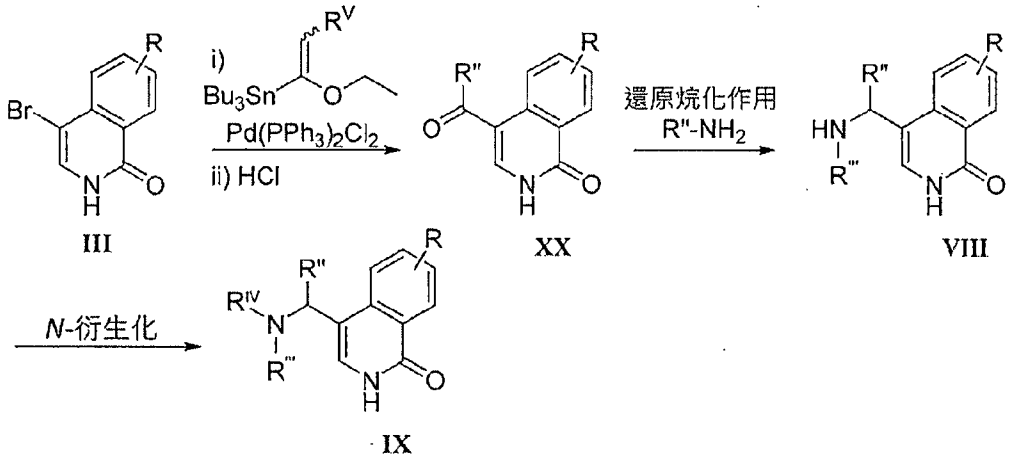
【0146】 本文所述的反應或製程可在適合的溶劑中進行，該溶劑可容易地被有機合成領域的熟悉技術者所選擇。適合的溶劑通常在反應進行的溫度下，實質上與反應物、中間體及/或產物不反應，即溫度範圍可以從溶劑的冷凍溫度到溶劑的沸點溫度。給定的反應可在一種溶劑或多於一種溶劑的混合物中進行。依據特定反應步驟，可選擇適合的溶劑用於特定的反應步驟。

【0147】 式（I）化合物可例如根據流程 1 所概述的合成方法，由市售或先述的起始材料製備。(未)經取代之異喹啉-1(2*H*)-酮(**II**)為商業上獲得或根據例如 *Tetrahedron*, 2002, 58:5761-5766 所概述的步驟合成。在非限制性實例中，使用如 *J. Med. Chem.*, 2014, 57:1299-1322 所述之三溴化吡啶鎓(pyridinium hydrobromide perbromide)或如 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50:8416-8419 所述之 *N*-溴琥珀醯亞胺溴化 **II** 以提供 **III**。在非限制性實例中，以 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, 27:217-222 所述之氯氧化磷氯化 **III**，之後，在非限制性實例中，如 WO200472033 所示，在鹼存在下(Y=O)，以例如醇置換氯，以提供 **IV**。將 **IV** 之雜芳基溴化物鹵素金屬替換，之後以適當親電子劑(例如，

但不限於 DMF、二氧化碳、二碳酸二烷酯、酸酐、醛、酮及/或溫勒伯醯胺(Weinreb amide))將所產生之雜芳基陰離子終止反應，或使用過渡金屬催化的偶合技術對溴進行操作，以提供 **V**。隨後利用 V 進行還原性烷基化作用以提供 **VI**。當 **V** 為醛或酮時，還原烷基化作用可藉由將化合物與一級胺反應形成亞胺來達成，然後使其與還原劑反應，例如但不限於硼氫化鈉，或碳基親核試劑反應，例如但不限於格任亞(Grignard)試劑或烷基/芳基鋰。或者，當 **V** 為醛或酮時，還原烷基化作用可藉由將該化合物與一級亞磺醯胺(sulfinamide)反應形成亞磺醯亞胺(sulfinimine)來實現，然後使其與還原劑反應，例如但不限於硼氫化鈉，或碳基親核試劑反應，例如但不限於格任亞(Grignard)試劑或烷基/芳基鋰。在某些實施方式中，一級亞硫醯胺可為外消旋的、消旋混合物的(scalemic)或對映異構體純的(enantiopure)，並可用於影響亞硫醯亞胺還原的立體化學結果。所產生的二級亞磺醯胺可在鹼(例如但不限於氫化鈉)存在下，進一步以親電子劑(例如但不限於烷基鹵化物)官能化，且可移除磺醯胺基以提供 **VI**。在某些條件下，移除磺醯胺基可伴隨 R'-去烷基化以直接提供 **VIII**。或者，當 **V** 為醛或酮時，化合物可使用還原劑(例如但不限於硼氫化鈉)還原成對應的一級或二級醇。一級或二級醇可以例如對甲苯磺醯基氯官能化，以提供對應之甲苯磺酸鹽，或使用例如亞硫醯氯轉化成烷基鹵化物，隨後與一級胺反應以提供 **VI**。將 **VI** 以多種親電子劑(例如異氰酸鹽)官能化以提供 **VII**。或者，使用例如氫氯酸或輕溴酸，將 **VI** (Y=O)酸調控之 *O*-去烷基化，以提供 **VIII**，其可以多種親電子劑(例如異氰酸鹽)官能化以提供 **IX**。或者，可從溴異喹啉酮 **III**，藉由與乙烯基錫烷之鈀催化偶合，隨後水解所產生之烯醇醚而合成酮 **XX**。隨後使用一級胺之還原烷化作用可提供 **VIII**，其可被官能化以提供 **IX** (流程 2)。本文他處所引入的方案舉例說明了本發明代表性化合物的合成，可以與例舉使用適當經取代之中間體及試劑的類似方式合成類似的化合物。



流程 1



流程 2

【0148】 方法

【0149】 本發明提供一種在受試者中治療或預防肝炎病毒感染的方法。在某些實施方式中，該感染包含 B 型肝炎病毒(HBV)感染。在其他實施方式中，該方法包含投與所需受試者治療有效量之至少一種本發明化合物。在另外其他實施方式中，至少一種本發明之化合物為投予之受試者之唯一抗病毒劑。在另外其他實施方式中，該至少一種化合物以醫藥上可接受組成物投予至受試者。在另外其他實施方式中，該受試者

進一步被投與至少一種有助於治療肝炎感染之額外藥劑。在另外其他實施方式中，該至少一種額外藥劑包含至少一種選自反轉錄酶抑制劑；病毒殼體抑制劑；cccDNA 形成抑制劑；RNA 去穩定劑；靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸；免疫刺激劑，例如檢查點抑制劑(例如，PD-L1 抑制劑)；及靶定 HBV 基因轉錄本的 GalNAc-siRNA 共軛物所組成群組之藥劑。在另外其他實施方式中，該受試者被共投予該至少一種化合物及該至少一種額外藥劑。在另外其他實施方式中，該至少一種化合物及該至少一種額外藥劑被共同調配。

【0150】 本發明進一步提供一種在受試者中直接或間接抑制病毒殼體蛋白之表現及/或功能的方法。在某些實施方式中，該方法包含向所需受試者投予治療有效量的至少一種本發明之本發明化合物。在其他實施方式中，該至少一種化合物係以醫藥上可接受組成物投予該受試者。在另外其他實施方式中，至少一種本發明之化合物為投予之受試者之唯一抗病毒劑。在另外其他實施方式中，該受試者進一步被投與至少一種有助於治療 HBV 感染之額外藥劑。在另外其他實施方式中，該至少一種額外藥劑包含至少一種選自反轉錄酶抑制劑；病毒殼體抑制劑；cccDNA 形成抑制劑；RNA 去穩定劑；靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸；免疫刺激劑，例如檢查點抑制劑(例如，PD-L1 抑制劑)；及靶定 HBV 基因轉錄本的 GalNAc-siRNA 共軛物所組成群組之藥劑。在另外其他實施方式中，該受試者被共投予該至少一種化合物及該至少一種額外藥劑。在另外其他實施方式中，該至少一種化合物及該至少一種額外藥劑被共調配。

【0151】 在某些實施方式中，受試者為哺乳動物。在其他實施方式中，哺乳動物為人類。

【0152】 **醫藥組成物及調配物**

【0153】 本發明提供含有至少一種本發明化合物或其鹽類或溶劑合物之醫藥組成物，其有助於實施本發明之方法。適於投予受試者之形式的醫藥組成物可由至少一種本發明的化合物或其鹽類或溶劑合物所

組成，或該醫藥組成物可包含至少一種本發明化合物或其鹽類或溶劑合物及一或多種醫藥上可接受載劑、一或多種額外的成分或上述的任何組合。至少一種本發明化合物可以生理上可接受的鹽類的形式存在於醫藥組成物中，例如於技術中所熟知之生理上可接受的陽離子或陰離子結合。

【0154】 在某些實施方式中，可投予用於實施本發明之方法的醫藥組成物以遞送 1 ng/kg/每日至 100 mg/kg/每日的劑量。在其他實施方式中，可投予用於實施本發明的醫藥組成物以遞送 1 ng/kg/每日至 1000 mg/kg/每日的劑量來施用。

【0155】 本發明醫藥組成物中的活性成分、醫藥上可接受載劑及任何額外成分的相對量將根據所治療受試者的身份、大小及狀況而變化，並進一步取決於施用組成物之途徑。舉例來說，組成物可包含 0.1%至 100% (w/w)之間的活性成分。

【0156】 可用於本發明方法的醫藥組成物能適合下列施用途徑：鼻腔、吸入、口服、直腸、陰道、胸膜、腹膜、非腸胃道、局部、經皮、肺部、鼻內、頰、眼部、硬膜外、鞘內、靜脈內或其他施用途徑。在本發明方法中有用的組成物可直接施用於哺乳動物或鳥類的腦、腦幹或中樞神經系統的任何其他部位。其他被預期的調配物包括噴入的奈米粒子、微球體、微脂體製劑、覆膜粒子、聚合物共軛物、含活性成分的再密封紅血球(resealed erythrocytes)及基於免疫學的製劑。

【0157】 在某些實施方式中，本發明的組成物是醫藥基質(pharmaceutical matrix)的一部分，其允許控制不溶性材料及改善其生物可用率、控制或持續釋放產物的發展及生成均質的組成物。舉例而言，可使用熱融擠出法(hot melt extrusion)、固體溶液、固體分散體、尺寸降低技術、分子複合體(例如環糊精等)、微粒、及顆粒及製劑塗層法製備醫藥基質。在此類製程中可使用非晶相或結晶相。

【0158】 投予途徑對於熟悉技術者而言是顯而易見的，並取決於許多因素，包括所欲治療之疾病的類型及嚴重程度、所欲治療之獸醫或人

類病患的類型及年齡等。

【0159】 本文所述的醫藥組成物的調配物可藉由藥理學及藥劑學領域已知的或今後開發的任何方法製備。一般而言，此類製備方法包括：使活性成分與載劑或一或多種的其他輔助成分結合之步驟，然後，若需要或可行，則將產物成形或包裝成所欲的單一劑量或多劑量單元。

【0160】 如本文所使用，「單位劑量」係包含預定量之活性成分的醫藥組成物的個別量(discrete amount)。活性成分的量通常等於將被投予受試者的活性成分的劑量或該劑量的合宜的一小部分，例如該劑量的二分之一或三分之一。單位劑型可用於單日劑量或多日劑量中的一種(例如每天約 1-4 次或更多次)。當使用多日劑量時，單位劑型對於每一劑量可為相同或不同。

【0161】 雖然本文提供的醫藥組成物的描述主要涉及適合以合乎醫學倫理的方式投予人類的醫藥組成物，但熟悉技術者將理解，該組成物通常適合投予各種動物。為了使組成物適合投予各種動物，對醫藥組成物進行修改是眾所周知的，且通常熟悉技術之獸醫藥理學家只需要透過一般性試驗(如果有需要的話)即可設計並實施這種修改，可投予本發明醫藥組成物的受試者包括但不限於人類及其他靈長類、哺乳動物，包括商業相關的哺乳動物，例如牛、豬、馬、綿羊、貓及犬。

【0162】 在某些實施方式中，可使用一或多種醫藥學上可接受的賦形劑或載劑來調配本發明之組成物。在某些實施方式中，本發明之醫藥組成物包含治療有效量的至少一種本發明化合物及醫藥上可接受載劑。有用的醫藥上可接受載劑包含但不限於甘油、水、鹽水、乙醇、重組人類白蛋白(如 RECOMBUMIN®)、溶解的明膠(如 GELOFUSINE®)以及其他醫藥上可接受鹽類溶液，例如磷酸鹽及有機酸鹽類。這些及其他醫藥上可接受的載劑的實例敘述於 Remington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey)。

【0163】 載劑可為溶劑或是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、

丙二醇及液體聚乙二醇等)、重組人類白蛋白、溶解的明膠、其適合的混合物及植物油等之分散介質。可例如藉由使用如卵磷脂的包覆、藉由在分散的情況下維持所需的粒徑及藉由使用界面活性劑來維持適當的流動性。可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥苯甲酸酯類(parabens)、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、乙汞硫柳酸鈉等來防止微生物的作用。在許多情況下，組成物中包括等滲劑，例如糖類、氯化鈉或多元醇(如甘露醇及山梨醇)。可藉由在組成物中包含例如單硬脂酸鋁或明膠之延遲吸收的試劑來延長可注射組成物的吸收。

【0164】 調配物可與習知賦形劑(即，適用於本領域已知的口服、非腸胃道的、鼻內、吸入、靜脈內、皮下、經皮、經腸道或任何其他適合的給藥模式)的醫藥上可接受之有機或無機載劑物質混合使用。醫藥調配物可經滅菌，且如果需要可與輔助劑混合，例如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、用於影響滲透壓緩衝液的鹽類、著色劑、調味劑及/或賦予香氣的物質等。如果需要，還可以將其與其它活性劑(例如其他鎮痛劑、抗焦慮劑或安眠劑)組合。如本文所使用，「額外的成分」包括但不限於一或多種可用作醫藥載劑的成分。

【0165】 本發明的組成物可包含佔組成物總重量約 0.005%至 2.0%的防腐劑，防腐劑在暴露於環境中之污染物的情況下用於防止腐敗。根據本發明有用的防腐劑之實例包括但不限於選自於苯甲醇、山梨酸、對羥苯甲酸酯類、咪唑烷基脲(imidurea)及其任何組合所組成的群組。此類防腐劑之一為組合約 0.5%至 2.0%之苯甲醇及 0.05%至 0.5%山梨酸。

【0166】 該組成物可包括抑制化合物降解的抗氧化劑及螯合劑。一些化合物的抗氧化劑為 BHT、BHA、α-生育酚及抗壞血酸，其例示性範圍是佔組成物總重量的約 0.01 重量%至 0.3 重量%，或 BHT 約 0.03 重量%至 0.1 重量%。螯合劑可以佔組成物總重量的 0.01 重量%至 0.05 重量%的量存在。例示性的螯合劑包括佔組成物總重量約 0.01 重量%至 0.20 重量%、或在 0.02 重量%至 0.10 重量%之重量範圍內的依地酸

鹽(edetate salts)(例如依地酸二鈉)及檸檬酸。該螯合劑可用於螯合組成物中的金屬離子，該金屬離子可能對調配物的儲存期限不利。雖然BHT 及依地酸二鈉分別是一些化合物的例示性抗氧化劑及螯合劑，但是如本領域熟悉技術者所知，對於一些化合物而言，可以其他適合的及等價的抗氧化劑及螯合劑替代。

【0167】 液體懸浮液可使用習知方法製備以達到使活性成分在水性或油性媒液中懸浮。水性載液包括例如水及等滲鹽水。油性載液包括例如杏仁油、油性酯、乙醇，植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)、分餾的植物油及礦物油(例如液體石蠟)。液體懸浮液可進一步包含一或多種額外的成分，包括但不限於懸浮劑、分散劑或濕潤劑、乳化劑、緩和劑、防腐劑、緩衝劑、鹽類、調味劑、著色劑及甜味劑。油性懸浮液可進一步包含增稠劑。已知的懸浮劑包括但不限於山梨醇糖漿、氫化食用脂肪、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮、黃蓍膠、阿拉伯膠及纖維素衍生物(例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素)。已知的分散劑或濕潤劑包括但不限於天然存在的磷脂，例如卵磷脂、環氧烷與脂肪酸的縮合產物、環氧烷與長鏈脂肪醇的縮合產物、環氧烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之部分酯類的縮合產物、或環氧烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐(hexitol anhydride)之部分酯類的縮合產物，該己糖醇酐為例如聚乙二醇硬脂酸酯、十七烷乙烯氧基鯨蠟醇(heptadecaethyleneoxycetanol)、聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯及聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。已知的乳化劑包括但不限於卵磷脂、阿拉伯膠及離子或非離子界面活性劑。已知的防腐劑包括但不限於甲基、乙基或正丙基對羥基苯甲酸酯、抗壞血酸及山梨酸。已知的甜味劑包括例如甘油、丙二醇，山梨醇、蔗糖及糖精。

【0168】 含活性成分之水性或油性溶劑的液態溶液可用與液態懸浮液基本上相同的方式製備，主要區別在於活性成分是溶解而非懸浮在溶劑中。如本文所使用，「油性」液體係一種包含含碳液態分子並且表現出比水小的極性特性的液體。本發明的醫藥組成物的液態溶液可包含

關於液態懸浮液描述的各種成分，應理解的是，懸浮劑不一定有助於活性成分在溶劑中的溶解。水性溶劑包括例如水及等滲鹽水。油性溶劑包括例如杏仁油、油性酯、乙醇，植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)、分餾的植物油及礦物油(例如液體石蠟)。

【0169】 本發明醫藥製劑的粉末及顆粒調配物可使用已知方法製備。此類調配物可直接投予受試者，例如用於形成錠劑、填充膠囊、或透過向其中加入水性或油性載劑以製備水性或油性懸浮液或溶液。這些調配物中的每一種皆可進一步包含一或多種分散劑或濕潤劑、懸浮劑、離子型及非離子型界面活性劑以及防腐劑。在這些調配物中亦可包括額外的賦形劑，例如填充劑及甜味劑、調味劑或著色劑。

【0170】 本發明的醫藥組成物亦可以水包油乳劑或油包水乳劑的型式製備、包裝或銷售。油相可為植物油(例如橄欖油或花生油)、礦物油(例如液體石蠟)或其組合。此類組成物可進一步包含一或多種乳化劑，例如天然存在的樹膠(例如阿拉伯膠或黃著膠)、天然存在的磷脂(例如大豆磷脂或卵磷脂)、衍生自脂肪酸與己糖醇酐之組合的酯類或部分酯類(例如山梨糖醇酐單油酸酯及該部分酯類與環氧乙烷的縮合產物，如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。這些乳劑亦可包含額外的成分，包括例如甜味劑或調味劑。

【0171】 以化學組成物浸漬或塗覆物質的方法是本技術領域已知的，且包括但不限於將化學組成物沉積或結合至表面的方法、在物質合成期間將化學組成物併入物質結構中的方法(即例如用生理上可降解之物質)、及將水性或油性溶液或懸浮液吸收於吸收物質中並後續乾燥或不乾燥的方法。如本領域熟悉技術者所知，用於混合成分的方法包括物理研磨、在固體及懸浮液調配物中使用顆粒及在經皮貼片中混合。

【0172】 **給藥/投劑**

【0173】 治療方案可影響有效量的組成。治療調配物可在疾病或病症發作之前或之後投予病患。此外，可以每日或依序投予若干分開的劑量以及交錯的劑量，或該劑量可被連續輸注，或可為快速推注(bolus

injection)。此外，可視治療或預防情況的緊急程度，按比例增加或減少治療調配物的劑量。

【0174】 可使用已知的程序、劑量及時間期間，投予本發明組成物於病患，例如哺乳動物，例如人類，以有效治療本文提出的疾病或病症。達到治療效果所必需的治療化合物有效量可根據許多因素而變化，例如所使用之特定化合物的活性；投予時間；化合物的排泄率；治療的持續時間；與化合物組合使用的其他藥物、化合物或物質；被治療之病患的疾病或病症的狀態、年齡、性別、體重、症狀、一般健康狀況及先前的病史；及醫學領域中所熟知的類似因素。可調整劑量方案以提供優化的治療反應。例如，可每日投予若干分開的劑量，或劑量可該視如治療情況的緊急程度而按比例減少。本發明治療化合物的有效劑量範圍的非限制性實例為約為 0.01 毫克/公斤體重/日至 100 毫克/公斤體重/日。本領域中具有通常知識者將能研究相關因素，並在不進行過度實驗的情況下確定治療化合物的有效量。

【0175】 該化合物可每日投予動物數次，或可較低頻率投予，例如每日一次、每週一次、每兩週一次、每月一次或甚至更低頻率，例如每數月一次或甚至每年一次或更少。應理解的是，可投予調成每日劑量的化合物量，其非限制性實例可為每天、每隔一日、每 2 日、每 3 日、每 4 日或每 5 日投予。例如，每隔一日投予一次，可在星期一開始 5 mg 之每日劑量，在星期三投予第一次後續的 5 mg 之每日劑量，於星期五投予第二次後續的 5 mg 之每日劑量，依此類推。劑量的頻率對於熟悉技術者而言是顯而易見的，並可取決於許多因素，例如但不限於所治療疾病的類型及嚴重程度，及動物的種類及年齡。

【0176】 可改變本發明醫藥組成物中活性成分的實際劑量水平，以便獲得對於特定病患、組成物及投予模式可有效達到所需治療反應而對患者無毒性的活性成分的量。

【0177】 本技術領域中具有通常知識的醫師，例如內科醫師或獸醫師可容易地確定及囑咐所需醫藥組成物的有效量。例如，內科醫師或獸

醫師可從低於為達所欲治療效果所需的使用於醫藥物組成物的本發明化合物水平之劑量開始，並逐漸增加劑量，直到達到所需的效果。

【0178】 在特定實施方式中，為了便於投予及劑量的一致性，以單位劑型配製化合物是特別有利的。如本文所使用的單位劑型是指適合作為欲治療病患的統一劑量的物理上獨立的單位；含有預定量的治療化合物的每個單位經計算與所需的藥物媒劑聯合產生所需的治療效果。本發明的單位劑型取決於(a)治療化合物的獨特特徵和欲達到的特定治療效果，及(b)混合/調配此類治療化合物用於治療患者的疾病或病症在本領域中固有的限制。

【0179】 在某些實施方式中，本發明的組成物以每日 1 至 5 次或更多的劑量範圍投予病患。在其他實施方式中，本發明的組成物可包括但不限於每日一次、每兩日一次，每三日至一週或每兩週一次的劑量範圍投予病患。本領域熟悉技術者將可輕易明白，本發明的各種組合的組成物的給藥頻率將隨著受試者而改變，取決於許多因素，包括但不限於年齡、所欲治療的疾病或病症、性別、整體健康狀況及其他因素。因此，本發明不應被解釋為限於任何特定的劑量方案，並應由主治醫師考慮關於病患的所有其他因素來確定要投予任何病患的精確劑量及組成物。

【0180】 本發明化合物的投予範圍可在 1 μg 至約 7,500 mg、約 20 μg 至約 7,000 mg、約 40 μg 至約 6,500 mg、約 80 μg 至約 6,000 mg、約 100 μg 至約 5,500 mg、約 200 μg 至約 5,000 mg、約 400 μg 至約 4,000 mg、約 800 μg 至約 3,000 mg、約 1 mg 至約 2,500 mg、約 2 mg 至約 2,000 mg、約 5 mg 至約 1,000 mg、約 10 mg 至約 750 mg、約 20 mg 至約 600 mg、約 30 mg 至約 500 mg、約 40 mg 至約 400 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 60 mg 至約 250 mg、約 70 mg 至約 200 mg、約 80 mg 至約 150 mg，及其之間的任何及全部或部分增加量。

【0181】 在一些實施方式中，本發明化合物的劑量為約 0.5 μg 至約 5,000 mg。在一些實施方式中，用於本文所述組成物之本發明化合物的劑量為小於約 5,000 mg、或小於約 4,000 mg、或小於約 3,000

mg、或小於約 2,000 mg、或小於約 1,000 mg、或小於約 800 mg、或小於約 600 mg、或小於約 500 mg、或小於約 200 mg、或小於約 50 mg。相似地，在一些實施方式中，如本文所述的第二化合物的劑量為小於約 1,000 mg、或小於約 800 mg、或小於約 600 mg、或小於約 500 mg、或小於約 400 mg、或小於約 300 mg、或小於約 200 mg、或小於約 100 mg、或小於約 50 mg、或小於約 40 mg、或小於約 30 mg、或小於約 25 mg、或小於約 20 mg、或小於約 15 mg、或小於約 10 mg、或小於約 5 mg、或小於約 2 mg、或小於約 1 mg、或小於約 0.5 mg，及其任何及全部或部分增加量。

【0182】 在某些實施方式中，本發明涉及經包裝的醫藥組成物，其包含容納治療有效劑量的本發明化合物的容器，該化合物單獨或與第二藥劑組合；及使用該化合物治療、預防或減輕病患疾病或病症的一或多種症狀的說明書。

【0183】 術語「容器」包含用於容納醫藥組成物或用於管理穩定性或吸水性的任何容納物(receptacle)。例如，在某些實施方式中，容器是包含例如液體(溶液及懸浮液)、半固體、凍乾固體、溶液及粉末或存在於雙室(dual chambers)中之凍乾調配物之醫藥組成物的包裝。在其他實施方式中，容器並非包含醫藥組成物的包裝，即容器為例如含經包裝的醫藥組成物或未包裝的醫藥組成物的盒子或小瓶及使用該醫藥組成物的說明書之容納物。再者，包裝技術為本技術領域中所熟知的。應理解的是，醫藥組成物的使用說明書可包含在含有醫藥組成物的包裝上，因此說明書對於包裝產品形成增加的功能關係。然而，應理解的是，說明書可含與執行化合物預期功能的能力有關的訊息，例如治療、預防或降低病患的疾病或病症。

【0184】 **給藥**

【0185】 任何本發明組成物的投予途徑包括吸入、口服、鼻腔、直腸、非腸胃道、舌下、經皮、經黏膜(例如舌下、舌側、(經)口頰、(經)尿道、陰道(例如，經陰道及經陰道周圍)、鼻腔(內)及(經)直腸)、膀胱

內、肺內、十二指腸內、胃內、鞘內、硬膜外、胸膜內、腹膜內、皮下、肌肉內、皮內、動脈內、靜脈內、支氣管內、吸入及局部投予。

【0186】 適合的組成物及劑型包括例如錠劑、膠囊、膠囊型錠劑、丸劑、軟膠囊(gel caps)、口含劑、乳劑、分散劑、懸浮劑、溶液、糖漿、顆粒、珠劑、經皮貼劑、凝膠、粉末、粒劑、乳漿劑、菱形錠、乳霜、膏劑、硬膏劑(plasters)、洗劑、盤劑(discs)、栓劑、用於鼻或口服投予之液體噴霧劑、用於吸入的乾粉或霧化調配物、用於膀胱內投予的組成物及調配物等。應理解的是，可用於本發明的調配物及組成物不限於本文所述的特定調配物及組成物。

【0187】 口服投予

【0188】 關於口服投予，特別適合的為錠劑、糖衣錠、液體、滴劑、膠囊、膠囊型錠劑及軟膠囊。適合於口服投予的其他調配物包括但不限於粉末狀或顆粒狀製劑、水性或油性懸浮液、水性或油性溶液、膏劑、凝膠、牙膏、漱口水、塗料、口腔清洗液或乳劑。用於口服的組成物可根據本技術領域已知的任何方法製備，且該組成物可包含一或多種選自由惰性、無毒、一般認定屬於安全的(generally recognized as safe，GRAS)醫藥賦形劑所組成群組的藥劑，其適於製造錠劑。此類賦形劑包括例如惰性稀釋劑，如乳糖；粒化劑及崩解劑，如玉米澱粉；黏合劑，如澱粉；及潤滑劑，如硬脂酸鎂。

【0189】 錠劑可為未塗層的，或者可使用已知方法塗層以達到在受試者胃腸道中的延遲崩解，藉此提供活性成分的持續釋放及吸收。舉例而言，例如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯的材料可用於塗布錠劑。此外，舉例而言，錠劑可使用美國專利號 4,256,108、4,160,452 及 4,265,874 中所述之方法進行塗布，以形成滲透性控制釋放錠劑。錠劑可進一步包含甜味劑、調味劑、著色劑、防腐劑或其之組合以提供藥學上精緻且美味的製劑。包含活性成分的硬膠囊可使用生理可降解的組成物製備，例如明膠。膠囊包含活性成分，並可進一步包含額外的成分，包括例如惰性固體稀釋劑，如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土。

【0190】 包含活性成分的硬膠囊可使用生理可降解的組成物製備，例如明膠。此類硬膠囊包含活性成分，並可進一步包含額外的成分，包括例如惰性固體稀釋劑，如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土。

【0191】 包含活性成分的軟明膠膠囊可使用生理上可降解的組成物製備，例如來自動物衍生膠原的明膠或來自羥丙基甲基纖維素、改良型纖維素，且使用明膠、水及塑化劑(例如山梨醇或甘油)的可選擇混合物製造。此類軟膠囊包含活性成分，其可與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

【0192】 關於口服投予，本發明化合物可為錠劑或膠囊形式，其藉由習知方法以醫藥上可接受的賦形劑製備，例如黏合劑；填充劑；潤滑劑；崩解劑；或濕潤劑。如果需要，可使用適合的方法和塗布材料塗布錠劑，例如 OPADRY®薄膜塗布系統(可從 Colorcon,West Point,Pa. 取得)(例如 OPADRY® OY Type、OYC Type、Organic Enteric OY-P Type、Aqueous Enteric OY-A Type、OY-PM Type 及 OPADRY®白色、32K18400)。可理解的是，可使用來自其他公司類似類型的薄膜塗層(包覆)或聚合物產品。

【0193】 含活性成分的錠劑可例如藉由活性成分及可選擇地與一或多種額外的成分壓製或模製製備。壓製的錠劑的製備可藉由在適當裝置中，壓製自由流動形式的活性成分(如粉末或顆粒製劑)，可選擇地與一或多種黏合劑、潤滑劑、賦形劑、界面活性劑及崩解劑混合。製造模製錠劑可藉由在適當裝置中模製活性成分、醫藥上可接受的載劑及至少足夠的液體(用以潤濕混合物)的混合物。用於製造錠劑的醫藥上可接受的賦形劑包括但不限於惰性稀釋劑、製粒劑及分散劑、黏合劑及潤滑劑。已知的分散劑包括但不限於馬鈴薯澱粉及羥基乙酸澱粉鈉。已知的界面活性劑包括但不限於十二烷基硫酸鈉。已知的稀釋劑包括但不限於碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、微晶纖維素、磷酸鈣、磷酸氫鈣及磷酸鈉。已知的製粒劑及崩解劑包括但不限於玉米澱粉及褐藻糖酸。已知的黏合劑包括但不限於明膠、阿拉伯膠、預糊化玉米澱粉、聚乙烯吡咯烷酮及羥

丙基甲基纖維素。已知的潤滑劑包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸、二氧化矽及滑石。

【0194】 造粒技術在製藥領域中是熟知的，用於改良活性成分的起始粉末或其它顆粒材料。通常將粉末與黏合劑材料混合成較大的恆定自由流動的團聚物(agglomerate)或顆粒，稱為「造粒」。例如，使用溶劑的「濕式」造粒方法的特徵通常在於，將粉末與黏合劑材料混合，並在水或有機溶劑中濕潤條件下形成濕的粒狀物質，然後從中將溶劑蒸發出來。

【0195】 熱融造粒通常包括使用在室溫下為固體或半固體(即，具有相對低的軟化點或融點範圍)的材料以促進粉末狀或其他材料的造粒，基本上並未添加水或其他液體溶劑。當加熱到融點範圍內的溫度時，低融點固體液化成為黏合劑或造粒介質。液化的固體在與其接觸的粉末材料的表面上展開，並且在冷卻時形成與初始材料結合在一起的固體粒狀物質。接著將獲得的熱融造粒物提供給壓錠機或被包封用於製備口服劑型。熱融造粒藉由形成固體分散液或固體溶液來改善活性物質(即藥物)的溶解速率及生物利用度。

【0196】 美國專利號 5,169,645 揭示具有改善流動特性的直接可壓縮之含蠟顆粒。當蠟在融體中與某些流動改善添加劑混合，隨後將混合物冷卻並造粒而獲得該顆粒。在某些實施方式中，在蠟及一或多種添加劑的熱融組成物中只有蠟本身會熔解，而在其它情況下，一或多種蠟及一或多種添加劑都會熔解。

【0197】 本發明亦包括一種多層錠劑，其包含提供一或多種化合物可用於本發明方法延遲釋放之層，及提供一或多種可用於本發明方法的組成物立即釋放的另一層。使用蠟/pH 敏感的聚合物混合物，可以獲得其中包埋活性成分的胃不溶性組成物，以確保其延遲釋放。

【0198】 用於口服投予的液體製劑可為溶液、糖漿或懸浮液的形式。該液體製劑可藉由習知方法以醫藥上可接受的添加劑製備，例如懸浮劑(例如山梨醇糖漿、甲基纖維素或氫化食用脂肪)；乳化劑(例如卵

磷脂或阿拉伯膠)；非水性載劑(例如杏仁油、油性酯或乙醇)；及防腐劑(例如甲基或丙基對羥基苯甲酸鹽酯或山梨酸)。適用於口服投予的本發明醫藥組成物的液體製劑可以液體形式或以使用前用水或其它適當媒劑回溶的乾燥產品形式來製備、包裝和銷售。

【0199】 非腸胃道投予

【0200】 如本文所使用，醫藥組成物的「非腸胃道投予」包括任何投予途徑，其特徵在於對受試者組織的物理破壞及透過組織中的裂口投予醫藥組成物。因此，非腸胃道施用包括但不限於經由注射組成物、透過手術切口施用組成物、透過穿透組織的非手術傷口施用組成物來投予醫藥組成物等。具體而言，非腸胃道投予包括但不限於皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內、胸骨內注射及腎透析輸注技術。

【0201】 適於非腸胃道投予的醫藥組成物的調配物包含與醫藥上可接受的載劑(例如無菌水或無菌等滲鹽水)組合的活性成分。該調配物可以適於推注投予或連續投與的形式製備、包裝或銷售。可注射調配物可以單位劑型製備、包裝或銷售，例如安瓿或含有防腐劑的多劑量容器中。可注射調配物亦可在例如病患自控式止痛(patient-controlled analgesia，PCA)裝置的裝置中製備、包裝或銷售。用於非腸胃道投予的調配物包括但不限於懸浮液、溶液、在油性或水性媒劑中的乳劑、膏劑及可植入性緩釋或生物可降解調配物。此類調配物可進一步包含一或多種額外成分，包括但不限於懸浮劑、穩定劑或分散劑。在用於非腸胃道投予之調配物的一實施方式中，活性成分以乾燥形式(即粉末或顆粒)提供，並在非腸胃道投予之前以適當媒劑(例如無菌無熱原水)回溶組成物。

【0202】 醫藥組成物可以無菌可注射水性或油性懸浮液或溶液的形式製備、包裝或銷售。此懸浮液或溶液可根據已知技術配製，除了活性成分外亦可包含額外成分，例如本文所述的分散劑、濕潤劑或懸浮劑。此類無菌可注射調配物可使用無毒的非腸胃道可接受的稀釋劑或溶劑製備，例如水或 1,3-丁二醇。其他可接受的稀釋劑及溶劑包括但不限

於林格氏液、等滲氯化鈉溶液及不揮發油，例如合成的單甘油酯或雙甘油酯。其它有用的可非腸胃道投予的調配物包括在重組人類白蛋白、流動明膠、脂質體製劑中包含微晶形式的活性成分的調配物，或包含作為生物可降解聚合物系統之組分的活性成分的調配物。用於持續釋放或植入的組成物可包含醫藥上可接受的聚合物或疏水性材料，例如乳液、離子交換樹脂、微溶聚合物或微溶鹽。

【0203】 局部投予

【0204】 局部施用的障礙是表皮的角質層。角質層是由蛋白質、膽固醇、鞘脂、游離脂肪酸及各種其他脂質構成的高度耐受層，包括角質化細胞及活細胞。限制化合物穿過角質層的滲透速率(通量)的因素之一為可加載或施用於皮膚表面上的活性物質的量。每單位皮膚面積施用的活性物質的量越大，皮膚表面和皮膚下層之間的濃度梯度越大，且活性物質通過皮膚的擴散力越大。因此，含有更高濃度活性物質的調配物比具有較低活性物質濃度的調配物更可能導致活性物質穿透皮膚，所有其他物質亦同。

【0205】 適於局部投予的調配物包括但不限於液體或半液體製劑，如擦劑、洗劑、水包油或油包水乳劑(例如霜劑、軟膏劑或膏劑)及溶液或懸浮液。儘管活性成分的濃度可與活性成分在溶劑中的溶解度的極限一樣高，但局部施用的製劑可例如包含約 1%至約 10% (w/w)的活性成分。用於局部投予的調配物可進一步包含一或多種本文所述的額外的成分。

【0206】 可使用滲透增強劑，這些材料增加藥物穿透皮膚的速度。本技術領域中典型增強劑包括乙醇、甘油單月桂酸酯、聚乙二醇單月桂酸酯(PGML)、二甲基亞碸等。其他增強劑包括油酸、油醇、乙氧基二乙二醇、月桂氮酮(laurocapram)、烷羧酸、二甲基亞碸、極性脂質或N-甲基-2-吡咯烷酮。

【0207】 用於局部遞送一些本發明組成物的一種可接受的媒劑可包含微脂體。微脂體的組成及其用途在本領域是已知的(即美國專利號

6,323,219)。

【0208】 在替代的實施方式中，局部活性醫藥組成物可選擇地與其它成分組合，例如佐劑、抗氧化劑、螯合劑、界面活性劑、發泡劑、濕潤劑、乳化劑、增黏劑、緩衝劑、防腐劑等。在其他實施方式中，組成物中包括滲透或穿透促進劑，且相對於缺乏滲透促進劑的組成物，其有效改善活性成分進入並穿過角質層的經皮穿透。各種穿透促進劑為本領域熟悉技術者已知的，包括油酸、油醇、乙氧基二乙二醇、月桂氮酮、烯基羧酸、二甲基亞碸、極性脂質或 N-甲基-2-吡咯烷酮。在另一方面，該組成物可進一步包含增溶劑，其功能是增加角質層結構的紊亂，因此可允許增加穿過角質層的運輸。本領域熟悉技術者已知的各種增溶劑如異丙醇、丙二醇或二甲苯磺酸鈉。

【0209】 局部活性醫藥組成物應以有效影響所需變化的量來施用。如本文所使用，「有效量」應指足以覆蓋需要改變的皮膚表面區域的量。活性化合物應以組成物的重量體積約 0.0001%至約 15%的量存在；例如，其應以組成物的約 0.0005%至約 5%的量存在；例如其應以組成物的約 0.001%至約 1%的量存在。該化合物可為合成的或天然衍生的。

【0210】 口頰投予

【0211】 本發明的醫藥組成物可適於口腔投予的調配物來製備、包裝或銷售。該調配物可例如為使用習知方法所製成的錠劑或菱形錠的形式，並且可以含有例如 0.1%至 20% (w/w)的活性成分，其餘包含可經口溶解或可降解的組成物及可選擇地一或多種本文所述的額外的成分。或者，適用於口腔投與的調配物可包含含有活性成分的粉末或霧化或噴霧化溶液或懸浮液。此類粉末、霧化或噴霧化調配物在分散時可具有約 0.1 至約 200 奈米的平均顆粒或液滴尺寸，並可進一步包含一或多種本文所述的額外的成分。本文所述之調配物的實例並非全面的，且應理解的是，本發明包括本文中未描述但是為本領域熟知技術者所知的這些及其他調配物的額外的改良。

【0212】 直腸投予

【0213】 本發明的醫藥組成物可以適於直腸投予的調配物來製備、包裝或銷售。此類組成物可例如為栓劑、保留灌腸製劑及用於直腸或結腸灌洗的溶液的形式。

【0214】 栓劑可透過將活性成分與非刺激性的醫藥上可接受的賦形劑組合而製得，該賦形劑在通常室溫(即約 20℃)下為固體且在受試者的直腸溫度下為液體(即在健康人類約 37℃)。適合的醫藥上可接受的賦形劑包括但不限於可可脂、聚乙二醇及各種甘油酯。栓劑調配物可進一步包含各種額外的成分，包括但不限於抗氧化劑及防腐劑。

【0215】 保留灌腸製劑或用於直腸或結腸灌洗的溶液可藉由將活性成分與醫藥上可接受的液體載劑組合來製備。如技術中所熟知的，灌腸製劑可使用並可以包裝在適用於受試者的直腸解剖學的遞送裝置中。灌腸製劑可以進一步包含各種額外的成分，包括但不限於抗氧化劑及防腐劑。

【0216】 額外的給藥形式

【0217】 本發明的額外的劑型包括如下列文獻所述的劑型：美國專利號 6,340,475、6,488,962、6,451,808、5,972,389、5,582,837 及 5,007,790。本發明的額外劑型亦包括如下列中所述的劑型：美國專利申請號 20030147952、20030104062、20030104053、20030044466、20030039688 及 20020051820。本發明的額外劑型亦包括下列中所述的劑型：國際專利申請號 WO 03/35041、WO 03/35040、WO 03/35029、WO 03/35177、WO 03/35039、WO 02/96404、WO 02/32416、WO 01/97783、WO 01/56544、WO 01/32217、WO 98/55107、WO 98/11879、WO 97/47285、WO 93/18755 及 WO 90/11757。

【0218】 **控制釋放調配物及藥物遞送系統：**

【0219】 在某些實施方式中，本發明的組成物及/或調配物可為短期、快速補充及受控制的，例如緩釋，延遲釋放及脈衝釋放調配物，但

不以此為限。

【0220】 術語「持續釋放」以其習知含義使用，係指在延長的時間區段內提供逐漸釋放的藥物的藥物調配物，且雖非必要，但可在延長的時間區段期間造成藥物在血中濃度基本上恆定。這段時間可長達一個月或更長時間，且其應比以推注形式投予相同量之藥劑更長的釋放。

【0221】 為了持續釋放，該化合物可與提供持續釋放性質於化合物的適當聚合物或疏水性材料配製。因此，用於本發明方法的化合物可以微粒的形式投予，例如藉由注射或藉由植入晶片(wafers)或盤(discs)的形式投予。

【0222】 在本發明的在某些實施方式中，將可用於本發明的化合物單獨或與另一種藥劑組合，使用緩釋調配物投予至受試者。

【0223】 術語延遲釋放在本文中以其習知含義使用，係指在藥物投予後延遲一段時間後才提供藥物的初始釋放的藥物調配物，且雖非必要，但包括約 10 分鐘至最多約 12 個小時的延遲。

【0224】 術語搏動式釋放(pulsatile release)在本文中以其習知含義使用，係指一種提供藥物釋放以便在藥物投予後產生藥物的脈衝式血漿輪廓的藥物調配物。

【0225】 術語立即釋放以其習知含義使用，係指在藥物投予後立即提供藥物釋放的藥物調配物。

【0226】 如本文所使用，短期係指直至藥物施用後且包括約 8 小時、約 7 小時、約 6 小時、約 5 小時、約 4 小時、約 3 小時、約 2 小時、約 1 小時、約 40 分鐘、約 20 分鐘或約 10 分鐘，以及其任何、全部，或部分增加量。

【0227】 如本文所使用，快速補償是指直至藥物施用後且包括約 8 小時、約 7 小時、約 6 小時、約 5 小時、約 4 小時、約 3 小時、約 2 小時、約 1 小時、約 40 分鐘、約 20 分鐘或約 10 分鐘，以及其任何、全部或部分增加量。

【0228】 本領域熟悉技術者將了解，或使用不多於常規實驗就能確

定本文所述的特定程序、實施方式、申請專利範圍及實施例的許多等效物。此類等效物被認為在本發明的範圍內，並由本文後附之申請專利範圍所涵蓋。例如，應當理解的是，包括但不限於反應時間、反應大小/體積及實驗試劑(例如溶劑、催化劑)、壓力、氣壓條件(例如氮氣壓)及還原/氧化劑等的反應條件之修正與經技術領域認可的替代物及使用不超過常規的實驗皆在本申請案的範圍內。

【0229】 應理解的是，無論在本文何處提供之數值和範圍，該範圍形式的描述僅僅是為了方便及簡潔，而不應被解釋為對本發明範圍的限制。因此，該數值及範圍所涵蓋的所有數值及範圍都被包括在本發明的範圍內。此外，落入這些範圍內的所有數值以及數值範圍的上限或下限亦被本申請案所預期。範圍的描述應被認為是具體揭示所有可能的子範圍及在該範圍內的個別數值，在適當時，數值的部分整數亦包含在範圍內。例如，從 1 到 6 之範圍的描述應被認為已具體揭示子範圍，例如 1 至 3、1 至 4、1 至 5、2 至 4、2 至 6、從 3 至 6 等，以及在該範圍內的個別數字，例如 1、2、2.7、3、4、5、5.3 及 6，無論範圍的寬度如何皆適用。

【0230】 以下實施例進一步說明本發明的各態樣。然而，其並非為對於本文所述之本發明的教示或揭示內容的限制。

【0231】 實施例

【0232】 本發明現以參照下列實施例敘述，這些實施例僅用於說明之目的，且本發明不受這些實施例之限制，而是涵蓋因本文所提供之教示而顯見的所有變化。

【0233】 **材料與方法**

【0234】 以下程序可用於評估及選擇抑制 B 型肝炎病毒感染的化合物。

【0235】 **以 HBV rcDNA 之 bDNA 定量檢測的 HepDE19 分析：**

【0236】 HepDE19 細胞培養系統為一種 HepG2 (人類肝癌)衍生細胞株，其以四環素(Tet)調控的方式支持 HBV DNA 複製及 cccDNA

的形成，並依據 cccDNA 的產生和維持，產生 HBV rcDNA 及可檢測的報導子分子(Guo, *et al.*,2007, J. Virol. 81:12472-12484)。

【0237】 將 HepDE19 (50,000 cells/well)平板培養於 96 孔膠原塗佈組織培養處理的微滴定盤之 DMEM/F12 培養液中，該培養液補充 10%胎牛血清、1%青黴素-鏈黴素和 1μg/ mL 四環素，並在 37°C 及 5% CO_2 的潮濕培養箱中培養隔夜。次日，將細胞轉換至不含四環素的新鮮培養基中，並在 37°C 及 5% CO_2 培養 4 小時。以含化合物之新鮮無 Tet 的培養基處理細胞，化合物的濃度從 25 μM 開始，一式兩份，以½ log、8 點的順序滴定，分析中的最終 DMSO 濃度為 0.5%，將平盤在 37°C 及 5% CO_2 的濕潤培養箱中培養 7 天。培養 7 天後，使用 Quantigene 2.0 bDNA 分析套組(Affymetrix, Santa Clara, CA)與 HBV 特定定制探針組及製造商的說明書，測量在經抑製劑處理的孔中的 rcDNA 水平。同時，使用複製平盤評估化合物對細胞活力的影響，以 5,000 細胞/孔的密度平鋪並培養 4 天，根據製造商的說明，使用細胞滴定度 glo 試劑(CTG；Promega Corporation, Madison, WI)確定 ATP 含量，以衡量細胞活力。使用 Victor 螢光平盤讀取機(PerkinElmer Model 1420 Multilabel counter)讀取平盤，且將各孔所產生之相對螢光單位(RLU)資料計算成未處理對照組孔的抑制%，並使用 XL-Fit 模組在 Microsoft Excel 中使用四參數曲線擬合計算法(4-parameter curve fitting algorithm)分析以決定 EC_{50} 及 EC_{90} (bDNA)與決定 CC_{50} (CTG)值。

【0238】 **LCMS 法:**

【0239】 **LCMS 法 A**：Waters Acquity UPLC 系統，使用 Waters Acquity UPLC BEH C18，1.7 μm，50 x 2.1 mm 管柱，以 2-98% CH_3CN/H_2O (0.05% TFA)之乙腈系水溶液的溶劑梯度，9.5 分鐘操作期間，流速 = 0.8 mL/分鐘。

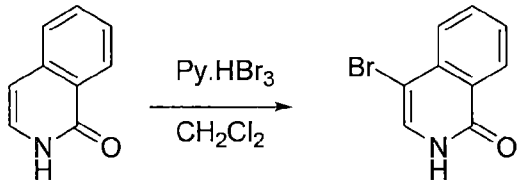
【0240】 **LCMS 法 B**：Shimadzu UFLC 系統，使用 ACE UltraCore Super PhenylHexyl，2.5 μm，50 x 2.1 mm 管柱，以 5-100%

CH_3CN/H_2O (0.05%甲酸)之乙腈系水溶液的溶劑梯度，4.0 分鐘操作期間，隨後保持在 100% CH_3CN (0.05%甲酸)另 1 分鐘，流速 = 1.0 mL/分鐘。

【0241】 如本文所述，「鏡像異構物 I」或「非鏡像異構物 I」係指在針對本文其他地方所提供的實施例詳述的特定掌性分析條件下，從掌性管柱中洗提出的第一鏡像異構物或非鏡像異構物；而「鏡像異構物 II」或「非鏡像異構物 II」係指在針對本文其他地方所提供的實施例詳述的特定掌性分析條件下，從掌性管柱中洗提出的第二鏡像異構物或非鏡像異構物。這種命名法並非暗示或賦予這些化合物任何特定的相對和/或絕對構型。

【0242】 **實施例 1：化合物**

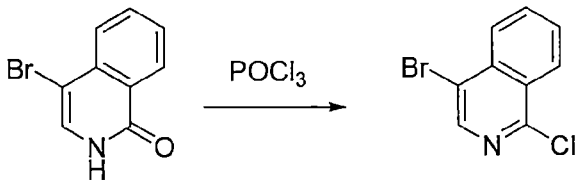
【0243】 **4-溴異喹啉-1(2*H*)-酮(IIIa)**



IIa **IIIa**

【0244】 在含100.0 g (690 mmol, 1.0 eq.)異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIa**)之2 L 二氯甲烷溶液中，於室溫添加225 g (703 mmol, 1.02 eq.)三溴化吡啶鎓，並將混合物於室溫攪拌3小時。然後過濾混合物，並將濾液以飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，過濾收集沉澱固體，以4 x 500 mL水、2 x 400 mL石油醚洗滌，然後在高真空下乾燥，以提供130 g (583 mmol, 84%)之4-溴異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIa**)。LCMS：*m/z* 實測值223.9/225.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.52 (bs, 1H), 8.43 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.41 (s, 1H)。

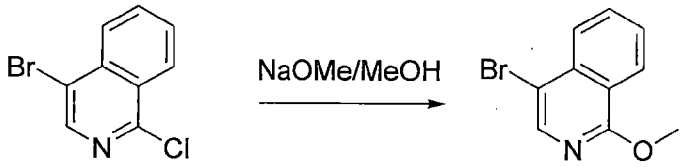
【0245】 **4-溴-1-氯異喹啉**



IIIa

【0246】 將含100.0 g (447 mmol, 1.0 eq.) 4-溴異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIa**)之250 mL氧氯化磷溶液於100°C加熱3小時。使混合物冷卻至室溫，並將揮發物在減壓下蒸發。將殘餘物懸浮於1 L之冰冷水中並攪拌10分鐘。過濾收集沉澱固體，以500 mL水及500 mL石油醚洗滌，並在高真空下乾燥以提供96.0 g (397 mmol, 88%) 4-溴-1-氯異喹啉。LCMS：*m/z*實測值241.9/243.9；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H)。

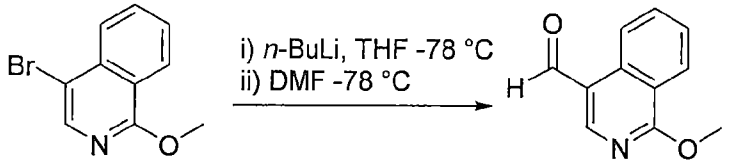
【0247】 **4-溴-1-甲氧基異喹啉(IVa)**



IVa

【0248】 在含96.0 g (397 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-1-氯異喹啉之750 mL甲醇溶液中，在約30分鐘期間於0°C逐份添加32.1 g (1.19 mol, 4.0 eq.)甲醇鈉，然後將混合物於回流加熱16小時。使混合物冷卻至室溫，並在真空中去除溶劑，將殘餘物懸浮於2 L冰冷水並攪拌10分鐘。過濾收集沉澱固體，以2 x 500 mL水洗滌並在高真空下乾燥，提供78 g (329 mmol, 82%) 4-溴-1-甲氧基異喹啉(**IVa**)。LCMS：*m/z*實測值237.9/239.9 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.24-8.26 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.76-7.95 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 4.11 (s, 3H)。

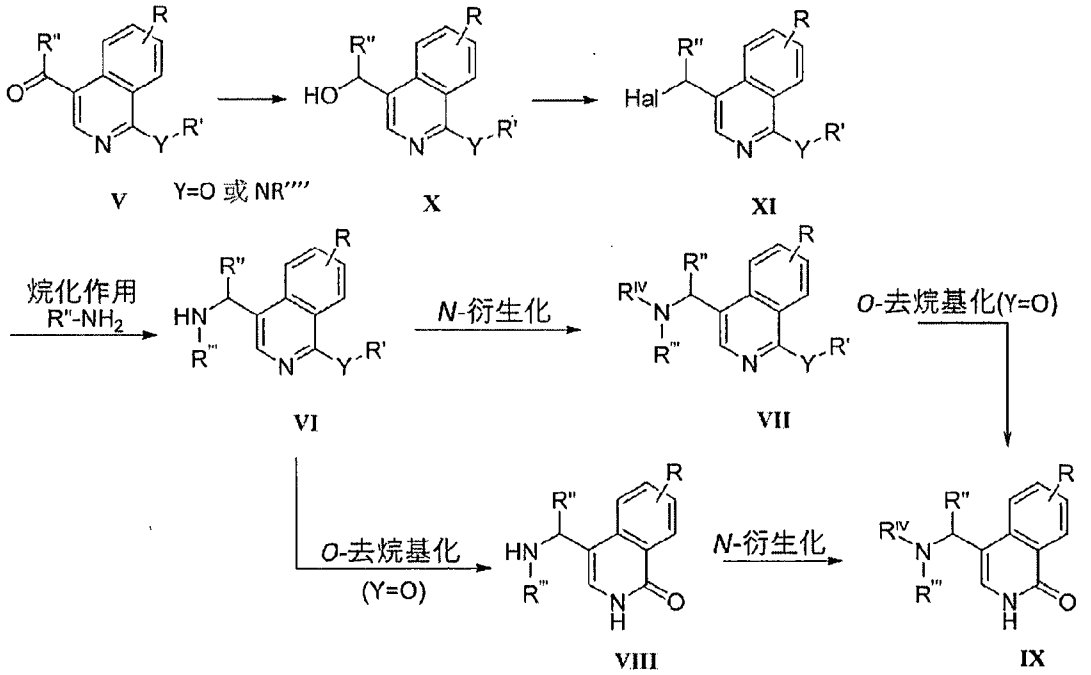
【0249】 **1-甲氧基異喹啉-4-甲醛 (Va)**



IVa **Va**

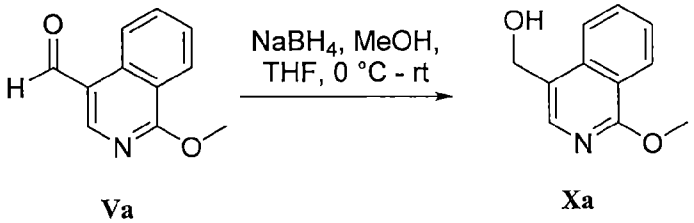
【0250】 在含5.0 g (21.0 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-1-甲氧基異喹啉(**IVa**)之50 mL無水THF溶液中，於-78°C在氮氣壓下添加26 mL (42.0 mmol, 2.0 eq.) 1.6M *n*-BuLi之己烷溶液，將混合物於-78°C攪拌1小

時，然後添加6.8 mL (98.5 mmol, 4.7 eq.)無水DMF，將混合物於-78°C另攪拌1.5小時，然後藉由添加50 mL飽和氯化銨溶液終止反應。混合物以500 mL乙酸乙酯稀釋並分離各層。有機相以200 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以0-30%乙酸乙酯/己烷線性梯度洗提)，提供2.5 g (13.4 mmol, 64%) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛 (**Va**)。LCMS：*m/z*實測值188.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.16 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.82-7.99 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 4.24 (s, 3H)。以上詳細的反應以5克的規模多批次進行，結果一致。



流程3

【0251】 **(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲醇 (Xa)**

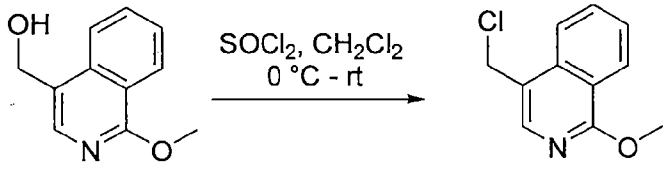


Va **Xa**

【0252】 在含 1.0 g (5.35 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛

(**Va**)之 20 mL 1:1 (*v*/*v*) MeOH:THF 溶液中，於 0°C 添加 0.61 g (16.04 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑，並將殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-20%乙酸乙酯/己烷之線性梯度洗提)，提供 0.60 g (3.17 mmol, 59%) (1-甲氧基異喹啉-4-基)甲醇 (**Xa**)。LCMS：*m/z* 實測值 190.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.29 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.11 (s, 3H)。

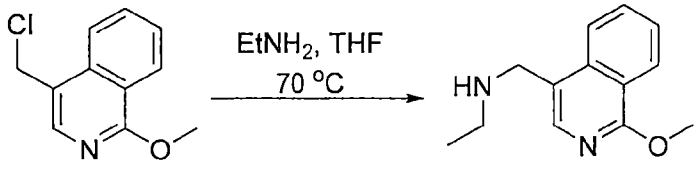
【0253】 **4-(氯甲基)-1-甲氧基異喹啉 (XIa)**



Xa **XIa**

【0254】 在含 0.6 g (3.17 mmol, 1.0 eq.) (1-甲氧基異喹啉-4-基)甲醇(**Xa**)之 6 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 0.4 mL (6.34 mmol, 2.0 eq.)亞硫醯氯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 3 小時。在真空中去除揮發物，並將殘餘物在高真空下乾燥，提供 0.7 g 4-(氯甲基)-1-甲氧基異喹啉(**XIa**)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.23-8.26 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.61-7.72 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)。

【0255】 ***N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙胺 (VIa)**

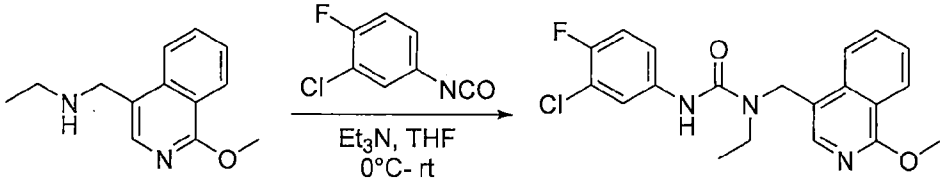


XIa **VIa**

【0256】 在含 0.7 g (3.4 mmol, 1.0 eq.) 4-(氯甲基)-1-甲氧基異喹啉(**XIa**)之壓力容器中，添加 14 mL 2M 乙胺之 THF 溶液。將容器密封並於 70°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，以 20 mL 水稀釋並以 3 x 30 mL 乙酸乙酯萃取。乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.42 g (1.9 mmol, 60%來自 **Xa**) *N*-((1-

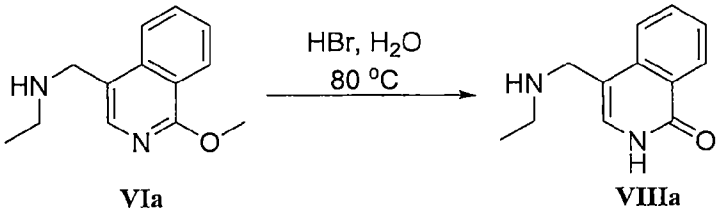
甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙胺 (**VIa**)。LCMS：*m/z* 實測值 217.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.26 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.88 (q, 2H), 1.37 (t, 3H)。

【0257】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 15)**



【0258】 在含 0.3 g (1.38 mmol, 1.0 eq.) *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙胺(**VIa**)之 10 mL THF 溶液中，於°C 添加 0.38 mL (2.77 mmol, 2.0 eq.)三甲基胺，之後添加 0.24 g (1.38 mmol, 1.0 eq.) 4-氟-3-氯-苯基異氰酸酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 6 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再溶於 50 mL 二氯甲烷。有機溶液以 20 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物藉由半製備性-HPLC 純化，提供 90 mg (0.23 mmol) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **15**)。LCMS：*m/z* 實測值 388.2/390.2 $[M+H]^+$, RT = 5.09 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.28-7.33 (dd, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.22-3.27 (q, 2H), 0.99-1.03 (t, 3H)。

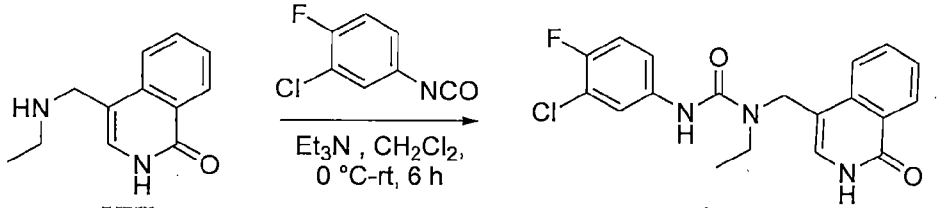
【0259】 **4-((乙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIa)**



【0260】 將含 0.42 g (1.9 mmol, 1.0 eq.) *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-

基)甲基)乙胺(**VIa**)之 4.2 mL 47% 氫溴酸水溶液於 80°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，提供粗製 4-((乙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIa**)，其無需進一步純化直接用於下一步驟。LCMS：*m/z* 實測值 203.1 $[M+H]^+$。

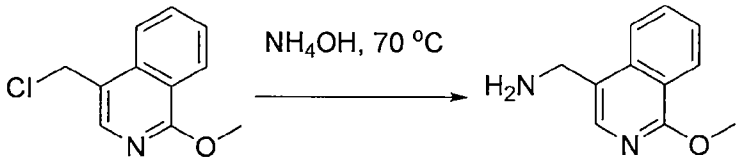
【0261】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 9)**



VIIIa **9**

【0262】 在含如本文他處所詳述之粗製 **VIIIa** 之 20 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 1.17 mL (8.43 mmol)三甲基胺，之後添加 0.18 g (1.05 mmol)4-氟-3-氯-苯基異氰酸酯。使混合物溫熱至室溫並攪拌 6 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再溶於 50 mL 二氯甲烷，有機溶液以 20 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以半製備性-HPLC 純化，提供 75 mg (0.20 mmol, 20%來自 **VIa**) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 9**)。LCMS：*m/z* 實測值 374.3/376.3 $[M+H]^+$, RT = 3.91 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.22 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.08-7.82 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.28-7.32 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.30 (t, 2H), 0.99-1.02 (t, 3H)。

【0263】 **(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲胺 (VIh)**

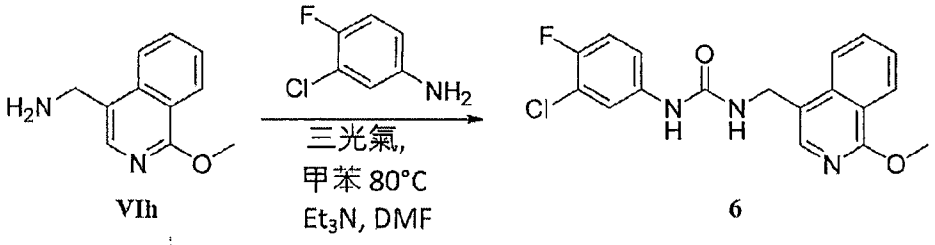


XIa **VIh**

【0264】 將含 0.38 g (1.8 mmol, 1.0 eq.) 4-(氯甲基)-1-甲氧基異喹啉(**XIa**)之 10 mL 35%氨溶液於 70°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻

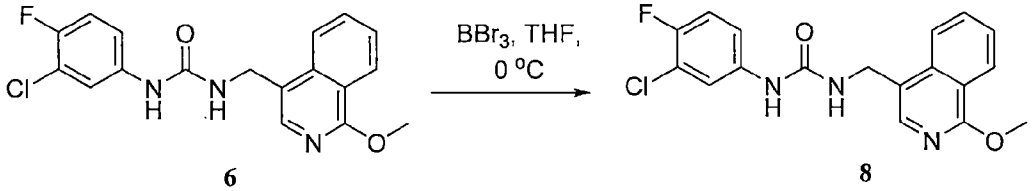
至室溫並在真空中去除揮發物，提供 0.35 g 粗製(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲胺(**VIh**)，其直接使用於下一合成步驟。

【0265】 **1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 6)**



【0266】 在含 0.33 g (2.23 mmol, 1.2 eq.) 3-氯-4-氟苯胺之 10 mL 甲苯溶液中，添加 0.45 g (1.53 mmol, 0.8 eq.)三光氣，並將混合物於 80°C 加熱 4 小時。使混合物冷卻至室溫，然後添加至預冷的 0°C 含 0.35 g 粗製(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲胺(**VIh**)及 0.78 mL (5.58 mmol, 3.0 eq.)三乙胺之 10 mL DMF 溶液，使所產生的混合物溫熱至室溫並攪拌 6 小時。以 20 mL 水終止反應並以 3 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 10 mL 飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由半製備性 HPLC 純化，提供 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **6**)。LCMS：*m/z* 實測值 360.0/362.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 1H NMR：9.00 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.02 (bs, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.05 (s, 3H)。

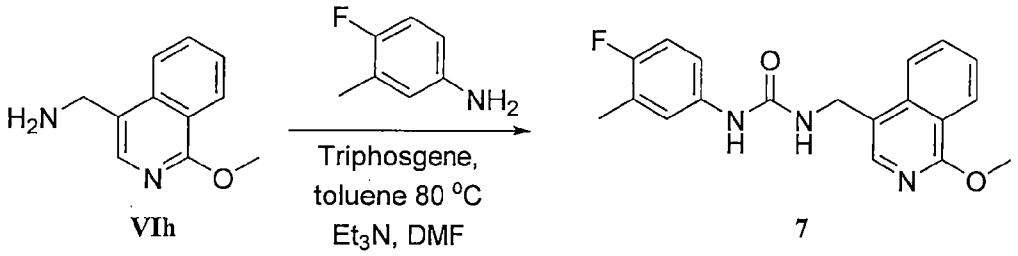
【0267】 **1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 8)**



【0268】 在含 0.06 g (0.17 mmol, 1.0 eq.) 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **6**)之 5 mL 無水 THF 溶

液中，於 0°C 添加 0.10 g (0.42 mmol, 2.5 eq.)三溴化硼，使混合物溫熱至室溫，然後於 70°C 加熱 12 小時。然後使混合物冷卻至室溫並藉由添加 5 mL 冰水終止反應。混合物以 3 x 20 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以含 0-10%甲醇之二氯甲烷的線性梯度洗提)，提供 0.04 g (0.12 mmol, 70%) 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 8**)。LCMS：*m/z* 實測值 346.0/348.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ ^1H NMR：11.23 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.74-7.81(m, 3H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.36 (d, 2H)。

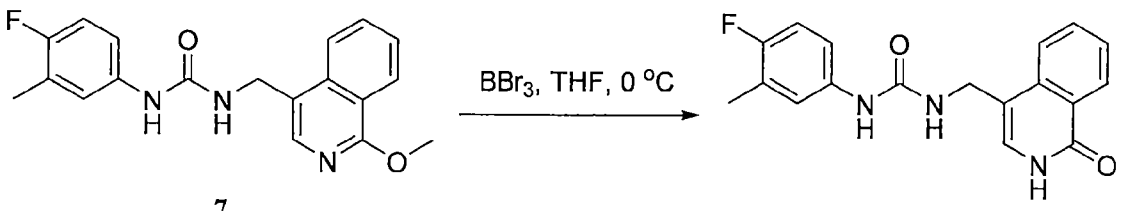
【0269】 **1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 7)**



VIh **7**

【0270】 以上述相似之方式，自 3-甲基-4-氟苯胺及(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲胺(**VIh**)合成 1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 7**)。LCMS：*m/z* 實測值 340.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ^1H NMR 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.17 (d, 3H)。

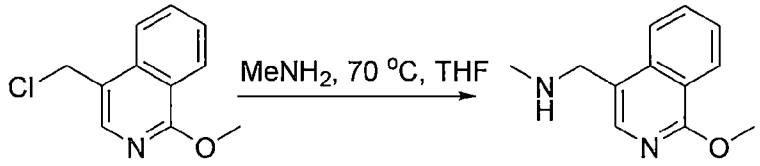
【0271】 **1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 4)**



7 **4**

【0272】 以上述相似之方式，自 1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 7**)及三溴化硼合成 1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 4**)。LCMS：*m/z* 實測值 326.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H NMR 11.21 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.36 (d, 2H), 2.17 (d, 3H)。

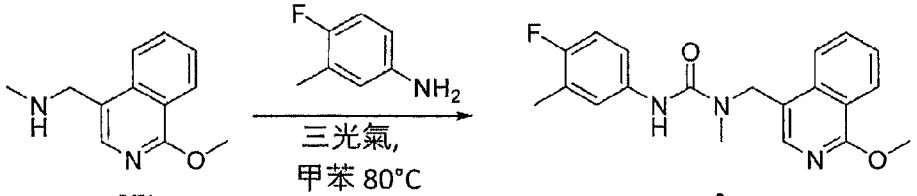
【0273】 **1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-甲基甲胺 (VIi)**



XIa **VIi**

【0274】 在含 0.50 g (2.4 mmol, 1.0 eq.) 4-(氯甲基)-1-甲氧基異喹啉(**XIa**)之 10 mL THF 溶液的密封試管中，添加 4.8 mL (9.6 mmol, 4.0 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 70°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除揮發物，所產生的固體以 10 mL 二乙醚洗滌，並在高真空下乾燥，提供 0.30 g (1.5 mmol, 63%) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-甲基甲胺(**VIi**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.29 (d, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

【0275】 **3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(化合物 3)**

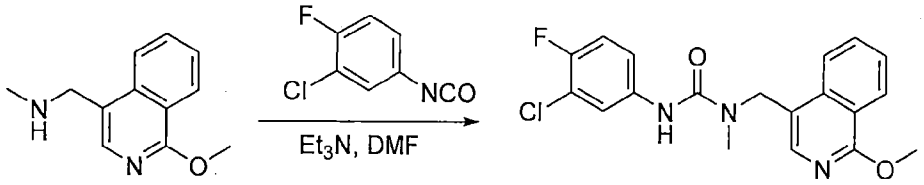


VIi **3**

【0276】 以上述相似之方式，自 3-甲基-4-氟苯胺及 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-甲基甲胺(**VIi**)合成 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(**化合物 3**)。LCMS：*m/z* 實測值 354.3

$[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.19 (d, 3H)。

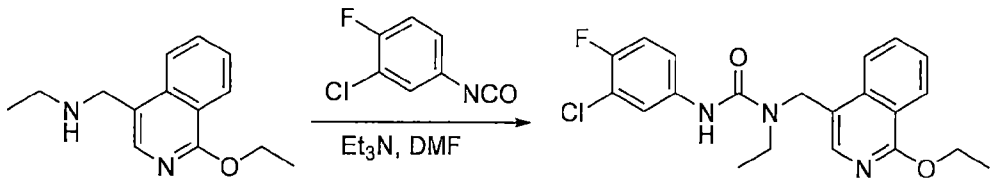
【0277】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(化合物 2)**



VIi **2**

【0278】 在含 0.05 g (0.24 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-甲基甲胺(**VIi**)之 5 mL DMF 溶液中，添加 0.1 mL (0.74 mmol, 3.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.05 g (0.29 mmol, 1.2 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將混合物以 10 mL 水稀釋並以 3 x 15 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 10 mL 飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物藉由半製備性 HPLC 純化，提供 0.04 g (0.11 mmol, 46%) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(化合物 **2**)。LCMS：*m/z* 實測值 374.2/376.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.46-7.49 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)。

【0279】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲(化合物 17)**

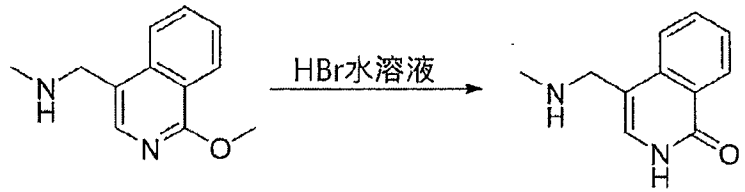


VIj **17**

【0280】 以上述相似之方式，自 *N*-((1-乙氧基異喹啉-4-基)甲基)

乙胺(**VIj**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(化合物 **17**)。LCMS：*m/z* 實測值 402.2/404.2 $[M+H]^+$, RT = 5.40 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.23-8.25 (d, 1H), 8.05-8.08 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.64-7.68 (t, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.28-7.33 (t, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.49-4.54 (q, 2H), 3.27-3.32 (q, 2H), 1.42-1.45 (t, 3H), 0.968-1.02 (t, 3H)。

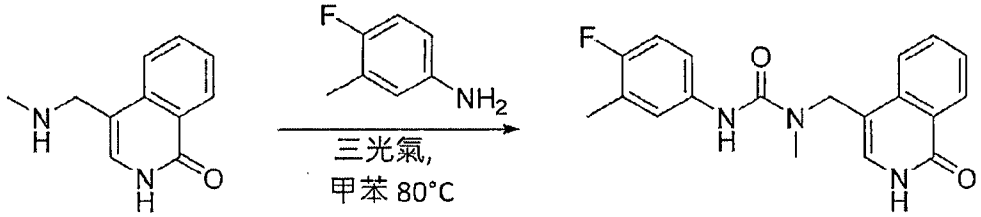
【0281】 **4-((甲基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIaf)**



VIi **VIIIaf**

【0282】 將含 0.45 g (2.2 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-甲基甲胺(**VIi**)之 5 mL 47% HBr 水溶液於 80°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑。殘餘物以二乙醚研製並在高真空下乾燥，提供 0.35 g (1.9 mmol, 84%) 4-((甲基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIaf**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.30 (t, 2H), 2.61 (d, 3H)。

【0283】 **3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 5)**

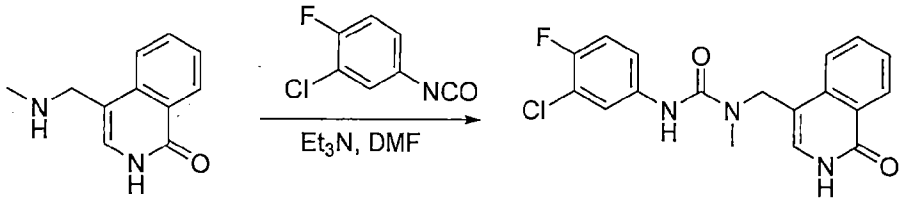


VIIIaf **5**

【0284】 以上述相似之方式，自 3-甲基-4-氟苯胺及 4-((甲基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIaf**)合成 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **5**)。LCMS：*m/z* 實測值 340.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (d,

1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.19 (d, 3H)。

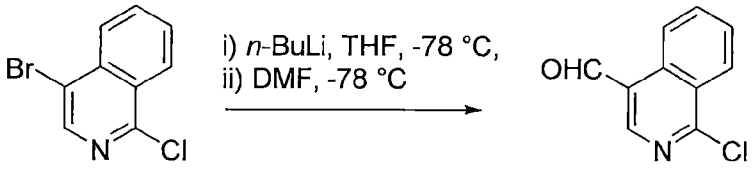
【0285】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 1)**



VIIIaf **1**

【0286】 以上述相似之方式，自 4-((甲基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIaf**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **1**)。LCMS：*m/z* 實測值 360.0/362.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (1H, d), 8.56 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.85 (s, 3H)。

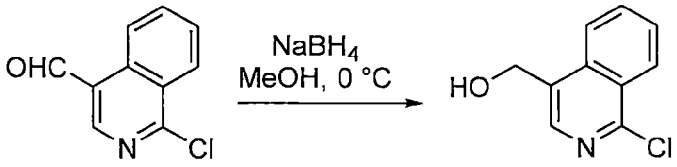
【0287】 **1-氯異喹啉-4-甲醛**



【0288】 在含 3.0 g (12.5 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-1-氯異喹啉之 30 mL 無水 THF 溶液中，於-78°C 在氮氣壓下添加 15.5 mL (24.8 mmol, 2.0 eq.) 1.6M 正丁基鋰之己烷溶液，將混合物於-78°C 攪拌 30 分鐘，並添加 3.62 g (49.6 mmol, 4.0 eq.)無水 DMF。於-78°C 持續攪拌 1 小時，並以 50 mL 飽和氯化銨溶液終止反應，所產生之溶液以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-18%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 1.3 g (6.80 mmol, 55%) 1-氯異喹啉-4-甲醛，LCMS：*m/z* 實測值 191.9/193.9 $[M+H]^+$；

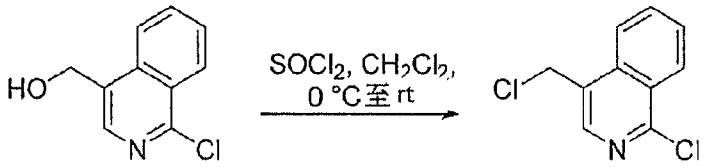
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (s, 1H), 9.25-9.27 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H)。

【0289】 **(1-氯異喹啉-4-基)甲醇**



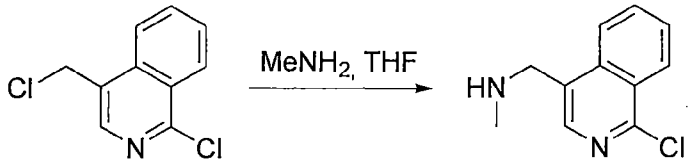
【0290】 在含 1.3 g (6.80 mmol, 1.0 eq.) 1-氯異喹啉-4-甲醛之 13 mL 甲醇溶液中，於 0°C 添加 0.26 g (6.80 mmol, 1.0 eq.)硼氫化鈉，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再懸浮於 50 mL 水中並以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 1.3 g (6.71 mmol, 98%) (1-氯異喹啉-4-基)甲醇。LCMS：*m/z* 實測值 194.2/196.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.70-7.71 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.96 (bs, 1H)。

【0291】 **1-氯-4-(氯甲基)異喹啉**



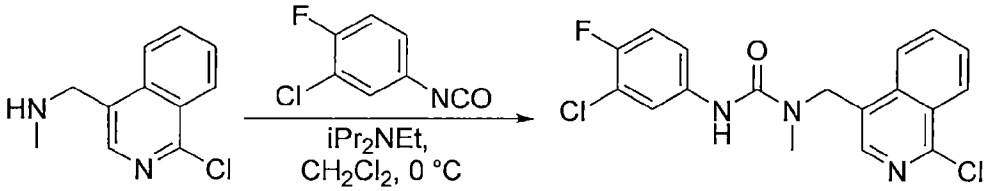
【0292】 在含 1.3 g (6.73 mmol, 1.0 eq.) (1-氯異喹啉-4-基)甲醇之 13 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 4.1 g (33.67 mmol, 5.0 eq.) 亞硫醯氯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由緩慢添加 20 mL 水終止反應，並以 3 x 30 mL 二氯甲烷萃取。將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 1.3 g (6.13 mmol, 91%) 1-氯-4-(氯甲基)異喹啉。LCMS：*m/z* 實測值 212.3/214.3/216.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 4.96 (s, 2H)。

【0293】 **1-(1-氯異喹啉-4-基)-*N*-甲基甲胺**



【0294】 在含 1.1 g (5.19 mmol, 1.0 eq.) 1-氯-4-(氯甲基)異喹啉之 11 mL THF 溶液的密封試管中，添加 7.8 mL (15.6 mmol, 3.0 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，將容器密封，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。在真空中去除揮發物，並將殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以含 0-10% 甲醇之二氯甲烷的線性梯度洗提)，提供 0.9 g (4.35 mmol, 84%) 1-(1-氯異喹啉-4-基)-*N*-甲基甲胺。LCMS：*m/z* 實測值 207.2/209.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.69 (bs, 1H)。

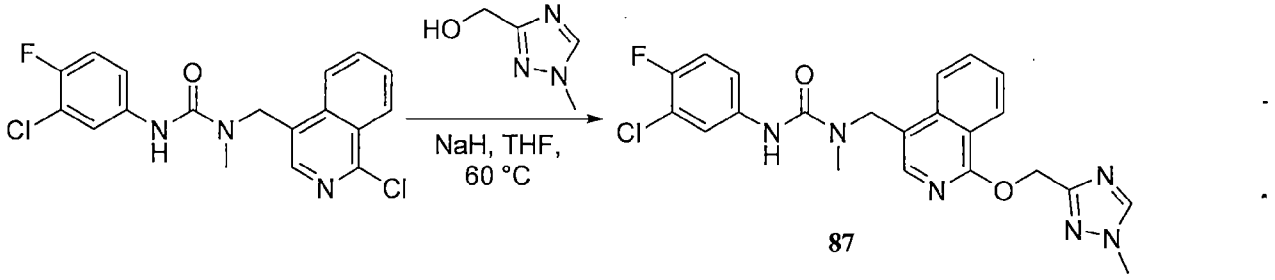
【0295】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲**



【0296】 在含0.8 g (3.88 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-氯異喹啉-4-基)-*N*-甲基甲胺之8 mL 二氯甲烷溶液中，於0°C添加1.51 g (11.65 mmol, 3.0 eq.) *N,N*-二異丙基乙胺，之後添加0.66 g (3.88 mmol, 1.0 eq.) 4-氟-3-氯-苯基異氰酸酯，並將混合物於0°C攪拌1小時。然後將混合物以30 mL水稀釋，並以3 x 40 mL乙酸乙酯萃取。合併的有機萃取物以30 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.6 g (1.58 mmol, 41%) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲。LCMS：*m/z*實測值378.4/380.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.92 (s, 3H)。

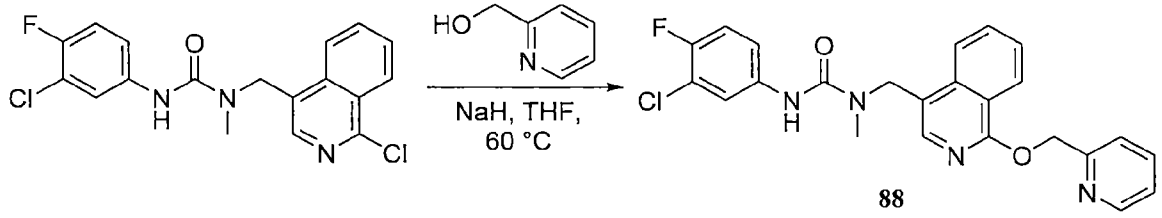
【0297】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三**

唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 87)



【0298】在含0.3 g (0.79 mmol, 1.0 eq.) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲之5 mL無水THF溶液中，在氮氣壓下添加64 mg (1.59 mmol, 2.0 eq.) 60%氫化鈉之礦物油的分散液，之後添加180 mg (1.59 mol, 2.0 eq.) (1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲醇。混合物於60°C加熱8小時，以25 mL冰冷水終止反應，並以3 x 40 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以20 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以含0-10%甲醇之二氯甲烷的線性梯度洗提)，提供0.14 g (0.30 mmol, 38%) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物**87**)。LCMS：*m/z*實測值455.1/457.2 $[M+H]^+$, RT = 5.31分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.89 (s, 3H)。

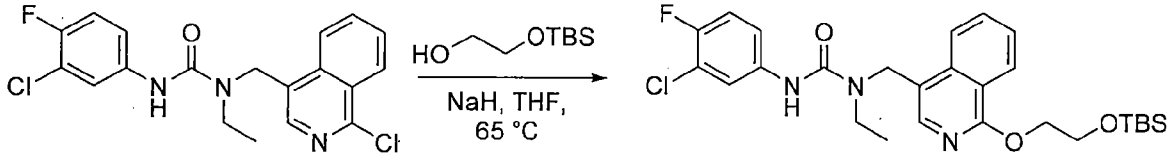
【0299】**3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物88)**



【0300】以上述相似之方式，自3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲及吡啶-2-基甲醇合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物**88**)。LCMS：*m/z*實測值451.1/453.2 $[M+H]^+$, RT = 5.00分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 8.58-8.61 (m, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80-7.87 (m, 3H), 7.69 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.88 (s, 3H)。

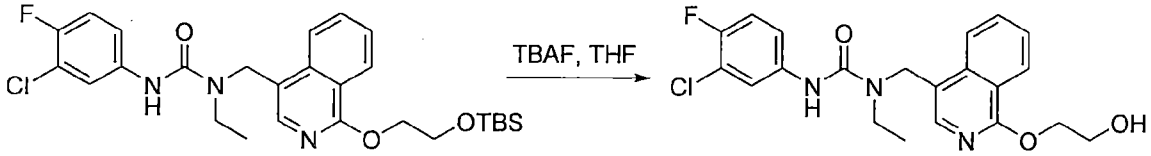
【0301】 **1-((1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲(VIIb)**



VIIb

【0302】 以上述相似之方式，自3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲及2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙-1-醇合成1-((1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲(**VIIb**)。LCMS：*m/z*實測值532.5/534.5 $[M+H]^+$。

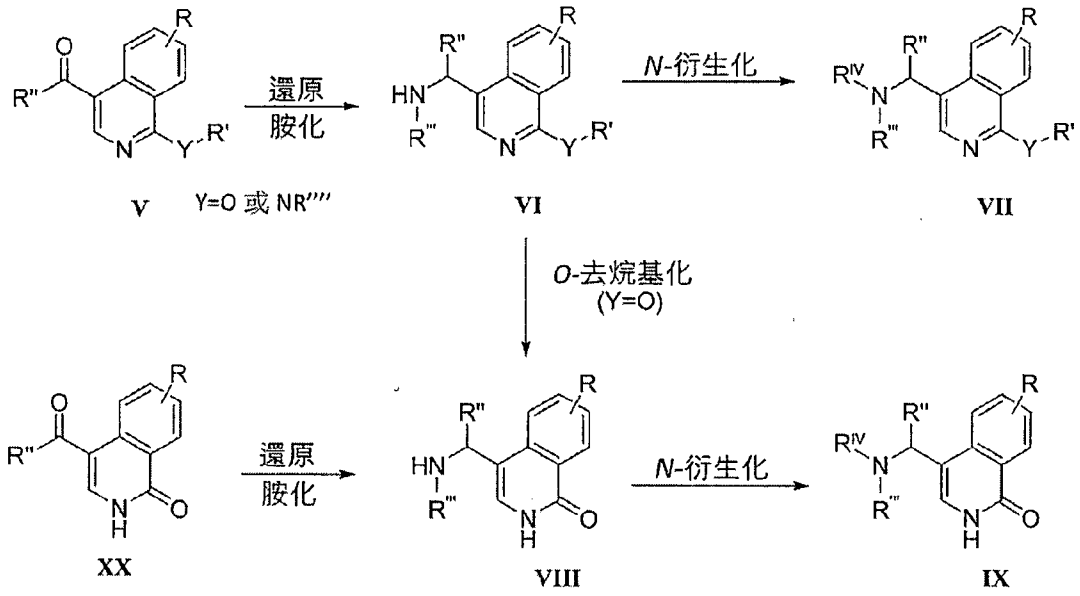
【0303】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羥基乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物29)**



VIIb **29**

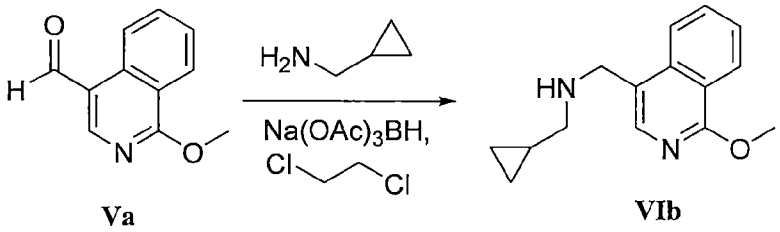
【0304】 在含250 mg 1-((1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲(**VIIb**)之4 mL THF溶液中，添加2.5 mL (2.5 mmol) 1M氟化四正丁基銨之THF溶液，並於室溫攪拌混合物16小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物藉由純化逆相層析(C18，以0-50% [0.1%含甲酸之水]/乙腈線性梯度洗提)，提供45 mg 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羥基乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物**29**)。LCMS：*m/z*實測值418.2/420.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.95 (t, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.83 (q, 2H), 3.29 (q,

2H), 1.01 (t, 3H)。



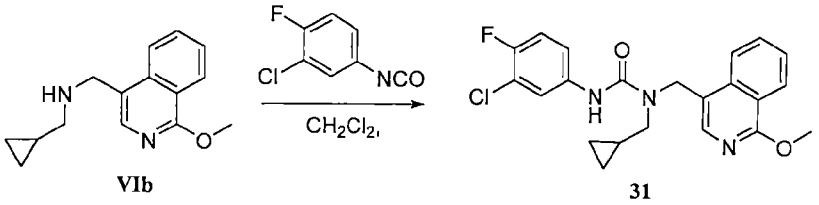
流程 4

【0305】 **1-環丙基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)甲胺 (VIb)**



【0306】 在含 0.10 g (0.52 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛(**Va**)之 3 mL 1,2-二氯乙烷溶液中，添加 0.11 g (1.55 mmol, 3.0 eq.) 環丙基甲胺，將混合物於室溫攪拌 10 分鐘，並添加 0.33 g (1.55 mmol, 3.0 eq.)固體三乙醯氧基硼氫化鈉，然後將混合物於室溫劇烈攪拌 18 小時。然後將混合物以 5 mL 二氯甲烷及 10 mL 飽和碳酸鈉溶液稀釋並劇烈攪拌另 15 分鐘。分離各層，並將水相以 5 mL 二氯甲烷萃取。將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.11 g 粗製 1-環丙基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)甲胺(**VIb**)，其無需進一步純化即可使用。LCMS：*m/z* 實測值 243.2 $[M+H]^+$。

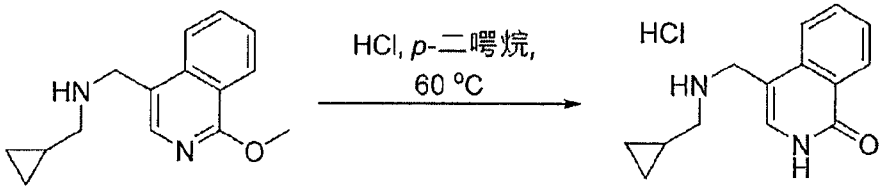
【0307】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 31)**



VIb　　31

【0308】 在含 0.11 g 粗製 *N*-(環丙基甲基)-1-(1-甲氧基-4-異喹啉基)甲胺之 1.5 mL 二氯甲烷溶液中，添加 0.08 g (0.5 mmol) 4-氟-3-氯苯基異氰酸酯，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑，並將殘餘物以快速層析純化(10 分鐘期間以 10-35%乙酸乙酯/己烷之線性梯度洗提)，提供 0.15 g (0.37 mmol, 71% from **Va**) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **31**)。LCMS：*m/z* 實測值 414.1/416.1 $[M+H]^+$, RT = 6.33 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.11-8.37 (m, 1H), 7.94-8.07 (m, 1H), 7.72-7.91 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (d, 3H), 3.18 (d, 2H), 1.02 (td, 1H), 0.27-0.42 (m, 2H), 0.07-0.23 (m, 2H)。

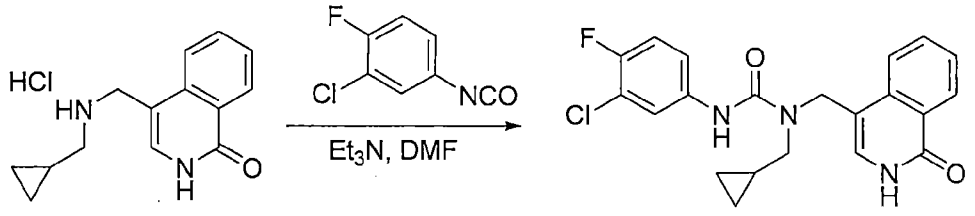
【0309】 **4-(((環丙基甲基)胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(VIIIam)**



VIb　　VIIIam

【0310】 將含 0.25 g (1.03 mmol, 1.0 eq.) 1-環丙基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)甲胺(**VIb**)之 3 mL 含 4M HCl 溶液之 *p*-二噁烷溶液於 60°C 加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 正戊烷研製並在高真空下乾燥，提供 0.25 g (0.94 mmol, 91%) 4-(((環丙基甲基)胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIam**)。LCMS：*m/z* 實測值 229.3 $[M+H]^+$。

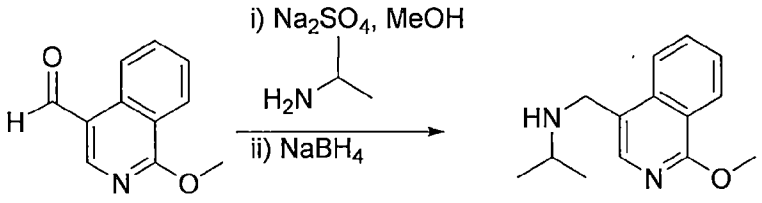
【0311】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 53)**



VIIIam **53**

【0312】 以上述相似之方式，自 4-(((環丙基甲基)胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIam**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **53**)。LCMS：*m/z* 實測值 400.1/402.1 $[M+H]^+$, RT = 4.34 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 1.01-1.07 (m, 1H), 0.36-0.42 (m, 2H), 0.17-0.22 (m, 2H)。

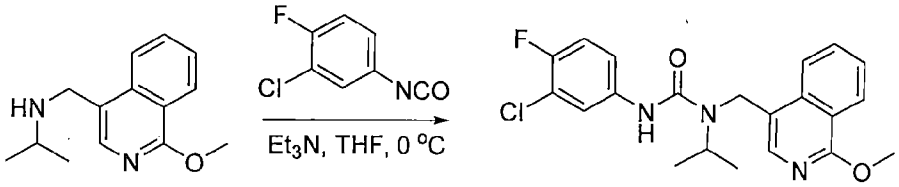
【0313】 ***N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-2-胺 (VIc)**



Va **VIc**

【0314】 在含 2.0 g (10.69 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛(**Va**)之 20 mL 甲醇溶液中，於室溫添加 2 g 固體硫酸鈉及 2.6 mL (32.1 mmol, 3.0 eq.)異丙胺。混合物於室溫攪拌 16 小時，並逐份添加 0.61 g (16.0 mmol, 1.5 eq.)硼氫化鈉。混合物於室溫再攪拌 16 小時，並在真空中去除溶劑。將殘餘物懸浮於 100 mL 冰冷水中並以 3 x 80 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 80 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 1 g 粗製 *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-2-胺(**VIc**)，其無需進一步純化即可使用。LCMS：*m/z* 實測值 231.22 $[M+H]^+$。

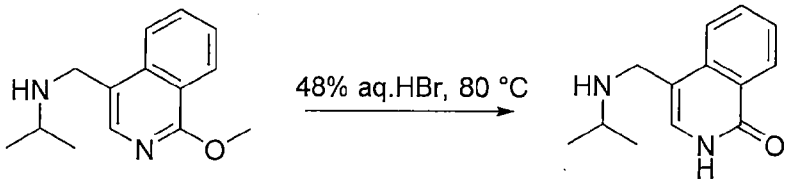
【0315】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 19)**



VIc　　19

【0316】 在含 1 g 粗製 *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-2-胺(**VIc**)之 10 mL THF 溶液中，於 0°C 添加 1.2 mL (8.7 mmol)三甲基胺，之後添加 0.74 g (4.6 mmol) 4-氟-3-氯苯基異氰酸酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再溶於 110 mL 二氯甲烷，有機溶液以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物藉由半製備性 HPLC 純化，提供 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 19**)。LCMS：*m/z* 實測值 402.2/404.2 $[M+H]^+$, RT = 5.18 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.53 (q, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.14 (d, 6H)。

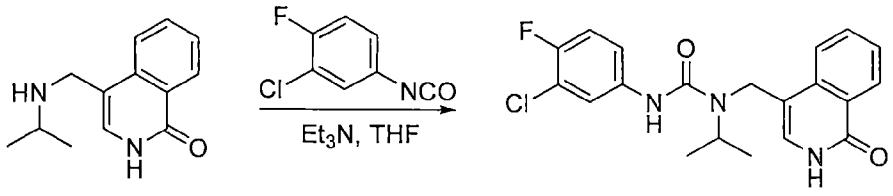
【0317】 **4-((異丙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIc)**



VIc　　VIIIc

【0318】 將含 0.5 g *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-2-胺(**VIc**)之 5 mL 48%水性氫溴酸懸浮液於 80°C 加熱 4 小時。使混合物冷卻至室溫並在減壓下蒸發，提供 0.55 g 粗製 4-((異丙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIc**)，其無需進一步純化即可使用。LCMS：*m/z* 實測值 217.19 $[M+H]^+$。

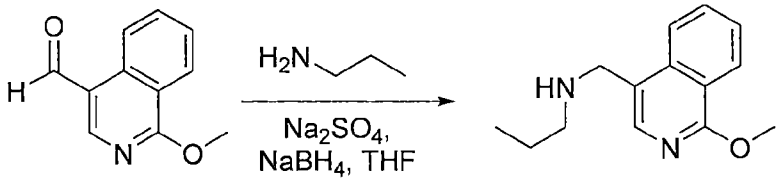
【0319】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 26)**



VIIIc **26**

【0320】 在含 0.5 g 粗製 4-((異丙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIc**)之 10 mL 無水 THF 溶液中，於 0°C 添加 0.64 mL (4.32 mmol)三甲基胺，之後添加 0.4 g (2.31 mmol) 4-氟-3-氯苯基異氰酸酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 4 小時。在真空中去除溶劑，並將殘餘物再溶於 100 mL 二氯甲烷，有機溶液以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物藉由逆相層析純化，提供 0.18 g (0.46 mmol, 21%來自 **VIc**) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **26**). LCMS：*m/z* 實測值 388.1/390.1 $[M+H]^+$, RT = 4.04 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.13 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.73-7.84 (m, 3H), 7.55 (t, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46-4.49 (m, 1H), 1.13 (d, 6H)。

【0321】 ***N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺 (VIk)**

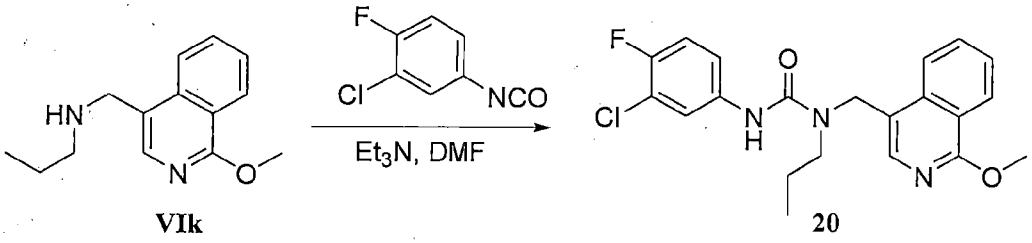


Va **VIk**

【0322】 在含 3.8 g (20.3 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛(**Va**)之 40 mL 甲醇溶液中，添加 1.7 g (30.5 mmol, 1.5 eq.)正丙胺，之後添加 3.8 g 硫酸鈉，將混合物於室溫攪拌 16 小時，並添加 0.76 g (20.3 mmol, 1.0 eq.)硼氫化鈉。混合物於室溫攪拌 16 小時並在真空中去除揮發物，殘餘物再懸浮於 200 mL 冰冷水中，並以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 水洗滌，100 mL 鹽水，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 3.8 g 粗製 *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(**VIk**)，其無需進一步純化即可使用。

LCMS：*m/z* 實測值 231.2 $[M+H]^+$。

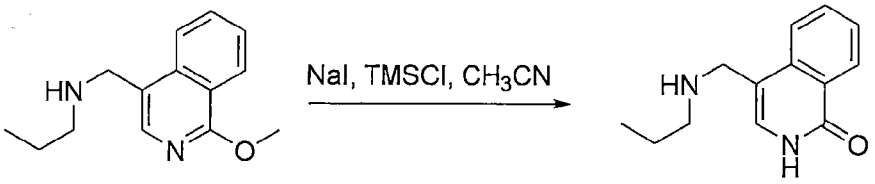
【0323】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲(化合物 20)**



VIk **20**

【0324】 以上述相似之方式，自 *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(**VIk**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲(**化合物 20**)。LCMS：*m/z* 實測值 402.2/404.2 $[M+H]^+$, RT = 5.46 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.21-8.24 (d, 1H), 8.05-8.07 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71-7.83 (m, 2H), 7.63-7.67 (t, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.28-7.33 (t, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.18-3.22 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 0.77-0.81 (t, 3H)。

【0325】 **4-((丙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIag)**

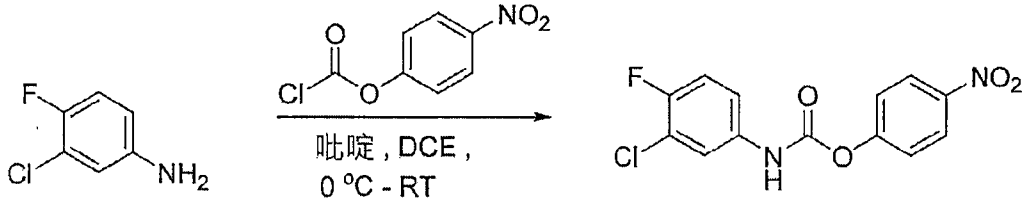


VIk **VIIIag**

【0326】 在含 1.0 g (4.35 mmol, 1.0 eq.) *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(**VIk**)之 10 mL 乙腈溶液中，於室溫添加 1.9 g (13.04 mmol, 3.0 eq.)碘化鈉，之後添加 2.3 g (21.7 mmol, 5.0 eq.)三甲基矽基氯，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。在真空中去除揮發物，並將殘餘物懸浮於 100 mL 水並於 3 x 80 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以二乙醚研製純化，提供 0.5 g (2.31 mmol, 53%) 4-((丙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIag**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.20-10.80 (bs, 1H), 8.43 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72

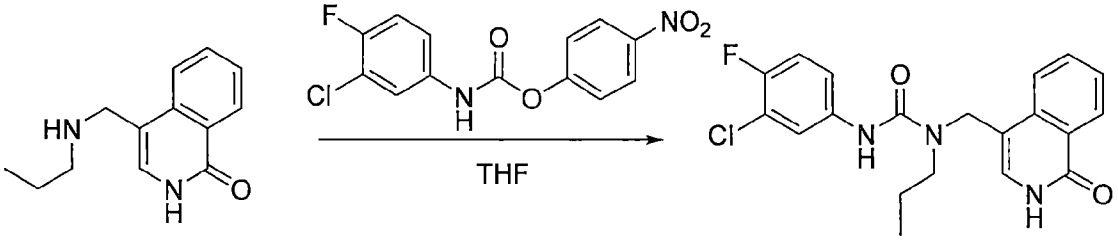
(td, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.56 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

【0327】 **4-硝基苯基 (3-氯-4-氟苯基)胺甲酸酯**



【0328】 在含 3.0 g (20.6 mmol, 1.0 eq.) 3-氯-4-氟苯胺之 30 mL 1,2-二氯乙烷溶液中，於 0°C 添加 4.8 g (61.8 mmol, 3.0 eq.)吡啶，之後添加 5.0 g (24.7 mmol, 1.2 eq.) 4-硝基苯基 氯甲酸酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 5 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再懸浮於 20 mL 冷水，過濾收集固體並以 250 mL 水洗滌，之後以 125 mL 乙酸乙酯洗滌，並在高真空下乾燥，提供 3.6g (11.6 mmol, 57%) 4-硝基苯基 (3-氯-4-氟苯基)胺甲酸酯。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 10.70 (s, 1H), 8.31-8.40 (d, 2H), 7.73-7.75 (d, 1H), 7.55-7.57 (d, 2H), 7.40-7.49 (dd, 2H)。

【0329】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲(化合物 28)**

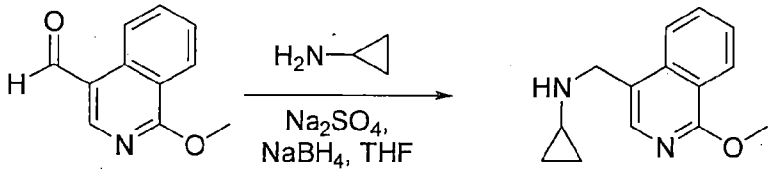


VIIIag **28**

【0330】 在含 0.50 g (2.31 mmol, 1.0 eq.) 4-((丙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIag**)之 5 mL THF 溶液的密封試管中，添加 1.0 g (3.47 mmol, 1.5 eq.) 4-硝基苯基 (3-氯-4-氟苯基)胺甲酸酯。將容器密封，並將混合物於 80°C 加熱 16 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物藉由半製備性 HPLC 純化，提供 101 mg (0.26 mmol, 11%) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲(化合物 **28**)。LCMS：*m/z* 實測值 388.3/390.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6)：δ 11.25 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)。

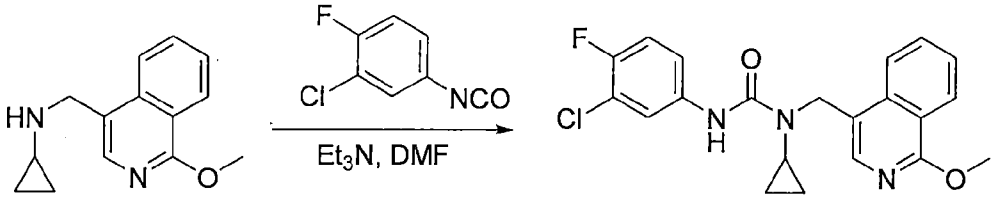
【0331】 ***N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)環丙胺 (VIm)**



Va **VIm**

【0332】 在含 0.2 g (1.07 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛 (**Va**)之 4 mL 甲醇溶液中，添加 0.22 mL (3.21 mmol, 3.0 eq.)環丙基胺，之後添加 0.2 g 硫酸鈉，將混合物於室溫攪拌 16 小時，並添加 0.08 g (2.13 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉。混合物於室溫攪拌 2 小時，並在真空中去除揮發物。將殘餘物再懸浮於 20 mL 冰冷水中並以 2 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.2 g *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)環丙胺(**VIm**)。LCMS：*m/z* 實測值 229.5 $[M+H]^+$。

【0333】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 34)**

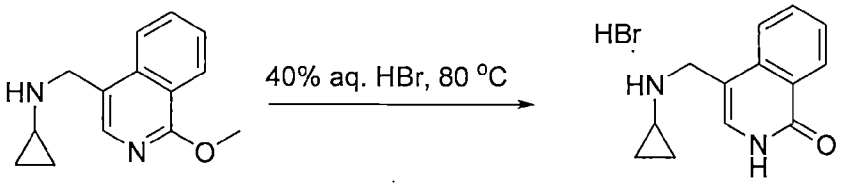


VIm **34**

【0334】 以上述相似之方式，自 *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)環丙胺(**VIm**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 34**)。LCMS：*m/z* 實測值 400.2/402.2 $[M+H]^+$, RT = 5.40 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.27-2.33 (m, 1H), 0.83-0.92 (m,

4H)。

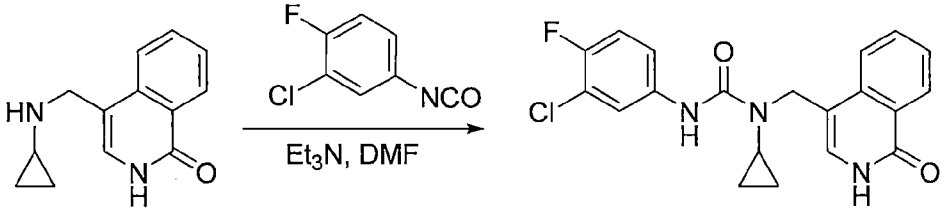
【0335】 **4-((環丙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮氫溴酸鹽(VIIIah)**



VIm **VIIIah**

【0336】 將含 0.5 g (2.19 mmol, 1.0 eq) *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)環丙胺(**VIm**)之 5 mL 40%水性 HBr 溶液於 80°C 攪拌 3 小時。使混合物冷卻至室溫，並在真空中去除溶劑，殘餘物以 20 mL 二乙醚研製並在高真空下乾燥，提供 0.3 g 4-((環丙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮氫溴酸鹽(**VIIIah**)。LCMS：*m/z* 實測值 215.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (bs, 2H), 8.27 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 4.42 (t, 2H), 2.09 (bs, 1H), 1.79 (s, 1H), 0.73-0.91 (m, 4H)。

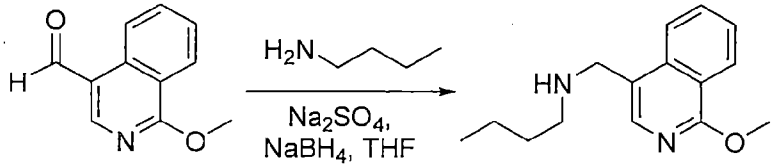
【0337】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 42)**



VIIIah **42**

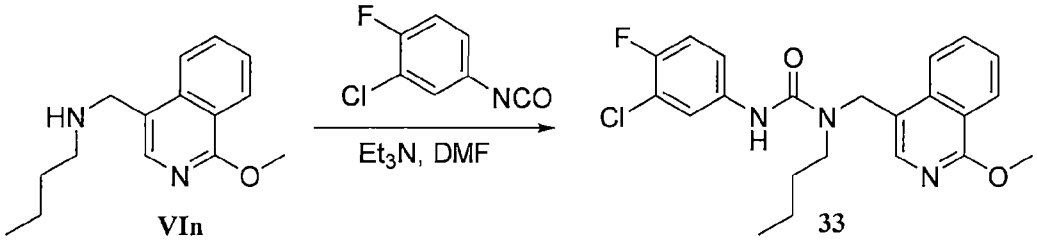
【0338】 以上述相似之方式，自 4-((環丙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮氫溴酸鹽(**VIIIah**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **42**)。LCMS：*m/z* 實測值 386.2/388.2 $[M+H]^+$, RT = 4.13 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (bd, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 0.77-0.92 (m, 4H)。

【0339】 *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丁-1-胺 (**VIn**)



【0340】 在含 0.5 g (2.67 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛 (**Va**)之 5 mL 甲醇溶液中，添加 0.49 g (8.02 mmol, 3.0 eq.)正丁基胺，之後添加 0.5 g 硫酸鈉，混合物於室溫攪拌 16 小時，並添加 0.30 g (8.02 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，然後將混合物於室溫另攪拌 2 小時，並在真空中去除揮發物，殘餘物再懸浮於 50 mL 冰冷水並以 2 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.56 g (2.27 mmol, 85%) *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丁-1-胺(**VIn**)。LCMS：*m/z* 實測值 245.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68-7.72 (m 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.31 (bs, 1H), 0.92 (t, 3H)。

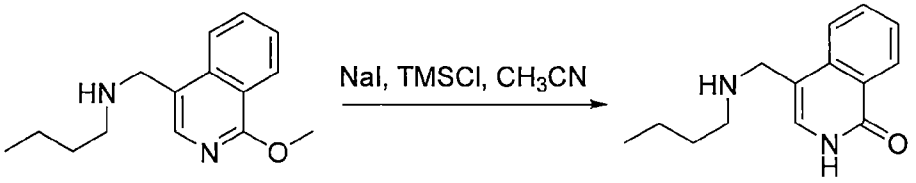
【0341】 **1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 33)**



【0342】 以上述相似之方式，自 *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丁-1-胺 (**VIn**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 33**)。LCMS：*m/z* 實測值 416.2/418.2 $[M+H]^+$, RT = 6.02 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H),

7.28-7.33 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.22-3.26 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.17-1.27 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)。

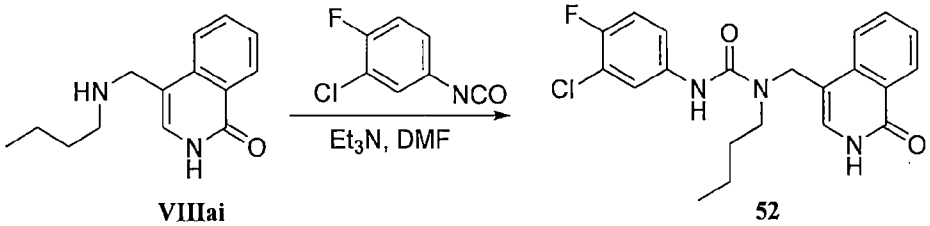
【0343】 **4-((丁基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIai)**



VIn **VIIIai**

【0344】 在含 0.55 g (2.25 mmol, 1.0 eq.) *N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丁-1-胺(**VIn**)之 10 mL 乙腈溶液中，於室溫添加 1.22 g (11.3 mmol, 5.0 eq.)三甲基矽基氯，之後添加 1.0 g (6.76 mmol, 3.0 eq.)碘化鈉，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。混合物以 15 mL 飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以 3 x 60 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以二乙醚研製而純化，提供 0.45 g 4-((丁基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIai**)。LCMS：*m/z* 實測值 230.9 $[M+H]^+$。

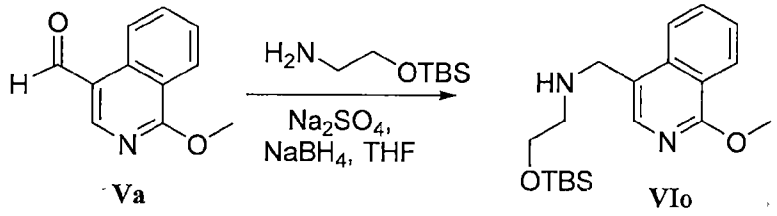
【0345】 **1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 52)**



VIIIai **52**

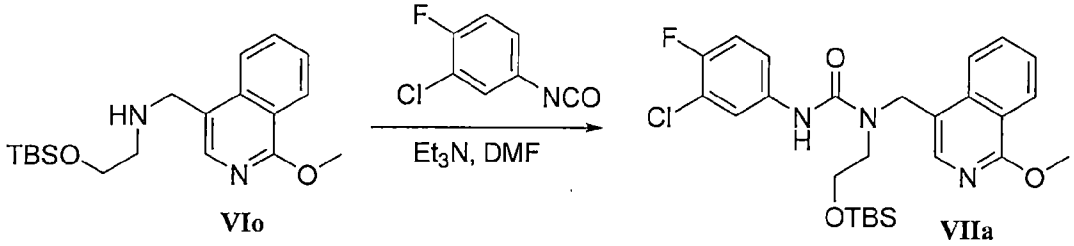
【0346】 以上述相似之方式，自 4-((丁基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIai**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **52**)。LCMS：*m/z* 實測值 402.1/404.1 $[M+H]^+$, RT = 4.62 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.16-1.27 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)。

【0347】 **2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(VIo)**



【0348】 在含 0.4 g (2.13 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛(**Va**)之 5 mL 甲醇溶液中，添加 1.2 g (6.38 mmol, 3.0 eq.) 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙-1-胺，之後添加 0.4 g 硫酸鈉，將混合物於室溫攪拌 16 小時，並添加 0.12 g (3.19 mmol, 1.0 eq.)硼氫化鈉。混合物於室溫再攪拌 2 小時，並在真空中去除揮發物，將殘餘物再懸浮於 50 mL 冰冷水中，並以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 水、100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-25% 乙酸乙酯/己烷之線性梯度洗提)，提供 0.4 g (1.15 mmol, 54%) 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(**VIo**)。LCMS：*m/z* 實測值 347.3 $[M+H]^+$。

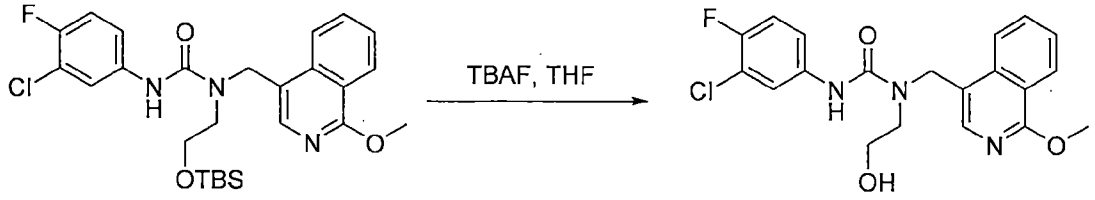
【0349】 **1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(VIIa)**



【0350】 以上述相似之方式，自 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(**VIo**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(**VIIa**)。LCMS：*m/z* 實測值 518.3/520.3 $[M+H]^+$。

【0351】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉**

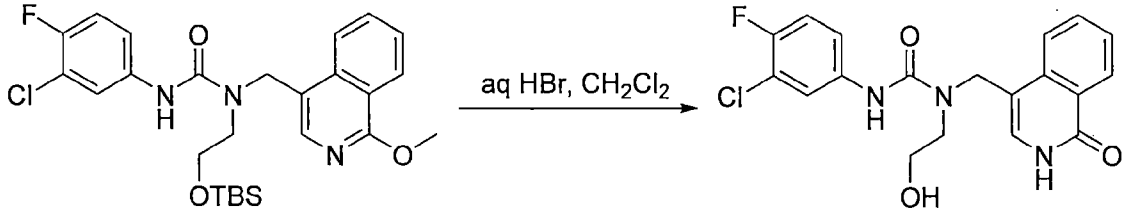
-4-基)甲基)脲(化合物 21)



VIIa **21**

【0352】 在含 300 mg 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(**VIIa**)之 3 mL THF 溶液中，添加 1.7 mL (1.74 mmol, 3.0 eq.)含氟化四丁基銨之 THF 1M 溶液，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 40-70%乙酸乙酯/己烷之線性梯度洗提)，提供 75 mg (0.19 mmol, 21%來自 **VIo**)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **21**)。LCMS：*m/z* 實測值 404.2/406.2 $[M+H]^+$, RT = 4.44 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.19-5.21 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.46 (q, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H)。

【0353】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 27)**

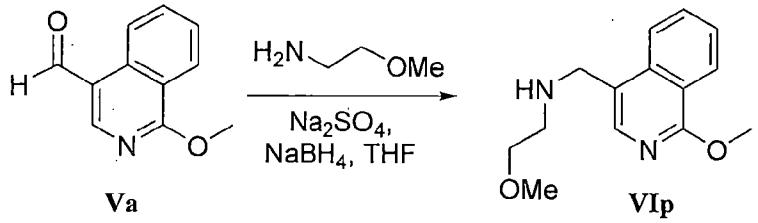


VIIa **27**

【0354】 在含 300 mg 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(**VIIa**)之 3 mL 二氯甲烷溶液中，添加 0.24 g (2.9 mmol, 5.0 eq.) 47% HBr 水溶液，並將混合物於室溫攪拌 6 小時。然後將混合物以 100 mL 乙酸乙酯稀釋，並以 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，

過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(以 10-40% [0.1% 含甲酸之水]/乙腈之線性梯度洗提)，提供 0.036 g (0.09 mmol, 11% from **VIo**) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 27**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.2/392.1 $[M+H]^+$, RT = 3.39 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.44–3.47 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H)。

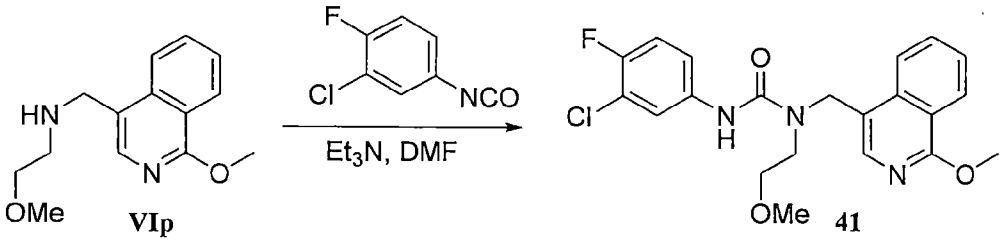
【0355】 **2-甲氧基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(VIp)**



Va **VIp**

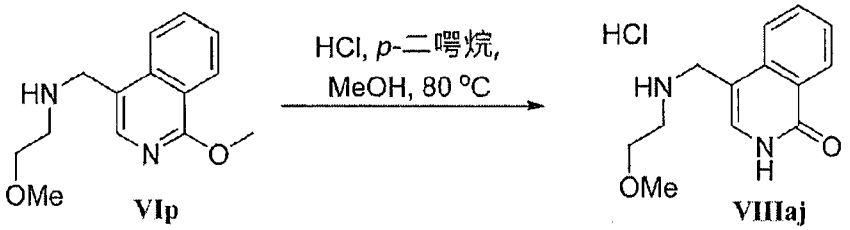
【0356】 在含 1.0 g (5.3 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛(**Va**)之 10 mL 甲醇溶液中，添加 1.19 g (15.9 mmol, 3.0 eq.) 2-甲氧基乙-1-胺，之後添加 1.0 g 硫酸鈉，將混合物於室溫攪拌 16 小時，並添加 0.47 g (12.7 mmol, 2.4 eq.)硼氫化鈉，然後將混合物於室溫再攪拌 4 小時，並在真空中去除揮發物。將殘餘物再懸浮於 50 mL 冰冷水中並以 2 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 1.2 g (4.9 mmol, 91%) 2-甲氧基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(**VIp**)。LCMS：*m/z* 實測值 247.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69-7.73 (m 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 1.69 (bs, 1H)。

【0357】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 41)**



【0358】 以上述相似之方式，自 2-甲氧基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(**VIp**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **41**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.2/420.2 $[M+H]^+$, RT = 5.36 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (bs, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76-7.85 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.41-3.47 (m, 4H), 3.21 (s, 3H)。

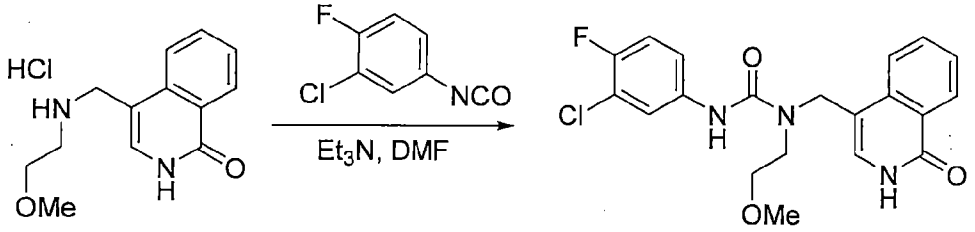
【0359】 **4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(VIIIaj)**



【0360】 在含 0.60 g (2.44 mmol, 1.0 eq.) 2-甲氧基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(**VIp**)之 2.5 mL 甲醇的密封試管溶液中，添加 5 mL 4M HCl 之 *p*-二噁烷溶液，將容器密封，並將混合物於 80°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 正戊烷研製，並在高真空下乾燥，提供 0.55 g (2.0 mmol, 84%) 4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIaj**)。LCMS：*m/z* 實測值 233.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (bd, 1H), 8.89 (bs, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.27-4.30 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H)。

【0361】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-側氧基**

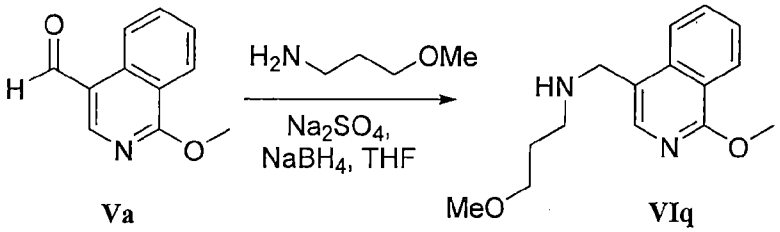
-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 50)



VIIIaj　　50

【0362】 以上述相似之方式，自 4-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIaj**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **50**)。LCMS：*m/z* 實測值 404.1/406.1 $[M+H]^+$, RT = 4.15 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (d, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.38-3.41 (m, 2H), 3.21 (s, 3H)。

【0363】 **2-甲氧基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(VIq)**

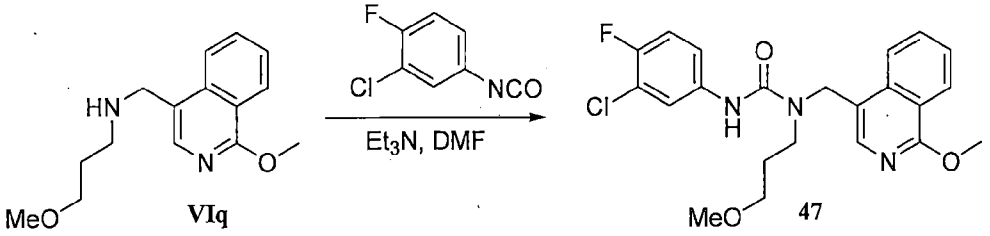


Va　　VIq

【0364】 在含 1.0 g (5.3 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛(**Va**)之 20 mL 甲醇溶液中，添加 1.42 g (3.21 mmol, 3.0 eq.) 2-甲氧基丙-1-胺，之後添加 1.0 g 硫酸鈉，混合物於室溫攪拌 16 小時，並添加 0.30 g (8.0 mmol, 1.5 eq.)硼氫化鈉，然後將混合物於室溫再攪拌 4 小時，並在真空中去除揮發物。將殘餘物再懸浮於 30 mL 冰冷水中並以 2 x 60 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以 20 mL 正戊烷研製，提供 1.1 g (4.2 mmol, 79%) 2-甲氧基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(**VIq**)。LCMS：*m/z* 實測值 261.4 $[M+H]^+$；

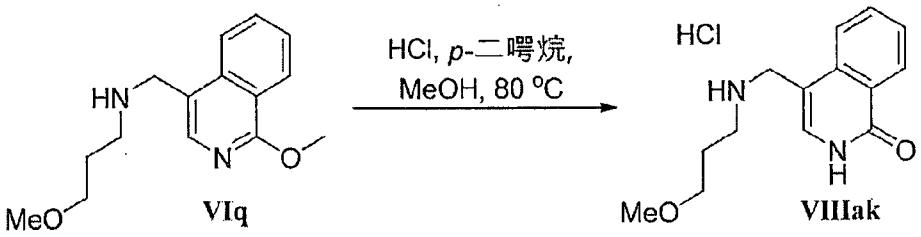
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (d, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.68 (bs, 1H)。

【0365】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲(化合物 47)**



【0366】 以上述相似之方式，自 2-甲氧基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺 (**VIq**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲(化合物 **47**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.3/434.2 $[M+H]^+$, RT = 5.52 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 1.67-1.74 (m, 2H)。

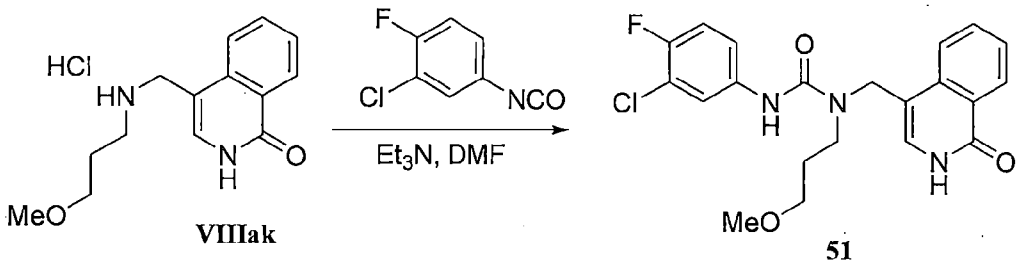
【0367】 **4-(((2-甲氧基丙基)胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽 (VIIIak)**



【0368】 在含 0.50 g (2.44 mmol, 1.0 eq.) 2-甲氧基-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(**VIq**)之 5 mL 甲醇溶液的密封試管中，添加 5 mL 4M HCl 之 *p*-二噁烷溶液。將容器密封，並將混合物於 80°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 二乙醚研製，並在高真空下乾燥，提供 0.4 g (1.42 mmol, 58%) 4-(((2-

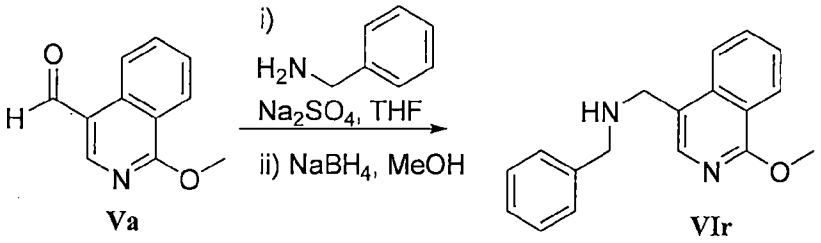
甲氧基丙基)胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIak**)。LCMS：*m/z* 實測值 247.5 $[M+H]^+$。

【0369】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基丙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 51)**



【0370】 以上述相似之方式，自 4-(((2-甲氧基丙基)胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽 (**VIIIak**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基丙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 **51**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.2/420.2 $[M+H]^+$, RT = 4.15 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (bd, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.71-7.81 (m, 3H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.26-3.31 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 1.65-1.72 (m, 2H)。

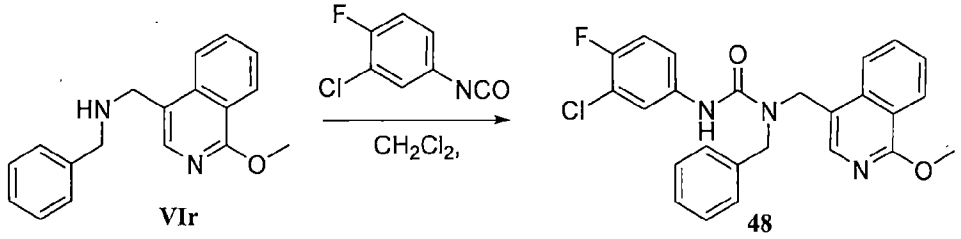
【0371】 ***N*-苄基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲胺 (VIr)**



【0372】 在含 0.05 g (0.27 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛(**Va**)之 3 mL 1,2-二氯乙烷溶液中，添加 0.32 uL (0.29 mmol, 1.1 eq.)苄基胺及 0.05 g 硫酸鈉，混合物於室溫攪拌 16 小時，然後添加至攪拌的含 0.039 g (1.03 mmol, 3.8 eq.)硼氫化鈉之 1 mL 甲醇溶液中，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘，以 0.5 mL 丙酮稀釋並再攪拌 20 分鐘。在真空中去除溶劑，並將殘餘物分佈於 5 mL 乙酸乙酯及 5 mL 飽和碳酸鈉溶液之間，分離各層，並將水相以 5 mL 乙酸乙酯萃取，將合併的

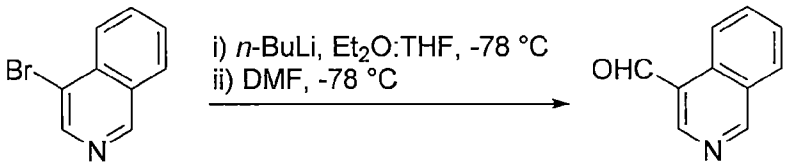
有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.07 g *N*-苄基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲胺(**VIr**)。LCMS：*m/z* 實測值 279.2 $[M+H]^+$, RT = 2.90 分鐘(方法 A)。

【0373】 **1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物 48)**



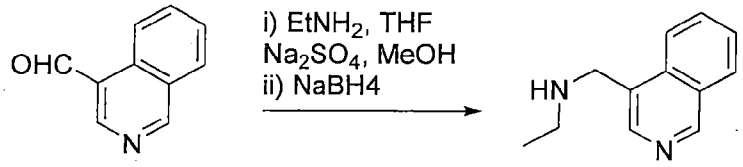
【0374】 以上述相似之方式，自 *N*-苄基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲胺(**VIr**)及 4-氟-3-氯苯基異氰酸酯合成 1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物 48**)。LCMS：*m/z* 實測值 450.4.1/452.1 $[M+H]^+$, RT = 6.11 分鐘(方法 A)。

【0375】 **異喹啉-4-甲醛**



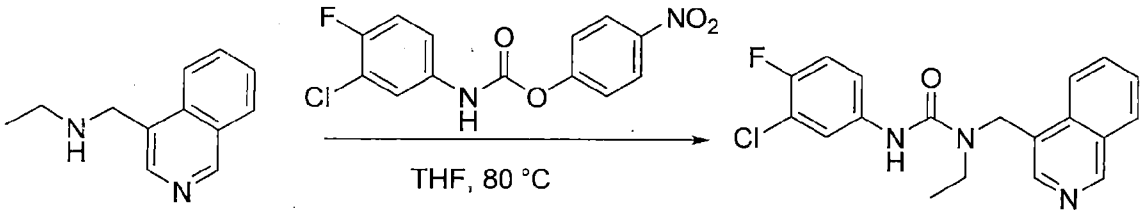
【0376】 在含 5.0 g (24.0 mmol, 1.0 eq.) 4-溴異喹啉之 100 mL 1:3 *v*/v 二乙醚:THF 的溶液中，於-78°C 在氮氣壓下添加 30 mL (48.1 mmol, 2.0 eq,) 1.6M 正丁基鋰之己烷溶液，將混合物於-78°C 攪拌 30 分鐘，並添加 4.5 mL (60.1 mmol, 2.5 eq) DMF，將混合物於-78°C 再攪拌 30 分鐘，以 50 mL 飽和氯化銨溶液(50 mL)終止反應並以 2 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 10-15%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 1.0 g (6.4 mmol, 26%)異喹啉-4-甲醛。LCMS：*m/z* 實測值 158.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 9.0 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.75 (t, 1H)。

【0377】 ***N*-(異喹啉-4-基甲基)乙胺**



【0378】 在含 1.0 g (6.36 mmol, 1.0 eq.)異喹啉-4-甲醛之 10 mL 甲醇溶液中，添加 10 mL (20.0 mmol, 3.1 eq.) 2M 乙胺之 THF 溶液，之後添加 1.0 g 硫酸鈉，將混合物於室溫攪拌 16 小時，並添加 0.24 g (6.36 mmol, 1.0 eq.)硼氫化鈉，混合物於室溫再攪拌 4 小時，然後以 30 mL 冰冷水稀釋，混合物以 3 x 70 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.8 g (4.30 mmol, 67%) *N*-(異喹啉-4-基甲基)乙胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.80 (q, 2H), 1.20 (t, 3H)。

【0379】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(異喹啉-4-基甲基)脲(化合物16)**

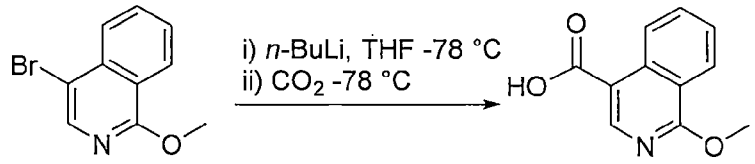


16

【0380】 在攪拌中的含0.5 g (2.68 mmol, 1.0 eq.) *N*-(異喹啉-4-基甲基)乙胺之10 mL無水THF溶液中，添加0.83 g (2.68 mmol, 1.0 eq.) 4-硝基苯基-(3-氯-4-氟苯基) 胺甲酸酯，並將混合物於80°C加熱16小時。以50 mL水終止反應並以3 x 50 mL水萃取，合併的有機萃取物以50 mL水、50 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以20-30%乙酸乙酯/己烷之線性梯度洗提)，提供0.14 g (0.64 mmol, 26%) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(異喹啉-4-基甲基)脲(**化合物16**)。LCMS：*m/z*實測值358.2/360.2 $[M+H]^+$, RT = 2.86分鐘 (方法A)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.79-7.87 (m,

2H), 7.72 (t, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.33-3.39 (q, 2H), 1.04 (t, 3H)。

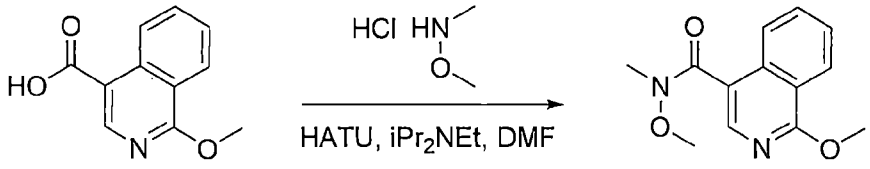
【0381】 **1-甲氧基異喹啉-4-羧酸 (Vd)**



IVa **Vd**

【0382】 在含10.0 g (42 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-1-甲氧基異喹啉(**IVa**)之600 mL無水THF溶液中，於-78°C添加52.5 mL (84 mmol, 1.5 eq.) 1.6 M *n*-BuLi溶液，將混合物於-78°C攪拌2小時，然後倒在碎乾冰上，並使其溫熱至室溫。將混合物以1.5 L水稀釋並以10%檸檬酸溶液酸化，過濾收集所產生之沉澱並在高真空下乾燥，提供5.3 g (26.1 mmol, 61%) 1-甲氧基異喹啉-4-羧酸(**Vd**)。LCMS：*m/z*實測值204.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 13.02 (bs,1H), 8.93-8.95 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26-8.29 (d, 1H), 7.86-7.92 (dd, 1H), 7.67-7.72 (dd, 1H), 4.14 (s, 3H)。將上述詳細的反應以10 g的規模進行數批次，結果一致。

【0383】 ***N*,1-二甲氧基-*N*-甲基異喹啉-4-甲醯胺(Ve)**

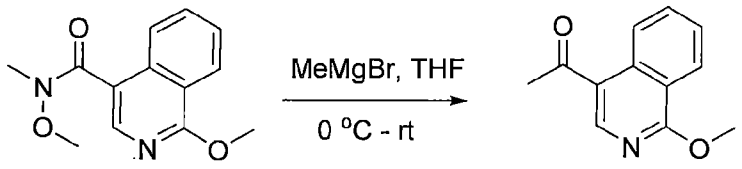


Vd **Ve**

【0384】 在含10.6 g (52.2 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-羧酸(**Vd**)之50 mL無水DMF溶液中，添加14 mL (156.6 mmol, 3.0 eq.) *N,N*-二異丙基乙胺，之後添加3.81 g (78.3 mmol, 1.5 eq.) *N,O*-二甲基羥基胺及14.9 g (78.3 mmol, 1.5 eq.) HATU，並將混合物於室溫攪拌16小時。然後將混合物以100 mL水稀釋並以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以50 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以0-20%乙酸乙酯/己烷

之線性梯度洗提)，提供9.0 g (36.6 mmol, 70%) *N*-1-二甲氧基-*N*-甲基異喹啉-4-甲醯胺(**Ve**)。LCMS：*m/z*實測值247.05 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.29 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)。

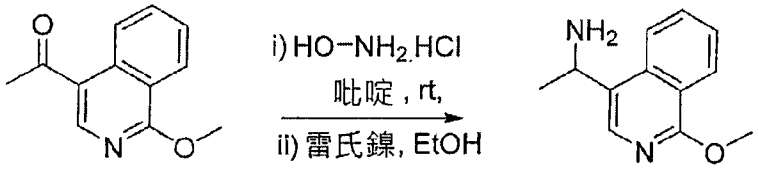
【0385】 **1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)**



Ve **Vf**

【0386】 在含 9.0 g (36.6 mmol, 1.0 eq.) *N*-1-二甲氧基-*N*-甲基異喹啉-4-甲醯胺(**Ve**)之 90 mL 無水 THF 溶液中，於 0°C 添加 60.9 mL (182.9 mmol, 5 eq.) 3.0M 溴化甲鎂之 THF 溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。以 750 mL 飽和氯化銨溶液緩慢終止反應，並以 3 x 250 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 250 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中移除溶劑，殘餘物以正戊烷研製，提供 6.7 g (27.2 mmol, 91%) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)。LCMS：*m/z* 實測值 202.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.03 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

【0387】 **(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙胺(VId)**

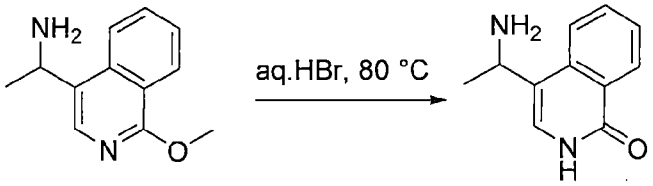


Vf **VId**

【0388】 在含 2.4 g (11.9 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 24 mL 吡啶溶液中，添加 1.64 g (23.7 mmol, 2.0 eq.) 羥基胺鹽酸鹽，並將混合物於室溫攪拌 4 小時。在真空中去除溶劑，並將殘餘物以正戊烷研製，提供 1.2 g 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮肟。LCMS：*m/z* 實測值 217.3 $[M+H]^+$。將殘餘物再溶於 10 mL 乙醇

並添加 1.0 g 濕性雷氏鎳(Raney-Ni)。然後將混合物在氫氣壓(1 atm)下於室溫攪拌 16 小時。將混合物經由 CELITE®過濾並將濾墊以 2 x 10 mL 乙醇洗滌，在真空中去除溶劑，提供 0.7 g 外消旋 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙胺(**VId**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.30 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)。

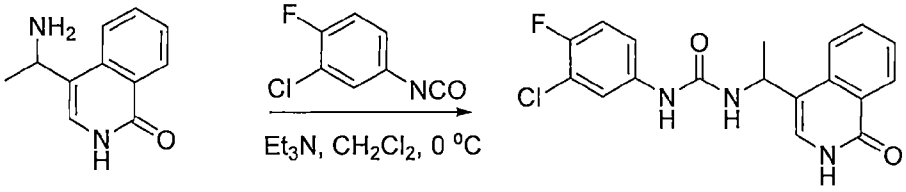
【0389】 **4-(1-胺基乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIId)**



VId **VIIId**

【0390】 將含 0.5 g (2.47 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VId**)之 5 mL 47%水性 HBr 溶液於 80°C 加熱 6 小時，使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物在高真空下乾燥，提供 0.5 g 4-(1-胺基乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIId**)。

【0391】 **1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 10 及 11)**



VIIId **10 & 11**

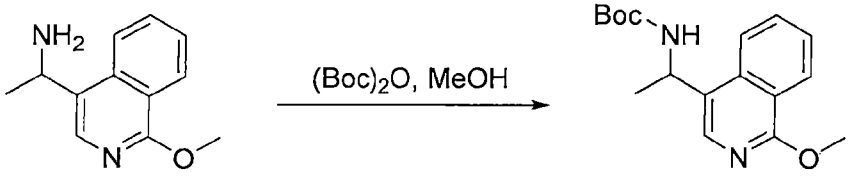
【0392】 在含 0.5 g (2.65 mmol, 1.0 eq.)外消旋 4-(1-胺基乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIId**)之 20 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 1.9 mL (13.2 mmol, 3.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.27 g (1.59 mmol, 0.6 eq.) 4-氟-3-氯苯基異氰酸酯，使混合物溫熱至室溫，攪拌 1 小時並在真空中去除溶劑。將殘餘物再溶於 50 mL 二氯甲烷並以 20 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以正戊烷研製而純化，提供 0.51 g (1.42 mmol, 53%)外消旋 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 360.1/362.1

$[M+H]^+$。隨後藉由 SFC-Waters SFC-200 分離鏡像異構物，Column - Chiralpak IC (30 x 250 mm)，5μ，75% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0393】 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **10**)，獲得 92 mg。LCMS：*m/z* 實測值 360.2/362.2 $[M+H]^+$, RT = 3.72 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.25 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.76-7.79 (m, 3H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.17 (t, 1H), 1.47 (d, 3H)；掌性分析 SFC, RT = 2.18 分鐘，管柱：Chiralpak IC (150 x 4.6 mm) 3 μ，70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 g/分鐘。

【0394】 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **11**)，獲得 93 mg。LCMS：*m/z* 實測值 360.2/362.2 $[M+H]^+$, RT = 3.72 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.22 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.76-7.79 (m, 3H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.17 (t, 1H), 1.47 (d, 3H)；掌性分析 SFC, RT = 3.15 分鐘，管柱：Chiralpak IC (150 x 4.6 mm) 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 g/分鐘。

【0395】 **(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)胺甲酸第三丁酯(VIe)**

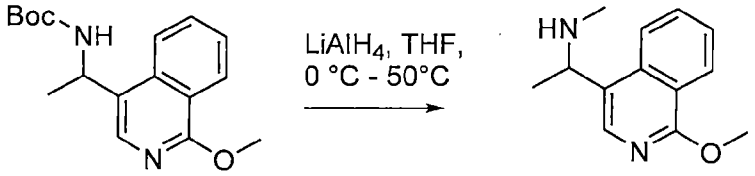


VId **VIe**

【0396】 在含 0.5 g (2.46 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**VId**)之 5 mL 甲醇溶液中，添加 0.54 g (2.46 mmol, 1.0 eq.) 二碳酸二第三丁酯，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再溶於 50 mL 乙酸乙酯。有機溶液以 20 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.40 g (1.32 mmol,

54%) (1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)胺甲酸第三丁酯(**VIe**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.29 (d, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 5.41 (brs, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.63 (d, 3H), 1.44 (s, 9H)。

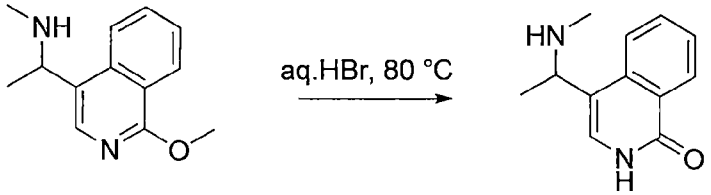
【0397】 **1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙-1-胺(VIf)**



VIe **VIf**

【0398】 在含 0.40 g (1.32 mmol, 1.0 eq.) (1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)胺甲酸第三丁酯(**VIe**)之 10 mL THF 溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.2 g (5.28 mmol, 4.0 eq.)氫化鋁鋰，然後將反應混合物加熱至 50°C 16 小時。將混合物冷卻至 0°C 並以硫酸鈉水溶液緩慢終止反應，並經由 CELITE®過濾，將濾墊以 2 x 10 mL THF 洗滌，並在真空中去除溶劑，提供 0.20 g (0.92 mmol, 70%) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙-1-胺(**VIf**)。LCMS：*m/z* 實測值 186.0 $[M-NHMe]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 4.26 (q, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)。

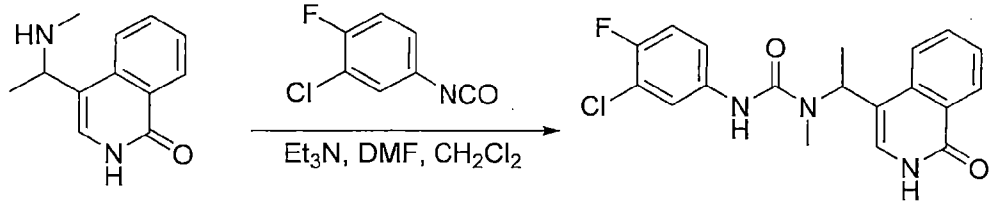
【0399】 **4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIf)**



VIf **VIIIf**

【0400】 將含 0.20 g (0.92 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙-1-胺(**VIf**)之 2.5 mL 47%水性氫溴酸溶液於 80°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫並蒸發至乾燥，提供 0.35 g 粗製 4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮氫溴酸鹽(**VIIIf**)。LCMS：*m/z* 實測值 172.16 $[M-NHMe]^+$。

【0401】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 12、13 及 14)**



VIIIf **12, 13 & 14**

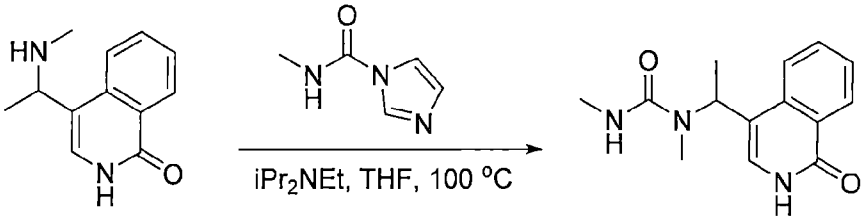
【0402】 在含 0.35 g 粗製 4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮氫溴酸鹽(**VIIIf**)之 10 mL 1:1 (*v*/v)二氯甲烷:DMF 溶液中，於 0°C 添加 1.2 mL (8.7 mmol)三乙胺，之後添加 0.30 g (1.73 mmol) 4-氟-3-氯苯基異氰酸酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再溶於 100 mL 乙酸乙酯，有機溶液以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物藉由半製備性 HPLC 純化，提供 90 mg 外消旋 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(**化合物 12**)。LCMS：*m/z* 實測值 374.1/376.1 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，Column Chiralcel OD-H (21 x 250 mm)，5 μ，85% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0403】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 13**)。LCMS：*m/z* 實測值 374.2/376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.83 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.45 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.85 (q, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC, RT = 4.13 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm) 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 g/分鐘。

【0404】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 14**)。LCMS：*m/z* 實測值 374.2/376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.83 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6)：δ 11.45 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.85 (q, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC, RT = 5.58 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm) 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 g/分鐘。

【0405】 **1,3-二甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 298)**



VIIIf **298**

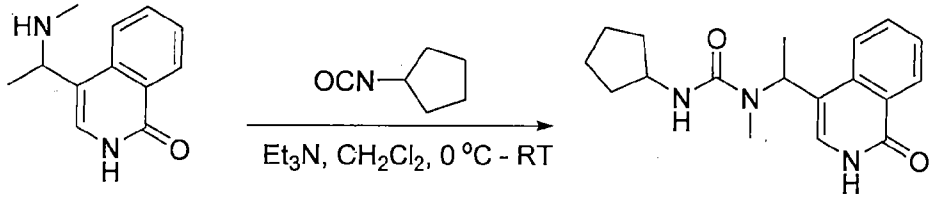
【0406】 在含 0.3g (1.48 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIf**)之 3 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 0.8 mL (4.45 mmol, 3.0 eq.) *N,N*-二異丙基乙胺，之後添加 0.28 g (2.22 mmol, 1.5 eq.) *N*-甲基-1*H*-咪唑-1-甲醯胺，並將混合物於 100°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，以 20 mL 冰冷水稀釋，並以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 80 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由半製備性 HPLC 純化，提供 120 mg (0.46 mmol, 31%)外消旋 1,3-二甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 260.0 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，Column Chiralcel OD-H (21 x 250 mm)，5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0407】 1,3-二甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 298**)。LCMS：*m/z* 實測值 260.2 $[M+H]^+$, RT = 1.64 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (bs, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.65 (d, 3H),

2.37 (s, 3H), 1.32 (d, 3H)；掌性分析 SFC, RT = 2.98 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm) 5 μ, 75% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 g/分鐘。

【0408】 1,3-二甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II。LCMS：*m/z* 實測值 260.2 $[M+H]^+$, RT = 1.64 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (bs, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.65 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (d, 3H)；掌性分析 SFC, RT = 4.28 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm) 5 μ, 75% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 g/分鐘。

【0409】 **3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 299)**



VIIIf **299**

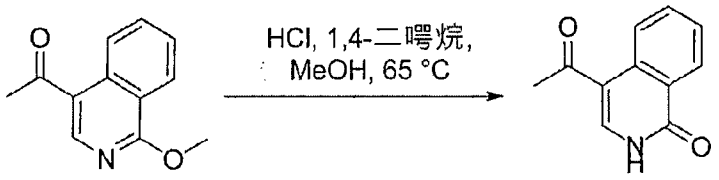
【0410】 以上述相似之方式，自 4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIf**)及異氰酸環戊酯合成外消旋 3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，Column Chiralcel OX-H (21 x 250 mm)，5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0411】 3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 299**)。LCMS：*m/z* 實測值 314.1 $[M+H]^+$, RT = 3.11 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.95 (bd, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.34-1.51 (m, 4H), 1.33 (d, 3H)；掌性分析 SFC, RT = 3.18 分鐘，管柱：Chiralcel

OX-3 (150 x 4.6 mm) 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 g/分鐘。

【0412】 3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II。LCMS：*m/z* 實測值 314.1 $[M+H]^+$, RT = 3.11 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.95 (bd, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.34-1.51 (m, 4H), 1.33 (d, 3H)；掌性分析 SFC, RT = 6.07 分鐘，管柱：Chiralcel OX-3 (150 x 4.6 mm) 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 g/分鐘。

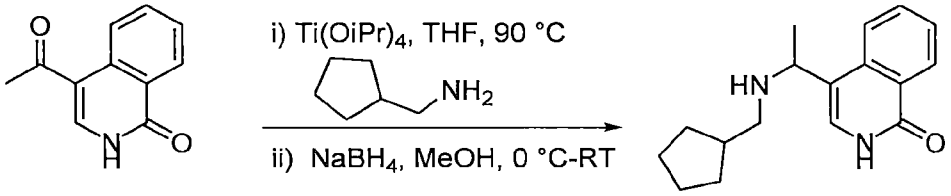
【0413】 **4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(XXa)**



Vf **XXa**

【0414】 在含 3.0 g (14.92 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 30 mL 甲醇溶液中，在氮氣壓下添加 15 mL 4M HCl 之 1,4-二噁烷溶液，然後將混合物於 70°C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以二乙醚研製並在高真空下乾燥，提供 2.2 g (11.76 mmol, 78%) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)。LCMS：*m/z* 實測值 188.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 12.00 (bs, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 2.53 (s, 3H)。

【0415】 **4-(1-((環戊基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIb)**

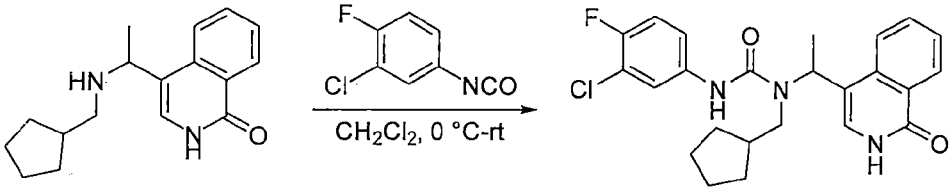


XXa **VIIIb**

【0416】 在含 0.5 g (2.67 mmol, 1.0 eq.)4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL 異丙醇鈦(IV)溶液中，在氮氣壓下添加含 0.4 g (4.01

mmol 1.5 eq.)環戊基甲胺之 5 mL 無水 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後再冷卻至 0°C，混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.20 g (5.34 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉。然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應並經由 CELITE® 過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將雙相混合物以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.6 g (2.21 mmol, 82%) 4-(1-((環戊基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIb**)。LCMS：m/z 實測值 271.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.16 (bs, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 2.40-2.43 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.39-1.71 (m, 6H), 1.32 (d, 3H), 1.12-1.19 (m, 2H)。

【0417】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 192 及 193)**



VIIIb　　192 & 193

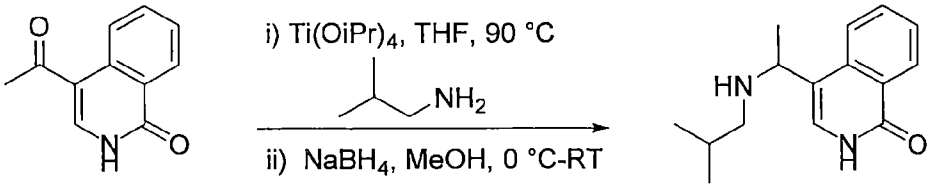
【0418】 在攪拌中的含 0.6 g (2.21 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-((環戊基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIb**)之 6 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.27 mL (2.22 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。混合物以 10 mL 水稀釋並以 2 x 20 mL 二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑。將殘餘物再溶於 5 mL 甲醇並添加 0.61 g (4.44 mmol, 2.0 eq.)碳酸鉀，所產生的混合物於室溫攪拌 2 小時。在真空中去除揮發物並將殘餘物懸浮於 10 mL 水，並以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由管柱層析純化(SiO_2，以含 0-5%甲醇之二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.30 g (0.68 mmol, 31%)外消旋 3-(3-

氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 442.39 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，Column Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5μ，70% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘，提供 92 mg 及 89 mg 的解析鏡像異構物。

【0419】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 192**)。LCMS：*m/z* 實測值 442.3/444.3 $[M+H]^+$, RT = 7.72 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.39 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 2.99-3.11 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.33-1.42 (m, 2H), 0.99-1.29 (m, 5H), 0.66-0.72 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 7.07 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0420】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **193**)。LCMS：*m/z* 實測值 442.3/444.3 $[M+H]^+$, RT = 7.66 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.39 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 2.99-3.11 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.33-1.42 (m, 2H), 0.99-1.29 (m, 5H), 0.66-0.72 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 11.35 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

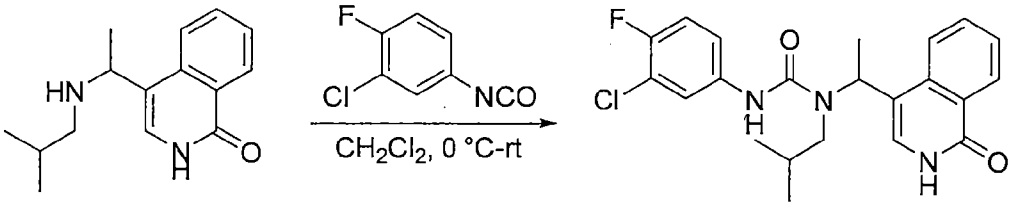
【0421】 **4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIe)**



XXa **VIIIe**

【0422】 在含 0.2 g (1.06 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.12 g (1.6 mmol, 1.5 eq.)異丁基胺，之後添加 2 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物加熱至 90°C 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，然後將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.08 g (2.13 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將雙相混合物以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 20 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.25 g (1.02 mmol, 96%) 4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIe**)。LCMS：*m/z* 實測值 245.1/247.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.09 (br s 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 0.82-0.87 (m, 6H)。

【0423】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 135、143 及 144)**



VIIIe **135, 143 & 144**

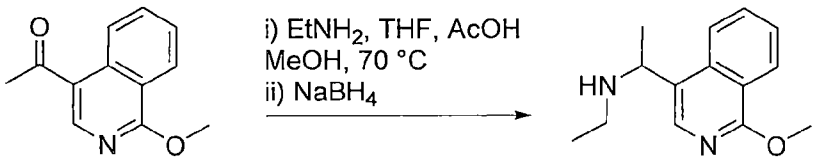
【0424】 在攪拌中的含 0.25 g (1.02 mmol, 1.0 eq.)外消旋 4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIe**)之 10 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.18 g (1.02 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物於 0°C 攪拌 2 小時。混合物以 10 mL 水稀釋並以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以 25 mL 甲基第三丁基醚研製而純化，提供 0.37 g (0.85 mmol, 83%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲

(化合物 **135**)。LCMS：*m/z* 實測值 416.1/418.1 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，Column Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘，提供 86 mg 及 90 mg 解析的鏡像異構物。

【0425】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **143**)。LCMS：*m/z* 實測值 416.3/418.3 $[M+H]^+$；RT = 6.91 分鐘，(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.73-7.83 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.83-5.88 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.32-1.38 (m, 1H), 0.61 (d, 3H), 0.48 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.09 分鐘，管柱：CHIRALCEL OZ-3 (150 mm x 4.6 mm) 3 μm；60% CO_2:MeOH)；流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0426】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **144**)。LCMS：*m/z* 實測值 416.3/418.3 $[M+H]^+$；RT = 6.91 分鐘，(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.73-7.83 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.83-5.88 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.32-1.38 (m, 1H), 0.61 (d, 3H), 0.48 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.49 分鐘，管柱：CHIRALCEL OZ-3 (150 mm x 4.6 mm) 3 μm；60% CO_2:MeOH)；流速 = 3.0 g/分鐘。

【0427】 ***N*-乙基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(VIw)**

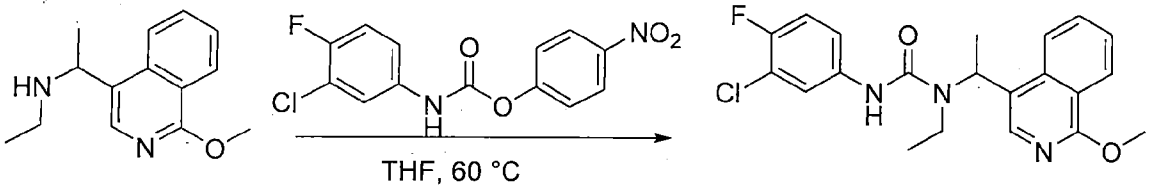


Vf **VIw**

【0428】 在含 1.2 g (6.0 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 12 mL 甲醇溶液的密封試管中，添加 15 mL (30.0

mmol, 5.0 eq.) 2M 乙胺之 THF 溶液，之後添加 0.06 mL (1.19 mmol, 0.2 eq.)乙酸，然後將混合物於 70°C 加熱 24 小時。使混合物冷卻至室溫並添加 0.43 g (11.9 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，再持續攪拌 2 小時並在真空中去除溶劑，殘餘物以 70 mL 冰冷水稀釋並以 3 x 70 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由純化層析(中性氧化鋁，以 0-10% 乙酸乙酯/己烷之線性梯度洗提)，提供 0.78 g (3.39 mmol, 57%) *N*-乙基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIw**)。LCMS：*m/z* 實測值 231.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 4.41 (q, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.64 (q, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.12 (t, 3H)。

【0429】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 22 及 23)**



VIw **22, 23**

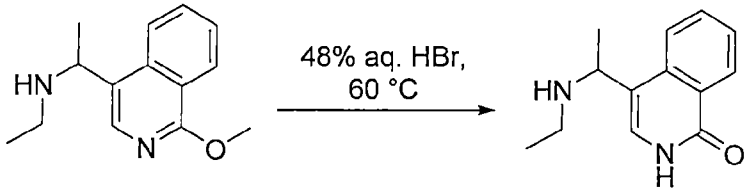
【0430】 在含 0.7 g (3.04 mmol, 1.0 eq.) *N*-乙基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIw**)之 7 mL 無水 THF 溶液中，添加 0.94 g (6.08 mmol, 2.0 eq.) 4-硝基苯基 (3-氯-4-氟苯基)胺甲酸酯，並將混合物於 60°C 加熱 16 小時。然後使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，將殘餘物再溶於 100 mL 乙酸乙酯，並以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘產物藉由半製備性 HPLC 純化，提供 0.39 g (0.98 mmol, 32%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 402.2/404.2 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5μ，85% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘，提供 110 mg 及 105 mg 之解析的鏡像異構物。

【0431】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)

乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **22**)。LCMS：*m/z* 實測值 402.2/401.1 $[M+H]^+$, RT = 5.34 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.15 (q, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.11-3.16 (m, 2H), 1.60 (d, 3H), 0.55 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.78 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 5 μ, 75% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0432】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **23**)。LCMS：*m/z* 實測值 402.2/401.1 $[M+H]^+$, RT = 5.34 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.15 (q, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.11-3.16 (m, 2H), 1.60 (d, 3H), 0.55 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.84 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 5 μ, 75% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0433】 **4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIaq)**

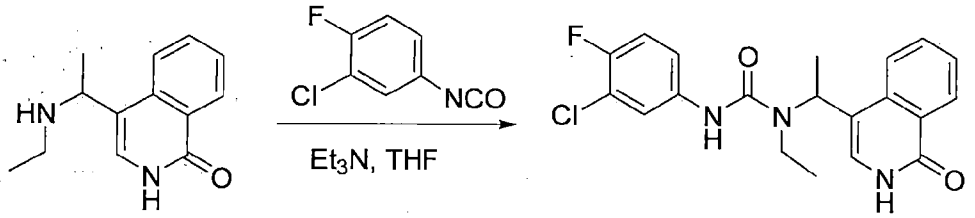


VIw **VIIIaq**

【0434】 將含 0.78 g (3.39 mmol, 1.0 eq.) *N*-乙基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIw**)之 8 mL 48%水性 HBr 溶液於 60°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，以 200 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並以 3 x 75 mL 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以正戊烷及二乙醚研製而純化，提供 0.68 g (3.15 mmol, 92%) 4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIaq**)。LCMS：*m/z* 實測值 217.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.05 (q,

1H), 2.42-2.47 (m, 2H), 1.92 (bs, 1H), 1.31 (d, 3H), 1.01 (t, 3H)。

【0435】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 24 及 25)**



VIIIaq **24, 25**

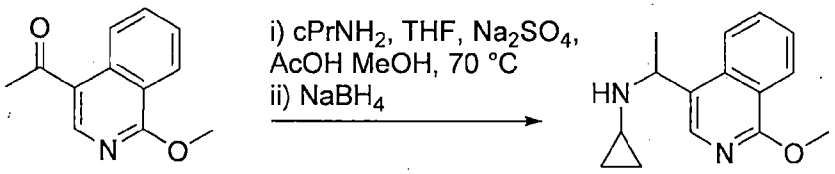
【0436】 在含 0.55 g (2.55 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIaq**)之 10 mL THF 溶液中，於 0°C 添加 0.7 mL (5.09 mmol, 2.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.43 g (2.55 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 3 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再溶於 100 mL 乙酸乙酯，以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由純化逆相層析(C-18 管柱，以 10-40% [含 0.1%甲酸之水]/乙腈之線性梯度洗提)，提供 0.33 g (0.84 mmol, 33%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 388.2 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5μ，65% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘，提供 110 mg 及 93 mg 解析的鏡像異構物。

【0437】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 24**)。LCMS：*m/z* 實測值 388.2/390.2 $[M+H]^+$, RT = 4.05 分鐘(方法：A)；1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.87 (q, 1H), 3.10-3.17 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 0.66 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.74 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 65% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0438】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異

喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **25**)。LCMS：*m/z* 實測值 388.2/390.2 $[M+H]^+$, RT = 4.06 分鐘(方法：A)；1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.87 (q, 1H), 3.10-3.17 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 0.66 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.91 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 65% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

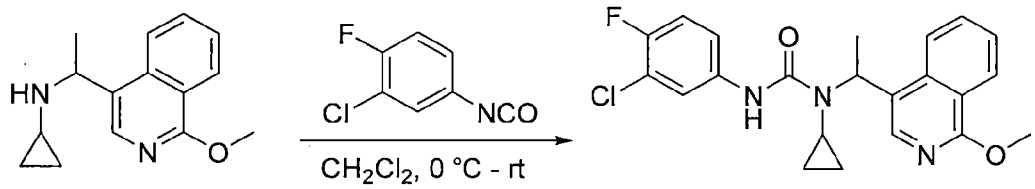
【0439】 ***N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)環丙胺(VIx)**



Vf **VIx**

【0440】 在含 0.2 g (1.0 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 5 mL 甲醇溶液的密封試管中，添加 0.17 g (3.0 mmol, 3.0 eq.)環丙胺，之後添加 0.01 mL (0.2 mmol, 0.2 eq.)乙酸及 0.2 g 硫酸鈉，然後將混合物於 50°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，並添加 0.08 g (2.0 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，再持續攪拌 30 分鐘並在真空中去除溶劑。殘餘物以 20 mL 冰冷水稀釋，並以 3 x 40 mL 乙酸乙酯萃取。合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.2 g (0.82 mmol, 82%) *N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)環丙胺(**VIx**)。LCMS：*m/z* 實測值 243.5 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 4.46-4.51 (q, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.68 (bs, 1H), 1.55 (d, 3H), 0.30-0.41 (m, 4H)。

【0441】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 56 及 57)**



VIx **56, 57**

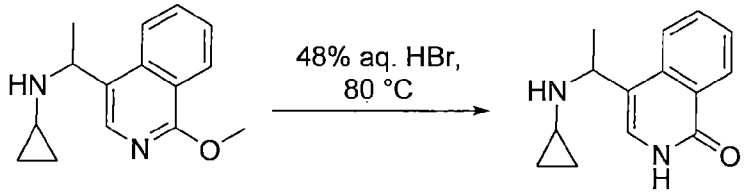
【0442】 在攪拌中的含 0.2 g (0.82 mmol, 1.0 eq) *N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)環丙胺(**VIx**)之 5 mL 二氯甲烷溶液，於 0°C 添加 0.14 g (0.82 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物藉由純化逆相層析(管柱：REVELERIS® C18，以 10-70% [含 0.1%甲酸之乙腈]/[含 0.1%甲酸之水]之線性梯度洗提)，提供 0.64 g (0.64 mmol, 77%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 414.5/416.5 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5μ，85% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘，提供 40 mg 及 69 mg 解析的鏡像異構物。

【0443】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **56**)。LCMS：*m/z* 實測值 414.2/416.1 $[M+H]^+$, RT = 5.61 分鐘(方法：A)；1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.51 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87-7.92 (dd, 2H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 5.94 (q, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 0.57-0.73 (m, 3H), 0.11-0.16 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 5.55 分鐘，管柱：Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 75% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0444】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **57**)。LCMS：*m/z* 實測值 414.2/416.1 $[M+H]^+$, RT = 5.61 分鐘(方法：A)；1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.51 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87-7.92 (dd, 2H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.33 (t,

1H), 5.94 (q, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 0.57-0.73 (m, 3H), 0.11-0.16 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 7.27 分鐘，管柱：Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 75% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

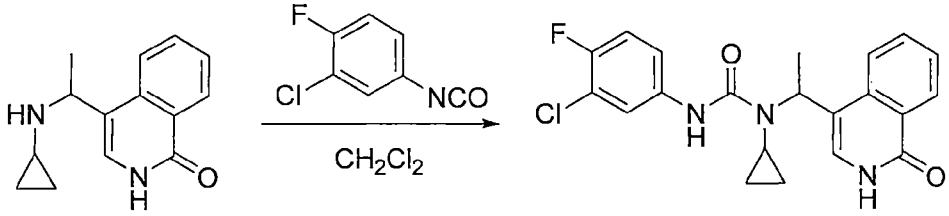
【0445】 **4-(1-(環丙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIar)**



VIx **VIIIar**

【0446】 將含 0.40 g (1.65 mmol, 1.0 eq.) *N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)環丙胺(**VIx**)之 10 mL 48%水性 HBr 溶液於 80°C 加熱 4 小時。使混合物冷卻至室溫，以 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並以 3 x 40 mL 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以正戊烷研製而純化，提供 0.35g 4-(1-(環丙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIar**)。LCMS：*m/z* 實測值 229.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (bs, 1H), 8.47 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.67 (bs, 1H), 1.48 (d, 3H), 0.32-0.46 (m, 4H)。

【0447】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 67 及 68)**



VIIIar **67, 68**

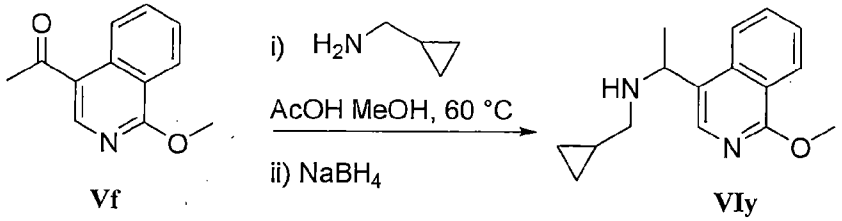
【0448】 在含 0.35 g 4-(1-(環丙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIar**)之 10 mL 二氯甲烷溶液中，添加 0.24 g (1.4 mmol, 0.9 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物於室溫攪拌 3 小時。在真空中去除溶劑，並將殘餘物藉由半製備性 HPLC 純化，提供 0.32 g (0.80 mmol,

48%來自 **VIx**)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 400.2/402.2 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (30 x 250 mm) 5μ，90% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘，提供 121 mg 及 78 mg 解析的鏡像異構物。

【0449】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 67**)。LCMS：*m/z* 實測值 400.2/402.2 $[M+H]^+$, RT = 5.28 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 11.37 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 5.63-5.69 (m, 1H), 1.98-2.02 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 0.66-0.71 (m, 3H), 0.23-0.26 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 3.18 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0450】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 68**)。LCMS：*m/z* 實測值 400.2/402.2 $[M+H]^+$, RT = 5.28 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 11.37 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 5.63-5.69 (m, 1H), 1.98-2.02 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 0.66-0.71 (m, 3H), 0.23-0.26 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 4.69 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0451】 ***N*-(環丙基甲基)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(VIy)**

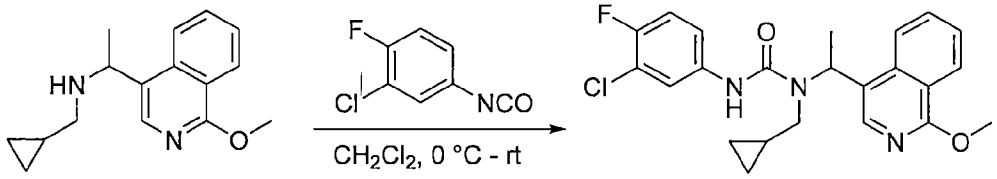


Vf **VIy**

【0452】 在含 0.5 g (2.5 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-

基)乙-1-酮(**Vf**)之 20 mL 甲醇溶液中，添加 0.53 g (3.0 mmol, 3.0 eq.)環丙基甲胺，之後添加 0.03 g (0.5 mmol, 0.2 eq.)乙酸，並將混合物於 60°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並添加 0.19 g (5.0 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，再持續攪拌 30 分鐘，並在真空中去除溶劑。殘餘物以 20 mL 冰冷水稀釋，並以 3 x 40 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS ® C18 column，以 10-70%乙腈/水之線性梯度洗提)，提供 0.4 g (1.56 mmol, 82%) *N*-(環丙基甲基)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIy**). LCMS：*m/z* 實測值 257.5 $[M+H]^+$。

【0453】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 63 及 64)**



VIy **63, 64**

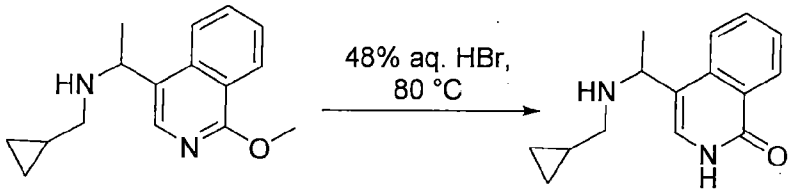
【0454】 以上述相似之方式，自 *N*-(環丙基甲基)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIy**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，85% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0455】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 63**)。LCMS：*m/z* 實測值 428.1/430.1 $[M+H]^+$, RT = 6.22 分鐘(方法：A)；1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.51 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 6.07-6.15 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 1.63 (d, 3H), 0.49-0.56 (m, 1H), 0.15-0.23 (m, 1H), 0.01-0.041 (m, 1H), -0.14 - -0.19 (m, 1H), -0.62 - -0.67 (m,

1H)；掌性分析 SFC：RT = 5.55 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0456】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 64**)。LCMS：*m/z* 實測值 428.2/430.2 $[M+H]^+$, RT = 6.25 分鐘(方法：A)；1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.51 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 6.07-6.15 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 1.63 (d, 3H), 0.49-0.56 (m, 1H), 0.15-0.23 (m, 1H), 0.01-0.041 (m, 1H), -0.14 - -0.19 (m, 1H), -0.62 - -0.67 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 7.37 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

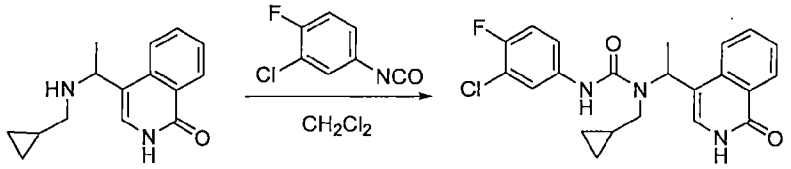
【0457】 **4-(1-((環丙基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIas)**



VIy **VIIIas**

【0458】 將含 0.30 g (1.17 mmol, 1.0 eq.) *N*-(環丙基甲基)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIy**)之 3 mL 48%水性 HBr 溶液於 80°C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫，以 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並以 3 x 40 mL 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.28g 4-(1-((環丙基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮(**VIIIas**)。LCMS：*m/z* 實測值 243.4 $[M+H]^+$。

【0459】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 85 及 86)**



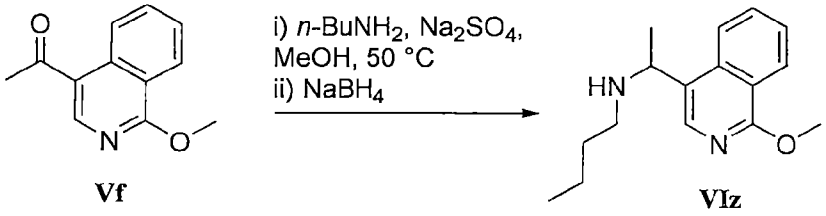
VIIIas　　85, 86

【0460】 以上述相似之方式，自 4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIas**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 60 g/分鐘。

【0461】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **85**)。LCMS：*m/z* 實測值 414.2/416.1 $[M+H]^+$, RT = 5.56 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (d, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.82-5.85 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 0.54-0.60 (m, 1H), 0.19-0.25 (m, 1H), -0.02-0.08 (m, 1H), -0.02--0.08 (m, 1H), -0.34--0.38 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 1.76 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0462】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **86**)。LCMS：*m/z* 實測值 414.2/416.1 $[M+H]^+$, RT = 5.56 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (d, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.82-5.85 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 0.54-0.60 (m, 1H), 0.19-0.25 (m, 1H), -0.02-0.08 (m, 1H), -0.02--0.08 (m, 1H), -0.34--0.38 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 2.36 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

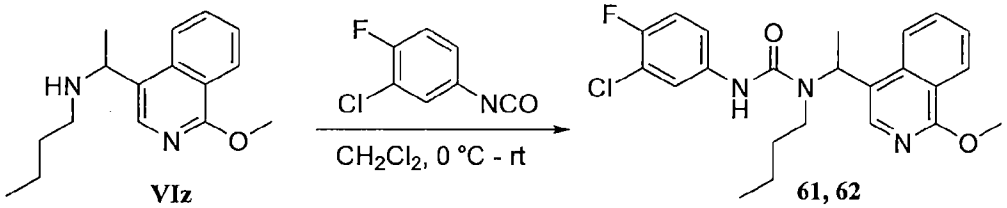
【0463】 ***N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丁-1-胺(VIz)**



Vf **VIz**

【0464】 在含 0.5 g (2.5 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 10 mL 甲醇溶液中，添加 0.17 g (3.0 mmol, 3.0 eq.) 正丁胺，之後添加 0.5 g 硫酸鈉，然後將混合物於 50°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並添加 0.28 g (7.5 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，再持續攪拌 1 小時並在真空中去除溶劑，殘餘物以 20 mL 冰冷水稀釋，並以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，10-40%乙酸乙酯/石油醚以之線性梯度洗提)，提供 0.3 g (1.16 mmol, 47%) *N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丁-1-胺(**VIz**)。LCMS：*m/z* 實測值 259.0 $[M+H]^+$。

【0465】 **1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 61 及 62)**



VIz **61, 62**

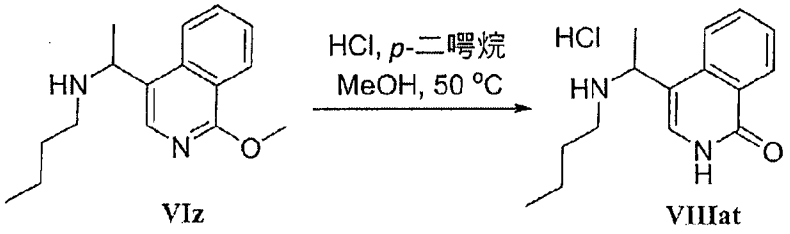
【0466】 以上述相似之方式，自 *N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丁-1-胺(**VIz**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，85% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0467】 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 61**)。LCMS：*m/z* 實測值 430.2/432.2 $[M+H]^+$, RT = 6.60 分鐘(方法：A)；1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.38 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.79-7.86

(m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 6.11-6.18 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.98-3.07 (m, 2H), 1.61 (d, 3H), 1.12-1.23 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.53-0.61 (m, 1H), 0.52 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.03 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0468】 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **62**)。LCMS：*m/z* 實測值 430.2/432.0 $[M+H]^+$, RT = 6.44 分鐘(方法：A)；1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.38 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 6.11-6.18 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.98-3.07 (m, 2H), 1.61 (d, 3H), 1.12-1.23 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.53-0.61 (m, 1H), 0.52 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.61 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

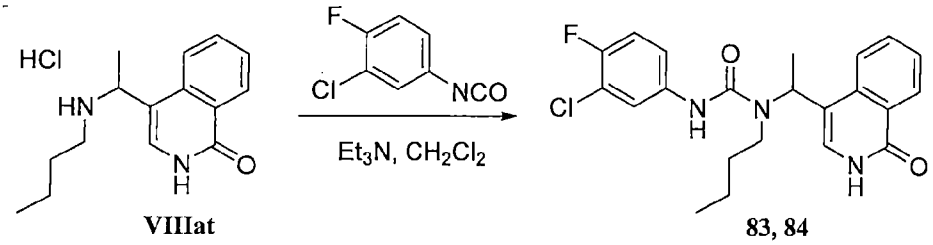
【0469】 **4-(1-(丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽 (VIIIat)**



VIz **VIIIat**

【0470】 在含 0.30 g (1.16 mmol, 1.0 eq.) *N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丁-1-胺(**VIz**)之 10 mL 甲醇溶液中，添加 1 mL 4M HCl 之 *p*-二噁烷溶液，並將混合物於 50°C 加熱 4 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 石油醚研製，並將所產生的固體在高真空下乾燥，提供 0.30 (1.07 mmol, 92%) 4-(1-(丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIat**)。LCMS：*m/z* 實測值 245.1 $[M+H]^+$。

【0471】 **1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 83 及 84)**



VIIIat **83, 84**

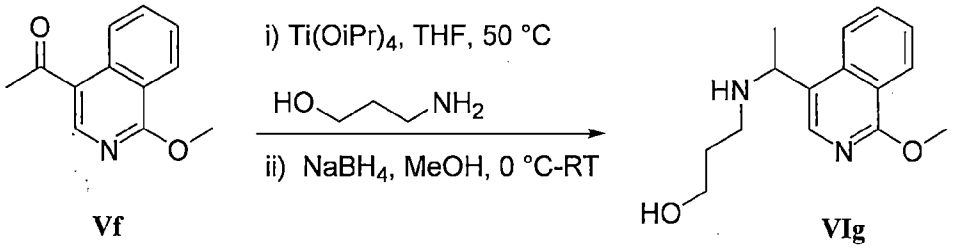
【0472】 在攪拌中的含 0.3 g (1.07 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-(丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIat**)之 10 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 0.25 g (2.46 mmol, 2.3 eq.)三乙胺，之後添加 0.17 g (1.22 mmol, 1.1 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物以 10 mL 冰冷水稀釋並以 3 x 10 mL 二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 20-70%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 0.27 g (0.65 mmol, 60%)外消旋 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，85% CO_2:MeOH，流速 60 g/分鐘。

【0473】 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **83**)。LCMS：*m/z* 實測值 416.1/418.1 $[M+H]^+$, RT = 5.71 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (d, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.85-5.87 (m, 1H), 2.94-3.12 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.19-1.23 (m, 1H), 0.95-1.05 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 1H), 0.59 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.10 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0474】 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **84**)。LCMS：*m/z* 實測值 416.1/418.1 $[M+H]^+$, RT = 5.71 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (d, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d,

1H), 5.85-5.87 (m, 1H), 2.94-3.12 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.19-1.23 (m, 1H), 0.95-1.05 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 1H), 0.59 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.80 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 80% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

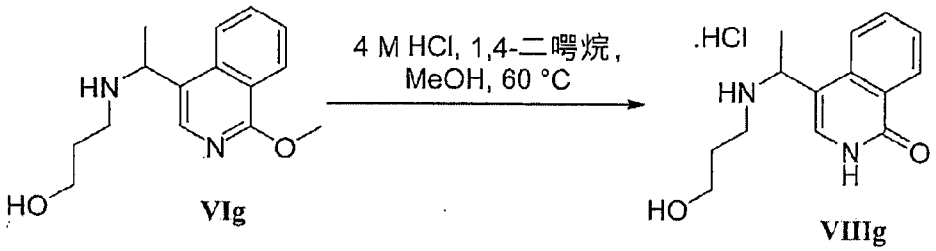
【0475】 **3-((1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙-1-醇 (VIg)**



Vf **VIg**

【0476】 在含 1.0 g (5.0 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 10 mL 無水 THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.56 g (7.5 mmol, 1.5 eq.) 3-胺基丙-1-醇，之後添加 14.1 g (50.0 mmol, 10.0 eq.) 異丙醇鈦(IV)，並將混合物加熱至 50°C 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C。然後將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.38 g (10.0 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 50 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 20 mL 乙酸乙酯洗滌，並將雙相混合物以 2 x 60 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 60 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以含 20%乙醇之戊烷研製而純化，提供 0.86 g (3.3 mmol, 66%) 3-((1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙-1-醇(**VIg**)。LCMS：*m/z* 實測值 261.4/263.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.24-8.28 (m, 3H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 4.76-4.83 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.33 (bs, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.57 (d, 3H)。

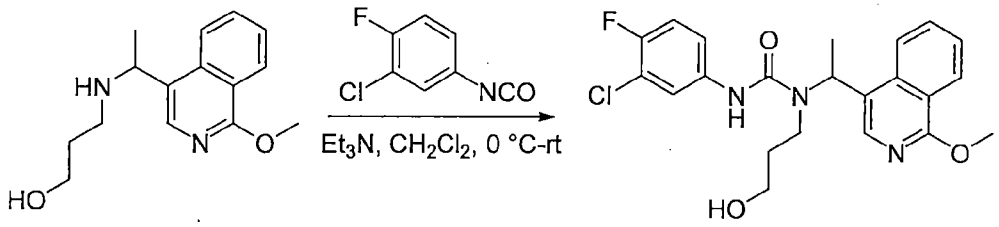
【0477】 **4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽 (VIIIg)**



VIg　　VIIIg

【0478】 在攪拌中的含 0.4 g (1.54 mmol, 1.0 eq.) 3-((1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙-1-醇(**VIg**)之 15 mL 甲醇溶液的壓力容器中，添加 13 mL 4M HCl 之 1,4-二噁烷溶液，將容器密封，並將混合物於 60°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，並在真空中濃縮，並將殘餘物在高真空下乾燥，提供 0.36 g (1.27 mmol, 82%) 4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIg**)。LCMS：*m/z* 實測值 247.06 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.60 (bs, 1H), 9.06 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 4.82-4.89 (m, 1H), 4.69 (bs, 1H), 3.43 (t, 2H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.63 (d, 3H)。

【0479】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 140)**



VIg　　140

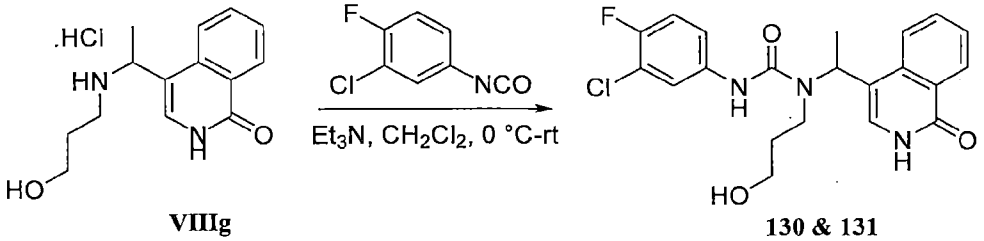
【0480】 在攪拌中的含 0.4 g (1.53 mmol, 1.0 eq.) 3-((1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙-1-醇(**VIg**)之 5 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.7 mL (7.69 mmol, 5.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.26 g (1.53 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物懸浮於 10 mL 水並攪拌 20 分鐘。過濾收集醇墊並在真空中乾燥，所獲得之固體以 20 mL 二乙醚研製並在真空中乾燥，提供 0.35 g (0.81 mmol, 53%)外消旋

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 432.4/434.4 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，Column - (R,R) Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘，提供 103 mg 及 108 mg 解析的鏡像異構物。

【0481】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 432.2/434.3 $[M+H]^+$；RT = 7.17 分鐘，(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.78 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.16-6.11 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.17-3.08 (m, 4H), 1.61 (d, 3H), 1.04-0.89 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 3.20 分鐘，Column - (R,R) Whelk-01 (4.6 x 250 mm) 5 μ, 60% CO_2：MeOH，流速 4.0 g/分鐘。

【0482】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 140**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.2/434.3 $[M+H]^+$；RT = 7.17 分鐘，(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.78 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.16-6.11 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.17-3.08 (m, 4H), 1.61 (d, 3H), 1.04-0.89 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 5.46 分鐘，Column - (R,R) Whelk-01 (4.6 x 250 mm) 5 μ, 60% CO_2：MeOH，流速 4.0 g/分鐘。

【0483】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 130 及 131)



VIIIg **130 & 131**

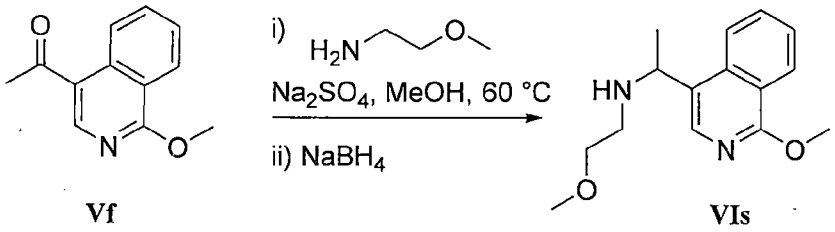
【0484】 在攪拌中的含 0.3 g (1.06 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIg**)之 10 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.7 mL (5.32 mmol, 5.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.18 g (1.06 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物以 30 mL 水稀釋並攪拌 20 分鐘。過濾收集所產生之沉澱，以 15 mL 二乙醚洗滌並在高真空下乾燥，提供 0.25 g (0.60 mmol, 56%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 418.3/420.3 $[M+H]^+$；隨後藉由 SFC (Waters SFC-80)分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘，提供 83 mg 及 78 mg 解析的鏡像異構物。

【0485】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 130**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.2/420.2 $[M+H]^+$；RT = 6.24 分鐘，(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.75 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.84-5.89 (m, 1H), 5.05 (bs, 1H), 3.12-3.19 (m, 4H), 1.46 (d, 3H), 1.06-1.18 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 1.74 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 70% CO_2：MeOH，流速 3.0 g/分鐘。

【0486】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 131**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.2/420.2 $[M+H]^+$；RT = 6.24 分鐘，(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.75 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.84-5.89 (m, 1H), 5.05 (bs, 1H), 3.12-3.19 (m, 4H), 1.46 (d, 3H), 1.06-1.18 (m, 2H)；

掌性分析 SFC：RT = 2.49 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 70% CO_2：MeOH，流速 3.0 g/分鐘。

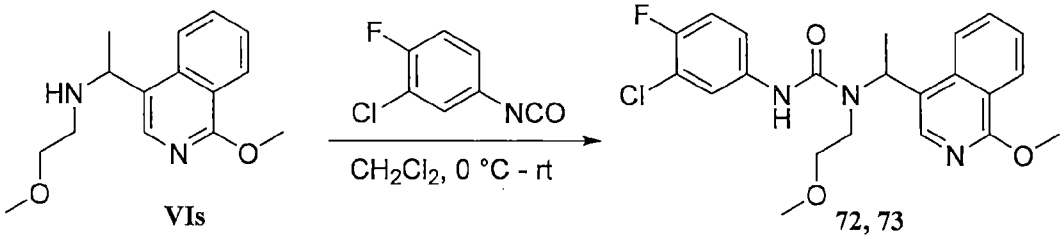
【0487】 **2-甲氧基-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIs)**



Vf **VIs**

【0488】 在含 0.5 g (2.5 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 10 mL 甲醇溶液中，添加 0.92 g (12.4 mmol, 5.0 eq.) 2-甲氧基乙-1-胺，之後添加 0.5 g 硫酸鈉，然後將混合物於 60°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並添加 0.28 g (7.5 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，再持續攪拌 1 小時並在真空中去除溶劑。殘餘物以 20 mL 冰冷水稀釋並以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.3 g (1.15 mmol, 47%) 2-甲氧基-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(**VIs**)。LCMS：*m/z* 實測值 261.4 $[M+H]^+$。

【0489】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 72 及 73)**



VIs **72, 73**

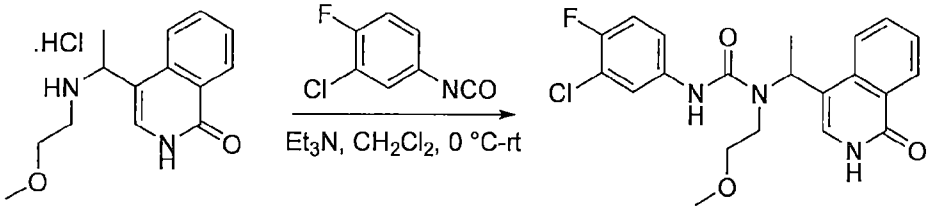
【0490】 以上述相似之方式，自 2-甲氧基-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(**VIs**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，80% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0491】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異

喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **72**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.2/434.2 $[M+H]^+$, RT = 6.32 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.65 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 6.08-6.12 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 1.61 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.11 分鐘，Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0492】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **73**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.2/434.2 $[M+H]^+$, RT = 6.32 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.65 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 6.08-6.12 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 1.61 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.62 分鐘，Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0493】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 65 及 66)**



VIIIh **65 & 66**

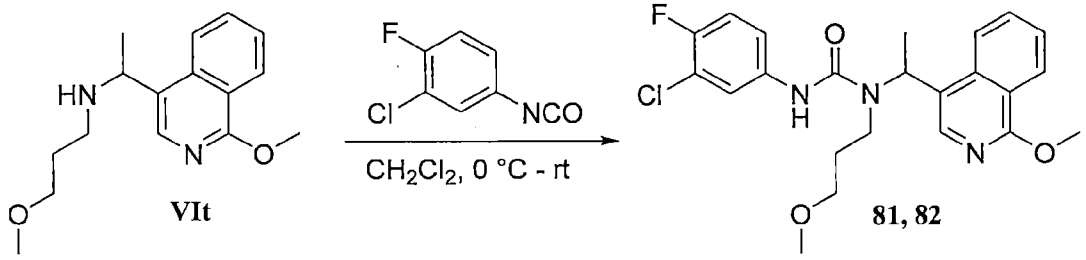
【0494】 以上述相似之方式，自外消旋 4-(1-((2-甲氧基乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIh**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm)，5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0495】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基

-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 65**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.1/420.1 $[M+H]^+$；RT = 5.04 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (d, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 3.31-3.34 (m, 2H), 2.95-2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.81-2.85 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.28 分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 250 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Flow = 4.0 mL/分鐘。

【0496】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 66**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.1/420.1 $[M+H]^+$；RT = 5.04 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (d, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 3.31-3.34 (m, 2H), 2.95-2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.81-2.85 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.18 分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 250 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Flow = 4.0 mL/分鐘。

【0497】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲(化合物 81 及 82)**

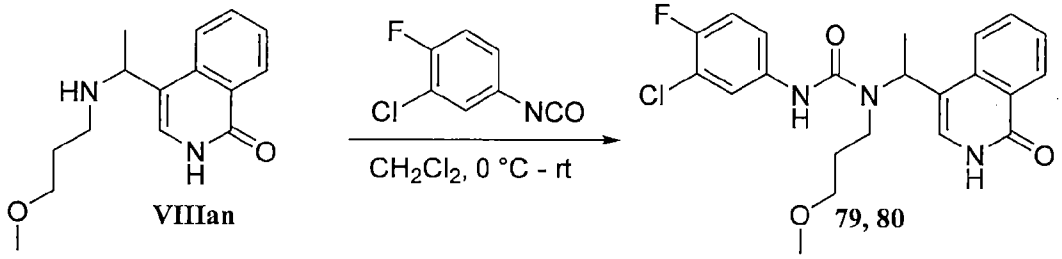


【0498】 以上述相似之方式，自 3-甲氧基-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙-1-胺(**VIt**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：R,R Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0499】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **81**)。LCMS：*m/z* 實測值 446.3/448.2 $[M+H]^+$, RT = 7.12 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.11-6.14 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.05-3.14 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 5H), 1.60 (d, 3H), 1.23-1.30 (m, 1H), 0.93-0.98 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 6.31 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 65% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0500】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **82**)。LCMS：*m/z* 實測值 446.3/448.2 $[M+H]^+$, RT = 7.12 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.11-6.14 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.05-3.14 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 5H), 1.60 (d, 3H), 1.23-1.30 (m, 1H), 0.93-0.98 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 8.70 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 65% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0501】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲(化合物 79 及 80)**



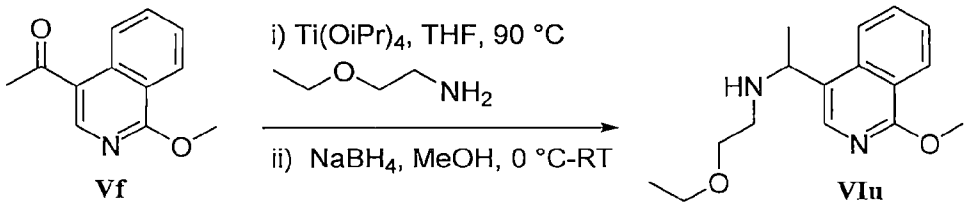
【0502】 以上述相似之方式，自 4-(1-((3-甲氧基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIan**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250

mm) 5 μ，80% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0503】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 79**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.2/434.2 $[M+H]^+$, RT = 5.38 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.82-7.86 (3, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.85-5.87 (m, 1H), 2.98-3.15 (m, 7H), 1.45 (d, 3H), 1.32-1.39 (m, 1H), 1.05-1.11 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 10.85 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 5 μ, 65% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0504】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 80**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.2/434.2 $[M+H]^+$, RT = 5.38 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.82-7.86 (3, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.85-5.87 (m, 1H), 2.98-3.15 (m, 7H), 1.45 (d, 3H), 1.32-1.39 (m, 1H), 1.05-1.11 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 14.54 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 5 μ, 65% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0505】 **2-乙氧基-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺 (VIu)**

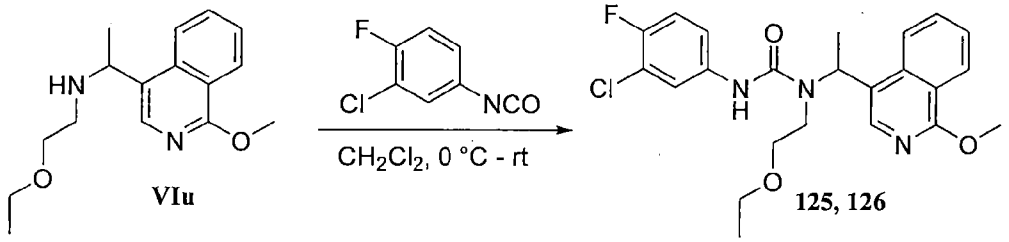


Vf **VIu**

【0506】 在含 1.0 g (5.0 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.66 g (7.5 mmol 1.5 eq.) 2-乙氧基乙-1-胺，之後添加 14.1 g (49.8 mmol, 10.0 eq.)異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一

步冷卻至 0°C，混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.38 g (10.0 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉。然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌並將雙相混合物以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-4%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 1.3 g (4.06 mmol, 82%)2-乙氧基-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(**VIu**)。LCMS：*m/z* 實測值 275.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.31 (d, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.32-3.44 (m, 4H), 2.50-2.67 (m, 2H), 2.08 (bs, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.08 (t, 3H)。

【0507】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 125 及 126)**



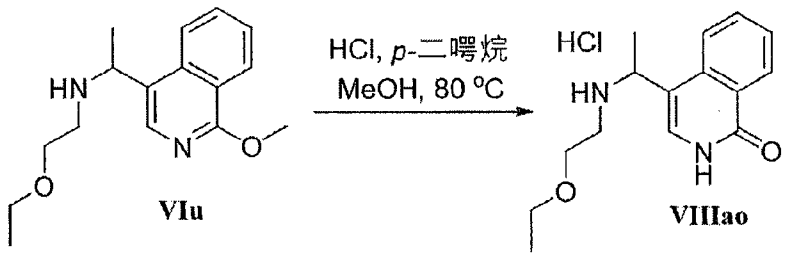
【0508】 以上述相似之方式，自 2-乙氧基-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(**VIu**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0509】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **125**)。LCMS：*m/z* 實測值 446.3/448.2 $[M+H]^+$, RT = 7.70 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.68 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 6.08-6.13 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 1H), 1.61 (d, 3H), 0.84 (t, 3H)；掌性分析

SFC：RT = 1.18 分鐘，管柱：Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0510】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 126**)。LCMS：*m/z* 實測值 446.3/448.2 $[M+H]^+$, RT = 7.70 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.68 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 6.08-6.13 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 1H), 1.61 (d, 3H), 0.84 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.57 分鐘，管柱：Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0511】 **4-(1-((2-乙氧基乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽 (VIIIao)**

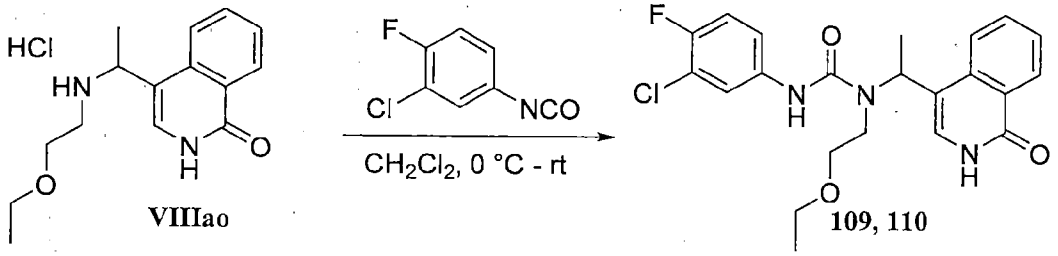


VIu　　VIIIao

【0512】 在含 0.7 g (2.55 mmol, 1.0 eq.) 2-乙氧基-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(**VIu**)之 5 mL 甲醇溶液的密封試管中，添加 15 mL 4 M HCl 之 *p*-二噁烷溶液，並將混合物於 80°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 石油醚研製，並將所產生的固體在高真空下乾燥，提供 0.68 g (2.29 mmol, 89%) 4-(1-((2-乙氧基乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIao**)。LCMS：*m/z* 實測值 261.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.63 (bd, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.90 (bs, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.13-3.18 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 1.63 (d, 3H), 1.13 (t, 3H)。

【0513】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基**

-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 109 及 110)

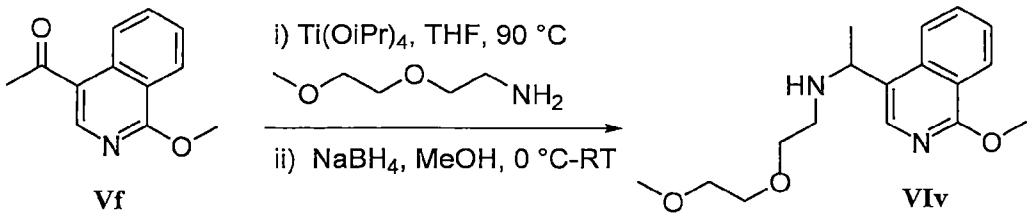


【0514】 以上述相似之方式，自 4-(1-((2-乙氧基乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIao**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，50% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0515】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 109**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.3/434.2 $[M+H]^+$, RT = 6.38 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.46 分鐘，管柱：Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0516】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 110**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.3/434.2 $[M+H]^+$, RT = 6.32 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.99 分鐘，管柱：Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

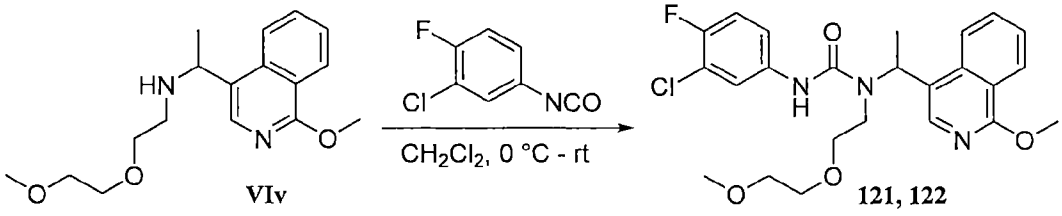
【0517】 **2-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIv)**



Vf **VIv**

【0518】 在含 1.0 g (5.0 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.88 g (7.5 mmol 1.5 eq.) 2-(2-甲氧基乙氧基)乙-1-胺，之後添加 14.1 g (49.8 mmol, 10.0 eq.)異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C。混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.38 g (10.0 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將雙相混合物以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-5%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 1.4 g (4.59 mmol, 92%) 2-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(**VIv**)。LCMS：*m/z* 實測值 305.5 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.39-3.49 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H), 1.40 (d, 3H)。

【0519】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 121 及 122)**



VIv **121, 122**

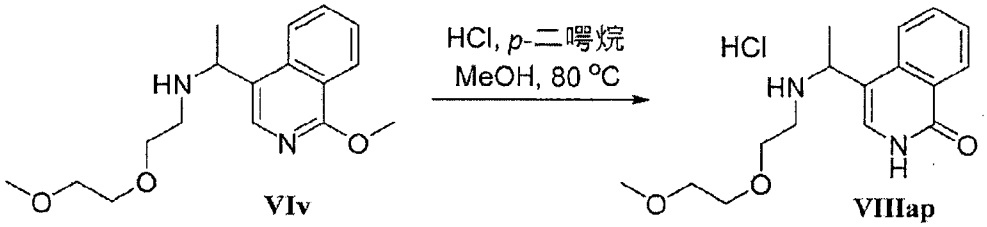
【0520】 以上述相似之方式，自 2-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(**VIv**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成

外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0521】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 121**)。LCMS：*m/z* 實測值 476.3/478.2 $[M+H]^+$, RT = 7.54 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.68 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 6.08-6.13 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 6H), 3.17 (s, 3H), 2.92-2.99 (m, 2H), 1.61 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.62 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0522】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 122**)。LCMS：*m/z* 實測值 476.3/478.2 $[M+H]^+$, RT = 7.46 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.68 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 6.08-6.13 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 6H), 3.17 (s, 3H), 2.92-2.99 (m, 2H), 1.61 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.01 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0523】 **4-(1-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽 (VIIIap)**

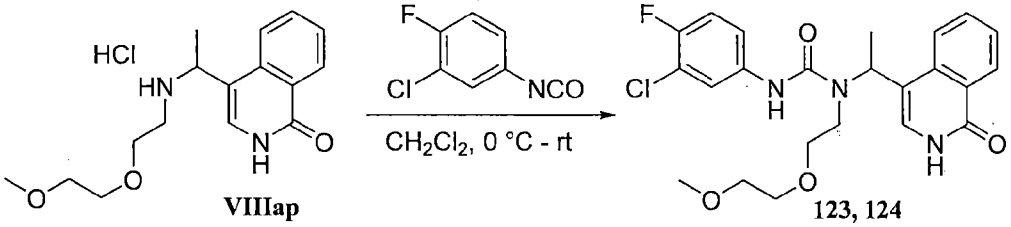


VIv **VIIIap**

【0524】 在含 0.7 g (2.55 mmol, 1.0 eq.) 2-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(**VIv**)之 5 mL 甲醇溶液

的密封試管中，添加 15 mL 4M HCl 之 *p*-二噁烷溶液，並將混合物於 80°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 石油醚研製，並將所產生的固體在高真空下乾燥，提供 0.65 g (2.0 mmol, 86%) 4-(1-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIap**)。LCMS：*m/z* 實測值 291.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 3.65-3.67 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.17-3.21 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 1.61 (d, 3H)。

【0525】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 123 及 124)**



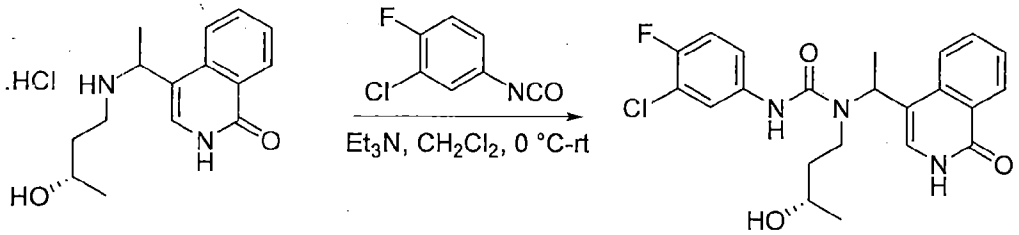
【0526】 以上述相似之方式，自 4-(1-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽 (**VIIIap**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0527】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **123**)。LCMS：*m/z* 實測值 462.3/464.4 $[M+H]^+$, RT = 6.90 分鐘 (方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.79-5.83 (m, 1H), 3.18-3.38 (m, 5H), 3.14 (s, 3H), 3.13-3.15 (m, 1H), 2.96-3.01 (m,

1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.62 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0528】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **124**)。LCMS：*m/z* 實測值 462.2/464.4 $[M+H]^+$, RT = 6.78 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.79-5.83 (m, 1H), 3.18-3.38 (m, 5H), 3.14 (s, 3H), 3.13-3.15 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.33 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0529】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 213 及 214)**



VIIIi **213 & 214**

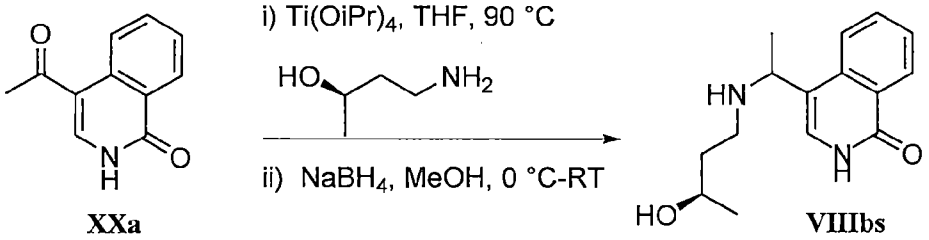
【0530】 以上述相似之方式，自非鏡像異構的 4-(1-(((*S*)-3-羥基丁基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIi**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm)，5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘分離非鏡像異構物。

【0531】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：非鏡像異構物 I (化合物 **213**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.3/434.3 $[M+H]^+$, RT = 7.21 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.39 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.22-8.25 (m,

1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 5.10 (bs, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.02-1.14 (m, 2H), 0.86 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.12 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (4.6 x 250 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0532】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：非鏡像異構物 II (化合物 **214**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.3/434.3 $[M+H]^+$, RT = 7.21 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.39 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 5.10 (bs, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.02-1.14 (m, 2H), 0.86 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.79 分鐘，管柱：CHIRALCEL OD-3 (4.6 x 250 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0533】 **4-(1-(((R)-3-羥基丁基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIbs)**

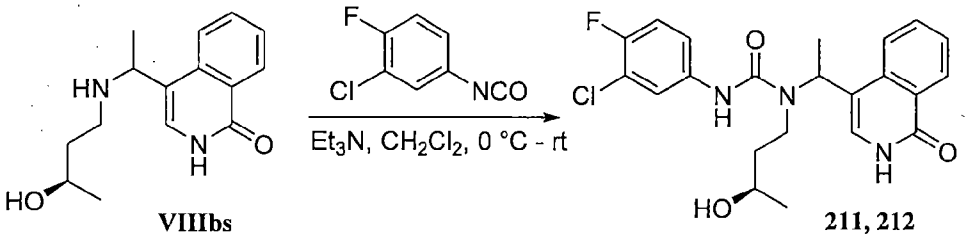


XXa **VIIIbs**

【0534】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 3 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.29 g (3.2 mmol, 2.0 eq.) (R)-4-胺基丁-2-醇，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾並將濾液以 2 x 100 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合

併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-6%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.28 g (0.63 mmol, 17%) 4-(1-(((R)-3-羥基丁基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbs**)。LCMS：*m/z* 實測值 261.2 $[M+H]^+$。

【0535】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 211 及 212)**



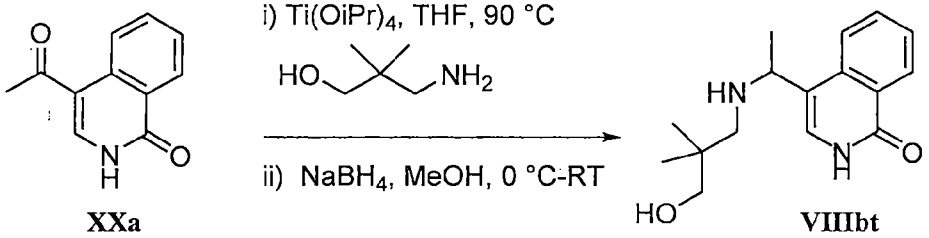
【0536】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((R)-3-羥基丁基)胺基)乙基) 異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbs**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0537】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **211**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.3/434.3 $[M+H]^+$, RT = 7.26 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.39 (bd, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.81-5.87 (m, 1H), 5.29 (bs, 1H), 3.10-3.30 (m, 3H), 1.46 (d, 3H), 0.78-0.97 (m, 2H), 0.64 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.77 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0538】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **212**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.3/434.3 $[M+H]^+$, RT = 7.23 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.39 (bd, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.24 (d, 1H),

7.72-7.80 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.81-5.87 (m, 1H), 5.29 (bs, 1H), 3.10-3.30 (m, 3H), 1.46 (d, 3H), 0.78-0.97 (m, 2H), 0.64 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.85 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

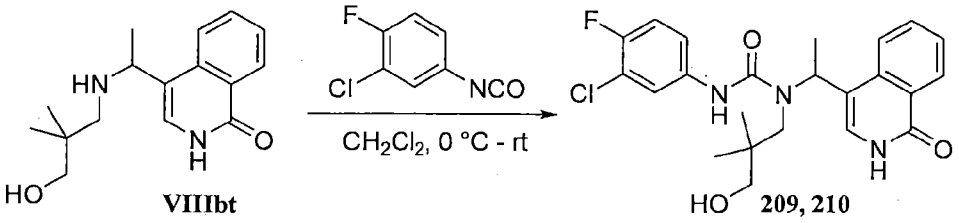
【0539】 **4-(1-((3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIbt)**



XXa **VIIIbt**

【0540】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.55 g (5.3 mmol, 2.0 eq.) 3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.31 g (8.0 mmol, 3.0 eq.) 硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 20 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 3 x 30 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 60 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-6%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.35 g (1.3 mmol, 47%) 4-(1-((3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbt**)。LCMS：*m/z* 實測值 275.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (bd, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H), 3.11-3.16 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 1.55 (bs, 1H), 1.33 (d, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【0541】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 209 及 210)**



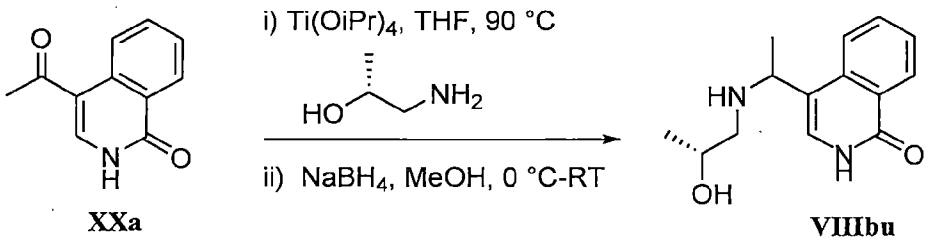
【0542】 以上述相似之方式，自 4-(1-((3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbt**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0543】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **209**)。LCMS：*m/z* 實測值 446.3/448.3 $[M+H]^+$, RT = 7.51 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.38 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.93-5.99 (m, 2H), 3.13 (d, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.93 (d, 1H), 1.46 (d, 3H), 0.52 (s, 3H), 0.17 (s, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 10.83 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0544】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **210**)。LCMS：*m/z* 實測值 446.3/448.3 $[M+H]^+$, RT = 7.47 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.38 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.93-5.99 (m, 2H), 3.13 (d, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.93 (d, 1H), 1.46 (d, 3H), 0.52 (s, 3H), 0.17 (s, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 13.48 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0545】 **4-(1-(((R)-2-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮**

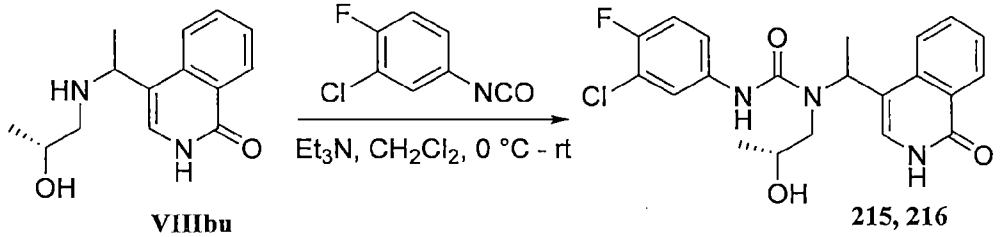
(**VIIIbu**)



XXa **VIIIbu**

【0546】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.3 g (4.0 mmol, 1.5 eq.) (R)-1-胺基丙-2-醇，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，混合物以 10 mL 甲醇稀釋，並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉。然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 50 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 2 x 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 60 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 9:1 *v/v* 二乙醚/乙醇研製，提供 0.43 g (1.7 mmol, 65%) 4-(1-(((R)-2-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbu**)。LCMS：*m/z* 實測值 247.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (bs, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.45-4.49 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 2.33-2.50 (m, 2H), 1.98 (bs, 1H), 1.32 (d, 3H), 1.02 (d, 3H)。

【0547】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 215 及 216)**



VIIIbu **215, 216**

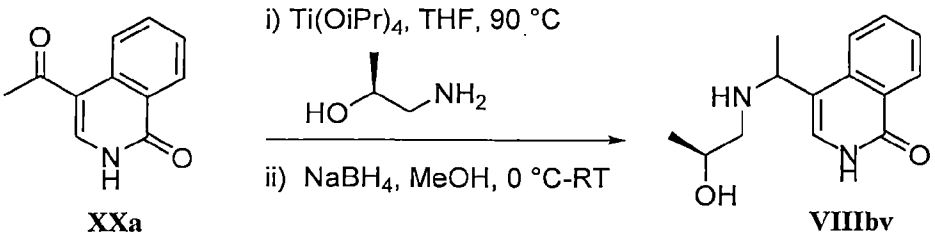
【0548】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((R)-2-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbu**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹

啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0549】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 215**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.3/420.3 $[M+H]^+$, RT = 7.19 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 5.76-5.82 (m, 2H), 3.07-3.10 (m, 2H), 2.73-2.77 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.76 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.22 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 50% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0550】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 216**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.3/420.3 $[M+H]^+$, RT = 7.19 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 5.76-5.82 (m, 2H), 3.07-3.10 (m, 2H), 2.73-2.77 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.76 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.61 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 50% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0551】 **4-(1-(((S)-2-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIbv)**

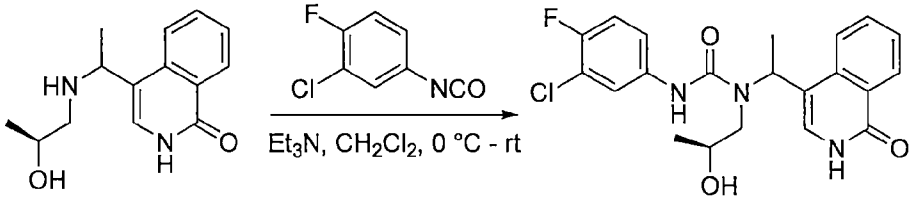


XXa **VIIIbv**

【0552】 在含 0.4 g (2.1 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.48 g (6.4 mmol, 3.0 eq.) (S)-1-胺基丙-2-醇，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於

90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，混合物以 10 mL 甲醇稀釋，並添加 0.15 g (4.3 mmol, 1.5 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以稀釋 50 mL 水，經由過濾 CELITE®，並將濾液以 2 x 100 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 二乙醚研製，提供 0.5 g (2.0 mmol, 95%) 4-(1-(((S)-2-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbv**)。LCMS：*m/z* 實測值 247.4 $[M+H]^+$。

【0553】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 217 及 218)**



VIIIbv **217, 218**

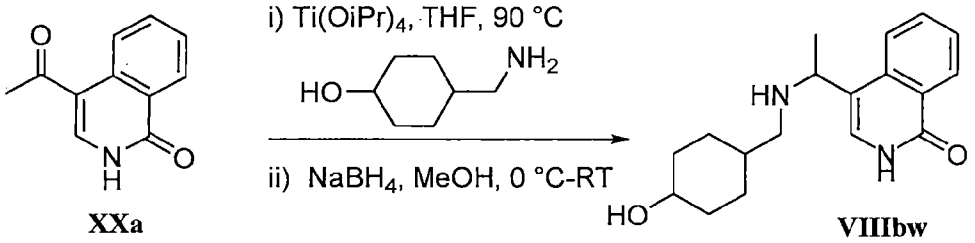
【0554】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((S)-2-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbv**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，85% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0555】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **217**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.3/420.3 $[M+H]^+$, RT = 7.17 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.39 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.88-5.96 (m, 2H), 3.69 (bs, 1H), 3.02-3.14 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 0.63 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 7.66 分鐘，管柱：Chiralcel-OD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 50% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0556】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **218**)。LCMS：

m/z 實測值 418.3/420.3 $[M+H]^+$, RT = 7.15 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.39 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.88-5.96 (m, 2H), 3.69 (bs, 1H), 3.02-3.14 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 0.63 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 10.09 分鐘，管柱：Chiralcel-OD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 50% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

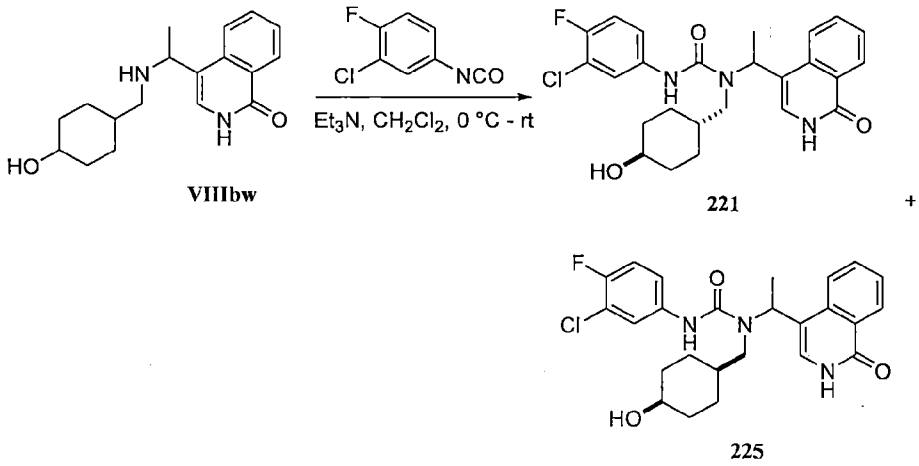
【0557】 **4-(1-(((4-羥基環己基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIbw)**



XXa **VIIIbw**

【0558】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.62 g (4.7 mmol, 3.0 eq.) 4-(胺基甲基)環己-1-醇，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，混合物以 3 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉。然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE® 過濾，並將濾液以 2 x 10 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.5 g 粗製 4-(1-(((4-羥基環己基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbw**)。LCMS：*m/z* 實測值 301.4 $[M+H]^+$。

【0559】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 221 及 225)**



VIIIbw　　221　+　225

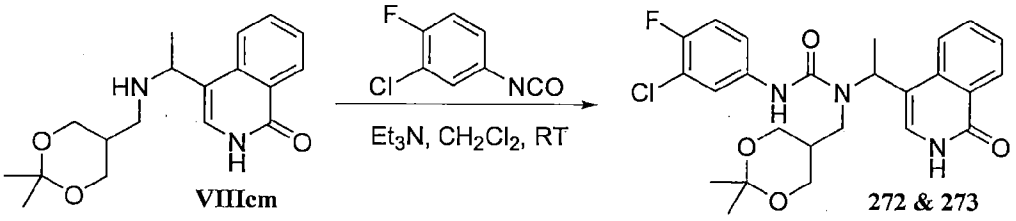
【0560】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((4-羥基環己基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbw**)合成 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由半製備性 HPLC 分離順式及反式異構物。

【0561】 外消旋反式-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：(化合物 **221**)。LCMS：*m/z* 實測值 472.3/474.3 $[M+H]^+$, RT = 7.07 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.37 (bd, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.85-5.89 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.14-1.31 (m, 2H), 0.58-0.80 (m, 4H), 0.36-0.43 (m, 1H)。

【0562】 外消旋順式-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：(化合物 **225**)。LCMS：*m/z* 實測值 472.3/474.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.36 (bd, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.72-7.83 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.15-1.22 (m, 1H), 0.87-1.06 (m, 5H), 0.71-.080 (m, 1H)。

【0563】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲**

基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 272 及 273)



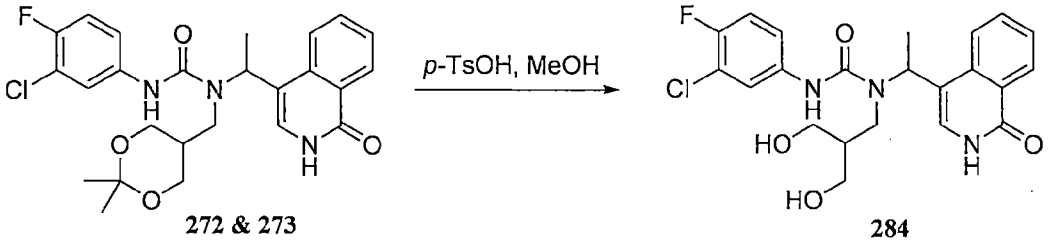
【0564】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcm**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0565】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物 I (化合物 **272**)：LCMS：*m/z* 實測值 488.1/490.1 $[M+H]^+$, RT = 4.98 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.84-5.88 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.05-1.09 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 1.80 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (4.6 x 150 mm), 5 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

【0566】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物 II (化合物 **273**)：LCMS：*m/z* 實測值 488.1/490.1 $[M+H]^+$, RT = 4.98 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.84-5.88 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.05-1.09 (m, 1H)；掌性分析 SFC：

RT = 3.00 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (4.6 x 150 mm), 5 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

【0567】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 284)**



272 & 273　　284

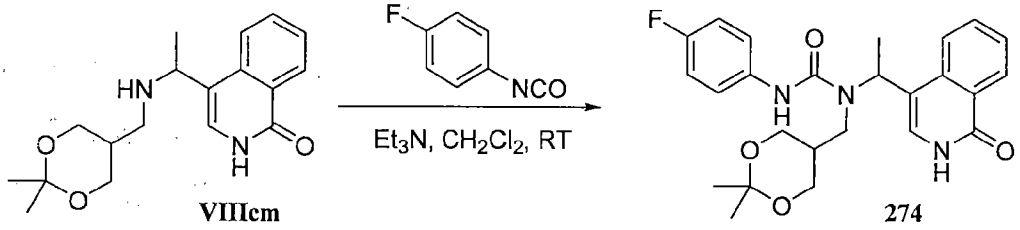
【0568】 在含 0.2 g (0.41 mmol, 1.0 eq.)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(**化合物 272 及 273**)之 5 mL 甲醇溶液中，添加 8 mg (0.04 mml, 0.1 eq.)對甲苯磺酸單水合物，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。混合物以 10 mL 飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，並以 3 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC 純化(REVELERIS® Silica 管柱，以 0-10%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.13 g (0.29 mmol, 70%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0569】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲–鏡像異構物 I：LCMS：*m/z* 實測值 448.2/450.2 $[M+H]^+$, RT = 3.78 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (bs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.42 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.10-3.18 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 3H), 1.46 (d, 3H), 0.94-0.99 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 3.39 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (4.6 x 150 mm), 3 μ, 75% CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

【0570】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙

基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲–鏡像異構物 II (化合物 **284**)：LCMS：*m/z* 實測值 448.2/450.2 $[M+H]^+$, RT = 3.78 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (bs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.42 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.10-3.18 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 3H), 1.46 (d, 3H), 0.94-0.99 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 5.67 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (4.6 x 150 mm), 3 μ, 75% CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

【0571】 **3-(4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 274)**



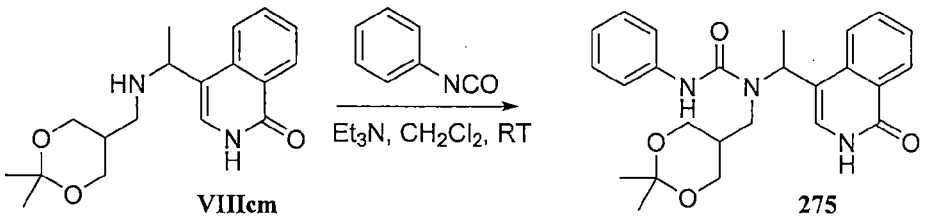
VIIIcm　　274

【0572】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcm**)及 4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 3-(4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0573】 3-(4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲–鏡像異構物 I：LCMS：*m/z* 實測值 454.3 $[M+H]^+$, RT = 4.28 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 5.84-5.90 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.01-1.05 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 2.31 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (4.6 x 150 mm), 3 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

【0574】 3-(4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物 II (化合物 **274**)：LCMS：*m/z* 實測值 454.3 $[M+H]^+$, RT = 4.28 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 5.84-5.90 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.01-1.05 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 4.13 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (4.6 x 150 mm), 3 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

【0575】 **1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲(化合物 275)**

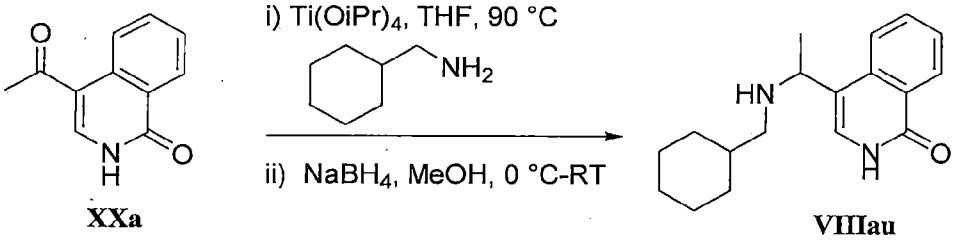


VIIIcm **275**

【0576】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcm**)及異氰酸苯酯合成外消旋 1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲-鏡像異構物 I：LCMS：*m/z* 實測值 436.1 $[M+H]^+$, RT = 4.16 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (bd, 1H), 8.31 (bs, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.97-1.02 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 2.75 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm), 3 μ, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0577】 1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲–鏡像異構物 II (化合物 **275**)：LCMS：*m/z* 實測值 436.1 $[M+H]^+$, RT = 4.16 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (bd, 1H), 8.31 (bs, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.97-1.02 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 4.77 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm), 3 μ, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

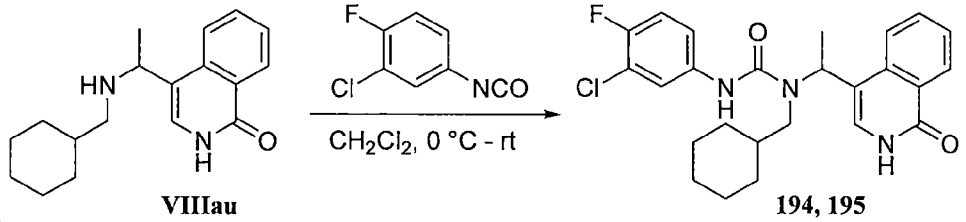
【0578】 **4-(1-((環己基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIau)**



XXa **VIIIau**

【0579】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.45 g (4.0 mmol 1.5 eq.)環己基甲胺，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，混合物以 5 mL 甲醇稀釋，並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應經由 CELITE®過濾並將濾墊以 5 mL 甲醇洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物以 15 mL 正戊烷研製，提供 0.65 g (2.28 mmol, 52%) 4-(1-((環己基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIau**)。LCMS：*m/z* 實測值 285.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：10.73 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 2H), 1.63-1.81 (m, 6H), 1.42 (d, 3H), 1.12-1.29 (m, 4H), 0.85-0.95 (m, 2H)。

【0580】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 194 及 195)**

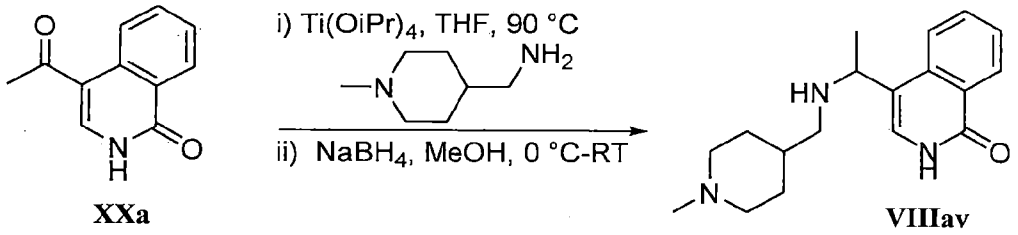


【0581】 以上述相似之方式，自 4-(1-((環己基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIau**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0582】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **194**)。LCMS：*m/z* 實測值 456.3/458.3 $[M+H]^+$, 7.71 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.39 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.85-5.88 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 2H), 1.31-1.48 (m, 7H), 1.18-1.23 (m, 1H), 0.81-0.92 (m, 2H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.49-0.60 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 2.97 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 75% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0583】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **195**)。LCMS：*m/z* 實測值 456.3/458.3 $[M+H]^+$, 7.68 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.39 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.85-5.88 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 2H), 1.31-1.48 (m, 7H), 1.18-1.23 (m, 1H), 0.81-0.92 (m, 2H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.49-0.60 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 5.11 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 75% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘.

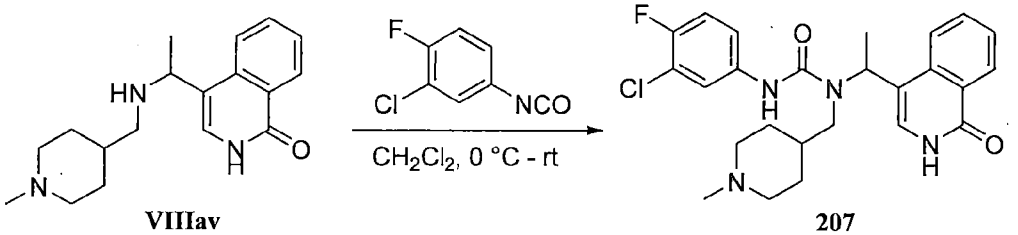
【0584】 **4-(1-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIav)**



XXa **VIIIav**

【0585】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 1.7 g (13.3 mmol 5.0 eq.) (1-甲基哌啶-4-基)甲胺，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，混合物以 2 mL 甲醇稀釋，並添加 0.19 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 50 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.26 g (0.79 mmol, 37%) 4-(1-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIav**)。LCMS：*m/z* 實測值 300.3 $[M+H]^+$。

【0586】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 207)**



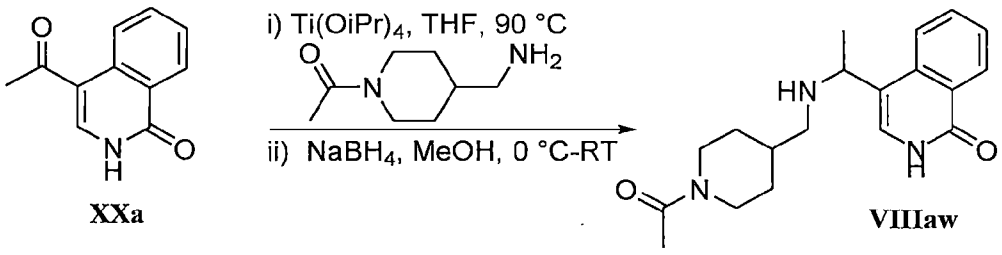
VIIIav **207**

【0587】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIav**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0588】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 471.4/473.4 $[M+H]^+$, RT = 5.25 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.72-7.83 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86-5.88 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.45-1.47 (m, 3H), 1.20-1.33 (m, 3H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 3.92 分鐘，管柱：Lux cellulose-2 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0589】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 207**)。LCMS：*m/z* 實測值 471.4/473.4 $[M+H]^+$, RT = 5.24 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.72-7.83 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86-5.88 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.45-1.47 (m, 3H), 1.20-1.33 (m, 3H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 7.29 分鐘，管柱：Lux cellulose-2 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

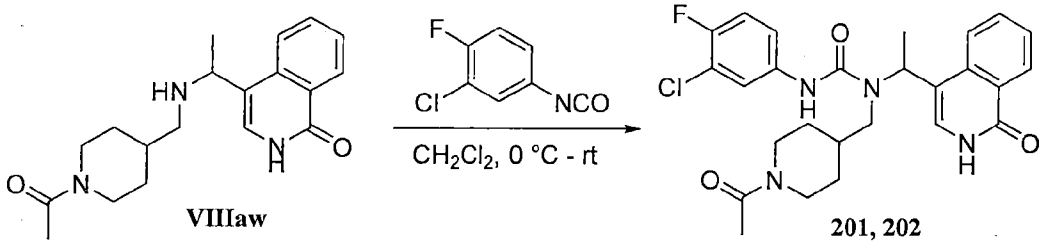
【0590】 **4-(1-(((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIaw)**



【0591】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 4 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.5 g (3.2 mmol 1.5

eq.) 1-(4-(胺基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮，之後添加 4 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.16 g (4.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.26 g (0.79 mmol, 37%) 4-(1-(((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIaw**)。LCMS：*m/z* 實測值 328.5 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (bs, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.22-2.49 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.54-1.79 (m, 4H), 1.32 (d, 3H), 0.86-1.05 (m, 2H)。

【0592】 **1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 201 及 202)**



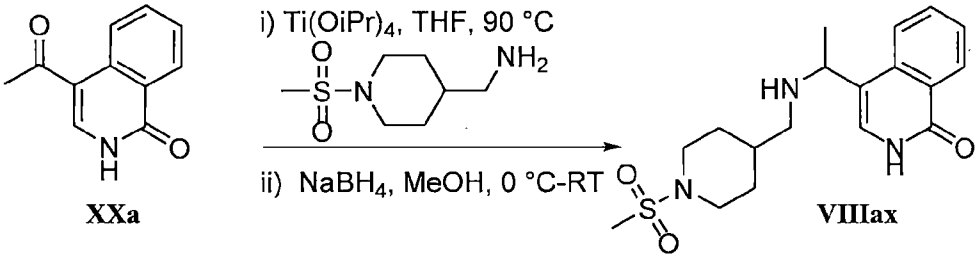
【0593】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIaw**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0594】 1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **201**)。LCMS：*m/z* 實測值 499.4/501.4 $[M+H]^+$, RT = 7.06 分鐘

(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.80-5.85 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 2H), 2.29-2.54 (m, 1H), 1.81-2.01 (m, 4H), 1.44-1.45 (m, 3H), 1.07-1.31 (m, 3H), 0.70-0.94 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 1.31 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0595】 1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **202**)。LCMS：*m/z* 實測值 499.4/501.4 $[M+H]^+$, RT = 7.06 分鐘 (方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.80-5.85 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 2H), 2.29-2.54 (m, 1H), 1.81-2.01 (m, 4H), 1.44-1.45 (m, 3H), 1.07-1.31 (m, 3H), 0.70-0.94 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 1.99 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0596】 **4-(1-(((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIax)**

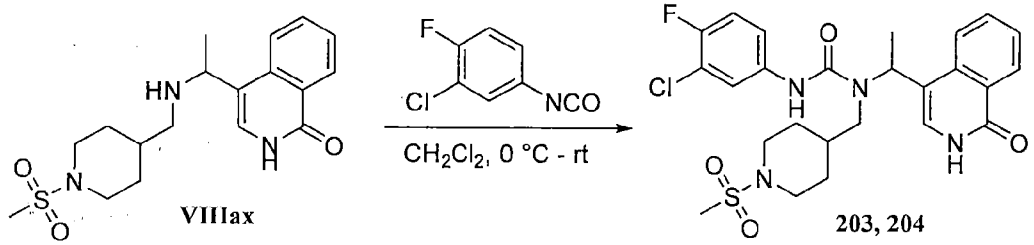


XXa **VIIIax**

【0597】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 3 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.46 g (2.4 mmol 1.5 eq.) (1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲胺，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol, 2.0

eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 正戊烷研製，提供 0.40 g (1.1 mmol, 68%) 4-(1-(((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIax**)。LCMS：*m/z* 實測值 364.4 $[M+H]^+$。

【0598】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 203 及 204)**

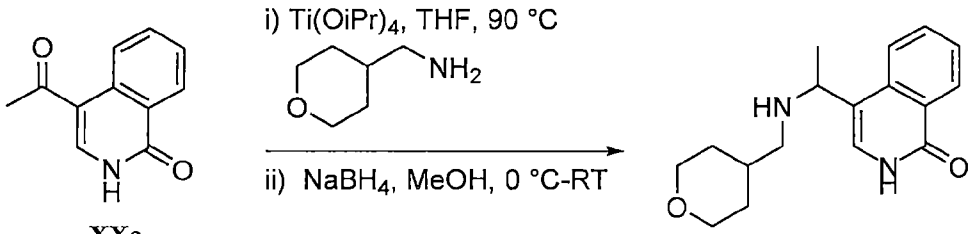


【0599】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIax**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0600】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **203**)。LCMS：*m/z* 實測值 535.4/537.4 $[M+H]^+$, RT = 7.19 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 1.46-1.50 (m, 4H), 1.06-1.22 (m, 3H), 0.74-0.80 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 1.42 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0601】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **204**)。LCMS：*m/z* 實測值 535.4/537.4 $[M+H]^+$, RT = 7.10 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 1.46-1.50 (m, 4H), 1.06-1.22 (m, 3H), 0.74-0.80 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 1.95 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0602】 **4-(1-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIay)**

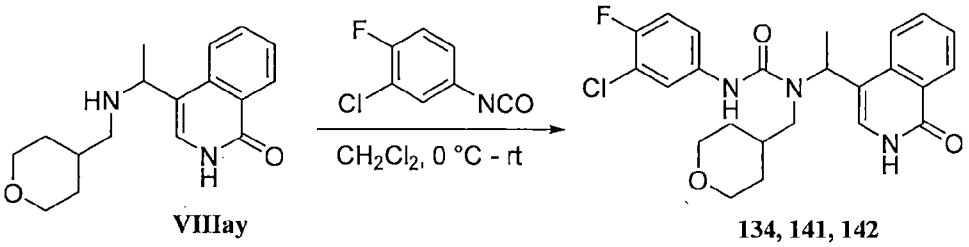


XXa **VIIIay**

【0603】 在含 0.2 g (1.1 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 2 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.18 g (1.6 mmol 1.5 eq.) (四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲胺，之後添加 2 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.08 g (2.1 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.25 g (0.87 mmol, 82%) 4-(1-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIay**)。LCMS：*m/z* 實測值 287.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.18 (bs 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.01 (d, 1H),

7.68-7.74 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.14 (bs, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 1.53-1.69 (m, 4H), 1.31 (d, 3H), 1.02-1.15 (m, 2H)。

【0604】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)脲(化合物 134, 141 及 142)**



VIIIay **134, 141, 142**

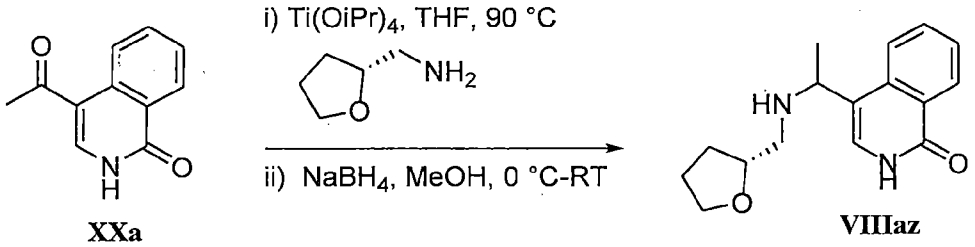
【0605】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIay**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)脲(化合物 **134**)，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0606】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **141**)。LCMS：*m/z* 實測值 458.3/460.3 $[M+H]^+$, RT = 6.59 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.84-5.88 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 2H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.15-1.23 (m, 2H), 0.98-1.10 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 1.56 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0607】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **142**)。LCMS：*m/z* 實測值 458.3/460.3 $[M+H]^+$, RT = 6.58 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H),

8.25 (d, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.84-5.88 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 2H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.15-1.23 (m, 2H), 0.98-1.10 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 2.55 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

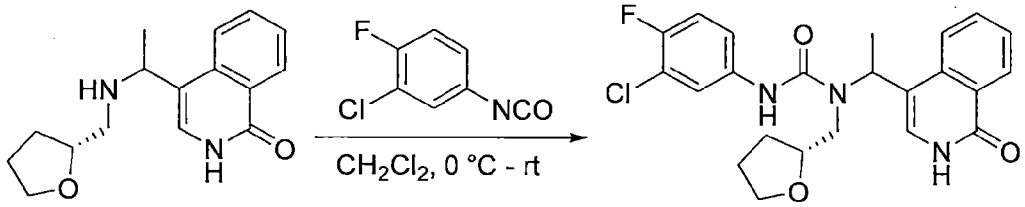
【0608】 **4-(1-((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIaz)**



XXa **VIIIaz**

【0609】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 3 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.24 g (2.4 mmol 1.5 eq.) (R)-(四氫呋喃-2-基)甲胺，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)， 並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 3 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 20 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.32 g (1.17 mmol, 73%) 4-(1-((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIaz**)。LCMS：*m/z* 實測值 273.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (bs, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 2.44-2.54 (m, 2H), 1.71-1.88 (m, 4H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.32 (d, 3H)。

【0610】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲(化合物 155 及 156)**



VIIIaz **155, 156**

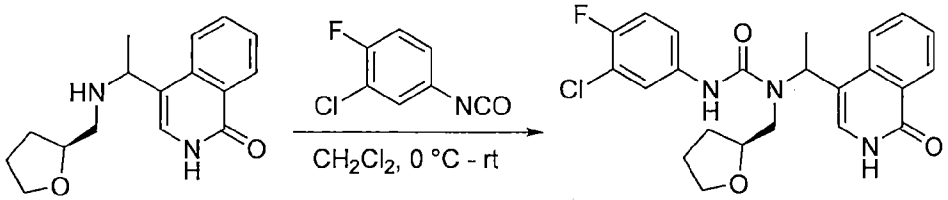
【0611】 以上述相似之方式，自 4-(1-((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIaz**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成非鏡像異構的 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲，隨後藉由半製備性 HPLC 分離非鏡像異構物。

【0612】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲：非鏡像異構物 I (化合物 **155**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1 $[M+H]^+$, RT = 7.41 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 5.78-5.83 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.98-3.04 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.27-1.33 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 2.06 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0613】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲：非鏡像異構物 II (化合物 **156**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1 $[M+H]^+$, RT = 7.11 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 5.90-5.93 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.17-3.22

(m, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.15-1.23 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 3.50 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0614】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲(化合物 160 及 161)**



VIIIba　　160, 161

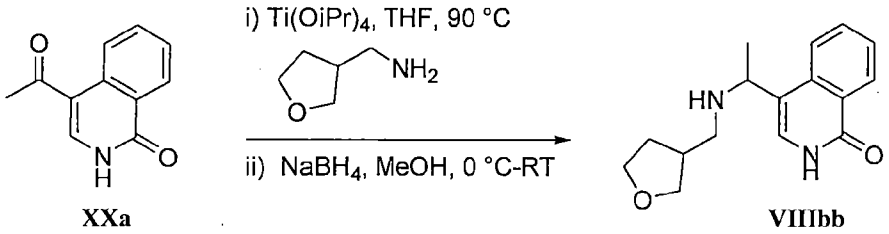
【0615】 以上述相似之方式，自 4-(1-((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIba**，自 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)及(S)-(四氫呋喃-2-基)甲胺合成)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成非鏡像異構的 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲，隨後藉由半製備性 HPLC 分離非鏡像異構物。

【0616】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲：非鏡像異構物 I (化合物 **160**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1 $[M+H]^+$, RT = 7.60 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 5.90-5.93 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.15-1.23 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 5.02 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 55% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0617】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲：非鏡像異構物 II (化合物 **161**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1 $[M+H]^+$, RT = 7.47 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H),

8.24 (d, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 5.78-5.53 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.98-3.04 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.27-1.33 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 8.51 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 55% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

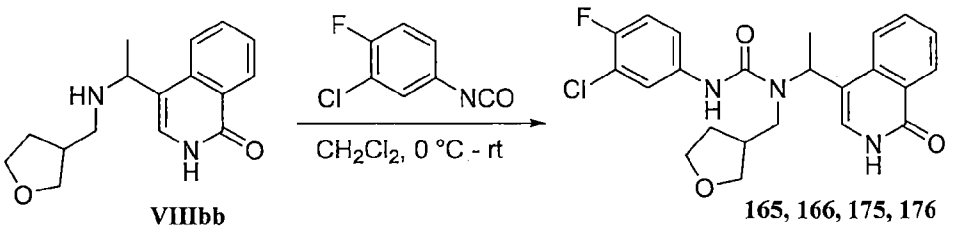
【0618】 **4-(1-(((四氫呋喃-3-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIbb)**



XXa **VIIIbb**

【0619】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 15 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.41 g (4.0 mmol 1.5 eq.) 外消旋(四氫呋喃-3-基)甲胺，之後添加 7 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 10 mL 甲醇稀釋並添加 0.20 g (5.2 mmol, 2.0 eq.) 硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 30 mL 水終止反應並經由 CELITE®過濾，濾墊以 20 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 20 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 70-10%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供呈外消旋非鏡像異構物之混合物的 0.35 g (1.28 mmol, 48%) 4-(1-((四氫呋喃-3-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbb**)。LCMS：*m/z* 實測值 273.1 $[M+H]^+$。

【0620】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲(化合物 165、166、175 及 176)**



VIIIbb **165, 166, 175, 176**

【0621】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbb**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成非鏡像異構的 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲，隨後藉由逆相層析(REVELERIS® C18 管柱，以含 30-70%乙腈之水之線性梯度洗提)分離非鏡像異構物，提供非鏡像異構物對 A 及 B。隨後將各非鏡像異構物藉由 SFC 解析成個別鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0622】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲：非鏡像異構物 IA (**化合物 165**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1 $[M+H]^+$, RT = 7.34 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (bd, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.23 (bd, 1H), 5.79-5.83 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.38-1.43 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 6.54 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 55% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

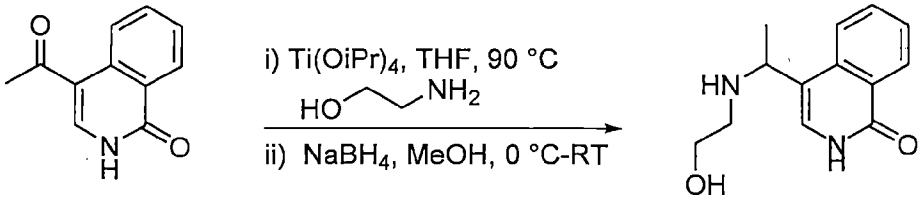
【0623】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲：非鏡像異構物 IIA (**化合物 166**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1 $[M+H]^+$, RT = 7.34 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (bd, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.23 (bd, 1H), 5.79-5.83 (m, 1H), 3.55-3.60 (m,

1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.38-1.43 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 9.27 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 55% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0624】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲：非鏡像異構物 IB (**化合物 175**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1 $[M+H]^+$, RT = 7.55 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (bd, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.24 (bd, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.34-1.40 (m, 1H), 1.01-1.06 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 3.30 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 55% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0625】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲：非鏡像異構物 IIB (**化合物 176**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1 $[M+H]^+$, RT = 7.55 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (bd, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.24 (bd, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.34-1.40 (m, 1H), 1.01-1.06 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 4.68 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 55% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

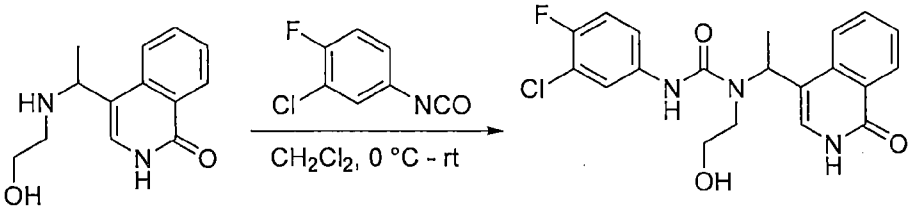
【0626】 **4-(1-((2-羥基乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIbc)**



XXa **VIIIbc**

【0627】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 3 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.14 g (2.4 mmol 1.5 eq.) 2-胺基乙-1-醇，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.26 g (1.1 mmol, 70%) 4-(1-((2-羥基乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbc**)。LCMS：*m/z* 實測值 222.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (bs, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.37 (bs, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 1.32 (d, 3H)。

【0628】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 196 及 197)**



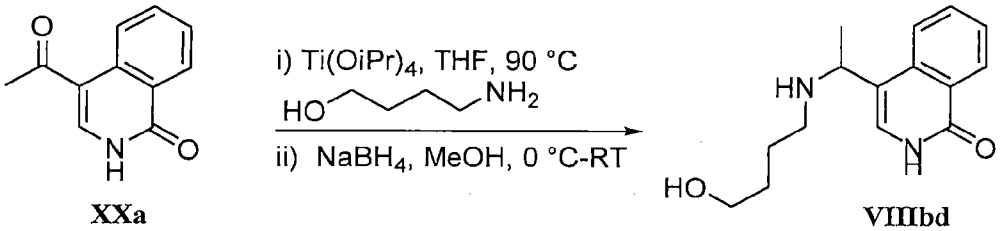
VIIIbc **196, 197**

【0629】 以上述相似之方式，自 4-(1-((2-羥基乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbc**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，80% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0630】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 196**)。LCMS：*m/z* 實測值 404.2/406.2 $[M+H]^+$, RT = 4.90 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 5.37 (bs, 1H), 3.11-3.21 (m, 3H), 2.85-2.91 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.21 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0631】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 197**)。LCMS：*m/z* 實測值 404.2/406.2 $[M+H]^+$, RT = 4.90 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 5.37 (bs, 1H), 3.11-3.21 (m, 3H), 2.85-2.91 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.81 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0632】 **4-(1-((4-羥基丁基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIbd)**

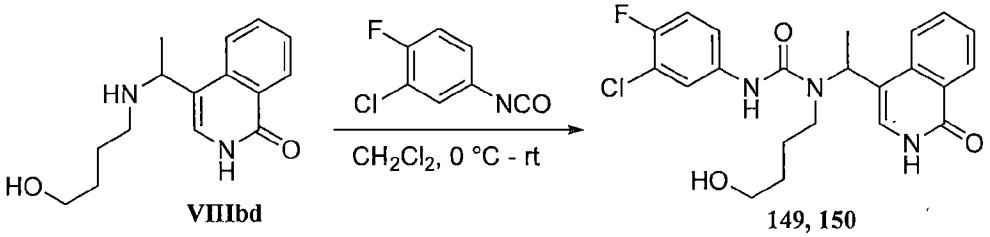


XXa **VIIIbd**

【0633】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 3 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.21 g (2.4 mmol 1.5 eq.) 4-胺基丁-1-醇，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以稀釋 2 mL 甲醇並添加 0.12 g (3.2 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後

使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 30 mL 第三丁基甲基醚研製，提供 0.2 g (0.76 mmol, 48%) 4-(1-((4-羥基丁基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbd**)。LCMS：*m/z* 實測值 261.5 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 10.38 (bs 1H), 8.48 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 2H), 2.67-2.70 (m, 2H), 1.74 (bs, 1H), 1.53-1.68 (m, 5H), 1.47 (d, 3H)。

【0634】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 149 及 150)**



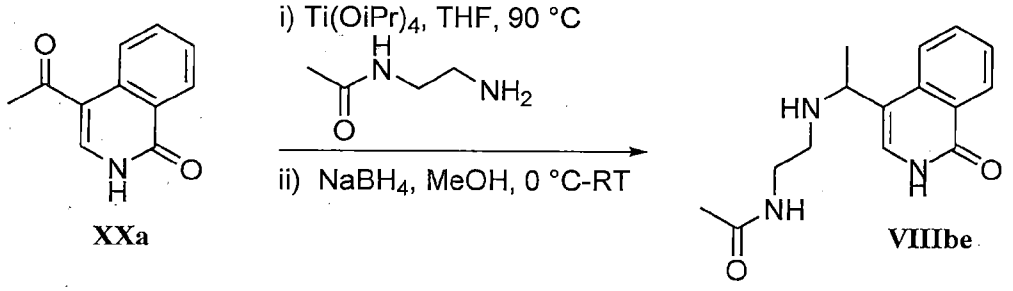
【0635】 以上述相似之方式，自 4-(1-((4-羥基丁基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbd**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，80% CO_2:MeOH，流速 60 g/分鐘。

【0636】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 149**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.2/434.2 $[M+H]^+$, RT = 6.80 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 4.46 (bs, 1H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.16-1.24 (m, 3H), 0.81-0.87 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 1.59 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250

x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

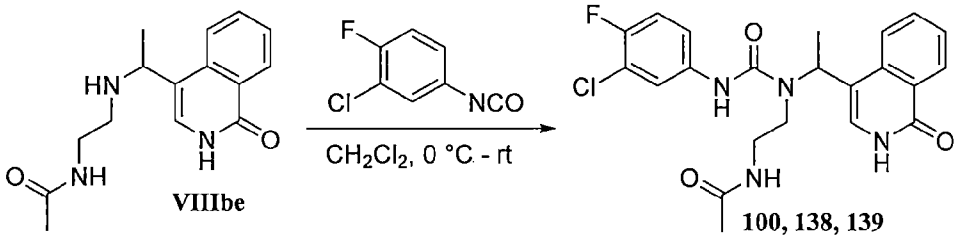
【0637】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 150**)。LCMS：*m/z* 實測值 432.2/434.2 $[M+H]^+$, RT = 6.80 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 4.46 (bs, 1H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.16-1.24 (m, 3H), 0.81-0.87 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 2.07 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0638】 ***N*-(2-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)乙基)乙醯胺 (VIIIbe)**



【0639】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.41 g (4.0 mmol 1.5 eq.) *N*-(2-胺基乙基)乙醯胺，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋，並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應經由 CELITE®過濾，並將濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C18 管柱，以 10-60%甲醇/水之線性梯度洗提)，提供 0.4 g (1.46 mmol, 54%) *N*-(2-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)乙基)乙醯胺(**VIIIbe**)。

【0640】 ***N*-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺(化合物 100、138 及 139)**

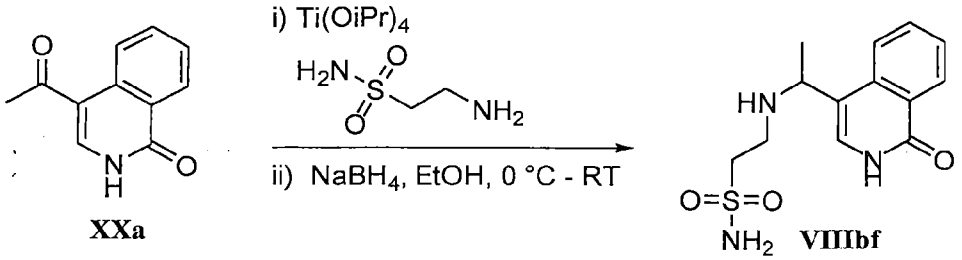


【0641】 以上述相似之方式，自 *N*-(2-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)乙基)乙醯胺(**VIIIbe**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 *N*-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺(**化合物 100**)，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IA (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0642】 *N*-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺：鏡像異構物 I (**化合物 138**)。LCMS：*m/z* 實測值 445.0/447.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.84 (q, 1H), 3.08 (t, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.13 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0643】 *N*-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺：鏡像異構物 II (**化合物 139**)。LCMS：*m/z* 實測值 445.0/447.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.84 (q, 1H), 3.08 (t, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.64 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

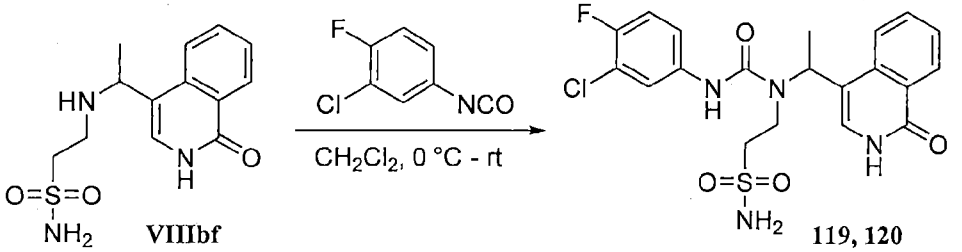
【0644】 **2-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基胺基)乙烷磺醯胺(VIIIbf)**



XXa **VIIIbf**

【0645】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL 異丙醇鈦(IV)溶液中，在氮氣壓下添加 0.49 g (4.0 mmol 1.5 eq.) 2-胺基乙烷磺醯胺，並將混合物於室溫攪拌 6 小時。將混合物冷卻至 0°C，以 5 mL 乙醇稀釋，並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。將反應經由 CELITE®過濾並將濾墊以 5 mL 乙醇洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C18 管柱，以 10-60%甲醇及水之線性梯度洗提)，提供 0.4 g (1.35 mmol, 50%) 2-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基胺基)乙烷磺醯胺(**VIIIbf**)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.20 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.12 (q, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.43 (d, 3H)。

【0646】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷磺醯胺(化合物 119 及 120)**



VIIIbf **119, 120**

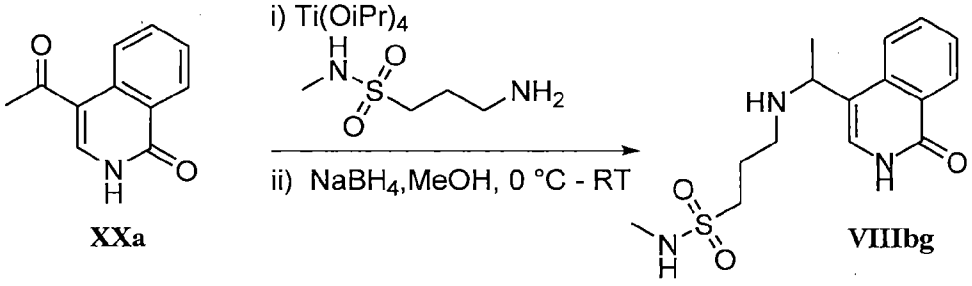
【0647】 以上述相似之方式，自 2-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基胺基)乙烷磺醯胺(**VIIIbf**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷磺醯胺，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IA (30 x 250 mm) 5 μ，50% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0648】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉

-4-基)乙基)脲基) 乙烷磺醯胺：鏡像異構物 I (化合物 **119**)。LCMS：*m/z* 實測值 467.3/469.2 $[M+H]^+$, RT = 6.16 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.22 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (bs, 2H), 5.75 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.16 分鐘，Chiralpak IG-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0649】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷磺醯胺：鏡像異構物 II (化合物 **120**)。LCMS：*m/z* 實測值 467.2/469.2 $[M+H]^+$, RT = 6.07 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.22 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (bs, 2H), 5.75 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.29 分鐘，Chiralpak IG-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

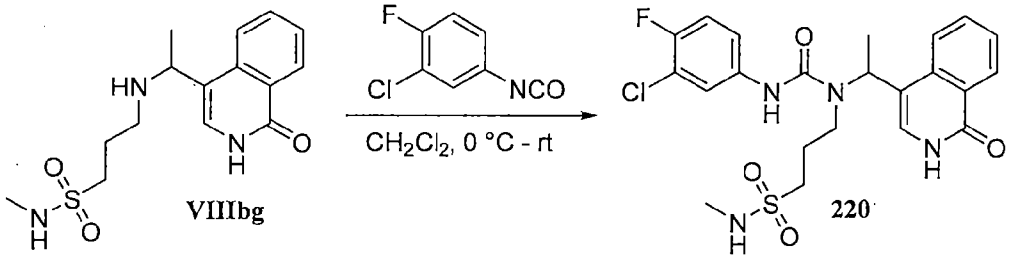
【0650】 ***N*-甲基-3-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙烷-1-磺醯胺(VIIIbg)**



【0651】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 3 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.49 g (3.2 mmol, 2.0 eq.) 3-胺基-*N*-甲基丙烷-1-磺醯胺，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。混合物冷卻至 0°C，以 3 mL 乙醇稀釋並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室

溫並攪拌 2 小時。然後將混合物以 15 mL 水稀釋，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 15 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 15 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C18 管柱，以含 40%甲醇之水洗提)，提供 0.14 g (0.43 mmol, 27%) *N*-甲基-3-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙烷-1-磺醯胺(**VIIIbg**)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (bs, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.23-8.27 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.97-8.01 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 6.82 (bs, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 4H), 2.53-2.54 (m, 3H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.31-1.36 (m, 3H)。

【0652】 **3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基丙烷-1-磺醯胺(化合物 220)**



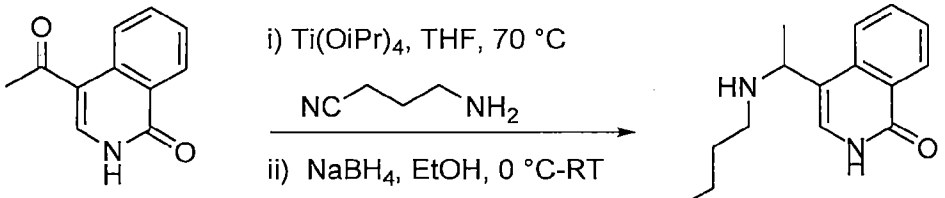
【0653】 以上述相似之方式，自 *N*-甲基-3-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙烷-1-磺醯胺(**VIIIbg**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基丙烷-1-磺醯胺，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0654】 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基丙烷-1-磺醯胺：鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 495.1/497.1 $[M+H]^+$, RT = 7.20 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.41 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.35 (t,

1H), 7.22 (s, 1H), 6.79 (bs, 1H), 5.82-5.86 (m, 1H), 3.14-3.18 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.37 (d, 3H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.36-1.40 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 5.26 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0655】 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基丙烷-1-磺醯胺：鏡像異構物 II (**化合物 220**)。LCMS：*m/z* 實測值 495.1/497.1 $[M+H]^+$, RT = 7.17 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.41 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.79 (bs, 1H), 5.82-5.86 (m, 1H), 3.14-3.18 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.37 (d, 3H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.36-1.40 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 8.12 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0656】 **4-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)丁腈 (VIIIbh)**

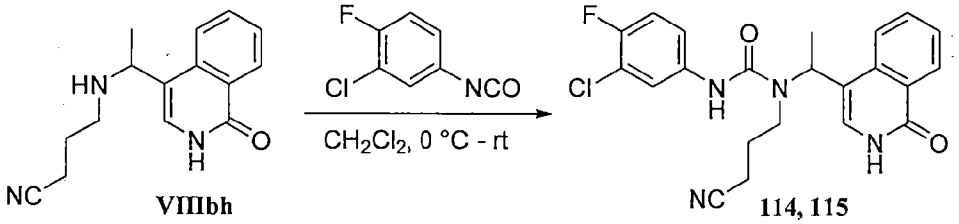


XXa **VIIIbh**

【0657】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.32 g (2.7 mmol 1.0 eq.) 4-胺基丁腈，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 70°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 乙醇稀釋並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應經由 CELITE®過濾並將濾墊以 5 mL 乙醇洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由逆相層析純化 (REVELERIS® C18 管柱，以之線性梯度 10-60%甲醇及水洗提)，提供 0.47 g (1.39 mmol, 52%) 4-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)丁腈

(**VIIIbh**)。

【0658】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 114 及 115)**



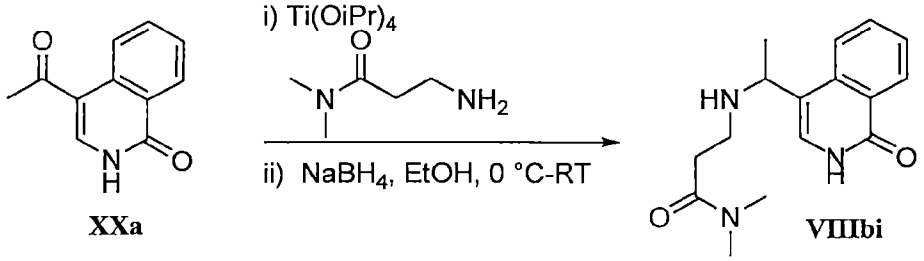
【0659】 以上述相似之方式，自 4-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)丁腈 (**VIIIbh**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IA (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0660】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **114**)。LCMS：*m/z* 實測值 427.2/429.2 $[M+H]^+$, 6.44 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.83 (q, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.12 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 1.75 分鐘，管柱：Chiralcel IG-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0661】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **115**)。LCMS：*m/z* 實測值 427.2/429.2 $[M+H]^+$, 6.44 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.83 (q, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.12 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 2.56 分鐘，管柱：Chiralcel IG-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0662】 **3-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺**

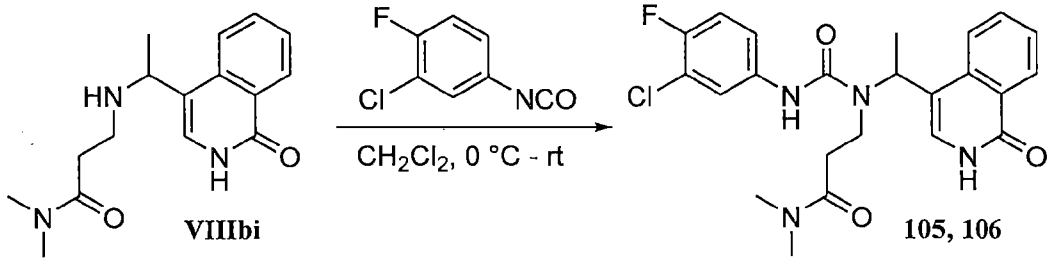
(VIIIbi)



XXa **VIIIbi**

【0663】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL 異丙醇鈦(IV)溶液中，在氮氣壓下添加 0.46 g (4.0 mmol 1.5 eq.) 3-胺基-*N*,*N*-二甲基丙醯胺，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 乙醇稀釋並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應經由過濾 CELITE®並將濾墊以 5 mL 乙醇洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C18 管柱，以 10-60% 甲醇/水之線性梯度洗提)，提供 0.4 g (1.39 mmol, 52%) 3-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺(**VIIIbi**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.18 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.10 (q, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.34 (d, 3H)。

【0664】 **3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺(化合物 105 及 106)**



VIIIbi **105, 106**

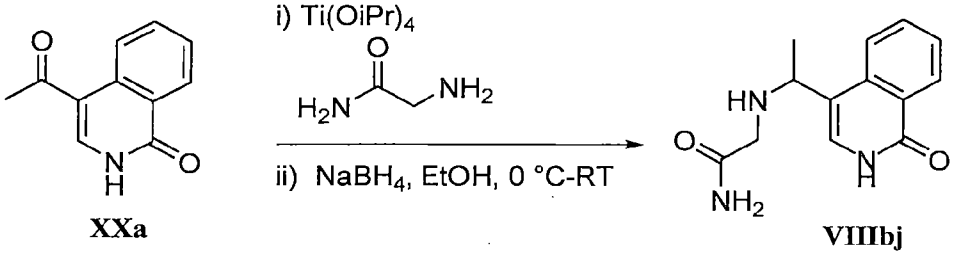
【0665】 以上述相似之方式，自 3-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺(**VIIIbi**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：

Chiralpak IA (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0666】 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺：鏡像異構物 I (**化合物 105**)。LCMS：*m/z* 實測值 459.3/461.3 $[M+H]^+$, 5.89 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.22 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.61 (d, 1H),7.54 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.84 (q, 1H), 3.44 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.39 (t, 3H), 1.93-2.07 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.29 分鐘，管柱：Chiralcel OD (150 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0667】 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺：鏡像異構物 II (**化合物 106**)。LCMS：*m/z* 實測值 459.3/461.3 $[M+H]^+$, 5.86 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.22 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.61 (d, 1H),7.54 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.84 (q, 1H), 3.44 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.39 (t, 3H), 1.93-2.07 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.84 分鐘，管柱：Chiralcel OD (150 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0668】 **2-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙醯胺(VIIIbj)**

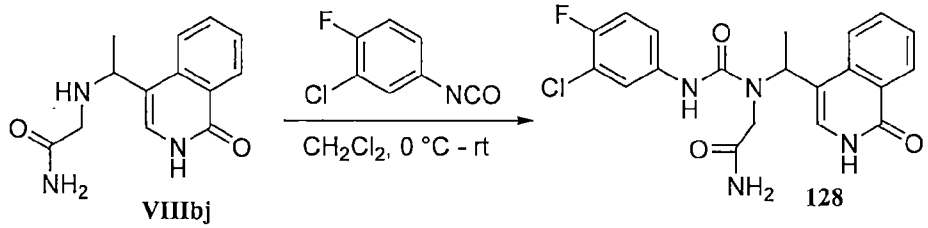


XXa **VIIIbj**

【0669】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL 異丙醇鈦(IV)溶液中，在氮氣壓下添加 0.29 g (4.0

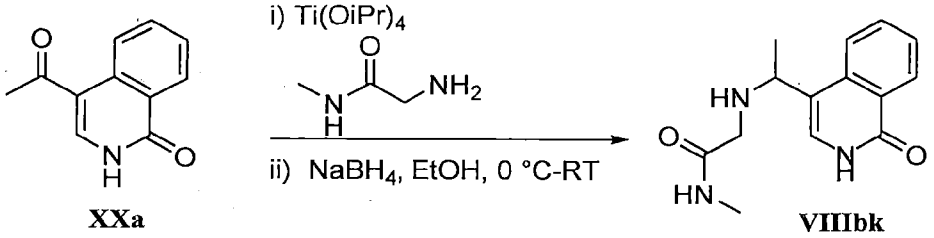
mmol 1.5 eq.) 2-胺基乙醯胺並將混合物於室溫攪拌 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 乙醇稀釋並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應經由 CELITE®過濾並將濾墊以 5 mL 乙醇洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C18 管柱，以 10-60%甲醇及水之線性梯度洗提)，提供 0.29 g (1.1 mmol, 44%) 2-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙醯胺(**VIIIbj**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.06 (q, 1H), 2.95-3.09 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)。

【0670】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙醯胺(化合物 128)**



【0671】 以上述相似之方式，自 2-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙醯胺(**VIIIbj**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙醯胺(化合物 **128**)。LCMS：*m/z* 實測值 417.1/419.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.85 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 1.41 (d, 3H)。

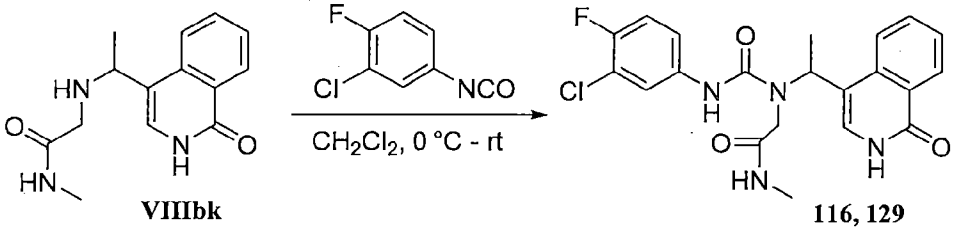
【0672】 ***N*-甲基-2-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙醯胺(VIIIbk)**



XXa **VIIIbk**

【0673】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL 異丙醇鈦(IV)溶液中，在氮氣壓下添加 0.35 g (4.0 mmol 1.5 eq.) 2-胺基-*N*-甲基乙醯胺鹽酸鹽並將混合物於室溫攪拌 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 乙醇稀釋並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應經由 CELITE®過濾並將濾墊以 5 mL 乙醇洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C18 管柱，以 10-60%甲醇及水之線性梯度洗提)，提供 0.46 g (1.4 mmol, 52%) *N*-甲基-2-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙醯胺(**VIIIbk**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.10 (q, 1H), 3.07 (t, 2H), 2.58 (d, 3H), 1.36 (d, 3H)。

【0674】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 116 及 129)**



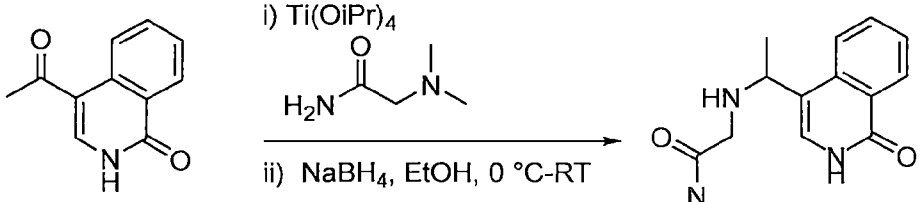
VIIIbk **116, 129**

【0675】 以上述相似之方式，自 *N*-甲基-2-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙醯胺(**VIIIbk**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基乙醯胺(**化合物 116**)，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IA (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0676】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基乙醯胺：鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 431.3/433.3 $[M+H]^+$, RT = 6.29 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.59-7.66 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.84 (q, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 2.36 (d, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.66 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (150 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0677】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基乙醯胺：鏡像異構物 II (**化合物 129**)。LCMS：*m/z* 實測值 431.3/433.3 $[M+H]^+$, RT = 6.29 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.59-7.66 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.84 (q, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 2.36 (d, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.03 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (150 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0678】 ***N,N*-二甲基-2-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基胺基)乙醯胺(VIIIbm)**

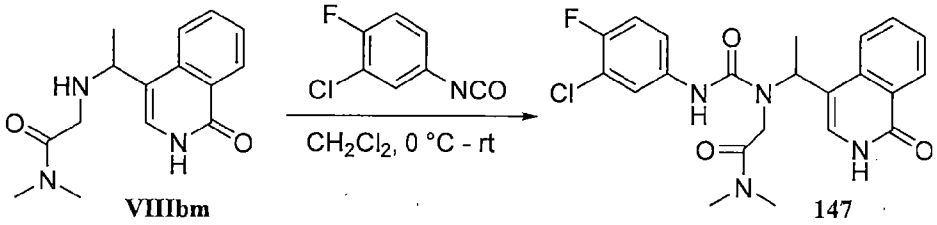


XXa **VIIIbm**

【0679】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL 異丙醇鈦(IV)溶液中，在氮氣壓下添加 0.4 g (4.0 mmol 1.5 eq.) 2-胺基-*N,N*-二甲基乙醯胺並將混合物於室溫攪拌 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 乙醇稀釋並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應經由過濾 CELITE®並將濾墊以 5 mL

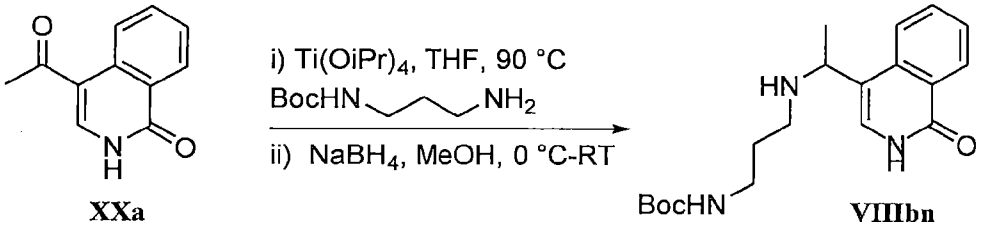
乙醇洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C18 管柱，以 10-60%甲醇及水之線性梯度洗提)，提供 0.2 g (0.7 mmol, 27%) *N*,*N*-二甲基-2-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基胺基)乙醯胺(**VIIIbm**)。LCMS：*m/z* 實測值 274.5 $[M+H]^+$。

【0680】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(化合物 147)**



【0681】 以上述相似之方式，自 *N*,*N*-二甲基-2-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基胺基)乙醯胺(**VIIIbm**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺(化合物 **147**)。LCMS：*m/z* 實測值 445.1/447.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.49 (t, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 5.86 (q, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.75 (d,1H), 2.83 (s, 3H), 2.63 (s,3H), 1.40 (d, 3H)。

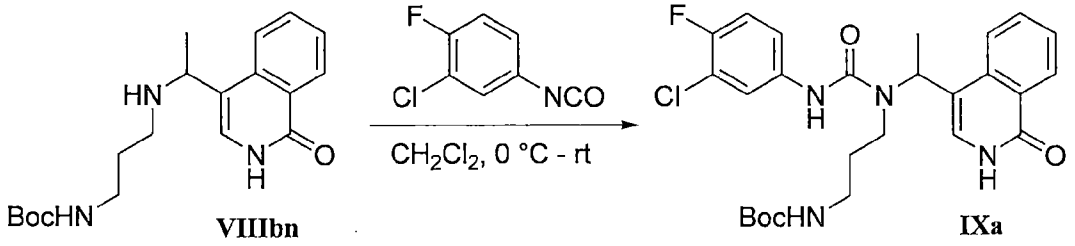
【0682】 **(3-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯(VIIIbn)**



【0683】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 3 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.42 g (2.4 mmol 1.5 eq.) (3-胺基丙基)胺甲酸第三丁酯，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至

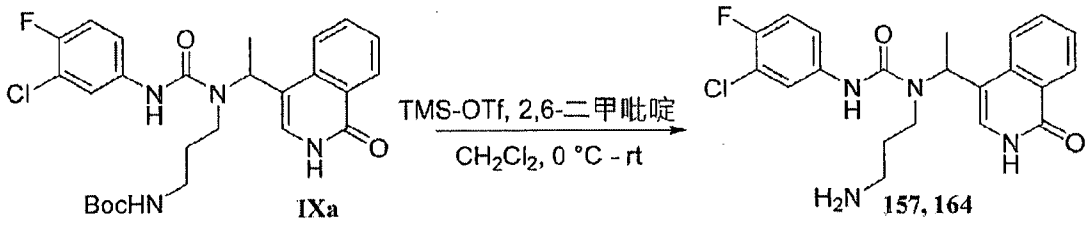
0°C，將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.39 g (1.1 mmol, 70%) (3-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯(**VIIIbn**)。LCMS：*m/z* 實測值 346.4 $[M+H]^+$。

【0684】 **(3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙基)胺甲酸第三丁酯(IXa)**



【0685】 以上述相似之方式，自(3-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯(**VIIIbn**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋(3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙基)胺甲酸第三丁酯(**IXa**)。LCMS：*m/z* 實測值 517.1/519.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bd, 1H), 6.34 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.64 (bt, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.29-1.36 (m, 10H), 1.11-1.16 (m, 1H)。

【0686】 **1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 157 及 164)**



【0687】 在含 0.9 g (1.7 mmol, 1.0 eq.) (3-(3-(3-氯-4-氟苯

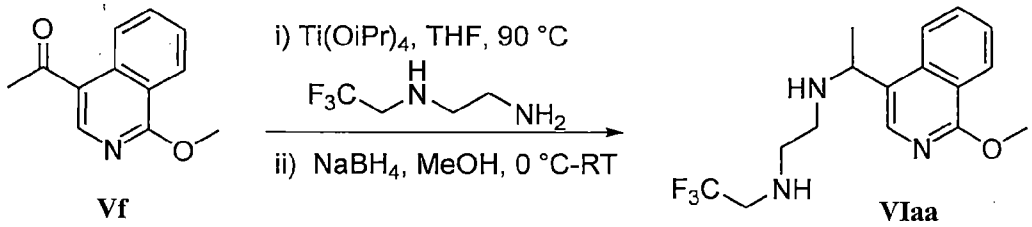
基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙基)胺甲酸第三丁酯(**IXa**)之 10 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 2.48 mL (20.9 mmol, 12.0 eq.) 2,6-二甲吡啶，之後在約 10 分鐘期間緩慢添加 1.9 mL (10.5 mmol, 6.0 eq.)三甲基矽基 三氟甲磺酸酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。以 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並以 3 x 30 mL 含 20%甲醇之二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相管柱層析純化(REVERLIS® C18 管柱，以 10-20% [含 0.1%甲酸之乙腈]/[含 0.1%甲酸之水]之線性梯度洗提)，提供 0.35 g (0.84 mmol, 48%)外消旋 1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(**化合物 157**)。LCMS：*m/z* 實測值 417.4/419.4 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0688】 1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 417.4/419.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.85-5.89 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.08-1.12 (m, 1H), 0.69-0.76 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 1.35 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0689】 1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 164**)。LCMS：*m/z* 實測值 417.4/419.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.85-5.89 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H),

2.08-2.12 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.08-1.12 (m, 1H), 0.69-0.76 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 2.03 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

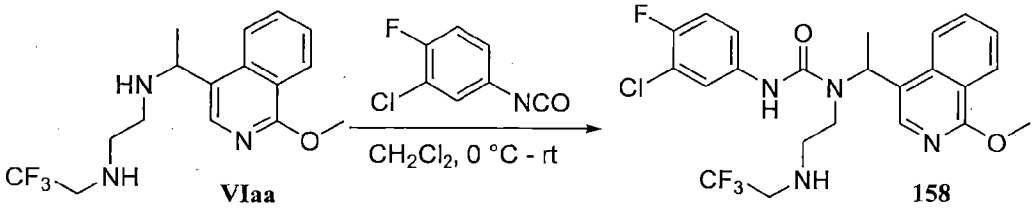
【0690】 **N^1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺(VIaa)**



Vf **VIaa**

【0691】 在含 2.0 g (10.0 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 20 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 1.1 g (7.5 mmol 1.5 eq.) N^1-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺，之後添加 20 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 10 mL 甲醇稀釋並添加 0.76 g (20.0 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應並經由 CELITE®過濾，濾墊以 25 mL 乙酸乙酯洗滌，並將雙相混合物以 2 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 30-45%乙酸乙酯/己烷之線性梯度洗提)，提供 1.0 g (3.1 mmol, 30%) N^1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺(**VIaa**)。LCMS：*m/z* 實測值 328.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.32 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.11-3.21 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 3H), 2.43-2.54 (m, 2H), 2.33 (bs, 1H), 1.41 (d, 3H)。

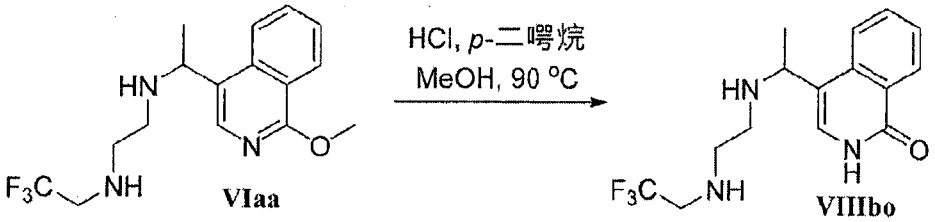
【0692】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲(化合物 158)**



【0693】 以上述相似之方式，自 N^1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺(**VIaa**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲(化合物 **158**)。

LCMS：*m/z* 實測值 499.1/501.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.07-6.11 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.10-3.14 (m, 2H), 2.76-2.93 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.60 (d, 3H)。

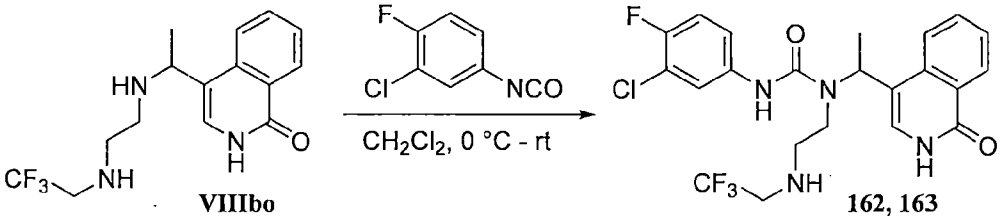
【0694】 **4-(1-((2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIbo)**



【0695】 在含 0.5 g (1.52 mmol, 1.0 eq.) N^1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺(**VIaa**)之 2 mL 甲醇溶液的密封試管中，添加 5 mL 4M HCl 之 *p*-二噁烷溶液，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 正戊烷研製，並將所產生的固體在高真空下乾燥，將殘餘物再溶於 5 mL 甲醇，添加 2.5 g Amberlyst A-21 鹼性樹脂，將混合物於室溫攪拌 2 小時，過濾並將樹脂以 2 x 5 mL 甲醇洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物在高真空下乾燥，提供 0.5 g 4-(1-((2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbo**)。LCMS：*m/z* 實測值 314.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs,

1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.45 (bs, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 3.17-3.27 (m, 4H), 2.72-2.87 (m, 4H), 1.52 (d, 3H)。

【0696】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲(化合物 162 及 163)**



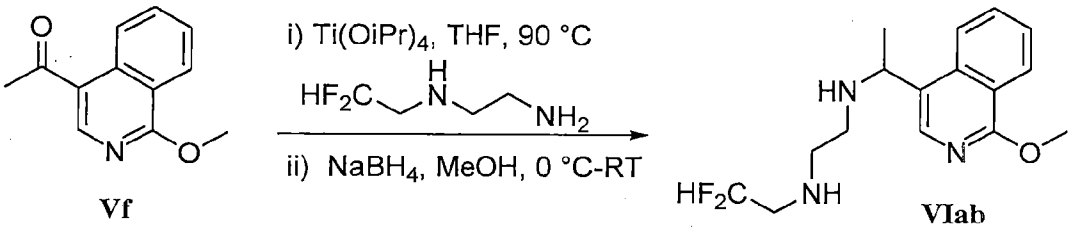
【0697】 以上述相似之方式，自 4-(1-((2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbo**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0698】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **162**)。LCMS：*m/z* 實測值 485.3/487.4 $[M+H]^+$, RT = 6.68 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bs, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 5.80-5.83 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.72 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0699】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **163**)。LCMS：*m/z* 實測值 485.3/487.4 $[M+H]^+$, RT = 6.68 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bs, 1H), 9.51 (s, 1H),

8.23-8.25 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 5.80-5.83 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.05 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0700】 ***N*¹-(2,2-二氟乙基)-*N*²-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙烷-1,2-二胺(VIab)**

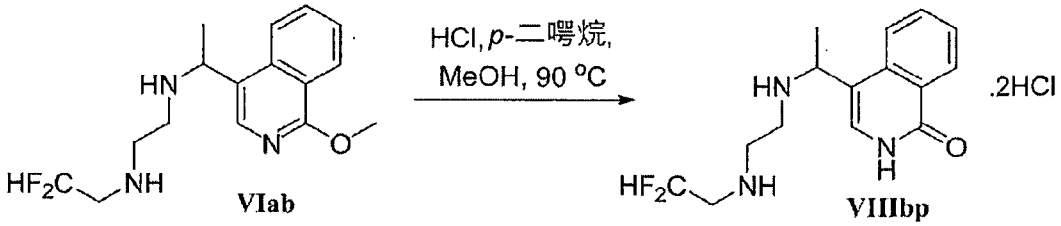


Vf **VIab**

【0701】 在含 1.5 g (7.5 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vf**)之 15 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.9 g (7.5 mmol 1.5 eq.) *N*¹-(2,2-二氟乙基)乙烷-1,2-二胺，之後添加 15 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 10 mL 甲醇稀釋，並添加 0.57 g (14.9 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 25 mL 乙酸乙酯洗滌，並將雙相混合物以 2 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-3%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.45 g (1.51 mmol, 20%) *N*¹-(2,2-二氟乙基)-*N*²-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙烷-1,2-二胺(**VIab**)。LCMS：*m/z* 實測值 310.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.77-2.87 (m, 2H), 2.44-2.65 (m, 4H), 2.34 (bs, 2H), 1.41 (d, 3H)。

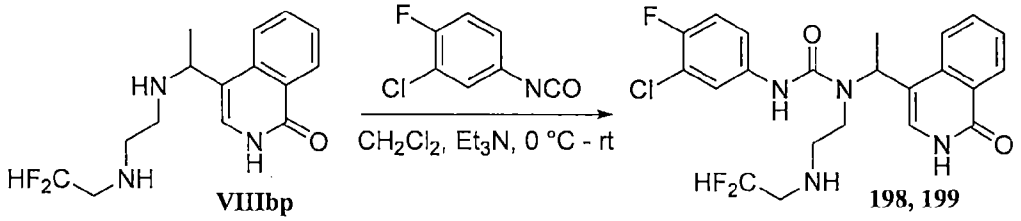
【0702】 **4-(1-((2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)胺基)乙基)異喹啉**

-1(2*H*)-酮二鹽酸鹽(VIIIbp)



【0703】 在含 0.45 g (1.45 mmol, 1.0 eq.) N^1-(2,2-二氟乙基)-N^2-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)乙烷-1,2-二胺(**VIab**)之 5 mL 甲醇溶液的密封試管中，添加 5 mL 4M HCl 之 *p*-二噁烷溶液，並將混合物於 90°C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫，並在在真空中去除溶劑。殘餘物以 10 mL 正戊烷研製，並將所產生的固體在高真空下乾燥，提供 0.45 g 4-(1-((2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮二鹽酸鹽(**VIIIbp**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.67 (bd, 1H), 9.85 (bs, 2H), 8.30 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 3.59-3.61 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 1H), 1.67 (d, 3H)。

【0704】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 198 及 199)**



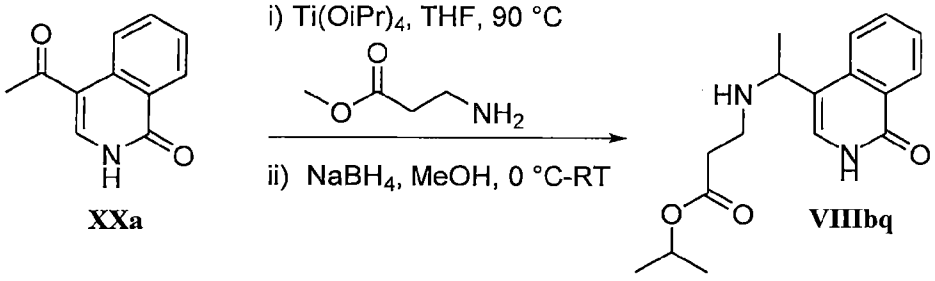
【0705】 以上述相似之方式，自 4-(1-((2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮二鹽酸鹽(**VIIIbp**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，85% CO_2:MeOH，流速 60 g/分鐘。

【0706】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙

基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **198**)。LCMS：*m/z* 實測值 467.3/469.3 $[M+H]^+$, RT = 7.06 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.41 (d, 1H), 10.04 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.62-5.90 (m, 2H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.32-4.40 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.44 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.13 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 75% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0707】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **199**)。LCMS：*m/z* 實測值 467.3/469.3 $[M+H]^+$, RT = 7.06 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.41 (d, 1H), 10.04 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.62-5.90 (m, 2H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.32-4.40 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.44 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.74 分鐘，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 75% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0708】 **3-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙酸異丙酯(VIIIbq)**

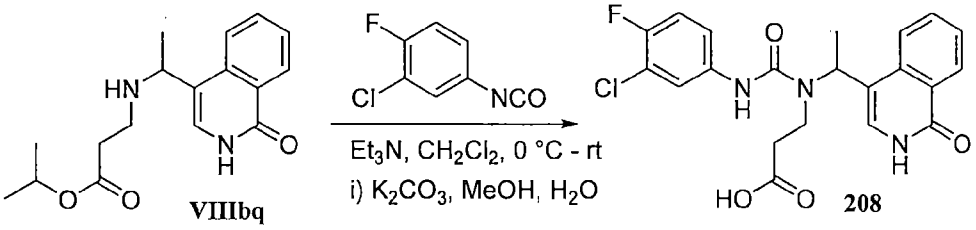


XXa **VIIIbq**

【0709】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.54 g (5.3 mmol, 2.0 eq.) 3-胺基丙酸甲酯，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.20 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，

然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾並將濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，濾液以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑並將殘餘物以 15 mL 正戊烷研製，提供 0.48 g (1.58 mmol, 59%) 3-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙酸異丙酯(**VIIIbq**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (bs, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 1.61 (bs, 1H), 1.43 (d, 3H), 1.23 (d, 6H)。

【0710】 **3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸 (化合物 208)**

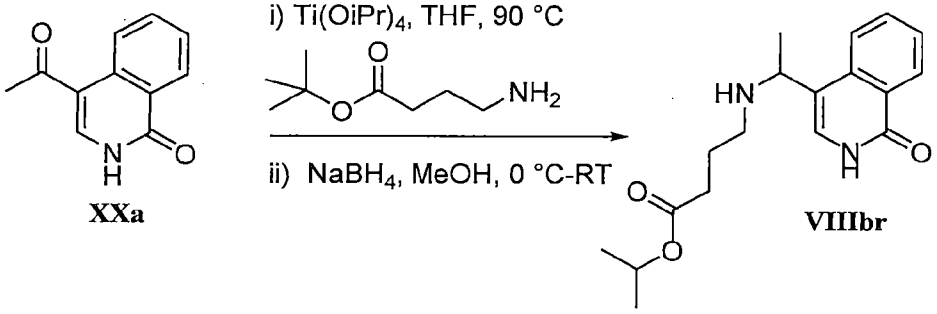


【0711】 在攪拌中的含 0.48 g (1.58 mmol, 1.0 eq.) 3-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙酸異丙酯(**VIIIbq**)之 5 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 1.0 mL (4.76 mmol, 3.0 eq.) 三乙胺，之後添加 0.28 mL (1.58 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。混合物以 20 mL 冰冷水稀釋並以 2 x 30 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。將殘餘物再溶於 6 mL 5:1 *v/v* 甲醇:水中，並添加 0.4 g 碳酸鉀，在真空中去除溶劑並將殘餘物以 10 mL 水稀釋，並以 20 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷洗滌，將水層水層以 2M HCl 水溶液酸化至 pH~4，並過濾收集沉澱固體，以 5 mL 二乙醚洗滌並在真空下乾燥，提供 0.40 g (0.92 mmol, 58%)外消旋 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0712】 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸：鏡像異構物 I. LCMS：*m/z* 實測值 432.4/434.4 $[M+H]^+$, 7.27 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：12.20 (bs, 1H), 11.39 (bs, 1H), 9.72 (bs, 1H), 8.23-8.44 (m, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.83-5.86 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 7.57 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (150 x 4.6 mm), 5 μ, 55% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0713】 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸：鏡像異構物 II (**化合物 208**) LCMS：*m/z* 實測值 432.4/434.4 $[M+H]^+$, 7.27 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：12.20 (bs, 1H), 11.39 (bs, 1H), 9.72 (bs, 1H), 8.23-8.44 (m, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.83-5.86 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 10.50 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (150 x 4.6 mm), 5 μ, 55% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0714】 **4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸異丙酯(VIIIbr)**

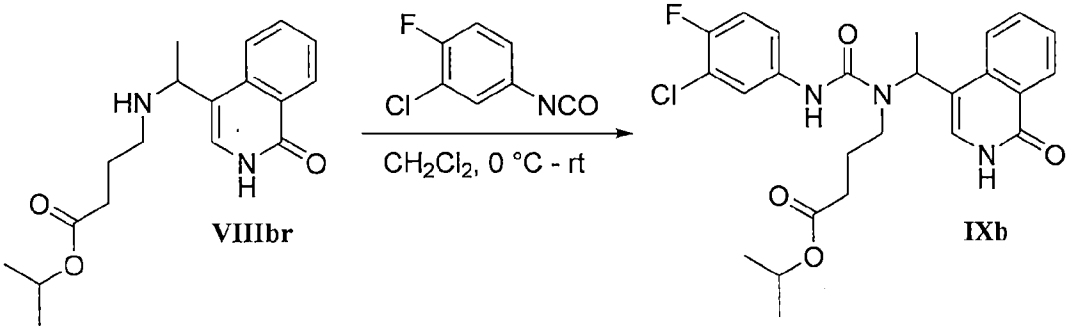


XXa **VIIIbr**

【0715】 在含 0.7 g (3.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 7 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 1.2 g (7.5 mmol, 2.0 eq.) 4-胺基丁酸第三丁酯，之後添加 7 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物

於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋添加 0.28 g (7.5 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾並將濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，濾液以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-6%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.28 g (0.63 mmol, 17%) 4-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丁酸異丙酯 (**VIIIbr**)。LCMS：*m/z* 實測值 317.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.25 (bs, 1H), 4.80-4.87 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 2.42-2.64 (m, 3H), 2.26-2.32 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.39 (d, 3H), 1.12 (d, 6H)。

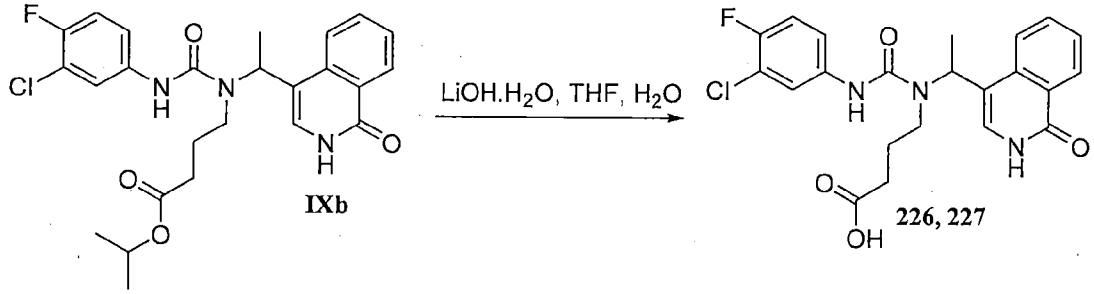
【0716】 **3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸 (IXb)**



【0717】 在攪拌中的含 0.17 g (0.53 mmol, 1.0 eq.) 4-((1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)丁酸異丙酯 (**VIIIbr**)之 2 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.05 mL (0.45 mmol, 0.8 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。將混合物以 20 mL 冰冷水稀釋並以 2 x 30 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以含 0-3%甲醇之二氯甲烷的線性梯度洗提)，提供 0.15 g (0.30 mmol, 57%) 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸異丙酯

(**IXb**)。LCMS：*m/z* 實測值 488.34 $[M+H]^+$。

【0718】 **4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸 (化合物 226 及 227)**



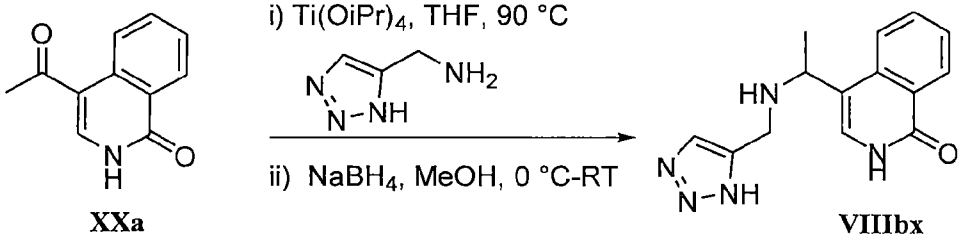
【0719】 在攪拌中的含 0.11 g (0.22 mmol, 1.0 eq.) 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸異丙酯(**IXb**)之 1 mL THF 溶液中，添加含 0.09 g (2.25 mmol, 10.0 eq.)氫氧化鋰單水合物之 1 mL 水溶液，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。將混合物以 5 mL 水稀釋並以 20 mL 二乙醚洗滌，水相以 2M HCl 水溶液酸化至 pH~3，並過濾收集沉澱固體，以 5 mL 二乙醚洗滌並在真空下乾燥，提供 0.09 g (0.20 mmol, 91%)外消旋 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0720】 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸：鏡像異構物 I (**化合物 226**) LCMS：*m/z* 實測值 446.3/448.3 $[M+H]^+$, 5.81 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：12.41 (bs, 1H), 11.39 (bd, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.85-5.89 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.32-1.41 (m, 1H), 0.91-1.01 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 2.40 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0721】 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉

-4-基)乙基)脲基)丁酸：鏡像異構物 II (化合物 **227**) LCMS：*m/z* 實測值 446.3/448.3 $[M+H]^+$, 5.81 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：12.41 (bs, 1H), 11.39 (bd, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.85-5.89 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.32-1.41 (m, 1H), 0.91-1.01 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 3.64 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

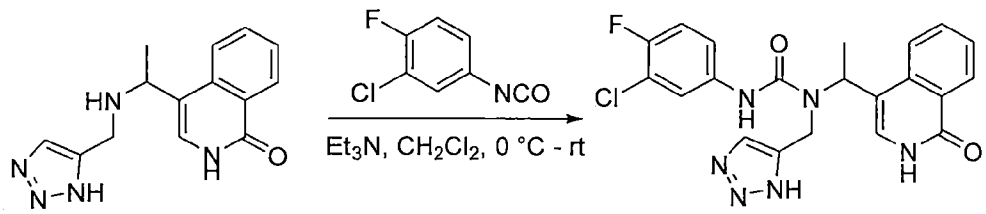
【0722】 **4-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIbx)**



XXa **VIIIbx**

【0723】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.4 g (4.0 mmol, 1.5 eq.) (2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲胺，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.2 g (5.3 mmol, 2.0 eq.) 硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 50 mL 水稀釋，經由過濾 CELITE®，並將濾液以 2 x 100 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.5 g 粗製 4-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbx**)。LCMS：*m/z* 實測值 270.1 $[M+H]^+$。

【0724】 **1-((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 266 及 267)**



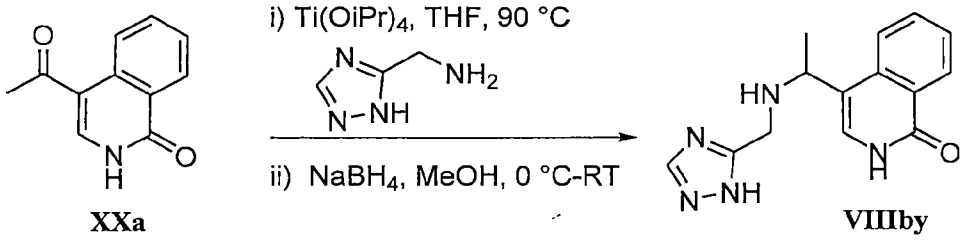
【0725】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbx**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，85% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0726】 1-((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **266**)。LCMS：*m/z* 實測值 441.1/443.1 $[M+H]^+$, RT = 8.11 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (bs, 1H), 9.27 (bs, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.88-5.91 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.13 分鐘，管柱：Chiralcel-OD-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0727】 1-((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **267**)。LCMS：*m/z* 實測值 441.1/443.1 $[M+H]^+$, RT = 8.14 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (bs, 1H), 9.27 (bs, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.88-5.91 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.86 分鐘，管柱：Chiralcel-OD-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0728】 **4-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉**

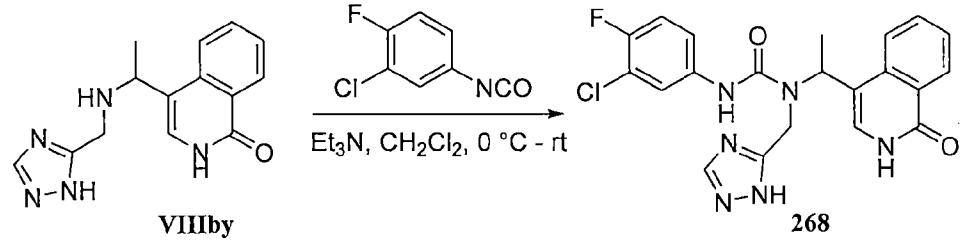
-1(2*H*)-酮(**VIIIby**)



XXa **VIIIby**

【0729】 在含 0.45 g (2.4 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.47 g (4.0 mmol, 1.5 eq.) (1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲胺，之後添加 5 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.33 g (8.7 mmol, 3.6 eq.) 硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 50 mL 水稀釋，經由過濾 CELITE®，並將濾液以 2 x 100 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(C-18，以含 10-60%乙腈之水的線性梯度洗提)，提供 0.12 g (0.44 mmol, 19%) 4-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIby**)。LCMS：*m/z* 實測值 270.2 $[M+H]^+$。

【0730】 **1-((1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 268)**



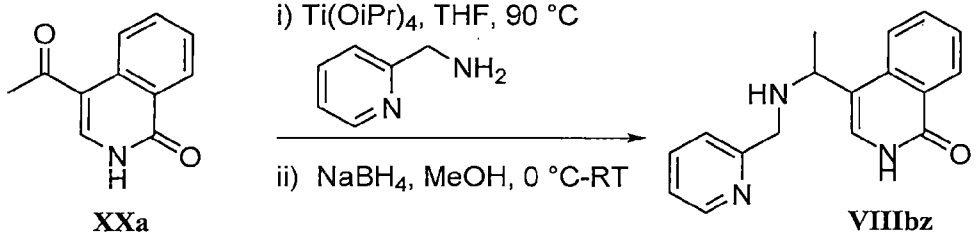
VIIIby **268**

【0731】 以上述相似之方式，自 4-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIby**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-((1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，80% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0732】 1-((1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 441.1/443.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (bs, 1H), 11.34 (bs, 1H), 9.23 (bs, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.85-5.88 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.53 分鐘，管柱：(R,R)Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0733】 1-((1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **268**)。LCMS：*m/z* 實測值 441.1/443.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (bs, 1H), 11.34 (bs, 1H), 9.23 (bs, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.85-5.88 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 10.00 分鐘，管柱：(R,R)Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0734】 **4-(1-((吡啶-2-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIbz)**

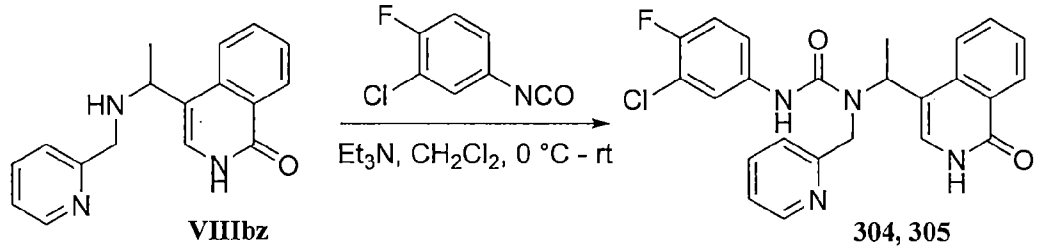


XXa **VIIIbz**

【0735】 在含 0.2 g (1.1 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 2 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.23 g (2.1 mmol, 2.0 eq.) 吡啶-2-基甲胺，之後添加 2 mL 異丙醇鈦(IV)並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，然後

使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 2 x 100 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 二乙醚研製，之後以 10 mL 正戊烷研製，提供 0.2 g (0.71 mmol, 66%) 4-(1-((吡啶-2-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbz**)。LCMS：*m/z* 實測值 280.2 $[M+H]^+$。

【0736】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲(化合物 304 及 305)**



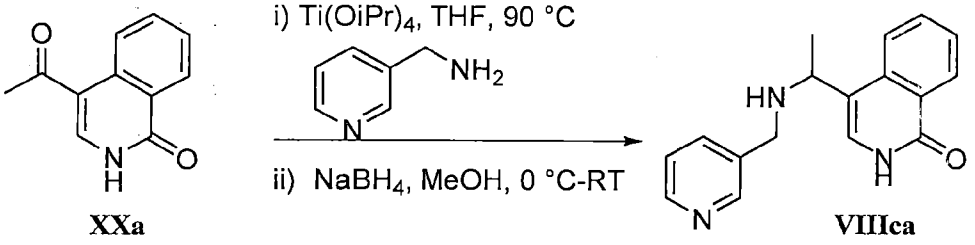
【0737】 以上述相似之方式，自 4-(1-((吡啶-2-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIbz**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0738】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 304**)。LCMS：*m/z* 實測值 451.2/453.1 $[M+H]^+$, RT = 3.50 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.85-5.90 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.90 分鐘，管柱：Chiralcel-OZ-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0739】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 305**)。LCMS：

m/z 實測值 451.2/453.1 $[M+H]^+$, RT = 3.50 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.85-5.90 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 9.21 分鐘，管柱：Chiralcel-OZ-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

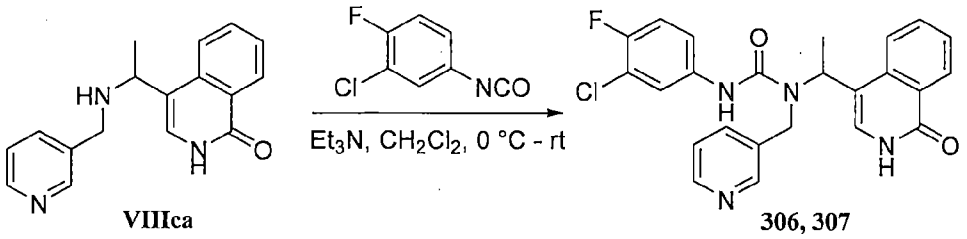
【0740】 **4-(1-((吡啶-3-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIca)**



XXa **VIIIca**

【0741】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 10 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.35 g (3.2 mmol, 2.0 eq.)吡啶-3-基甲胺，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.18 g (4.8 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉。然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 2 x 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 二乙醚研製，之後以 10 mL 正戊烷研製，提供 0.15 g (0.53 mmol, 34%) 4-(1-((吡啶-3-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIca**)。LCMS：*m/z* 實測值 280.1 $[M+H]^+$。

【0742】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲(化合物 306 及 307)**

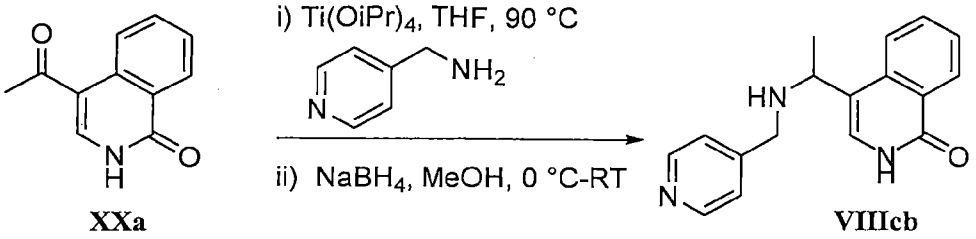


【0743】 以上述相似之方式，自 4-(1-((吡啶-3-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIca**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0744】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 306**)。LCMS：*m/z* 實測值 451.1/453.2 $[M+H]^+$, RT = 3.22 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 8.04-8.10 (m, 3H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 5.92-5.96 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.39 分鐘，管柱：Chiralpak-IG-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0745】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 307**)。LCMS：*m/z* 實測值 451.1/453.2 $[M+H]^+$, RT = 3.22 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 8.04-8.10 (m, 3H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 5.92-5.96 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.91 分鐘，管柱：Chiralpak-IG-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

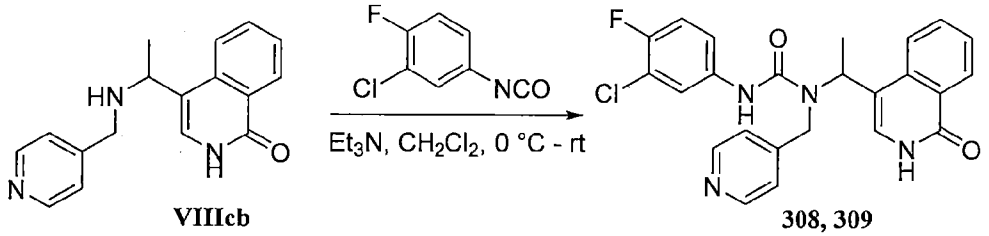
【0746】 **4-(1-((吡啶-4-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIcb)**



XXa **VIIIcb**

【0747】 在含 0.6 g (3.2 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 10 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.7 g (6.4 mmol, 2.0 eq.)吡啶-4-基甲胺，之後添加 6 mL 異丙醇鈦(IV)並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.36 g (9.6 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 2 x 60 mL 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 60 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(SiO_2，以 0-6%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.2 g (0.72 mmol, 34%) 4-(1-((吡啶-4-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcb**)。LCMS：*m/z* 實測值 280.1 $[M+H]^+$。

【0748】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲(化合物 308 及 309)**



VIIIcb **308, 309**

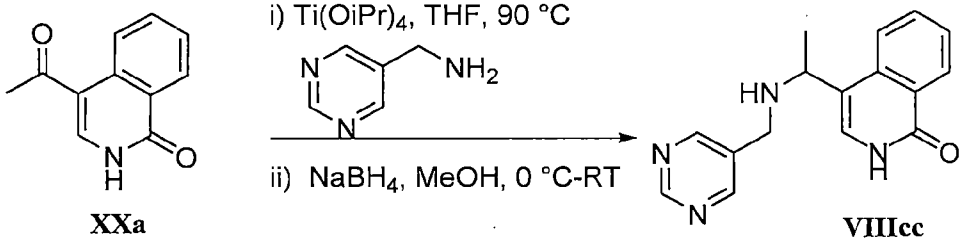
【0749】 以上述相似之方式，自 4-(1-((吡啶-4-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcb**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0750】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基) 脲：鏡像異構物 I (**化合物 308**)。LCMS：*m/z* 實測值 451.1/453.2 $[M+H]^+$, RT = 3.22 分鐘(方法 A)；^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 5.96-6.00 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.11 分鐘，管柱：Chiralpak-IG-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0751】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 309**)。LCMS：*m/z* 實測值 451.1/453.2 $[M+H]^+$, RT = 3.22 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 5.96-6.00 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.94 分鐘，管柱：Chiralpak-IG-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0752】 **4-(1-((嘧啶-5-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIcc)**

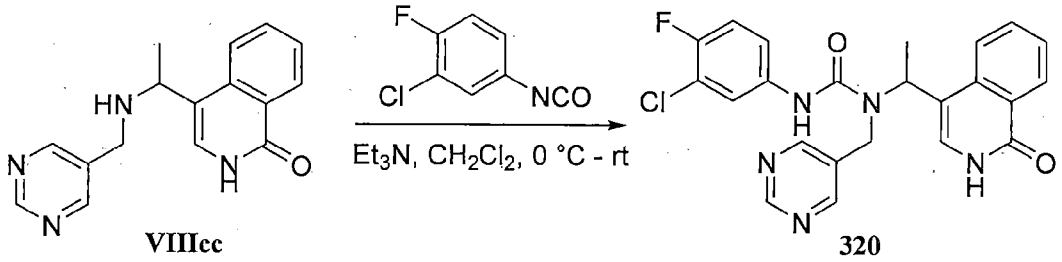


XXa **VIIIcc**

【0753】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 10 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.35 g (3.2 mmol, 2.0 eq.)嘧啶-5-基甲胺，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.18 g (4.8 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉。然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由過濾 CELITE®，並將濾液以 2 x 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併

的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(SiO_2，以 0-6%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.06 g (0.21 mmol, 13%) 4-(1-((嘧啶-5-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcc**)。LCMS：*m/z* 實測值 281.1 $[M+H]^+$。

【0754】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲(化合物 320)**



VIIIcc **320**

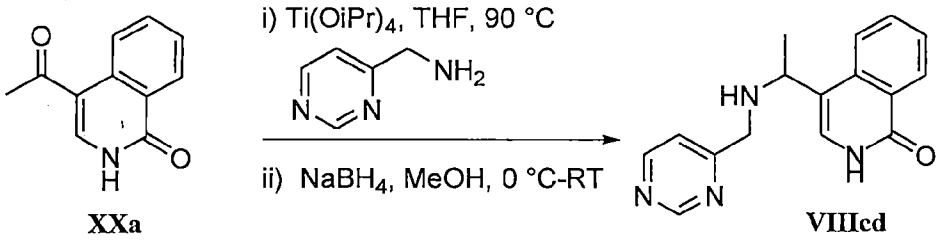
【0755】 以上述相似之方式，由 4-(1-((嘧啶-5-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcc**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0756】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **320**)。LCMS：*m/z* 實測值 452.2/454.1 $[M+H]^+$, RT = 3.66 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.87-5.90 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 1.56 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.16 分鐘，管柱：Chiralpak-IG-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0757】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲：鏡像異構物 II. LCMS：*m/z* 實測值 452.2/454.1 $[M+H]^+$, RT = 3.67 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 2H),

8.03 (d, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.87-5.90 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 1.56 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.60 分鐘，管柱：Chiralpak-IG-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

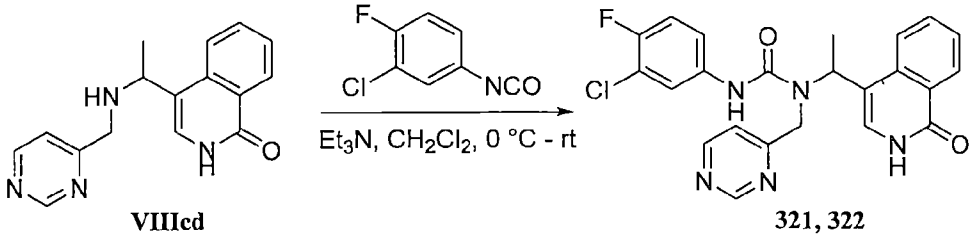
【0758】 **4-(1-((嘧啶-4-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIcd)**



XXa **VIIIcd**

【0759】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 10 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.31 g (2.7 mmol, 1.7 eq.) 嘧啶-4-基甲胺，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 3 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (4.8 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 2 x 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(SiO_2，以 0-6%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.2 g (0.71 mmol, 44%) 4-(1-((嘧啶-4-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcd**)。LCMS：*m/z* 實測值 281.1 $[M+H]^+$。

【0760】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲(化合物 321 及 322)**



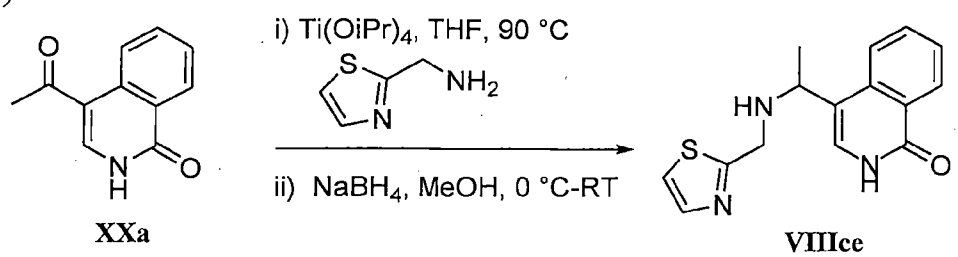
VIIIcd **321, 322**

【0761】 以上述相似之方式，由 4-(1-((嘧啶-4-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcd**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0762】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 321**)。LCMS：*m/z* 實測值 452.2/454.2 $[M+H]^+$, RT = 4.01 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.93-5.97 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.21 分鐘，管柱：Chiralpak-IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0763】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 322**)。LCMS：*m/z* 實測值 452.2/454.2 $[M+H]^+$, RT = 4.01 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.93-5.97 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 6.78 分鐘，管柱：Chiralpak-IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

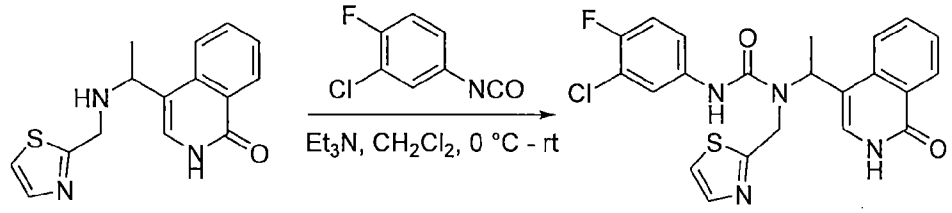
【0764】 **4-(1-((噻唑-2-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIce)**



XXa **VIIIce**

【0765】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 10 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.3 g (2.4 mmol, 2.0 eq.) 噻唑-2-基甲胺，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 3 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (4.8 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 3 x 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 二乙醚研製，之後以 10 mL 正戊烷研製，提供 0.3 g 4-(1-((噻唑-2-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIce**)。LCMS：*m/z* 實測值 286.0 $[M+H]^+$。

【0766】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲(化合物 310 及 311)**



VIIIce **310, 311**

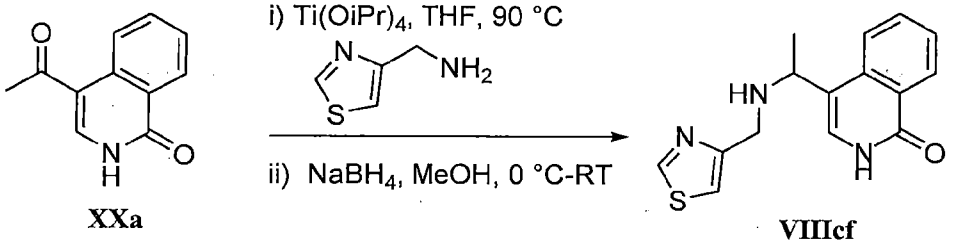
【0767】 以上述相似之方式，自 4-(1-((噻唑-2-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIce**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，75%CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0768】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **310**)。LCMS：*m/z* 實測值 457.1/459.1 $[M+H]^+$, RT = 4.50 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.88-5.92 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 2H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.92 分鐘，管柱：

Chiralcel-OD-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0769】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **311**)。LCMS：*m/z* 實測值 457.1/459.1 $[M+H]^+$, RT = 4.50 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.88-5.92 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 2H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.66 分鐘，管柱：Chiralcel-OD-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0770】 **4-(1-((噻唑-4-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIcf)**

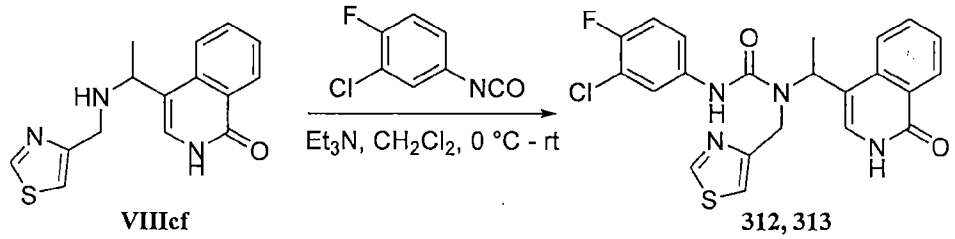


XXa **VIIIcf**

【0771】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 10 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.3 g (2.4 mmol, 2.0 eq.)噻唑-4-基甲胺，之後添加 3 mL 異丙醇鈦(IV)，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 3 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (4.8 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 3 x 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 二乙醚研製，之後以 10 mL 正戊烷研製，提供 0.3 g 4-(1-((噻唑-4-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (**VIIIcf**)。LCMS：*m/z* 實測值 286.0 $[M+H]^+$。

【0772】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-**

基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲(化合物 312 及 313)



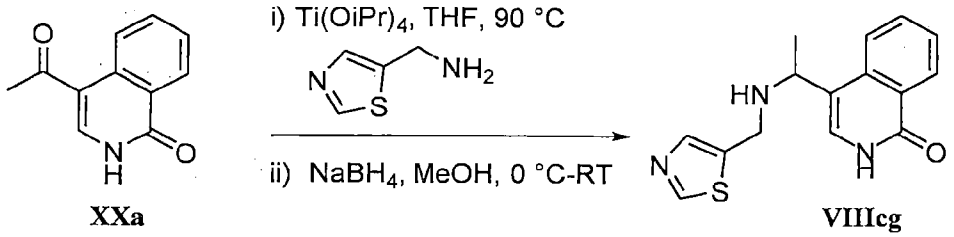
【0773】 以上述相似之方式，自 4-(1-((噻唑-4-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcf**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (30 x 250 mm) 5 μ，70%CO_2:MeOH，流速 60 g/分鐘。

【0774】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 312**)。LCMS：*m/z* 實測值 457.1/459.1 $[M+H]^+$, RT = 4.56 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (bs, 1H), 9.17 (bs, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.85-5.90 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.72 分鐘，管柱：Chiralcel-OD-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0775】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 313**)。LCMS：*m/z* 實測值 457.1/459.1 $[M+H]^+$, RT = 4.56 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (bs, 1H), 9.17 (bs, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.85-5.90 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.61 分鐘，管柱：Chiralcel-OD-3 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

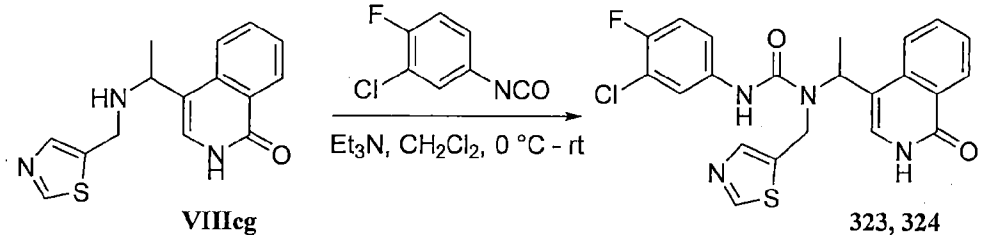
【0776】 **4-(1-((噻唑-5-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮**

(VIIIcg)



【0777】 在含 0.16 g (0.9 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 1.6 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.2 g (1.7 mmol, 2.0 eq.)噻唑-5-基甲胺，之後添加 1.6 mL 異丙醇鈦(IV)並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 1.6 mL 甲醇以稀釋並添加 0.07 g (1.7 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應以 10 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 3 x 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.25 g 粗製 4-(1-((噻唑-5-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcg**)。LCMS：*m/z* 實測值 286.0 $[M+H]^+$。

【0778】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲(化合物 323 及 324)**



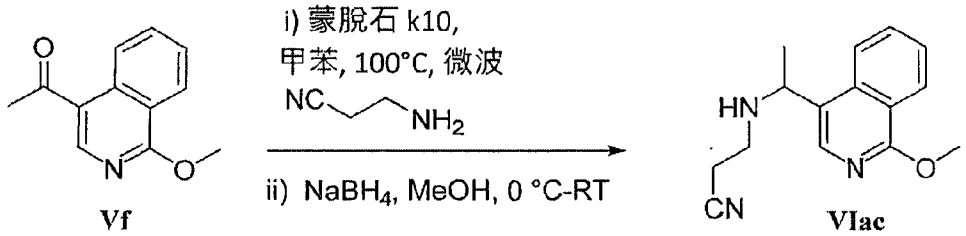
【0779】 以上述相似之方式、4-(1-((噻唑-5-基甲基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcg**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，80%CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0780】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **323**)。LCMS：*m/z* 實測值 457.1/459.1 $[M+H]^+$, RT = 3.90 分鐘(方法 A)；^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (bs, 1H), 8.82 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.82-5.86 (m, 1H), 4.54-4.65 (m, 2H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.50 分鐘，管柱：Chiralpak-IG-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0781】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **324**)。LCMS：*m/z* 實測值 457.1/459.1 $[M+H]^+$, RT = 3.90 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (bs, 1H), 8.82 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.82-5.86 (m, 1H), 4.54-4.65 (m, 2H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.46 分鐘，管柱：Chiralpak-IG-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0782】 **3-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基胺基)丙腈 (VIac)**

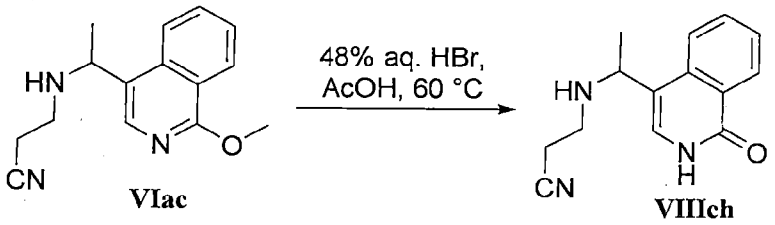


Vf **VIac**

【0783】 在含 0.5 g (2.5 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙酮(**Vf**)之 5 mL 甲苯溶液中，在氮氣壓下添加 0.19 g (2.7 mmol 1.1 eq.) 3-胺基丙腈，之後添加 0.5 g 蒙脫石(montmorillonite)-K10，並使混合物受微波照射保持 100°C 之反應溫度 36 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.18 g (5.3 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。混合物經由 CELITE®過濾並將濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由層析純化(REVELERIS® SiO_2 管柱，以 20-60%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 0.2 g (0.78 mmol,

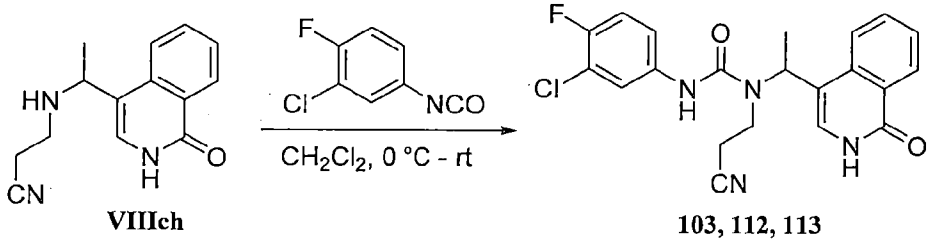
31%) 3-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基胺基)丙腈(**VIac**)。LCMS：*m/z* 實測值 256.5 $[M+H]^+$。

【0784】 **3-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)丙腈 (VIIIch)**



【0785】 在含 0.2 g (0.78 mmol, 1.0 eq.) 3-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基胺基)丙腈(**VIac**)之 1 mL 乙酸溶液中，於 0°C 添加 5 mL 48% HBr 水溶亦，使混合物溫熱至室溫並攪拌 72 小時。藉由緩慢添加 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並以 3 x 75 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(Reveleris® C18 管柱-40 g；以 10-50%水/甲醇之線性梯度洗提)，提供 0.13 g (0.53 mmol, 68%) 3-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)丙腈 (**VIIIch**)。LCMS：*m/z* 實測值 242.4 $[M+H]^+$。

【0786】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 103、112 及 113)**



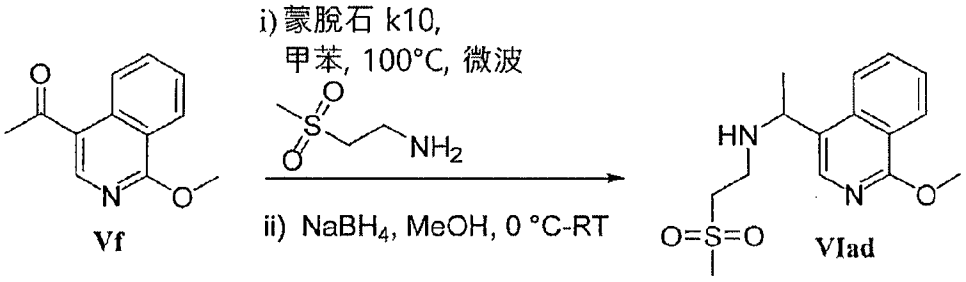
【0787】 以上述相似之方式，自 3-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)丙腈(**VIIIch**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 **103**)，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IA (30 x 250 mm) 5 μ，70%CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0788】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **112**)。LCMS：*m/z*

實測值 413.20/415.2 $[M+H]^+$, 6.46 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.45 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.81 (q, 1H), 3.41 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 0.89 分鐘，Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0789】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **113**)。LCMS：*m/z* 實測值 413.2/415.2 $[M+H]^+$, 6.46 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.45 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.81 (q, 1H), 3.41 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.93 分鐘，Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0790】 **1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-(2-(甲基磺醯基)乙基)乙胺 (VIad)**

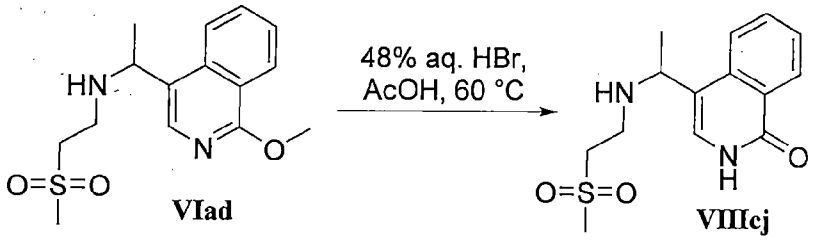


Vf　　VIad

【0791】 在含 0.5 g (2.5 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙酮(**Vf**)之 5 mL 甲苯溶液中，在氮氣壓下添加 0.19 g (2.7 mmol 1.1 eq.) 2-(甲基磺醯基)乙胺，之後添加 0.5 g 蒙脫石-K10 並使混合物受微波照射，保持 100°C 之反應溫度 36 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.18 g (5.3 mmol, 2.0 eq.) 硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。混合物經由 CELITE® 過濾並將濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由層析純化(REVELERIS® SiO_2 管柱，以 20-60%乙酸乙酯/石油醚之線性

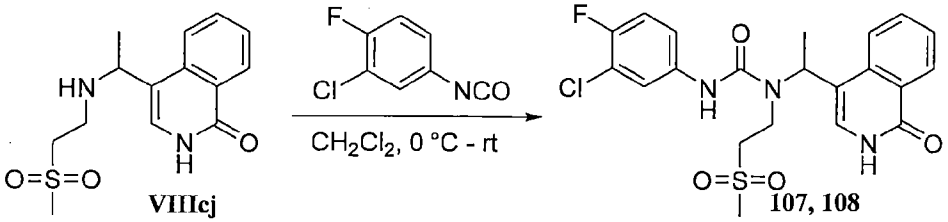
梯度洗提)，提供 0.2 g (0.64 mmol, 26%) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-(2-(甲基磺醯基)乙基)乙胺(**VIad**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.32 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 4.41 (q, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.18 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 1.54 (d, 3H)。

【0792】 **4-(1-((2-(甲基磺醯基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIcj)**



【0793】 在含 0.2 g (0.65 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-*N*-(2-(甲基磺醯基)乙基)乙胺(**VIad**)之 1 mL 乙酸溶液中，於 0°C 添加 5 mL 48% HBr 水溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌 72 小時。藉由緩慢添加 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應並以 3 x 75 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C18 管柱-40 g；以 10-50%水/甲醇之線性梯度洗提)，提供 0.13 g (0.53 mmol, 68%) 4-(1-((2-(甲基磺醯基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcj**)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.2 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 4.06 (q, 1H), 3.04-3.11 (m, 7H), 1.33 (d, 3H)。

【0794】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 107 及 108)**



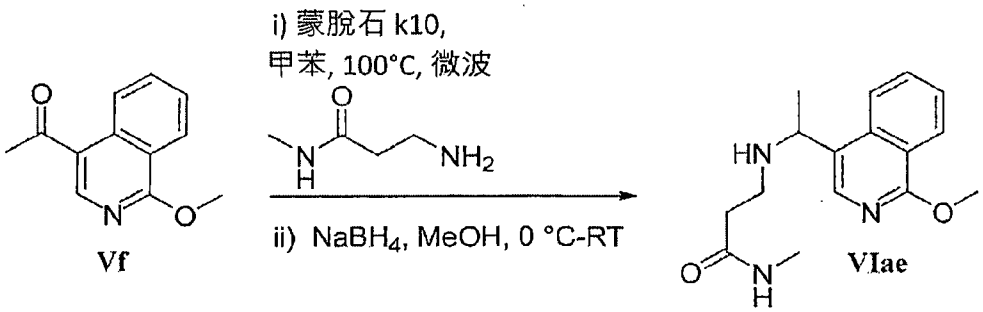
【0795】 以上述相似之方式，自 4-(1-((2-(甲基磺醯基)乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcj**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IA (30 x 250 mm) 5 μ，70%CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0796】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物 I (**化合物 107**)。LCMS：*m/z* 實測值 466.2/468.2 $[M+H]^+$, 5.66 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.22 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.77 (q, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.21 (t, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.48-2.60 (m, 1H), 1.53 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.29 分鐘，Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0797】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物 II (**化合物 108**)。LCMS：*m/z* 實測值 466.2/468.2 $[M+H]^+$, 5.64 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.22 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.77 (q, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.21 (t, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.48-2.60 (m, 1H), 1.53 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.95 分鐘，Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

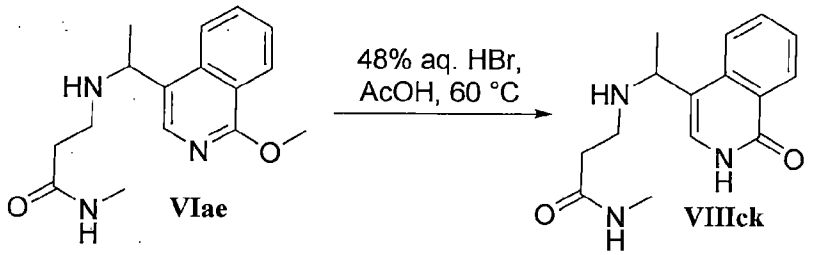
【0798】 **3-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基胺基)-*N*-甲基丙醯胺 (VIae)**



【0799】 在含 0.5 g (2.5 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)

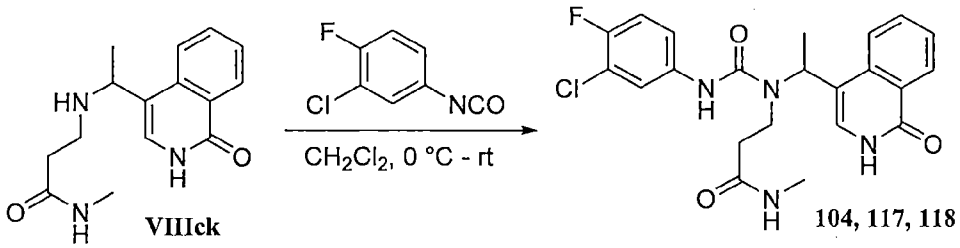
乙酮(**Vf**)之 5 mL 甲苯溶液中，在氮氣壓下添加 0.28 g (2.7 mmol 1.1 eq.) 3-胺基-*N*-甲基丙醯胺，之後添加 0.5 g 蒙脫石-K10，並使混合物受微波照射保持 100°C 之反應溫度 36 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.18 g (5.3 mmol, 2.0 eq.) 硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。混合物經由 CELITE® 過濾並將濾墊以 5 mL 乙酸乙酯洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由層析純化(REVELERIS® SiO_2 管柱，以 20-60%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 0.2 g (0.69 mmol, 28%) 3-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基胺基)-*N*-甲基丙醯胺(**VIae**)。LCMS：*m/z* 實測值 288.4 $[M+H]^+$。

【0800】 **3-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)-*N*-甲基丙醯胺(VIIIck)**



【0801】 在含 0.2 g (0.78 mmol, 1.0 eq.) 3-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基胺基)-*N*-甲基丙醯胺(**VIae**)之 1 mL 乙酸溶液中，於 0°C 添加 5 mL 48% HBr 水溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌 72 小時。藉由緩慢添加 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並以 3 x 75 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(Reveleris® C18 管柱-40 g；以 10-50%水/甲醇之線性梯度洗提)，提供 0.13 g (0.48 mmol, 62%) 3-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)-*N*-甲基丙醯胺(**VIIIck**)。LCMS：*m/z* 實測值 274.4 $[M+H]^+$。

【0802】 **3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺(化合物 104、117 及 118)**

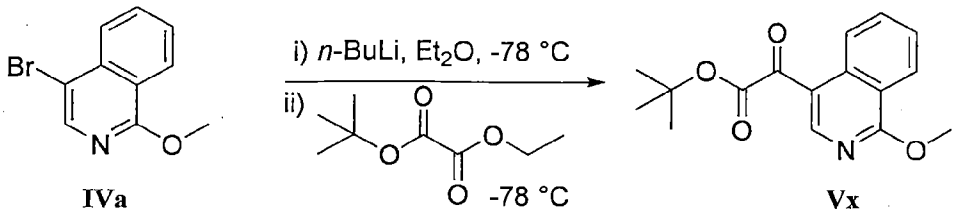


【0803】 以上述相似之方式，自 3-(1-(1-羥基異喹啉-4-基)乙基胺基)-*N*-甲基丙醯胺(**VIIIck**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基丙醯胺(化合物 **104**)，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IA (30 x 250 mm) 5 μ，70%CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0804】 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基丙醯胺 - 鏡像異構物 I (化合物 **117**)。LCMS：*m/z* 實測值 445.1/447.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.68-7.80 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 3.40 (t, 2H), 2.46 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.88 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

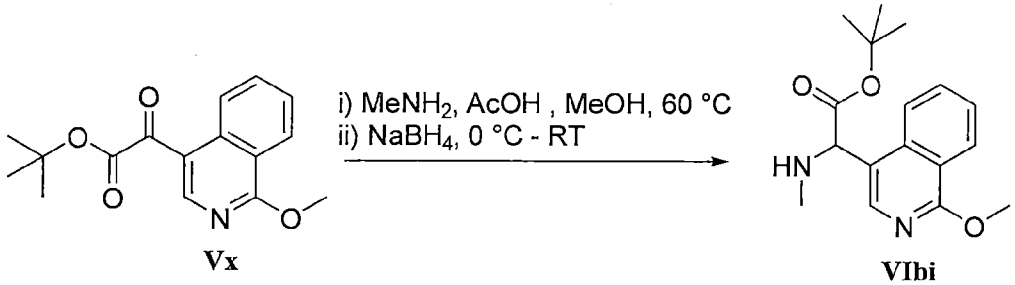
【0805】 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-*N*-甲基丙醯胺 - 鏡像異構物 II (化合物 **118**)。LCMS：*m/z* 實測值 445.1/447.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.40 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.68-7.80 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 3.40 (t, 2H), 2.46 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.47 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0806】 **2-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-側氧基乙酸第三丁酯 (Vx)**



【0807】 在含 1.3 g (5.48 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-1-甲氧基異喹啉(**IVa**)之 55 mL 無水二乙醚溶液中，於-78°C 在氮氣壓下在約 15 分鐘期間逐滴添加 6.85 mL (10.9 mmol, 2.0 eq.) 1.6 M *n*-BuLi 之己烷溶液。將混合物於-78°C 攪拌 30 分鐘並添加 4.8 g (27.38 mmol, 5.0 eq.) 乙基草酸第三丁酯，之後於-78°C 攪拌小時，以 25 mL 飽和氯化銨水溶液終止反應並以 2 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(SiO_2，以 15-20%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 1.3 g (4.52 mmol, 82%) 2-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-側氧基乙酸第三丁酯(**Vx**)。LCMS：*m/z* 實測值 288.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.65 (s, 9H)。

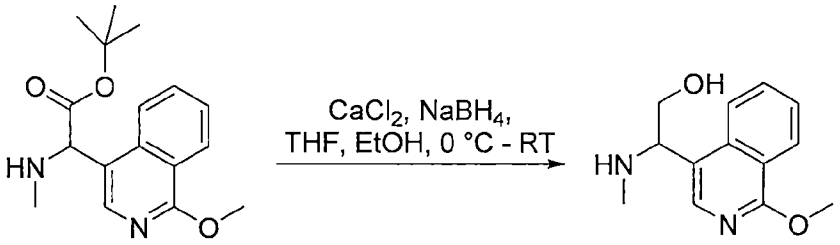
【0808】 **2-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-(甲基胺基)乙酸第三丁酯(VIbi)**



【0809】 在含1.3 g (4.52 mmol) 2-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-(甲基胺基)乙酸第三丁酯(**Vx**)之60 mL甲醇溶液的密封試管中，於0°C在氮氣壓下添加0.54 ml (9.05 mmol, 2.0 eq.)冰醋酸，之後添加9.1 mL (18.1 mmol, 4.0 eq.)含2M甲胺之THF溶液，將容器密封，並將混合物於60°C加熱52小時。然後使混合物冷卻至室溫，進一步冷卻至0°C，並添加0.34 g (9.0 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，溫熱至室溫，將混合物再攪

拌30分鐘。以100 mL冰冷水終止反應，並以3 x 100 mL含10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以100 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由MPLC純化(矽膠管柱，以50-60%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供0.45 g (1.48 mmol) 2-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-(甲基胺基)乙酸第三丁酯(**VIbi**)。LCMS：*m/z*實測值303.1 $[M+H]^+$, RT = 1.45分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26-8.29 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.78 (bs, 1H), 1.37 (s, 9H)。

【0810】 **2-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-(甲基胺基)乙-1-醇 (VIbj)**

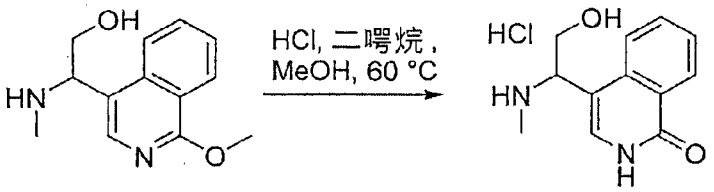


VIbi **VIbj**

【0811】 在含 0.43 g (1.48 mmol, 1.0 eq.) 2-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-(甲基胺基)乙酸第三丁酯(**VIbi**)之 12 mL 1:1 *v/v* THF:乙醇溶液中，於 0°C 添加 0.52 g (4.70 mmol, 3.0 eq.)氯化鈣，之後添加 0.30 g (7.84 mmol, 5.0 eq.)硼氫化鈉，使混合物溫熱至室溫並攪拌 4 小時。然後將混合物以 50 mL 水稀釋並以 2 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC 純化(矽膠管柱，以含 15-20%甲醇之二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.16 g (0.69 mmol, 46%) 2-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-(甲基胺基)乙醇(**VIbj**)。LCMS：*m/z* 實測值 233.1 $[M+H]^+$, RT = 1.18 分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31-8.33 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 4.44-4.47 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (bs, 2H)。

【0812】 **4-(2-羥基-1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 鹽酸鹽**

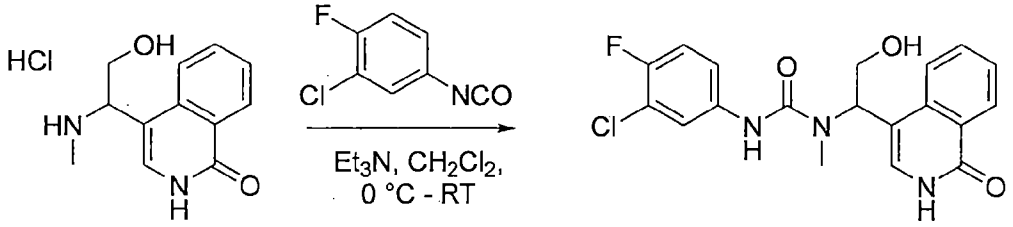
(VIIIdd)



VIbj **VIIIdd**

【0813】 在含 0.16 g (0.69 mmol, 1.0 eq.) 2-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-(甲基胺基)乙醇 (**VIbj**)之 0.8 mL 甲醇溶液的密封試管中，於 0°C 添加 0.96 mL 4M HCl 之 1,4-二噁烷溶液，將容器密封，並將混合物於 60°C 加熱 8 小時。使混合物冷卻至室溫，並在真空中濃縮，殘餘物以 5 mL 正戊烷研製，並在高真空下乾燥，提供 0.16 g 4-(2-羥基-1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIdd**)。LCMS：*m/z* 實測值 219.2 $[M+H]^+$。

【0814】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 379 及 380)**



VIIIdd **379, 380**

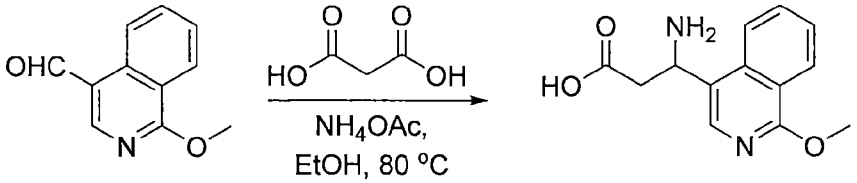
【0815】 以上述相似之方式，自 4-(2-羥基-1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIdd**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，60% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0816】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 379**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.2/392.2 $[M+H]^+$；RT = 3.76 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bs, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.31 (t,

1H), 7.23 (bd, 1H), 5.70-5.73 (m, 1H), 5.00 (bt, 1H), 3.83-3.91 (m, 2H), 2.66 (s, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.75 分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 250 mm) 5 μ, 65% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘。

【0817】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 380**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.2/392.2 $[M+H]^+$；RT = 3.76 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bs, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (bd, 1H), 5.70-5.73 (m, 1H), 5.00 (bt, 1H), 3.83-3.91 (m, 2H), 2.66 (s, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 6.89 分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 250 mm) 5 μ, 65% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘。

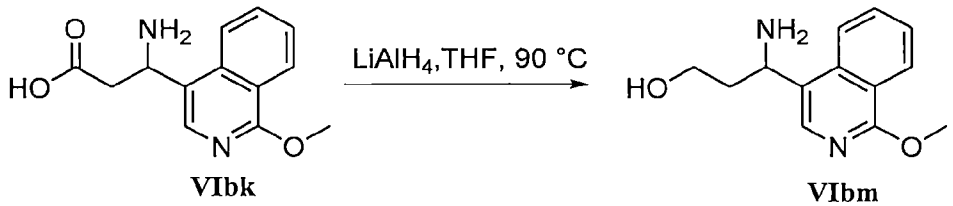
【0818】 **3-胺基-3-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙酸 (VIbk)**



Va **VIbk**

【0819】 在含 3.0 g (16.0 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛 (**Va**)之 60 mL 乙醇溶液中，添加 1.66 g (16.0 mmol, 1.0 eq.)丙二酸，之後添加 2.5 g (32.1 mmol, 2.0 eq.)乙酸銨，並將混合物於 80°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，進一步冷卻至 0°C 並攪拌 10 分鐘，過濾收集所產生的固體，並藉由逆相層析純化(C-18，以 0-50%[0.1%甲酸之乙腈]/水之線性梯度洗提)，提供 0.5 g (2.03 mmol, 13%) 3-胺基-3-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙酸(**VIbk**)。LCMS：*m/z* 實測值 247.3 $[M+H]^+$, RT = 1.21 分鐘。

【0820】 **3-胺基-3-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙-1-醇 (VIbm)**

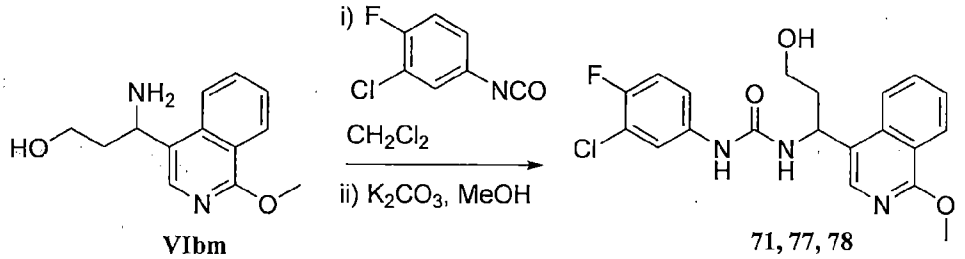


VIbk **VIbm**

【0821】 在含0.45 g (1.83 mmol, 1.0 eq.) 3-胺基-3-(1-甲氧基異

喹啉-4-基)丙酸 (**VIbk**)之9 mL THF溶液中，於0°C在氮氣壓下添加2.7 mL (5.49 mmol, 3.0 eq.) 2M氫化鋁鋰之THF溶液，使混合物溫熱至室溫，然後於90°C加熱3小時。冷卻至室溫時，以20 mL水終止反應，然後以30 mL THF稀釋，混合物經由CELITE®過濾，並將濾液在真空中蒸發，提供0.29 g粗製3-胺基-3-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙-1-醇(**VIbm**)。LCMS：*m/z*實測值233.42 $[M+H]^+$。

【0822】 **1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲(化合物 71、77 及 78)**



VIbm **71, 77, 78**

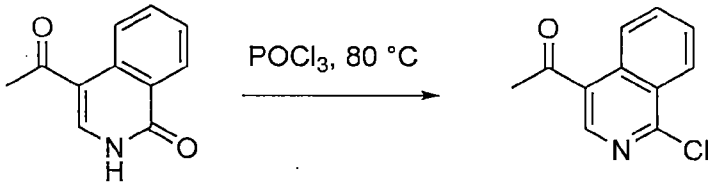
【0823】 在含 0.29 g 粗製 3-胺基-3-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙-1-醇(**VIbm**)之 3 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 0.32 g (1.87 mmol, 1.5 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再懸浮於 5 mL 甲醇，並添加 0.1 g (3.08 mmol, 3.0 eq.)含氫氧化鈉之 5 mL 水的溶液，將混合物於室溫攪拌 16 小時，並在真空中去除甲醇，過濾收集沉澱固體並藉由逆相層析純化 (C-18，以 0-50%[0.1%甲酸之乙腈]/水之線性梯度洗提)，提供 50 mg (0.12 mmol)外消旋 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲(**化合物 71**)，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 30 mm) 5 μ，60%CO_2/MeOH，流速 60 g/分鐘。

【0824】 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲-鏡像異構物 I (**化合物 77**)。LCMS：*m/z* 實測值 404.1/406.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.72 (t, 1H),

4.04 (s, 3H), 3.31-3.55 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 1.58 分鐘，管柱：Chiralpak AD-H (4.6 x 250mm) 5 μ, 60% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘。

【0825】 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲- 鏡像異構物 II (**化合物 78**)。LCMS：*m/z* 實測值 404.1/406.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.31-3.55 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 3.02 分鐘，管柱：Chiralpak AD-H (4.6 x 250mm) 5 μ, 60% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘。

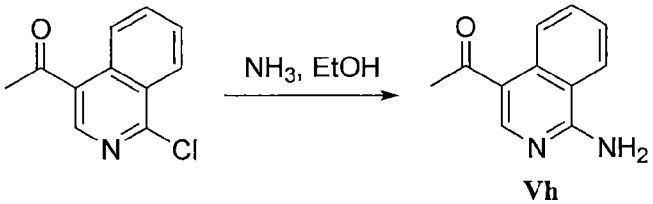
【0826】 **1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮**



XXa

【0827】 將含 2.40 g (12.83 mmol, 1.0 eq) 4-乙醯基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXa**)之 24 mL 氧氯化磷溶液於 80°C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫並倒入 100 mL 冰冷水中，過濾收集沉澱固體並以 30 ml 冷水洗滌，之後以 30 ml 二乙醚洗滌，然後在高真空下乾燥，提供 1.6 g (7.78 mmol, 61%) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮。**LCMS**：*m/z* 實測值 206.1/208.1 $[M+H]^+$。

【0828】 **1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vh)**

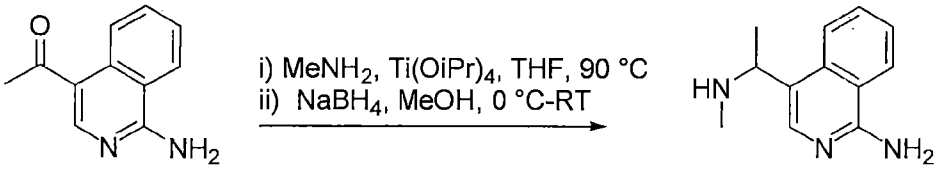


Vh

【0829】 將含 0.5 g (2.43 mmol, 1.0 eq) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮之 5 mL 飽和乙醇氨溶液在密封容器中於室溫攪拌 22 小時。然後

將混合物以 20 mL 水稀釋並以 3 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 正戊烷研製而純化，並在高真空下乾燥，提供 0.35 g (1.88 mmol, 77%) 1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vh**)。LCMS：*m/z* 實測值 187.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.69-7.80 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)。

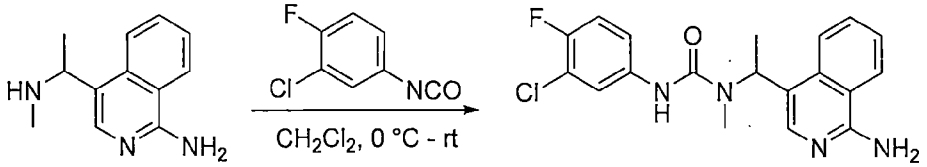
【0830】 **4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(VIaf)**



Vh **VIaf**

【0831】 在含 0.3 g (1.6 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vh**)之 3 mL 異丙醇鈦溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 5 mL (10 mmol, 6.3 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 3 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 30 mL 水終止反應並經由過濾 CELITE®，濾墊以 10 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(SiO_2，以 70-100%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 0.2 g 4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIaf**)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.19-8.14 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.60 (br s, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (br s, 1H), 1.35 (d, 3H)。

【0832】 **1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 238 及 239)**



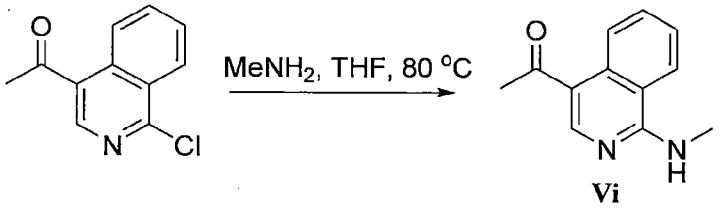
【0833】 在含 0.15 g 粗製 4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIaf**)之 2 mL 二氯甲烷溶液中，在氮氣壓下於 0°C 添加 64 mg (0.37 mmol) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使反應混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。然後將反應混合物以 10 mL 水稀釋並以 2 x 30 ml 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物在(Na_2SO_4)上乾燥，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.2 g 外消旋 1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。LCMS：*m/z* 實測值 373.1/375.1 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，50%CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘，分別提供 48 mg 及 53 mg 之解析的鏡像異構物。

【0834】 1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 238**)。LCMS：*m/z* 實測值 373.3/375.3 $[M+H]^+$, RT = 7.03 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.42 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.84 (bs, 2H), 5.99-6.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.98 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0835】 1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 239**)。LCMS：*m/z* 實測值 373.3/375.3 $[M+H]^+$, RT = 7.03 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.42 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.84 (bs, 2H), 5.99-6.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 8.29 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ,

70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

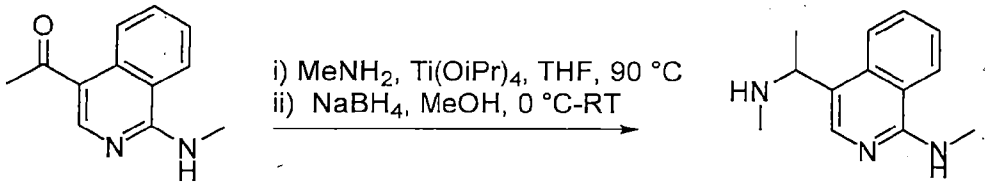
【0836】 **1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vi)**



Vi

【0837】 將 5 mL (10 mmol, 3.4 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液中含 0.6 g (2.92 mmol, 1.0 eq) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮的溶液在密封容器中於 80°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 正戊烷研製並在高真空下乾燥，提供 0.52 g (2.60 mmol, 89%) 1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vi**)。LCMS：*m/z* 實測值 201.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05-9.08 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 3.06 (d, 3H), 2.57 (s, 3H)。

【0838】 ***N*-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(VIag)**

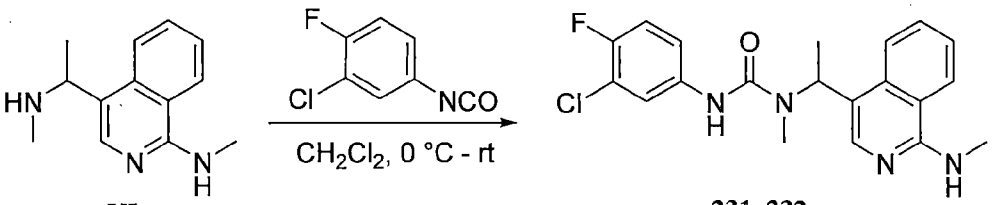


Vi **VIag**

【0839】 在含 0.52 g (2.6 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vi**)之 5 mL 異丙醇鈦溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 10 mL (20 mmol, 7.7 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋，並添加 0.20 g (5.2 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 30 mL 水終止反應並經由 CELITE®過濾，濾墊以 30 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 2 x 20 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.16 g *N*-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIag**)。LCMS：*m/z* 實測值 216.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13-8.20 (m, 2H), 7.92 (s, 1H),

7.58-7.65 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.32 (bs, 1H), 2.95 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.37 (d, 3H)。

【0840】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 231 及 232)**



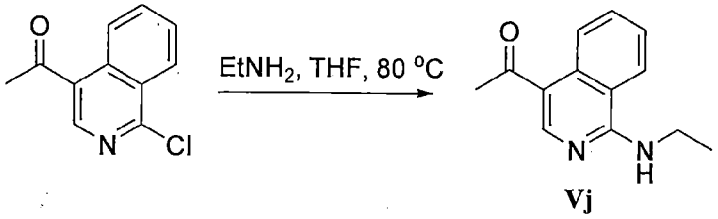
VIag **231, 232**

【0841】 以上述相似之方式，自 *N*-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIag**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，75%CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0842】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **231**)。LCMS：*m/z* 實測值 387.2/389.2 $[M+H]^+$, RT = 7.04 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.97-6.02 (m, 1H), 2.98 (d, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.88 分鐘，管柱：Chiralpak IC (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0843】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **232**)。LCMS：*m/z* 實測值 387.2/389.2 $[M+H]^+$, RT = 7.00 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.97-6.02 (m, 1H), 2.98 (d, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.12 分鐘，管柱：Chiralpak IC (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

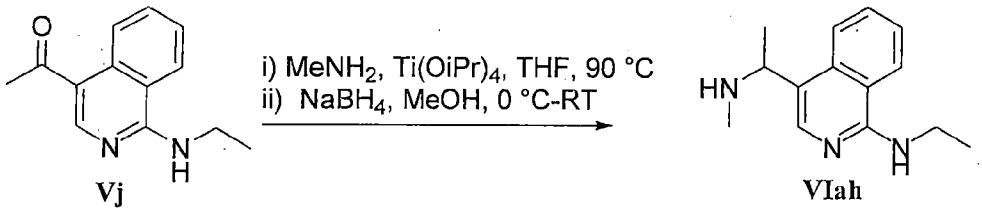
【0844】 **1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vj)**



Vj

【0845】 將 5 mL (10 mmol, 4 eq.) 2M 乙胺之 THF 溶液中含 0.5 g (2.4 mmol, 1.0 eq) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮的溶液在密封容器中於 80°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(SiO_2，以 2-6%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.28 g (1.31 mmol, 53%) 1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vj**)。LCMS：*m/z* 實測值 215.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06-9.08 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27-8.30 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 2H), 2.57 (d, 3H), 1.25 (t, 3H)。

【0846】 ***N*-乙基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(VIah)**

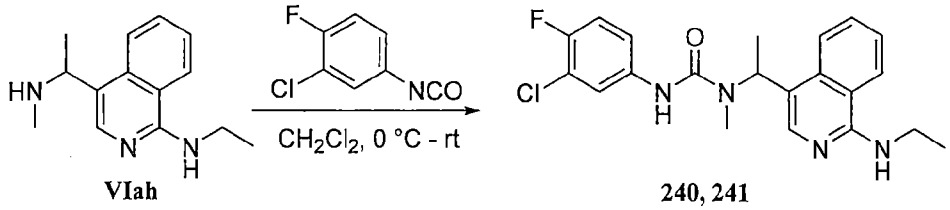


Vj **VIah**

【0847】 在含 0.28 g (1.3 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vj**)之 3 mL 異丙醇鈦溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 5 mL (10 mmol, 7.7 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.10 g (2.6 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 30 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 30 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 2 x 20 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.30 g *N*-乙基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIah**)。LCMS：*m/z* 實測值 230.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.22 (m, 2H), 7.89 (s, 1H),

7.58-7.63 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.21 (bt, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 3.45-3.53 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.22 (t, 3H)。

【0848】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 240 及 241)**

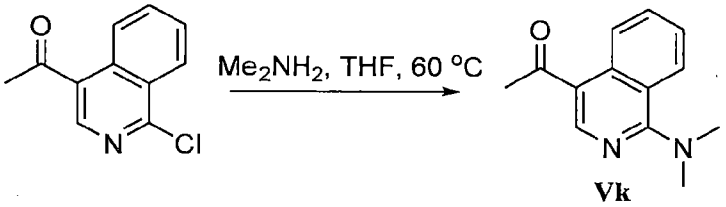


【0849】 以上述相似之方式，自 *N*-乙基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIah**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，70%CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0850】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物 I (**化合物 240**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.3/403.3 $[M+H]^+$, RT = 7.45 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.97-6.01 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.24 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.60 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 3 μ, 75%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0851】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物 II (**化合物 241**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.3/403.3 $[M+H]^+$, RT = 7.45 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.97-6.01 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.24 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 7.27 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 3 μ, 75%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

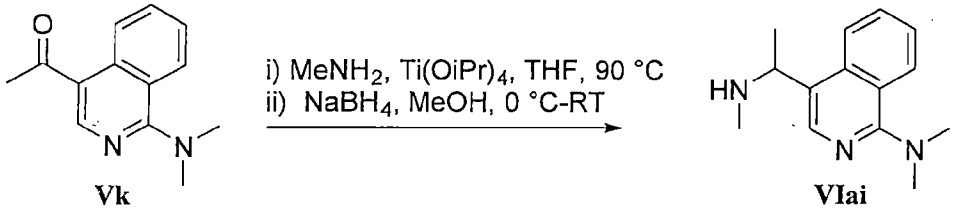
【0852】 **1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vk)**



Vk

【0853】 將 5 mL (10 mmol, 4 eq.) 2M 二甲胺之 THF 溶液中含 0.5 g (2.4 mmol, 1.0 eq) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮的溶液在密封容器中於 60°C 加熱 8 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 正戊烷研製並在高真空下乾燥，提供 0.50 g (2.33 mmol, 96%) 1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vk**)。LCMS：*m/z* 實測值 215.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 3.25 (s, 6H), 2.61 (s, 3H)。

【0854】 ***N,N*-二甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(VIai)**

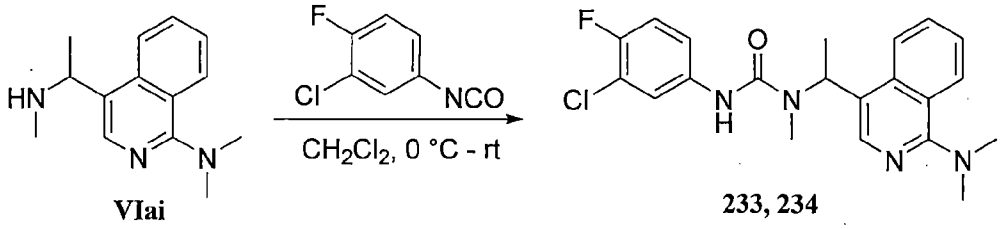


Vk **VIai**

【0855】 在含 0.5 g (2.3 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vk**)之 5 mL 異丙醇鈦溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 10 mL (20 mmol, 8.7 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.18 g (4.7 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 20 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以洗滌 30 mL 乙酸乙酯，並將濾液以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.36 g (1.57 mmol, 67%) *N,N*-二甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIai**)。LCMS：*m/z* 實測值 230.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H),

4.18-4.23 (m, 1H), 3.30 (bs, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.38 (d, 3H)。

【0856】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 233 及 234)**



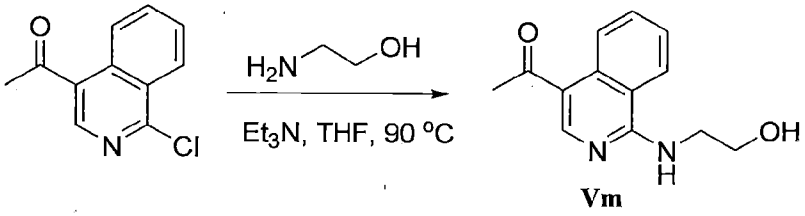
VIai **233, 234**

【0857】 以上述相似之方式，自 *N,N*-二甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIai**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，65%CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0858】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物 I (化合物 **233**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.3/403.3 $[M+H]^+$, RT = 6.90 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (bs, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.07-6.11 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.88 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 65%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0859】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物 II (化合物 **234**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.3/403.3 $[M+H]^+$, RT = 6.90 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (bs, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.07-6.11 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 8.16 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 3 μ, 65%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

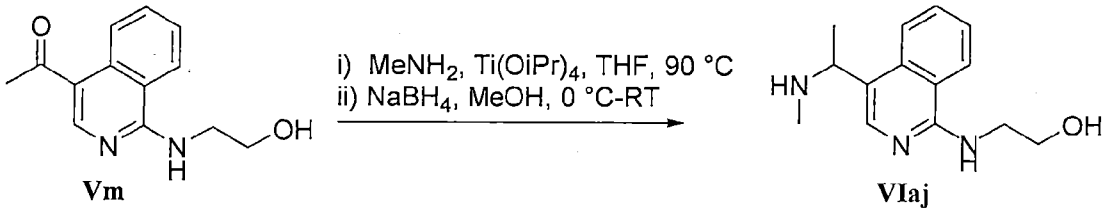
【0860】 **1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vm)**



Vm

【0861】 在含 0.5 g (2.5 mmol, 1.0 eq) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮之 4 mL THF 溶液的密封容器中，添加 1.0 g 三乙胺，之後添加 0.24 g (3.9 mmol, 1.6 eq.) 2-胺基乙-1-醇，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，以 30 mL 水稀釋並以 3 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 10 mL 正戊烷研製並在高真空下乾燥，提供 0.45 g (1.95 mmol, 80%) 1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vm**)。LCMS：*m/z* 實測值 231.1 $[M+H]^+$。

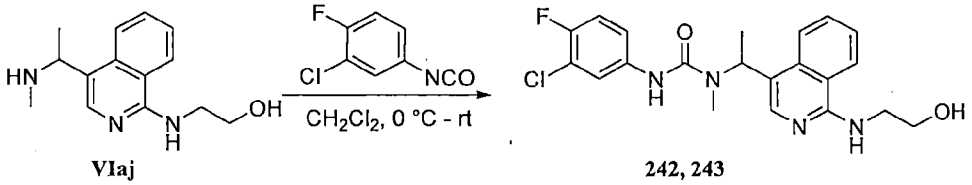
【0862】 **2-((4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-基)胺基)乙-1-醇(VIaj)**



Vm **VIaj**

【0863】 在含 0.45 g (1.95 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-((2-羥基乙基)胺基) 異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vm**)之 4.5 mL 異丙醇鈦溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 5 mL (10 mmol, 5 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 30 mL 甲醇稀釋添加 0.22 g (5.9 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 30 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 30 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.4 g 2-((4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-基)胺基)乙-1-醇(**VIaj**)。LCMS：*m/z* 實測值 246.2 $[M+H]^+$。

【0864】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 242 及 243)**



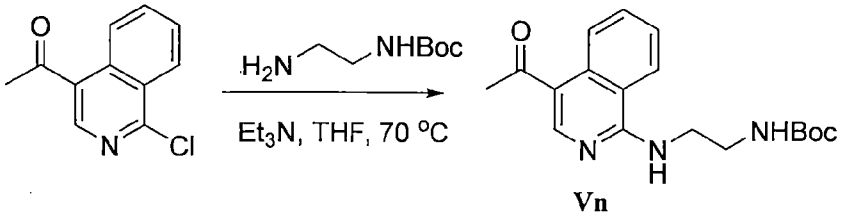
【0865】 以上述相似之方式，自 2-((4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-基)胺基)乙-1-醇(**VIaj**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (30 x 250 mm) 5 μ，85%CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0866】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物 I (**化合物 242**)。LCMS：*m/z* 實測值 417.2/419.2 $[M+H]^+$, RT = 7.34 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 4.86 (t, 1H), 3.54-3.67 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.72 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 75%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0867】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物 II (**化合物 243**)。LCMS：*m/z* 實測值 417.2/419.2 $[M+H]^+$, RT = 7.34 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 4.86 (t, 1H), 3.54-3.67 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.67 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 75%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0868】 **(2-((4-乙醯基異喹啉-1-基)胺基)乙基)胺甲酸第三丁酯**

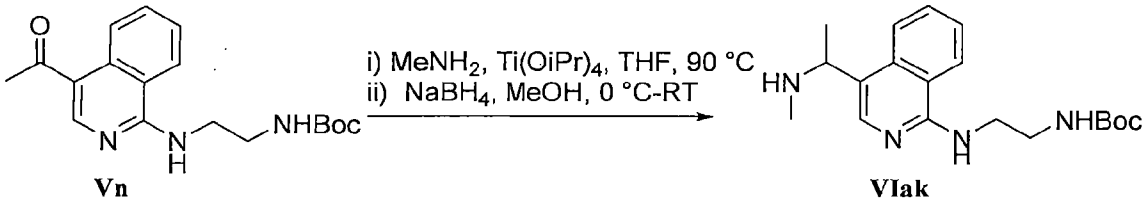
(Vn)



Vn

【0869】 在含 0.7 g (3.4 mmol, 1.0 eq) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮之 7 mL THF 溶液的密封容器中，添加 2.3 mL (17.1 mmol, 5.0 eq.) 三乙胺，之後添加 1.1 g (6.8 mmol, 2.0 eq.) (2-胺基乙基)胺甲酸第三丁酯，並將混合物於 70°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，以 40 mL 水稀釋並以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以 20 mL 正戊烷研製，並在高真空下乾燥，提供 0.7 g (2.1 mmol, 62%) (2-((4-乙醯基異喹啉-1-基)胺基)乙基)胺甲酸第三丁酯(**Vn**)。LCMS：*m/z* 實測值 330.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.27 (bs, 1H), 5.09 (bt, 1H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

【0870】 **(2-((4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-基)胺基)乙基)胺甲酸第三丁酯(VIak)**

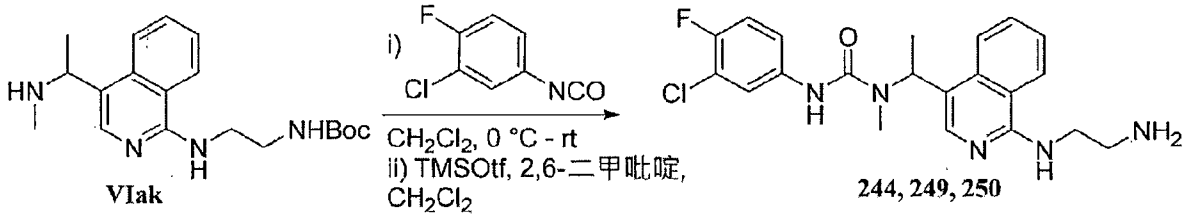


Vn **VIak**

【0871】 在含 0.7 g (2.1 mmol, 1.0 eq.) (2-((4-乙醯基異喹啉-1-基)胺基)乙基)胺甲酸第三丁酯(**Vn**)之 10 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 10 mL 異丙醇鈦，之後添加 15 mL (30 mmol, 14 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 10 mL 甲醇稀釋並添加 0.16 g (4.25 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 30 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾

墊以 30 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 50 mL 乙酸乙酯萃取，有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.4 g (2-((4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-基)胺基)乙基)胺甲酸第三丁酯(**VIak**)。LCMS：*m/z* 實測值 345.2 $[M+H]^+$。

【0872】 **1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 244、249 及 250)**



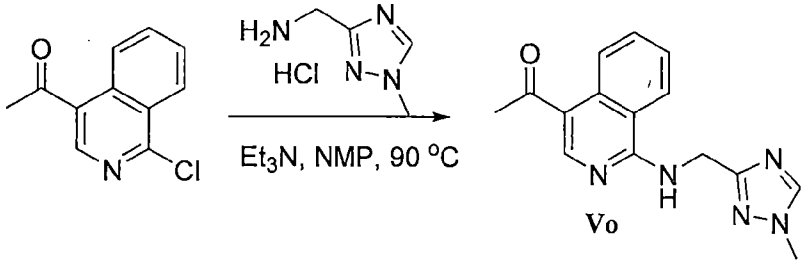
【0873】 以上述相似之方式自(2-((4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-基)胺基)乙基)胺甲酸第三丁酯(**VIak**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，之後進行 TMS 三氟甲磺酸酯-介導的 Boc 去導護作用，合成外消旋 1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 **244**)，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，70%CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0874】 1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物 I (化合物 **249**)。LCMS：*m/z* 實測值 416.2/418.2 $[M+H]^+$, RT = 6.13 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.97 分鐘，Column Chiralpak IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速 = 3.0 mL/分鐘。

【0875】 1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物 II (化合物 **250**)。LCMS：*m/z* 實測值 416.2/418.2 $[M+H]^+$, RT = 6.13 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85-7.88 (m,

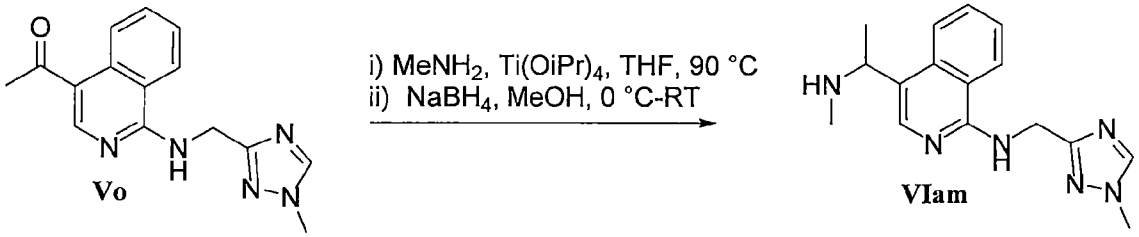
1H), 7.80 (d, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.64 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0876】 **1-(1-(((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vo)**



【0877】 在含 0.4 g (1.95 mmol, 1.0 eq) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮之 5 mL NMP 溶液中，添加 1.3 mL (9.75 mmol, 5.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.58 g (3.9 mmol, 2.0 eq.) (1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲胺 鹽酸鹽，並將混合物於 90°C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫，以 40 mL 水稀釋並以 3 x 30 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以管柱層析純化(SiO_2，以含 30-65%乙酸乙酯之石油醚的線性梯度洗提)，提供 0.45 g 1-(1-(((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vo**)。LCMS：*m/z* 實測值 282.3 $[M+H]^+$。

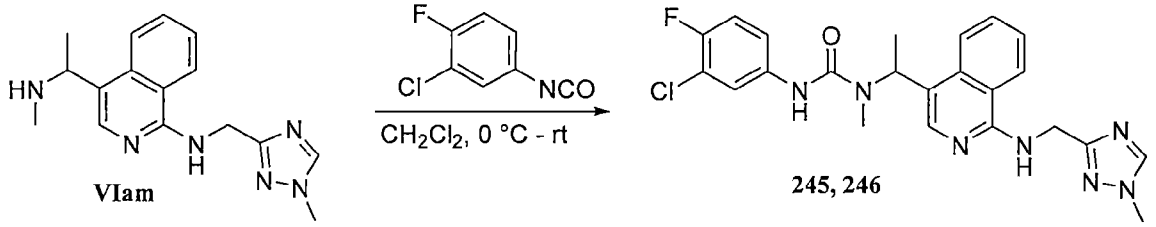
【0878】 ***N*-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(VIam)**



【0879】 在含 0.45 g (2.1 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-(((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vo**)之 5 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 5 mL 異丙醇鈦，之後添加 5

mL (10 mmol) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加終止反應 30 mL 水並經由 CELITE®過濾，濾墊以 30 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 50 mL 乙酸乙酯萃取，有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.36 g *N*-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIam**)。LCMS：*m/z* 實測值 297.3 $[M+H]^+$。

【0880】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 245 及 246)**

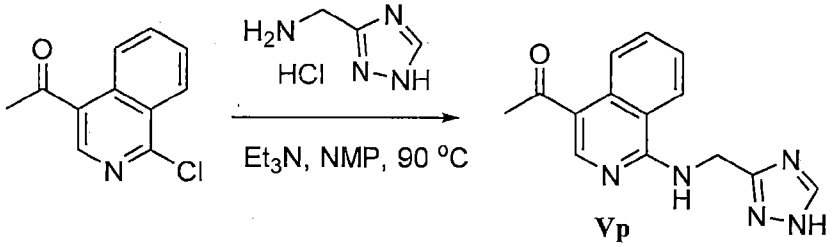


【0881】 以上述相似之方式，自 *N*-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIam**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，60%CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0882】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基) 異喹啉-4-基)乙基)脲-鏡像異構物 I (化合物 **245**)。LCMS：*m/z* 實測值 468.3/470.3 $[M+H]^+$, RT = 7.34 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (bs, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 7.81-7.94 (m, 4H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 4.68-4.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.16 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0883】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基) 異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **246**)。LCMS：*m/z* 實測值 468.3/470.3 $[M+H]^+$, RT = 7.34 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (bs, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 7.81-7.94 (m, 4H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 4.68-4.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 9.12 分鐘，管柱：Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

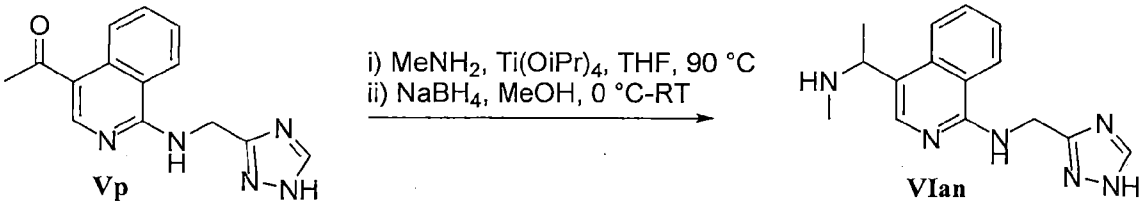
【0884】 **1-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vp)**



Vp

【0885】 在含 0.4 g (1.95 mmol, 1.0 eq) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮之 5 mL NMP 溶液中，添加 1.3 mL (9.75 mmol, 5.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.52 g (3.9 mmol, 2.0 eq.) (1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲胺鹽酸鹽，並將混合物於 90°C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫，以 40 mL 水稀釋並以 3 x 30 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.5 g 粗製 1-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vp**)。LCMS：*m/z* 實測值 268.2 $[M+H]^+$。

【0886】 ***N*-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(VIan)**

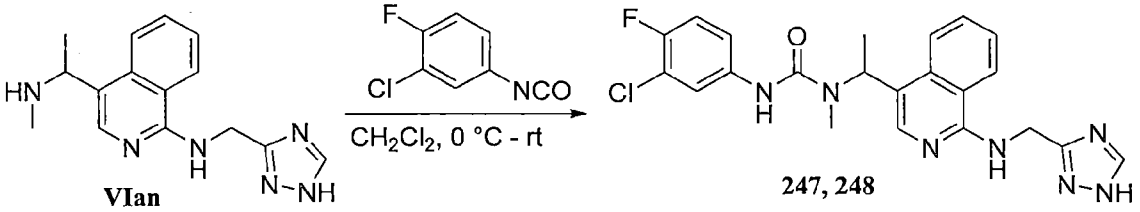


Vp **VIan**

【0887】 在含 0.3 g 粗製 1-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)

異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vp**)之 3 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 3 mL 異丙醇鈦，之後添加 5 mL (10 mmol) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 5 mL 甲醇稀釋並添加 0.12 g (3.2 mmol) 硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加終止反應 30 mL 水，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 30 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 50 mL 乙酸乙酯萃取，有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.39 g *N*-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIan**)。LCMS：*m/z* 實測值 283.2 $[M+H]^+$。

【0888】 **1-(1-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 247 及 248)**



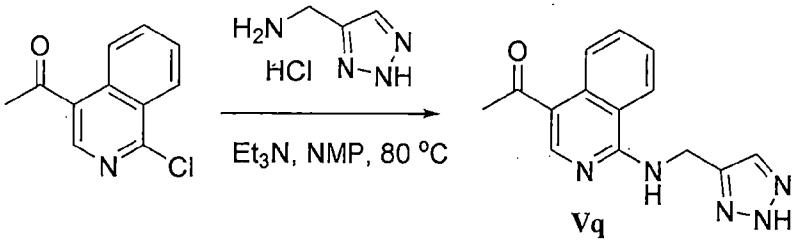
【0889】 以上述相似之方式，自 *N*-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIan**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-(1-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (30 x 250 mm) 5 μ，80%CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0890】 1-(1-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物 I (**化合物 247**)。LCMS：*m/z* 實測值 454.2/456.2 $[M+H]^+$, RT = 7.19 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.69 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81-7.88 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 4.78-4.83 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：

RT = 1.75 分鐘，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0891】 1-(1-(1-(((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物 II (化合物 **248**)。LCMS：*m/z* 實測值 454.2/456.2 $[M+H]^+$, RT = 7.21 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.69 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81-7.88 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 4.78-4.83 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.57 分鐘，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

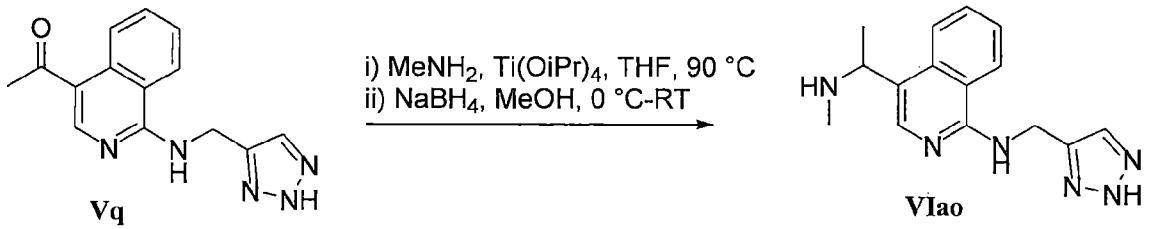
【0892】 **1-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vq)**



Vq

【0893】 在含 0.6 g (2.92 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮之 8 mL NMP 溶液中，添加 1.8 mL (13.2 mmol, 4.5 eq.)三乙胺，之後添加 0.78 g (5.8 mmol, 2.0 eq.) (2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲胺鹽酸鹽，並將混合物於 90°C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫，以 40 mL 水稀釋並以 3 x 30 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以管柱層析純化(SiO_2，以 0-3%甲醇之二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.4 g (1.49 mmol, 51%) 1-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vq**)。LCMS：*m/z* 實測值 268.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.76 (bs, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.77-8.81 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 4.88 (d, 2H), 2.59 (s, 3H)。

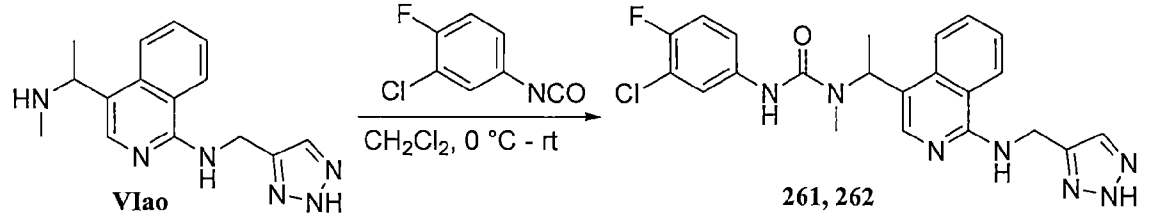
【0894】 ***N*-((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(VIao)**



Vq **VIao**

【0895】 在含 0.35 g (1.31 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vq**)之 3 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 3 mL 異丙醇鈦，之後添加 5 mL (10 mmol, 7.6 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 3 mL 甲醇稀釋並添加 0.10 g (2.6 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 30 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 30 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 50 mL 乙酸乙酯萃取，有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.4 g *N*-((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIao**)。LCMS：*m/z* 實測值 283.4 $[M+H]^+$。

【0896】 **1-(1-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 261 及 262)**



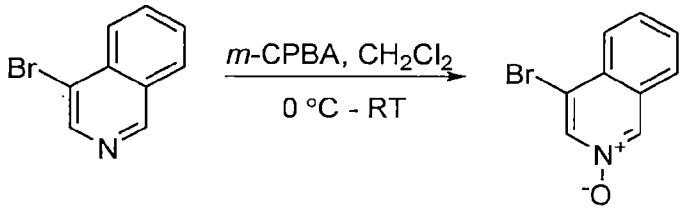
VIao **261, 262**

【0897】 以上述相似之方式，自 *N*-((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-胺(**VIao**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-(1-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，65%CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0898】 1-(1-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物 I (**化合物 261**)。LCMS：*m/z* 實測值 454.1/456.1 $[M+H]^+$, RT = 6.27 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.72 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.91-8.00 (m, 2H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.03 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.58 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0899】 1-(1-(1-(((2*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物 II (**化合物 262**)。LCMS：*m/z* 實測值 454.1/456.1 $[M+H]^+$, RT = 6.25 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.72 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.91-8.00 (m, 2H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.98-6.03 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 6.10 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

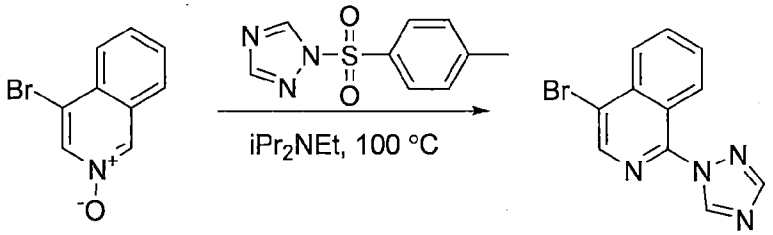
【0900】 **4-溴異喹啉 2-氧化物**



【0901】 在含 2.0 g (9.61 mmol, 1.0 eq.) 4-溴異喹啉之 50 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 2.49 g (14.4 mmol, 1.5 eq.) 77% *m*-氯過苯甲酸，使混合物溫熱至室溫並攪拌 4 小時。添加另一部分的 0.30 g (1.74 mmol, 0.2 eq.) 77%*m*-氯過苯甲酸，並將混合物於室溫再攪拌 72 小時。然後以 50 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液終止反應，並以 3 x 80 mL 二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去

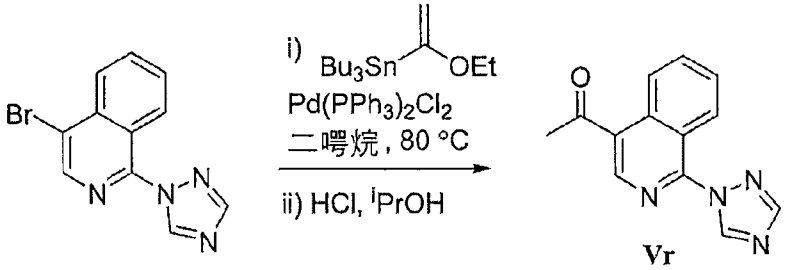
除溶劑，提供 2.13 g (9.6 mmol, 99%) 4-溴異喹啉 2-氧化物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.04-8.13 (m, 1H), 7.63-7.78 (m, 3H)。

【0902】 **4-溴-1-(1,2,4-三唑-1-基)異喹啉**



【0903】 在密封試管的 0.3 g (1.34 mmol, 1.0 eq.) 4-溴異喹啉 2-氧化物中，添加 0.7 mL (4.02 mmol, 3.0 eq.) *N*,*N*-二異丙基乙胺，之後添加 0.45 g (2.01 mmol, 1.5 eq.) 1-(*p*-甲苯基磺醯基)-1,2,4-三唑，將容器密封並於 100°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，以 4 ml 二氯甲烷稀釋並以快速層析純化(SiO_2，以 15-100%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供 0.13 g (0.48 mmol, 36%) 4-溴-1-(1,2,4-三唑-1-基)異喹啉。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23-8.33 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.78 (m, 1H)。

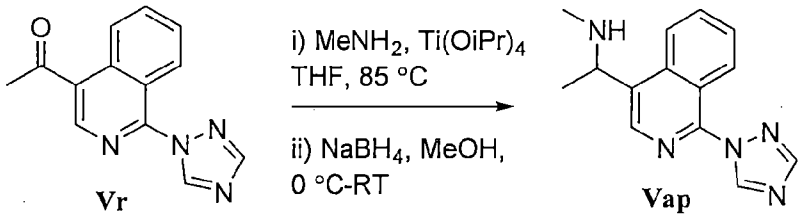
【0904】 **1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-異喹啉基]乙烯酮 (Vr)**



【0905】 在密封試管中將含 0.14 g (0.51 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-1-(1,2,4-三唑-1-基)異喹啉之 4 mL 1,4-二噁烷溶液以氮氣脫氣，並添加 0.22 mL (0.66 mmol, 1.3 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，之後添加 29 mg (0.04 mmol, 0.08 eq.)二氯雙(三苯基膦)鈀(II)，將容器密封，並將混合物於 80°C 加熱 70 分鐘。使混合物冷卻至室溫，以 25 mL 乙酸乙酯稀釋，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 15 mL 乙酸乙酯洗滌，並在真空中濃縮合併的濾液，並以快速層析純化(SiO_2，以 10%-60%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供 0.13 g (0.49 mmol, 96%) 4-(1-乙氧基

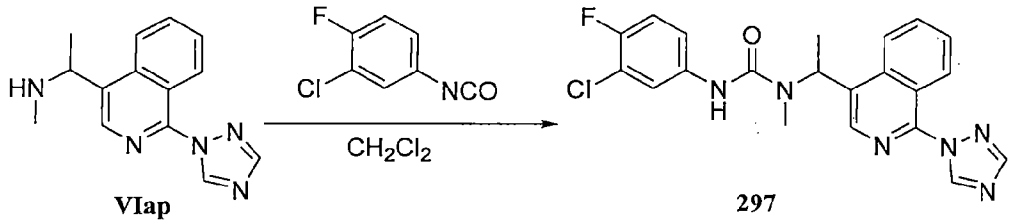
乙烯基)-1-(1,2,4-三唑-1-基)異喹啉。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20-8.28 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.07 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)。將純化的 4-(1-乙氧基乙烯基)-1-(1,2,4-三唑-1-基)異喹啉溶於 10 mL 異丙醇，並添加 0.73 mL (1.46 mmol, 3.0 eq.) 2M HCl 水溶液，混合物於室溫攪拌 50 分鐘，並在真空中去除揮發物，所產生的固體在高真空下乾燥，提供 0.11 g (0.48 mmol, 98%) 1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-異喹啉基]乙烯酮(**Vr**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 2.83 (s, 3H)。

【0906】 **1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙-1-胺(VIap)**



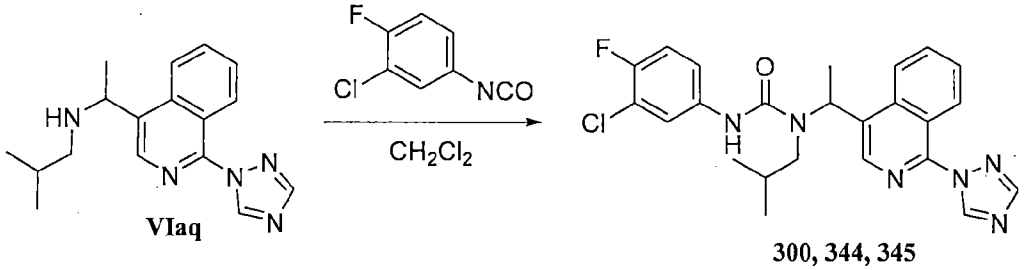
【0907】 在微波小瓶中，在含 56 mg (0.24 mmol, 1.0 eq.) 1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-異喹啉基]乙酮(**Vr**)之 1.2 mL (2.4 mmol, 10.0 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液的混合物中，添加 0.28 mL (0.94 mmol, 4.0 eq.)四異丙氧基鈦，使混合物受微波照射，維持 85℃反應溫度 30 分鐘。使混合物冷卻至室溫，進一步冷卻至 0℃，以 0.7 mL 甲醇稀釋並添加 13 mg (0.35 mmol, 1.5 eq.)硼氫化鈉，將混合物於 0℃攪拌 30 分鐘，使其溫熱至室溫並再攪拌 1 小時。然後將反應混合物緩慢添加至 0.5 mL 快速攪拌的鹽水溶液，並以 20 mL 9:1 *v/v* 乙酸乙酯:乙腈稀釋，混合物經由 CELITE®過濾，並將濾墊以 15 mL 乙酸乙酯洗滌，將合併的濾液在真空中蒸發並將殘餘物在高真空下乾燥，提供 71 mg 粗製 1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙-1-胺(**VIap**)。

【0908】 **1-(1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 297)**



【0909】 在含 71 mg 粗製 *N*-甲基-1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-異喹啉基]乙胺(**VIap**)之 2 mL 二氯甲烷中，於 0°C 添加 31 μL (0.25 mmol) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯之 0.5 mL 二氯甲烷溶液，並將混合物於 0°C 攪拌 15 分鐘。將混合物以 2 mL 二氯甲烷及 50 μL MeOH 稀釋，直接裝載於預平衡矽膠管柱上，並以快速層析純化(SiO_2，以 0.5-10%甲醇/二氯甲烷之梯度洗提)，提供 12.5 mg (11%來自 **Vr**)外消旋 3-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-1-[1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-異喹啉基]乙基]脲(化合物 **297**)。LCMS：*m/z* 實測值 425.2/427.2 $[M+H]^+$, RT = 4.57 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.52 (q, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.76 (d, 3H).

【0910】 **1-(1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲(化合物 300、344 及 345)**



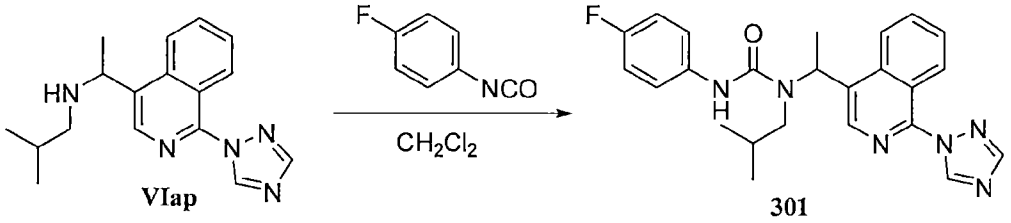
【0911】 以前述相似的方法，自 *N*-(1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙-1-胺(**VIaq**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-(1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲(化合物 **300**)。LCMS：*m/z* 實測值 467.2/469.2 $[M+H]^+$, RT = 5.41 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.24-8.32 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.57 (q, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.80-2.97 (m, 2H), 1.77 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 0.75 (d,

3H), 0.39 (d, 3H)。隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物(Waters SFC-80)，管柱：Diacel IG (250 x 10 mm) 5μ，70%CO_2:MeOH，流速 9 g/分鐘。

【0912】 1-(1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲：鏡像異構物 I (化合物 **344**)。LCMS：*m/z* 實測值 467.2/469.2 $[M+H]^+$, RT = 5.48 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.24-8.32 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.57 (q, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.80-2.97 (m, 2H), 1.77 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 0.75 (d, 3H), 0.39 (d, 3H). 掌性分析 SFC：RT = 3.69 分鐘，管柱：Diacel IG (250 X 4.6 mm) 5 μ, 70%CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0913】 1-(1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲：鏡像異構物 II (化合物 **345**)。LCMS：*m/z* 實測值 467.2/469.2 $[M+H]^+$, RT = 5.48 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.24-8.32 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (m,1H), 7.64 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.57 (q, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.80-2.97 (m, 2H), 1.77 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 0.75 (d, 3H), 0.39 (d, 3H). 掌性分析 SFC：RT = 4.10 分鐘，管柱：Diacel IG (250 X 4.6 mm) 5 μ, 70%CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

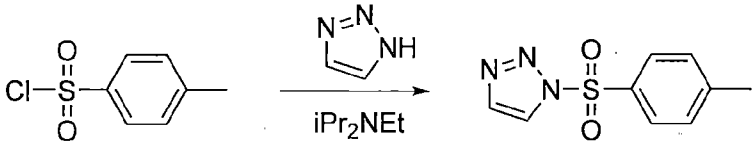
【0914】 **1-(1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲(化合物 301)**



【0915】 以上述相似之方式，自 *N*-(1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙-1-胺(**VIaq**)及 1-氟-4-異氰酸基-苯合成外

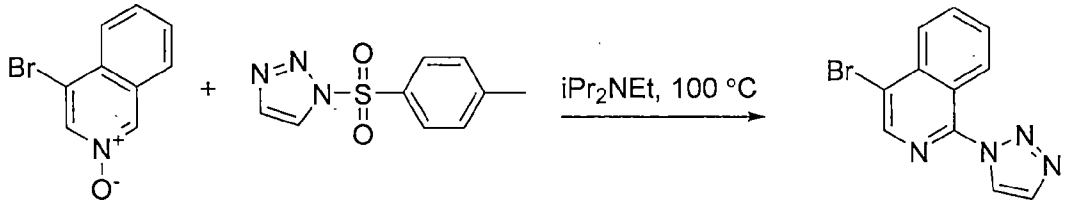
消旋 1-(1-(1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲(化合物**301**)。LCMS：*m/z* 實測值 433.2 [M+H]+, RT = 4.76 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.86 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (ddd, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 6.59 (q, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.81-2.97 (m, 2H), 1.77 (d, 3H), 1.30 (td, 1H), 0.76 (d, 3H), 0.37 (d, 3H)。

【0916】 **1-(*p*-甲苯基磺醯基)三唑**



【0917】 在含 0.8 g (11.6 mmol, 1.0 eq.) 1*H*-三唑之 80 mL 二氯甲烷溶液中，在氮氣壓下添加 3.09 g (16.2 mmol, 1.4 eq.) 4-甲基苯磺醯基氯，之後添加 8.7 mL (49.8 mmol, 4.3 eq.) *N,N*-二異丙基乙胺，將混合物以氮氣脫氣，然後於室溫攪拌 16 小時。在真空中去除揮發物，並將殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-30%乙酸乙酯/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 2.0 g (8.9 mmol, 77%) 1-(*p*-甲苯基磺醯基)三唑。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, 1H), 7.94-8.04 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

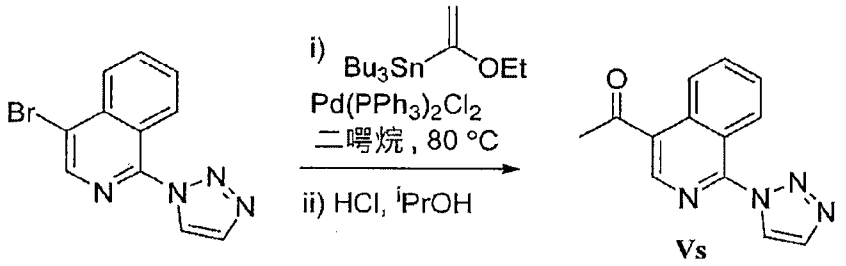
【0918】 **4-溴-1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉**



【0919】 在密封試管中，將含 0.54 mL (3.08 mmol, 3.0 eq.) *N,N*-二異丙基乙胺、0.34 g (1.54 mmol, 1.5 eq.) 1-(*p*-甲苯基磺醯基)三唑及 0.23 g (1.03 mmol, 1.0 eq.)混合物於 100℃加熱 16 小時。在冷卻至室溫時，將混合物以 3 mL 二氯甲烷稀釋，並以快速層析純化(SiO_2，以 15-100%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供 0.1 g (0.12 mmol, 34%) 4-溴-1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.86 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.86-78.02 (m, 2H), 7.75-7.86 (m, 1H)。

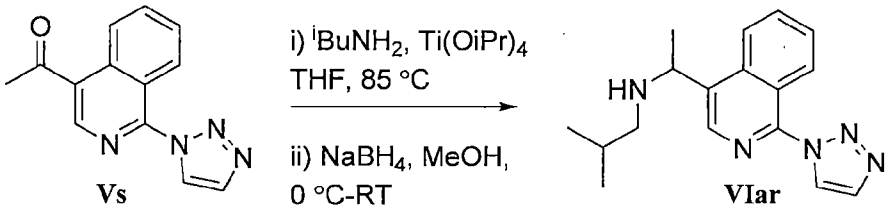
【0920】 **1-[1-(1,2,3-三唑-1-基)-4-異喹啉基]乙-1-酮(Vs)**



Vs

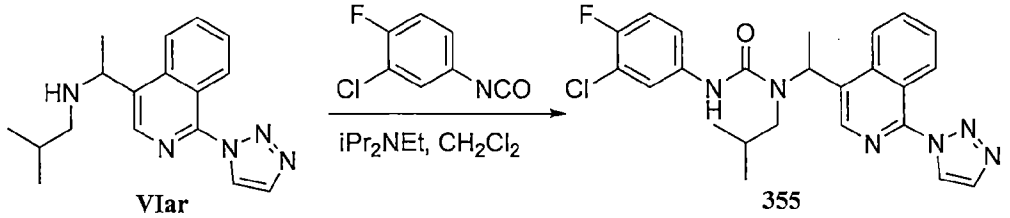
【0921】 在密封試管中，將含 0.13 g (0.46 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉之 4 mL 1,4-二噁烷溶液以氮氣脫氣，並添加 0.20 mL (0.60 mmol, 1.3 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，之後添加 26 mg (0.04 mmol, 0.09 eq.)二氯雙(三苯基膦)鈀(II)，將容器密封，並將混合物於 80°C 加熱 70 分鐘。使混合物冷卻至室溫，以 25 mL 乙酸乙酯稀釋，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 15 mL 乙酸乙酯洗滌，並在真空中濃縮合併的濾液，並以快速層析純化(SiO_2，以 10%-60%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供 0.11 g (89%) 4-(1-乙氧基乙烯基)-1-(1,2,3-三唑-1-基)異喹啉。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (m, 1H), 8.44-8.51 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.08 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)。將純化的 4-(1-乙氧基乙烯基)-1-(1,2,3-三唑-1-基)異喹啉溶於 10 mL 異丙醇，並添加 0.61 mL (1.22 mmol, 3.0 eq.) 2M HCl 水溶液，將混合物於室溫攪拌 3 小時，並在真空中去除揮發物，所產生的固體在高真空下乾燥，提供 0.11 g 1-[1-(1,2,3-三唑-1-基)-4-異喹啉基]乙烯酮(**Vs**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 2.85 (s, 3H)。

【0922】 **1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙-1-胺(VIar)**



【0923】 在含 37 mg (0.16 mmol, 1.0 eq.) 1-[1-(三唑-1-基)-4-異喹啉基]乙烯酮(**Vs**)及 17 μL (0.17 mmol, 1.1 eq.) 2-甲基丙-1-胺之 0.85 mL THF 混合物的微波小瓶中，添加 0.18 mL (0.62 mmol, 4.0 eq.) 四異丙氧基鈦，使混合物受微波照射，維持 85℃的反應溫度 30 分鐘。使混合物冷卻至室溫，進一步冷卻至 0℃，以 0.7 mL 甲醇稀釋並添加 9 mg (0.23 mmol, 1.5 eq.)硼氫化鈉，將混合物於 0℃攪拌 30 分鐘，使其溫熱至室溫並再攪拌 1 小時。然後將反應混合物緩慢添加至 0.5 mL 快速攪拌的鹽水溶液，並以 20 mL 9:1 *v/v* 乙酸乙酯:乙腈稀釋，混合物經由 CELITE®過濾並將濾墊以 15 mL 乙酸乙酯洗滌，將合併的濾液在真空中蒸發並將殘餘物在高真空下乾燥，提供 50 mg 粗製 *N*-(1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙-1-胺(**VIar**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 4.74 (q, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 0.93 (m, 6H)。

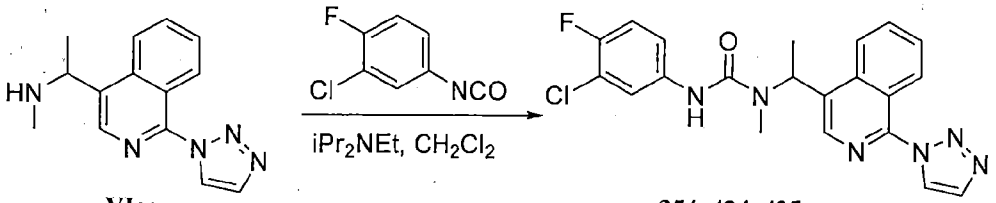
【0924】 **1-(1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲(化合物 355)**



【0925】 以上述相似之方式，自 *N*-(1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙-1-胺(**VIar**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯合成外消旋 1-(1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲(**化合物 355**)。LCMS：m/z 實測值 467.2/469.2 [M+H]+, RT = 5.54 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

8.88 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.23 (m 1H), 8.11 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.37 (q, 1H), 3.02 (d, 2H), 1.73 (d, 3H), 1.21-1.36 (m, 1H), 0.63 (d, 3H), 0.38 (d, 3H)。

【0926】 **1-(1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 354、424 及 425)**



VIas **354, 424, 425**

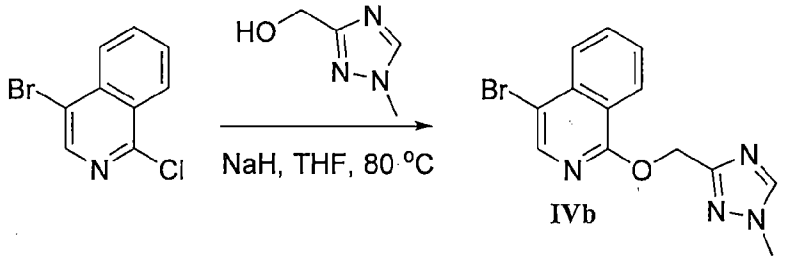
【0927】 以前述相似的方法，自 1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙-1-胺(**VIas**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-(1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 **354**)。LCMS：*m/z* 實測值 425.1/427.1 $[M+H]^+$, RT = 4.78 分鐘。隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物(Waters SFC-80)，管柱：Chiralcel OX-3 (250 x 10 mm) 5μ，70%CO_2:MeOH，流速 9 g/分鐘，提供 13.8 mg 及 14.1 mg 之解析的鏡像異構物。

【0928】 1-(1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-鏡像異構物 I (化合物 **424**)。LCMS：*m/z* 實測值 425.2/427.1 [M+H]+, RT = 4.48 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.17-8.24 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.36 (q, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.70 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.70 分鐘，管柱：Chiralcel OX-3 (150 x 4.6 mm) 3 μ, 70%CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0929】 1-(1-(1-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-鏡像異構物 II (化合物 **425**)。LCMS：*m/z* 實測值 425.2/427.1 [M+H]+, RT = 4.48 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (d,

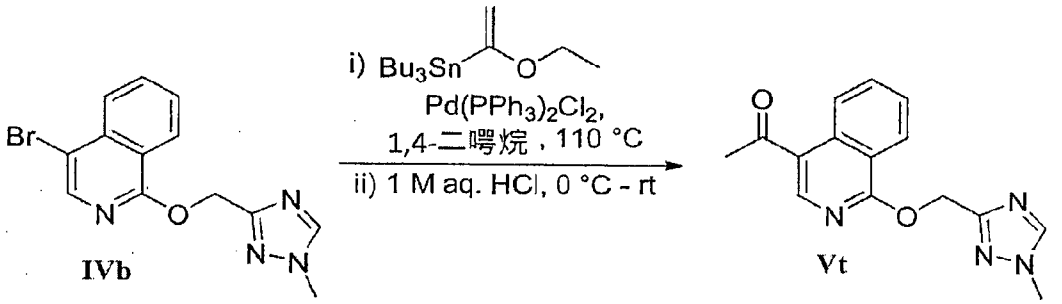
1H), 8.17-8.24 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.36 (q, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.70 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.70 分鐘，管柱：Chiralcel OX-3 (150 x 4.6 mm) 3 μ, 70%CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0930】 **4-溴-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉 (IVb)**



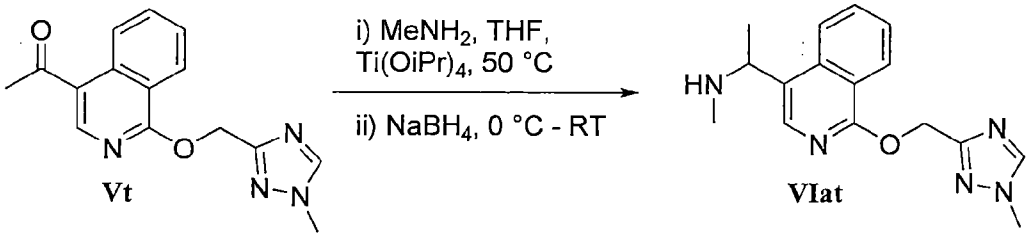
【0931】 在含 0.61 g (5.37 mmol, 1.3 eq.) (1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲醇之 25 mL THF 溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.25 g (6.19 mmol, 1.5 eq.) 60%氫化鈉之礦物油分散液，將混合物於 0°C 攪拌 20 分鐘，並添加 1.0 g (4.13 mmol, 1.0 eq) 4-溴-1-氯異喹啉。然後將混合物於 80°C 加熱 6 小時。冷卻至室溫時，以 30 mL 冰冷水終止反應，並以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化 (SiO_2，以 0-10%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 0.9 g (2.82 mmol, 68%) 4-溴-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉(**IVb**)。LCMS：*m/z* 實測值 319.3/321.3 $[M+H]^+$, RT = 1.87 分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30-8.32 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H), 7.74-7.78 (t, 1H), 7.26-7.59 (t, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

【0932】 **1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙酮 (Vt)**



【0933】 在含 0.90 g (2.8 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉(**IVb**)之 3 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加 2.6 g (7.0 mmol, 2.5 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫，以氬氣吹掃 5 分鐘將混合物脫氣，並添加 0.10 g (0.14 mmol, 0.05 eq.)雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物，然後將混合物於 110°C 在氬氣壓下加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將混合物以 15 mL 1M HCl 水溶液稀釋，並將所產生的溶液於室溫攪拌 3 小時。混合物以 40 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，並經由 CELITE®濾墊過濾，濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 0-10%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.68 g (2.4 mmol, 85%) 1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙酮(**Vt**)。LCMS：*m/z* 實測值 283.1 $[M+H]^+$, RT = 1.58 分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)。

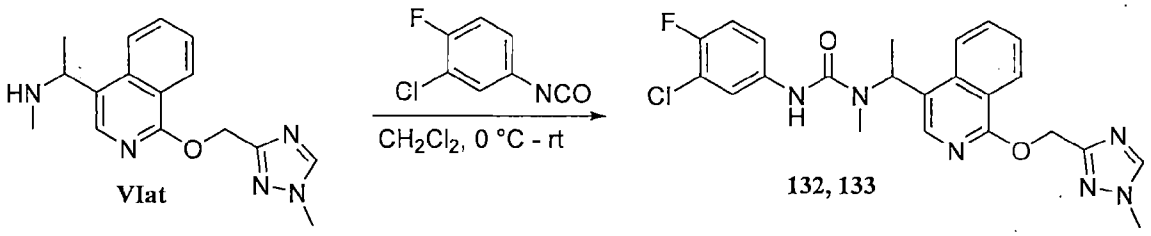
【0934】 ***N*-甲基-1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙-1-胺(VIat)**



【0935】 在含 0.68 g (2.4 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙酮(**Vt**)之 25 mL THF 溶

液的密封試管中，在氮氣壓下添加 6 mL (12 mmol, 5 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 6.8 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 50°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.27 g (7.2 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 30 mL 水終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 10 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(SiO_2，以 0-10%甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.37 g (1.24 mmol, 51%) *N*-甲基-1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙胺(**VIat**)。LCMS：*m/z* 實測值 298.1 $[M+H]^+$, RT = 1.15 分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.92 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.97-5.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.64 (d, 3H)。

【0936】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 132 及 133)**



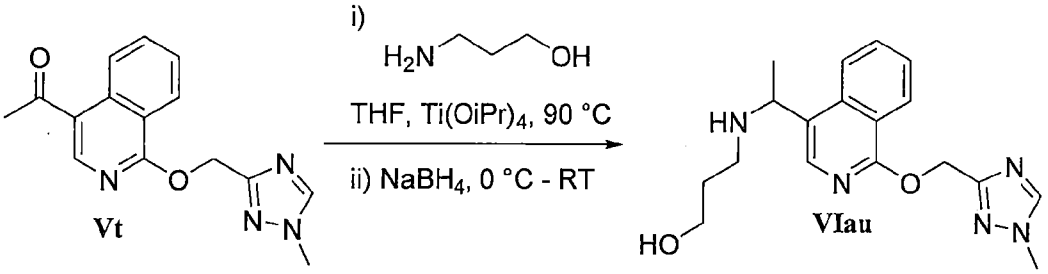
【0937】 以上述相似之方式，自 *N*-甲基-1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙胺(**VIat**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (30 x 250 mm) 5 μ，70%CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0938】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **132**)。LCMS：*m/z* 實測值 469.3/471.3 $[M+H]^+$, RT = 6.73 分鐘(方法：A)；

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (bs, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.11-6.15 (m, 1H), 5.51-5.58 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.49 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0939】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (**化合物 133**)。LCMS：*m/z* 實測值 469.3/471.3 $[M+H]^+$, RT = 6.69 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (bs, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.11-6.15 (m, 1H), 5.51-5.58 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.74 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

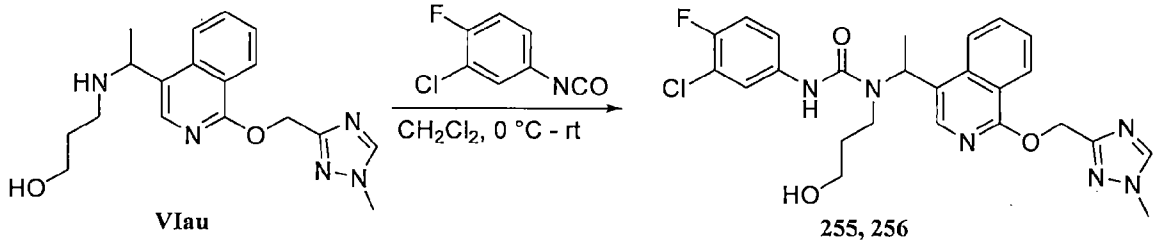
【0940】 3-((1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙-1-醇 (VIau)



【0941】 在含 0.22 g (0.78 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vt**)之 2 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 0.12 g (1.56 mmol, 2.0 eq.) 3-胺基丙-1-醇，之後添加 2 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.06 g (1.56 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 5 mL 水及 40 mL 含 10%甲醇之

二氯甲烷終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 10 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷洗滌，並分離各層。乾燥(Na_2SO_4)有機相，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.17 g 粗製 3-((1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙-1-醇(**VIau**)。LCMS：*m/z* 實測值 298.1 $[M+H]^+$。

【0942】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 255 及 256)**



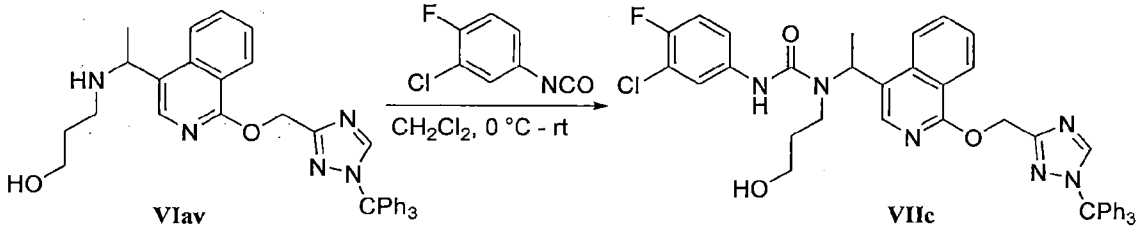
【0943】 以上述相似之方式，自 3-((1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙-1-醇 (**VIau**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，60%CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0944】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲-鏡像異構物 I (化合物 **255**)。LCMS：*m/z* 實測值 513.3/515.3 $[M+H]^+$, RT = 7.51 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.13-6.17 (m, 1H), 5.54 (q, 2H), 5.04 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.09-3.17 (m, 4H), 1.62 (d, 3H), 0.90-1.05 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 7.02 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (150 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 4.0 mL/分鐘。

【0945】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基

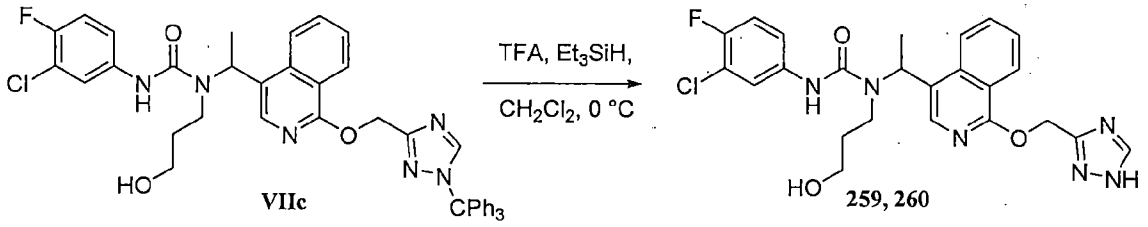
-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲-鏡像異構物 II (化合物 **256**)。LCMS：*m/z* 實測值 513.3/515.3 $[M+H]^+$, RT = 7.51 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.13-6.17 (m, 1H), 5.54 (q, 2H), 5.04 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.09-3.17 (m, 4H), 1.62 (d, 3H), 0.90-1.05 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 9.51 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (150 x 4.6 mm), 5 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 4.0 mL/分鐘。

【0946】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-三苯甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲(VIIc)**



【0947】 以上述相似之方式，自 3-((1-(1-((1-三苯甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙-1-醇(**VIav**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-三苯甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲，將所獲得之粗產物藉由 MPLC 純化(REVELERS®管柱，以含 0-5%甲醇之二氯甲烷的線性梯度洗提)。LCMS：*m/z* 實測值 741.3/743.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.15-8.19 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 11H), 7.05-7.09 (m, 6H), 6.13-6.17 (m, 1H), 5.63 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 5.05 (bt, 1H), 3.05-3.17 (m, 4H), 1.62 (d, 3H), 0.74-1.02 (m, 2H)。

【0948】 **1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物 259 及 260)**



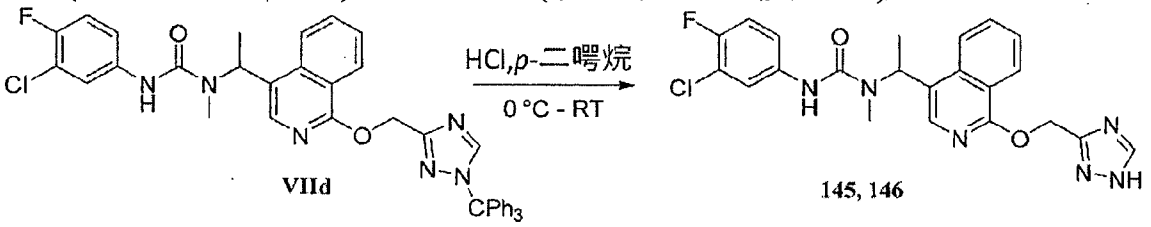
【0949】 在含 0.15 g (0.20 mmol, 1.0 eq.) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-三苯甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲(**VIIc**)之 3 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 14 uL (0.20 mmol, 1.0 eq.)三氟乙酸，之後添加 0.1 mL (0.60 mmol, 3.0 eq.)三乙基矽烷，並將混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物以 5 mL 水稀釋並以 10 mL 二氯甲烷萃取，有機萃取物以 5 mL 飽和碳酸氫鈉溶液、5 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 5 mL 1:1 *v/v* 二乙醚:正戊烷研製，並在高真空下乾燥，提供 80 mg (0.16 mmol, 80%)外消旋 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 499.12 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，60%CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0950】 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲-鏡像異構物 I (**化合物 259**)。LCMS：*m/z* 實測值 499.1/501.1 $[M+H]^+$, RT = 6.78 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (bs, 1H), 8.79 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.13-6.17 (m, 1H), 5.58-5.63 (m, 2H), 5.06 (bt, 1H), 3.09-3.17 (m, 4H), 1.62 (d, 3H), 0.91-1.04 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 1.68 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 4.0 mL/分鐘。

【0951】 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲- 鏡像異構物 II (**化合物 260**)。LCMS：*m/z* 實測值 499.1/501.1 $[M+H]^+$, RT = 6.78 分鐘(方法：

A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.13 (bs, 1H), 8.79 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.13-6.17 (m, 1H), 5.58-5.63 (m, 2H), 5.06 (bt, 1H), 3.09-3.17 (m, 4H), 1.62 (d, 3H), 0.91-1.04 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 3.04 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60%CO_2:MeOH，流速= 4.0 mL/分鐘。

【0952】 **1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 145 及 146)**



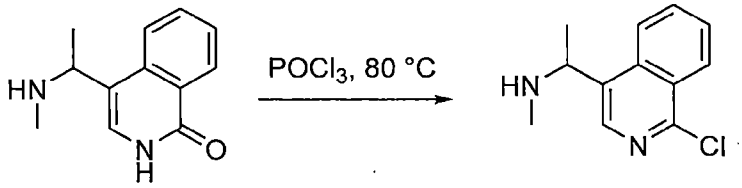
【0953】 在含 0.4 g (0.58 mmol, 1.0 eq.) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-三苯甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲(**VIId**)之 4 mL 1,4-二噁烷溶液中，於 0°C 逐滴添加 4 mL 1M HCl 水溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌 3 小時。然後將混合物以飽和碳酸氫鈉溶液鹼化至 pH~9 並以 3 x 40 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 60 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由管柱層析純化(REVELERIS® SiO_2 管柱，以含 0-5%甲醇之二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 120 mg (0.268 mmol, 46%)外消旋 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。LCMS：*m/z* 實測值 455.1/457.1 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，70%CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0954】 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 145**)。LCMS：*m/z* 實測值 455.3/457.3 $[M+H]^+$, RT = 6.52 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H),

8.25 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.12-6.16 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.26 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【0955】 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 146**)。LCMS：m/z 實測值 455.3/457.3 $[M+H]^+$, RT = 6.51 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.05 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.12-6.16 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.01 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 70%CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

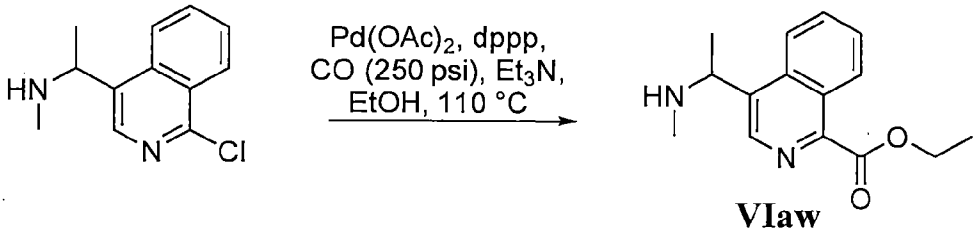
【0956】 **1-(1-氯異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙-1-胺**



VIIIf

【0957】 將含 2.5 g (12.4 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIf**)之 25 mL 氧氯化磷溶液於 80°C 加熱 6 小時。使混合物冷卻至室溫並以 100 mL 冰水終止反應，以 10%碳酸鈉水溶液鹼化，並以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 2.0 g 1-(1-氯異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙胺。LCMS：m/z 實測值 221.1/224.1 $[M+H]^+$, RT = 1.53 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 2.38 (bs, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (d, 3H)。

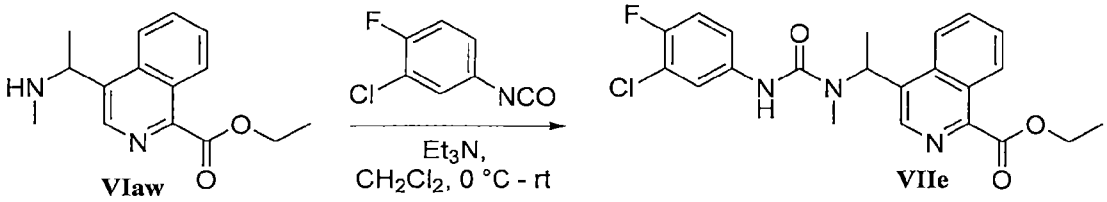
【0958】 **4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯(VIaw)**



VIaw

【0959】 在含 2.0 g (9.1 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-氯異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙胺之 20 mL 乙醇溶液的鋼製壓力容器中，添加 1.87 g (4.54 mmol, 0.5 eq.) 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷 (dppp)，之後添加 6.4 mL (45.5 mmol, 5.0 eq.)三乙胺，將混合物以氮氣掃氣 5 分鐘，並添加 1.02 g (4.55 mmol, 0.5 eq.)鈀(II)乙酸酯，將容器密封，以 250 psi 之一氧化碳加壓，並於 110°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，經由 CELITE®過濾並將濾墊以 20 mL 乙醇洗滌，在真空中濃縮濾液並將殘餘物藉由層析純化(REVELERIS®矽膠管柱，以含 0-10%甲醇之二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 1.3 g (5.03 mmol, 40%來自 **VIIIf**) 4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯(**VIaw**)。LCMS：*m/z* 實測值 259.2 $[M+H]^+$。

【0960】 **4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯(VIIe)**



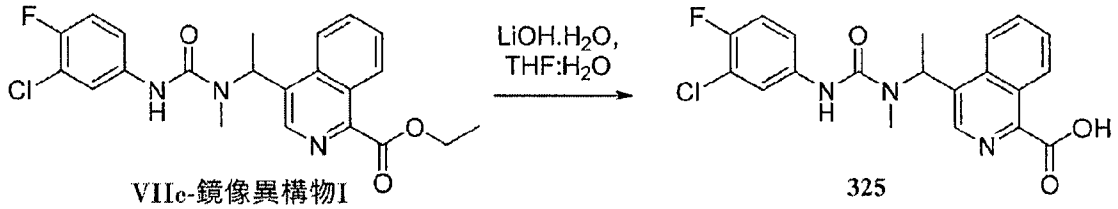
VIaw **VIIe**

【0961】 在含 0.5 g (1.93 mmol, 1.0 eq) 4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯(**VIaw**)之 5 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.82 mL (5.81 mmol, 3.0 eq)三乙胺，之後添加 0.3 g (1.74 mmol, 0.9 eq) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。將混合物以 50 mL 水稀釋並以 3 x 50 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 35 mL 水、35 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(REVELERIS® 二氧化矽管柱，以含 0-5%甲醇之二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.6 g (1.39

mmol, 72%) 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯(**VIIe**)。LCMS：*m/z* 實測值 430.5/432.5 $[M+H]^+$, RT = 2.40 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.87-7.94 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.29-6.34 (m, 1H), 4.49 (q, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 1.39 (t, 3H)。

【0962】 隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 30 mm) 5 μ，90%CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘，提供 130 mg 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯 – 鏡像異構物 I (**VIIe-鏡像異構物 I**)及 100 mg 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯 – 鏡像異構物 II (**VIIe-鏡像異構物 II**)。

【0963】 **4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸 鏡像異構物 I (化合物 325)**

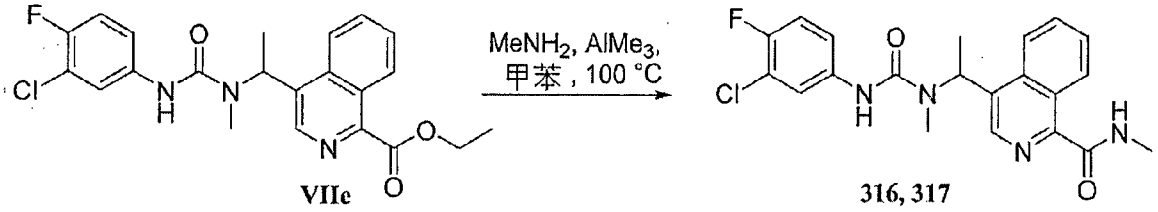


VIIe-鏡像異構物I　　325

【0964】 在含 130 mg (0.303 mmol, 1.0 eq) 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯(**VIIe-鏡像異構物 I**)之 2 mL THF 溶液中，添加 26 mg (0.606 mmol, 2.0 eq)氫氧化鋰單水合物之 2 mL 水溶液，並將混合物於室溫 6 小時攪拌。在真空中去除揮發物並將殘餘物再懸浮於 5 mL 水中，並以 1M HCl 酸化至 pH ~2，過濾收集所產生之沉澱，以 5 mL 水洗滌，之後以 5 ml 正戊烷洗滌，並在高真空下乾燥，提供 89 mg (0.221 mmol, 73%) 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸 鏡像異構物 I (化合物 **325**)。LCMS：*m/z* 實測值 402.0/404.0 $[M+H]^+$；RT = 3.49 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.65 (s, 1H), 8.52-8.54 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 7.85-7.93 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.49-7.53 (m,

1H), 7.32 (t, 1H), 6.28-6.34 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 6.00 分鐘，管柱：Chiralpak IE, (4.6 x 250 mm) 5 μm, 70%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0965】 **4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-*N*-甲基異喹啉-1-甲醯胺(化合物 316 及 317)**



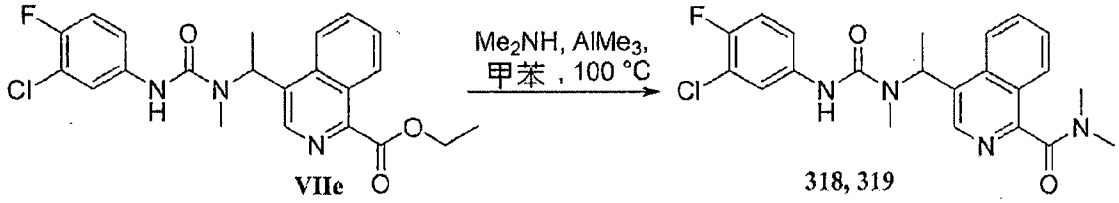
【0966】 在含 0.35 g (0.82 mmol, 1.0 eq.)外消旋 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯(**VIIe**)之 8 mL 甲苯溶液中，在氮氣壓下添加 0.62 mL (1.22 mmol, 1.5 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 0.82 mL (1.63 mmol, 2.0 eq.) 2M 三甲基鋁之甲苯溶液，並將混合物於 100°C 加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫，以 10 mL 飽和氯化銨溶液終止反應，並以 2 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(REVELERIS® 二氧化矽管柱，以含 0-10%甲醇之二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.25 g (0.60 mmol, 74%)外消旋 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-*N*-甲基異喹啉-1-甲醯胺。LCMS：*m/z* 實測值 415.3/417.3 $[M+H]^+$。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，75%CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【0967】 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-*N*-甲基異喹啉-1-甲醯胺 - 鏡像異構物 I (**化合物 316**)。LCMS：*m/z* 實測值 415.1/417.1 $[M+H]^+$；RT = 4.32 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.91 (d, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.26-6.32 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.86 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6

x 150 mm) 3.5 μm, 70%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0968】 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-*N*-甲基異喹啉-1-甲醯胺 - 鏡像異構物 II (**化合物 317**)。LCMS：*m/z* 實測值 415.1/417.1 $[M+H]^+$；RT = 4.32 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.91 (d, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.26-6.32 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.10 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 70%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0969】 **4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-*N*,*N*-二甲基異喹啉-1-甲醯胺(化合物 318 及 319)**



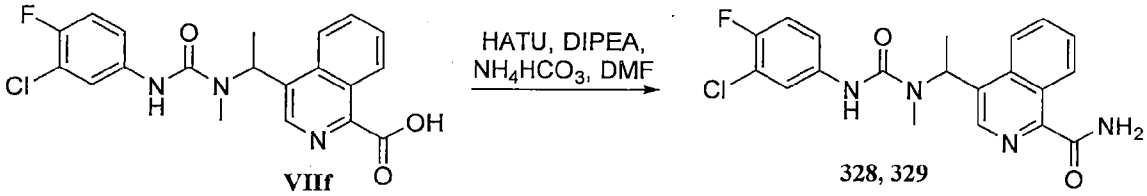
【0970】 在含 0.35 g (0.82 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯 (**VIIe**)之 8 mL 甲苯溶液中，在氮氣壓下添加 0.62 mL (1.22 mmol, 1.5 eq.) 2M 二甲胺之 THF 溶液，之後添加 0.82 mL (1.63 mmol, 2.0 eq.) 2M 三甲基鋁之甲苯溶液，並將混合物於 100°C 加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫，以 15 mL 飽和氯化銨溶液終止反應，並以 2 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(REVELERIS®二氧化矽管柱，以含 0-10%甲醇之二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.15 g (0.35 mmol, 43%)外消旋 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-*N*,*N*-二甲基異喹啉-1-甲醯胺。LCMS：*m/z* 實測值 429.1/431.1 $[M+H]^+$。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，65%CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0971】 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-*N*,*N*-二甲基

異喹啉-1-甲醯胺 - 鏡像異構物 I (**化合物 318**)。LCMS：*m/z* 實測值 429.2/431.2 $[M+H]^+$；RT = 4.13 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.85-7.92 (m, 3H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.26-6.31 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.66 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.16 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0972】 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-*N*,*N*-二甲基異喹啉-1-甲醯胺 - 鏡像異構物 II (**化合物 319**)。LCMS：*m/z* 實測值 429.2/431.2 $[M+H]^+$；RT = 4.15 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.85-7.92 (m, 3H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.26-6.31 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.66 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.04 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0973】 **4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺(化合物 328 及 329)**



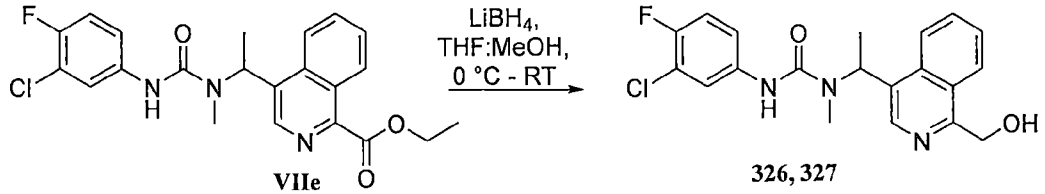
【0974】 在含 0.3 g (0.74 mmol, 1.0 eq.)外消旋 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸(**VIIf**)之 5 mL DMF 溶液中，添加 0.52 mL (3.0 mmol, 4.0 eq.) *N*,*N*-二異丙基乙胺，之後添加 0.56 g (1.5 mmol, 2.0 eq.) (1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物 六氟磷酸鹽及 0.59 g (7.5 mmol, 10 eq.) 碳酸氫銨，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。將混合物以 30 mL 冰冷水稀釋並過濾收集固體，以 10 mL 水洗滌，之後以 5 mL 正戊烷洗滌，提供 0.2 g (0.5 mmol, 67%)外消旋 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲

基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，75%CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0975】 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺 - 鏡像異構物 I (化合物 **328**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.1/403.2 $[M+H]^+$；RT = 4.17 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.89 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.26-6.32 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.42 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0976】 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺 - 鏡像異構物 II (化合物 **329**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.1/403.2 $[M+H]^+$；RT = 4.16 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.89 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.26-6.32 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.57 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0977】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 326 及 327)**



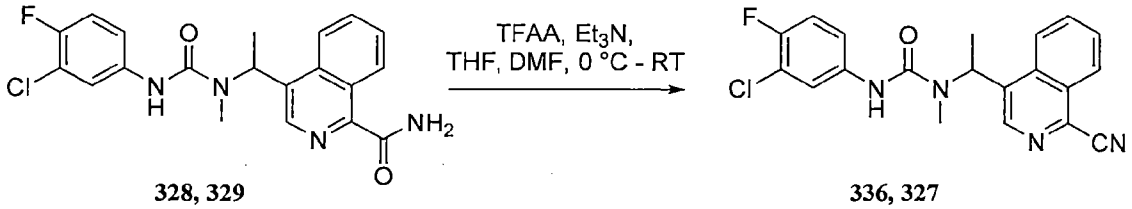
【0978】 在含 0.15 g (0.35 mmol, 1.0 eq.)外消旋 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸乙酯(**VIIe**)之 4 mL 1:1 *v/v* 甲醇:THF 溶液中，於 0°C 添加 31 mg (1.40 mmol, 4.0 eq.)硼氫化鋰，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。以 20 mL 冰冷水終止反應，

並經由 CELITE®過濾，濾墊以 5 mL THF 及 5 mL 甲醇洗滌，並在真空中濃縮濾液，殘餘物藉由半製備性 HPLC 純化，提供 95 mg (0.24 mmol, 70%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，70%CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0979】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 326**)。LCMS：*m/z* 實測值 388.2/390.2 $[M+H]^+$；RT = 3.31 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.48-8.52 (m, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.22-6.28 (m, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.63 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.42 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0980】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 327**)。LCMS：*m/z* 實測值 388.2/390.2 $[M+H]^+$；RT = 3.33 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.48-8.52 (m, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.22-6.28 (m, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.63 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.98 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0981】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 336 及 337)**



328, 329 **336, 327**

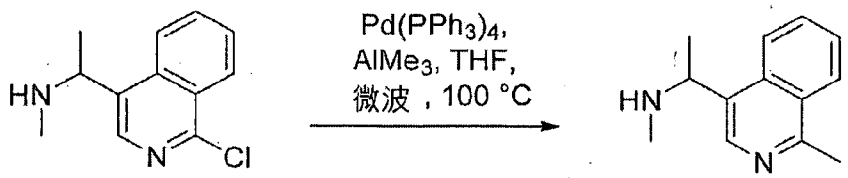
【0982】 在含 0.15 g (0.38 mmol, 1.0 eq.)外消旋 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺(**化合物 328 及 329**)之 6

mL 1:1 *v/v* THF:DMF 溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.26 mL (1.88 mmol, 5.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.16 g (0.75 mmol, 2.0 eq.)三氟乙酸酐，使混合物溫熱至室溫，攪拌 1 小時。以 10 mL 飽和氯化銨溶液終止反應並以 2 x 30 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾，在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(以含 10-30% 乙酸乙酯之石油醚的線性梯度洗提)，提供 0.08 g (0.21 mmol, 55%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。隨後藉由掌性 SFC 分離 The 鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，60%CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【0983】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-鏡像異構物 I (**化合物 336**)。LCMS：*m/z* 實測值 383.1/385.1 $[M+H]^+$；RT = 5.21 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.82 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.28-8.32 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.32-6.37 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.69 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0984】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 337**)。LCMS：*m/z* 實測值 383.1/385.1 $[M+H]^+$；RT = 5.21 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.82 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.28-8.32 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.32-6.37 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.32 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

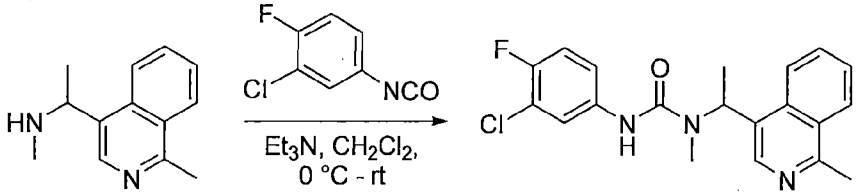
【0985】 ***N*-甲基-1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙-1-胺(VIax)**



VIax

【0986】 在含 0.3 g (1.36 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-氯異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙-1-胺之 5 mL THF 溶液的微波小瓶中，添加 0.08 g (0.07 mmol, 0.05 eq.)肆(三苯基膦)鈀(0)，之後添加 0.8 mL (1.6 mmol, 1.2 eq.) 2M 三甲基鋁之甲苯溶液，將混合物以氮氣掃氣 5 分鐘，然後受微波照射，維持 100°C 反應溫度 1 小時。使混合物冷卻至室溫並以 15 mL 冰冷水終止反應，所產生的異質混合物經由 CELITE®過濾，濾液以 60 mL 乙酸乙酯萃取，並將有機萃取物乾燥(Na_2SO4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.3 g *N*-甲基-1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIax**)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.26-8.33 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 5.11-5.14 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.65 (d, 3H)。

【0987】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 352 及 353)**



VIax **352, 353**

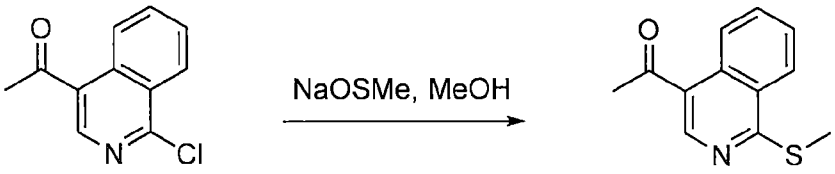
【0988】 以上述相似之方式，自 *N*-甲基-1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIax**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，65%CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【0989】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物 I (**化合物 352**)。LCMS：*m/z* 實測值 372.2/374.4 $[M+H]^+$；RT = 3.54 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：

δ 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.20-6.25 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.61 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.26 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 70%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【0990】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物 II (**化合物 353**)。LCMS：*m/z* 實測值 372.2/374.4 $[M+H]^+$；RT = 3.54 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.20-6.25 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.61 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.83 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 70%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

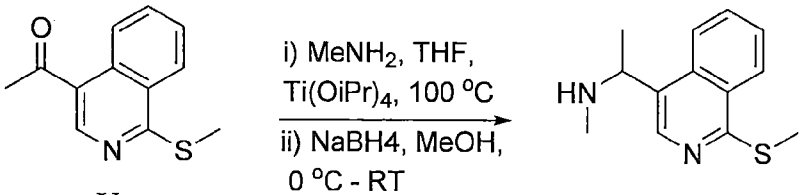
【0991】 **1-(1-(甲基硫基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vu)**



Vu

【0992】 在含 0.55 g (7.80 mmol, 2.0 eq.)甲硫醇鈉之 10 mL 甲醇溶液中，添加 0.8 g (3.90 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-氯異喹啉-4-基)乙-1-酮，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。將混合物以 10 mL10%碳酸鉀水溶液稀釋並以 2 x 40 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.7 g (3.22 mmol, 82%) 1-(1-(甲基硫基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vu**)。LCMS：*m/z* 實測值 218.1 $[M+H]^+$；RT = 2.46 分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 2.77 (s, 6H)。

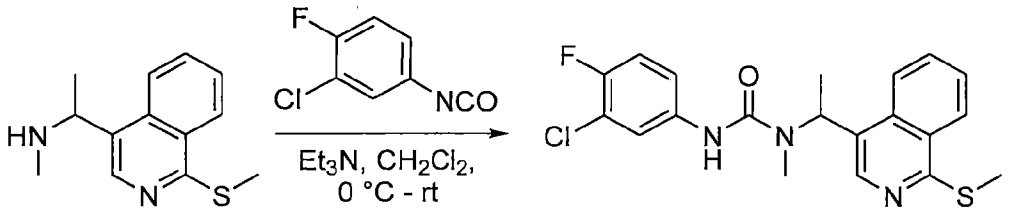
【0993】 ***N*-甲基-1-(1-(甲基硫基)異喹啉-4-基)乙-1-胺(VIay)**



Vu **VIay**

【0994】 在含 0.2 g (0.92 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-(甲基硫基)異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vu**)之 2 mL THF 溶液的密封試管中，於室溫在氮氣壓下添加 2.0 mL (4.0 mmol, 4.3 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 2 mL 異丙醇鈦，並將混合物加熱至 100°C 4 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將冷卻的溶液以 2 mL 甲醇稀釋並批式添加 0.07 g (1.84 mmol, 2 eq.)硼氫化鈉添加，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。將混合物以 10 mL 鹽水及 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷稀釋，經由 CELITE®過濾並將濾墊以 20 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷洗滌，分離有機層，以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.25 g *N*-甲基-1-(1-(甲基硫基)異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIay**)。LCMS：*m/z* 實測值 233.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.16-2.18 (m, 4H), 1.39 (d, 3H)。

【0995】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基硫基)異喹啉-4-基)乙基)脲(VIIg)**

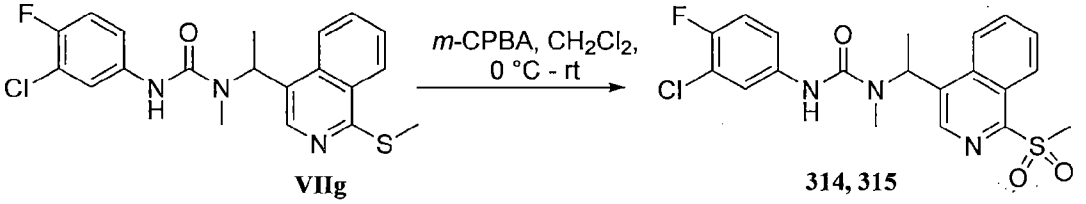


VIay **VIIg**

【0996】 在含 0.25 g *N*-甲基-1-(1-(甲基硫基)異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIay**)之 5 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.45 mL (3.23 mmol)三乙胺，之後添加 0.13 mL (1.07 mmol)2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使反應混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。將混合物以 15 mL

水稀釋並以 2 x 40 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(REVELERIS®二氧化矽管柱，以含 0-6%甲醇之二氯甲烷的線性梯度洗提)，提供 0.26 g (0.64 mmol, 70%來自 **Vu**) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基硫基)異喹啉-4-基)乙基)脲(**VIIg**)。LCMS：*m/z* 實測值 404.3 $[M+H]^+$, RT = 2.78 分鐘；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45-8.49 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.81-7.89 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.17-6.21 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.61 (d, 3H)。

【0997】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 314 及 315)**



VIIg **314, 315**

【0998】 在含 0.26 g (0.64 mmol, 1.0 eq.) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基硫基)異喹啉-4-基)乙基)脲(**VIIg**)之 3 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 0.38 g (1.55 mmol, 2.0 eq.) 70%*m*-氯過苯甲酸，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。然後將混合物以 30 mL 飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以 2 x 30 ml 二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(REVELERIS®二氧化矽管柱，以含 2%甲醇之二氯甲烷洗提)，提供 0.16 g (0.36 mmol, 57%) 外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，60%CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

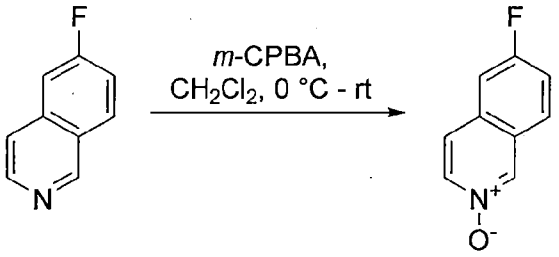
【0999】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物 I (**化合物 314**)。LCMS：*m/z* 實測值 436.1/438.1 $[M+H]^+$；RT = 4.84 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6)：δ 8.85 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.30-6.34 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.68 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.45 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1000】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物 II (**化合物 315**)。LCMS：*m/z* 實測值 436.1/438.1 $[M+H]^+$；RT = 4.84 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.85 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.30-6.34 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.68 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.67 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1001】 **合成 6-氟異喹啉-1(2H)-酮(IIb) - 路徑 I:**

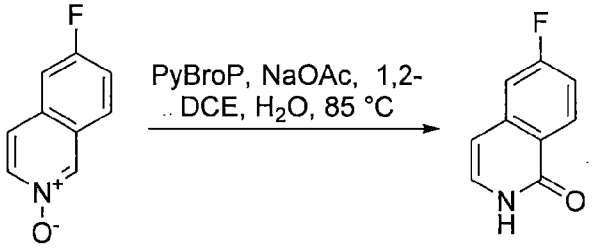
【1002】 **6-氟異喹啉 2-氧化物**



【1003】 在攪拌中的含 2.0 g (13.6 mmol, 1.0 eq.) 6-氟異喹啉之 20 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在 15 分鐘期間批式添加 4.6 g (27.2 mmol, 2.0 eq.)*m*-氯過氧苯甲酸。在完成添加時，使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。然後將混合物倒入 50 mL 冰冷水中，並以 5 x 60 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 10% NaOH 水溶液洗滌，之後以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，所產生的殘餘物以 40 mL 二乙醚研製，過濾，並將所產生的固體在真空下乾燥，提供 1.8 g (11.0 mmol, 81%) 6-氟異喹啉 2-氧化物。LCMS：*m/z* 實測值 164.15 $[M+H]^+$, RT = 1.37 分鐘；^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6)：δ 8.97 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H)。

【1004】 **6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIb)**

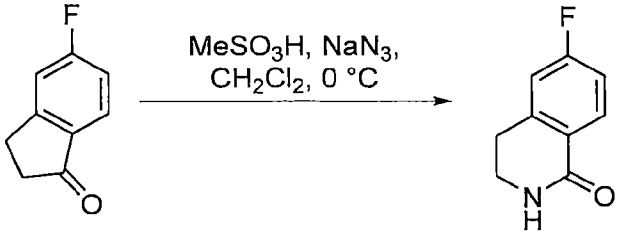


IIb

【1005】 在攪拌中的含 1.7 g (10.4 mmol, 1.0 eq.) 6-氟異喹啉 2-氧化物之 17 mL 1,2-二氯乙烷懸浮液中，於室溫添加 2.6 g (31.3 mmol, 3.0 eq.)乙酸鈉，之後添加 9.7 g (20.9 mmol, 2.0 eq.)苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶鏻 六氟磷酸鹽(PyBroP)及 2 mL 水，然後將混合物於 85°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，並以 50 mL 乙酸乙酯及 50 mL 水稀釋，分離各層並將有機相以 30 mL 水洗滌，之後以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以含 30-60%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 0.8 g (4.9 mmol, 47%) 6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIb**)。LCMS：*m/z* 實測值 164.0 $[M+H]^+$, RT = 1.38 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.29 (bs, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.54 (d, 1H)。

【1006】 **合成 6-氟異喹啉-1(2H)-酮(IIb) - 路徑 II:**

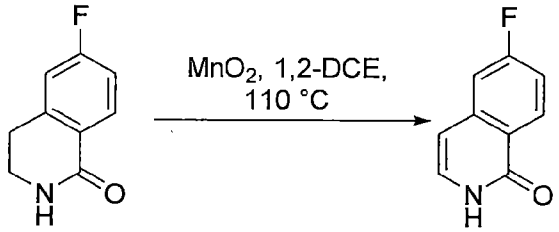
【1007】 **6-氟-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮**



【1008】 在含 15.0 g (100 mmol, 1.0 eq.) 5-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮之 150 mL 二氯甲烷溶液中，添加 120 mL 甲磺酸，將混合物冷卻至 0°C，並在 20 分鐘期間批示添加 13.0 g (200 mmol, 2.0 eq.)疊氮化

鈉，然後將所產生的混合物於 0°C 攪拌 2 小時。完成時，於 0°C 在 30 分鐘期間藉由緩慢添加 350 mL 20%NaOH 水溶液將反應混合物鹼化(pH>10)，然後於 0°C 再攪拌 30 分鐘。所產生的溶液以 2 x 500 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 500 mL 水、500 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由快速管柱層析純化(SiO_2，以含 0-30%乙酸乙酯/石油醚洗提)，提供 7.0 g (42.4 mmol, 42%) 6-氟-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮。LCMS：*m/z* 實測值 166.3 $[M+H]^+$, RT = 1.74 分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8-06-8.10 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.47 (bs, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H)。

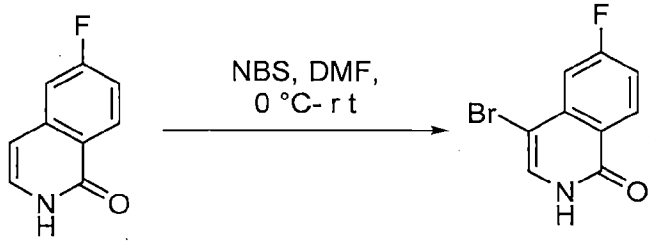
【1009】 **6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIb)**



IIb

【1010】 在含 7.0 g (42.4 mmol, 1.0 eq.) 6-氟-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮之 150 mL 1,2-二氯乙烷溶液中，於室溫添加 22.1 g (254 mmol, 6.0 eq.)活性二氧化錳，然後將混合物於 110°C 加熱 24 小時。使混合物冷卻至室溫並經由 CELITE®過濾，濾墊以 50 mL 1,2-二氯乙烷洗滌，並將濾液進一步以 14.8 g (170 mmol, 4.0 eq.)活性二氧化錳處理，並於 110°C 加熱另 48 小時。使混合物冷卻至室溫，並再次經由 CELITE®過濾，並將濾墊以 2 x 25 mL DMSO 洗滌，在真空中去除 1,2-二氯乙烷，並將所產生的 DMSO 溶液以 650 mL 冰冷水稀釋，過濾收集沉澱固體並在真空下乾燥，提供 3.0 g (18.4 mmol 43%) 6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIb**)。LCMS：*m/z* 實測值 163.9 $[M+H]^+$, RT = 1.39 分鐘；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.29 (bs, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.54 (d, 1H)。

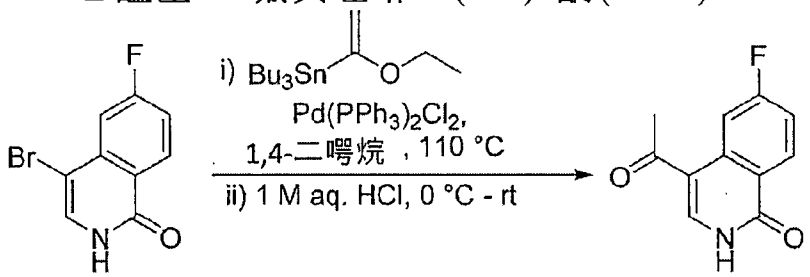
【1011】 **4-溴-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIIb)**



IIb **IIIb**

【1012】 在含 0.8 g (4.9 mmol, 1.0 eq.) 6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIb**)之 8 mL DMF 溶液中，添加 0.88 g (5.1 mmol, 1.05 eq.) *N*-溴琥珀醯亞胺，並將混合物攪拌 16 小時。然後將混合物以 80 mL 水稀釋並過濾收集所產生的沉澱固體，以 2 x 40 mL 水洗滌並在真空下乾燥，所收集的固體以 10 mL 甲基第三丁基醚研製，過濾並在真空下乾燥，提供 1.0 g (4.13 mmol, 84%) 4-溴-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIb**)。LCMS：*m/z* 實測值 242.1 $[M+H]^+$, RT = 2.08 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.65 (bs, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H)。

【1013】 **4-乙醯基-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(XXb)**

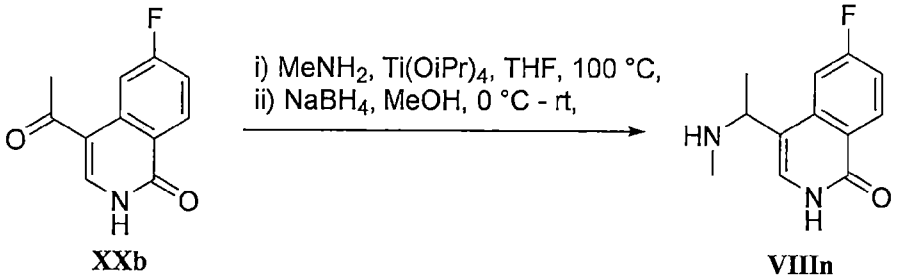


IIIb **XXb**

【1014】 在含 1.0 g (4.1 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIb**)之 10 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加 3.7 g (10.3 mmol, 2.5 eq.) 三丁基(1-乙氧基乙烯基）錫，以氬氣吹掃 5 分鐘將混合物脫氣，並添加 0.29 g (0.41 mmol, 0.1 eq.)雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物，然後將混合物在氬氣壓下於 110°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將混合物以 15 mL 1M HCl 水溶液稀釋，並將所產生的溶液於室溫攪拌 3 小時。混合物以 40 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，並經由 CELITE®濾墊過濾，濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，並

將合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以含 50-70%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 0.4 g (1.95 mmol, 47%) 4-乙醯基-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXb**)。LCMS：*m/z* 實測值 206.2 $[M+H]^+$, RT = 1.86 分鐘。

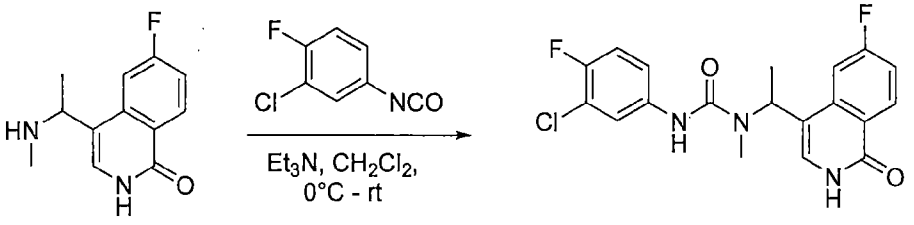
【1015】 **6-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIn)**



XXb **VIIIn**

【1016】 在含 0.4 g (1.95 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXb**)之 10 mL THF 溶液中，於室溫在氮氣壓下添加 4.88 mL (9.76 mmol, 5.0 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 4 mL 異丙醇鈦，並將混合物加熱至 100°C 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將冷卻的溶液以 5 mL 甲醇稀釋，並批式添加 0.15 g (3.90 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應混合物以 20 mL 水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 6 x 20 mL 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 60 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C-18：40 g 管柱；以 5-15%含 0.1%甲酸之水的乙腈線性梯度洗提)，提供 0.2 g (0.90 mmol, 46%) 6-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIn**)。LCMS：*m/z* 實測值 221.23 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.36 (bs, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)。

【1017】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 169 及 170)**



VIIIn **169, 170**

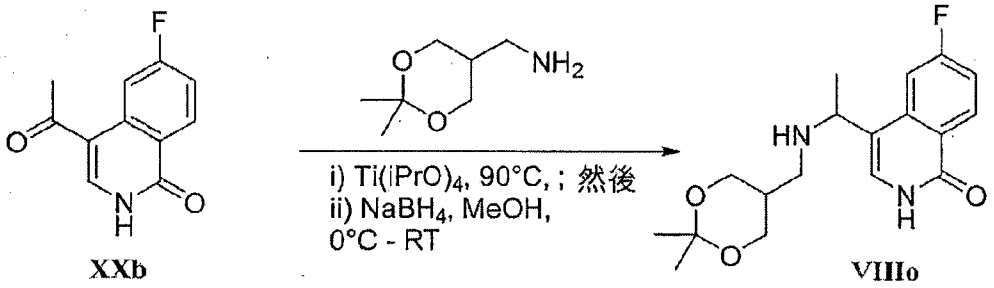
【1018】 在含 160 mg (0.72 mmol, 1.0 eq.) 6-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIn**)之 20 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 0.3 mL (2.18 mmol, 3.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.12 g (0.72 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。然後將反應混合物以 30 mL 水稀釋並以 3 x 30 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C-18：40 g 管柱，以 10-22% [0.1%甲酸之水]/乙腈之線性梯度洗提)，提供 235 mg (0.59 mmol mmol, 83%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。LCMS：*m/z* 實測值 392.29 $[M+H]^+$。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，85%CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1019】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲–鏡像異構物 I (**化合物 169**) LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 7.09 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.45 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.28-8.32 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.47 分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1020】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲–鏡像異構物 II (**化合物 170**) LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 7.09 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.45 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.28-8.32 (m, 1H),

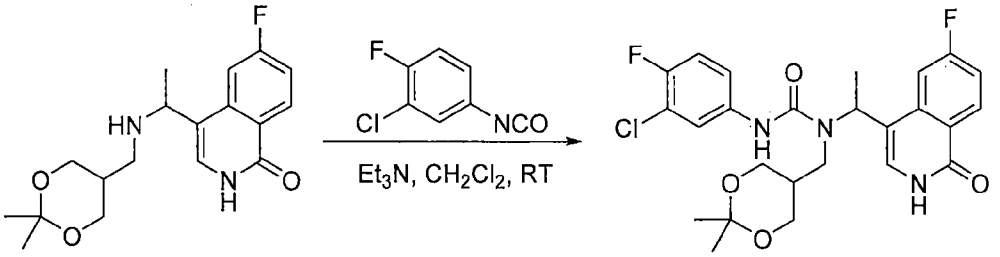
7.81-7.83 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.45 分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1021】 **4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)胺基)乙基)-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIo)**



【1022】 在含 0.8 g (3.9 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXb**)及 1.13 g (7.8 mmol, 2.0 eq.) (2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲胺之 10 mL THF 溶液的密封試管中，於室溫添加 11.0 g (39.0 mmol, 10 eq.)異丙醇鈦，將反應容器密封，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，以 20 mL 甲醇稀釋，然後在約 10 分鐘期間批式添加 0.3 g (7.8 mmol, 2.0 eq.) 硼氫化鈉，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應混合物以 20 mL 鹽水及 100 mL 含 20%甲醇之二氯甲烷稀釋，將所產生的異質混合物攪拌 30 分鐘，經由 CELITE®過濾並將濾墊以 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷洗滌，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機濾液，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC 純化(SiO_2，以含 0-5%甲醇之二氯甲烷的線性梯度洗提)，提供 1.2 g (3.59 mmol, 92%) 4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)胺基)乙基)-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIo**)。LCMS：*m/z* 實測值 335.3 $[M+H]^+$, RT = 1.59 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.24 (bs, 1H), 8.25-8.31 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.53-3.59 (m, 2H), 2.40-2.51 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.25-1.30 (m, 9H)。

【1023】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 282 及 283)**



VIIIo **282, 283**

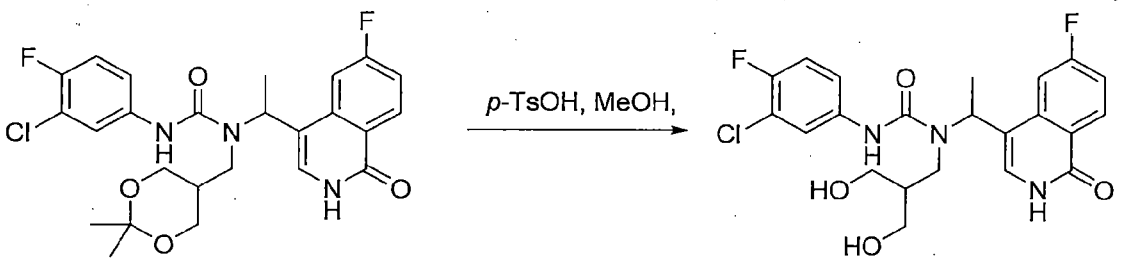
【1024】 在含 1.2 g (3.59 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)胺基)乙基)-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIo**)之 30 mL 二氯甲烷溶液中，在氮氣壓下添加 1.8 g (17.9 mmol, 5.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.62 g (3.59 mmol, 1.0 eq) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。然後將混合物以 50 mL 水稀釋並以 3 x 50 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 2 x 35 mL 水、35 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC 純化(REVELERIS®二氧化矽管柱，以含 0-5%甲醇之二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.55 g (1.08 mmol, 30%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 506.1/508.1 $[M+H]^+$。隨後將 70 mg 部分的外消旋體藉由掌性 SFC 分離，Column Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，50%CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1025】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物 I (化合物 **282**)：LCMS：*m/z* 實測值 506.1/508.1 $[M+H]^+$, RT = 5.12 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.09-3.27 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.18-1.26 (m, 7H)；掌性分析 SFC：RT = 3.03 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6

x 250) mm, 5 μ, 60%CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

【1026】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物 II (**化合物 283**)：LCMS：*m/z* 實測值 506.1/508.1 $[M+H]^+$, RT = 5.12 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.09-3.27 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.18-1.26 (m, 7H)；掌性分析 SFC：RT = 10.96 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250) mm, 5 μ, 60%CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

【1027】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲(化合物 295 及 296)**



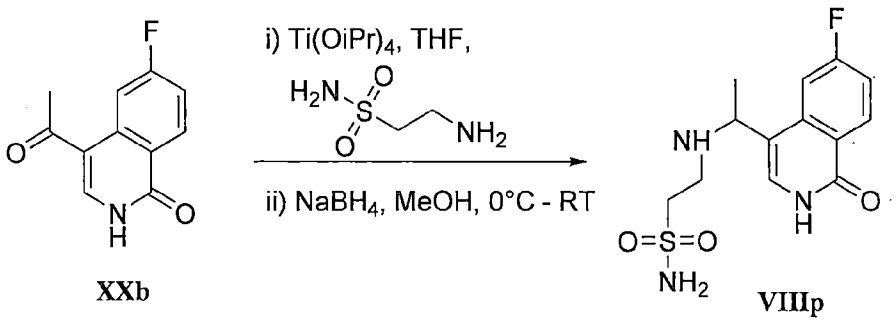
282 & 283 **295 & 296**

【1028】 在含 0.48 g (0.95 mmol, 1.0 eq.)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(**化合物 282 及 283**)之 25 mL 甲醇溶液中，添加 21 mg (0.11 mml, 0.1 eq)對甲苯磺酸單水合物，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。將混合物以 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液及 35 mL 水稀釋，將所產生的混合物攪拌 30 分鐘，並過濾收集沉澱固體，以 20 mL 戊烷洗滌並在真空下乾燥，提供 380 mg (0.81 mmol, 85%)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 466.5/468.5 $[M+H]^+$。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70%CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1029】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲– 鏡像異構物 I (**化合物 295**)：LCMS：*m/z* 實測值 466.5/468.5 $[M+H]^+$, RT = 4.02 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 2.97-3.23 (m, 6H), 1.46 (d, 3H), 1.01-1.06 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 7.94 分鐘，管柱：Chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 μ, 80%CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1030】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲– 鏡像異構物 II (**化合物 296**)：LCMS：*m/z* 實測值 466.5/468.5 $[M+H]^+$, RT = 4.02 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 2.97-3.23 (m, 6H), 1.46 (d, 3H), 1.01-1.06 (m, 1H)；掌性分析 SFC：RT = 12.82 分鐘，管柱：Chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 μ, 80%CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1031】 **2-((1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺 (VIIIp)**

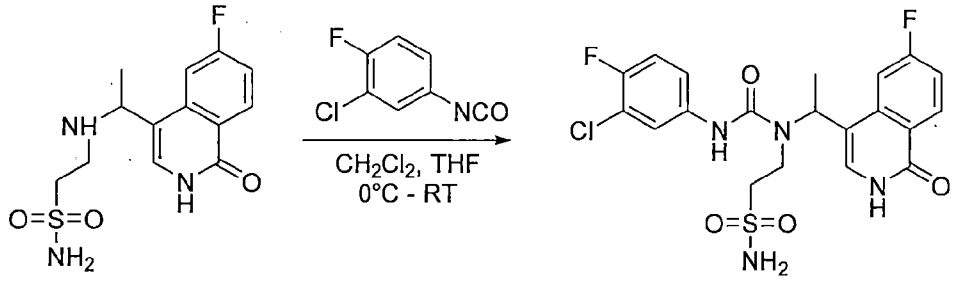


XXb **VIIIp**

【1032】 在含 0.5 g (2.43 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXb**)之 10 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.45 g (3.66 mmol, 1.5 eq.) 2-胺基乙烷-1-磺醯胺，之後添加 5 mL 異丙醇鈦，並將

混合物於室溫攪拌 48 小時。然後將混合物冷卻至 0°C，以 2 mL 甲醇稀釋並在約 10 分鐘期間批式添加 0.37 g (9.72 mmol, 4.0 eq.)硼氫化鈉。於 0°C 攪拌 4 小時後，將混合物以 50 mL 鹽水及 100 mL 乙酸乙酯稀釋，所產生之異質混合物經由 CELITE®過濾並將濾墊以 25 mL 乙酸乙酯洗滌，分離各層，並將水相以 2 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.4 g 2-((1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIp**)，其不經進一步純化直接用於下一步。LCMS：*m/z* 實測值 314.0 $[M+H]^+$。

【1033】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺(化合物 381 及 382)**



VIIIp **381 & 382**

【1034】 在含 0.4 g 粗製 2-((1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIp**)之 10 mL 1:1 (*v/v*)二氯甲烷:THF 懸浮液中，於 0°C 添加 0.1 mL (0.6 mmol) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。然後將混合物以 100 mL 水稀釋，並將所產生之沉澱過濾收集，將粗產物以 10 mL 甲基第三丁基醚研製並在真空下乾燥，提供 0.36 g (0.74 mmol, 30%於二步驟期間)外消旋 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺。LCMS：*m/z* 實測值 485.0/487.0 $[M+H]^+$。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

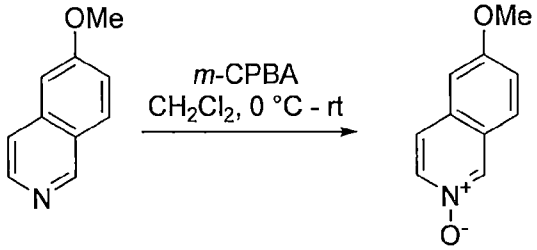
【1035】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 I (化合物 **381**)：

LCMS：*m/z* 實測值 485.2/487.2 $[M+H]^+$, RT = 4.10 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.30-8.34 (m, 1H), 8.02 (m, 4H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.85 分鐘，管柱：Chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 μ, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1036】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 II (**化合物 382**)：LCMS：*m/z* 實測值 485.2/487.2 $[M+H]^+$, RT = 4.10 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.30-8.34 (m, 1H), 8.02 (m, 4H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.95 分鐘，管柱：Chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 μ, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1037】 **合成 6-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(IIg)**

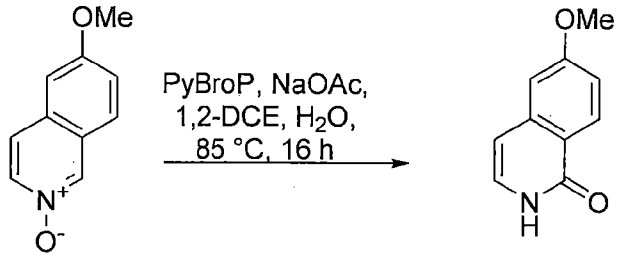
【1038】 **6-甲氧基異喹啉 2-氧化物**



【1039】 在含 2.0 g (12.6 mmol, 1.0 eq) 6-甲氧基異喹啉之 20 mL 二氯甲烷溶液中，在約 15 分鐘期間於 0°C 批式添加 4.3 g (25.1 mmol, 2.0 eq.) *m*-氯過苯甲酸，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。將混合物倒入 20 mL 冰冷水並以 4 x 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 80 mL10%氫氧化鈉水溶液、80 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 30 mL 甲基第三丁基醚研製並在高真空下乾燥，提供 2.0 g (11.4 mmol, 90%) 6-甲

氧基異喹啉 2-氧化物。LCMS：*m/z* 實測值 176.1 $[M+H]^+$, RT = 1.53 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 3.89 (s, 3H)。

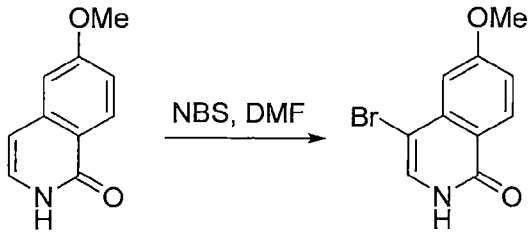
【1040】 **6-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(IIg)**



IIg

【1041】 在含 1.9 g (10.9 mmol, 1.0 eq.) 6-甲氧基異喹啉 2-氧化物之 30 mL 1,2-二氯乙烷懸浮液中，添加 2.6 g (32.6 mmol, 3.0 eq.) 乙酸鈉，之後添加 10.1 g (21.71 mmol, 2.0 eq.)溴三吡咯啶基鏻 六氟磷酸鹽及 5 mL 水，並將混合物於 85°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，將殘餘物再懸浮於 20 mL 水，並以 3 x 50 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 80 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以含 70%乙酸乙酯/石油醚之二氯甲烷洗提)，提供 1.5 g (8.57 mmol, 78%) 6-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIg**)。LCMS：*m/z* 實測值 176.1 $[M+H]^+$, RT = 1.74 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (bs, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.02-7.15 (m, 3H), 6.47 (d, 1H), 3.83 (s, 3H)。

【1042】 **4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(IIIg)**

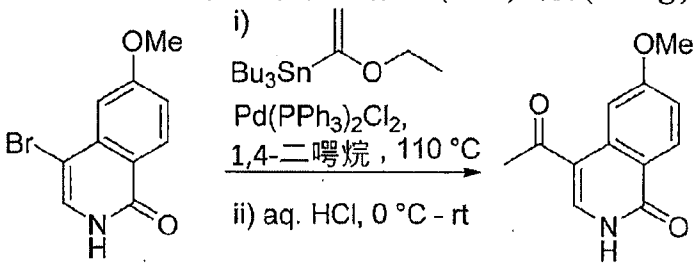


IIg **IIIg**

【1043】 在含 1.0 g (5.7 mmol, 1.0 eq.)6-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIg**)之 5 mLDMF 溶液中，添加 0.82 g (4.6 mmol, 0.8 eq.) *N*-溴琥

珀醯亞胺並將混合物於室溫攪拌 24 小時。將混合物以 20 mL 水稀釋，並過濾收集沉澱固體並在高真空下乾燥，然後將固體以快速層析純化(SiO_2，以含 30-50%乙酸乙酯之石油醚的線性梯度洗提)，提供 0.9 g (3.5 mmol, 62%) 4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIg**)。LCMS：*m/z* 實測值 253.9/255.9 $[M+H]^+$, RT = 1.61 分鐘；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (bs, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.53 (bd, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.92 (s, 3H)。

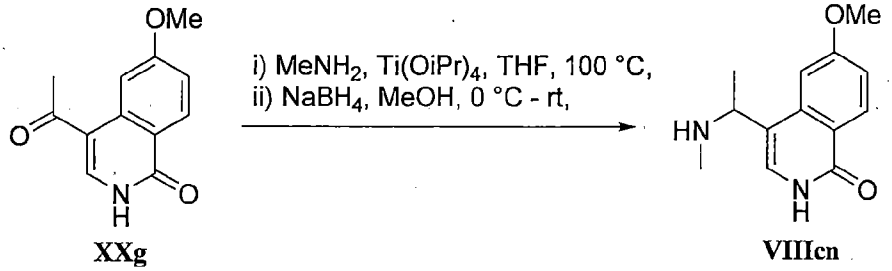
【1044】 **4-乙醯基-6-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(XXg)**



IIIg **XXg**

【1045】 在含 0.80 g (3.16 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-6-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIg**)之 20 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加 2.81 g (7.0 mmol, 2.5 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫，以氬氣吹掃 5 分鐘將混合物脫氣，並添加 0.22 g (0.31 mmol, 0.1 eq.)雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物，然後將混合物在氬氣壓下於 110°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將混合物以 5 mL 1M HCl 水溶液稀釋，並將所產生的溶液於室溫攪拌 3 小時。混合物以 40 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，並經由 CELITE®過濾，濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 40%乙酸乙酯/石油醚洗提)，提供 0.55 g 4-乙醯基-6-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXg**)。LCMS：*m/z* 實測值 218.2 $[M+H]^+$, RT = 1.73 分鐘。

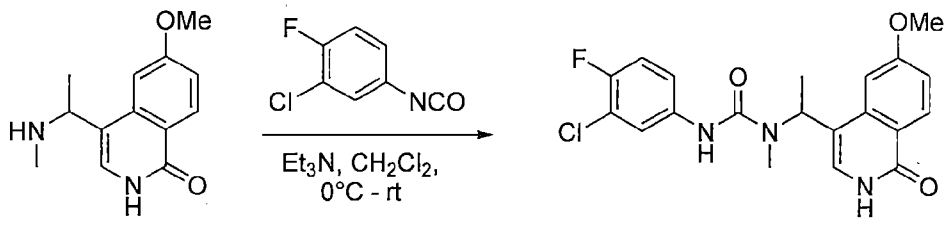
【1046】 **6-甲氧基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIcn)**



XXg **VIIIcn**

【1047】 在含 0.55 g 4-乙醯基-6-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXg**)之 20 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 6.3 mL (12.6 mmol, 5 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 5.5 mL 異丙醇鈦，並將混合物加熱至 100°C 4 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將冷卻的溶液以 10 mL 甲醇稀釋，並批式添加 0.19 g (5.3 mmol, 2 eq.) 硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應混合物以 30 mL 水稀釋並以 2 x 60 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(C18，以 10-20% [0.1%甲酸之水]/乙腈之線性梯度洗提)，提供 0.25 g (1.07 mmol)6-甲氧基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcn**)。LCMS：*m/z* 實測值 233.1 $[M+H]^+$, RT = 1.05 分鐘；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (bs, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 4.07-4.10 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.36 (d, 3H)。

【1048】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 179 及 180)**



VIIIcn **179 & 180**

【1049】 以上述相似之方式，自 6-甲氧基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcn**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30

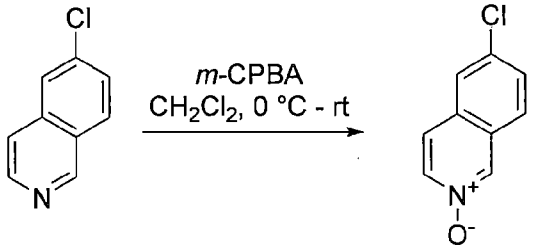
x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1050】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 179**) LCMS：*m/z* 實測值 404.3/406.3 $[M+H]^+$, RT = 7.36 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.93 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1051】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 180**) LCMS：*m/z* 實測值 404.3/406.3 $[M+H]^+$, RT = 7.37 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.66 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1052】 **合成 6-氯異喹啉-1(2H)-酮(IIh)**

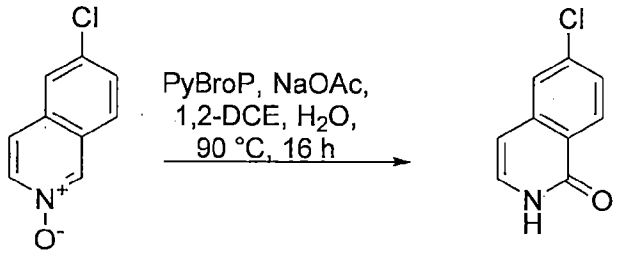
【1053】 **6-氯異喹啉 2-氧化物**



【1054】 在含 3.0 g (18.4 mmol, 1.0 eq)6-氯異喹啉之 30 mL 二氯甲烷溶液中，在約 15 分鐘期間於 0°C 批式添加 6.3 g (36.8 mmol, 2.0 eq.) *m*-氯過苯甲酸，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 6 小時。將混合

物倒入 50 mL 冰冷水並以 5 x 60 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 30 mL10%氫氧化鈉水溶液、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 30 mL 正戊烷研製，並在高真空下乾燥，提供 3.4 g 6-氯異喹啉 2-氧化物。LCMS：*m/z* 實測值 180.1/182.1 $[M+H]^+$, RT = 1.53 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H)。

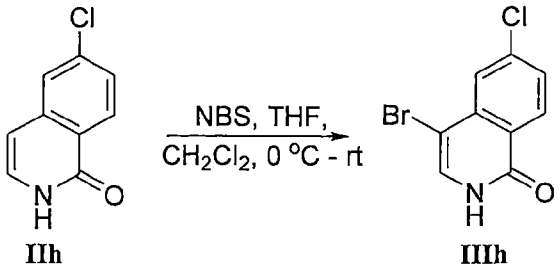
【1055】 **6-氯異喹啉-1(2*H*)-酮(IIh)**



IIh

【1056】 在含 3.4 g 6-氯異喹啉 2-氧化物之 35 mL 1,2-二氯乙烷懸浮液中，添加 4.6 g (57.0 mmol)乙酸鈉，之後添加 17.7 g (38.01 mmol)溴三吡咯啶基鏻 六氟磷酸鹽及 5 mL 水，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，將殘餘物再懸浮於 20 mL 水並以 3 x 50 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 2 x 20 mL 二乙醚研製，提供 1.2 g (6.7 mmol, 35%來自 6-氯異喹啉) 6-氯異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIh**)。LCMS：*m/z* 實測值 180.1/182.1 $[M+H]^+$, RT = 1.974 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (bs, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.53 (d, 1H)。

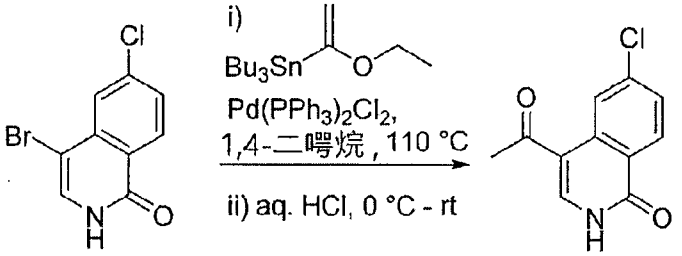
【1057】 **4-溴-6-氯異喹啉-1(2*H*)-酮(IIIh)**



IIh **IIIh**

【1058】 在含 0.6 g (3.4 mmol, 1.0 eq.) 6-氯異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIh**)之 15 mL3:2 *v/v* THF:二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 0.6 g (3.4 mmol, 1.0 eq.) *N*-溴琥珀醯亞胺，使混合物溫熱至室溫並攪拌 24 小時。將混合物以 20 mL 水稀釋並以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，所產生的固體以 5 mL 冷的二氯甲烷研製並在高真空下乾燥，提供 0.6 g (2.3 mmol, 69%) 4-溴-6-氯異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIh**)。LCMS：*m/z* 實測值 258.0/260.1/262.0 $[M+H]^+$, RT = 1.94 分鐘；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H)。

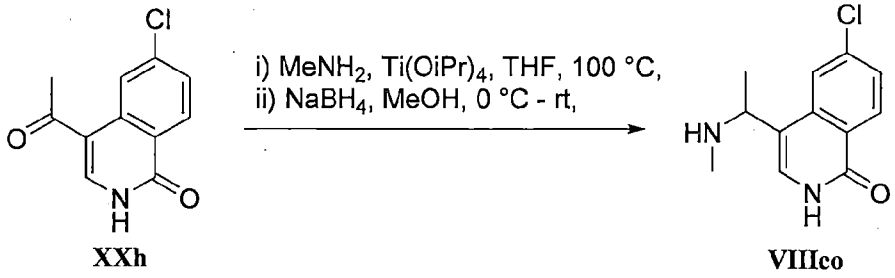
【1059】 **4-乙醯基-6-氯異喹啉-1(2*H*)-酮(XXh)**



IIIh **XXh**

【1060】 在含 0.80 g (3.1 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-6-氯異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIh**)之 5 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加 2.81 g (7.0 mmol, 2.5 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫，以氬氣吹掃 5 分鐘將混合物脫氣，並添加 0.22 g (0.31 mmol, 0.1 eq.)雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物，然後將混合物在氬氣壓下於 110°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將混合物以 5 mL 1M HCl 水溶液稀釋，並將所產生的溶液於室溫攪拌 3 小時。混合物以 40 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，並經由 CELITE®濾墊過濾，濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 60%乙酸乙酯/石油醚洗提)，提供 0.58 g 4-乙醯基-6-氯異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXh**)。LCMS：*m/z* 實測值 222.1/224.12 $[M+H]^+$, RT = 1.73 分鐘。

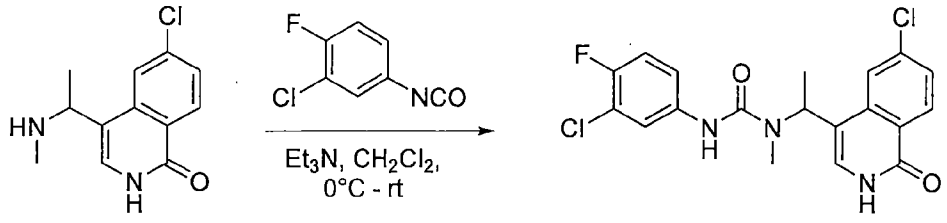
【1061】 **6-氯-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIco)**



XXh **VIIIco**

【1062】 在含 0.5 g (2.26 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6-氯異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXh**)之 5 mL THF 溶液的密封試管中，於室溫在氮氣壓下添加 5.6 mL (11.2 mmol, 5 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 5 mL 異丙醇鈦，並將混合物加熱至 100°C 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將冷卻的溶液以 10 mL 甲醇稀釋並批式添加 0.17 g (4.5 mmol, 2 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應混合物以 30 mL 水稀釋並以 2 x 60 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 10 mL 二乙醚研製，提供 0.3 g (1.26 mmol, 56%) 6-氯-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIco**)。LCMS：*m/z* 實測值 237.1/239.1 $[M+H]^+$, RT = 1.11 分鐘；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 2.20 (bs, 4H), 1.30 (d, 3H)。

【1063】 **1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 171 及 172)**



VIIIco **171 & 172**

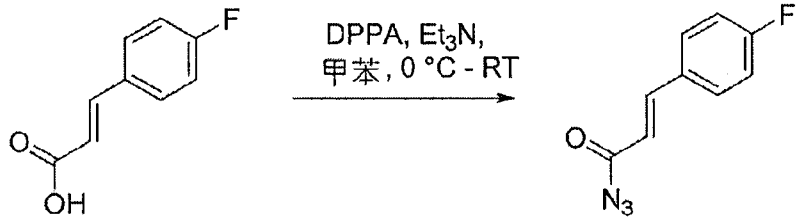
【1064】 以上述相似之方式，自 6-氯-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIco**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1065】 1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 171**) LCMS：*m/z* 實測值 408.2/410.2/412.2 $[M+H]^+$, RT = 7.19 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.78-5.83 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.43 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 80.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1066】 1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 172**) LCMS：*m/z* 實測值 408.2/410.2/412.2 $[M+H]^+$, RT = 7.19 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.78-5.83 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 7.16 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 80.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1067】 **合成 7-氟異喹啉-1(2H)-酮(IIc)**

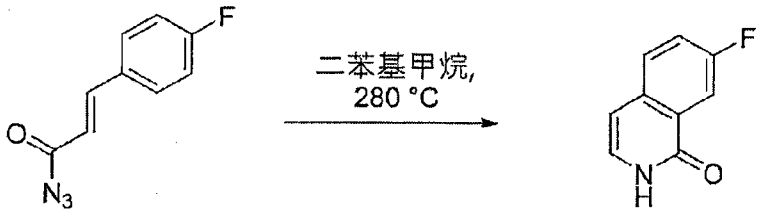
【1068】 **(*E*)-3-(4-氟苯基)丙烯醯基疊氮化物**



【1069】 在含 20.0 g (120.5 mmol, 1.0 eq.) (E)-3-(4-氟苯基)丙烯酸之 100 mL 甲苯溶液中，於 0°C 在氬氣壓下添加 25 mL (180 mmol, 1.5 eq.)三乙胺，之後添加 29.8 g (108.4 mmol, 0.9 eq.)二苯基磷氧基疊氮化物，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物藉由 MPLC (REVELERIS®二氧化矽管柱純化，以 10-20%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 13.0 g (62.2 mmol, 51%) (*E*)-3-(4-氟苯基)丙烯醯基疊氮化物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ

7.71 (d, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.34 (d, 1H)。

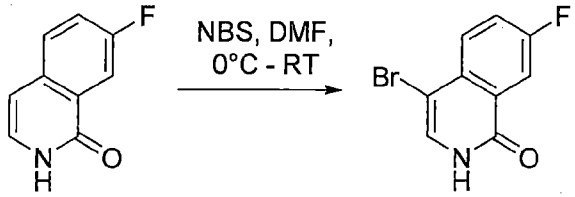
【1070】 **7-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIc)**



IIc

【1071】 將含 13.0 g (73.4 mmol, 1.0 eq.) (E)-3-(4-氟苯基)丙烯醯基疊氮化物之 50 mL 二苯基甲烷溶液加熱至 100°C 30 分鐘。隨後將溫度增高至 280°C 並將混合物再攪拌 3 小時。使混合物冷卻至室溫並將所產生的異質混合物以 200 mL 正庚烷稀釋並攪拌 30 分鐘。過濾收集固體並在真空下乾燥，以一式兩份進行上述詳細反應，並將從兩批中獲得的固體合併，以 100 mL 正庚烷研製，過濾並在真空下乾燥，提供 13.0 g (79.8 mmol, 54%)7-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIc**)。LCMS：*m/z* 實測值 164.12 $[M+H]^+$, RT = 1.74 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.27 (bs, 1H), 7.74-7.85 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.59 (d, 1H)。

【1072】 **4-溴-7-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIIc)**

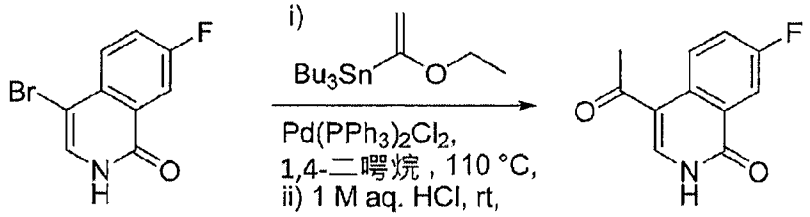


IIc **IIIc**

【1073】 在含2.0 g (12.2 mmol, 1.0 eq.) 7-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIc**)之20 mLDMF溶液中，在約15分鐘期間於0°C批式添加2.4 g (13.5 mmol, 1.1 eq.) *N*-溴琥珀醯亞胺。使所產生的混合物溫熱至室溫並攪拌2小時。藉由添加50 mL飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並在真空中濃縮，所產生的殘餘物以80 mL水稀釋，並過濾收集所產生的固體，以50 mL石油醚洗滌並在高真空下乾燥，提供1.5 g (6.2 mmol, 51%) 4-溴-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIc**)。LCMS：*m/z*實測值241.9/243.9 $[M+H]^+$, RT = 2.04分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.5 (bs, 1H),

8.07-8.10 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.37 (s, 1H)。

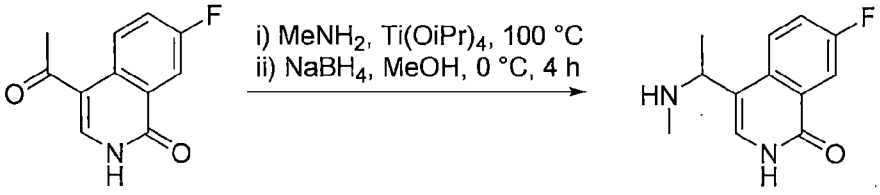
【1074】 **4-乙醯基-7-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(XXc)**



IIIc **XXc**

【1075】 在含 1.5 g (6.2 mmol, 1.0 eq.) 7-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIc**)之 15 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加 6.73 g (18.7 mmol, 3.0 eq.) 三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，將混合物以氮氣掃氣 5 分鐘，並添加 0.22 g (0.31 mmol, 0.05 eq.)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$，然後加熱至 110°C 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並添加 30 mL 1M HCl 水溶液並持續攪拌額外 30 分鐘。然後將反應混合物以 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，並以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 水、100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC 純化(REVELERIS®二氧化矽管柱，以 30-50%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 1.0 g (4.87 mmol, 78%) 4-乙醯基-7-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXc**)。LCMS：*m/z* 實測值 206.1 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 11.5 (bs, 1H), 9.09-9.13(m, 1H), 8.02-8.09 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 2.60 (s, 3H)。

【1076】 **7-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIq)**

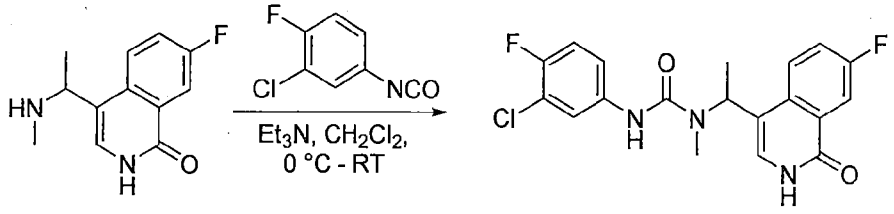


XXc **VIIIq**

【1077】 在含 1.0 g (4.9 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-7-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXc**)之 10 mL THF 溶液中，在氬氣壓下添加 10 mL (20.0 mmol, 4.1 eq.) 2M 甲胺 THF 溶液之，之後添加 10 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 100°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至

0°C，隨後以 3 mL 甲醇稀釋，在約 10 分鐘期間批式添加 0.74 g (19.48 mmol, 4.0 eq.)硼氫化鈉，並持續攪拌 4 小時。將反應混合物以 100 mL 水稀釋並以 4 x 80 mL 含 5%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 800 mg 7-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIq**)。LCMS：*m/z* 實測值 221.0 $[M+H]^+$。

【1078】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 257、263 及 264)**



VIIIq **257, 263 & 264**

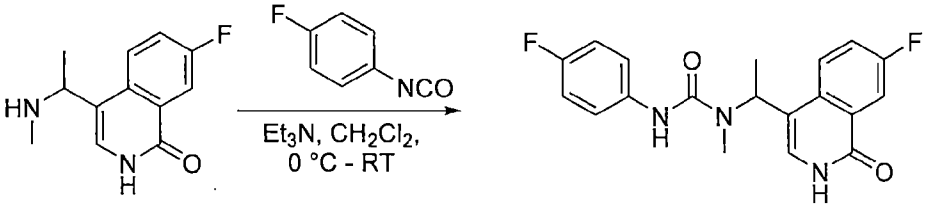
【1079】 在含 0.6 g 7-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIq**)之 10 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 1.1 mL (8.16 mmol)三乙胺，之後添加 0.37 g (2.18 mmol) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物於室溫攪拌 1 小時。然後將混合物以 100 mL 水稀釋並以 3 x 150 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC 純化(REVELERIS®二氧化矽管柱，以含 15-20% [30%甲醇之二氯甲烷]/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 150 mg (0.51 mmol)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 **257**)。LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 6.77 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.54 (bs, 1H), 8.46 (s 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.82-5.87 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)。

【1080】 隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，90% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1081】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **263**)：LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 6.77 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.54 (bs, 1H), 8.46 (s 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.82-5.87 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.86 分鐘，管柱：Chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1082】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **264**)：LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 6.77 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.54 (bs, 1H), 8.46 (s 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.82-5.87 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.57 分鐘，管柱：Chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

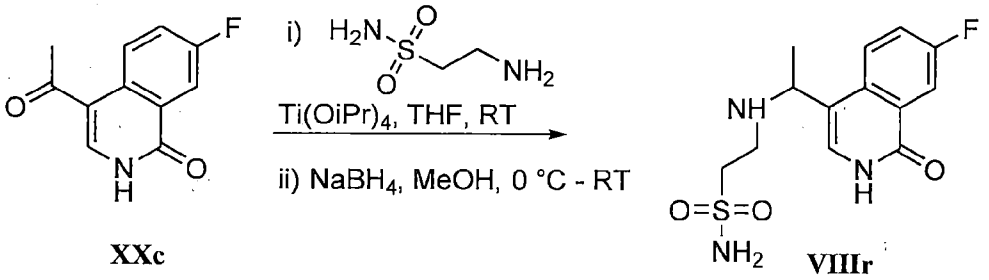
【1083】 **3-(4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 258)**



VIIIq **258**

【1084】 以上述相似之方式，自 7-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIq**)及 4-氟苯基異氰酸酯合成外消旋 3-(4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 **258**)。LCMS：*m/z* 實測值 358.2/360.2 $[M+H]^+$, RT = 7.54 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.55 (ddd, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.97-7.10 (m, 2H), 5.93-6.03 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.54 (d, 3H)。

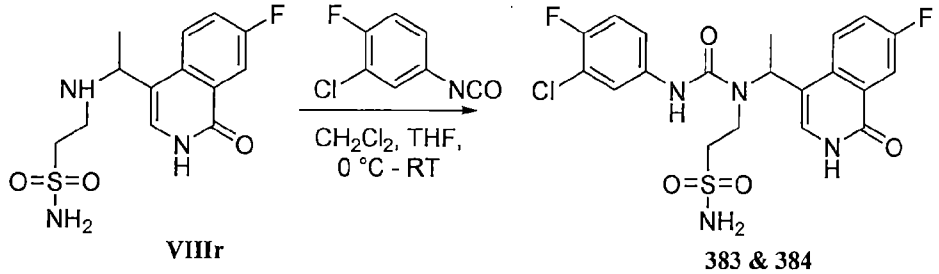
【1085】 **2-((1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺 (VIIIr)**



XXc **VIIIr**

【1086】 在含 0.5 g (2.4 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-7-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXc**)之 10 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.45 g (3.65 mmol, 1.5 eq.) 2-胺基乙烷-1-磺醯胺，之後添加 5 mL 異丙醇鈦，並將混合物於室溫攪拌 48 小時。將混合物冷卻至 0°C，以 1 mL 甲醇稀釋，並在約 10 分鐘期間批式添加 0.37 g (9.72 mmol, 4.0 eq.)硼氫化鈉。於 0°C 攪拌 4 小時後，將混合物以 100 mL 鹽水及 200 mL 乙酸乙酯稀釋，所產生的異質混合物經由 CELITE®過濾並將濾墊以 40 mL 乙酸乙酯洗滌，分離各層，並將水相以 2 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 350 mg 2-((1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIr**)。LCMS：*m/z* 實測值 314.2 $[M+H]^+$。

【1087】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺(化合物 383 及 384)**



VIIIr **383 & 384**

【1088】 以上述相似之方式，自 2-((1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIr**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，R,R (Whelk-01) (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100

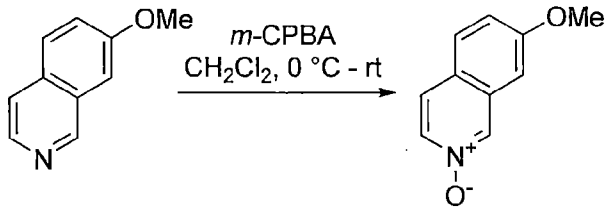
g/分鐘。

【1089】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 I (**化合物 383**)：LCMS：*m/z* 實測值 485.2/487.2 $[M+H]^+$, RT = 4.13 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.58 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.84 (bs, 2H), 5.73-5.78 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.13 分鐘，管柱：R,R (Whelk-01) (4.6 x 250) mm, 5 μ, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1090】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 II (**化合物 384**)：LCMS：*m/z* 實測值 485.2/487.2 $[M+H]^+$, RT = 4.13 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.58 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.84 (bs, 2H), 5.73-5.78 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.25 分鐘，管柱：R,R (Whelk-01) (4.6 x 250) mm, 5 μ, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1091】 **合成 7-甲氧基異喹啉-1(2H)-酮(IIi)**

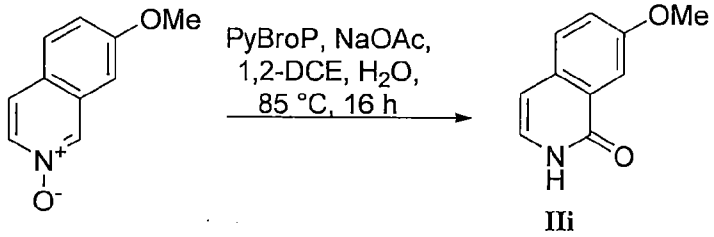
【1092】 **7-甲氧基異喹啉 2-氧化物**



【1093】 在含 5.0 g (31.4 mmol, 1.0 eq)7-甲氧基異喹啉之 50 mL 二氯甲烷溶液中，在約 15 分鐘期間於 0°C 批式添加 10.8 g (62.9 mmol, 2.0 eq.) *m*-氯過苯甲酸，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。將混合物倒入 50 mL 冰冷水並以 4 x 50 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機

萃取物以 30 mL 10%氫氧化鈉水溶液、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 40 mL 二乙醚研製並在高真空下乾燥，提供 4.4 g (25.1 mmol, 82%) 7-甲氧基異喹啉 2-氧化物。LCMS：*m/z* 實測值 176.1 $[M+H]^+$, RT = 1.59 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。

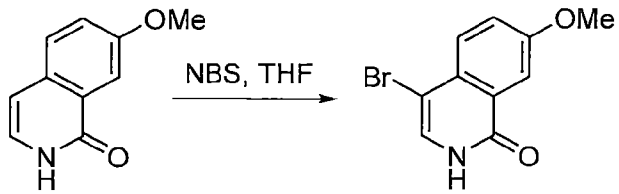
【1094】 **7-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(IIi)**



IIi

【1095】 在含 4.4 g (25.1 mmol, 1.0 eq.) 7-甲氧基異喹啉 2-氧化物之 40 mL 1,2-二氯乙烷懸浮液中，添加 6.1 g (75.4 mmol, 2.0 eq.) 乙酸鈉，之後添加 23.4 g (50.3 mmol, 2.0 eq.)溴三吡咯啶基鏻 六氟磷酸鹽及 5 mL 水，並將混合物於 85°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，將殘餘物再懸浮於 50 mL 水中並以 3 x 50 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 80 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。將殘餘物以 50 mL 甲基第三丁基醚研製，提供 2.0 g (11.4 mmol, 78%) 7-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIi**)。LCMS：*m/z* 實測值 176.1 $[M+H]^+$, RT = 1.78 分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (bs, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.85 (s, 3H)。

【1096】 **4-溴-7-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(IIIi)**

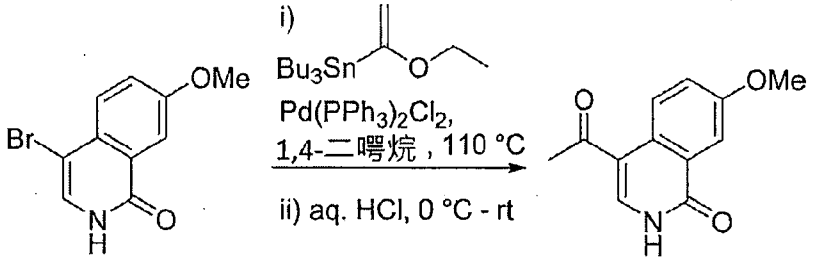


IIi **IIIi**

【1097】 在含 1.9 g (10.9 mmol, 1.0 eq.)7-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIi**)之 40 mL THF 溶液中，於 0°C 添加 1.7 g (9.8 mmol, 0.9 eq.)

N-溴琥珀醯亞胺，並將混合物於 0°C 攪拌 24 小時。將混合物以 60 mL 水稀釋並過濾收集沉澱固體，並在高真空下乾燥。然後將固體以 20 mL 乙醇研製，提供 1.8 g (7.1 mmol, 62%) 4-溴-7-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIi**)。LCMS：*m/z* 實測值 253.9/255.9 $[M+H]^+$, RT = 1.65 分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (bs, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

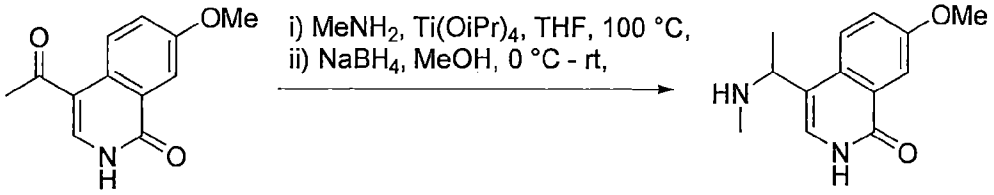
【1098】 **4-乙醯基-7-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(XXi)**



IIIi **XXi**

【1099】 在含 1.3 g (5.13 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-7-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIi**)之 15 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加 4.6 g (12.8 mmol, 2.5 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫，以氬氣吹掃 5 分鐘將混合物脫氣，並添加 0.36 g (0.51 mmol, 0.1 eq.)雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物，然後在氬氣壓下將混合物於 110°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將混合物以 15 mL1M HCl 水溶液稀釋，並將所產生的溶液於室溫攪拌 3 小時。以 40 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化混合物，並經由 CELITE®過濾，濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以正戊烷研製，提供 0.8 g (3.68 mmol, 72%) 4-乙醯基-7-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXi**)。LCMS：*m/z* 實測值 218.2 $[M+H]^+$, RT = 1.84 分鐘。

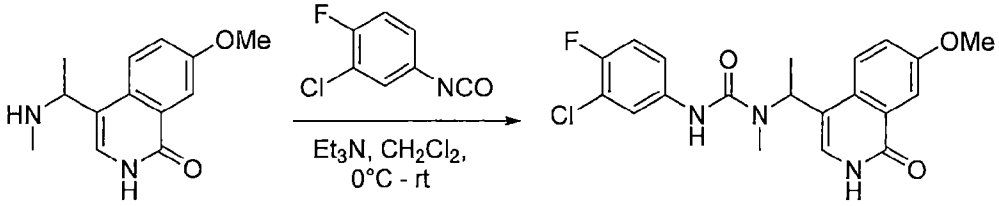
【1100】 **7-甲氧基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIcp)**



XXi **VIIIcp**

【1101】 在含 0.28 g (1.3 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-7-甲氧基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXi**)之 10 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 3.2 mL (6.4 mmol, 5.0 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 3 mL 異丙醇鈦，並將混合物加熱至 100°C 4 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將冷卻的溶液以 10 mL 甲醇稀釋，並批式添加 0.09 g (2.6 mmol, 2 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應混合物以 30 mL 水稀釋並以 2 x 60 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(C18，以 5-15% [0.1%甲酸之水]/乙腈之線性梯度洗提)，提供 0.15 g (0.64 mmol, 93%) 7-甲氧基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcp**)。LCMS：*m/z* 實測值 233.1 $[M+H]^+$, RT = 1.43 分鐘；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.86-4.12 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)。

【1102】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 173、177 及 178)**



VIIIcp **173, 177, 178**

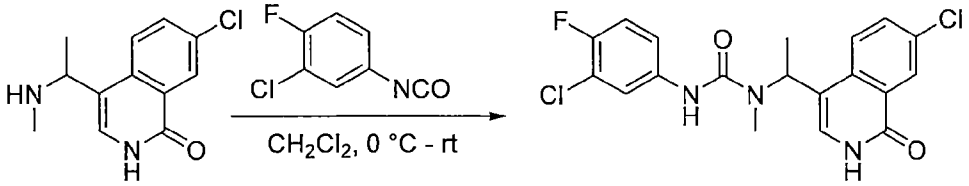
【1103】 以上述相似之方式，自 7-甲氧基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcp**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(**化合物 173**)，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：

Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1104】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 177**)。 LCMS：*m/z* 實測值 404.2/406.2 $[M+H]^+$, RT = 7.19 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.82 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.18 分鐘，管柱：Chiralpak IC (4.6 x 250 mm) 5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1105】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 178**)。 LCMS：*m/z* 實測值 404.2/406.2 $[M+H]^+$, RT = 7.19 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.82 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 9.36 分鐘，管柱：Chiralpak IC (4.6 x 250 mm) 5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1106】 **1-(1-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 271)**



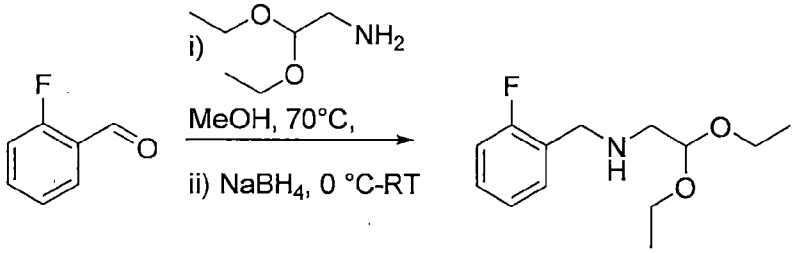
VIIIcq **271**

【1107】 以前述相似的方法，自 7-氯-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcq**，衍生自 7-氯異喹啉)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-(1-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(**化合物 271**)。LCMS：*m/z* 實測值 408.1/410.1 $[M+H]^+$, RT = 4.53 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.79-7.90 (m, 2H), 7.73 (d,

1H), 7.49 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.83 (q, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)。

【1108】 **合成 8-氟異喹啉-1(2H)-酮(IIk)**

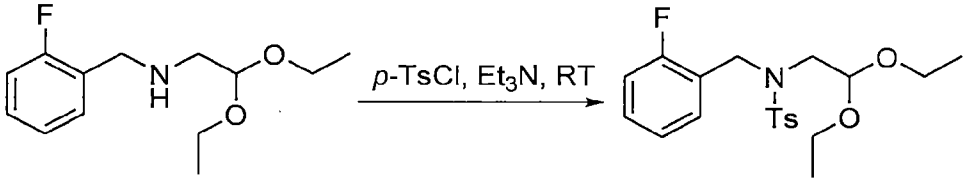
【1109】 **2,2-二乙氧基-*N*-(2-氟苄基)乙-1-胺**



【1110】 在含 25.0 g (201.6 mmol, 1.0 eq.) 2-氟苯甲醛之 250 mL 甲醇溶液中，添加 26.8 g (201.6 mmol, 1.0 eq.) 2,2-二乙氧基乙胺，並將混合物於 70°C 加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫，進一步冷卻至 0°C，並批式添加 7.65 g (201.6 mmol, 1.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物再懸浮於 250 mL 冰冷水中，並以 2 x 500 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 250 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 40.0 g (165.7 mmol, 82%) 2,2-二乙氧基-*N*-(2-氟苄基)乙-1-胺。LCMS：*m/z* 實測值 242.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 -7.35 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.61 (t, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 2H), 2.73-2.75 (d, 2H), 1.56 (bs, 1H), 1.18-1.22 (m, 6H)。

【1111】 如上所述的上述詳細反應係以多批次進行，具有一致的結果。

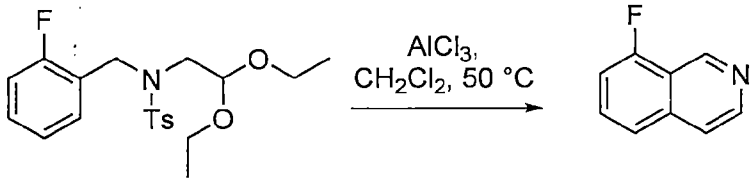
【1112】 ***N*-(2,2-二乙氧基乙基)-*N*-(2-氟苄基)-4-甲基苯磺醯胺**



【1113】 在含 40.0 g (165.7 mmol, 1.0 eq.) 2,2-二乙氧基-*N*-(2-氟苄基)乙-1-胺之 400 mL 二氯甲烷溶液中，添加 69.8 mL (497.1 mmol, 3.0 eq.)三乙胺，之後添加 49.2 g (248.6 mmol, 1.5 eq.) *p*-甲

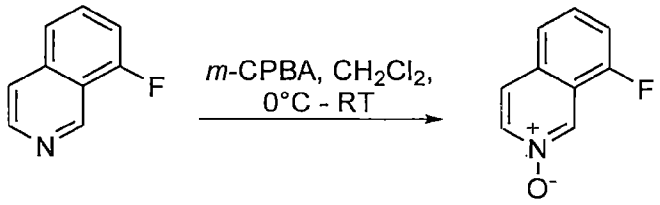
苯磺醯基氯，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將混合物以 400 mL 冰冷水稀釋並以 2 x 800 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 500 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，以一式兩份重複上述詳細反應，並將三批次的粗產物合併，隨後藉由快速管柱層析純化(SiO_2，以含 30-50%乙酸乙酯之石油醚之線性梯度洗提)，提供 130.0 g (328.69 mmol, 65%) *N*-(2,2-二乙氧基乙基)-*N*-(2-氟苄基)-4-甲基苯磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.68 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 4.55-4.58 (m, 3H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (t, 6H)。

【1114】 **8-氟異喹啉**



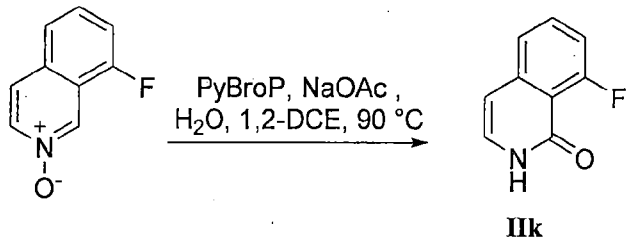
【1115】 在含50.0 g (126.4 mmol, 1.0 eq.) *N*-(2,2-二乙氧基乙基)-*N*-(2-氟苄基)-4-甲基苯磺醯胺之500 mL二氯甲烷溶液中，在約15分鐘期間批式添加67.4 g (505.7 mmol, 4.0 eq) $AlCl_3$，並將混合物於50°C加熱4小時。使混合物冷卻至室溫並倒入1 L冰冷水中，並以2 x 1 L二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以500 mL飽和碳酸氫鈉溶液、500 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。重複上述詳細反應並將批次的粗產物合併，隨後藉由快速管柱層析純化(SiO_2，含以5-10%乙酸乙酯之石油醚的之線性梯度洗提)，提供13.0 g (88.43 mmol, 35%) 8-氟異喹啉。LCMS：*m/z*實測值148.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 1H)。

【1116】 **8-氟異喹啉 2-氧化物**



【1117】 在含 13.0 g (88.4 mmol, 26%)8-氟異喹啉之 130 mL 二氯甲烷溶液中，在約 20 分鐘期間於 0°C 批式添加 43.5 g (176.6 mmol, 2.0 eq.) *m*-氯過苯甲酸，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。混合物以 500 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應並以 2 x 500 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 400 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 50 mL 二乙醚研製並在高真空下乾燥，提供 10.0 g (61.34 mmol, 69%) 8-氟異喹啉 2-氧化物。LCMS：m/z 實測值 164.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H)。

【1118】 **8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIk)**

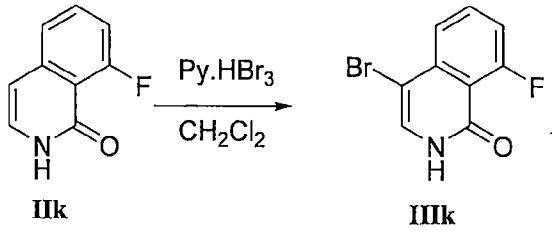


IIk

【1119】 在含 5.0 g (30.6 mmol, 1.0 eq.) 8-氟異喹啉 2-氧化物之 100 mL 1,2-二氯乙烷懸浮液中，添加 7.5 g (91.9 mmol, 3.0 eq.)乙酸鈉，之後添加 28.2 g (61.2 mmol, 2.0 eq.)溴三吡咯啶基鏻 六氟磷酸鹽(PyBroP)及 8.2 mL (459.6 mmol, 15 eq.)水，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，以 2 x 40 mL 二氯甲烷萃取，並將合併的有機萃取物在真空中濃縮，重複上述詳細反應並將批次的粗產物合併，隨後藉由快速管柱層析純化(SiO_2，以 60-70%乙酸乙酯之石油醚的線性梯度洗提)，提供 8.0 g (49.07 mmol, 79%) 8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIk**)。LCMS：*m/z* 實測值 164.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.20 (bs, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.44 (d, 1H),

7.14-7.20 (m, 2H), 6.52-6.54 (m, 1H)。

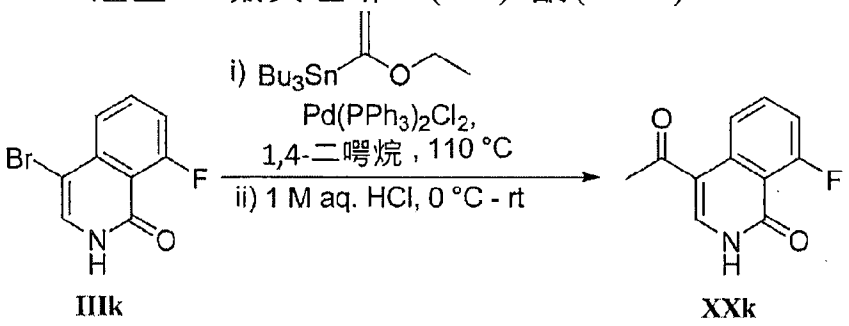
【1120】 **4-溴-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIIk)**



IIk **IIIk**

【1121】 在含 1.6 g (9.80 mmol, 1.0 eq) 8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIk**)之 100 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 1.88 g (5.80 mmol, 0.6 eq.)三溴化吡啶鎓，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。以 5 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並在真空中去除揮發物，將所產生的殘餘物再懸浮於 10 mL 水中，並過濾收集沉澱固體，以 50 mL 石油醚洗滌並在高真空下乾燥，提供 0.7 g (2.9 mmol, 50%) 4-溴-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIk**)。LCMS：*m/z* 實測值 242.2/244.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (bs, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H)。

【1122】 **4-乙醯基-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(XXk)**

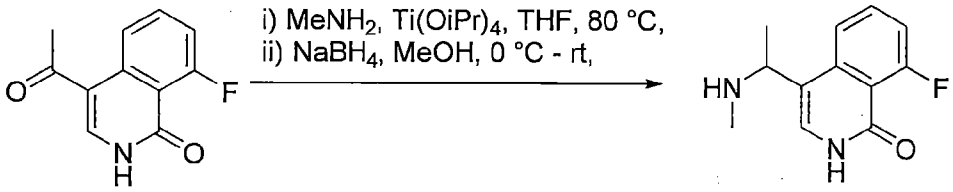


IIIk **XXk**

【1123】 在含 1.4 g (5.7 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIk**)之 20 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加 5.2 g (14.4 mmol, 2.5 eq.) 三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫，將混合物以氬氣吹掃 5 分鐘脫氣並添加 0.41 g (0.57 mmol, 0.1 eq.)雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物，然後將混合物在氬氣壓下於 110°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將混合物以 10 mL 1M HCl 水溶液稀釋，並將所產生的溶液於室溫攪拌 2 小時。混合物以 40 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，並經由 CELITE®過濾，濾液以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，並將合併的

有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 10 mL 正戊烷研製，提供 0.5 g (1.95 mmol, 47%) 4-乙醯基-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXk**)。LCMS：*m/z* 實測值 206.3 [M+H]+, RT = 1.86 分鐘。

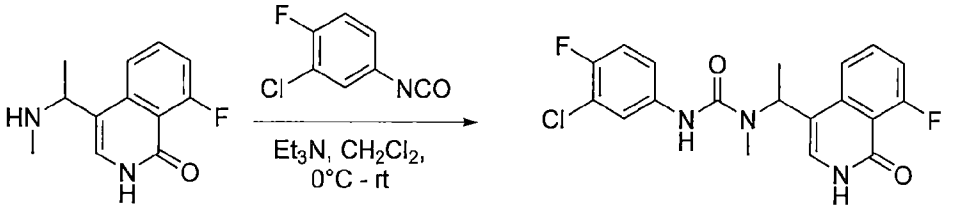
【1124】 **8-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIcr)**



XXk **VIIIcr**

【1125】 在含 0.25 g (1.22 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXk**)之 2.5 mL THF 溶液中，於室溫在氮氣壓下添加 1.2 mL (2.4 mmol, 2.0 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 1.25 mL 異丙醇鈦，並將混合物加熱至 80°C 4 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，然後將冷卻的溶液以 2 mL 甲醇稀釋並批式添加 0.14 g (3.65 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。反應混合物以 50 mL 水稀釋並以 4 x 60 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.25 g 粗製 8-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcr**)。LCMS：*m/z* 實測值 221.4 $[M+H]^+$。

【1126】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 356 及 357)**



VIIIcr **356 & 357**

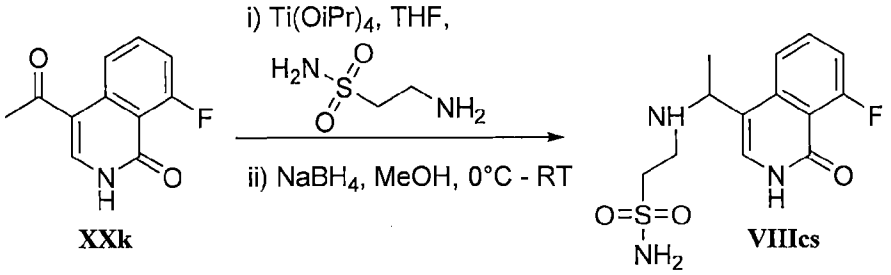
【1127】 以上述相似之方式，自 8-氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcr**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm)

5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1128】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲－鏡像異構物 I (**化合物 356**) LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 4.16 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.50 (bs 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.01 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1129】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲－ 鏡像異構物 II (**化合物 357**) LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 4.16 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.50 (bs 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.93 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1130】 **2-((1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(VIIIcs)**

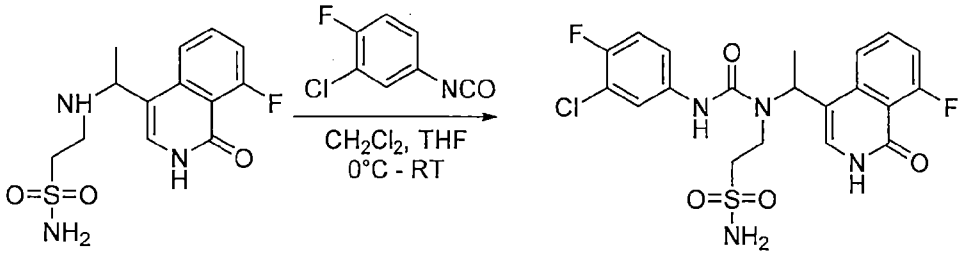


XXk **VIIIcs**

【1131】 在含 0.4 g (1.9 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXk**)之 2 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.29 g (2.3 mmol, 1.5 eq.) 2-胺基乙烷-1-磺醯胺，之後添加 2 mL 異丙醇鈦並將混合物於室溫攪拌 24 小時。然後將混合物冷卻至 0°C，以 4 mL 甲醇稀釋，並在約 10 分鐘期間批式添加 0.22 g (5.8 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉。

於 0°攪拌 4 小時後，將混合物以 4 mL 鹽水及 100 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷稀釋，將所產生之異質混合物經由 CELITE®過濾並將濾墊以 40 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷洗滌，分離各層，並將有機相以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.3 g 2-((1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIcs**)，其不進一步純化直接用於下一步驟。LCMS：*m/z* 實測值 314.4 $[M+H]^+$。

【1132】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷-1-磺醯胺(化合物 396 及 397)**



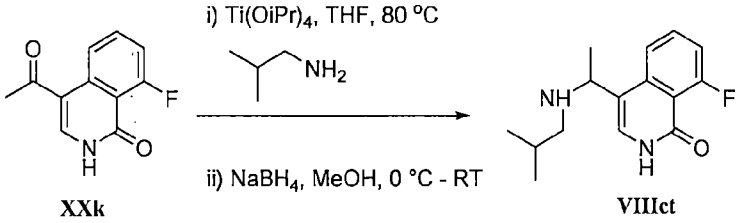
VIIIcs　　396 & 397

【1133】 以上述相似之方式，自 2-((1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIcs**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1134】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 I (**化合物 396**) LCMS：*m/z* 實測值 485.2/487.2 $[M+H]^+$, RT = 3.95 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.39 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H) 7.32-7.40 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 6.81 (bs, 2H), 5.65-5.70 (d, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H) 1.50 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.96 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

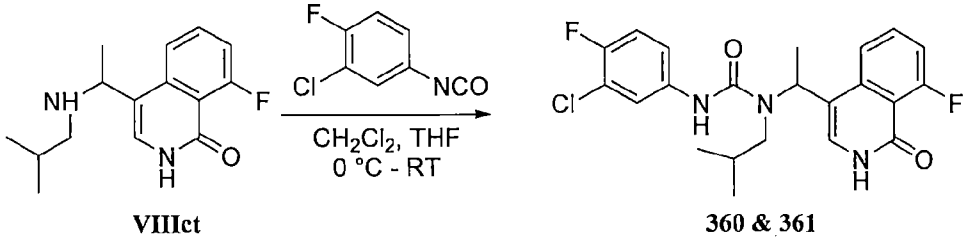
【1135】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 II (**化合物 397**) LCMS：*m/z* 實測值 485.2/487.2 $[M+H]^+$, RT = 3.95 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.39 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H) 7.32-7.40 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 6.81 (bs, 2H), 5.65-5.70 (d, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H) 1.50 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.74 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1136】 **8-氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIct)**



【1137】 在含 0.4 g (1.9 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXk**)之 4 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.21 g (2.9 mmol, 1.5 eq.)異丁基胺，之後添加 2 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 80°C 加熱 5 小時。使混合物冷卻至室溫，進一步冷卻至 0°C，以 4 mL 甲醇稀釋並添加 0.22 g (5.8 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉。於 0°C 攪拌 4 小時，將混合物以 50 mL 水稀釋並以 3 x 150 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.3 g 8-氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIct**)，其不進一步純化直接用於下一步驟。LCMS：*m/z* 實測值 263.4 $[M+H]^+$。

【1138】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲(化合物 360 及 361)**

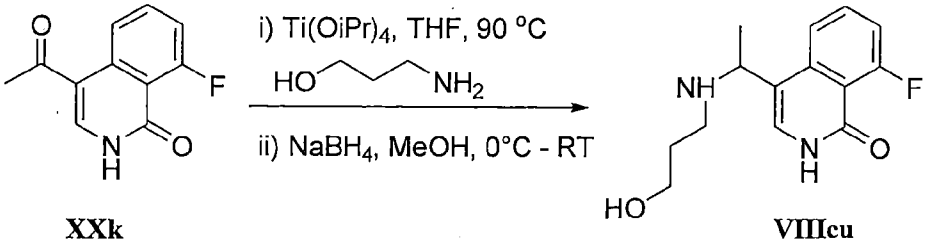


【1139】 以上述相似之方式，自 8-氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIct**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1140】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **360**) LCMS：*m/z* 實測值 434.2/436.2 $[M+H]^+$, RT = 4.81 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.45 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 5.79-5.81 (m, 1H), 2.84-2.98 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.33-1.37 (m, 1H), 0.62 (d, 3H), 0.49 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.75 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1141】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **361**) LCMS：*m/z* 實測值 434.2/436.2 $[M+H]^+$, RT = 4.81 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.45 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 5.79-5.81 (m, 1H), 2.84-2.98 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.33-1.37 (m, 1H), 0.62 (d, 3H), 0.49 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.60 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

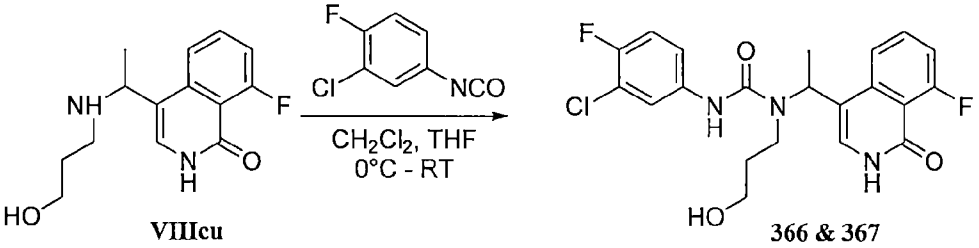
【1142】 **8-氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIcu)**



XXk **VIIIcu**

【1143】 在含 0.5 g (2.4 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXk**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.21 g (2.9 mmol, 1.5 eq.) 3-胺基丙-1-醇，之後添加 2.5 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 90°C 加熱 4 小時。使混合物冷卻至室溫，進一步冷卻至 0°C，以 2.5 mL 甲醇稀釋並添加 0.28 g (7.3 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉。於 0°C 攪拌 3 小時後，將混合物以 5 mL 鹽水稀釋，經由 CELITE®過濾，並將濾液以 2 x 80 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.6 g 8-氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcu**)，其不進一步純化直接用於下一步驟。LCMS：*m/z* 實測值 263.4 $[M+H]^+$。

【1144】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物 366 及 367)**



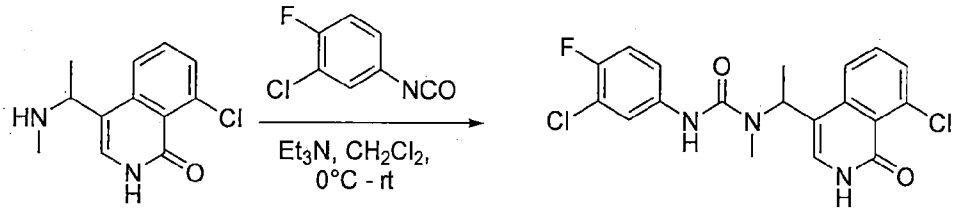
【1145】 以上述相似之方式，自 8-氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcu**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (30 x 250 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1146】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物 I (**化合物 366**) LCMS：*m/z* 實測值 436.1/438.1 $[M+H]^+$, RT = 5.09 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.39 (bs, 1H), 8.78 (bs 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 5.77-5.81 (m, 1H), 5.16 (bs, 1H), 3.11-3.21 (m, 4H) 1.44 (d, 3H), 1.07-1.14 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 1.39 分鐘，管柱：

Chiralcel OZ-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1147】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物 II (**化合物 367**) LCMS：*m/z* 實測值 436.1/438.1 $[M+H]^+$, RT = 5.09 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.39 (bs, 1H), 8.78 (bs 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 5.77-5.81 (m, 1H), 5.16 (bs, 1H), 3.11-3.21 (m, 4H) 1.44 (d, 3H), 1.07-1.14 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 1.89 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1148】 **1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 167 及 168)**



VIIIcv **167 & 168**

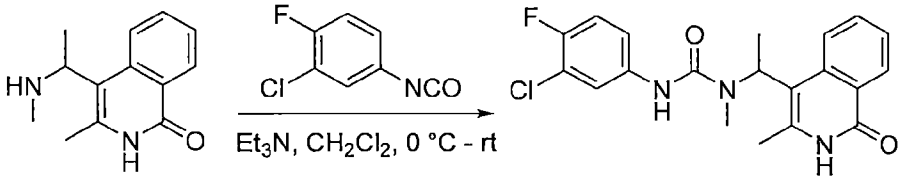
【1149】 以上述相似之方式，自 8-氯-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcv**，衍生自 8-氯異喹啉)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1150】 1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 167**) LCMS：*m/z* 實測值 408.2/410.2 $[M+H]^+$, RT = 7.25 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT =

2.61 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1151】 1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 168**) LCMS：*m/z* 實測值 408.2/410.2 $[M+H]^+$, RT = 7.25 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.77 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1152】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 222 及 223)**



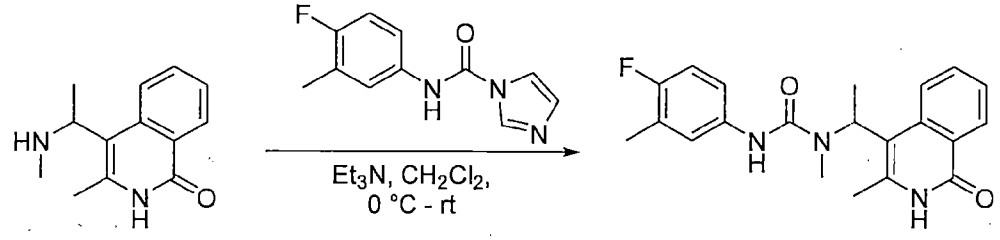
VIIIcw **222, 223**

【1153】 以上述相似之方式，自 3-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcw**，衍生自 3-甲基異喹啉)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1154】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 I (**化合物 222**)。LCMS：*m/z* 實測值 388.2/390.2 $[M+H]^+$, RT = 5.65 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.36 分鐘，管柱：Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【1155】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **223**)。LCMS：*m/z* 實測值 388.2/390.2 $[M+H]^+$, RT = 5.61 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 10.21 分鐘，管柱：Chiralpak IG (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【1156】 **3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 230、236 及 237)**



【1157】 在含 120 mg (0.55 mmol, 1.0 eq.) 3-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcw**)之 5 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.28 g (2.77 mmol, 5.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.24 g (1.11 mmol, 2.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 6 小時。將混合物以 10 mL 水稀釋並以 2 x 20 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以含 70-100%乙酸乙酯之石油醚的線性梯度洗提)，提供 76 mg (0.21 mmol, 37%)外消旋 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 **230**)。LCMS：*m/z* 實測值 366.4 $[M-H]^-$；隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (30 x 250 mm) 5 μ，50% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘。

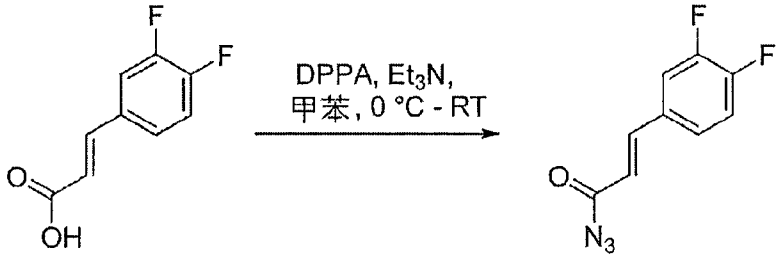
【1158】 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物 I (化合物 **236**)。LCMS：

m/z 實測值 368.4 $[M+H]^+$, RT = 7.26 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (d, 3H), 1.56 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.90 分鐘，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【1159】 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物 II (化合物 **237**)。LCMS：*m/z* 實測值 368.4 $[M+H]^+$, RT = 7.27 分鐘(方法：A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (d, 3H), 1.56 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 9.91 分鐘，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm), 5 μ, 60% CO_2:MeOH，流速= 3.0 mL/分鐘。

【1160】 **合成 6,7-二氟異喹啉-1(2H)-酮(IId)**

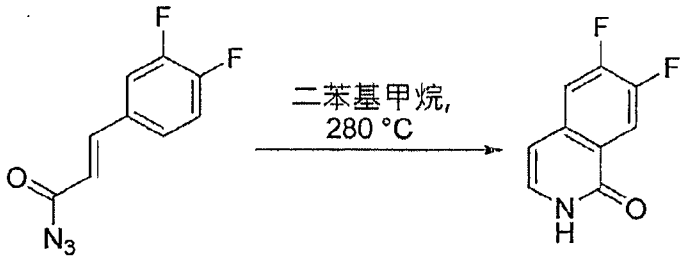
【1161】 **(*E*)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯醯基疊氮化物**



【1162】 在含 20.0 g (108.1 mmol, 1.0 eq.) (E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酸之 100 mL 甲苯溶液中，在氮氣壓下於 0°C 添加 45 mL (324.1 mmol, 3.0 eq.)三乙胺，之後添加 26.8 g (97.8 mmol, 0.9 eq.)二苯基磷氧基疊氮化物，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑，並將產物藉由 MPLC 分離(REVELERIS®二氧化矽管柱；以 10-20% 乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 10.0 g (47.84 mmol, 44%) (E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯醯基疊氮化物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.65 (d, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H),

7.19-7.23 (m, 1H), 6.34 (d, 1H)。

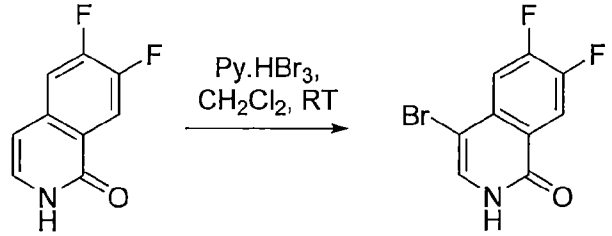
【1163】 **6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IId)**



IId

【1164】 將攪拌中的含 10.0 g (47.8 mmol, 1.0 eq.) (E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯醯基疊氮化物之 50 mL 二苯基甲烷溶液加熱至 100°C 30 分鐘。隨後將溫度增高至 280°C 並持續攪拌 3 小時。使混合物冷卻至室溫並以 200 mL 正庚烷稀釋並再攪拌 30 分鐘。過濾收集固體並以 100 mL 正庚烷研製並在真空下乾燥，提供 6.0 g (33.1 mmol, 69%) 6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IId**)。LCMS：*m/z* 實測值 182.4 $[M+H]^+$, RT = 1.45 分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.11 (bs, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.48 (d, 1H)。

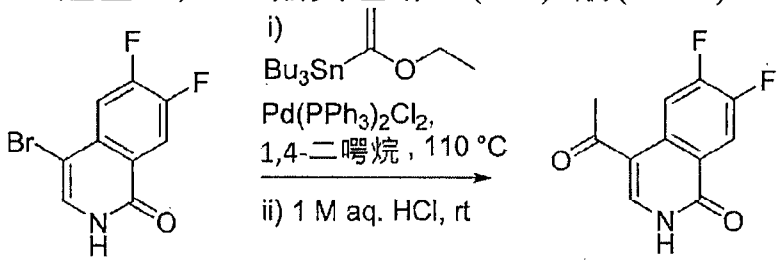
【1165】 **4-溴-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIId)**



IId **IIId**

【1166】 在含3.0 g (16.6 mmol, 1.0 eq.) 6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IId**)之30 mL二氯甲烷溶液中，添加5.3 g (16.6 mmol, 1.0 eq.)三溴化吡啶鎓並將混合物於室溫攪拌4小時。以50 mL飽和碳酸氫鈉溶液終止反應並在真空中去除溶劑，將殘餘物懸浮於80 mL水，並過濾收集固體，以50 mL石油醚洗滌並在真空下乾燥，提供3.5 g (13.5 mmol, 81%) 4-溴-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIId**)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.81 (bs, 1H), 8.11-8.18 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.64 (s, 1H)。

【1167】 **4-乙醯基-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(XXd)**

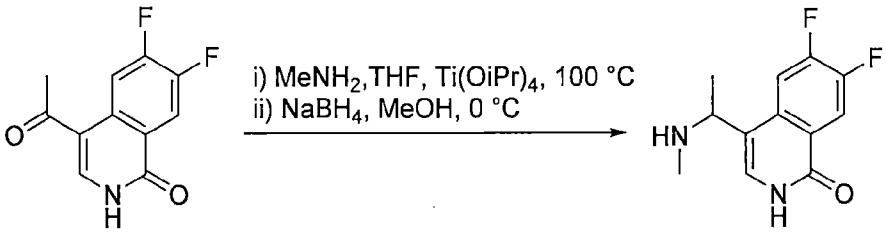


IIId **XXd**

【1168】 在攪拌的含 3.5 g (13.5 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIId**)之 35 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加 12.2 g (33.8 mmol, 2.5 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，將混合物以氮氣掃氣 5 分鐘並添加 0.95 g (1.35 mmol, 0.1 eq.) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$，然後加熱至 110°C 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫並添加 60 mL 1M HCl 水溶液，並持續攪拌額外的 1 小時。然後將反應混合物以 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化並以 3 x 200 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 水、100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC (REVELERIS®二氧化矽管柱純化，以 30-50%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供 1.7 g (7.6 mmol, 56%) 4-乙醯基-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXd**)。LCMS：*m/z* 實測值 224.0 $[M+H]^+$，^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 12.20 (bs, 1H), 8.87-8.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09-8.16 (m, 1H), 2.53 (s, 3H)。

【1169】 將上述反應順序多批次進行，結果一致。

【1170】 **6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIs)**

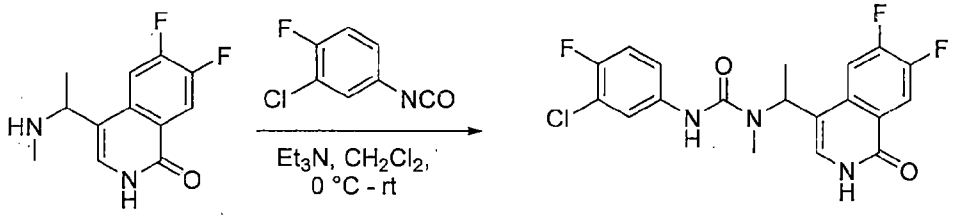


XXd **VIIIs**

【1171】 在含 400 mg (1.8 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXd**)之 4 mL THF 溶液中，添加 4 mL (8.0 mmol, 4.4

eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 4 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 100°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C。隨後以 3 mL 甲醇稀釋，在約 10 分鐘期間批式添加 0.21 g (5.4 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，並持續攪拌 4 小時。反應混合物以 100 mL 水稀釋並以 4 x 60 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.4 g 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)。**LCMS**：*m/z* 實測值 239.0 $[M+H]^+$。

【1172】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 278 及 279)**



VIIIs **278 & 279**

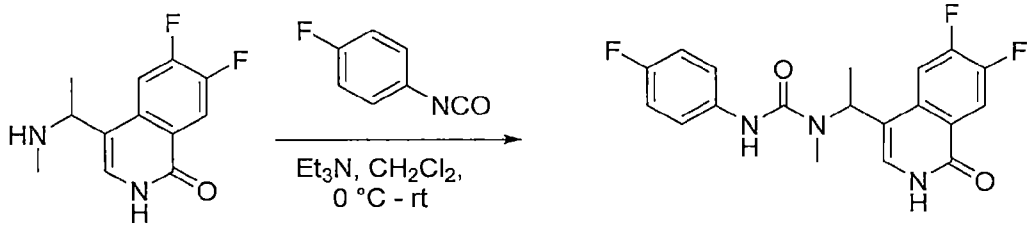
【1173】 在含 400 mg 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)之 4 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 0.7 mL (5.04 mmol)三乙胺，之後添加 0.17 mL (1.0 mmol) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。然後將反應混合物以 100 mL 水稀釋並以 3 x 100 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(REVELERIS® C-18：40 g 管柱，以 10-22% [0.1%甲酸之水]/乙腈之線性梯度洗提)，提供 280 mg (0.68 mmol)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，85% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1174】 (3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 278**)。LCMS：*m/z* 實測值 410.2/412.2 $[M+H]^+$, RT = 4.33 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.48 (s 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.12 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1175】 (3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 279**)。LCMS：*m/z* 實測值 410.2/412.2 $[M+H]^+$, RT = 4.33 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.48 (s 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.64 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1176】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 285 及 286)**



VIIIs **285 & 286**

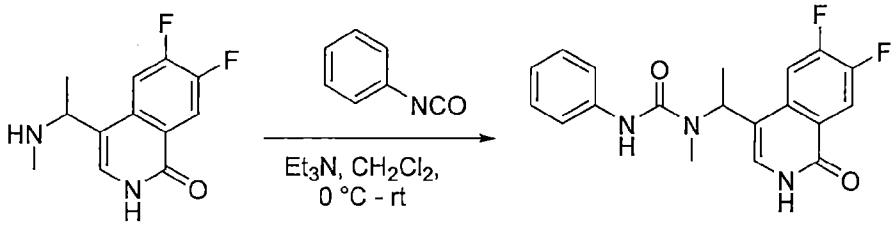
【1177】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，90% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1178】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 285**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.81 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H),

7.75-7.80 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.48 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1179】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **286**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.81 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.11 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1180】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲(化合物 398 及 399)



VIIIs **398 & 399**

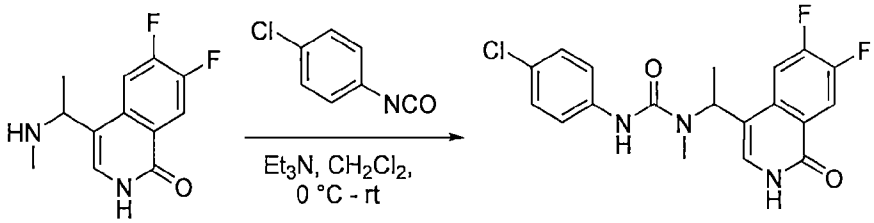
【1181】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及異氰酸苯酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1182】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **398**)。LCMS：*m/z* 實測值 358.3 $[M+H]^+$, RT = 3.53 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.22 (s, 1H),

6.95-6.99 (m, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.89 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1183】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 399**)。LCMS：*m/z* 實測值 358.3 $[M+H]^+$, RT = 3.53 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.60 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1184】 **3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 400 及 401)**



VIIIs **400 & 401**

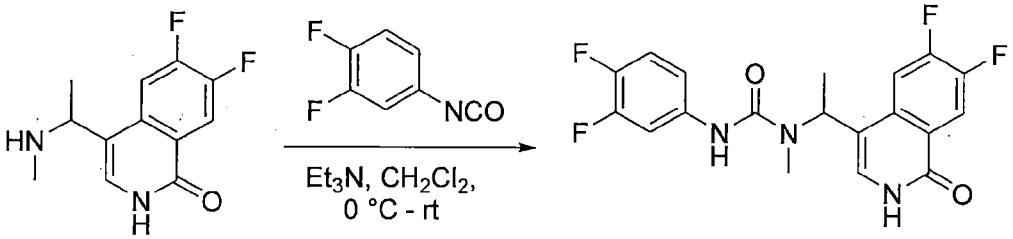
【1185】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 4-氯苯基 異氰酸酯合成外消旋 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1186】 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 400**)。LCMS：*m/z* 實測值 392.1/394.1 $[M+H]^+$, RT = 3.21 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT =

1.95 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1187】 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 401**)。LCMS：*m/z 實測值* 392.1/394.1 $[M+H]^+$, RT = 3.21 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.53 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1188】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲(化合物 408 及 409)**



VIIIs **408 & 409**

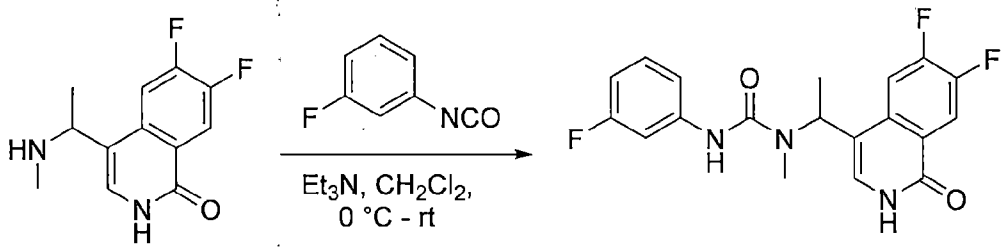
【1189】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 3,4-二氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm, 5 μm) 75% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1190】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 409**)。LCMS：*m/z* 實測值 394.2 $[M+H]^+$, RT = 4.03 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.36 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流

速= 3.0 g/分鐘。

【1191】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **409**)。LCMS：*m/z* 實測值 394.2 $[M+H]^+$, RT = 4.03 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 7.92 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1192】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 410 及 411)**



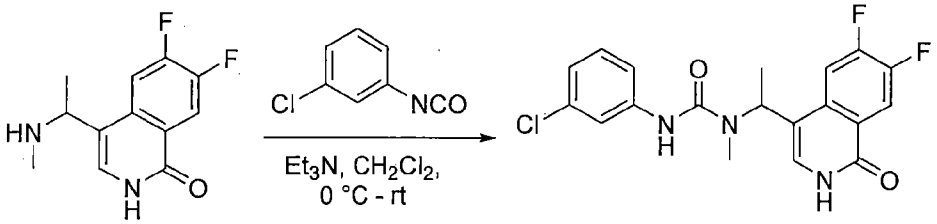
VIIIs **410 & 411**

【1193】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 3-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm, 5 μm) 75% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1194】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **410**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.3 $[M+H]^+$, RT = 3.85 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.65 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.09 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1195】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**Compiund 411**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.3 $[M+H]^+$, RT = 3.84 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.65 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.43 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1196】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲(化合物 412 及 413)**



VIIIs **412 & 413**

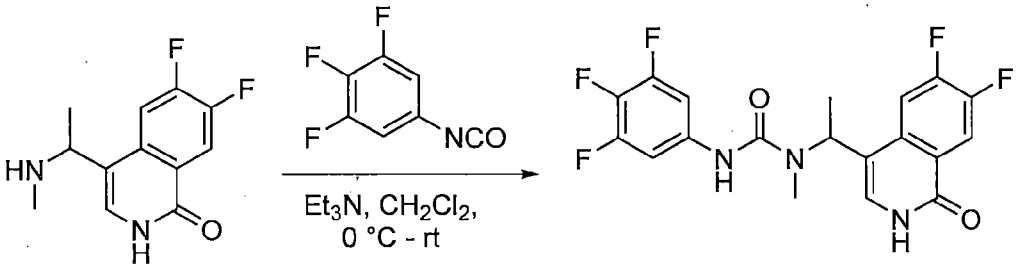
【1197】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 3-氯苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 30 mm, 5 μm) 60% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1198】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **412**)。LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 4.27 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.71 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.95 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1199】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙

基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **413**)。LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 4.27 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.71 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.07 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1200】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-1-甲基脲(化合物 414 及 415)**



VIIIs **414 & 415**

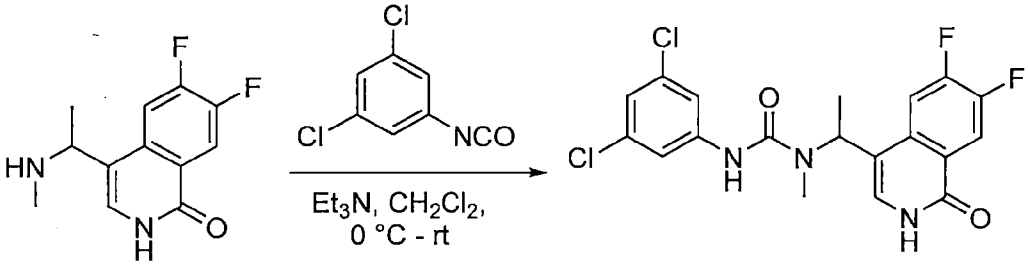
【1201】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 3,4,5-三氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 30 mm, 5 μm) 75% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1202】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **414**)。LCMS：*m/z* 實測值 412.2 $[M+H]^+$, RT = 4.49 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.63 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.45 分鐘，管柱：Chiralpak AD-H, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1203】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙

基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **415**)。LCMS：*m/z* 實測值 412.1 $[M+H]^+$, RT = 4.49 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.63 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.64 分鐘，管柱：Chiralpak AD-H, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1204】 **3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 416 及 417)**



VIIIs **416 & 417**

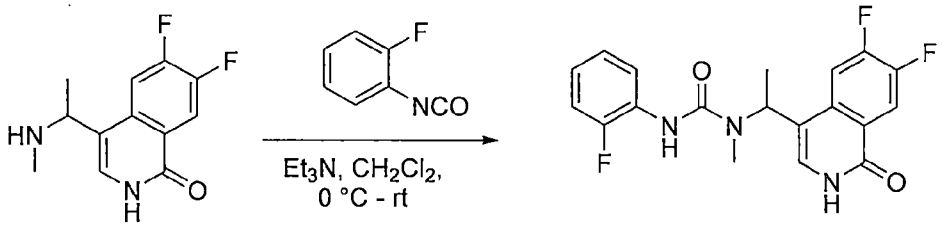
【1205】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 3,5-二氯苯基 異氰酸酯合成外消旋 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 30 mm, 5 μm) 7　0% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1206】 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **416**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.1/428.0/430.0 $[M+H]^+$, RT = 5.05 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.84 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1207】 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異

喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **417**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.1/428.0/430.0 $[M+H]^+$, RT = 5.05 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.11 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1208】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 420 及 421)**



VIIIs **420 & 421**

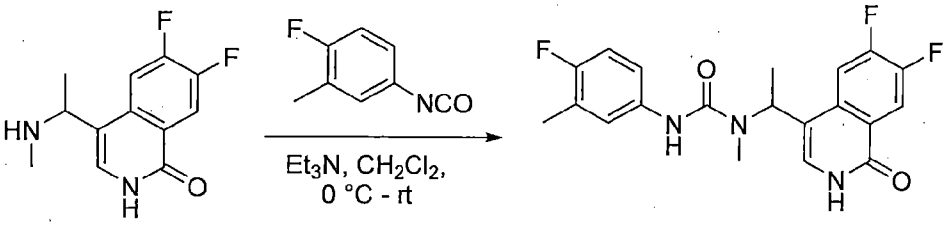
【1209】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 2-氟苯基 異氰酸酯，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲，管柱：Chiralcel OX-H (250 x 30 mm, 5 μm) 75% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1210】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **420**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.50 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.13-7.25 (m, 4H), 5.72-5.77 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.73 分鐘，管柱：Chiralcel OX-H, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1211】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **421**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.50 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.13-7.25 (m, 4H), 5.72-5.77 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.22 分鐘，管柱：Chiralcel OX-H, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1212】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲(化合物 426 及 427)**



VIIIs **426 & 427**

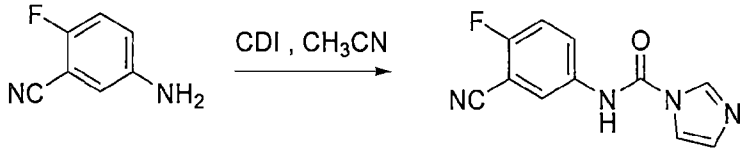
【1213】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 1-氟-4-異氰酸基-2-甲基苯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm, 5 μm) 70% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1214】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 426**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.3 $[M+H]^+$, RT = 4.07 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.60 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.60-5.76 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.09 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1215】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 427**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.3 $[M+H]^+$, RT = 4.07 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.60 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.20

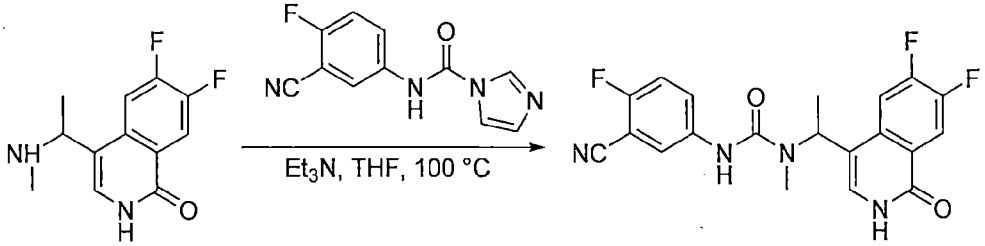
(s, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.60-5.76 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.22 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1216】 ***N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-甲醯胺**



【1217】 在含 0.15 g (1.0 mmol, 1.0 eq.) 5-胺基-2-氟苯甲腈之 5 mL 乙腈溶液中，添加 0.20 g (1.2 mmol, 1.2 eq.) 1,1'-羰基二咪唑，並將混合物於室溫攪拌 4 小時。然後將混合物以 20 mL 水稀釋，過濾收集沉澱固體並在高真空下乾燥，提供 0.22 g *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.33 (s, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H)。

【1218】 **3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 428 及 429)**



VIIIs **428 & 429**

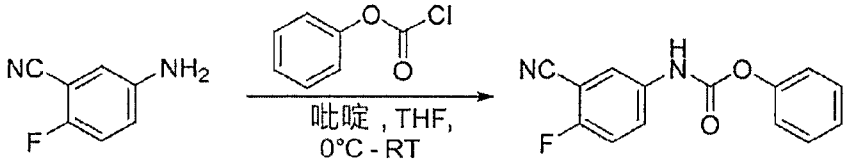
【1219】 在含 0.15 g (0.63 mmol, 1.0 eq.) 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)之 5 mL THF 懸浮液中，在氮氣壓下於密封試管中添加 0.19 g (1.89 mmol, 3.0 eq.)三乙胺，之後添加 0.22 g (0.94 mmol, 1.5 eq.) *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-甲醯胺，並將混合物於 100°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，以 20 mL 水稀釋並以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC 純化(SiO_2，以 15-18% [30%甲醇之二氯甲烷]/二氯甲烷的線性梯度洗

提)，提供 0.11 g (0.27 mmol, 43%)外消旋 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。LCMS：*m/z* 實測值 401.06 $[M+H]^+$。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm, 5 μm) 60% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1220】 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 428**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.2 $[M+H]^+$, RT = 3.81 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 0.88 分鐘，管柱：Chiralpak IG, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1221】 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 429**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.2 $[M+H]^+$, RT = 3.81 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.93 分鐘，管柱：Chiralpak IG, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

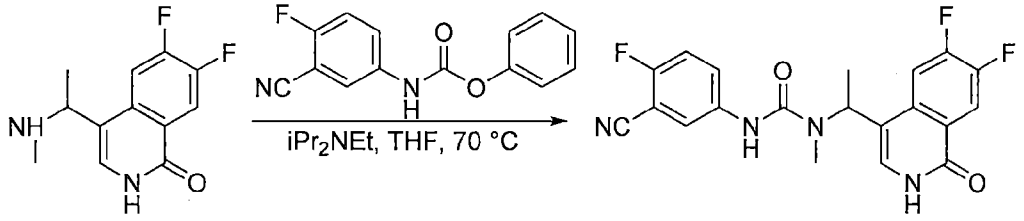
【1222】 **苯基 (3-氰基-4-氟苯基)胺甲酸酯**



【1223】 在含 1.0 g (7.35 mmol, 1.0 eq.) 5-胺基-2-氟苯甲腈之 10 mL THF 溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.85 mL (11.02 mmol, 1.5 eq.)吡啶，之後添加 0.8 mL (6.6 mmol, 0.9 eq.)氯甲酸苯酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。將混合物以 30 mL 水稀釋並以 2 x 100 mL

乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 20 mL 水、20 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 10 mL 水研製，將過濾所產生的固體在高真空下乾燥，提供 1.3 g (5.07 mmol, 68%) (3-氰基-4-氟苯基)胺甲酸苯酯。LCMS：*m/z* 實測值 257.10 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.78-7.82 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.01 (bs, 1H)。

【1224】 **3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 428 及 429)**



VIIIs　　428 & 429

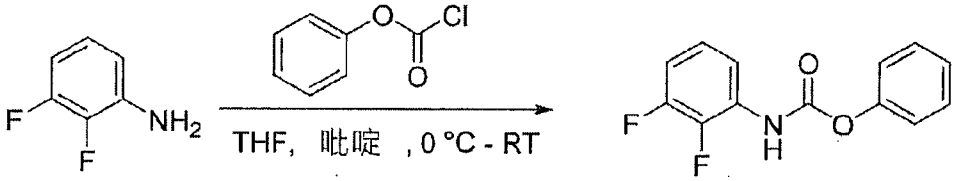
【1225】 在含 0.5 g (2.10 mmol, 1.0 eq.) 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)之 5 mL DMF 溶液中，於室溫添加 0.9 mL (5.25 mmol, 2.5 eq) *N,N*-二異丙基乙胺，之後添加 0.65 g (2.52 mmol, 1.2 eq.) (3-氰基-4-氟苯基)胺甲酸苯酯，將混合物加熱至 70°C 並攪拌 2 小時。將混合物倒入 40 mL 冰冷水中，並過濾收集沉澱固體，以 10 mL 水洗滌並在高真空下乾燥，提供 650 mg (1.6 mmol, 77%) 外消旋 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。LCMS：*m/z* 實測值 401.22 $[M+H]^+$。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，50% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘，提供 0.14 g 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-鏡像異構物 I (化合物 **428**)及 0.14 g 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (化合物 **429**)。

【1226】 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (化合物 **428**)。LCMS：

m/z 實測值 401.2 $[M+H]^+$, RT = 3.81 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 0.88 分鐘，管柱：Chiralpak IG, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1227】 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 429**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.2 $[M+H]^+$, RT = 3.81 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.93 分鐘，管柱：Chiralpak IG, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60.0% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

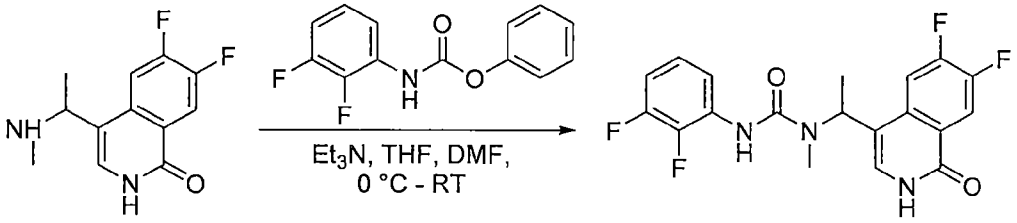
【1228】 **苯基 2,3-二氟苯基胺甲酸酯**



【1229】 在含 0.5 g (3.9 mmol, 1.0 eq.)2,3-二氟苯胺之 5 mL THF 溶液中，於 0°C 添加 1.2 mL (15.5 mmol, 4.0 eq.)吡啶，之後添加 0.53 mL (4.2 mmol, 1.1 eq.)氯甲酸苯酯並將混合物於室溫攪拌 2 小時。然後將混合物以 30 mL 水稀釋並以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC 純化(SiO_2，以含 30%乙酸乙酯之石油醚洗提)，提供 0.38 g (1.5 mmol, 39%) 2,3-二氟苯基胺甲酸苯酯。LCMS：*m/z* 實測值 250.0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.88-7.93 (t, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H)。

【1230】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙**

基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲(化合物 430 及 431)



VIIIs **430 & 431**

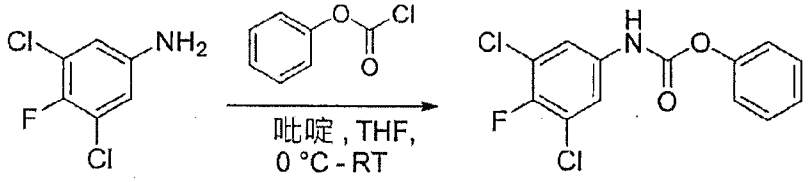
【1231】 在含 0.1 g (0.42 mmol, 1.0 eq.) 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)之 2 mL 2:1 *v/v* THF:DMF 溶液中，於 0°C 添加 0.14 mL (1.05 mmol, 2.5 eq.)三乙胺，之後添加 94 mg (0.37 mmol, 0.9 eq.) 2,3-二氟苯基胺甲酸苯酯，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。在真空中去除溶劑，並將殘餘物藉由 MPLC 純化(SiO_2，以含 8%甲醇之氯甲烷洗提)，提供 60 mg (0.15 mmol, 36%)外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲。LCMS：*m/z* 實測值 394.1 $[M+H]^+$。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm, 5 µm) 85% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1232】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 430**)。LCMS：*m/z* 實測值 394.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.55-7.80 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 4H), 5.73-5.76 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.02 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 5 µm, 85% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1233】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 431**)。LCMS：*m/z* 實測值 394.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.55-7.80 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 4H), 5.73-5.76 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.92 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 5 µm, 85%

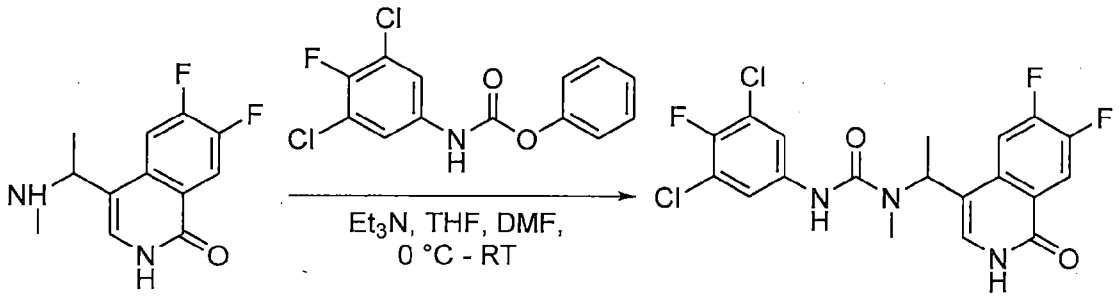
CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1234】 **苯基 3,5-二氯-4-氟苯基胺甲酸酯**



【1235】 在含 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 3,5-二氯-4-氟苯胺之 15 mL THF 溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.8 mL (11.1 mmol, 4.0 eq.) 吡啶，之後添加 0.52 g (3.3 mmol, 1.2 eq.)氯甲酸苯酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。然後將混合物以 100 mL 水稀釋並以 2 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 30 mL 正戊烷研製，過濾並將固體在真空下乾燥，提供 0.45 g (1.5 mmol, 55%) 3,5-二氯-4-氟苯基胺甲酸苯酯。LCMS：*m/z* 實測值 300.3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.47 (d, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 6.88 (bs, 1H)。

【1236】 **3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 438 及 439)**



VIIIs **438 & 439**

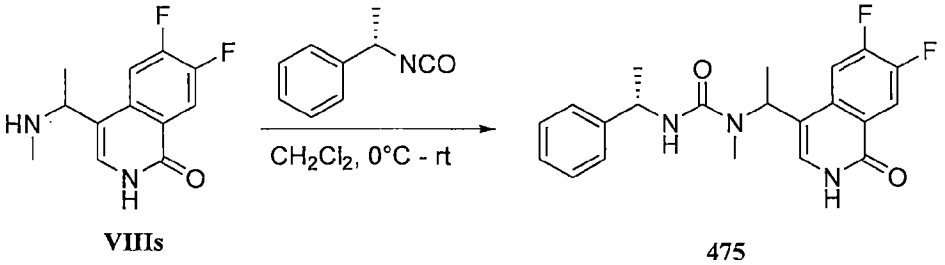
【1237】 在含 100 mg (0.42 mmol, 1.0 eq.) 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)之 6 mL THF 溶液中，於 0°C 添加 0.15 mL (1.4 mmol, 2.5 eq.)三乙胺，之後添加 0.12 g (0.42 mmol, 1.0 eq.) 3,5-二氯-4-氟苯基胺甲酸苯酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。然後將混合物以 20 mL 水稀釋並以 3 x 50 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 30 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中

去除溶劑，將殘餘物以 30 mL 正戊烷研製，提供 130 mg (0.29 mmol, 69%)外消旋 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。LCMS：*m/z* 實測值 443.97 $[M+H]^+$。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)Whelk-01 (250 x 30 mm, 5 μm) 60% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1238】 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 438**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1/448.1, RT = 5.19 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.63 (bs, 1H), 8.60 (bs 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.17 分鐘，管柱：(R,R)Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1239】 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 439**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1/448.1, RT = 5.19 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.63 (bs, 1H), 8.60 (bs 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.84 分鐘，管柱：(R,R)Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1240】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲(化合物 475)**



VIIIs　　475

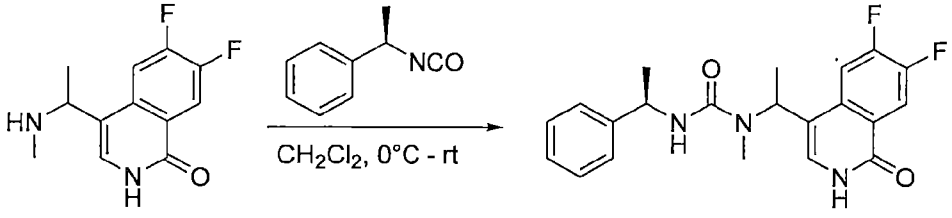
【1241】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)

異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及(S)-(1-異氰酸基乙基)苯合成非鏡像異構的1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離非鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1242】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲– 非鏡像異構物 I (**化合物 475**)。LCMS：*m/z* 實測值 386.3 $[M+H]^+$, RT = 3.71 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.59 (bs, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.57 (bd, 1H), 5.64-5.70 (m, 1H), 4.92-4.99 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.35 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.80 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1243】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲– 非鏡像異構物 II。LCMS：*m/z* 實測值 386.3 $[M+H]^+$, RT = 3.71 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.59 (bs, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.57 (bd, 1H), 5.64-5.70 (m, 1H), 4.92-4.99 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.35 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.05 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1244】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲(化合物 479)**



VIIIs **479**

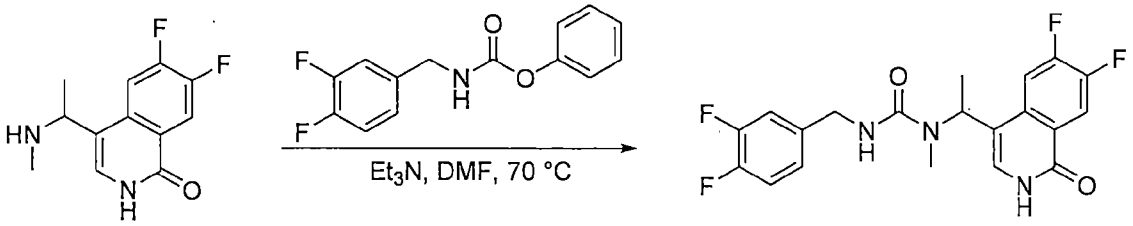
【1245】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)

異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及(S)-(1-異氰酸基乙基)苯合成非鏡像異構的1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離非鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1246】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲– 非鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 386.3 $[M+H]^+$, RT = 3.71 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.57 (bs, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.57 (bd, 1H), 5.65-5.70 (m, 1H), 4.92-4.99 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.35 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.21 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1247】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲– 非鏡像異構物 II (化合物 **479**)。LCMS：*m/z* 實測值 386.3 $[M+H]^+$, RT = 3.80 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.59 (bs, 1H), 8.07-8.12 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.57 (bd, 1H), 5.66-5.71 (m, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.31 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.45 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1248】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲(化合物 476 及 477)**



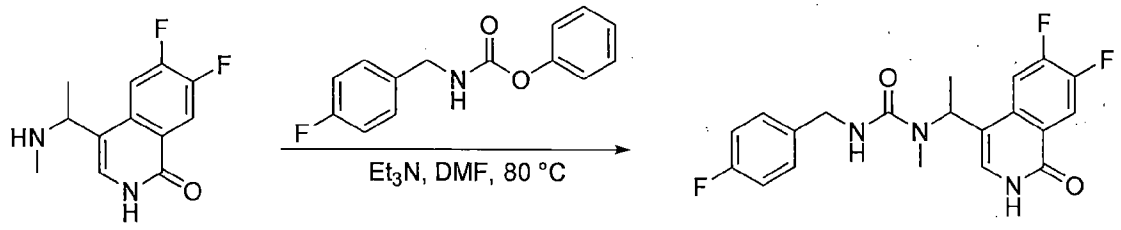
VIIIs **476 & 477**

【1249】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 (3,4-二氟苄基)胺甲酸苯酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1250】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 476**)。LCMS：*m/z* 實測值 408.3 $[M+H]^+$, RT 3.72 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.58 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.03 (bt, 1H), 5.68-5.74 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.47 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1251】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 477**)。LCMS：*m/z* 實測值 408.3 $[M+H]^+$, RT 3.71 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.58 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.03 (bt, 1H), 5.68-5.74 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.13 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1252】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲(化合物 478)**



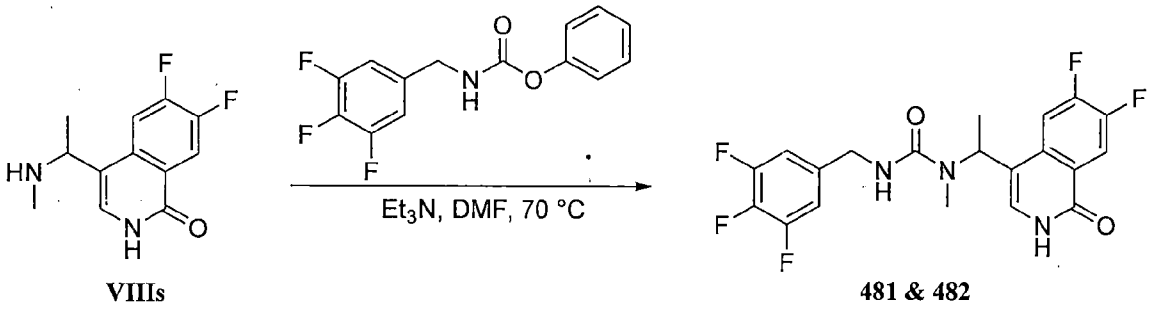
VIIIs **478**

【1253】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及(4-氟苄基)胺甲酸苯酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1254】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 478**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.3 $[M+H]^+$, RT = 3.58 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.58 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.99 (bt, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.71 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘.

【1255】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 479**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.3 $[M+H]^+$, RT = 3.58 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.58 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.99 (bt, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.49 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1256】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲(化合物 481 及 482)**



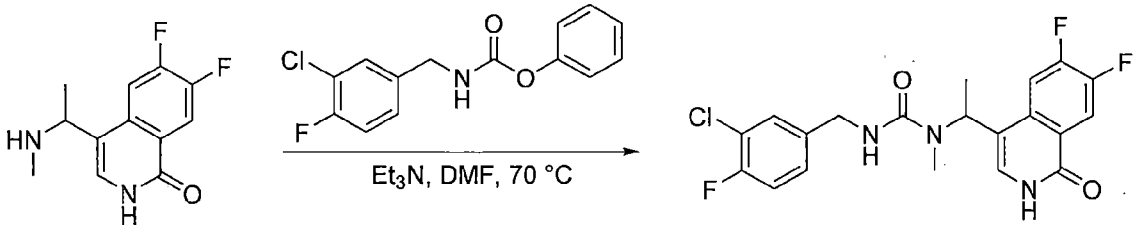
VIIIs **481 & 482**

【1257】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及(3,4,5-三氟苄基)胺甲酸苯酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 60 g/分鐘。

【1258】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲- 鏡像異構物 I (化合物 **481**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.3 $[M+H]^+$, RT = 3.90 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.06 (bt, 1H), 5.68-5.73 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.16 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01, (4.6 x 250 mm) 3.5 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1259】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲- 鏡像異構物 II (化合物 **482**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.3 $[M+H]^+$, RT = 3.91 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.06 (bt, 1H), 5.68-5.73 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.01 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01, (4.6 x 250 mm) 3.5 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1260】 **3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 483 及 484)**



VIIIs　　483 & 484

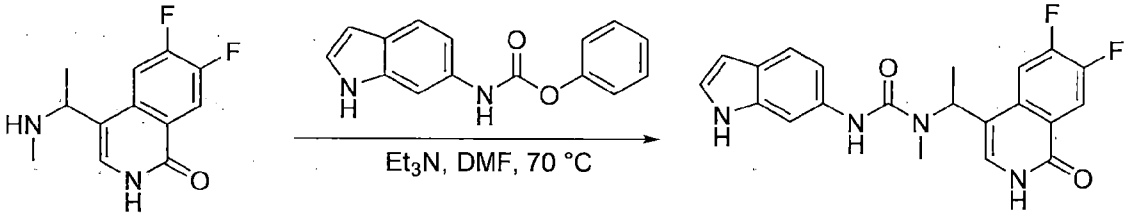
【1261】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 3-氯-4-氟苄基胺甲酸苯酯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 60 g/分鐘。

【1262】 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (化合物 **483**)。LCMS：*m/z* 實測值 424.2/426.2 $[M+H]^+$, RT = 3.99 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (bt, 1H), 5.69-5.74 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.33 分鐘，管柱：(R,R)-Whelk-01, (4.6 x 250 mm) 3.5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1263】 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (化合物 **484**)。LCMS：*m/z* 實測值 424.2/426.2 $[M+H]^+$, RT = 3.99 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (bt, 1H), 5.69-5.74 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.00 分鐘，

管柱：(R,R)-Whelk-01, (4.6 x 250 mm) 3.5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1264】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1*H*-吲哚-6-基)-1-甲基脲(化合物 485 及 486)**



VIIIs **485 & 486**

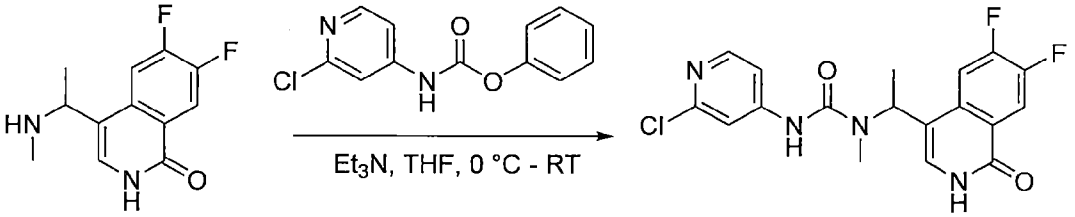
【1265】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 1*H*-吲哚-6-基胺甲酸苯酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1*H*-吲哚-6-基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，50% CO_2/MeOH，流速 60 g/分鐘。

【1266】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1*H*-吲哚-6-基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (化合物 **485**)。LCMS：*m/z* 實測值 397.3 $[M+H]^+$, RT = 3.37 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 6.33 (bs, 1H), 5.81-5.86 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.30 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1267】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1*H*-吲哚-6-基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (化合物 **486**)。LCMS：*m/z* 實測值 397.3 $[M+H]^+$, RT = 3.37 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 6.33 (bs, 1H), 5.81-5.86 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.21 分鐘，管柱：Chiralpak

IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1268】 **3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 418 及 419)**



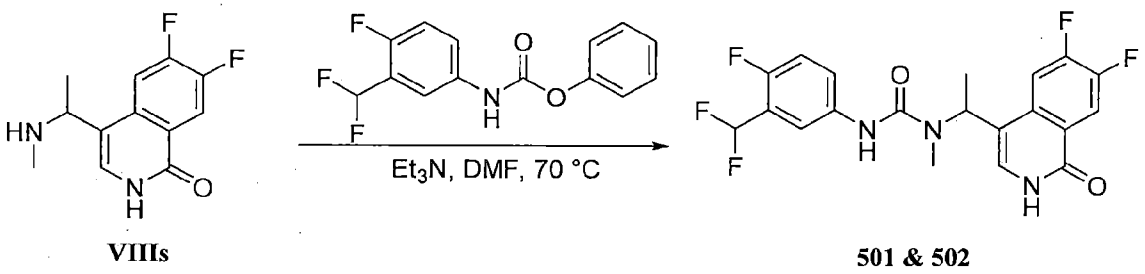
VIIIs **418 & 419**

【1269】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 2-氯吡啶-4-基胺甲酸苯酯合成外消旋 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，50% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1270】 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (化合物 **418**)。LCMS：*m/z* 實測值 393.2/395.2 $[M+H]^+$, RT = 3.22 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.60 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.73-7.74 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.44 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.82 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1271】 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (化合物 **419**)。LCMS：*m/z* 實測值 393.2/395.2 $[M+H]^+$, RT = 3.22 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.60 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.73-7.74 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.44 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.06 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1272】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 501 及 502)**



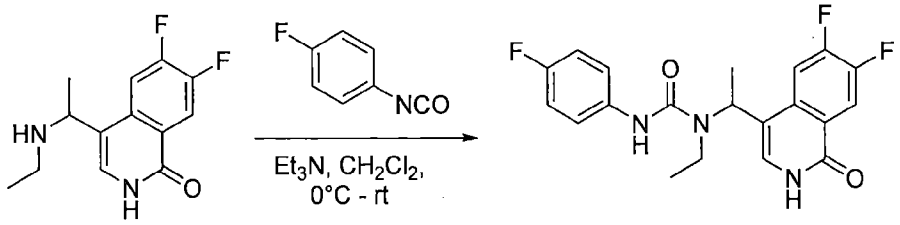
【1273】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**)及 3-(二氟甲基)-4-氟苯基胺甲酸酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1274】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 501**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.2 $[M+H]^+$, RT = 4.07 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.06-7.34 (m, 3H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.03 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1275】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 502**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.2 $[M+H]^+$, RT = 4.07 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.06-7.34 (m, 3H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.86 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1276】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙**

基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲(化合物 402 及 403)



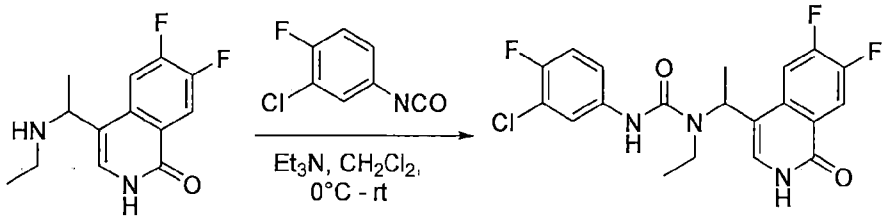
VIIIt　　402 & 403

【1277】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIt**)及 4-氟異氰酸苯酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1;2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，85% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1278】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲– 鏡像異構物 I (化合物 **402**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.3 $[M+H]^+$, RT = 3.86 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 5.79-5.83 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.47 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1279】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲– 鏡像異構物 II (化合物 **403**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.3 $[M+H]^+$, RT = 3.86 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 5.79-5.83 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 6.72 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1280】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲(化合物 406 及 407)**



VIIIt **406 & 407**

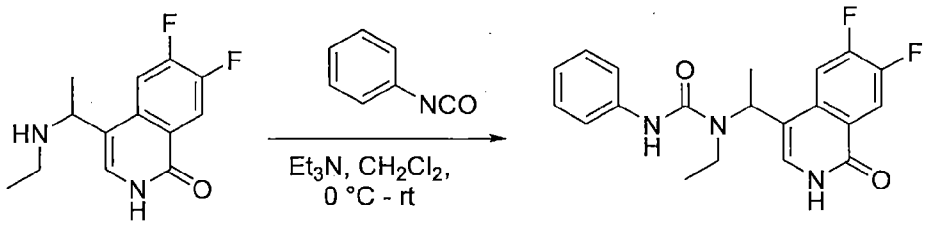
【1281】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIt**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1282】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 406**)。LCMS：*m/z* 實測值 424.2/426.2 $[M+H]^+$, RT = 4.53 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.68 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 5.78-5.81 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.06-3.18 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.74 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1283】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 407**)。LCMS：*m/z* 實測值 424.2/426.2 $[M+H]^+$, RT = 4.53 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.68 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 5.78-5.81 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.06-3.18 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.33 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1284】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙**

基)-1-乙基-3-苯基脲(化合物 404 及 405)



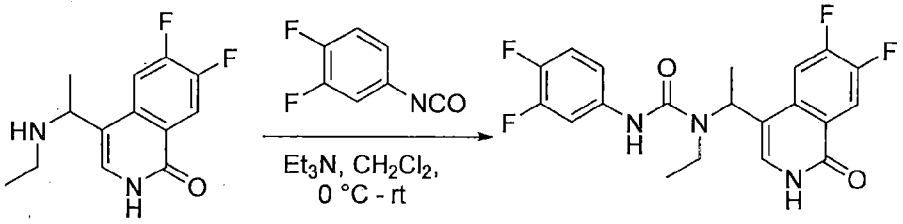
VIIIt　　404 & 405

【1285】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIt**)及異氰酸苯酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R, R) Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，60% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1286】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 404**)。LCMS：*m/z* 實測值 372.3 $[M+H]^+$, RT = 3.74 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 6.96-7.00 (m, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 0.68 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.48 分鐘，管柱：(R, R) Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1287】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲 – 鏡像異構物 II (**化合物 405**)。LCMS：*m/z* 實測值 372.3 $[M+H]^+$, RT = 3.74 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.61 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 6.96-7.00 (m, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 0.68 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.44 分鐘，管柱：(R, R) Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1288】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲(化合物 422 及 423)**



VIIIt **422 & 423**

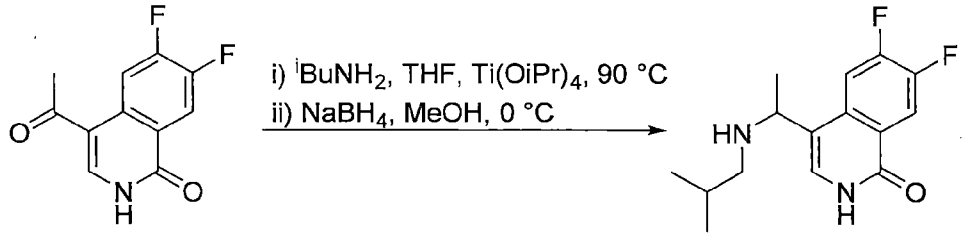
【1289】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIt**)及 3,4-二氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1290】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 422**)。LCMS：*m/z* 實測值 408.2 $[M+H]^+$, RT = 4.26 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.68 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 3H), 5.77-5.83 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.07 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1291】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 423**)。LCMS：*m/z* 實測值 408.2 $[M+H]^+$, RT = 4.26 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.68 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 3H), 5.77-5.83 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.02 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1292】 **6,7-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮**

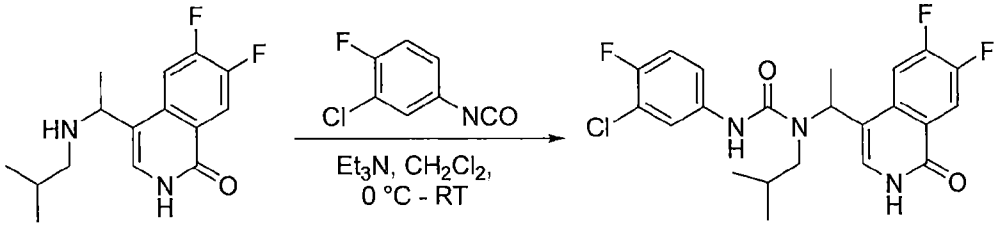
(VIIIu)



XXd **VIIIu**

【1293】 在含 0.4 g (1.8 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXd**)之 4 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.34 mL (3.58 mmol, 2.0 eq.)異丁基胺，之後添加 4 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物至室溫並進一步冷卻至 0°C，之後以 3 mL 甲醇稀釋，在約 10 分鐘期間批式添加 0.20 g (5.4 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，並持續攪拌 4 小時。將反應混合物以 40 mL 水稀釋並以 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中去除溶劑，提供 420 mg 6,7-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIu**)。LCMS：*m/z* 實測值 281.10 $[M+H]^+$。

【1294】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲(化合物 280 及 281)**



VIIIu **280 & 281**

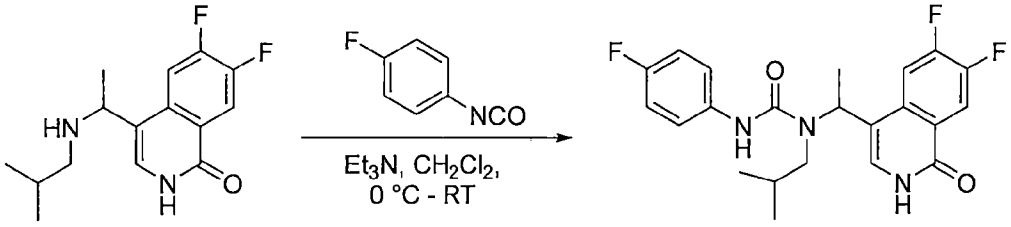
【1295】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIu**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，90% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1296】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **280**)。LCMS：

m/z 實測值 452.1/454.1 $[M+H]^+$, RT = 5.15 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.68 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.78-5.81 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.33-1.40 (m, 1H), 0.63 (d, 3H), 0.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 6.33 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1297】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **281**)。LCMS：*m/z* 實測值 452.1/454.1 $[M+H]^+$, RT = 5.19 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.68 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.78-5.81 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.33-1.40 (m, 1H), 0.63 (d, 3H), 0.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 9.10 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1298】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲(化合物 287 及 288)**



VIIIu **287 & 288**

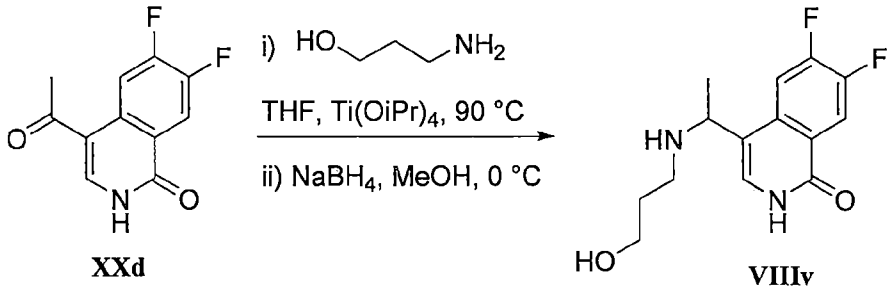
【1299】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIu**)及 4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ, 85% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1300】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙

基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 287**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.2 $[M+H]^+$, RT = 4.59 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 5.79-5.83 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.33-1.39 (m, 1H), 0.64 (d, 3H), 0.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.36 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1301】 1-(1-((6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 288**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.2 $[M+H]^+$, RT = 4.59 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 5.79-5.83 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.33-1.39 (m, 1H), 0.64 (d, 3H), 0.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 7.60 分鐘，管柱：Lux Cellulose-2, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

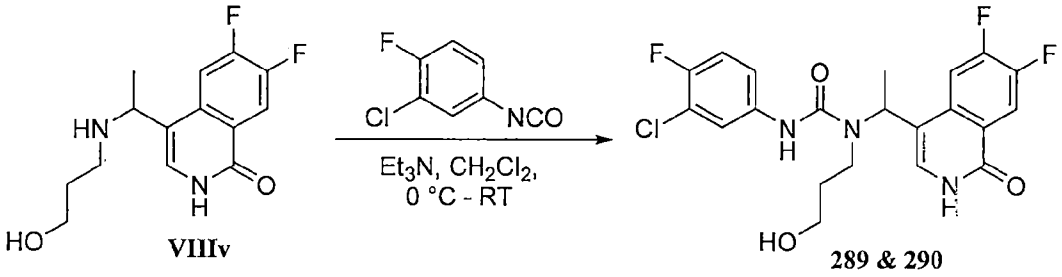
【1302】 **6,7-二氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIv)**



【1303】 在含 0.8 mg (3.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXd**)之 8 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.81 g (10.8 mmol, 3.0 eq.) 3-胺基丙-1-醇，之後添加 8 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，之後以 4 mL 甲醇稀釋，在約 10 分鐘期間批式添加 0.40 g (10.8

mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，並持續 4 小時攪拌。反應混合物以 100 mL 水稀釋並經由 CELITE®過濾，濾墊以 50 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 1.0 g 6,7-二氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIv**)。LCMS：*m/z* 實測值 283.0 $[M+H]^+$。

【1304】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物 289 及 290)**



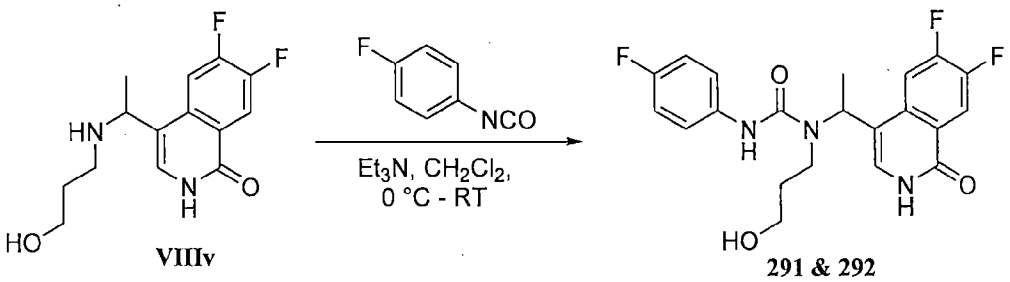
【1305】 在含 0.5 g 6,7-二氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIv**)之 5 mL 二氯甲烷溶液中，添加 0.54 mg (5.31 mmol)三乙胺，之後添加 0.18 g (1.06 mmol) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯並將混合物於室溫攪拌 4 小時。過濾收集所產生之沉澱，以 10 mL 水洗滌並在真空下乾燥，然後將固體以 5 mL 二乙醚及 20 mL 正戊烷研製，並在高真空下乾燥，提供 0.4 g (0.88 mmol)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-001 (250 x 30 mm) 5 μ，60% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1306】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物 I (化合物 **289**)。LCMS：*m/z* 實測值 454.1/456.1 $[M+H]^+$, RT = 4.37 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.63 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 3.12-3.21 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.13-1.24 (m, 2H)；掌性分析 SFC：

RT = 6.00 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-001, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1307】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物 II (**化合物 290**)。LCMS：*m/z* 實測值 454.1/456.1 $[M+H]^+$, RT = 4.37 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.63 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 3.12-3.21 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.13-1.24 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 8.82 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-001, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1308】 **1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物 291 及 292)**



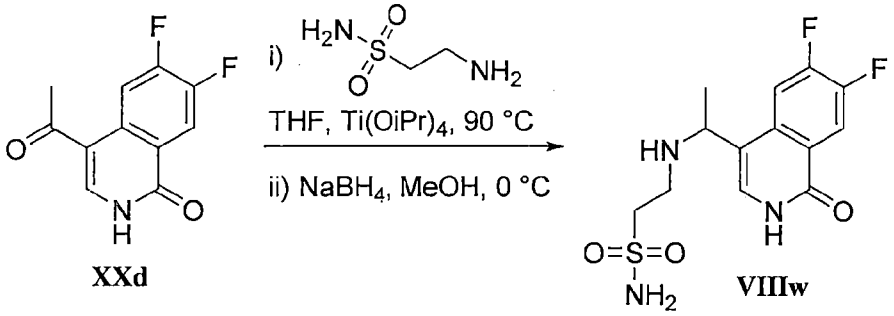
【1309】 以上述相似之方式，自 6,7-二氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIv**)及 4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Celulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 60 g/分鐘。

【1310】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物 I (**化合物 291**)。LCMS：*m/z* 實測值 420.1 $[M+H]^+$, RT = 3.71 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 5.78-5.84 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 3.11-3.22 (m, 4H), 1.45 (d,

3H), 1.14-1.24 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 7.72 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-001, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1311】 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基) 脲– 鏡像異構物 II (**化合物 292**)。LCMS：*m/z* 實測值 420.1 $[M+H]^+$, RT = 3.71 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 5.78-5.84 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 3.11-3.22 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.14-1.24 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 11.79 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-001, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

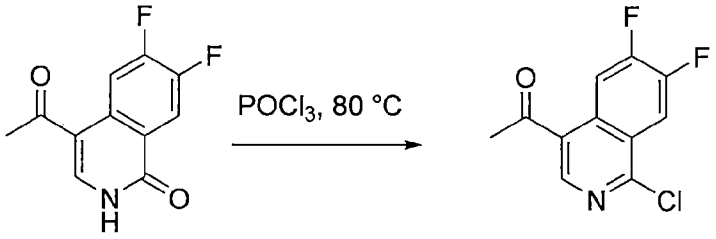
【1312】 **2-((1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(VIIIw)**



【1313】 在含 0.5 g (2.2 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXd**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.42 mg (3.4 mmol, 1.5 eq.) 2-胺基乙烷磺醯胺，之後添加 5 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C。之後以 5 mL 甲醇稀釋，在約 10 分鐘期間批式添加 0.17 g (4.48 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉並持續攪拌 2 小時。反應混合物以 5 mL 鹽水及 100 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷稀釋，並將混合物經由 CELITE®過濾，濾墊以 40 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷洗滌並分離各層，乾燥(Na_2SO_4)有機相，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由 MPLC 純化(SiO_2，以 10-20%

甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 150 mg 2-((1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIw**)。LCMS：*m/z* 實測值 332.4 $[M+H]^+$。

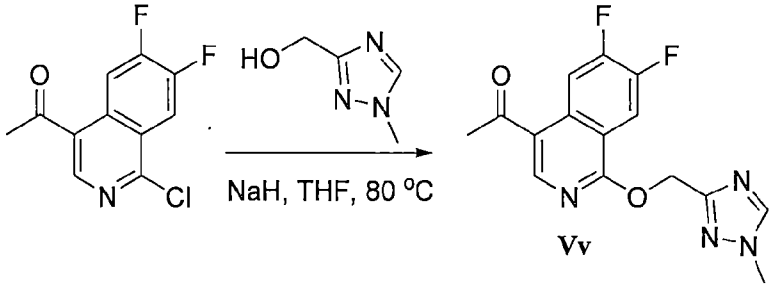
【1314】 **1-(1-氯-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙酮**



XXd

【1315】 將含 1.0 g (4.48 mmol, 1.0 eq) 4-乙醯基-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXd**)之 10 mL 氧氯化磷溶液於 80°C 加熱 4 小時。使混合物冷卻至室溫並倒入 200 mL 冰冷水中，過濾收集沉澱固體並以 20 mL 冷水洗滌，之後以 20 mL 二乙醚洗滌，然後在高真空下乾燥，提供 0.8 g (3.32 mmol, 86%) 1-(1-氯-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙酮。LCMS：*m/z* 實測值 242.0/244.0 $[M+H]^+$。

【1316】 **1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙酮 (Vv)**

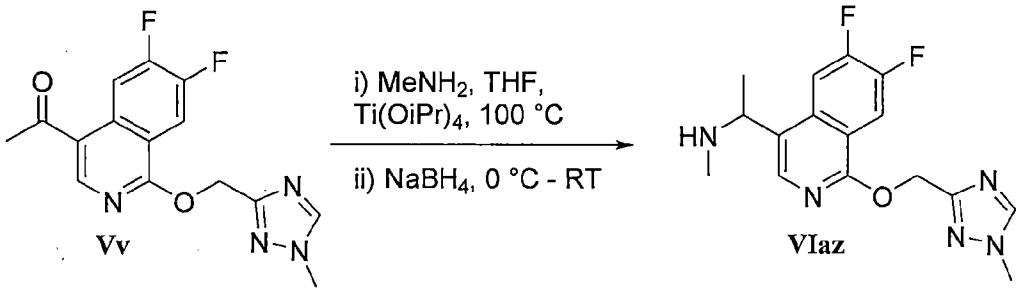


Vv

【1317】 在含 0.56 g (4.97 mmol, 1.5 eq.) (1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲醇之 10 mL THF 溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.20 g (4.97 mmol, 1.5 eq.) 60%氫化鈉之礦物油懸浮液，將混合物於 0°C 攪拌 20 分鐘，並添加含 0.8 g (3.31 mmol, 1.0 eq) 1-(1-氯-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙酮之 2 mL THF 溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。然後以 20 mL 冰冷水終止反應並以 3 x 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 40 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中

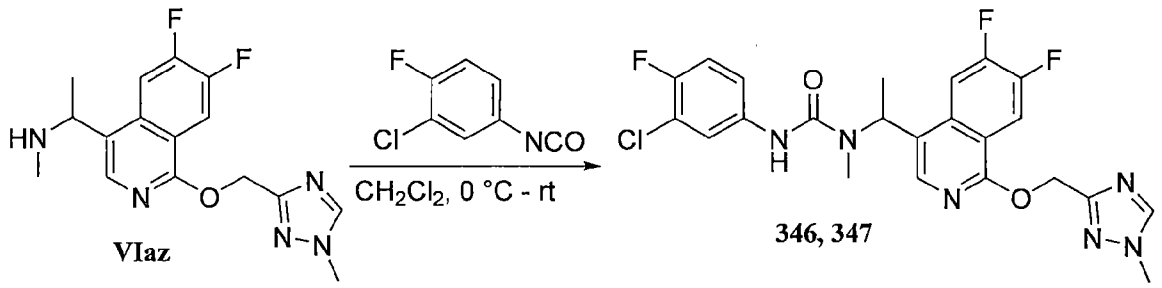
去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(REVELERIS® SiO_2 管柱，以 0-6% 甲醇/二氯甲烷之線性梯度洗提)，提供 0.32 g (1.01 mmol, 30%) 1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙酮(**Vv**)。LCMS：*m/z* 實測值 319.2 $[M+H]^+$, RT = 2.13 分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8-87-8.93 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07-8.12 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

【1318】 **1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙胺(VIaz)**



【1319】 在含 0.1 g (0.31 mmol, 1.0 eq.) 1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙酮(**Vv**)之 2 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 1.0 mL (2.0 mmol, 6.5 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 1 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 100°C 加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.024 g (0.63 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 10 mL 水終止反應並經由 CELITE®過濾，濾墊以 10 mL 含 20%甲醇之二氯甲烷洗滌，並將濾液以 3 x 50 mL 含 20%甲醇之二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.15 g 粗製 1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)-*N*-甲基乙胺(**VIaz**)。LCMS：*m/z* 實測值 334.1 $[M+H]^+$, RT = 1.23 分鐘。

【1320】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基) 異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 346 及 347)**

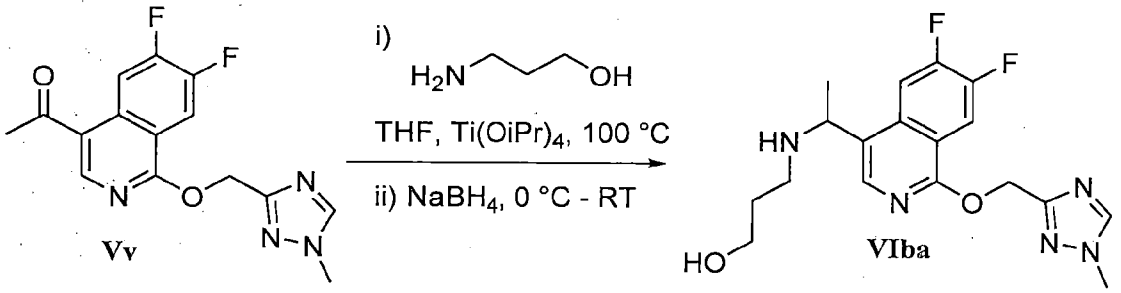


【1321】以上述相似之方式，自 1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)-N-甲基乙胺(**VIaz**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1322】3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物 I (化合物 **346**)。LCMS：*m/z* 實測值 505.2/507.2 $[M+H]^+$, RT = 5.05 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.50 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.04-6.09 (m, 1H), 5.52-5.59 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.58 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.45 分鐘，Chiralpak IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 mL/分鐘。

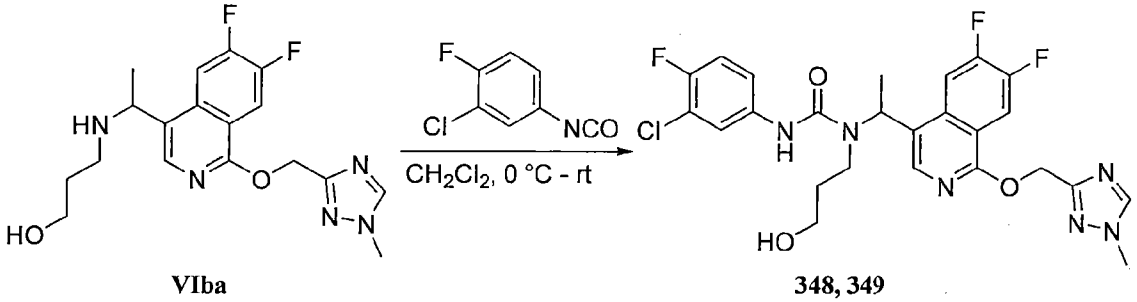
【1323】3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物 II (化合物 **347**)。LCMS：*m/z* 實測值 505.2/507.2 $[M+H]^+$, RT = 5.05 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.50 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.04-6.09 (m, 1H), 5.52-5.59 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.58 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.62 分鐘，Chiralpak IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 mL/分鐘。

【1324】 **3-((1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)胺基)丙-1-醇 (VIba)**



【1325】 在含 0.2 g (0.63 mmol, 1.0 eq.) 1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙酮(**Vv**)之 2 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加 0.07 g (0.94 mmol, 1.5 eq.) 3-胺基丙-1-醇，之後添加 2 mL 異丙醇鈦並將混合物於 100°C 加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至 0°C，將混合物以 2 mL 甲醇稀釋並添加 0.05 g (1.25 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。藉由添加 5 mL 水及 20 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷終止反應，並經由 CELITE®過濾，濾墊以 20 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷洗滌並分離各層，乾燥(Na_2SO_4)有機相，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.2 g 粗製 3-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基胺基)丙-1-醇(**VIba**)。LCMS：*m/z* 實測值 378.3 $[M+H]^+$。

【1326】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物 348 及 349)**



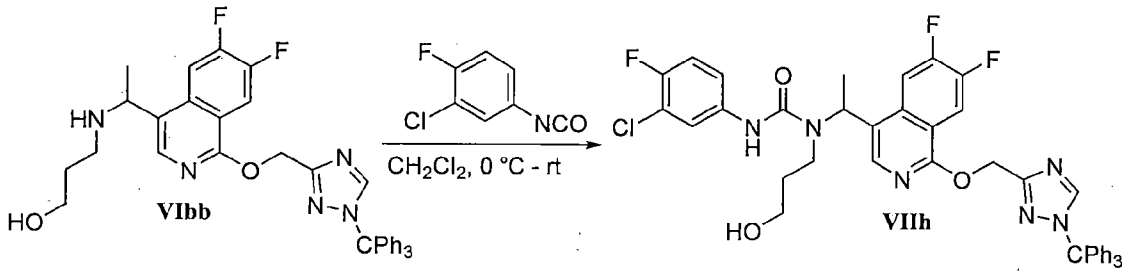
【1327】 以上述相似之方式，自 3-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基胺基)丙-1-醇(**VIba**)

及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (30 x 250 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1328】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲-鏡像異構物 I (**化合物 348**)。LCMS：*m/z* 實測值 549.2/515.3 $[M+H]^+$, RT = 4.91 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-8.05 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.08-6.10 (m, 1H), 5.50-5.60 (m, 2H), 5.02 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13-3.17 (m, 4H), 1.60 (d, 3H), 1.01-1.06 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 3.83 分鐘，Chiralpak IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 mL/分鐘。

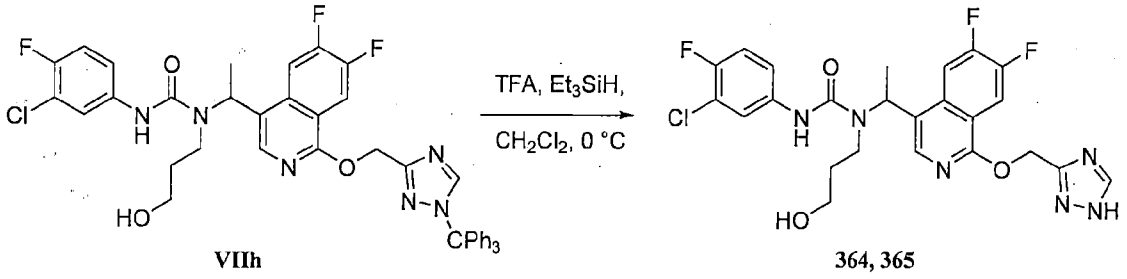
【1329】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲-鏡像異構物 II (**化合物 349**)。LCMS：*m/z* 實測值 549.2/515.3 $[M+H]^+$, RT = 4.91 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-8.05 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.08-6.10 (m, 1H), 5.50-5.60 (m, 2H), 5.02 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13-3.17 (m, 4H), 1.60 (d, 3H), 1.01-1.06 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 6.06 分鐘，Chiralpak IC-3 (150 x 4.6 mm), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 mL/分鐘。

【1330】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 (VIIh)**



【1331】 以上述相似之方式，自 3-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基胺基)丙-1-醇(**VIbb**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲(**VIIh**)。LCMS：*m/z* 實測值 777.5/779.5 $[M+H]^+$。

【1332】 **1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物 364 及 365)**



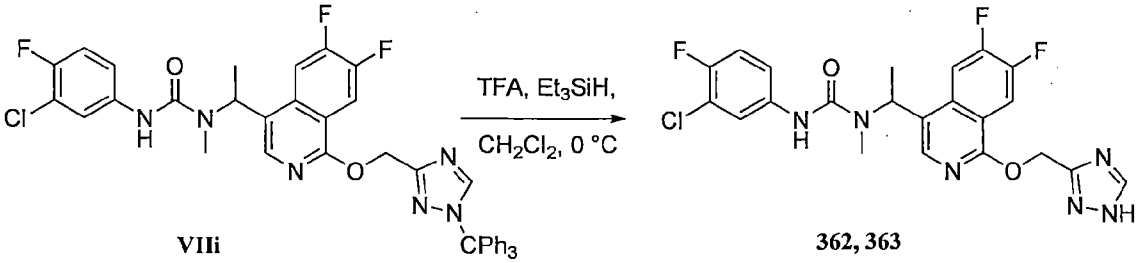
【1333】 在含 0.6 g (0.77 mmol, 1.0 eq.) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲(**VIIh**)之 6 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 0.09 g (0.77 mmol, 1.0 eq.)三氟乙酸，之後添加 0.27 g (2.32 mmol, 3.0 eq.)三乙基矽烷，並將混合物於 0°C 攪拌 2 小時。將混合物以 3 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化至 pH~9 並以 3 x 50 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 60 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以含 0-5%甲醇之二氯甲烷的線性梯度洗提)，提供 0.3 g (0.56 mmol, 72%)外消旋 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲。LCMS：*m/z* 實測值 535.1/537.1 $[M+H]^+$。隨後藉由 SFC 分離鏡像異構物，管柱：

(R,R)-Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，60% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1334】 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲：鏡像異構物 I (化合物 **364**)。LCMS：*m/z* 實測值 535.3/537.3 $[M+H]^+$, RT = 4.66 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.06 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H), 7.93-7.98 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.08-6.10 (m, 1H), 5.59-5.68 (m, 2H), 5.02 (bs, 1H), 3.09-3.16 (m, 4H), 1.61 (d, 3H), 1.01-1.10 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 2.20 分鐘，(R,R)-Whelk-01 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 4.0 mL/分鐘。

【1335】 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲：鏡像異構物 II (化合物 **365**)。LCMS：*m/z* 實測值 535.3/537.3 $[M+H]^+$, RT = 4.66 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.06 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H), 7.93-7.98 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.08-6.10 (m, 1H), 5.59-5.68 (m, 2H), 5.02 (bs, 1H), 3.09-3.16 (m, 4H), 1.61 (d, 3H), 1.01-1.10 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 3.78 分鐘，(R,R)-Whelk-01 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 4.0 mL/分鐘。

【1336】 **1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 362 及 363)**



VIIi　　362, 363

【1337】 以上述相似之方式，自 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙

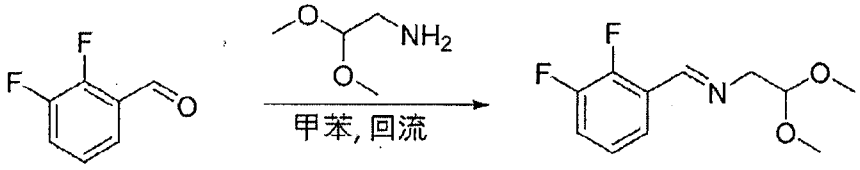
基)-1-甲基脲(**VIIi**)及三氟乙酸/三乙基矽烷合成外消旋1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速90 g/分鐘。

【1338】 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物 I (**化合物362**)。LCMS：*m/z* 實測值 491.2/493.2 $[M+H]^+$, RT = 4.77 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.0 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.04-6.10 (m, 1H), 5.60-5.67 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.58 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.84 分鐘，(R,R)-Whelk-01 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ, 70% CO_2:MeOH, 流速= 4.0 mL/分鐘。

【1339】 1-(1-(1-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物 II (**化合物363**)。LCMS：*m/z* 實測值 491.2/493.2 $[M+H]^+$, RT = 4.77 分鐘(方法：A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.0 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.04-6.10 (m, 1H), 5.60-5.67 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.58 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 5.70 分鐘，(R,R)-Whelk-01 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ, 70% CO_2:MeOH, 流速= 4.0 mL/分鐘。

【1340】 **合成6,7-二氟異喹啉-1(2H)-酮(IIf)**

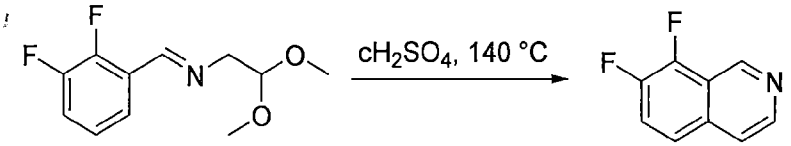
【1341】 **1-(2,3-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)甲胺**



【1342】 於配備Dean-Stark收集器之設備中，在含25.0 g (176.1

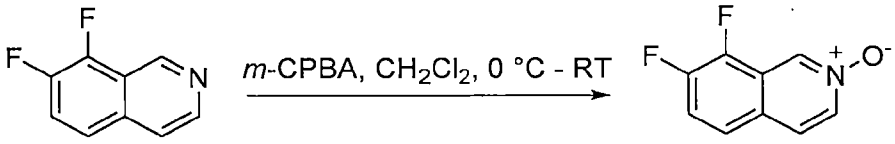
mmol, 1.0 eq.)2,3-二氟苯甲醛之 200 mL 甲苯溶液中，添加 18.5 g (176.1 mmol, 1.0 eq.) 2,2-二甲氧基乙胺，並將混合物加熱至共沸回流 16 小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，提供 35 g 粗製(E)-1-(2,3-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)甲亞胺，其無需進一步純化即可使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.57 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 4.69 (t, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.43 (s, 6H)。

【1343】 **7,8-二氟異喹啉**



【1344】 將含 35.0 g (152.8 mmol, 1.0 eq.) (E)-1-(2,3-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)甲亞胺及 250 mL 冷的濃 H_2SO_4 之混合物於 140°C 攪拌 30 分鐘。使混合物冷卻至室溫並緩慢倒入 600 mL 冰冷水，然後將混合物經由 CELITE®過濾並將濾墊以 100 mL 水洗滌，濾液以 2 x 500 mL 二氯甲烷洗滌，並將水層以 500 mL 10 M 氫氧化鈉水溶液鹼化，並以 3 x 500 mL 二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，提供 5.0 g (30.30 mmol, 17%) 7,8-二氟異喹啉。LCMS：*m/z* 實測值 166.0 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.51 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.89-7.97 (m, 3H)。

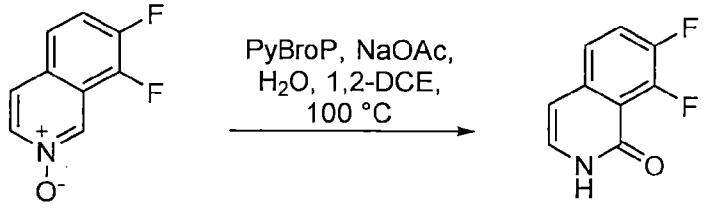
【1345】 **7,8-二氟異喹啉 2-氧化物**



【1346】 在攪拌中的含 5.0 g (30.3 mmol, 1.0 eq.) 7,8-二氟異喹啉之 100 mL 二氯甲烷溶液中，在約 15 分鐘期間於 0°C 批式添加 10.4 g (60.6 mmol, 2.0 eq.) *m*-氯過氧苯甲酸，使混合物溫熱至室溫並攪拌 7 小時。將反應混合物再冷卻至 0°C，並藉由添加 200 mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，然後以 3 x 200 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中

去除溶劑。將殘餘物以 2 x 100 mL 正戊烷研製，過濾，並在高真空下乾燥，提供 4.5 g (24.8 mmol, 90%) 7,8-二氟異喹啉 2-氧化物。LCMS：*m/z* 實測值 181.9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.89 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H)。

【1347】 **7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIf)**

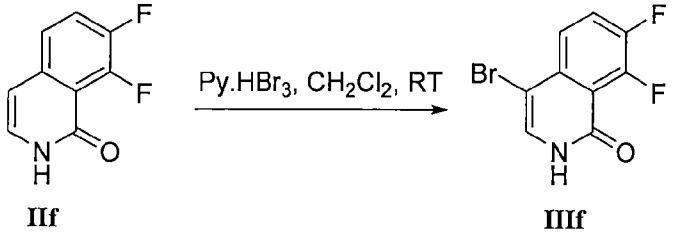


IIf

【1348】 在含 2.5 g (13.8 mmol, 1.0 eq.) 7,8-二氟異喹啉 2-氧化物之 25 mL1,2-二氯乙懸浮液中，烷添加 3.4 g (41.4 mmol, 3.0 eq.) 乙酸鈉，之後添加 12.9 g (27.6 mmol, 2.0 eq.)溴三吡咯啶基鏻 六氟磷酸鹽(PyBroP)及 3.7 mL (207.2 mmol, 15 eq.)水，並將混合物於 100°C加熱 12 小時。使混合物冷卻至室溫並以 30 mL 二氯甲烷及 50 mL 水稀釋。過濾所產生的懸浮液，並將固體溶於 200 mL 含 50%甲醇之二氯甲烷中，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 1.3 g (7.2 mmol, 52%) 7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIf**)。LCMS：*m/z* 實測值 182.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.34 (bs, 1H), 7.74-7.82 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H)。

【1349】 將以上詳細的反應順序進行多批次，結果一致。

【1350】 **4-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIIf)**

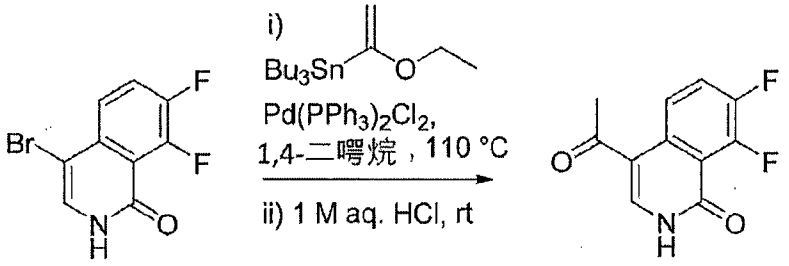


IIf **IIIf**

【1351】 在含 3.8 g (21.0 mmol, 1.0 eq) 7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIf**)之 10 mL 二氯甲烷懸浮液中，添加 5.26 g (16.6 mmol, 0.8 eq.) 三溴化吡啶鎓並將混合物於室溫攪拌 3 小時。然後將反應藉由添加 100

mL 飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並在真空中去除溶劑。將殘餘物懸浮於 150 mL 水，過濾並將固體以 60 mL 正戊烷洗滌並在高真空下乾燥，提供 4.0 g (15.38 mmol, 93%) 4-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIf**)。LCMS：*m/z* 實測值 260.0/262.0 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.67 (bs, 1H), 7.90-7.97 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H)。

【1352】 **4-乙醯基-7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(XXf)**

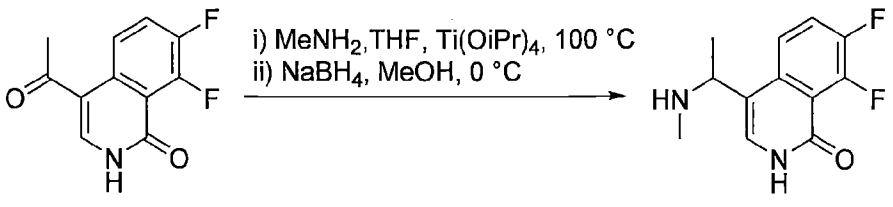


IIIf **XXf**

【1353】 在含 3.0 g (11.58 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIf**)之 30 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加 10.48 g (28.95 mmol, 2.5 eq)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，將混合物以氮氣掃氣 5 分鐘並添加 0.81 g (1.15 mmol, 0.1 eq.) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$，然後加熱至 110°C 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫並添加 30 mL 1M HCl 水溶液，並持續攪拌額外 3 小時。然後將反應混合物以 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，並以 3 x 200 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 水、100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。將殘餘物以 60 mL 正戊烷研製，經過濾的固體在高真空下乾燥，提供 2.3 g 4-乙醯基-7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXf**)。LCMS：*m/z* 實測值 224.0 $[M+H]^+$。

【1354】 將以上詳細的反應順序進行多批次，結果一致。

【1355】 **7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIx)**

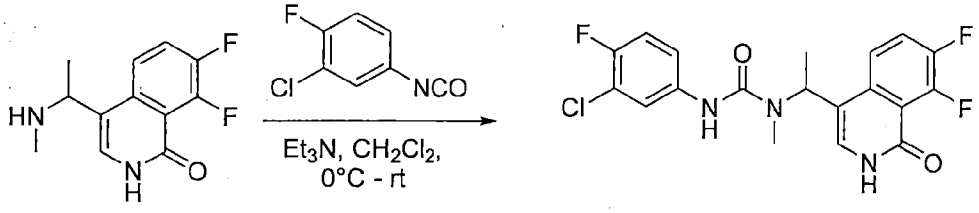


XXf **VIIIx**

【1356】 在含 300 mg (1.34 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXf**)之溶液中，添加 3 mL (6 mmol, 4.4 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 1.5 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 100°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，之後以 3 mL 甲醇稀釋，在約 10 分鐘期間批式添加 0.15 g (4.0 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉並持續攪拌 3 小時。反應混合物以 50 mL 鹽水稀釋並以 100 mL 含 10% 甲醇之二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)及在真空中去除溶劑，提供 0.21 g 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)。LCMS：*m/z* 實測值 239.1 $[M+H]^+$。

【1357】 將以上詳細的反應順序進行多批次，結果一致。

【1358】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 330 及 331)**



VIIIx **330 & 331**

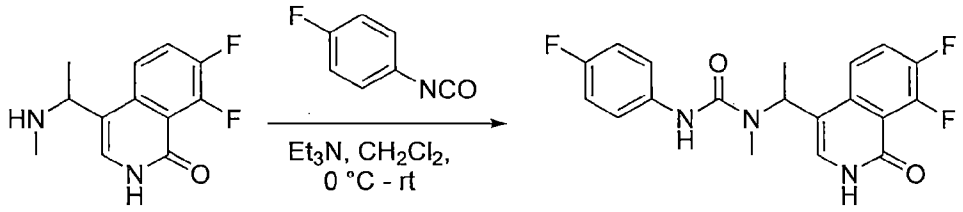
【1359】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1360】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 330**)。LCMS：*m/z* 實測值 410.2/412.2 $[M+H]^+$, RT = 4.33 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.49 (bs, 1H), 8.46 (s 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.24 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0

g/分鐘。

【1361】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **331**)。LCMS：*m/z* 實測值 410.2/412.2 $[M+H]^+$, RT = 4.33 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.49 (bs, 1H), 8.46 (s 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.39 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1362】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 432 及 433)**



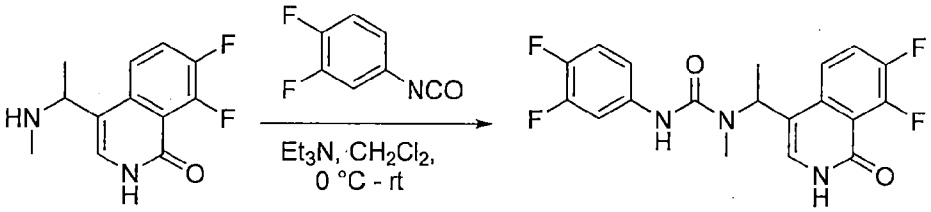
VIIIx **432 & 433**

【1363】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ, 65% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1364】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **432**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.36 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.40 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.58 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1365】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲–鏡像異構物 II (化合物 **433**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.3 $[M+H]^+$, RT = 3.36 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.40 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.72 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1366】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲(化合物 434 及 435)**



VIIIx　　434 & 435

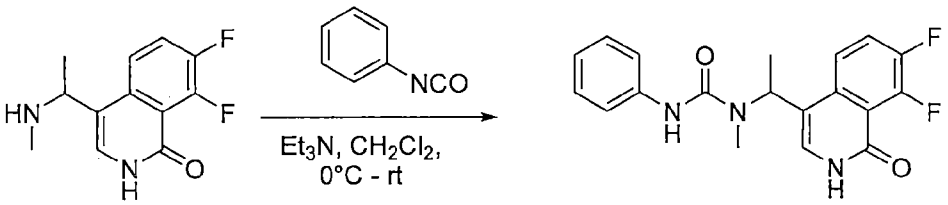
【1367】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 3,4-二氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，85% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1368】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲–鏡像異構物 I (化合物 **434**)。LCMS：*m/z* 實測值 394.2 $[M+H]^+$, RT = 3.76 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.51 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.75 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1369】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙

基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 435**)。LCMS：*m/z* 實測值 394.2 $[M+H]^+$, RT = 3.76 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.51 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.74 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1370】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲(化合物 436 及 437)**



VIIIx **436 & 437**

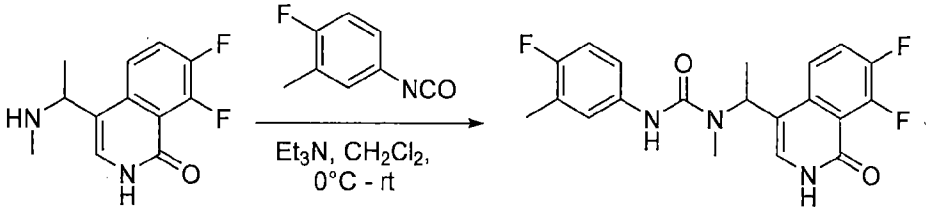
【1371】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及異氰酸苯酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1372】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 436**)。LCMS：*m/z* 實測值 358.3 $[M+H]^+$, RT = 3.21 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.49 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 5.78-5.82 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.86 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1373】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 437**)。LCMS：*m/z* 實測

值 358.2 $[M+H]^+$, RT = 3.21 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.49 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 5.78-5.82 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.23 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1374】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲(化合物 440 及 441)**



VIIIx　　440 & 441

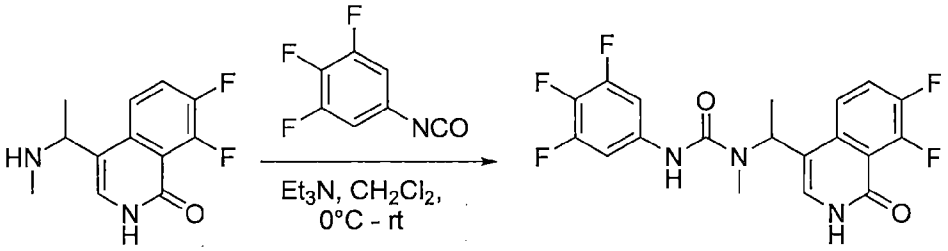
【1375】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 1-氟-4-異氰酸基-2-甲基苯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1376】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 440**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.3 $[M+H]^+$, RT = 3.73 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.49 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.53 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1377】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 441**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.3 $[M+H]^+$, RT = 3.73 分鐘(方法 A)；^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.49 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.72 分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01, (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1378】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲(化合物 442 及 443)**



VIIIx **442 & 443**

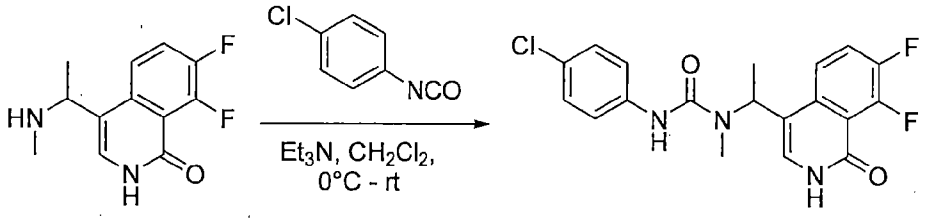
【1379】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 1,2,3-三氟-5-異氰酸基苯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，50% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1380】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲– 鏡像異構物 I (化合物 **442**)。LCMS：*m/z* 實測值 412.2 $[M+H]^+$, RT = 4.16 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.52 (bs, 1H), 8.61 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.57 (d, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 0.84 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1381】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲– 鏡像異構物 II (化合物 **443**)。LCMS：*m/z* 實測值 412.2 $[M+H]^+$, RT = 4.16 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.52 (bs, 1H), 8.61 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m,

1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.57 (d, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.96 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1382】 **3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 444 及 445)**



VIIIx **444 & 445**

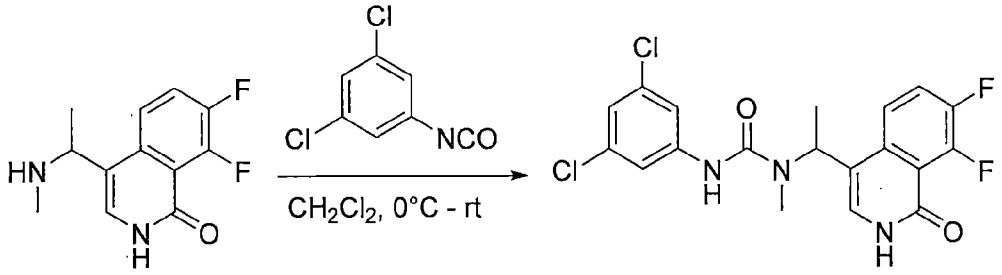
【1383】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 4-氯苯基 異氰酸酯合成外消旋 3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1384】 3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 444**)。LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 3.90 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.76-5.81 (m 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.62 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1385】 3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 445**)。LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 3.90 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.76-5.81 (m 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.50 分鐘，

管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1386】 **3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 447 及 448)**



VIIIx **447 & 448**

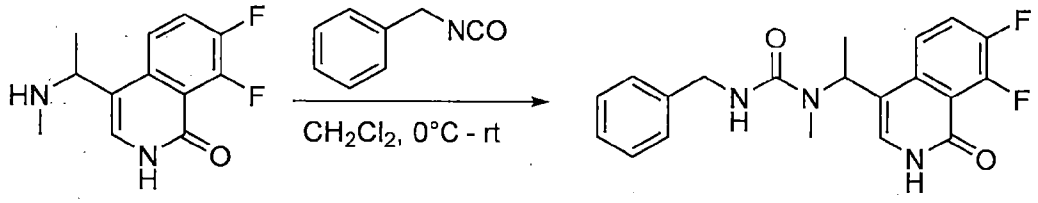
【1387】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 1,3-二氯-5-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，50% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1388】 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 447**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.2/428.2/430.2 $[M+H]^+$, RT = 4.75 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.60 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.24 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1389】 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 448**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.2/428.2/430.2 $[M+H]^+$, RT = 4.75 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.60 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.31 分鐘，

管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1390】 **3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 453)**



VIIIx **453**

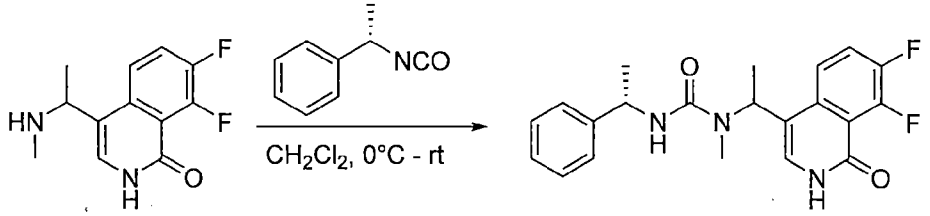
【1391】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及(異氰酸基甲基)苯合成外消旋 3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1392】 3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I ()。LCMS：*m/z* 實測值 372.2 $[M+H]^+$, RT = 3.12 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.45 (bs, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 5.71-5.76 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.28 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1393】 3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 453**)。LCMS：*m/z* 實測值 372.2 $[M+H]^+$, RT = 3.11 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.45 (bs, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 5.71-5.76 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 8.03 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75%

CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1394】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲(化合物 487)**



VIIIx **497**

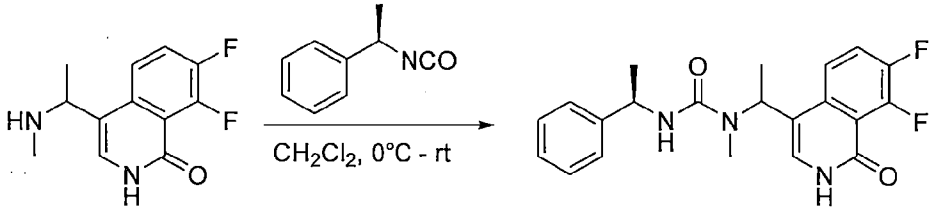
【1395】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及(S)-(1-異氰酸基乙基)苯合成非鏡像異構的 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離非鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1396】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲- 非鏡像異構物 I (化合物 **487**)。LCMS：*m/z* 實測值 386.3 $[M+H]^+$, RT = 3.43 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 7.20-7.44 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 6.53 (bd, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.33 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.32 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1397】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲- 非鏡像異構物 II。LCMS：*m/z* 實測值 386.3 $[M+H]^+$, RT = 3.42 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 7.20-7.44 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 6.53 (bd, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.33 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.90 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1398】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙**

基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲(化合物 488)



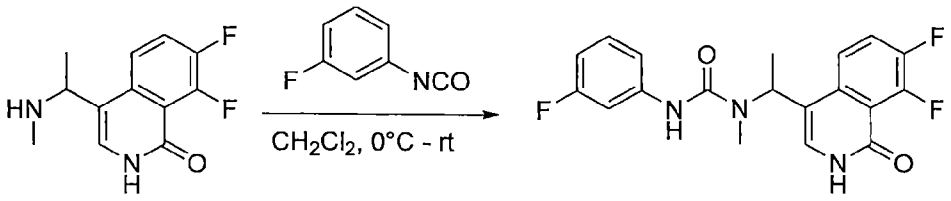
VIIIx　　488

【1399】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及(R)-(1-異氰酸基乙基)苯合成非鏡像異構的1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離非鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，60% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1400】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲- 非鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 386.3 $[M+H]^+$, RT = 3.43 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 7.20-7.43 (m, 7H), 7.07 (s, 1H), 6.53 (bd, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 4.89-4.96 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.33 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.67 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1401】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲- 非鏡像異構物 II (化合物 **488**)。LCMS：*m/z* 實測值 386.3 $[M+H]^+$, RT = 3.43 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 7.20-7.43 (m, 7H), 7.07 (s, 1H), 6.53 (bd, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 4.89-4.96 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.33 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.48 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1402】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 455 及 456)**



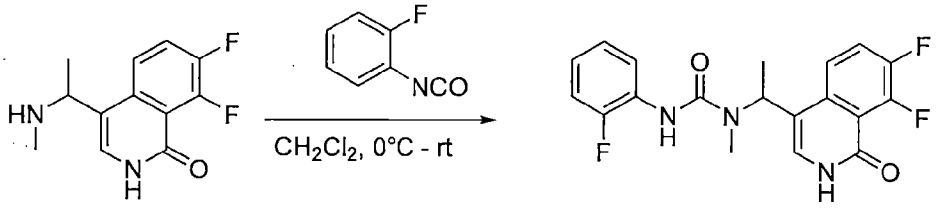
VIIIx **455 & 456**

【1403】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 1-氟-3-異氰酸基苯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ, 50% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1404】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 455**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.3 $[M+H]^+$, RT = 3.52 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.05 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1405】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 456**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.3 $[M+H]^+$, RT = 3.52 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.71 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1406】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲 (化合物 457)**



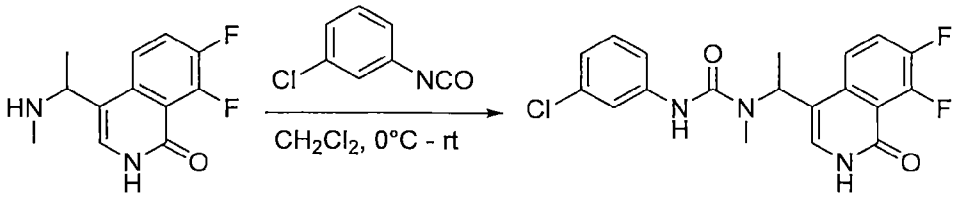
VIIIx **457**

【1407】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 2-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1408】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 376.3 $[M+H]^+$, RT = 3.14 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 4H), 5.73-5.78 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.79 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1409】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (化合物 **457**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.3 $[M+H]^+$, RT = 3.14 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 4H), 5.73-5.78 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.46 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1410】 **3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 460 及 461)**



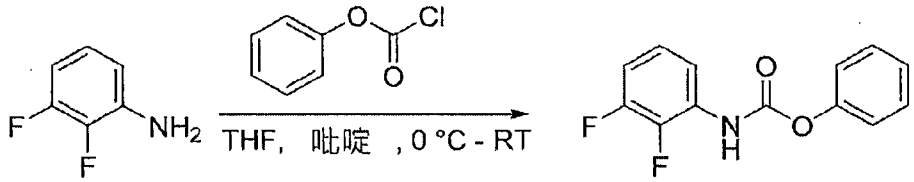
VIIIx **460 & 461**

【1411】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 3-氯苯基 異氰酸酯合成外消旋 3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1412】 3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 460**)。LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 3.94 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.75-7.76 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.24 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

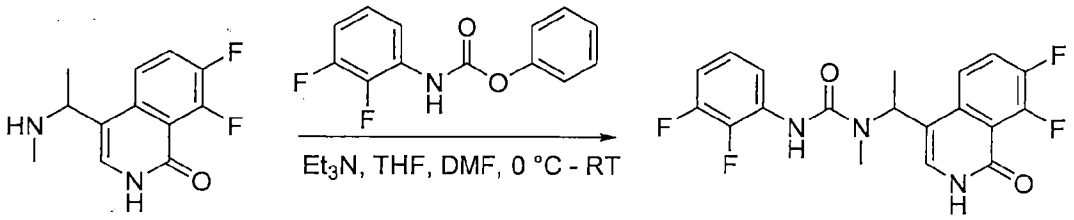
【1413】 3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 461**)。LCMS：*m/z* 實測值 392.2/394.2 $[M+H]^+$, RT = 3.94 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.75-7.76 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.50 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1414】 **2,3-二氟苯基胺甲酸苯酯**



【1415】 在含 0.5 g (3.87 mmol, 1.0 eq.) 2,3-二氟苯胺之 5 mL THF 溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 1.2 mL (15.49 mmol, 4.0 eq.) 吡啶，之後添加 0.53 mL (4.22 mmol, 1.1 eq.) 氯甲酸苯酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。然後將混合物以 30 mL 水稀釋並以 3 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(SiO_2，以 30%乙酸乙酯之石油醚洗提)，提供 0.38 g (1.52 mmol, 39%) 2,3-二氟苯基胺甲酸苯酯。LCMS：*m/z* 實測值 250.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.88-7.93 (bt, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.87-693 (m, 1H)。

【1416】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲(化合物 458 及 459)**



VIIIx **458 & 459**

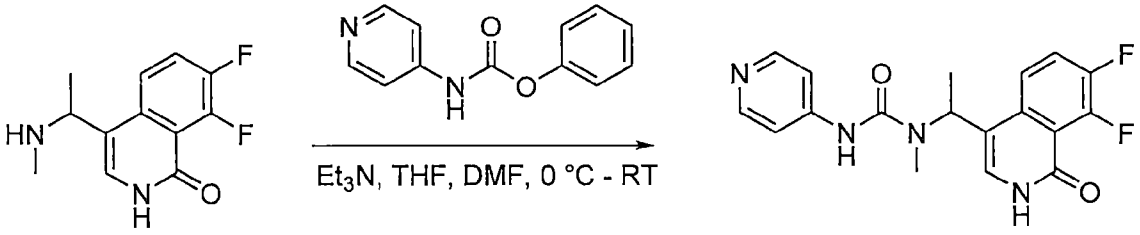
【1417】 在含 0.12 g (0.50 mmol, 1.0 eq.) 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)之 4 mL 3:1 *v/v* THF:DMF 混合物溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.22 mL (1.51 mmol, 3.0 eq.) 三乙胺，之後添加 0.13 g (0.50 mmol, 1.0 eq.) (2,3-二氟苯基)胺甲酸苯酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物藉由逆相半製備性 HPLC 純化，提供 100 mg (0.25 mmol, 50%)外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲。LCMS：*m/z* 實測值 394.1 $[M+H]^+$, RT = 1.73 分鐘。隨後藉由掌性 SFC 分離非鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1418】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 458**)。LCMS：

m/z 實測值 394.3 $[M+H]^+$, RT = 3.37 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.41 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 5.73-5.77 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.24 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1419】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 459**)。LCMS：*m/z* 實測值 394.3 $[M+H]^+$, RT = 3.37 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.41 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 5.73-5.77 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.85 分鐘，管柱：Chiralpak AD-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1420】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲(化合物 449)**



VIIIx **449**

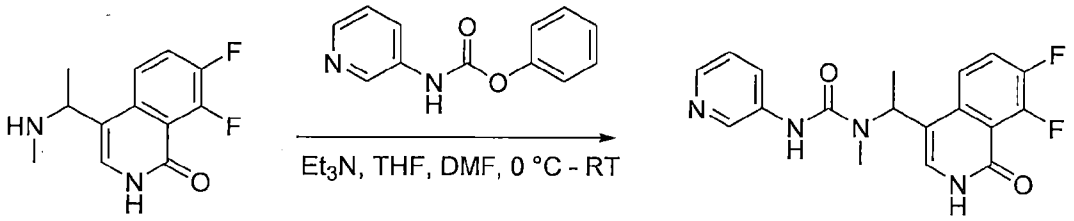
【1421】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及苯基 吡啶-4-基胺甲酸酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，50% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1422】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲– 鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 359.1 $[M+H]^+$, RT = 1.63 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：

δ 11.52 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 8.32-8.34 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.56-7.57 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H), 2.61 (d, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.04 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1423】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲– 鏡像異構物 II (**化合物 449**)。LCMS：*m/z* 實測值 359.1 $[M+H]^+$, RT = 1.62 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.52 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 8.32-8.34 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.56-7.57 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H), 2.61 (d, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.03 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1424】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲(化合物 450)**



VIIIx **450**

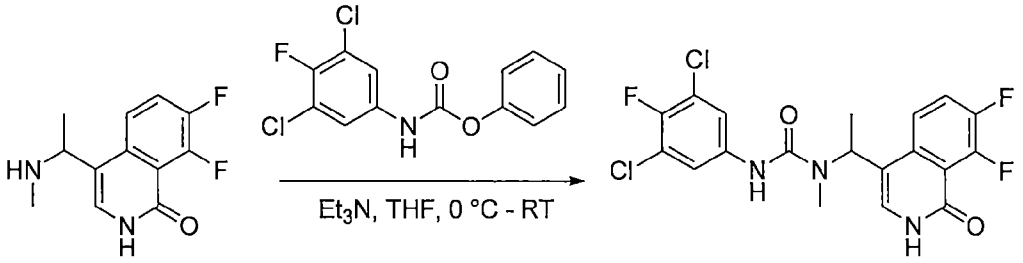
【1425】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及苯基吡啶-3-基胺甲酸酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，60% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1426】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲– 鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 359.2 $[M+H]^+$, RT = 1.52 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.51 (bs, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.17-8.18 (m, 1H),

7.94-7.97 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.03 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1427】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲– 鏡像異構物 II (**化合物 450**)。LCMS：*m/z* 實測值 359.2 $[M+H]^+$, RT = 1.52 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.51 (bs, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.17-8.18 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.49 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1428】 **3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 451 及 452)**



VIIIx **451 & 452**

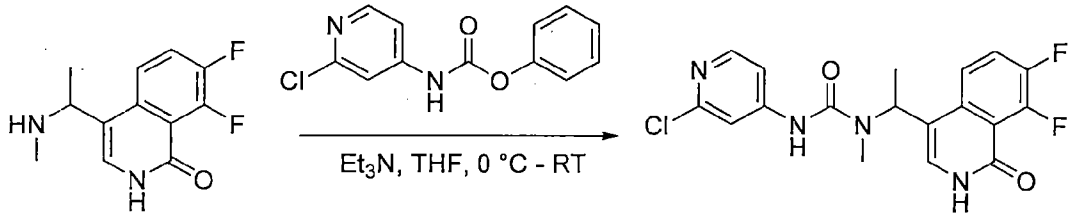
【1429】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 3,5-二氯-4-氟苯基胺甲酸苯酯合成外消旋 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1430】 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 451**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1/448.1 $[M+H]^+$, RT = 4.76 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.51 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H),

7.85-7.92 (m, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.69 分鐘，管柱：Chiralpak IG, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1431】 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 452**)。LCMS：*m/z* 實測值 444.1/446.1/448.1 $[M+H]^+$, RT = 4.76 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.51 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.13 分鐘，管柱：Chiralpak IG, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1432】 **3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 454)**



VIIIx **454**

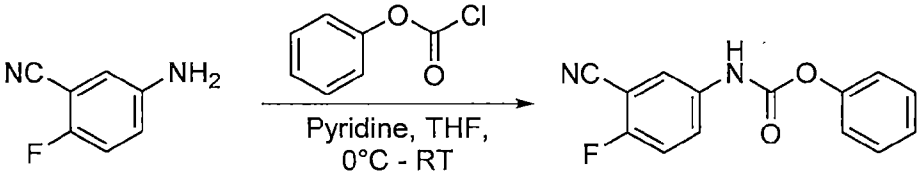
【1433】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 2-氯吡啶-4-基胺甲酸苯酯合成外消旋 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，60% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1434】 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I。LCMS：*m/z* 實測值 393.2/395.2 $[M+H]^+$, RT = 2.88 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 10.11 (bs, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.16 (s, 1H),

5.73-5.78 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.45 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

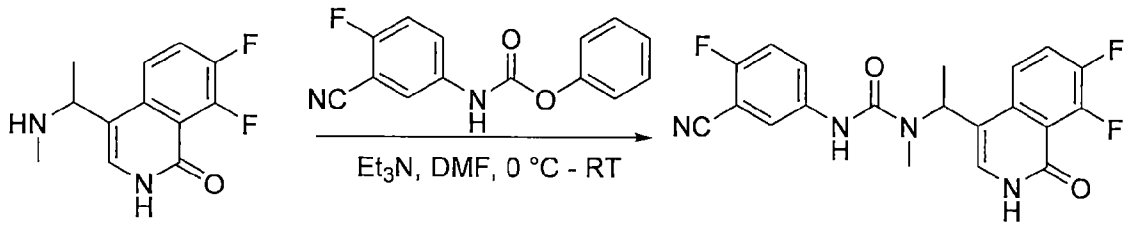
【1435】 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 454**)。LCMS：*m/z* 實測值 393.2/395.2 $[M+H]^+$, RT = 2.88 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 10.11 (bs, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.73-5.78 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.35 分鐘，管柱：Chiralpak IG-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1436】 **(3-氰基-4-氟苯基)胺甲酸苯酯**



【1437】 在含 1.0 g (7.35 mmol, 1.0 eq.) 5-胺基-2-氟苯甲腈之 10 mL THF 溶液中，於 0°C 在氮氣壓下添加 0.85 mL (11.02 mmol, 1.5 eq.)吡啶，之後添加 0.8 mL (6.6 mmol, 0.9 eq.) 氯甲酸苯酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。將混合物以 30 mL 水稀釋並以 2 x 100 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 20 mL 水、20 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 10 mL 水研製，過濾所產生的固體，在高真空下乾燥，提供 1.3 g (5.07 mmol, 68%) (3-氰基-4-氟苯基)胺甲酸苯酯。LCMS：*m/z* 實測值 257.10 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.78-7.82 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.01 (bs, 1H)。

【1438】 **3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 470 及 471)**



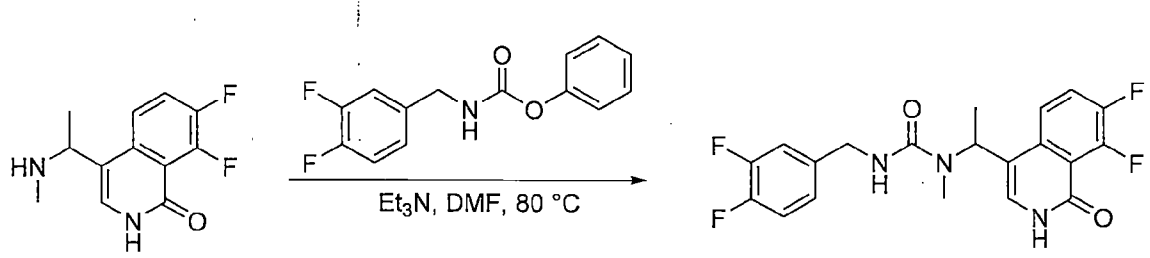
VIIIx **470 & 471**

【1439】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及(3-氰基-4-氟苯基)胺甲酸苯酯合成外消旋 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IF (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1440】 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 470**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.3 $[M+H]^+$, RT 3.42 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.52 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.61 分鐘，管柱：Chiralpak IF, (4.6 x 250 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1441】 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 471**)。LCMS：*m/z* 實測值 401.3 $[M+H]^+$, RT 3.42 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.52 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.79 分鐘，管柱：Chiralpak IF, (4.6 x 250 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1442】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲(化合物 489 及 490)**



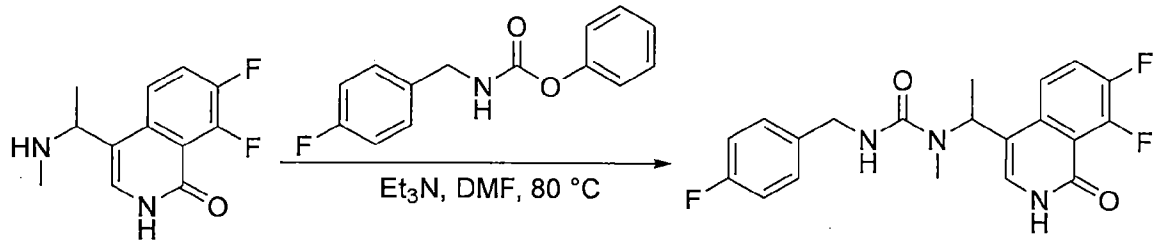
VIIIx **489 & 490**

【1443】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及(3,4-二氟苄基)胺甲酸苯酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1444】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **489**)。LCMS：*m/z* 實測值 408.2 $[M+H]^+$, RT 3.45 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.48 (bs, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 6.98 (bt, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.41 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1445】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **490**)。LCMS：*m/z* 實測值 408.2 $[M+H]^+$, RT 3.45 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.48 (bs, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 6.98 (bt, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.35 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1446】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲(化合物 491 及 492)**



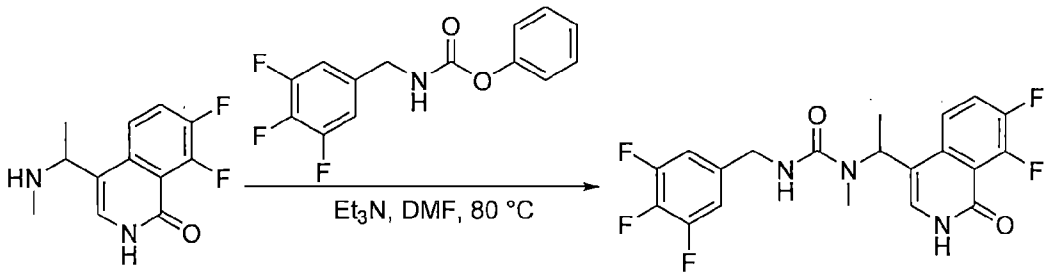
VIIIx **491 & 492**

【1447】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及(4-氟苄基)胺甲酸苯酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1448】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (化合物 **491**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.2 $[M+H]^+$, RT = 3.25 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (bt, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.48 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1449】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (化合物 **492**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.2 $[M+H]^+$, RT = 3.26 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (bt, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.32 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1450】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲(化合物 493 及 494)**



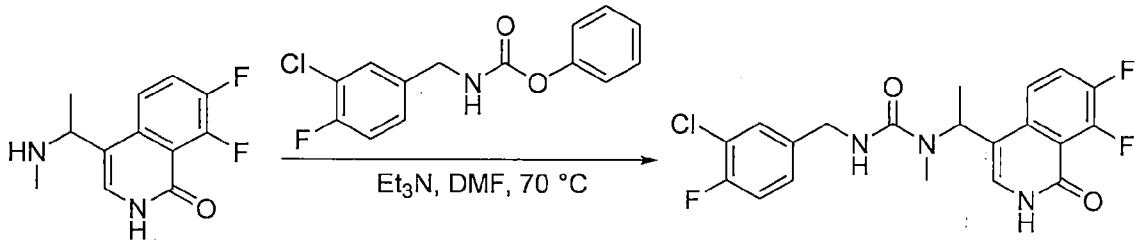
VIIIx　　493 & 494

【1451】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及(3,4,5-三氟苄基)胺甲酸苯酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 60 g/分鐘。

【1452】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲- 鏡像異構物 I (**化合物 493**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.3 $[M+H]^+$, RT = 3.70 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 7.65-7725 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 3H), 7.01 (bt, 1H), 5.71-5.74 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 6.02 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1453】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲- 鏡像異構物 II (**化合物 494**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.3 $[M+H]^+$, RT = 3.70 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 7.65-7725 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 3H), 7.01 (bt, 1H), 5.71-5.74 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 7.38 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1454】 **3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 496 及 497)**



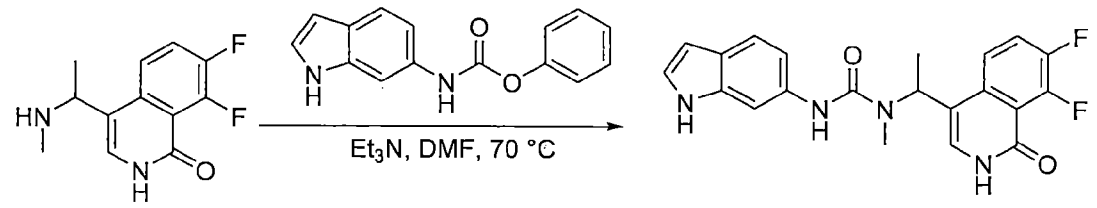
VIIIx **496 & 497**

【1455】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 3-氯-4-氟苄基胺甲酸苯酯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1456】 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 496**)。LCMS：*m/z* 實測值 424.2/426.2 $[M+H]^+$, RT = 3.75 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (bt, 1H), 5.69-5.74 (m, 1H), 4.20-4.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.77 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1457】 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 497**)。LCMS：*m/z* 實測值 424.3/426.3 $[M+H]^+$, RT = 3.76 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.46 (bs, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (bt, 1H), 5.69-5.74 (m, 1H), 4.20-4.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.69 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1458】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1*H*-吲哚-6-基)-1-甲基脲(化合物 498 及 499)**



VIIIx **498 & 499**

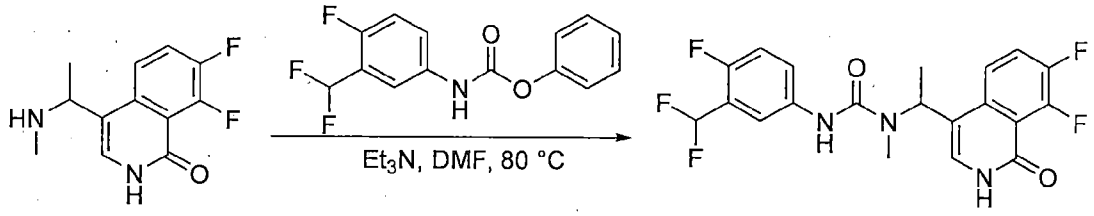
【1459】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 1*H*-吲哚-6-基胺甲酸苯酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1*H*-吲哚-6-基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，50% CO_2/MeOH，流速 60 g/分鐘。

【1460】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1*H*-吲哚-6-基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 498**)。LCMS：*m/z* 實測值 397.3 $[M+H]^+$, RT = 3.08 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (bs, 1H), 10.89 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.81-5.86 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.06 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1461】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1*H*-吲哚-6-基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 499**)。LCMS：*m/z* 實測值 397.3 $[M+H]^+$, RT = 3.08 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (bs, 1H), 10.89 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.81-5.86 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 7.81 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1462】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙**

基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 503 及 504)



VIIIx　　503 & 504

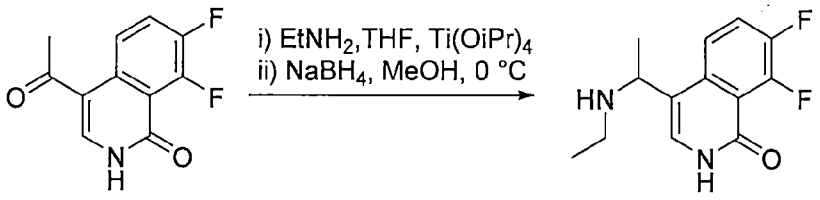
【1463】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIx**)及 3-(二氟甲基)-4-氟苯基胺甲酸酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1464】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 I (化合物 **503**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.2 $[M+H]^+$, RT = 3.80 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.05-7.33 (m, 3H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.95 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1465】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲- 鏡像異構物 II (化合物 **504**)。LCMS：*m/z* 實測值 426.2 $[M+H]^+$, RT = 3.80 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.05-7.33 (m, 3H), 5.75-5.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.38 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1466】 7,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮

(VIIIcx)

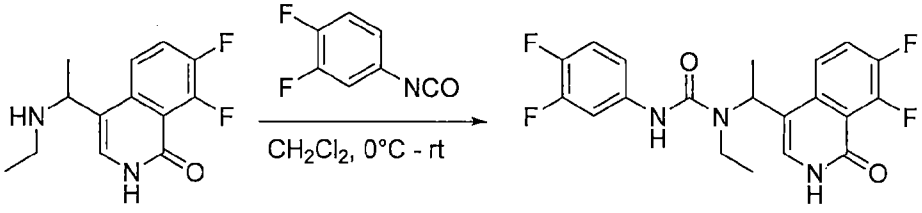


XXf **VIIIcx**

【1467】 在含 1.0 g (4.48 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXf**)之 5 mL THF 溶液中，添加 2.7 mL (5.38 mmol, 1.2 eq.) 2M 乙胺之 THF 溶液，之後添加 5 mL 異丙醇鈦並將混合物於室溫攪拌 16 小時。將混合物冷卻至 0°C，以 5 mL 甲醇稀釋，並在約 10 分鐘期間批式添加 0.51 g (13.4 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉。混合物於室溫再攪拌 2 小時並以 10 mL 鹽水及 200 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷稀釋。異質混合物經由 CELITE®過濾並將濾墊以 20 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷洗滌，分離各層並將有機相乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.8 g 7,8-二氟-4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcx**)。LCMS：*m/z* 實測值 253.2 $[M+H]^+$。

【1468】 將以上詳細的反應順序進行多批次，結果一致。

【1469】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲(化合物 462 及 463)**



VIIIcx **462 & 463**

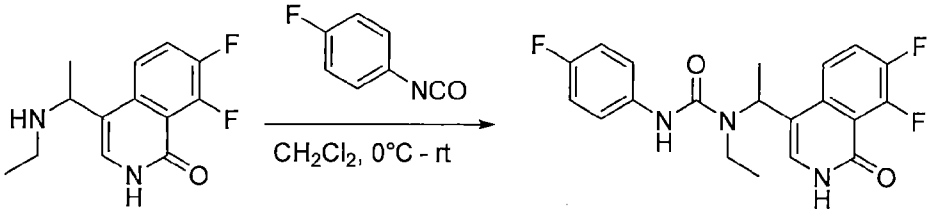
【1470】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcx**)及 3,4-二氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralcel OD-H (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1471】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙

基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲- 鏡像異構物 I (化合物 **462**)。LCMS：*m/z* 實測值 408.3 $[M+H]^+$, RT = 3.93 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 3.07-3.33 (m, 2H), 1.43 (d, 3H) 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.09 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1472】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲- 鏡像異構物 II (化合物 **463**)。LCMS：*m/z* 實測值 408.3 $[M+H]^+$, RT = 3.93 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 3.07-3.33 (m, 2H), 1.43 (d, 3H) 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.37 分鐘，管柱：Chiralcel OD-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1473】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲(化合物 464 及 465)**



VIIIcx **464 & 465**

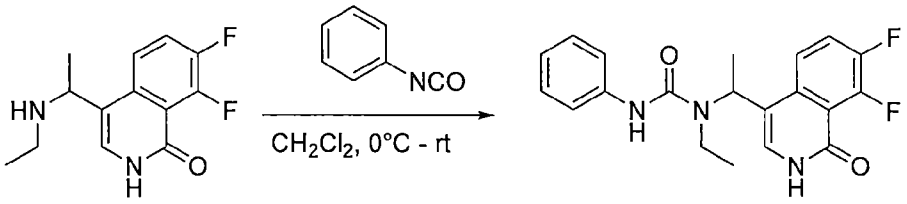
【1474】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcx**)及 4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(3-氟苯基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1475】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲- 鏡像異構物 I (化合物 **464**)。LCMS：*m/z*

實測值 390.2 $[M+H]^+$, RT = 3.54 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 5.79-5.84 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.85 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1476】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲- 鏡像異構物 II (化合物 **465**)。LCMS：*m/z* 實測值 390.2 $[M+H]^+$, RT = 3.54 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 5.79-5.84 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.34 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1477】 **1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲(化合物 466 及 467)**



VIIIcx **466 & 467**

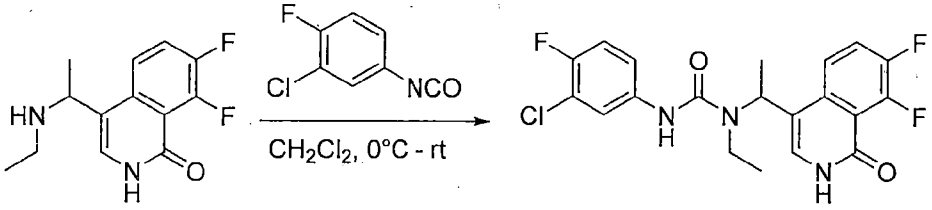
【1478】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcx**)及異氰酸苯酯合成外消旋 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1479】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲-鏡像異構物 I (化合物 **466**)。LCMS：*m/z* 實測值 372.3 $[M+H]^+$, RT = 3.41 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.21-7.27 (m, 3H), 6.95-6.99 (m, 1H), 5.80-5.85 (m, 1H), 3.08-3.32 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.66 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1480】 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲- 鏡像異構物 II (**化合物 467**)。LCMS：*m/z* 實測值 372.3 $[M+H]^+$, RT = 3.41 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.21-7.27 (m, 3H), 6.95-6.99 (m, 1H), 5.80-5.85 (m, 1H), 3.08-3.32 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.96 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1481】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲(化合物 468 及 469)**



VIIIcx **468 & 469**

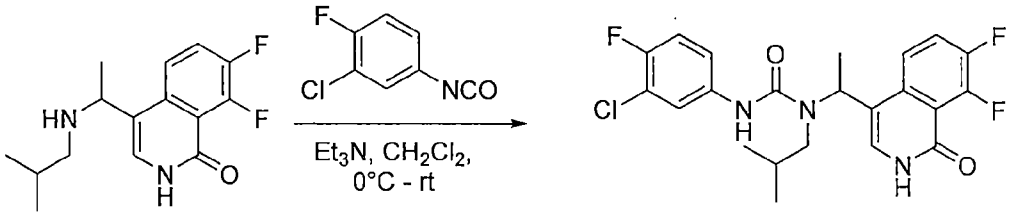
【1482】 以上述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(乙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIcx**)及 1-氟-2-氯-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1483】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲- 鏡像異構物 I (**化合物 468**)。LCMS：*m/z* 實測值 424.2/426.2 $[M+H]^+$, RT = 4.25 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H),

7.50-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.77 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1484】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲- 鏡像異構物 II (化合物 **469**)。LCMS：*m/z* 實測值 424.2/426.2 $[M+H]^+$, RT = 4.25 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.89 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1485】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲(化合物 338 及 339)**



VIIIy **338 & 339**

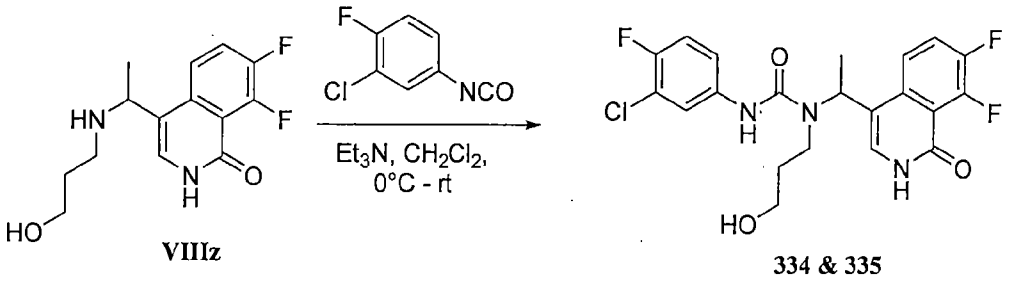
【1486】 以前述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIy**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲(及相關的合成中間體)，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1487】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **338**)。LCMS：*m/z* 實測值 452.2/454.1 $[M+H]^+$, RT = 5.07 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.52 (bs, 1H), 8.39 (bs 1H), 7.88-7.95 (m,

1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.78-5.83 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.30-1.36 (m, 1H), 0.63 (d, 3H), 0.46 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.98 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1488】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **339**)。LCMS：*m/z* 實測值 452.1/454.2 $[M+H]^+$, RT = 5.08 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.52 (bs, 1H), 8.39 (bs 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.78-5.83 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.30-1.36 (m, 1H), 0.63 (d, 3H), 0.46 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.86 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 80% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1489】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物 334 及 335)**



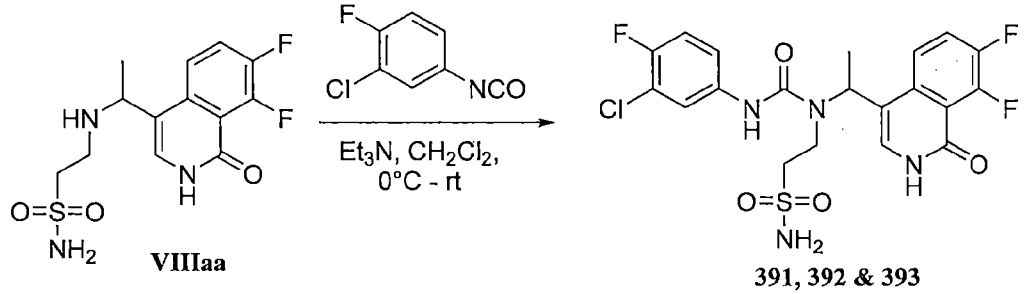
【1490】 以前述相似之方式，自 7,8-二氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIz**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲(及相關的合成中間體)，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1491】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物 I (化合物 **334**)。

LCMS：*m/z* 實測值 454.1/456.1 $[M+H]^+$, RT = 4.28 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.78 (bs 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.77-5.81 (m, 1H), 5.15 (bs, 1H) 3.13-3.27 (m, 4H), 1.44 (d, 3H), 1.10-1.13 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 2.74 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1492】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物 II (**化合物 335**)。LCMS：*m/z* 實測值 454.1/456.1 $[M+H]^+$, RT = 4.28 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.78 (bs 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.77-5.81 (m, 1H), 5.15 (bs, 1H) 3.13-3.27 (m, 4H), 1.44 (d, 3H), 1.10-1.13 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 3.95 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1493】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷-1-磺醯胺(化合物 393, 391 及 392)**



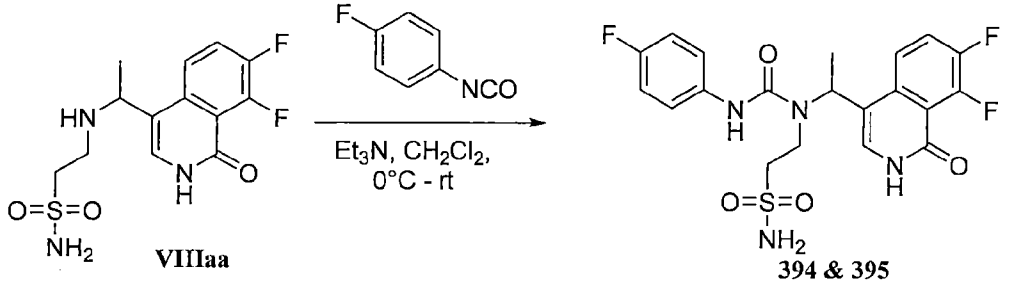
VIIIaa **391, 392 & 393**

【1494】 以前述相似之方式，自 2-((1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIaa**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺(**化合物 393**) (及相關的合成中間體)。隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1495】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 I (化合物 **391**)。LCMS：*m/z* 實測值 503.2/505.2 $[M+H]^+$, RT = 4.12 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.56 (bs, 1H), 8.67 (bs, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (bs, 2H), 5.66-5.72 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 1.49 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.42 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1496】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 II (化合物 **392**)。LCMS：*m/z* 實測值 503.2/505.2 $[M+H]^+$, RT = 4.12 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.56 (bs, 1H), 8.67 (bs, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (bs, 2H), 5.66-5.72 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 1.49 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 6.87 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1497】 **2-(1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺(化合物 394 及 395)**



VIIIaa **394 & 395**

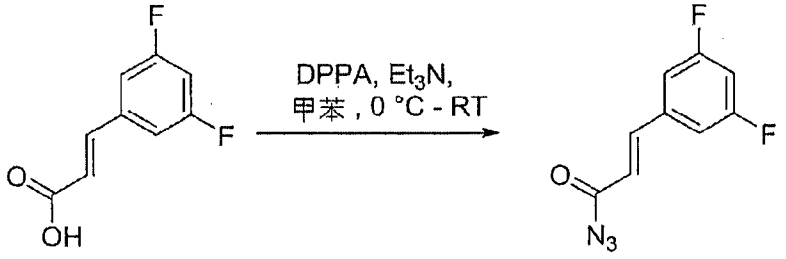
【1498】 以前述相似之方式，自 2-((1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIaa**)及 4-氟苯基異氰酸酯合成外消旋 2-(1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異

構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1499】 2-(1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 I (**化合物 394**)。LCMS：*m/z* 實測值 469.2 $[M+H]^+$, RT = 3.70 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.16 (bs, 2H), 7.86-7.94 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.01 (bs, 2H), 5.69-5.73 (m, 1H), 3.47-3.50 (m, 2H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 1.48 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 4.75 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1500】 2-(1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物 II (**化合物 395**)。LCMS：*m/z* 實測值 469.2 $[M+H]^+$, RT = 3.70 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.16 (bs, 2H), 7.86-7.94 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.01 (bs, 2H), 5.69-5.73 (m, 1H), 3.47-3.50 (m, 2H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 1.48 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 7.44 分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1501】 **(E)-3-(3,5-二氟苯基)丙烯醯基疊氮化物**

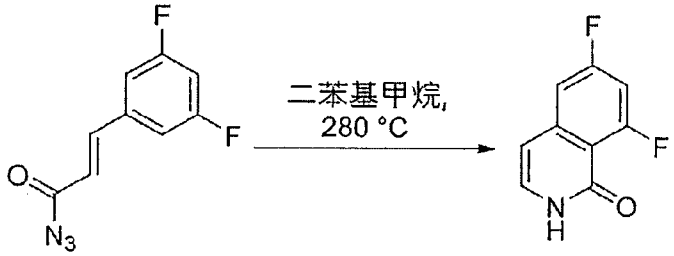


【1502】 在含 30.0 g (163 mmol, 1.0 eq.) (E)-3-(3,5-二氟苯基)丙烯酸之 150 mL 甲苯溶液中，在氮氣壓下於 0°C 添加 34 mL (245 mmol, 1.5 eq.)三乙胺，之後添加 40.3 g (147 mmol, 0.9 eq.)二苯基

磷氧基疊氮化物，使混合物溫熱至室溫並攪拌 3 小時。然後將混合物以 200 mL 冰冷水稀釋並以 3 x 200 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 200 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 30 mL*n*-己烷研製，過濾並在高真空下乾燥，提供 15.0 g (71.8 mmol, 44%) (E)-3-(3,5-二氟苯基)丙烯醯基疊氮化物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.63 (d, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.40 (d, 1H)。

【1503】 以上詳細的反應進行多個批次，結果一致。

【1504】 **6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIe)**

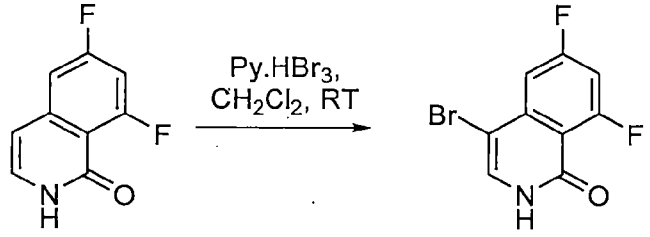


IIe

【1505】 將攪拌中的含 10.0 g (47.8 mmol, 1.0 eq.) (E)-3-(3,5-二氟苯基)丙烯醯基疊氮化物之 50 mL 二苯基甲烷溶液加熱至 130°C 30 分鐘。隨後將溫度增高至 280°C 並持續攪拌 3 小時。使混合物冷卻至室溫，以 50 mL 正庚烷稀釋並再攪拌 30 分鐘。過濾收集固體，以 50 mL 丙酮研製並在真空下乾燥，提供 4.0 g (22.1 mmol, 46%)6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIe**)。LCMS：*m/z* 實測值 182.1 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.63 (bs, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.44-6.47 (m, 1H)。

【1506】 將以上詳細的反應進行多個批次，結果一致。

【1507】 **4-溴-6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(IIIe)**

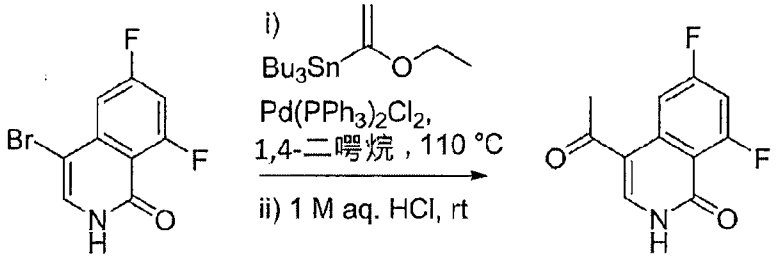


IIe **IIIe**

【1508】 在含2.5 g (13.8 mmol, 1.0 eq.) 6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIe**)之100 mL二氯甲烷溶液中，添加4.85 g (15.1 mmol, 1.1 eq.)三溴化吡啶鎓並將混合物於室溫攪拌3小時。以30 mL飽和碳酸氫鈉溶液終止反應，並在真空中去除溶劑，將殘餘物懸浮於80 mL水並過濾收集固體，以50 mL石油醚洗滌並在真空下乾燥，提供2.5 g (13.5 mmol, 69%) 4-溴-6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIe**)。LCMS：*m/z*實測值260.0/262.0 $[M+H]^+$。

【1509】 將以上詳細的反應進行多個批次，結果一致。

【1510】 **4-乙醯基-6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(XXe)**



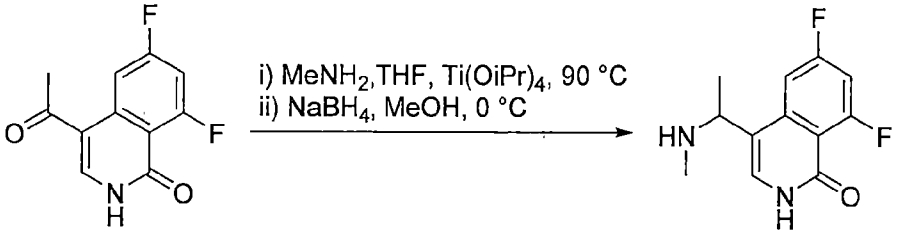
IIIe **XXe**

【1511】 在攪拌中的含 3.8 g (14.6 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIe**)之 50 mL1,4-二噁烷溶液中，添加 13.4 g (36.5 mmol, 3.0 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，將混合物以氮氣掃氣 5 分鐘並添加 1.02 g (1.46 mmol, 0.1 eq.)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$，然後加熱至 110°C 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並添加 50 mL1M HCl 水溶液，並持續攪拌另外 1 小時。然後將反應混合物以 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液鹼化並以 2 x 300 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以 100 mL 正戊烷研製，過濾並在高真空下乾燥，提供 2.0 g (9.0 mmol, 61%) 4-乙醯基-6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXe**)。LCMS：*m/z*實測值 224.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.30 (bs, 1H), 8.69-8.73 (m, 1H), 8.09-8.10 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)。

【1512】 將以上詳細的反應進行多個批次，結果一致。

【1513】 **6,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮**

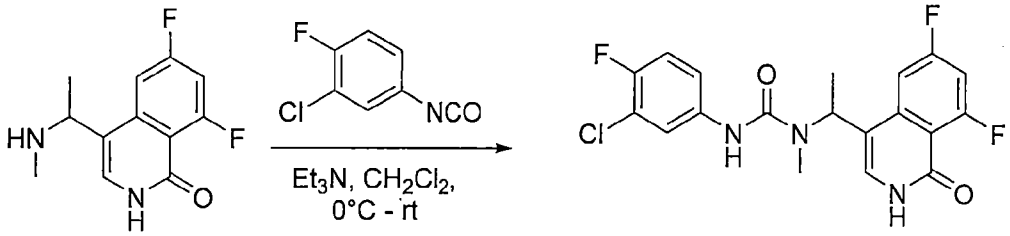
(VIIIab)



XXe **VIIIab**

【1514】 在密封試管中含 500 mg (2.2 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXe**)之 5 mL THF 溶液中，添加 2.3 mL (4.5 mmol, 2.0 eq.) 2M 甲胺之 THF 溶液，之後添加 2.5 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 90°C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，之後以 2.5 mL 甲醇稀釋，在約 10 分鐘期間批式添加 0.25 g (6.7 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，並持續攪拌 4 小時。反應混合物以 10 mL 鹽水稀釋，經由 CELITE®過濾並將濾墊以 50 mL 含 10%甲醇之二氯甲烷洗滌，將合併的濾液在真空中蒸發，提供 0.3 g 6,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 **(VIIIab)**。**LCMS**：*m/z* 實測值 239.1 $[M+H]^+$。

【1515】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物 368 及 369)**



VIIIab **368 & 369**

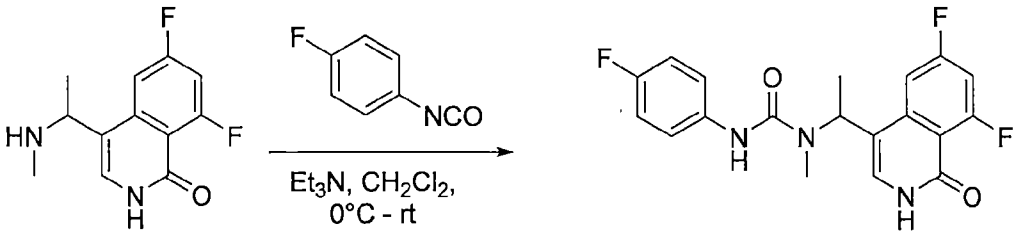
【1516】 在含 300 mg 6,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIab**)之 10 mL 二氯甲烷溶液中，於 0°C 添加 0.53 mL (3.72 mmol)三乙胺，之後添加 0.10 mL (0.75 mmol) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。然後將反應混合物以 100 mL 水稀釋並以 3 x 100 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物

藉由逆相層析純化(REVELERIS® C-18：40 g 管柱，以含 10-22% [0.1% 甲酸之水]/乙腈之線性梯度洗提)，提供 300 mg (0.73 mmol)外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1517】 (3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 368**)。LCMS：*m/z* 實測值 410.2/412.2 $[M+H]^+$, RT = 4.36 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.48 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 5.72-5.75 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.98 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1518】 (3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 369**)。LCMS：*m/z* 實測值 410.2/412.2 $[M+H]^+$, RT = 4.36 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.48 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 5.72-5.75 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 6.38 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1519】 **1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物 370 及 371)**



VIIIab **370 & 371**

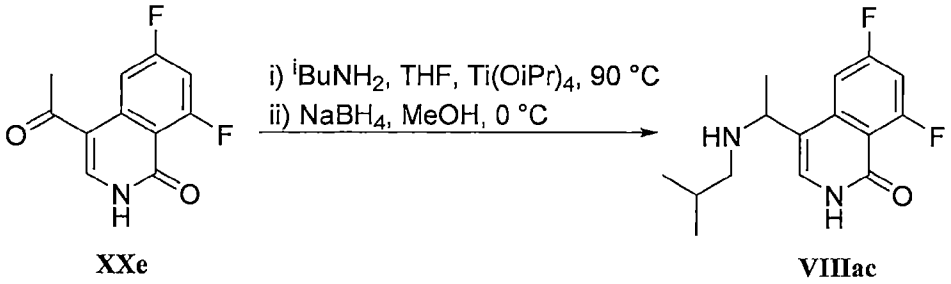
【1520】 以上述相似之方式，自 6,8-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)

異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIab**)及 4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1521】 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 370**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.87 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.47 (bs, 1H), 8.31 (bs 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 5.70-5.76 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 3.62 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1522】 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲– 鏡像異構物 II (**化合物 371**)。LCMS：*m/z* 實測值 376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.87 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.47 (bs, 1H), 8.31 (bs 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 5.70-5.76 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 5.19 分鐘，管柱：Chiralpak IC-3, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1523】 **6,8-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIac)**

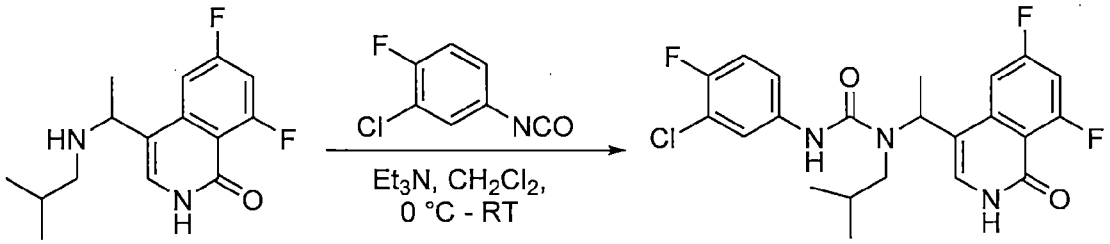


XXe **VIIIac**

【1524】 在含 1.0 g (4.5 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXe**)之 10 mL THF 溶液的密封試管中，在氮氣壓下添加

0.66 mL (6.7 mmol, 2.0 eq.)異丁基胺，之後添加 5 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 90°C 加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，之後以 2 mL 甲醇稀釋，在約 10 分鐘期間批式添加 0.68 g (17.8 mmol, 4.0 eq.)硼氫化鈉並持續攪拌 3 小時。反應混合物以 40 mL 水稀釋並以 50 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 水、50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供 1.0 g 6,8-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIac**)。LCMS：*m/z* 實測值 281.10 $[M+H]^+$。

【1525】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲(化合物 446 及 372)**



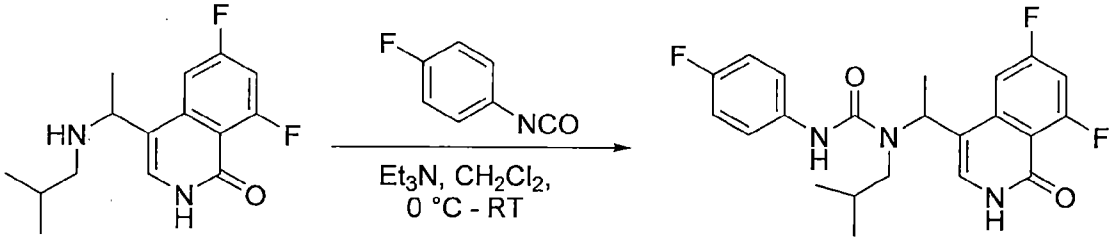
VIIIac **372**

【1526】 以上述相似之方式，自 6,8-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIac**)及 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1527】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 I (**化合物 446**)。LCMS：*m/z* 實測值 452.1/454.1 $[M+H]^+$, RT = 4.94 分鐘(方法 A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.53 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 5.72-5.75 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.32-1.39 (m, 1H), 0.64 (d, 3H), 0.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.35 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1528】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **372**)。LCMS：*m/z* 實測值 452.1/454.1 $[M+H]^+$, RT = 4.94 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.53 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 5.72-5.75 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.32-1.39 (m, 1H), 0.64 (d, 3H), 0.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 2.06 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 85% CO_2/MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1529】 **1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲(化合物 375 及 376)**



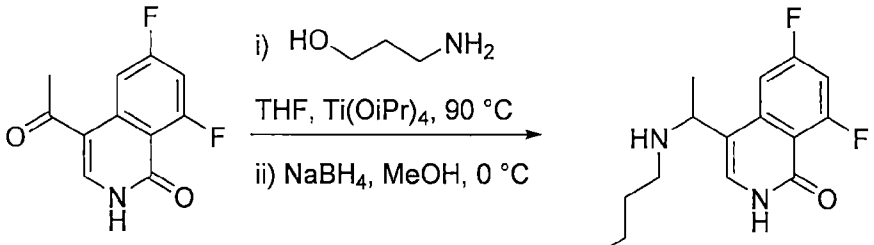
VIIIac **375 & 376**

【1530】 以上述相似之方式，自 6,8-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIac**)及 4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1531】 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 I (化合物 **375**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.2 $[M+H]^+$, RT = 4.44 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.26 (bs, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 5.73-5.78 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.80- 2.86 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.33-1.39 (m, 1H), 0.65 (d, 3H), 0.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.27 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

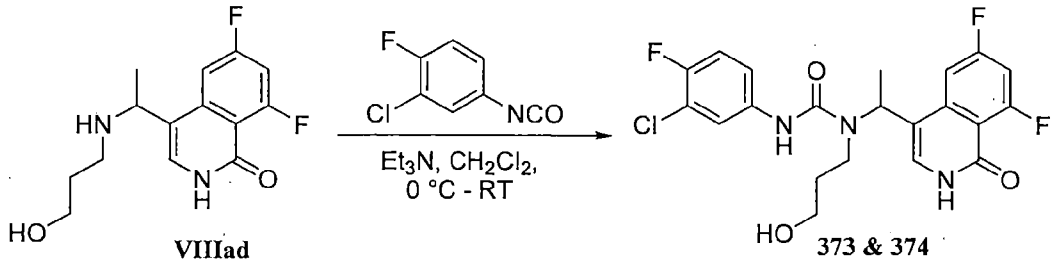
【1532】 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物 II (化合物 **376**)。LCMS：*m/z* 實測值 418.2 $[M+H]^+$, RT = 4.44 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.26 (bs, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 5.73-5.78 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.80- 2.86 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.33-1.39 (m, 1H), 0.65 (d, 3H), 0.45 (d, 3H)；掌性分析 SFC：RT = 1.90 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1533】 **6,8-二氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIad)**



【1534】 在含 0.8 g (3.6 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6,7-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXe**)之 5 mL THF 溶液中，在氮氣壓下添加 0.81 g (10.8 mmol, 3.0 eq.) 3-胺基丙-1-醇，之後添加 5 mL 異丙醇鈦，並將混合物於 90°C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至 0°C，之後以 5 mL 甲醇稀釋，在約 10 分鐘期間批式添加 0.51 g (13.3 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，並持續攪拌 4 小時。反應混合物以 10 mL 鹽水稀釋並經由 CELITE®過濾，濾墊以 2 x 100 mL 二氯甲烷洗滌，並乾燥(Na_2SO_4)濾液之有機相，過濾並在真空中去除溶劑，提供 0.8 g 6,8-二氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIad**)。LCMS：*m/z* 實測值 283.2 $[M+H]^+$。

【1535】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物 373 及 374)**



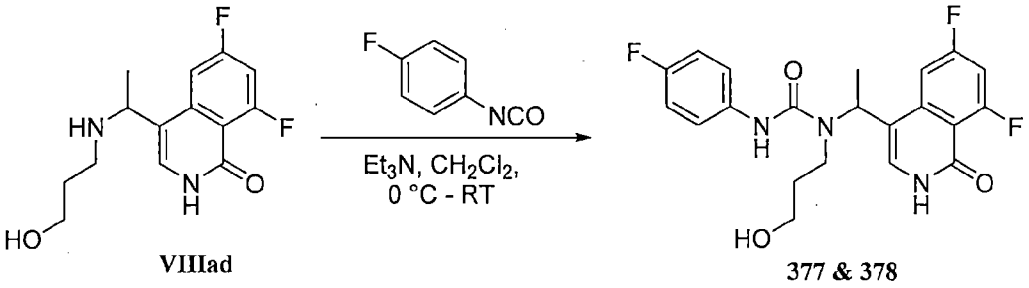
【1536】 在含 0.4 g 6,8-二氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIad**)之 5 mL 二氯甲烷溶液中，添加 0.6 mL (4.2 mmol)三乙胺，之後添加 0.11 g (0.85 mmol)2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。將混合物以 50 mL 冰冷水稀釋，並以 2 x 100 mL 二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 80%乙酸乙酯/石油醚洗提)，提供 150 mg 外消旋 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1537】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物 I (**化合物 373**)。LCMS：*m/z* 實測值 454.1/456.2 $[M+H]^+$, RT = 4.27 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.50 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 5.71-5.75 (m, 1H), 5.01 (bs, 1H), 3.10-3.24 (m, 4H), 1.44 (d, 3H), 1.10-1.23 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 2.06 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1538】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物 II (**化合物 374**)。LCMS：*m/z* 實測值 454.1/456.2 $[M+H]^+$, RT = 4.27 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：11.50 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 5.71-5.75 (m, 1H), 5.01 (bs, 1H), 3.10-3.24 (m, 4H), 1.44 (d, 3H), 1.10-1.23

(m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 3.24 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1539】 **1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物 377 及 378)**



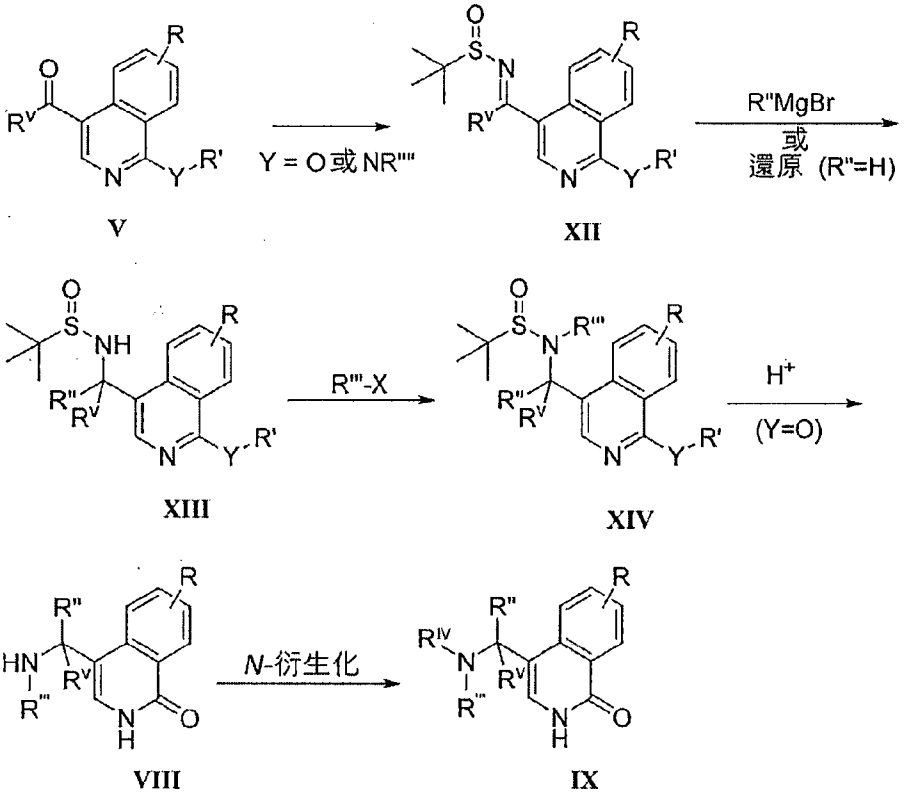
VIIIad **377 & 378**

【1540】 以上述相似之方式，自 6,8-二氟-4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIad**)及 4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲，隨後藉由掌性 SFC 分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1541】 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基) 脲– 鏡像異構物 I (**化合物 377**)。LCMS：*m/z* 實測值 420.2 $[M+H]^+$, RT = 3.79 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.49 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 2H), 5.72-5.76 (m, 1H), 4.99 (bs, 1H), 3.11-3.23 (m, 4H), 1.43 (d, 3H), 1.11-1.21 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 1.73 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

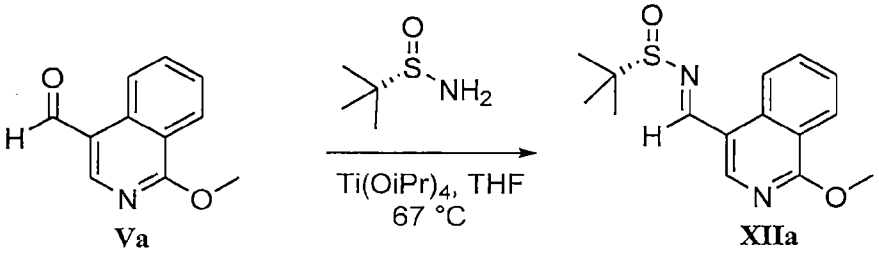
【1542】 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基) 脲– 鏡像異構物 II (**化合物 378**)。LCMS：*m/z* 實測值 420.2 $[M+H]^+$, RT = 3.79 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.49 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 2H), 5.72-5.76 (m, 1H), 4.99 (bs, 1H), 3.11-3.23 (m, 4H), 1.43 (d, 3H), 1.11-1.21 (m, 2H)；掌性分析 SFC：RT = 2.66 分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3, (4.6 x 150 mm) 5

μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。



流程 5

【1543】 (*S*)-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIIa)



Va XIIa

【1544】 在含 3.0 g (16.0 mmol, 1.0 eq.) 1-甲氧基異喹啉-4-甲醛之 67 mL 無水 THF 溶液中，於室溫在氮氣壓下添加 9.5 mL (32.0 mmol, 2.0 eq.)異丙醇鈦(IV)，之後添加 2.14 g (17.6 mmol, 1.1 eq.) (*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺，並將混合物加熱至 67°C 16 小時。使混合物冷卻至室溫並倒入 50 mL 快速攪拌的鹽水溶液中，將混合物攪拌 10 分鐘，然後經由 CELITE ®過濾，將濾餅以 200 mL 乙酸乙酯洗滌，並將濾液轉移至分液漏斗以分離各層，有機相以 30 mL 鹽水洗滌，並將合

併的水性洗液以 30 mL 乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物再溶於 80 mL 二氯甲烷，蒸發並在高真空下乾燥，提供 4.65 g 粗製(*S*)-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIa**)，其無需進一步純化即可使用。

【1545】 **(S)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIIIa)**

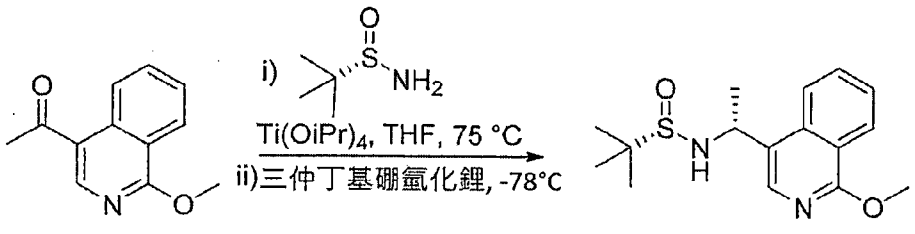


XIIa **XIIIa**

【1546】 將含 4.65 g 粗製(*S*)-*N*-[(1-甲氧基-4-異喹啉基)亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIa**)之 80 mL 無水二氯甲烷溶液在氮氣壓下冷卻至-78°C，並緩慢添加 28.6 mL (40.3 mmol) 1.4 M 甲基溴化鎂之 1:3 (*v*/*v*)THF：甲苯溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌 16 小時。然後將反應混合物緩慢添加至含 80 mL 氯化銨飽和水溶液及冰之混合物中，所產生的混合物以 100 mL 乙酸乙酯稀釋並分離各層，水相以 2 x 40 mL 乙酸乙酯萃取並將合併的有機萃取物以 30 mL 飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 40%-100%乙酸乙酯/己烷洗提)，分離出 2.63 g (8.58 mmol 54%來自 **Va**) (*S*)-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)主要(第二次洗提)非鏡像異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12-8.25 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 5.46 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.07 (s, 9H)。經化合物 **14** 的 X 射線晶體學分析表明，α-甲基取代基的立體化學為(R)系。

【1547】 可使用不同的格任亞試劑(Grignard reagent)由中間體 **XII** 合成類似化合物。

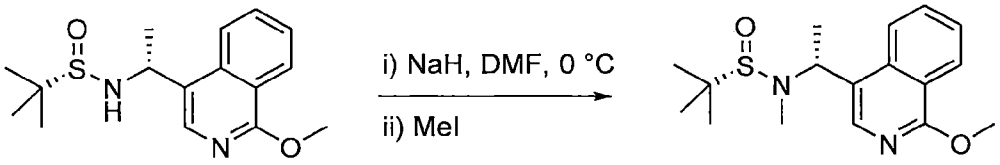
【1548】 **替代合成(S)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIIIa)**



Vf **XIIIa**

【1549】 在含 53 mg (0.26 mmol, 1.0 eq.) 1-(1-甲氧基-4-異喹啉基)乙酮(**Vf**)及 41.5 mg (0.34 mmol, 1.3 eq.) (S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之 0.15 mL 無水 THF 混合物的密封試管中添加 0.16 mL (0.53 mmol, 2.0 eq.)四異丙氧基鈦，並將混合物於 75°C 加熱 21 小時。使混合物冷卻至室溫並以 0.4 mL THF 稀釋，將混合物在氮氣壓下進一步冷卻至-78°C，並添加 0.28 mL (0.28 mmol, 1.1 eq.) 1M 三仲丁基硼氫化鋰(L-selectride)之 THF 溶液，並使混合物溫熱至室溫超過 4 小時。然後將反應混合物冷卻至-40°C，並以 0.6 mL 甲醇終止反應並移除冷卻浴。在溫熱至室溫後，將混合物緩慢添加至 0.5 mL 快速攪拌的鹽水溶液中，將混合物以 15 mL 乙酸乙酯稀釋，攪拌 10 分鐘，然後經由 CELITE®過濾，濾墊以 10 mL 乙酸乙酯洗滌，將合併的濾液在真空中蒸發，並主要的非鏡像異構物經快速層析分離(SiO_2，以 0-100%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供 55 mg (0.18 mmol, 69%來自 **Vf**)非鏡像異構性純的(*S*)-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12-8.25 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 5.46 (d, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.07 (s, 9H)。比較分析源自上述詳細製程 **XIIIa** 與源自溴化甲鎂與(*S*)-*N*-[(1-甲氧基-4-異喹啉基)亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIa**)反應的 **XIIIa** 揭示了主要非鏡像異構物具有相同非鏡像異構偏好，對化合物 **14** 的 X 射線晶體學研究(見下文)顯示 **XIIIa** 的 α-甲基取代基的絕對構型為(R)-。

【1550】 **(S)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-*N*,2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIVa)**

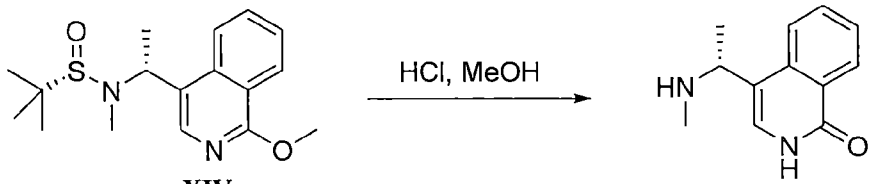


XIIIa **XIVa**

【1551】 在含上述 0.65 g (2.1 mmol, 1.0 eq.)主要非鏡像異構物(*S*)-*N*-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)之 20 mL 無水 DMF 溶液中，在氮氣壓下於 0°C 添加 0.17 g (4.2 mmol, 2.0 eq.) 60%氫化鈉之礦物油分散液，混合物於 0°C 攪拌 20 分鐘並添加 0.26 mL (4.2 mmol, 2.0 eq.)碘甲烷。將混合物於 0°C 攪拌額外的 2 小時，並藉由緩慢添加 20 mL 水終止反應，混合物以 20 mL 水進一步稀釋並以 3 x 20 mL 乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以 3 x 10 mL 水、15 mL 鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以 25-95%乙酸乙酯/己烷洗提)，提供 0.65 g (1.37 mmol, 96%)呈單一非鏡像異構物的(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-*N*,2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVa**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (m, 1H), 7.96-8.06 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 5.17-5.28 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.76 (d, 3H), 1.21 (s, 9H)。將上述詳細的反應進行多個批次，結果一致。

【1552】 可使用不同的烷化劑從中間體 **XIII** 合成類似化合物。

【1553】 **(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(VIIIf)**

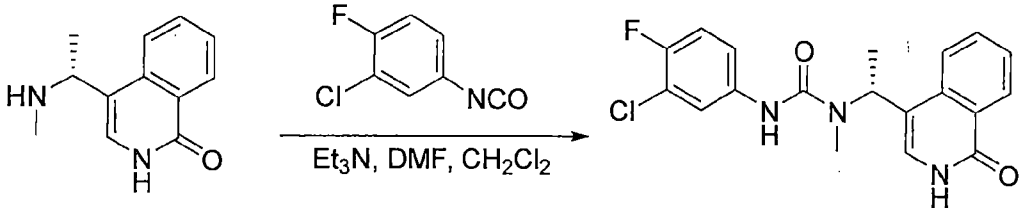


XIVa **(R)-VIIIf**

【1554】 將含 1.02 g (3.18 mmol, 1.0 eq.)非鏡像異構性純的(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-*N*,2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVa**)之 64 mL (60 mmol, 25.0 eq.) 1.25M HCl 之甲醇溶液的密封試管於 55°C 加熱 16 小時。在真空中去除揮發物，提供白色固體，將其分散於 15 mL 2-甲基 THF 及 25 mL 二乙醚，將混合物於冰浴冷

卻，並藉由真空過濾收集所產生白色沉澱物，並在高真空下乾燥，提供0.76 g (3.2 mmol, 100%)呈單一鏡像異構物的(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.62 (d, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 4.80 (q, 1H), 2.52 (m, 3H, overlapping with DMSO-d_6), 1.58 (d, 3H)。

【1555】 **(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 14)**



(R)-VIIIf **14**

【1556】 在含 0.31 g (1.28 mmol, 1.05 eq.)鏡像異構性純的(R)-4-[1-(甲基胺基)乙基]-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)之 5 mL 二氯甲烷混合物中，添加 0.56 mL (3.20 mmol, 2.6 eq.) *N,N*-二異丙基乙胺，將所產生的溶液冷卻至 0°C，並緩慢添加 0.15 mL (1.22 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯之 2.5 mL 二氯甲烷溶液，混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，然後直接填載於預處理的二氧化矽管柱上，並以快速層析純化(SiO_2，以 0-6%二氯甲烷/甲醇洗提)，在真空爐中於 50°C 乾燥產物 16 小時，提供 0.43 g (1.10 mmol, 90%) (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物 **14**)。LCMS：*m/z* 實測值 374.1/376.2 $[M+H]^+$, RT = 3.99 分鐘(方法 A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.73 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.86 (m 1H), 7.74 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.07-6.17 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.54 (d, 3H)。

【1557】 化合物 **14** 的 **X** 射線結構測定

【1558】 藉由氣相擴散生長化合物 **14** 的晶體，使用乙酸乙酯作為溶劑，及 1:1 *v/v* 二乙醚:己烷作為抗溶劑。化合物 **14** (分子式 $C_{19}H_{17}ClFN_3O_2$)，在具有=35.3794(15)Å、V=44284(6)Å^3、Z=72 及 d_{calc}=1.009 g/cm^3 立方空間群 I23 中結晶(系統消失(systematic absences) hkl：h+k+l=odd)。在使用石墨單色 Mo-Kα 輻射(λ=0.71073Å)的 Bruker D8QUEST (APEX3 2018.7-2：Bruker-AXS, Madison, Wisconsin, USA (2016)) CMOS 面積探測器上於 100K 溫度收集 X 射線強度數據，初步分度係從一系列二十四個 0.5°旋轉座標軸(rotation frame)進行，曝光時間為 10 秒。總共收集 1387 個座標軸，其中晶體到檢測器的距離為 50.0 mm，旋轉寬度為 0.5°，曝光時間為 40 秒(表 1)。

掃描型態	2θ	ω	φ	χ	座標軸
w	8.52	184.90	0.00	54.72	374
w	8.52	184.90	144.00	54.72	374
w	8.52	184.90	216.00	54.72	374
w	8.52	184.90	72.00	54.72	265

表 1

【1559】 使用 SAINT (SAINT v8.38A：Bruker-AXS Madison, Wisconsin, USA (2014))集成旋轉座標軸，生成非平均 F^2 和 $\sigma(F^2)$值的列表。在 5.15 ≤ 2θ ≤ 50.686°、-42 ≤ h ≤ 42、-42 ≤ k ≤ 42、-42 ≤ l ≤ 42 範圍內共測量了 420033 次反射，產生 13532 個獨特的反射(R_{int}= 0.0598)。使用 SADABS (SADABS v2016/2：Krause, L., Herbst-Irmer, R., Sheldrick, G.M.及 Stalke, D., *J. Appl. Cryst.*, 48, 3-10 (2015)) (最小和最大傳輸 0.7110, 0.7452)校正勞倫茲(Lorentz)及偏極化效應及吸收的強度數據。以直接的方法- ShelXT (SHELXT v2014/4：Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, A, 71, 3-8 (2015))解釋結構。藉由基於使用 SHELXL-2018 (SHELXL-2018/3：Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, A, 71, 3-8 (2015))的 F^2 的全矩陣最小二乘法(full-matrix

least squares)進行細化，在細化過程中使用所有反射。所使用的加權流程為 $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+ (0.0437P)^2+ 1.0285P]$，其中 $P = (F_o^2+ 2F_c^2)/3$。使用理論模型(riding model)各向異性地細化非氫原子，並細化氫原子。對於所有 13532 個唯一、非零反射和 718 個變量，觀察到的 11359 個反射，其 F>4σ（F）且 R1=0.0544 且 wR2=0.0986 和 GOF=1.094，細化收斂到 R1 = 0.0357 和 wR2 = 0.0849。最小二乘法的最終循環中的最大 Δ/σ 為 0.001，且在最終差值傅立葉(the final difference Fourier)中的兩個最突出的峰為+0.18 和-0.17 e/Å^3。

【1560】 表 2 列出化合物 14 的晶格信息、數據收集參數及細化數據。

表 2.化合物 14 的結構判定之摘要

實驗式	$C_{19}H_{17}ClFN_3O_2$
式量	373.80
溫度/K	100
晶系	立方體
空間群	I23
a	35.3794(15)Å
體積	44284(6)Å^3
Z	72
d_{calc}	1.009 g/cm^3
μ	0.176 mm^{-1}
F(000)	13968.0
結晶大小，mm	0.35 0.34 0.17
用於數據收集之 2θ 範圍	5.15 - 50.686°
指數範圍	-42 ≤ h ≤ 42、-42 ≤ k ≤ 42、-42 ≤ l ≤ 42

反射收集	420033
獨立反射 I	13532[R(int) = 0.0598]
數據/限制/參數	13532/18/718
F^2 之擬合優度	1.094
最終 R 指數 [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0357, wR_2 = 0.0849
最終 R 指數 [all data]	R_1 = 0.0544, wR_2 = 0.0986
最大差異峰/孔	0.18/-0.17 eÅ^{-3}
Flack 參數	0.001(8)

【1561】 表 3 中給出化合物 14 的最終位置和等效各向同性的熱參數。

表 3.化合物 14 的精確位置參數

原子	*x*	*y*	*z*	**U(eq)**
Cl1	0.78482(2)	0.55148(3)	0.86028(2)	0.0487(2)
F1	0.71225(6)	0.51258(6)	0.86207(6)	0.0612(5)
O1	0.81837(9)	0.45515(8)	0.52149(7)	0.0703(8)
O2	0.81293(6)	0.53342(7)	0.72410(6)	0.0516(6)
N1	0.82552(8)	0.51226(9)	0.54954(8)	0.0518(7)
N2	0.79474(8)	0.55718(9)	0.66760(7)	0.0482(7)
N3	0.75378(8)	0.55703(10)	0.71883(8)	0.0577(8)
C1	0.81924(11)	0.47428(12)	0.55081(10)	0.0579(9)
C2	0.81258(12)	0.45892(11)	0.58853(11)	0.0588(10)
C3	0.80411(15)	0.42052(12)	0.59227(13)	0.0798(13)
C4	0.79626(19)	0.40578(13)	0.62695(14)	0.0997(19)

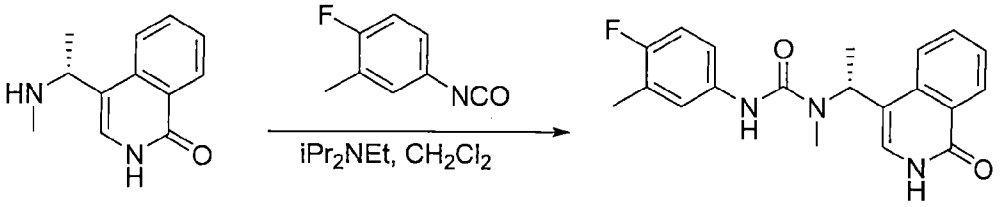
C5	0.79813(17)	0.42856(13)	0.65913(13)	0.0878(16)
C6	0.80739(12)	0.46604(12)	0.65617(11)	0.0631(11)
C7	0.81478(11)	0.48268(11)	0.62083(10)	0.0555(9)
C8	0.82510(9)	0.52156(10)	0.61639(9)	0.0472(8)
C9	0.82945(10)	0.53504(11)	0.58080(9)	0.0496(8)
C10	0.83102(10)	0.54654(10)	0.65042(9)	0.0490(8)
C11	0.85565(11)	0.58162(12)	0.64335(10)	0.0598(10)
C12	0.76761(12)	0.57865(13)	0.64478(10)	0.0684(12)
C13	0.78849(9)	0.54865(10)	0.70447(9)	0.0449(8)
C14	0.74313(9)	0.54600(10)	0.75556(9)	0.0479(8)
C15	0.76631(9)	0.55452(10)	0.78657(9)	0.0462(8)
C16	0.75593(9)	0.54270(10)	0.82173(9)	0.0432(8)
C17	0.72193(10)	0.52360(10)	0.82708(10)	0.0502(8)
C18	0.69910(10)	0.51571(12)	0.79729(10)	0.0580(10)
C19	0.70966(10)	0.52713(11)	0.76129(10)	0.0538(9)
Cl1"	0.76322(7)	0.69480(8)	0.63458(8)	0.0859(8)
Cl1'	0.87508(6)	0.77777(5)	0.66351(5)	0.0645(5)
F1'	0.80149(11)	0.75238(11)	0.66912(12)	0.1429(16)
O1'	0.96691(7)	0.61531(6)	0.36667(6)	0.0467(5)
O2'	0.84975(6)	0.62396(6)	0.55183(6)	0.0424(5)
N1'	0.96543(7)	0.58465(8)	0.42278(7)	0.0390(6)
N2'	0.91144(7)	0.61972(7)	0.53452(7)	0.0355(5)
N3'	0.89314(8)	0.66121(7)	0.58164(7)	0.0403(6)
C1'	0.95115(9)	0.60974(9)	0.39786(9)	0.0405(7)
C2'	0.91692(9)	0.62933(8)	0.40973(9)	0.0383(7)

C3'	0.89953(10)	0.65416(9)	0.38408(10)	0.0473(8)
C4'	0.86713(11)	0.67259(10)	0.39461(11)	0.0564(9)
C5'	0.85138(10)	0.66685(10)	0.43019(10)	0.0499(8)
C6'	0.86795(9)	0.64224(9)	0.45530(9)	0.0417(7)
C7'	0.90080(9)	0.62216(8)	0.44567(9)	0.0378(7)
C8'	0.91899(8)	0.59522(8)	0.47030(9)	0.0375(7)
C9'	0.94987(8)	0.57706(9)	0.45761(8)	0.0382(7)
C10'	0.90295(8)	0.58721(8)	0.50981(9)	0.0384(7)
C11'	0.91641(10)	0.55046(9)	0.52768(9)	0.0464(8)
C12'	0.95133(9)	0.62775(9)	0.54282(9)	0.0416(7)
C13'	0.88298(9)	0.63441(8)	0.55587(8)	0.0361(7)
C14'	0.86790(10)	0.68351(9)	0.60340(8)	0.0433(7)
C15'	0.88403(12)	0.71406(9)	0.62256(9)	0.0505(9)
C16'	0.86139(16)	0.73719(12)	0.64440(12)	0.0748(13)
C17'	0.82349(16)	0.72999(14)	0.64810(15)	0.0873(16)
C18'	0.80744(13)	0.69994(12)	0.62870(13)	0.0703(11)
C19'	0.82931(11)	0.67692(11)	0.60695(10)	0.0548(9)
Cl1*	0.91438(4)	0.73141(3)	0.75842(3)	0.0813(4)
F1*	0.89117(7)	0.65460(7)	0.73693(7)	0.0771(7)
O1*	1.04816(7)	0.89383(6)	0.52976(6)	0.0469(5)
O2*	0.97392(6)	0.69790(6)	0.58997(6)	0.0434(5)
N1*	1.06308(7)	0.83309(7)	0.51584(7)	0.0397(6)
N2*	1.02958(7)	0.72995(7)	0.58816(7)	0.0403(6)
N3*	1.00249(8)	0.71462(7)	0.64551(7)	0.0423(6)
C1*	1.04147(9)	0.85944(9)	0.53335(8)	0.0390(7)

C2*	1.01032(9)	0.84491(9)	0.55618(8)	0.0393(7)
C3*	0.98692(9)	0.87066(10)	0.57504(9)	0.0451(8)
C4*	0.95634(10)	0.85776(10)	0.59537(9)	0.0493(8)
C5*	0.94836(10)	0.81940(11)	0.59605(10)	0.0532(9)
C6*	0.97101(9)	0.79372(10)	0.57810(9)	0.0437(8)
C7*	1.00377(8)	0.80573(9)	0.55816(8)	0.0372(7)
C8*	1.03013(8)	0.78000(9)	0.54051(8)	0.0375(7)
C9*	1.05822(9)	0.79468(9)	0.51992(8)	0.0377(7)
C10*	1.02614(9)	0.73744(9)	0.54734(8)	0.0399(7)
C11*	1.05356(10)	0.71287(9)	0.52499(9)	0.0472(8)
C12*	1.06268(9)	0.74610(9)	0.60731(9)	0.0418(7)
C13*	1.00075(9)	0.71297(8)	0.60677(9)	0.0389(7)
C14*	0.97390(9)	0.69853(9)	0.66864(9)	0.0423(7)
C15*	0.96035(10)	0.71965(10)	0.69863(9)	0.0482(8)
C16*	0.93237(11)	0.70487(10)	0.72162(9)	0.0540(9)
C17*	0.91883(11)	0.66915(11)	0.71483(10)	0.0547(9)
C18*	0.93272(10)	0.64750(10)	0.68581(10)	0.0492(8)
C19*	0.96076(9)	0.66216(9)	0.66232(9)	0.0423(7)

【1562】 在圖1中顯示了化合物**14**的絕對構型定義為(R)-的化合物**14**的ORTEP (因此，**XIIIa**的主要非鏡像異構物的α-甲基取代基的絕對構型為(R)-)。

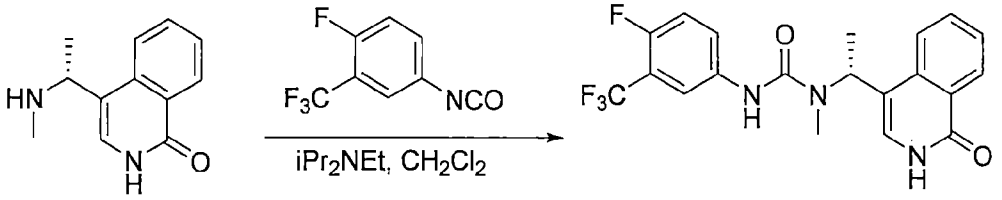
【1563】 **(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物32)**



(R)-VIIIf **32**

【1564】 以前述相似的方法，自鏡像異構純的(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)及4-氟-3-甲基苯基 異氰酸酯合成鏡像異構純的(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**32**)。LCMS：*m/z*實測值354.2 $[M+H]^+$, RT = 3.61分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.37 (s, 1H), 8.44-8.51 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.14 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (d, 3H), 1.54 (d, 3H)。

【1565】 **(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物89)**

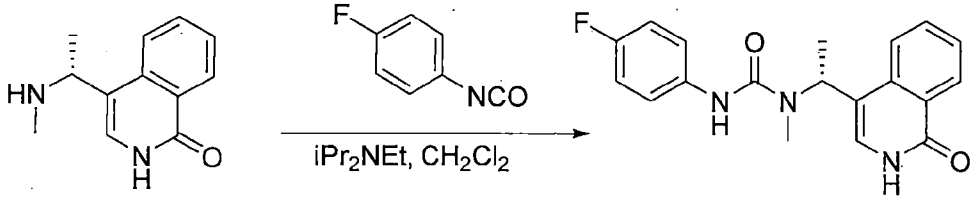


(R)-VIIIf **89**

【1566】 以前述相似的方法，自鏡像異構純的(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)及4-氟-3-三氟甲基苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**89**)。LCMS：*m/z*實測值408.1 $[M+H]^+$, RT = 4.67分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.72 (s, 1H), 8.45-8.58 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 6.68

(d, 1H), 6.13 (q, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)。

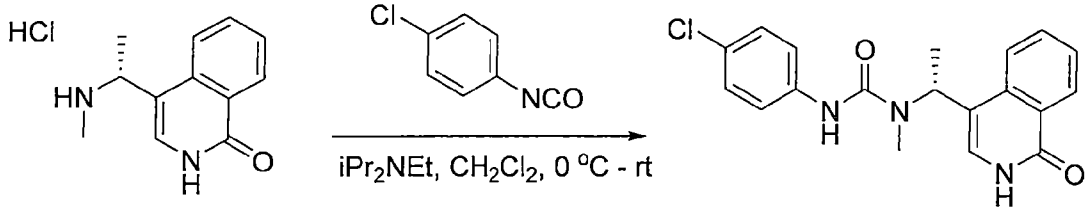
【1567】 **(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物90)**



(R)-VIIIf **90**

【1568】 以前述相似的方法，自鏡像異構純的(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)及4-氟苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**90**)。LCMS：*m/z*實測值340.2 $[M+H]^+$, RT = 4.13分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.63 (s, 1H), 8.44-8.51 (m, 1H), 7.87-7.94 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.14 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.54 (d, 3H)。

【1569】 **(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物293)**

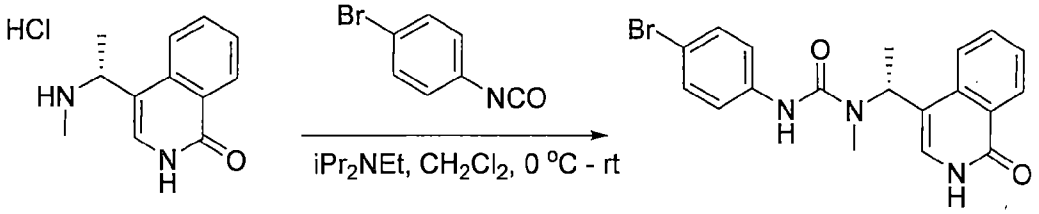


(R)-VIIIf **293**

【1570】 以上述相似之方式，自鏡像異構性純的(R)-4-[1-(甲基胺基)乙基]-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)及4-氯苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z*實測值356.2/358.2 $[M+H]^+$, RT = 3.77分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 11.30

(s, 1H), 8.47 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.55 (ddd, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.19-7.33 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.13 (q, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.54 (d, 3H)。

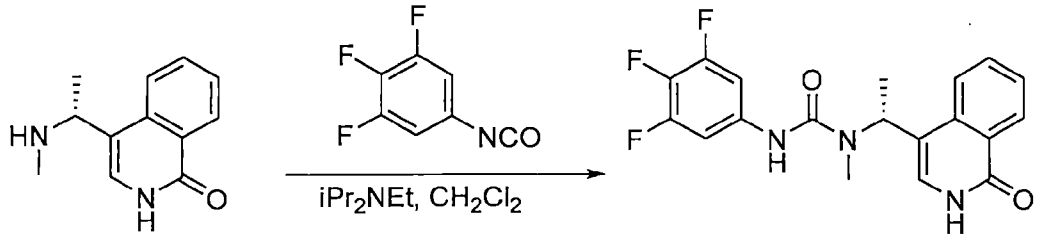
【1571】 **(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物294)**



(R)-VIIIf **293**

【1572】 以上述相似之方式，自鏡像異構性純的(R)-4-[1-(甲基胺基)乙基]-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)及4-氯苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z*實測值400.1/402.1 $[M+H]^+$, RT = 3.91分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 11.24 (s, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68-7.78 (m, 1H), 7.55 (ddt, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.13 (q, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)。

【1573】 **(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲(化合物91)**

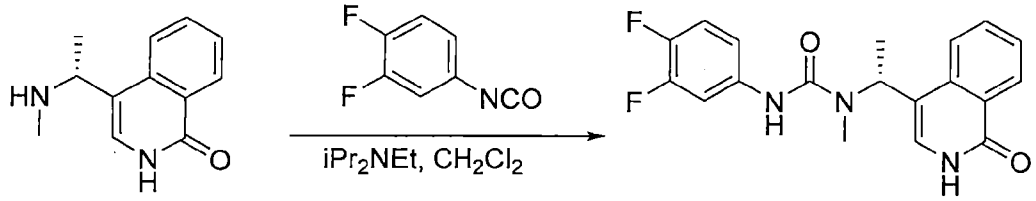


(R)-VIIIf **91**

【1574】 以前述相似的方法，自鏡像異構純的(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)及3,4,5-三氟苯基 異氰酸酯合成(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異

喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲(**化合物91**)。LCMS：*m/z*實測值376.2 $[M+H]^+$, RT = 5.00分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)。

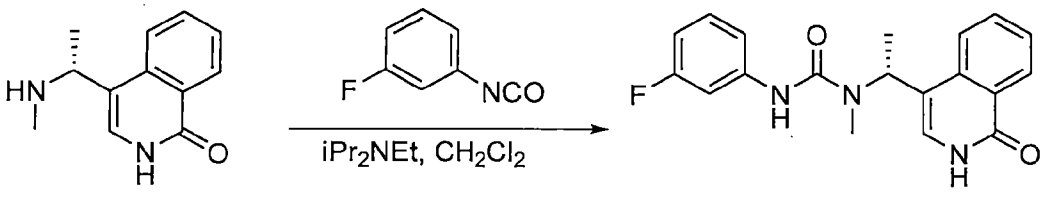
【1575】 **(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物92)**



(R)-VIIIf **92**

【1576】 以前述相似的方法，自鏡像異構純的(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)及3,4-二氟苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(**化合物92**)。LCMS：*m/z*實測值358.2 $[M+H]^+$, RT = 4.73分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.73 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.511-7.62 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.54 (d, 3H)。

【1577】 **(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物93)**

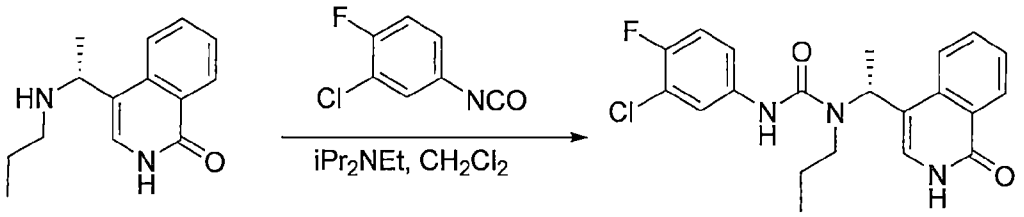


(R)-VIIIf **93**

【1578】 以前述相似的方法，自鏡像異構純的(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲

氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)及3-氟苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**93**)。LCMS：*m/z*實測值340.2 $[M+H]^+$, RT = 4.40分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.61 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.69-7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.14 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.54 (d, 3H)。

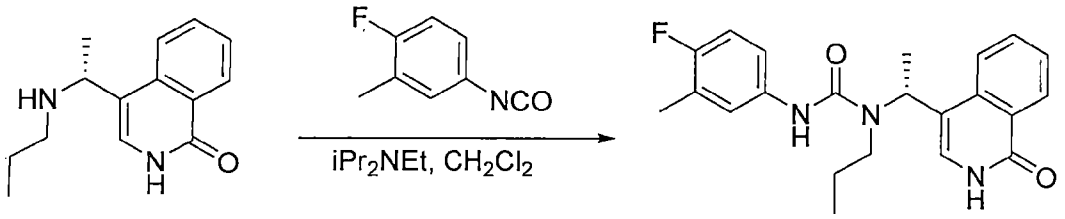
【1579】 **(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲(化合物35)**



(R)-VIIIj **35**

【1580】 以前述相似的方法，自鏡像異構純的(R)-4-(1-(丙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**(R)-VIIIj**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及1-碘丙烷)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲(化合物**35**)。LCMS：*m/z*實測值402.1/404.1 $[M+H]^+$, RT = 4.63分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.65 (s, 1H), 8.48 (ddd, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.13 (q, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.87-2.98 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.22-1.43 (m, 1H), 1.01 (m, 1 H), 0.70 (t, 3H)。

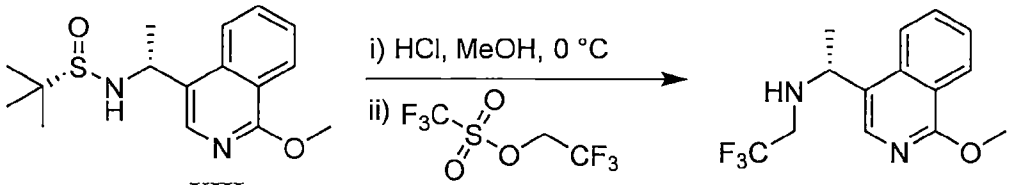
【1581】 **(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲(化合物43)**



(R)-VIIIj **43**

【1582】 以前述相似的方法，自鏡像異構純的(R)-4-(1-(丙基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**(R)-VIIIj**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及1-碘丙烷)及4-氟-3-甲基苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲(化合物**43**)。LCMS：*m/z*實測值382.3 $[M+H]^+$, RT = 4.41分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.43 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.22-7.36 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.1-6.21 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.28 (d, 3H), 1.56 (d, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.70 (t, 3H)。

【1583】 **(R)-2,2,2-三氟-*N*-[1-(1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]乙胺(VIbn)**

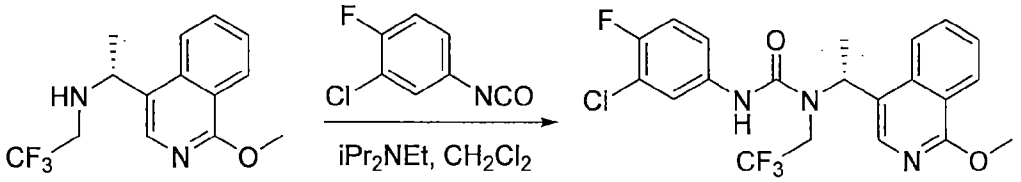


XIIIa **(R)-VIbn**

【1584】 在含0.24 g (0.78 mmol, 1.0 eq.) (S)-*N*-[(R)-1-(1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)之10 mL無水甲醇溶液中，於0°C添加2.74 mL (2.74 mmol, 3.5 eq.) 1M HCl之甲醇溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌30分鐘。添加另一部分2.0 mL (2.0 mmol, 2.6 eq.) 1M HCl之甲醇溶液，並再持續攪拌1小時。然後將混合物以20 mL飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以3 x 25 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以20 mL水、20 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.18 g 1-(1-甲氧基-4-異喹啉基)乙胺。將產物再溶於7 mL無水THF，並添加0.25 mL (1.78 mmol, 2.3 eq.)三乙胺，

之後添加0.16 mL (1.11 mmol, 1.4 eq.)2,2,2-三氟乙基 三氟甲磺酸酯，並將混合物於室溫攪拌16小時。添加額外部分的0.1 mL (0.72 mmol, 0.9 eq.) 2,2,2-三氟乙基 三氟甲磺酸酯，並再持續攪拌16小時。然後將混合物以25 mL乙酸乙酯稀釋，以8 mL水、8 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以10-30%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供0.15 g (0.53 mmol, 68%) (R)-2,2,2-三氟-*N*-[1-(1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]乙胺(**(R)-VIbn**)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (m, 1H), 8.14-8.22 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.53 (q, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 1.55 (d, 3H)。

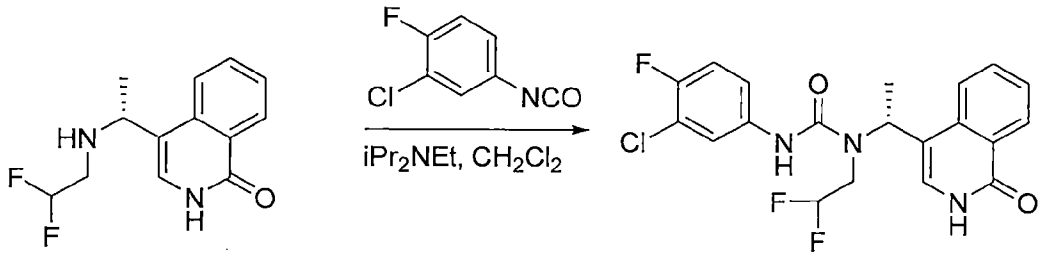
【1585】 **(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲(化合物101)**



(R)-VIbn **101**

【1586】 以上述相似之方式，自(R)-2,2,2-三氟-N-[1-(1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]乙胺(**(R)-VIbn**，衍生自(S)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲(**化合物101**)。LCMS：*m/z*實測值456.2/458.3 $[M+H]^+$, RT = 7.22分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (m, 1H), 8.07-8.13 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.18 (q, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.73-3.89 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 1.76 (d, 3H)。

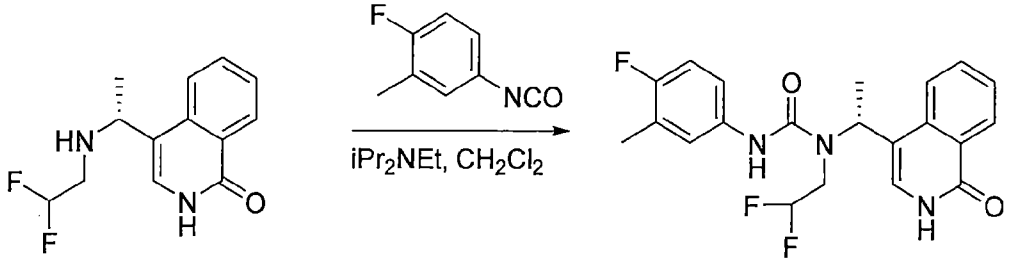
【1587】 **(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物96)**



(R)-VIIIk　　96

【1588】 以上述相似之方式，自鏡像異構純的(R)-4-(1-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIk**)（衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及2,2-二氟乙基 三氟甲磺酸酯)及3-氯-4-氟苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**96**)。LCMS：*m/z*實測值424.1/426.2 $[M+H]^+$, RT = 5.84分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.54 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.87-5.15 (m, 1H), 3.38-3.57 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)。

【1589】 **(R)-3-(3-甲基-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物97)**

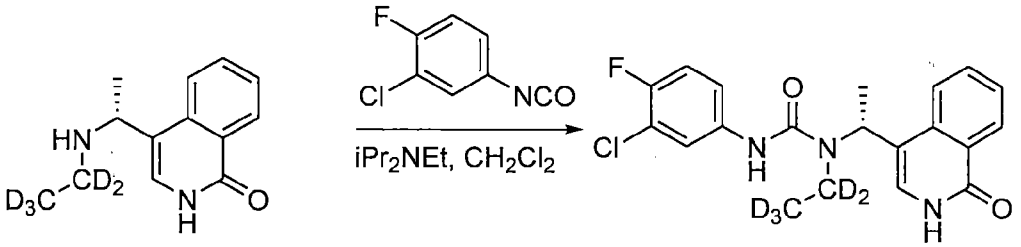


(R)-VIIIk　　97

【1590】 以上述相似之方式，自(R)-4-(1-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIk**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯)及3-甲基-4-氟苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**97**)。LCMS：*m/z*實測值404.2 $[M+H]^+$, RT = 5.52分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.61 (s, 1H), 8.46-8.53 (m, 1H),

7.69-7.82 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.07 (q, 1H), 4.89-5.17 (m, 1H), 3.37-3.58 (m, 2H), 2.28 (d, 3H), 1.60 (d, 3H)。

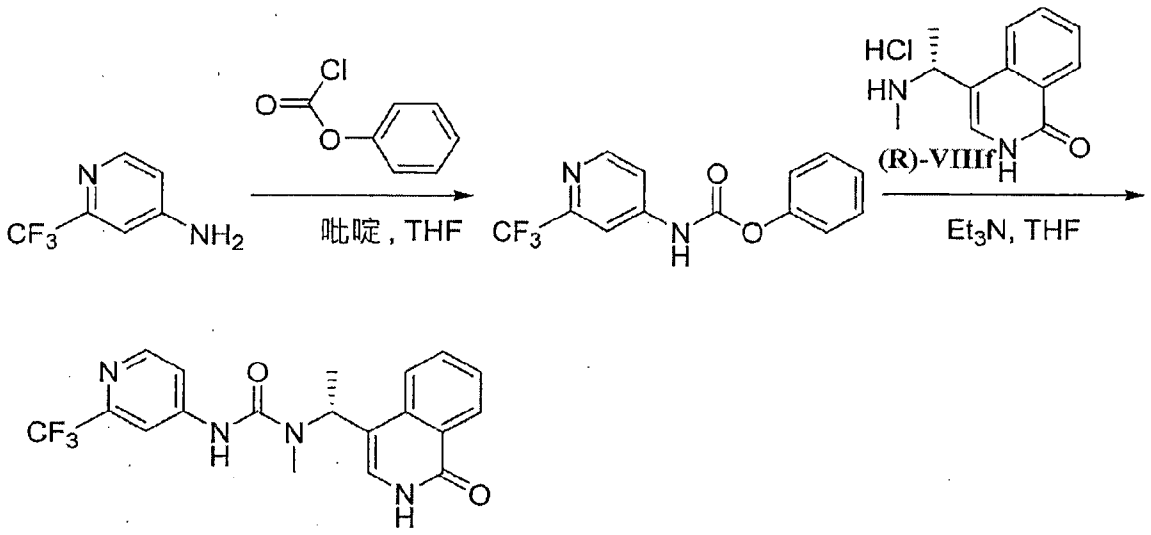
【1591】 **(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d_5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物99)**



(R)-VIIIm **99**

【1592】 以上述相似之方式，自鏡像異構純的(R)-4-(1-((乙基-d_5)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIm**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及1-溴-1,1,2,2,2-五氘-乙烷)及3-氯-4-氟苯基 異氰酸酯合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d_5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**99**)。LCMS：*m/z*實測值393.2/395.2 $[M+H]^+$, RT = 6.01分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.24 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.19-.29 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)。

【1593】 **(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲(化合物95)**



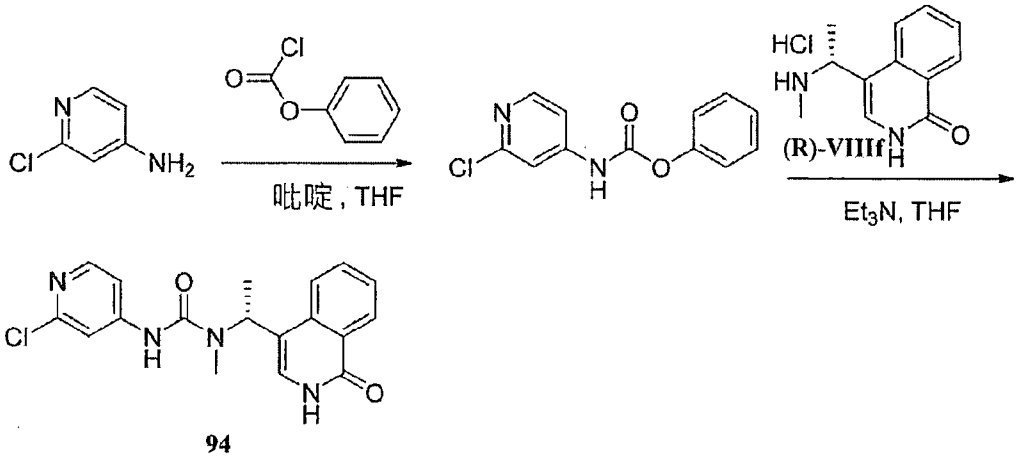
95

【1594】 在含0.83 g (5.12 mmol, 1.0 eq.) 2-(三氟甲基)吡啶-4-胺之10 mL無水THF溶液中，於0°C在氮氣壓下添加1.66 mL (20.48 mmol, 4.0 eq.)吡啶，之後緩慢添加0.71 mL (5.63 mmol, 1.1 eq.)氯甲酸苯酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌1小時，然後將混合物以25 mL水稀釋並以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以10 mL水及10 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並在真空中去除溶劑。殘餘物以快速層析純化(40g SiO_2，以10-70%乙酸乙酯/己烷洗提)，提供1.41 g (4.0 mmol, 97%) (苯基 (2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺甲酸酯。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H)。

【1595】 在含53 mg (0.22 mmol, 1.1 eq.) (R)-4-[1-(甲基胺基)乙基]-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**)及碘甲烷)之2 mL無水THF混合物中，添加77 μL (0.56 mmol, 2.8 eq.)三乙胺，之後添加56 mg (0.2 mmol, 1.0 eq.) (2-(三氟甲基) 吡啶-4-基)胺甲酸苯酯，並將混合物於室溫攪拌60小時。將反應混合物直接填載於預處理的12 g二氧化矽管柱，並將產物藉由快速層析分離(SiO_2，以1-8%甲醇/二氯甲烷洗提)，提供58 mg (0.13 mmol, 67%) (R)-(1-甲基-1-[1-(1-側氧基-2*H*-異喹啉-4-基)乙基]-3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]脲(化合物

95，鏡像異構物II)。LCMS：*m/z*實測值391.1 $[M+H]^+$, RT = 4.66分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.70-7.83 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.00 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.58 (d, 3H)。

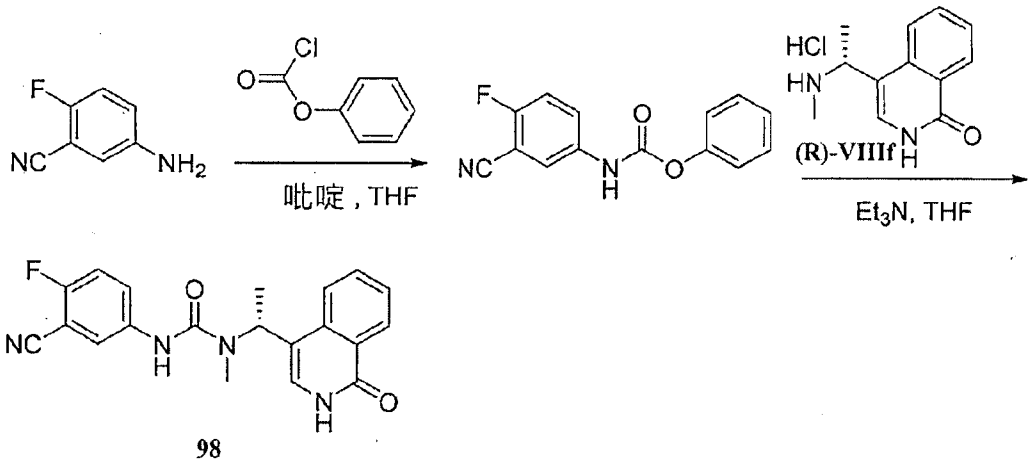
【1596】 **(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物94)**



94

【1597】 以前述相似的方法，自(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**))及碘甲烷及2-氯吡啶-4-胺合成(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**94**)。LCMS：*m/z*實測值357.1/359.1 $[M+H]^+$, RT = 4.03分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.69-7.80 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)。

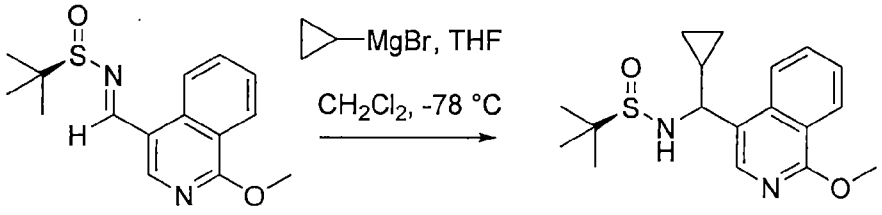
【1598】 **(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物98)**



98

【1599】 以前述相似的方法，自(R)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**(R)-VIIIf**，衍生自(*S*)-*N*-((R)-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIa**))及碘甲烷及5-胺基-2-氟苯甲腈合成(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(**化合物98**)。LCMS：*m/z*實測值365.2 $[M+H]^+$，RT = 4.95分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.43 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.58 (d, 3H)。

【1600】 **(*R*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIIIc)**

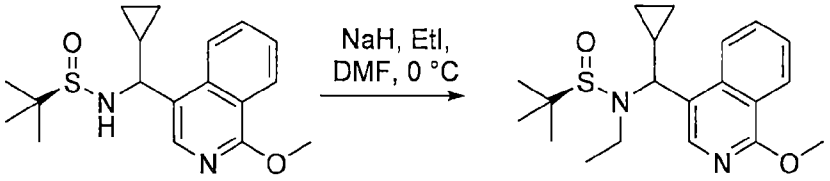


XIIb　　XIIIc

【1601】 在含0.5 g (5.17 mmol, 1.0 e) (*R*)-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIb**，衍生自**Va**及(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)之10 mL二氯甲烷溶液中，於-78°C在氮氣壓下添加35 mL (17.2 mmol, 10.0 eq.) 0.5 M環丙基溴化鎂之THF溶液，並將混合物於-78°C攪拌1小時。以10 mL飽和氯化銨溶液終止反應，並以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以50 mL鹽水洗滌，乾燥

(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物藉由層析純化(中性氧化鋁，以0-20%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供呈約20:1之非鏡像異構物混合物的0.3 g (0.90 mmol, 53%) (*R*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIc**)。LCMS：*m/z實測值* 333.5 $[M+H]^+$。

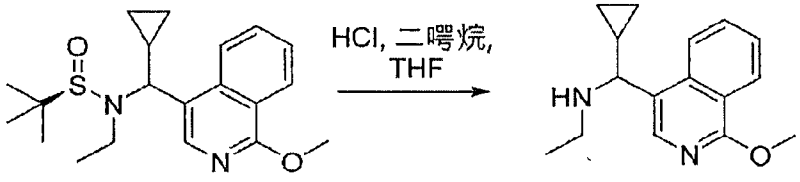
【1602】 **(*R*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIVc)**



XIIIc **XIVc**

【1603】 在含0.3 g (3.01 mmol, 1.0 eq.) (*R*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIc**)之10 mL DMF懸浮液中，於0°C在氮氣壓下添加0.07 g (1.84 mmol, 2.0 eq.) 60%氫化鈉之礦物油分散液。將混合物於0°C攪拌15分鐘並添加0.2 mL (1.84 mmol, 2.0 eq.)碘乙烷，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌3小時。以10 mL冰冷水終止反應並以3 x 100 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以100 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑。殘餘物藉由層析純化(中性氧化鋁，以0-5%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供呈約1:10之非鏡像異構物混合物的0.15 g (0.42 mmol, 46%) (*R*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVc**)。LCMS：*m/z*實測值361.5 $[M+H]^+$。

【1604】 ***N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIbc)**

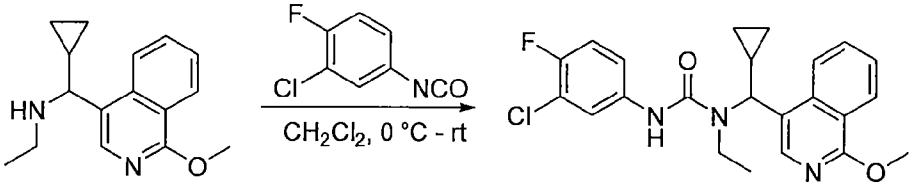


XIVc **VIbc**

【1605】 在含0.25 g (0.69 mmol, 1.0 eq.) (*R*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVc**)之10 mL

THF溶液中，於0°C添加0.5 mL 4M HCl之1,4-二噁烷溶液，並將混合物於0°C攪拌2小時。將混合物以5 mL冰冷水稀釋，並使用飽和碳酸氫鈉溶液調整pH至8-9，並以3 x 30 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以40 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.15 g (0.58 mmol, 84%) *N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙胺(**VIbc**)。LCMS：*m/z*實測值257.5 $[M+H]^+$, RT = 1.79分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.40-8.42 (m, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (d, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 1.41-1.44 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.64-0.68 (m, 1H), 0.32-0.39 (m, 2H), 0.15-0.18 (m, 1H)。

【1606】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲– 鏡像異構物I (化合物40)**



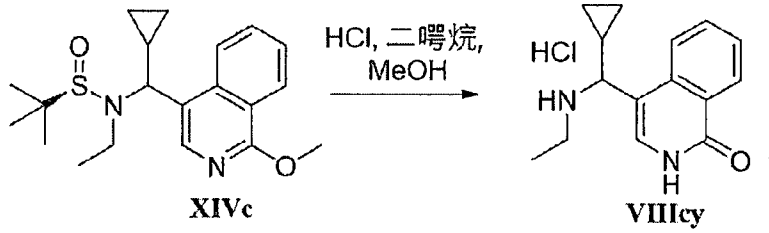
VIbc **40**

【1607】 以前述相似的方法，自非消旋的(scalemic) *N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙胺(**VIbc**，~20:1之鏡像異構物混合物，衍生自(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲鏡像異構物I。掌性分析SFC：92及4%各具有RT= 3.12及4.23分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250mm) 5 μ，70% CO_2:[0.5%二乙胺之甲醇]，流速：3.0 mL/分鐘。主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1608】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲- 鏡像異構物I (化合物**40**)。LCMS：*m/z*實測值428.2/430.2 $[M+H]^+$；RT = 5.87分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.42 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.51-7.55

(m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 1H), 0.59-0.72 (m, 6H), 0.19-0.23 (m, 1H)；掌性分析SFC：RT = 3.12分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250 mm) 5 μ, 70% CO_2:[0.5%二乙胺之甲醇]，流速：3.0 mL/分鐘。

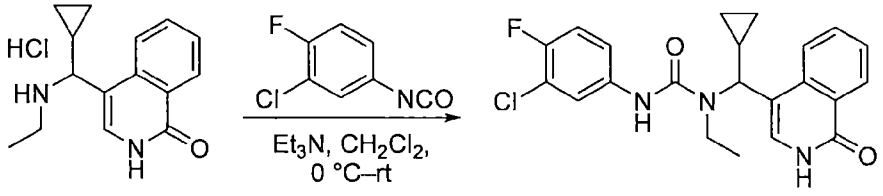
【1609】 **4-(環丙基(乙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(VIIIcy)**



XIVc **VIIIcy**

【1610】 在含0.50 g (1.39 mmol, 1.0 eq.) (*R*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XVIc**)之10 mL甲醇溶液中，添加2 mL 4M HCl之1,4-二噁烷溶液，並將混合物於室溫攪拌2小時。在真空中去除溶劑並將殘餘物以20 mL正戊烷研製，並在高真空下乾燥，提供0.30 g 4-(環丙基(乙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIcy**)。LCMS：*m/z*實測值243.3 $[M+H]^+$, RT = 1.79分鐘。

【1611】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲– 鏡像異構物I (化合物46)**

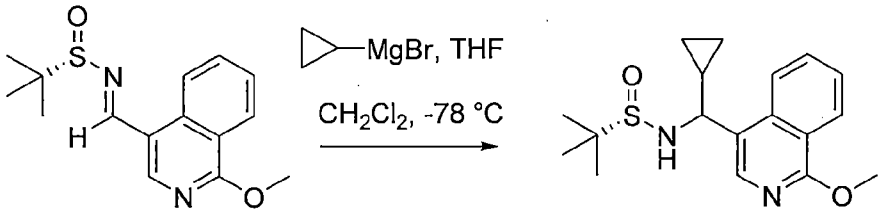


VIIIcy **46**

【1612】 以前述相似的方法，自非消旋的4-(環丙基(乙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIcy**，~ 20:1之鏡像異構物混合物，衍生自(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲鏡像異構物I，主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1613】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲- 鏡像異構物I (**化合物46**)。LCMS：*m/z*實測值414.2/416.2 $[M+H]^+$；RT = 4.77分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 12.42 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 4.97 (d, 1H), 3.19-3.33 (m, 2H), 1.61-1.66 (m, 1H), 0.73 (t, 3H), 0.52-0.69 (m, 3H), 0.20-0.23 (m, 1H)；掌性分析SFC：RT = 2.97分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250mm) 5 μ，60% CO_2/[0.5%二乙胺之甲醇]，共溶劑，流速：3.0 mL/分鐘。

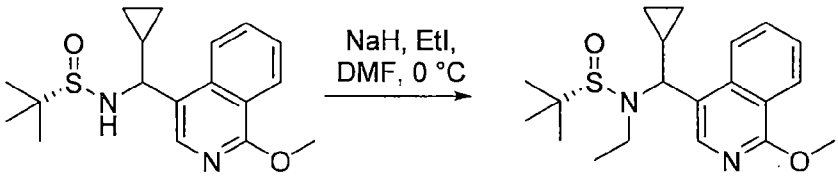
【1614】 **(*S*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIIId)**



XIIa **XIIId**

【1615】 在含1.5 g (5.17 mmol, 1.0 e) (*S*)-*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIa**)之150 mL二氯甲烷溶液中，於-78°C在氮氣壓下添加104 mL (51.72 mmol, 10.0 eq.) 0.5M環丙基溴化鎂之THF溶液，並將混合物於-78°C攪拌2小時。以50 mL飽和氯化銨溶液終止反應，並以3 x 100 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以50 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(中性氧化鋁，以0-20%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供呈約1:10之非鏡像異構物混合物的1.0 g (3.01 mmol, 58%) (*S*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIId**)。**LCMS**：*m/z*實測值333.5 $[M+H]^+$。

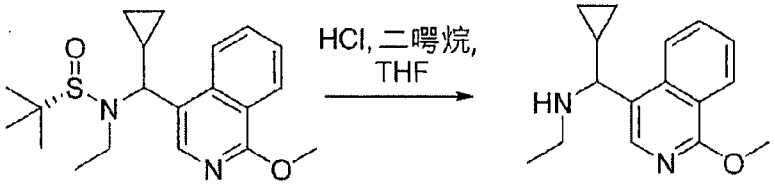
【1616】 **(*S*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIVd)**



XIIId **XIVd**

【1617】 在含1.0 g (3.01 mmol, 1.0 eq.) (*S*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIId**)之10 mL DMF懸浮液中，於0°C在氮氣壓下添加0.24 g (6.02 mmol, 2.0 eq.) 60%氫化鈉之礦物油分散液，混合物於0°C攪拌15分鐘並添加0.7 mL (6.02 mmol, 2.0 eq.)碘乙烷，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌3小時。以30 mL冰冷水終止反應並以3 x 100 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以100 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(中性氧化鋁，以0-5%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供呈約1:10之非鏡像異構物混合物的0.65 g (1.80 mmol, 60%) (*S*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVd**)。LCMS：*m/z*實測值361.5 $[M+H]^+$。

【1618】 ***N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIbc)**

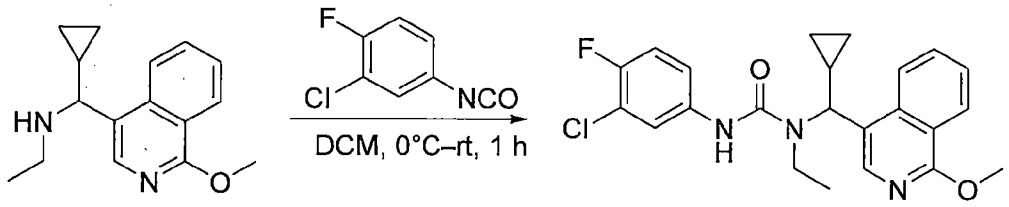


XIVd **VIbc**

【1619】 在含0.25 g (0.69 mmol, 1.0 eq.) (*S*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVd**)之10 mL THF溶液中，於0°C添加0.5 mL 4M HCl之1,4-二噁烷溶液，並將混合物於0°C攪拌2小時。將混合物以5 mL冰冷水稀釋，並使用飽和碳酸氫鈉溶液調整pH至8-9，並以3 x 30 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以40 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.15 g (0.58 mmol, 84%) *N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙胺(**VIbc**)。LCMS：*m/z*實測值257.5 $[M+H]^+$, RT = 1.79分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.40-8.42 (m, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.01 (s,

1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (d, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 1.41-1.44 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.64-0.68 (m, 1H), 0.32-0.39 (m, 2H), 0.15-0.18 (m, 1H)。

【1620】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲– 鏡像異構物II (化合物58)**



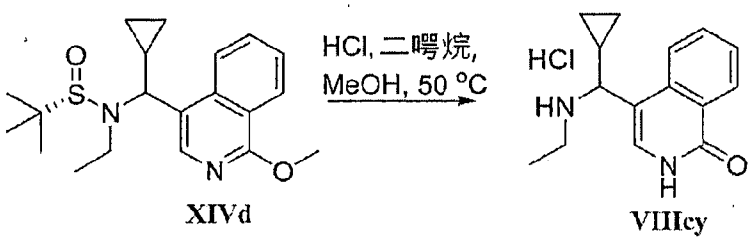
VIbc **58**

【1621】 以前述相似的方法，自非消旋*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)乙胺(**VIbc**，~ 1:10之鏡像異構物混合物，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲鏡像異構物II。掌性分析SFC：8及92%各具有RT = 2.16及2.57分鐘[管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250) mm，5 μ，70% CO_2/[0.5%二乙胺之甲醇]，流速：3.0 mL/分鐘]。主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1622】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲- 鏡像異構物II (化合物**58**)。LCMS：*m/z*實測值428.2/430.2 $[M+H]^+$；RT = 5.86分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.42 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 1H), 0.59-0.72 (m, 6H), 0.19-0.23 (m, 1H)；掌性分析SFC：RT = 2.57分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250) mm, 5 μ, 70% CO_2/[0.5%二乙胺之甲醇], 70%共溶劑，流速：3.0 mL/分鐘。

【1623】 **4-(環丙基(乙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽**

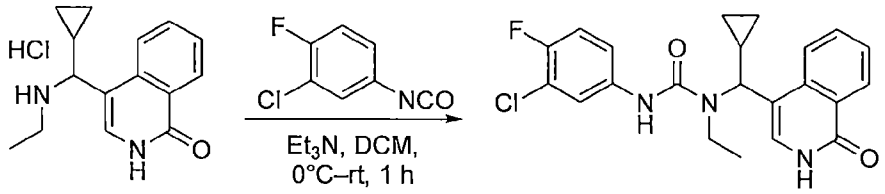
(VIIIcy)



XIVd　　VIIIcy

【1624】 在含0.35 g (0.97 mmol, 1.0 eq.) (*S*)-*N*-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVd**)之10 mL甲醇溶液中，添加0.5 mL 4M HCl之1,4-二噁烷溶液，並將混合物於50°C加熱2小時。在真空中去除溶劑，並將殘餘物以20 mL正戊烷研製並在高真空下乾燥，提供0.25 g (0.90 mmol, 92%) 4-(環丙基(乙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIcy**)。LCMS：*m/z*實測值243.3 $[M+H]^+$, RT = 1.79分鐘。

【1625】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲鏡像異構物II (化合物49)**



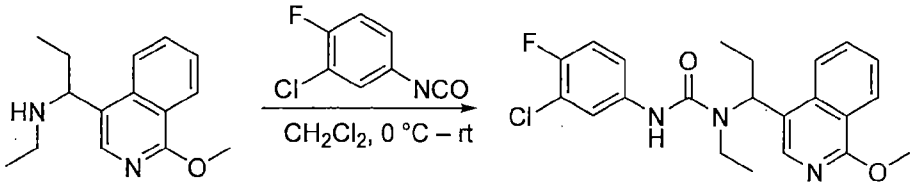
VIIIcy　　49

【1626】 以前述相似的方法，自非消旋4-(環丙基(乙基胺基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIcy**，~1:10之鏡像異構物混合物，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲鏡像異構物II，主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1627】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲- 鏡像異構物II (化合物**49**)。LCMS：*m/z*實測值414.2/416.2 $[M+H]^+$；RT = 5.10分鐘 (方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 12.42 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 4.97 (d,

1H), 3.19-3.33 (m, 2H), 1.61-1.66 (m, 1H), 0.73 (t, 3H), 0.52-0.69 (m, 3H), 0.20-0.23 (m, 1H)；掌性分析SFC：RT = 2.69分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250mm) 5 μ，60% CO_2/[0.5%二乙胺之甲醇]，流速：3.0 mL/分鐘。

【1628】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲– 鏡像異構物II (化合物38)**

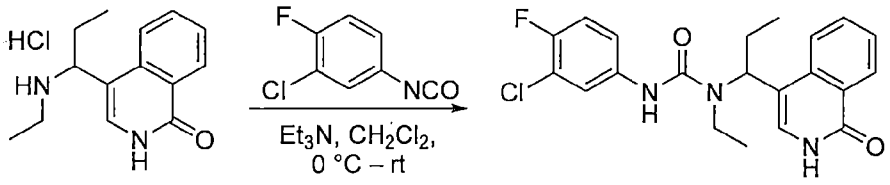


VIbd **38**

【1629】 以前述相似的方法，自非消旋*N*-乙基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙-1-胺(**VIbd**，衍生自(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及乙基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲-鏡像異構物II。

【1630】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲-鏡像異構物II (化合物**38**)。LCMS：*m/z*實測值416.4/418.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.39-7.34 (m 1H), 5.96 (t, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 0.52 (t, 3H)。

【1631】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲– 鏡像異構物I (化合物39)**



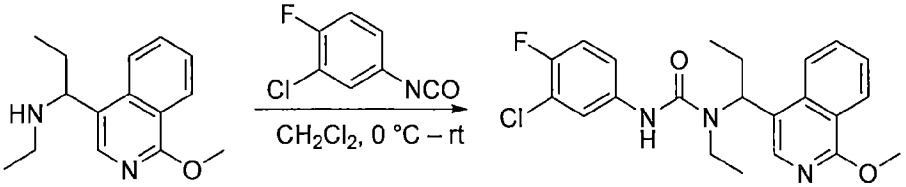
VIIIcz **39**

【1632】 以前述相似的方法，自非消旋*N*-乙基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙-1-胺鹽酸鹽(**VIIIcz**，衍生自(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及乙

基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲– 鏡像異構物I。掌性分析SFC：6及93%各具有RT = 4.05及5.43分鐘[管柱：Chiralcel OX-H (4.6 x 250) mm，5 μ，70% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘]。主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralcel OX-H (250 x 30 mm) 5 μ，85% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1633】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲- 鏡像異構物I (**化合物39**)。LCMS：*m/z*實測值402.4/404.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.66-5.72 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.64 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 5.43分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250mm) 5 μ, 70% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘。

【1634】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲– 鏡像異構物I (化合物36)**



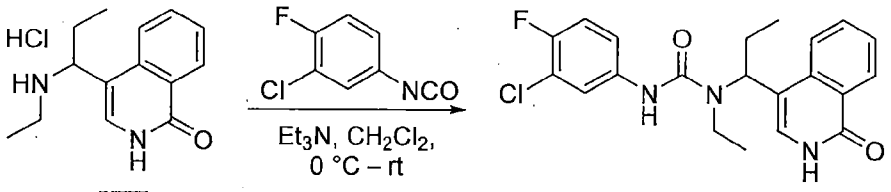
VIbd **36**

【1635】 以前述相似的方法，自非消旋*N*-乙基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙-1-胺(**VIbd**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及乙基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲-鏡像異構物I。

【1636】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲- 鏡像異構物I (**化合物36**)。LCMS：*m/z*實測值416.4/418.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.64

(t, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.39-7.34 (m 1H), 5.96 (t, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 0.52 (t, 3H)。

【1637】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲– 鏡像異構物II (化合物37)**

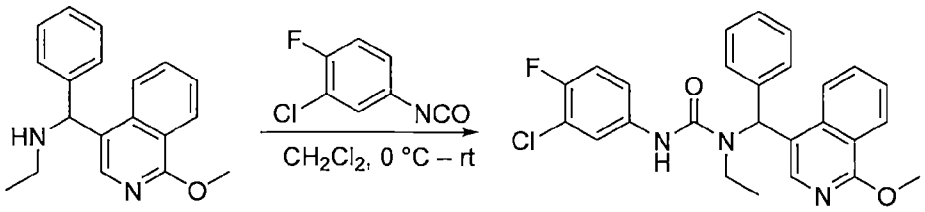


VIIIcz **37**

【1638】 以前述相似的方法，自非消旋*N*-乙基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙-1-胺鹽酸鹽(**VIIIcz**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及乙基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲鏡像異構物II，主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralcel OX-H (250 x 30 mm) 5 μ，85% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1639】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲- 鏡像異構物II (**化合物37**)。LCMS：*m/z*實測值 402.4/404.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.40 (bd, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.66-5.72 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.64 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 4.05分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250mm) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1640】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲– 鏡像異構物I (化合物59)**

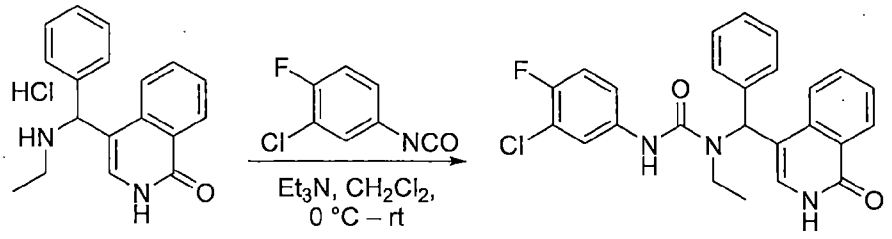


VIbe **59**

【1641】 以前述相似的方法，自*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)乙胺(**VIbe**，衍生自(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及苯基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲–鏡像異構物I，主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 30 mm) 5 μ，85% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1642】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲- 鏡像異構物I (**化合物59**)。LCMS：*m/z*實測值464.2/466.2 $[M+H]^+$, RT = 6.63 分鐘；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 0.37 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 5.38分鐘, 管柱：Chiralpak AD-H (4.6 x 250mm) 5 m, 70% CO_2/MeOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1643】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲– 鏡像異構物I (化合物69)**



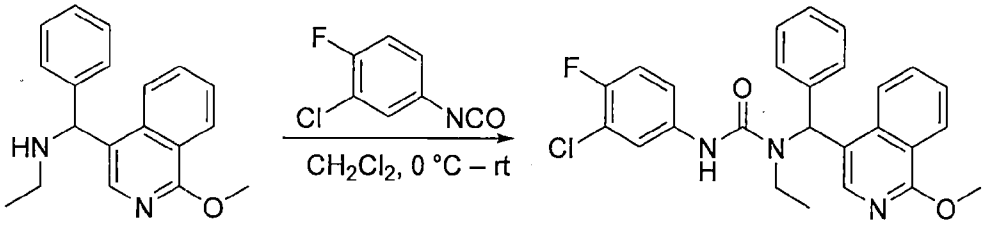
VIIIda **69**

【1644】 以前述相似的方法，自非消旋4-((乙基胺基)(苯基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIda**，衍生自(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及苯基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙

基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲–鏡像異構物I，主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 60 g/分鐘。

【1645】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-鏡像異構物I (**化合物69**)。LCMS：*m/z*實測值 450.2/452.2 $[M+H]^+$, RT = 5.37 分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.25 (bd, 1H) 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 0.48 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 6.76分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 250mm) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1646】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲– 鏡像異構物II (化合物60)**



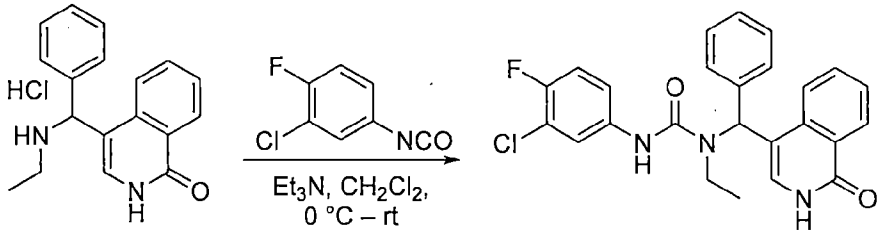
VIbe **60**

【1647】 以前述相似的方法，自*N*-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)乙胺(**VIbe**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及苯基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-鏡像異構物II，主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 30 mm) 5 μ，85% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1648】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲- 鏡像異構物II (**化合物60**)。LCMS：*m/z*實測值 464.2/466.2 $[M+H]^+$, RT = 6.63 分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81-7.85 (m,

2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 0.37 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 6.97分鐘, 管柱：Chiralpak AD-H (4.6 x 250mm) 5 m, 70% CO_2/MeOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1649】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲– 鏡像異構物II (化合物70)**

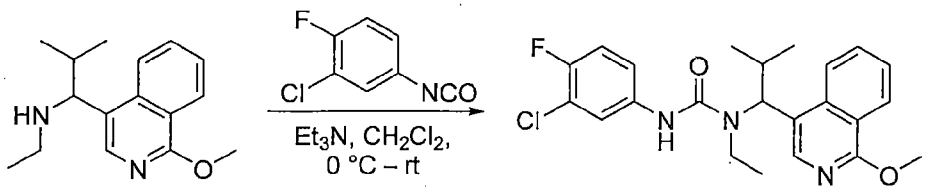


VIIIda **70**

【1650】 以前述相似的方法，自非消旋4-((乙基胺基)(苯基)甲基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIda**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及苯基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲– 鏡像異構物II，主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 60 g/分鐘。

【1651】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲- 鏡像異構物II (化合物70)。LCMS：*m/z*實測值 450.2/452.2 $[M+H]^+$, RT = 5.37 分鐘；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.25 (bd, 1H) 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 0.48 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 11.55分鐘, 管柱：Chiralpak IG (4.6 x 250mm) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1652】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲(化合物44及45)**



VIbf　　44, 45

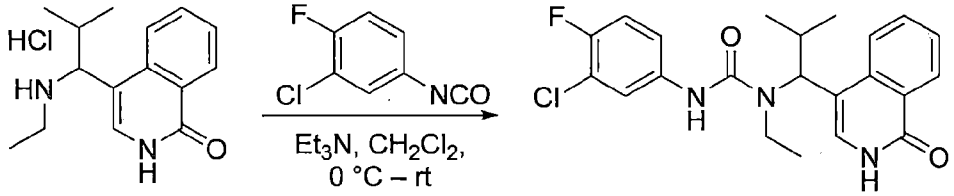
【1653】 以前述相似的方法，自非消旋*N*-乙基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙-1-胺鹽酸鹽(**VIbf**，~ 7:3之鏡像異構物混合物，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及異丙基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲，掌性分析SFC：71%及29%各具有RT = 2.87及4.76分鐘[管柱：Chiralpak IC (4.6 x 250) mm，5 μ，80% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘]。隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 70 g/分鐘。

【1654】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲-鏡像異構物I (**化合物44**)。LCMS：*m/z*實測值430.3/432.3 $[M+H]^+$；RT = 6.06分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.28-8.33 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 2H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 1.02 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.38 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.81分鐘, 管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250) mm, 5 μ, 共溶劑 0.5%二乙胺之甲醇, 80% 共溶劑, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1655】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲-鏡像異構物II (**化合物45**)。LCMS：*m/z*實測值430.3/432.3 $[M+H]^+$；RT = 6.07分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.28-8.33 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 2H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 1.02 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.38 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.24分鐘, 管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250) mm, 5 μ,

共溶劑 0.5%二乙胺之甲醇, 80% 共溶劑, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1656】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲(化合物54及55)**



VIIIdb **54, 55**

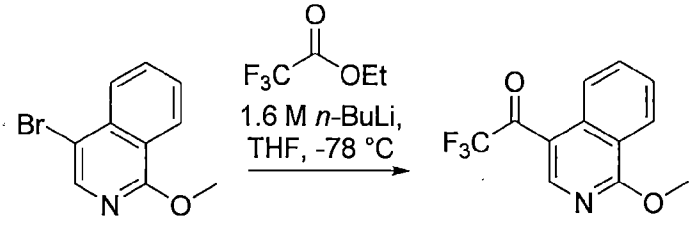
【1657】 以前述相似的方法，自非消旋4-(1-(乙基胺基)-2-甲基丙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIdb**，~7:3之鏡像異構物混合物，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及異丙基溴化鎂)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲，掌性分析SFC：72%及26%各具有RT = 4.23及6.17分鐘[管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250) mm，5 μ，70% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘]。隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-2 (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2/MeOH，流速70 g/分鐘。

【1658】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲- 鏡像異構物I (化合物**54**)。LCMS：*m/z*實測值416.2/418.2 $[M+H]^+$；RT = 4.60分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.42 (bd, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 5.44 (d, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.53-2.56 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.55 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 4.29分鐘，管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250mm), 5 μ, 70% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘。

【1659】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲- 鏡像異構物II (化合物**55**)。LCMS：*m/z*實測值416.2/418.2 $[M+H]^+$；RT = 4.61分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.42 (bd, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.05

(d, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 5.44 (d, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.53-2.56 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.55 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 6.27分鐘, 管柱：Lux Cellulose-2 (4.6 x 250mm), 5 μ, 70% CO_2/MeOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1660】 **2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(Vw)**

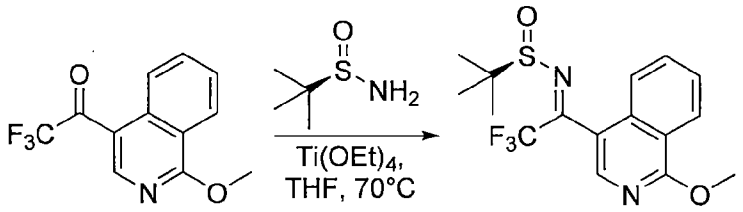


IVa **Vw**

【1661】 在攪拌中的含1.0 g (4.20 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-1-甲氧基異喹啉(**IVa**)之40 mL無水THF溶液，於-78°C在氮氣壓下添加3.9 mL (6.30 mmol, 1.5 eq.) 1.6M *n*-BuLi之己烷溶液，混合物於-78°C攪拌30分鐘，並在約10分鐘期間逐滴添加0.72 g (5.04 mmol, 1.2 eq.)三氟乙酸乙酯添加。再持續攪拌1小時並以30 mL氯化銨飽和水溶液終止反應，所產生的溶液使其溫熱至室溫，以30 mL水稀釋並以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(中性氧化鋁，以5-10%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供0.6 g (2.35 mmol, 56%) 2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vw**)。LCMS：*m/z*實測值256.4 $[M+H]^+$, RT = 2.76分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99-9.02 (m, 1H), 8.87-8.89 (m, 1H), 8.35-8.37 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 4.26 (s, 3H)。

【1662】 將上述詳細的反應進行多個批次，結果一致。

【1663】 **(*R*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(XIIc)**

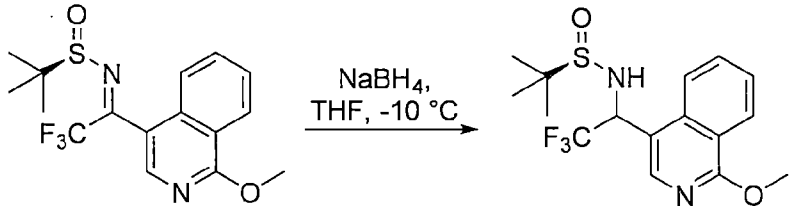


Vw **XIIc**

【1664】 在含0.6 g (2.35 mmol, 1.0 eq.) 2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-酮(**Vw**)之10 mL THF溶液的密封試管中，添加0.29 g (2.39 mmol, 1.02 eq.) (*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺，之後添加1.07 g (4.70 mmol, 2.0 eq.)四乙氧基鈦，並將混合物於70°C攪拌15小時。使混合物冷卻至室溫，以40 mL冰冷水稀釋並以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.65 g粗製(*R*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIc**)。LCMS：*m/z*實測值359.4 $[M+H]^+$, RT = 2.76分鐘。

【1665】 將上述詳細的反應進行多個批次，結果一致。

【1666】 **(*R*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(XIIIe)**

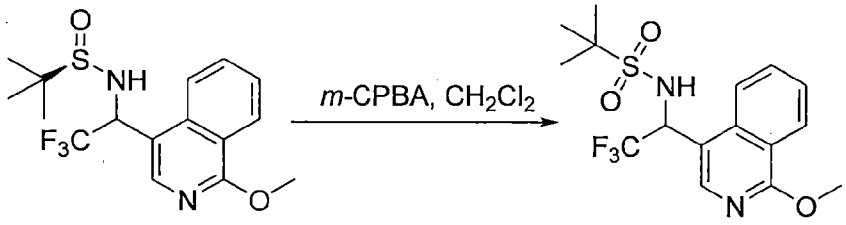


XIIc **XIIIe**

【1667】 在含0.65 g粗製(*R*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIc**)之10 mL THF溶液中，於-10°C添加69 mg (1.81 mmol, 1.0 eq.)硼氫化鈉，並將混合物攪拌2小時。然後將混合物以20 mL冰冷水稀釋並以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以30 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(中性氧化鋁，以10-15%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供0.4 g (1.11 mmol, 47%from **Vw**) (*R*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺

(**XIIIe**，呈 ~ 20:1之非鏡像異構物混合物)。LCMS：*m/z*實測值361.5 $[M+H]^+$, RT = 2.43分鐘；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.34 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.61-7.57(m, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.96-3.95 (m, 1H), 1.23 (s, 9H)。將上述詳細的反應進行多個批次，結果一致。

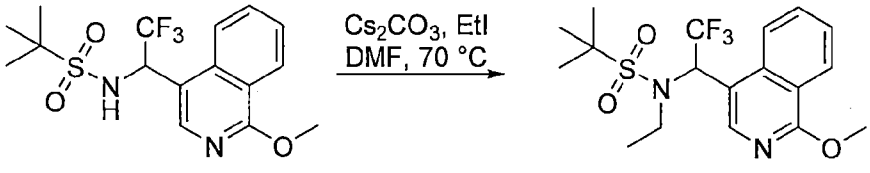
【1668】 **2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺(VIbg)**



XIIIe **VIbg**

【1669】 在含1.3 g (3.61 mmol, 1.0 eq.) (*R*)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIe**)之10 mL二氯甲烷溶液中，於0°C添加1.8 g (7.22 mmol, 2.0 eq.) 70%*m*-CPBA，使混合物溫熱至室溫並攪拌2小時。然後將混合物以25 mL水稀釋並以3 x 40 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以50 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供1.2 g (3.19 mmol, 88%) 2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺(**VIbg**)。LCMS：*m/z*實測值377.5 $[M+H]^+$, RT = 2.52分鐘。

【1670】 ***N*-乙基-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺(VIIj)**

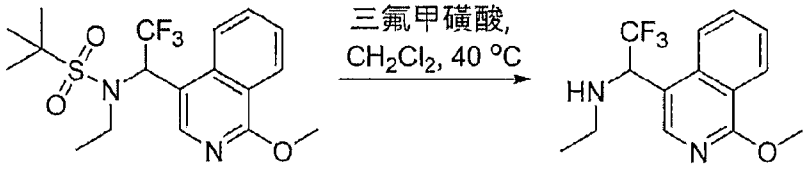


VIbg **VIIj**

【1671】 在含1.2 g (3.19 mmol, 1.0 eq.) 2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺(**VIbg**，衍生自(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)之10 mL DMF溶液中，在氮氣壓下添加3.16 g

(9.69 mmol, 3.0 eq.)碳酸銫，之後添加2.49 g (15.47 mmol, 5.0 eq.)碘乙烷，並將混合物於70°C加熱8小時。然後使混合物冷卻至室溫，以50 mL冰冷水終止反應，並以3 x 100 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以100 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由層析純化(中性氧化鋁，以0-10%乙酸乙酯/石油醚之線性梯度洗提)，提供1.2 g (2.97 mmol, 93%) *N*-乙基-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺(**VIIj**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.31-8.34 (m, 2H), 8.17-8.21 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 6.48-6.52 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 1.48 (bs, 9H), 1.02-1.13 (m, 3H)。

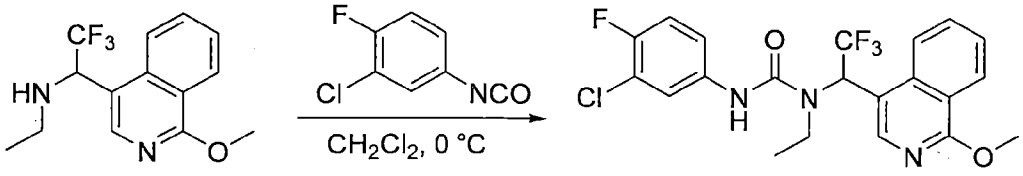
【1672】 ***N*-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(VIbh)**



VIIj **VIbh**

【1673】 在含1.2 g (2.97 mmol, 1.0 eq.) *N*-乙基-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺(**VIIj**，衍生自(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)之10 mL二氯甲烷溶液中，添加2.22 g (14.85 mmol, 5.0 eq.)三氟甲磺酸，並將混合物於40°C加熱6小時。使混合物冷卻至室溫，以5 mL飽和碳酸氫鈉溶液緩慢稀釋，並以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以40 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.8 g (2.81 mmol, 94%) *N*-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIbh**)。LCMS：*m/z*實測值285.4 $[M+H]^+$, RT = 2.28分鐘。

【1674】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物I**

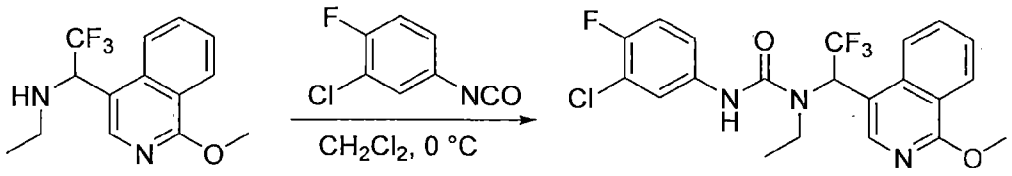


VIbh

【1675】 在含0.8 g (2.81 mmol, 1.0 eq.) *N*-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIbh**，衍生自(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)之10 mL二氯甲烷溶液中，於0°C添加0.48 g (2.81 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物攪拌2小時。然後將混合物以10 mL水稀釋並以2 x 30 mL二氯甲烷萃取，乾燥(Na_2SO_4)合併的有機萃取物，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由管柱層析純化(SiO_2，以5-10%乙酸乙酯/石油醚線性梯度洗提)，提供350 mg (0.77 mmol, 27%) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z*實測值456.1 $[M+H]^+$, RT = 2.61分鐘；掌性分析SFC：94%及3%各於RT = 6.71分鐘及11.52分鐘，管柱：(R,R) Whelk-01 (4.6 x 250 mm) 5 μ，80% CO_2/^{i}PrOH，流速：3.0 mL/分鐘。主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1676】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物I。LCMS：*m/z*實測值456.1/458.1 $[M+H]^+$, RT = 6.74分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.75 (bs, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 0.46 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 6.86分鐘, 管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 250 mm) 5 μ, 80% CO_2/^{i}PrOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1677】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物II (化合物75)

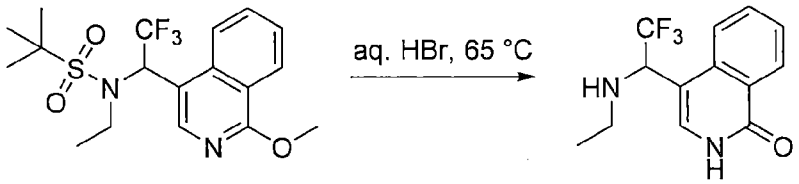


VIbh **75**

【1678】 以上述相似之方式，自*N*-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIbh**，衍生自(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲，主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：(R,R)-Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1679】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物II (**化合物75**)。LCMS：*m/z*實測值 456.1/458.1 $[M+H]^+$, RT = 6.74 分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.75 (bs, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 0.46 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 11.29分鐘, 管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 250 mm) 5 μ, 80% CO_2/^{i}PrOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1680】 **4-(1-(乙基胺基)-2,2,2-三氟乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮 (VIIIdc)**

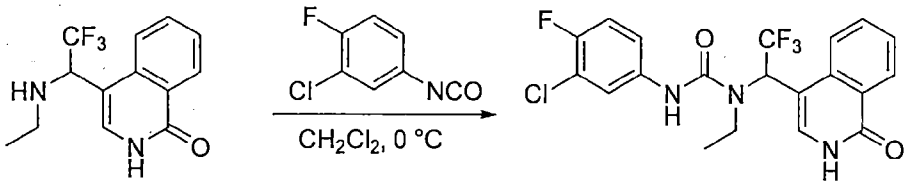


VIIj **VIIIdc**

【1681】 將含0.8 g (1.98 mmol, 1.0 eq.) *N*-乙基-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺(**VIIIdc**，衍生自(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)之4.8 mL 47% HBr水溶液於65°C加熱6小時。使混合物冷卻至室溫，以25 mL飽和碳酸氫鈉溶

液鹼化至pH>8，並以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以40 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.4 g (2.81 mmol, 94%) 4-(1-(乙基胺基)-2,2,2-三氟乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIdc**)。LCMS：*m/z*實測值271.4 $[M+H]^+$, RT = 1.72分鐘。

【1682】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物I (化合物74)**

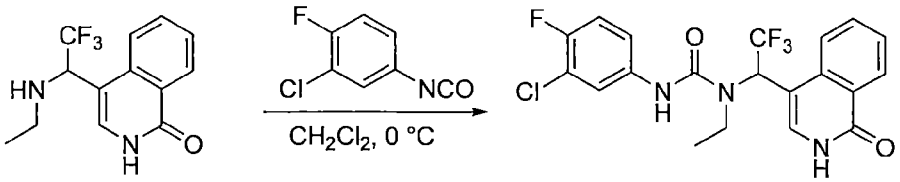


VIIIdc 74

【1683】 以上述相似之方式，自*N*-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIIIdc**，衍生自(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲–鏡像異構物I。LCMS：*m/z*實測值442.34 $[M+H]^+$，RT = 2.47分鐘；掌性分析SFC：95%及4%各於RT = 3.41分鐘及4.45分鐘，管柱：Chiralcel OX-H (4.6 x 250 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘。主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralcel OX-H (250 x 30 mm) 5 μ，90% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1684】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 – 鏡像異構物I (化合物74)。LCMS：*m/z*實測值442.2/444.1 $[M+H]^+$, RT = 5.62分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.58 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.64-6.69 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 0.63 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.45分鐘, 管柱：Chiralcel OX-H (4.6 x 250 mm) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1685】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物II (化合物76)**

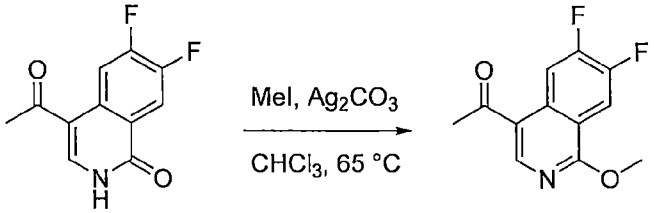


VIIIde **76**

【1686】 以上述相似之方式，自*N*-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙-1-胺(**VIIIde**，衍生自(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物II。LCMS：*m/z*實測值442.34 $[M+H]^+$, RT = 2.47分鐘；掌性分析SFC：95%及4%各於RT = 3.43分鐘及4.45分鐘，管柱：Chiralcel OX-H (4.6 x 250 mm) 5 μ，80% CO_2/MeOH，流速：3.0 mL/分鐘。主要鏡像異構物隨後藉由掌性SFC分離，管柱：Chiralcel OX-H (250 x 30 mm) 5 μ，90% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1687】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲- 鏡像異構物II (**化合物76**)。LCMS：*m/z*實測值442.2/444.1 $[M+H]^+$, RT = 5.62分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.58 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.64-6.69 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 0.63 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 4.49分鐘, 管柱：Chiralcel OX-H (4.6 x 250 mm) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, 流速：3.0 mL/分鐘。

【1688】 **1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙烯酮 (Vg)**

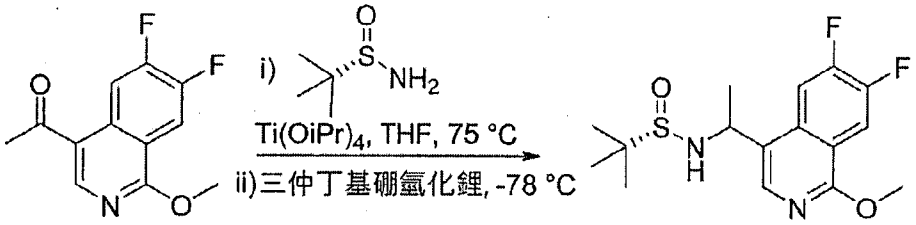


XXd **Vg**

【1689】 將含2.5 mL (40.3 mmol)碘甲烷、7.4 g (26.9 mmol)碳酸銀及3.0 g (13.4 mmol) 4-乙醯基-6,7-二氟-2*H*-異喹啉-1-酮(**XXd**)之70 mL氯仿混合物的密封試管於65°C加熱24小時。使混合物冷卻至

室溫並以32 mL乙酸乙酯及8 mL乙腈稀釋，然後將混合物經由CELITE®濾墊過濾，並將濾墊以100 mL乙酸乙酯洗滌，將合併的濾液在真空中蒸發，並將殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以0-50%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供2.1 g (8.7 mmol, 65%) 1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙烯酮(**Vg**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01(m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

【1690】 **(S)-*N*-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(XIIIb)**

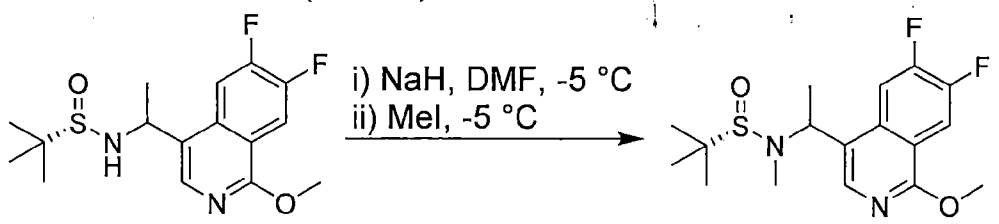


Vg **XIIIb**

【1691】 在含1.83 g (7.72 mmol, 1.0 eq.) 1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙酮 (**Vg**)及1.22 g (10.03 mmol, 1.3 eq.) (S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之2.2 mL無水THF混合物的密封試管中，添加4.57 mL (15.44 mmol, 2.0 eq.)四異丙氧基鈦，並將混合物於80°C加熱26小時。使混合物冷卻至室溫並以35 mL THF稀釋，在氮氣壓下將混合物進一步冷卻至-78°C，並添加7.73 mL (7.73 mmol, 1.0 eq.) 1M 三仲丁基硼氫化鋰之THF溶液，並將混合物於-78℃攪拌90分鐘。添加額外部分的0.3 mL (0.3 mmol) 1M三仲丁基硼氫化鋰之THF溶液，並再持續攪拌45分鐘。然後將混合物以10 mL甲醇稀釋，並將冷卻浴移除。溫熱至室溫時，將混合物以70 mL 1:6 *v/v* 乙腈/乙酸乙酯稀釋，並添加至10 mL快速攪拌的鹽水溶液中。攪拌10分鐘後，將混合物經由CELITE®過濾，並將濾墊以20 mL乙酸乙酯洗滌，將合併的濾液在真空中蒸發，並將主要非鏡像異構物經快速層析分離(SiO_2，以0-100%乙酸乙酯/二氯甲烷之梯度洗提)，提供1.70 g (4.96 mmol, 64%)非鏡像異構性純的(S)-*N*-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIb**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-8.08 (m, 2H), 7.83

(m, 1H), 4.91-5.02 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 1.73 (d, 3H), 1.21 (s, 9H)。

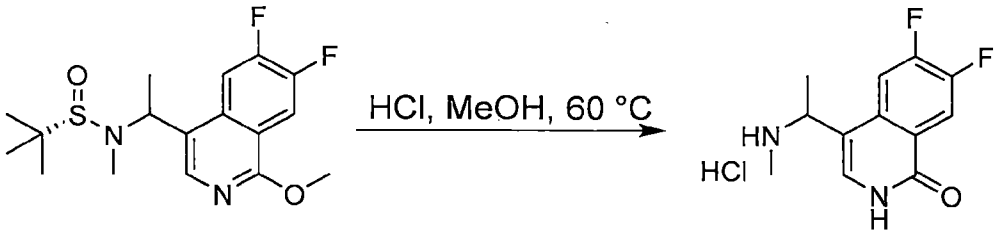
【1692】 **(S)-*N*-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-*N*,2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIVb)**



XIIIb **XIVb**

【1693】 在含1.47 g (4.29 mmol, 1.0 eq.)非鏡像異構性純的(S)-*N*-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIb**)之22 mL無水DMF溶液中，在氮氣壓下於-5℃添加0.31 g (7.73 mmol, 1.8 eq.) 60%含氫化鈉之礦物油分散液，混合物於-5℃攪拌25分鐘，並添加0.53 mL (8.59 mmol, 2.0 eq.)碘甲烷，混合物於-5℃再攪拌20分鐘，然後藉由添加30 mL水終止反應，然後將混合物以2 x 50 mL乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以2 x 30 mL水洗滌，之後以30 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以0%至5%MeOH/DCM之梯度洗提)，提供1.39 (3.90 mmol, 90%) (S)-*N*-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-*N*,2-二甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVb**)。LCMS：*m/z*實測值357.2 $[M+H]^+$, RT = 4.73分鐘(方法A). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-8.07 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.75 (d, 3H), 1.24 (s, 9H)。

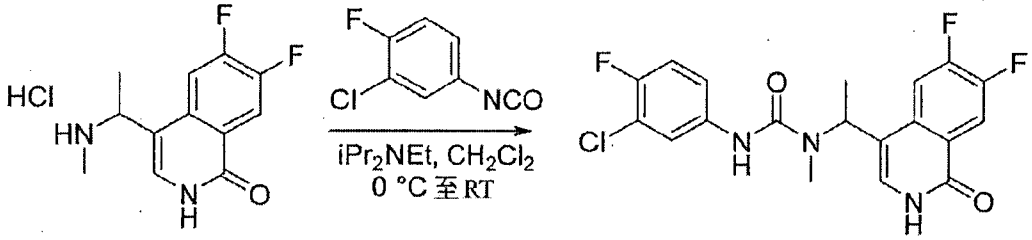
【1694】 **6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽鹽 (VIIIs)**



XIVb **VIIIs**

【1695】 在含1.39 g (3.90 mmol, 1.0 eq.) (S)-*N*-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-*N*,2-二甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVb**)之14 mL甲醇溶液的密封試管中，添加13 mL (39.0 mmol, 10 eq.) 3M HCl之甲醇溶液，並將混合物於60℃加熱15小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除揮發物，隨後將殘餘物以2 x 10 mL二乙醚研製，提供1.09 g 6,7-二氟-4-[1-(甲基胺基)乙基]-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽鹽。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.81-4.92 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.73 (d, 3H)。

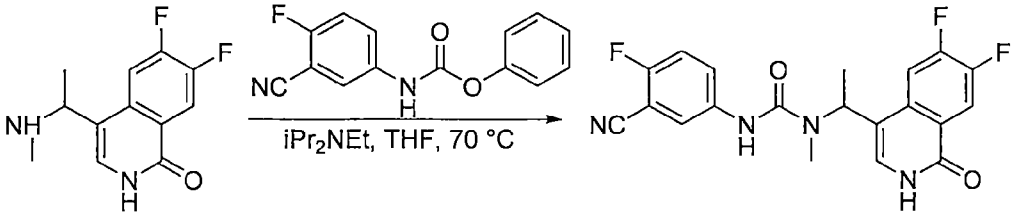
【1696】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物279)**



VIIIs **279**

【1697】 在含23 mg (0.08 mmol, 1.0 eq.) 6,7-二氟-4-[1-(甲基胺基)乙基]-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(**VIIIs**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及碘甲烷)之1.8 mL二氯甲烷混合物中，於0°C添加37 uL (0.21 mmol, 2.6 eq.) *N*,*N*-二異丙基乙胺，之後添加含11 uL (0.08 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯之0.5 mL二氯甲烷溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌10分鐘。然後將混合物直接填載於預平衡的二氧化矽管柱上，並將產物經快速層析分離(SiO_2，以0.5%- 7%甲醇/二氯甲烷之梯度洗提)，提供26 mg (0.06 mmol, 75%) 3-(3-氯-4-氟-苯基)-1-[1-(6,7-二氟-1-側氧基-2*H*-異喹啉-4-基)乙基]-1-甲基-脲呈單一鏡像異構物(化合物**279**, 鏡像異構物II)。LCMS：*m/z*實測值410.2/412.3 [M+H]+, RT = 4.32分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.78 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)。

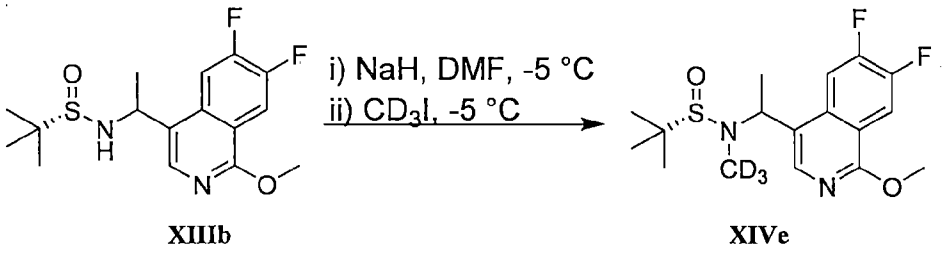
【1698】 **3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物429)**



【1699】 以上述相似之方式，自鏡像異構性純的6,7-二氟-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIs**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及碘甲烷)及(3-氰基-4-氟苯基)胺甲酸苯酯合成3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲呈單一鏡像異構物(**化合物429**)。

【1700】 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-鏡像異構物II (**化合物429**)。LCMS：*m/z*實測值401.2 $[M+H]^+$, RT = 3.81分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.62 (bs, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)。

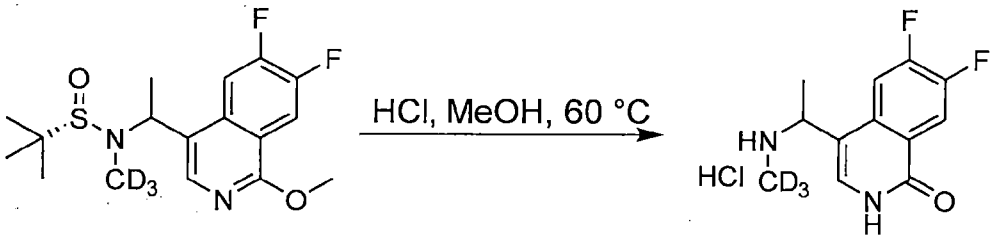
【1701】 **(S)-*N*-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-*N*-(甲基-d_3)丙烷-2-亞磺醯胺(XIVe)**



【1702】 在含43 mg (0.13 mmol, 1.0 eq.)非鏡像異構性純的(S)-*N*-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIb**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及三仲丁基硼氫化鋰)之3 mL無水DMF溶液中，在氮氣壓下於-5℃添加10 mg (0.25 mmol, 2.0 eq.) 60%含氫化鈉之礦物油分散液，混合物於-5℃攪拌25分鐘，並

添加16 uL (0.23 mmol, 2.0 eq.)三氖(碘)甲烷，混合物於-5℃再攪拌15分鐘，然後藉由添加15 mL水終止反應。然後將混合物以2 x 15 mL乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以2 x 10 mL水洗滌，之後以10 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以20%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供36 mg (0.1 mmol, 80%) (S)-*N*-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-*N*-(甲基-d_3)丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVe**)。LCMS：*m/z*實測值360.3 $[M+H]^+$, RT = 1.01分鐘。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-8.07 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 5.05 (q, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.75 (d, 3H), 1.24 (s, 9H)。

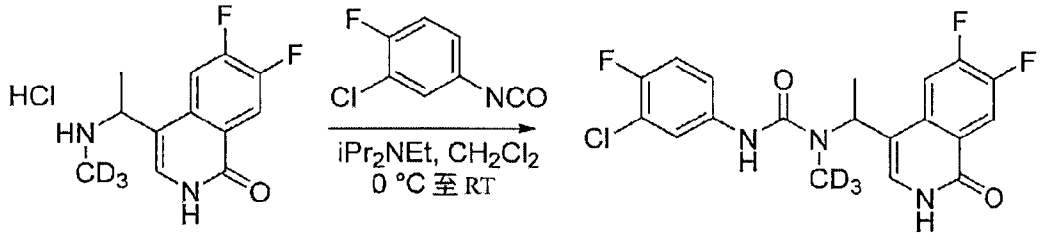
【1703】 6,7-二氟-4-(1-((甲基-d_3)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽 (VIIIde)



XIVe **VIIIde**

【1704】 在含36 mg (0.10 mmol, 1.0 eq.) (S)-*N*-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-*N*-(甲基-d_3)丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVe**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及三仲丁基硼氫化鋰)之3 mL甲醇溶液的壓力管中，添加0.34 mL (1.01 mmol, 10 eq.) 3M HCl之甲醇溶液，將容器密封，並將混合物於60℃加熱15小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除揮發物，隨後將殘餘物以2 x 5 mL二乙醚研製，提供27 mg (0.08 mmol, 96%) 6,7-二氟-4-(1-((甲基-d_3)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 1.73 (d, 3H)。

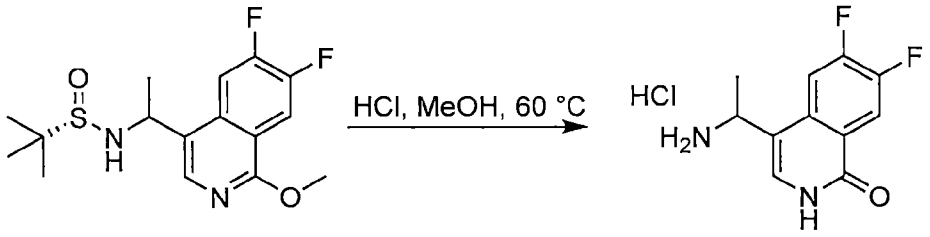
【1705】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲(化合物472)



VIIIde **472**

【1706】 在含27 mg (0.10 mmol, 1.0 eq.) 6,7-二氟-4-[1-((甲基-d_3)胺基)乙基]-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(**VIIIde**，衍生自(S)-*N*-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-*N*-(甲基-d_3)丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVe**))之1.8 mL二氯甲烷混合物中，於0°C添加42 uL (0.24 mmol, 2.4 eq.) *N,N*-二異丙基乙胺，之後添加含12 uL (0.10 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯之0.5 mL二氯甲烷溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌10分鐘。然後將混合物直接填載於預平衡的二氧化矽管柱上，並將產物經快速層析純化(SiO_2，以0.5%-7%甲醇/二氯甲烷之梯度洗提)，提供30 mg (0.07 mmol, 75%) 3-(3-氯-4-氟-苯基)-1-[1-(6,7-二氟-1-側氧基-2*H*-異喹啉-4-基)乙基]-1-(甲基-d_3)-脲(化合物**472**)。LCMS：*m/z*實測值413.2/415.2 [M+H]+, RT = 4.31分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.78 -7.86 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.77 (q, 1H), 1.42 (d, 3H)。

【1707】 4-(1-胺基乙基)-6,7-二氟-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(VIIIdf)

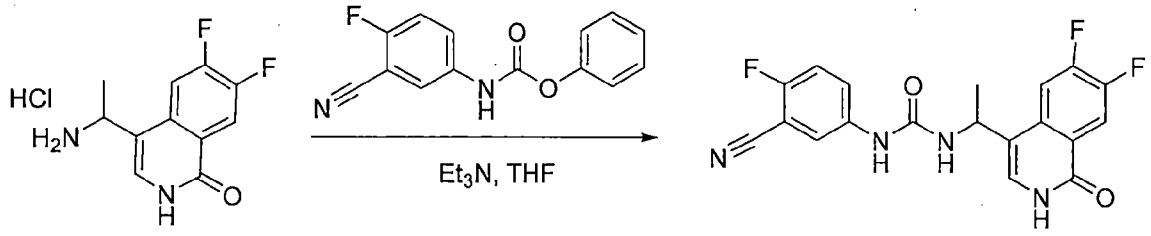


XIIIb **VIIIdf**

【1708】 在含61 mg (0.18 mmol, 1.0 eq.)非鏡像異構性純的(S)-*N*-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIb**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及三仲丁基硼氫化鋰)之3 mL甲醇溶液的密封試管中，添加6 mL (1.8 mmol, 10.0 eq.) 3M

HCl之甲醇溶液，將容器密封，並將混合物於70°C加熱16小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除揮發物，將殘餘物以2 x 5 mL二乙醚研製並將殘餘物在高真空下乾燥，提供48 mg 4-(1-胺基乙基)-6,7-二氟-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(0.18 mmol, 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 1.71 (d, 3H)。

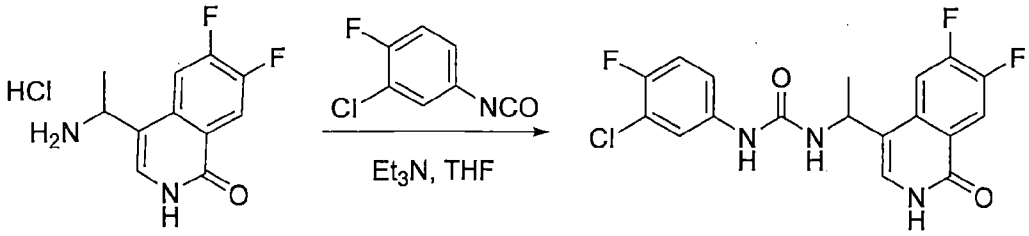
【1709】 **1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 (化合物495)**



VIIIdf **495**

【1710】 以上述相似之方式，自4-(1-胺基乙基)-6,7-二氟-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(**VIIIdf**，衍生自(S)-*N*-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIb**))及*N*-(3-氰基-4-氟-苯基)胺甲酸苯酯合成鏡像異構性純的1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**495**)。LCMS：*m/z*實測值387 $[M+H]^+$, RT = 2.76分鐘(方法B)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.11 (q, 1H), 1.45 (d, 3H)。

【1711】 **1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物480)**

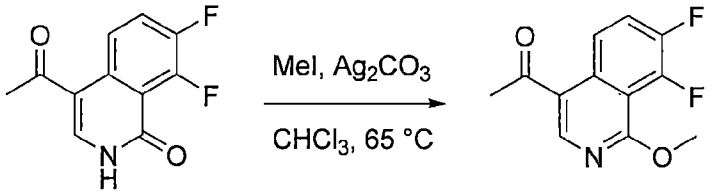


VIIIdf **480**

【1712】 以上述相似之方式，自4-(1-胺基乙基)-6,7-二氟-2*H*-異

喹啉-1-酮鹽酸鹽(**VIIIdf**，衍生自(S)-*N*-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIb**))及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成鏡像異構性純的1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(**化合物480**)。LCMS：*m/z*實測值396/398 $[M+H]^+$, RT = 2.84分鐘(方法B)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)。

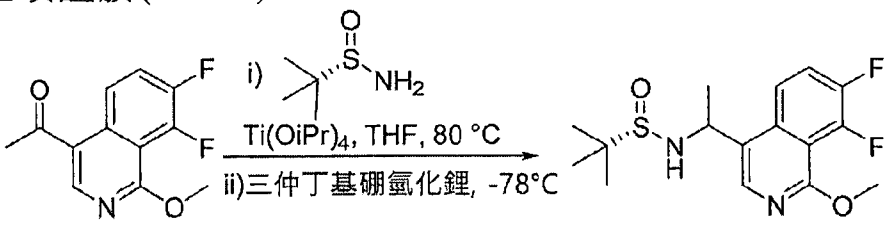
【1713】 **1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙烯酮 (Vy)**



XXf **Vy**

【1714】 將含2.51 mL (40.3 mmol, 3.0 eq.)碘甲烷、7.41 g (26.9 mmol, 2.0 eq.)碳酸銀及3.0 g (13.44 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-7,8-二氟-2*H*-異喹啉-1-酮(**XXf**)之80 mL氯仿混合物的密封試管於65°C加熱24小時。使混合物冷卻至室溫並以32 mL乙酸乙酯及8 mL乙腈稀釋，然後將混合物經由CELITE®濾墊過濾，並將濾墊以100 mL乙酸乙酯洗滌，將合併的濾液在真空中蒸發，並將殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以0-90%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供2.03 g (8.56 mmol, 64%) 1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙烯酮 (**Vy**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

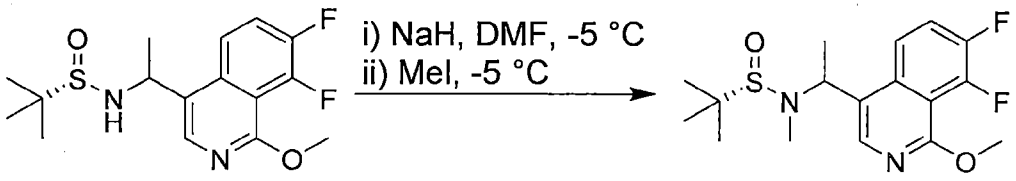
【1715】 **(S)-*N*-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(XIIIf)**



Vy **XIIIf**

【1716】 在含2.00 g (8.43 mmol, 1.0 eq.) 1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙酮(**Vy**)及1.33 g (10.96 mmol, 1.3 eq.) (S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之2.4 mL無水THF混合物的密封試管中，添加5.00 mL (16.86 mmol, 2.0 eq.)四異丙氧基鈦，並將混合物於80°C加熱25小時。使混合物冷卻至室溫並以37 mL THF稀釋，將混合物在氮氣壓下進一步冷卻至-78°C，並添加8.43 mL (8.43 mmol, 1.0 eq.) 1M三仲丁基硼氫化鋰之THF溶液，並將混合物於-78℃攪拌160分鐘。添加額外0.8 mL (0.8 mmol, 0.1 eq.)部分的1M三仲丁基硼氫化鋰之THF溶液，並將混合物於-78℃攪拌額外的45分鐘。然後將混合物以10 mL甲醇稀釋，移除冷卻浴，並將混合物添加至10 mL快速攪拌的鹽水溶液，並以70 mL 1:4 *v/v* 乙腈/乙酸乙酯稀釋。攪拌10分鐘後，將混合物經由CELITE®濾墊過濾，並將濾墊以20 mL乙酸乙酯洗滌，將合併的濾液在真空中蒸發，並將主要的非鏡像異構物經快速層析分離(SiO_2，以0-80%乙酸乙酯/二氯甲烷之梯度洗提)，提供1.65 g (4.82 mmol, 57%)非鏡像異構性純的(S)-*N*-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIf**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.48-7.59 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 1.73 (d, 3H), 1.19 (s, 9H)。

【1717】 **(S)-*N*-(1-(7,8-二氟-1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-*N*,2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺(XIVf)**

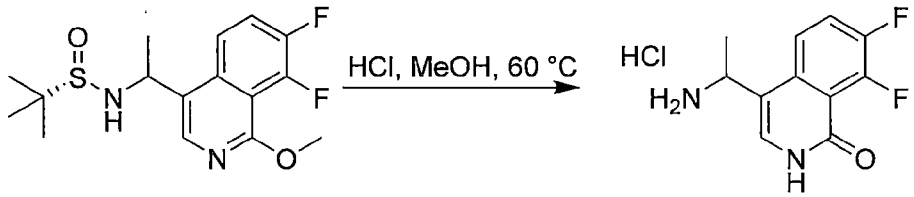


XIIIf **XIVf**

【1718】 在含1.64 g (4.79 mmol, 1.0 eq.)非鏡像異構性純的(S)-*N*-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIf**)之24 mL無水DMF溶液中，在氮氣壓下於-5℃添加340 mg (8.62 mmol, 1.8 eq.) 60%含氫化鈉之礦物油分散液，混合物於-5℃攪拌25分鐘，並添加0.6 mL (9.58 mmol, 2.0 eq.)碘甲烷，混合物於-5℃

再攪拌30分鐘，然後藉由添加35 mL水終止反應，然後將混合物以2 x 50 mL乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以2 x 30 mL水洗滌，之後經30 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以0.5至7%MeOH/DCM之梯度洗提)，提供1.54 g (90%) (S)-*N*-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-*N*,2-二甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIVf**)。LCMS：*m/z*實測值357.2 $[M+H]^+$, RT = 4.47分鐘(方法A). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 5.07-5.18 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.75 (d, 3H), 1.21 (s, 9H)。

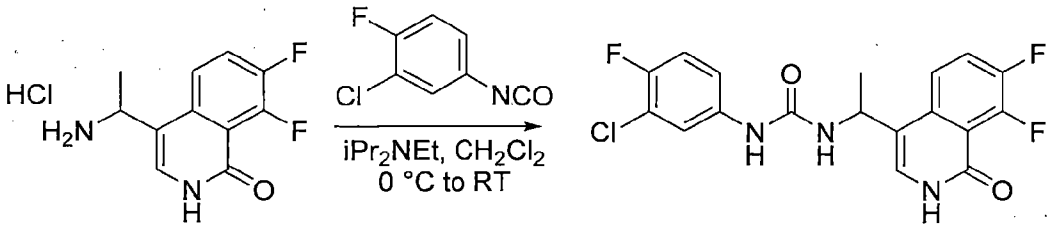
【1719】 **4-(1-胺基乙基)-7,8-二氟-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(VIIIdh)**



XIIIf **VIIIdh**

【1720】 在含61 mg (0.18 mmol, 1.0 eq.)非鏡像異構性純的(S)-*N*-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(**XIIIf**)之1 mL甲醇溶液的密封試管中，添加0.6 mL (1.8 mmol, 10.0 eq.) 3M HCl之甲醇溶液，將容器密封，並將混合物於60°C加熱16小時。使混合物冷卻至室溫並在真空中去除揮發物，將殘餘物以2 x 8 mL二乙醚研製並將殘餘物在高真空下乾燥，提供49 mg 4-(1-胺基乙基)-7,8-二氟-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽(0.18 mmol, 100%)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 1.70 (d, 3H)。

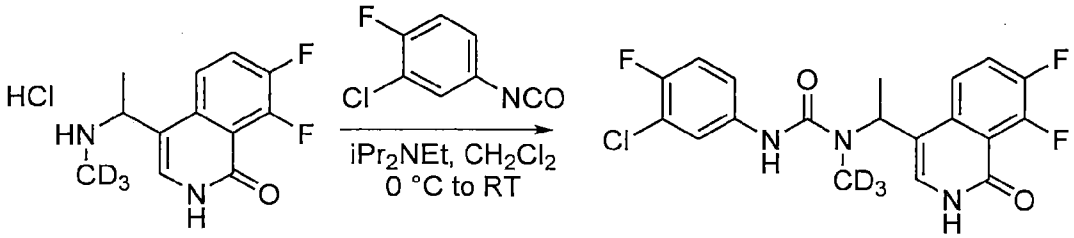
【1721】 **1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物500)**



VIIIdh **500**

【1722】 在含29 mg (0.11 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-胺基乙基)-7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(**VIIIdh**，衍生自(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-異喹啉基)乙酮)之1.8 mL二氯甲烷混合物中，於0°C添加39 uL (0.22 mmol, 2.6 eq.) *N,N*-二異丙基乙胺，之後添加含14 uL (0.11 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯之0.5 mL二氯甲烷溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌60分鐘。在真空中去除揮發物並將殘餘物再懸浮於4 mL水，藉由真空過濾收集所產生之沉澱，並以5 mL水洗滌，之後以5 mL 1:1 *v:v* 二氯甲烷/己烷洗滌。材料以15 mL熱乙酸乙酯研製，並使其靜置隔夜，藉由真空過濾收集產物，並在50℃真空爐中乾燥，提供呈單一鏡像異構物的13 mg (28%) 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**500**)。LCMS：*m/z*實測值396.2/398.2 [M+H]+, RT = 3.89分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.83-7.95 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.11 (m, 1H), 1.44 (d, 3H)。

【1723】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d$_3$)脲(化合物473)**

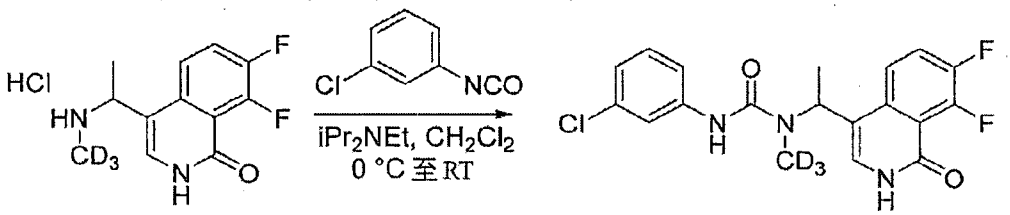


VIIIdg **473**

【1724】 以前述相似的方法，自7,8-二氟-4-(1-((甲基-d$_3$)胺基)乙

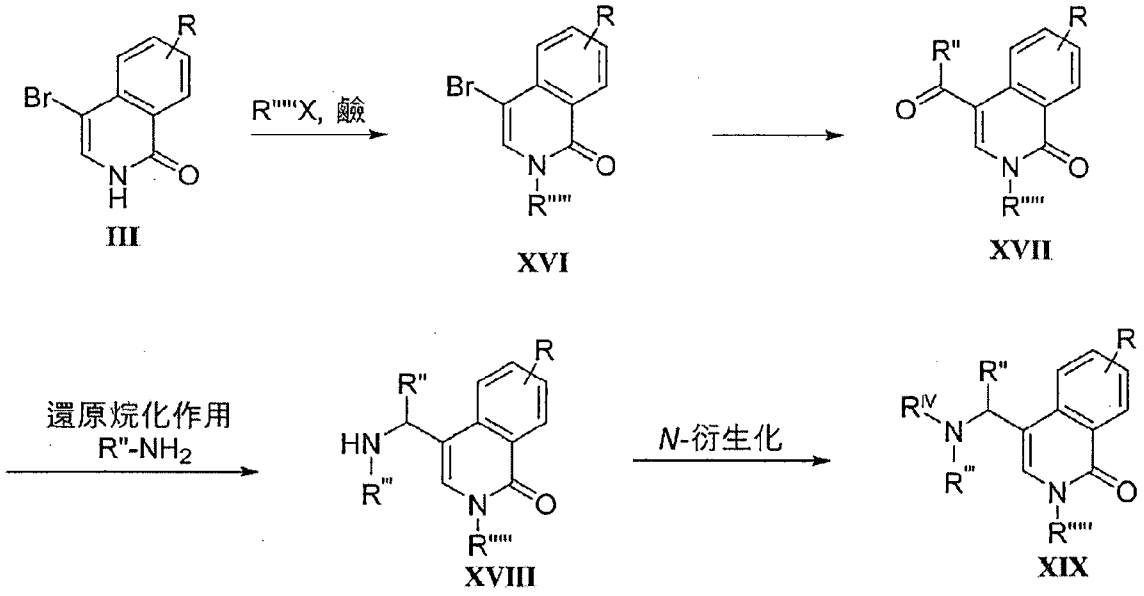
基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIdg**，衍生自(S)-*N*-(1-(7,8-二氟-1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-*N*-(甲基-d_3)丙烷-2-亞磺醯胺)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲(**化合物473**)。LCMS：*m/z*實測值413/415 $[M+H]^+$, RT = 2.91分鐘(方法B)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.82-7.95 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.31 (t , 1H), 7.15 (s, 1H), 5.77 (q, 1H), 1.41 (d, 3H)。

【1725】 **3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d3)脲(化合物474)**



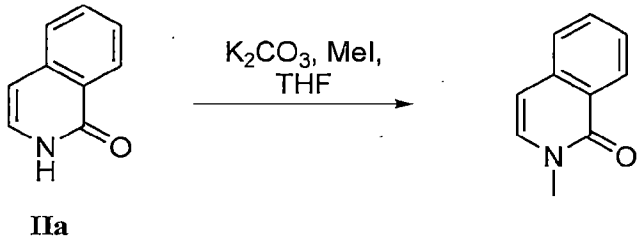
VIIIdg **474**

【1726】 以前述相似的方法，自7,8-二氟-4-(1-((甲基-d_3)胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**VIIIdg**，衍生自(S)-*N*-(1-(7,8-二氟-1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-*N*-(甲基-d_3)丙烷-2-亞磺醯胺)及1-氯-3-異氰酸基苯合成3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d3)脲(**化合物474**)。LCMS：*m/z*實測值395/397 $[M+H]^+$, RT = 2.88分鐘(方法B)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.83-7.95 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.78 (q, 1H), 1.41 (d, 3H)。



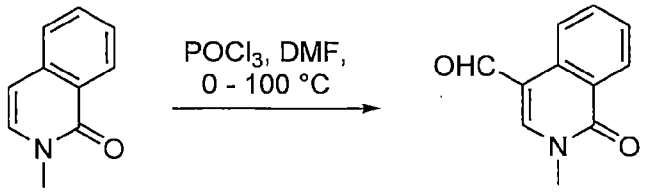
流程 6

【1727】 **2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮**



【1728】 在含5.0 g (34.5 mmol, 1.0 eq.)異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIa**)之50 mL THF溶液中，於0°C添加14.3 g (103.4 mmol, 3.0 eq.)碳酸鉀，之後添加7.0 g (51.7 mmol, 1.5 eq.)碘甲烷，使混合物溫熱至室溫並攪拌24小時。反應混合物以100 mL冷水稀釋並以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以50 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以10%乙酸乙酯/石油醚洗提)，提供3.0 g (18.9 mmol, 55%) 2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮。LCMS：*m/z*實測值160.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.59-7.64 (dt, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.05-7.07 (d, 1H), 6.46-6.49 (d, 1H), 3.60 (s, 3H)。

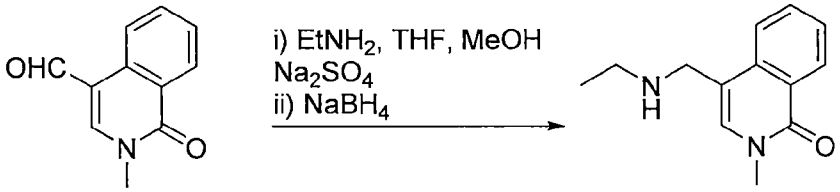
【1729】 **2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-甲醛 (XVIIc)**



XVIIc

【1730】 在5 mL DMF中，於0°C緩慢添加1.3 mL (13.8 mmol, 1.1 eq.)氧氯化磷，並將混合物攪拌30分鐘。隨後將此溶液在約15分鐘期間於0°C添加至含2.0 g (12.6 mmol, 1.0 eq.) 2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮之15 mL DMF溶液中，使混合物溫熱至室溫，然後於100°C加熱5小時。然後使混合物冷卻，並倒在200 mL冰-冷的水上，並以2 x 100 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以100 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物以快速層析純化(SiO_2，以20%乙酸乙酯/石油醚洗提)，提供1.5 g (8.0 mmol, 63%) 2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-甲醛 (**XVIIc**)。LCMS：*m/z*實測值188.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 3.73 (s, 3H)。

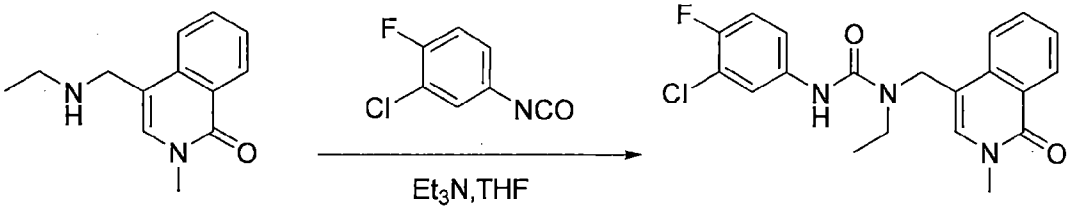
【1731】 **4-((乙基胺基)甲基)-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(XVIIIj)**



XVIIc **XVIIIj**

【1732】 在含1.5 g (8.0 mmol, 1.0 eq.) 2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-甲醛 (**XVIIc**)之7.5 mL甲醇溶液中，添加1.5 g Na_2SO_4及40 mL (80.0 mmol, 10.0 eq.) 2M乙胺之THF溶液，混合物於室溫攪拌16小時並添加0.48 g (12.65 mmol, 1.5 eq.)硼氫化鈉，將混合物再攪拌16小時並在真空中去除揮發物，殘餘物再懸浮於100 mL冰冷水並以3 x 80 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以80 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.7 g粗製4-((乙基胺基)甲基)-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIj**)。LCMS：*m/z*實測值217.2 $[M+H]^+$。

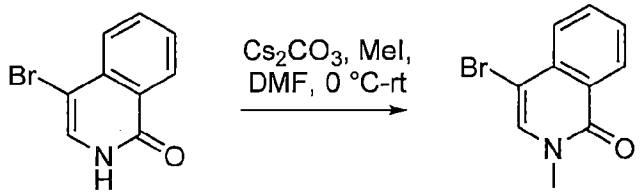
【1733】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(化合物18)**



XVIIIj **18**

【1734】 在含0.5 g 4-((乙基胺基)甲基)-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIj**)之5 mL THF溶液中，於0°C添加0.65 mL (4.62 mmol, 2.0 eq.)三乙胺，之後添加0.4 g (2.31 mmol, 1.0 eq.) 4-氟-3-氯-苯基異氰酸酯，使混合物溫熱至室溫並攪拌16小時。然後將混合物以50 mL乙酸乙酯稀釋並以50 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由逆相層析純化(C18，以1-100% 0.1M甲酸之水/乙腈之線性梯度洗提)，提供0.18 g (0.46 mmol) 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲(**化合物18**)。LCMS：*m/z*實測值388.2/390.2 $[M+H]^+$, RT = 4.18分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.30 (t, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (q, 2H), 1.02 (t, 3H)。

【1735】 **4-溴-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(XVIa)**



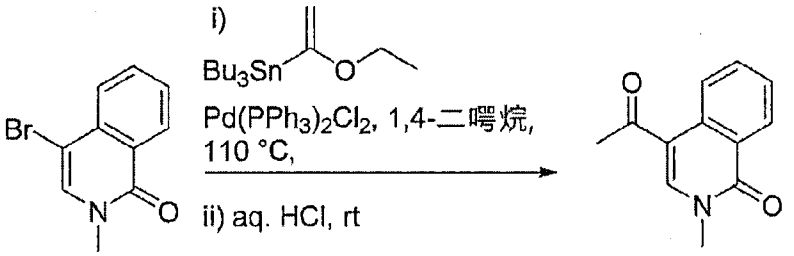
IIIa **XVIa**

【1736】 在攪拌中的含0.5 g (2.23 mmol, 1.0 eq.) 4-溴異喹啉-1(2*H*)-酮(**IIIa**)之5 mL無水DMF溶液中，添加1.8 g (5.54 mmol, 2.5 eq.)碳酸銫，將混合物冷卻至0°C並添加0.26 mL (3.34 mmol, 1.5 eq.)碘甲烷，使混合物溫熱至室溫並攪拌16小時。然後將混合物以10 mL冰冷水稀釋並過濾收集沉澱固體，以5 mL水洗滌，並在真空下乾燥，提供0.5 g (2.10 mmol, 94%) 4-溴-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIa**)。

LCMS：*m/z*實測值238.0/240.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.45 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.61 (s, 3H)。將上述詳細的反應進行多個批次，結果一致。

【1737】 可使用上述詳細步驟，利用替代的烷基鹵化物，提供在XVIa上*N*-經取代的類似物。

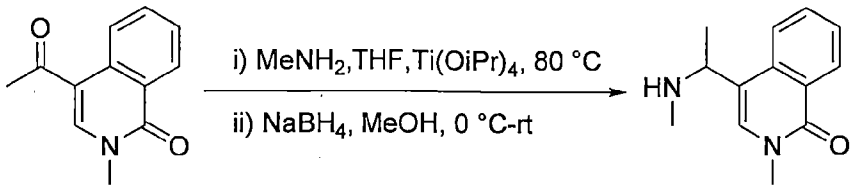
【1738】 **4-乙醯基-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(XVIIa)**



XVIa **XVIIa**

【1739】 在攪拌中的含1.0 g (4.20 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIa**)之10 mL無水1,4-二噁烷溶液中，添加3.6 mL (10.50 mmol, 2.5 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，將混合物以氮氣掃氣10分鐘，並添加0.30 g (0.42 mmol, 0.1 eq.) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$，然後將混合物於110°C加熱16小時。使混合物冷卻至室溫，以10 mL 1M HCl水溶液溶液稀釋，並於室溫攪拌額外的2小時。然後將混合物以飽和碳酸氫鈉溶液鹼化至pH~9，並經由CELITE®過濾，濾液以3 x 50 mL乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以50 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，殘餘物藉由管柱層析純化(SiO_2，以0-50%乙酸乙酯之石油醚之線性梯度洗提)，提供0.5 g (2.48 mmol, 59%) 4-乙醯基-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIa**)。LCMS：*m/z*實測值202.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.90 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

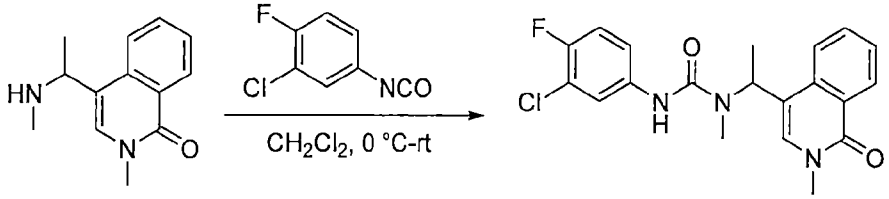
【1740】 **2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(XVIIIa)**



XVIIa **XVIIIa**

【1741】 在含0.6 g (3.0 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIa**)之6 mL無水THF溶液的壓力容器中，在氮氣壓下添加7.4 mL (15.0 mmol, 5.0 eq.) 2M甲胺之THF溶液，之後添加6 mL異丙醇鈦(IV)，將容器密封，並將混合物於80°C加熱5小時。使混合物冷卻至室溫，然後進一步冷卻至0°C，然後將混合物以2 mL甲醇稀釋並添加0.22 g (6.1 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，使混合物溫熱至室溫並攪拌2小時。藉由添加20 mL水終止反應並經由CELITE®過濾，濾墊以5 mL乙酸乙酯洗滌，並將雙相混合物以2 x 40 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以40 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.4 g粗製2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIa**)，其不經進一步純化而用於下一步驟。LCMS：*m/z*實測值217.1 $[M+H]^+$。

【1742】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物181及182)**



XVIIIa **181 & 182**

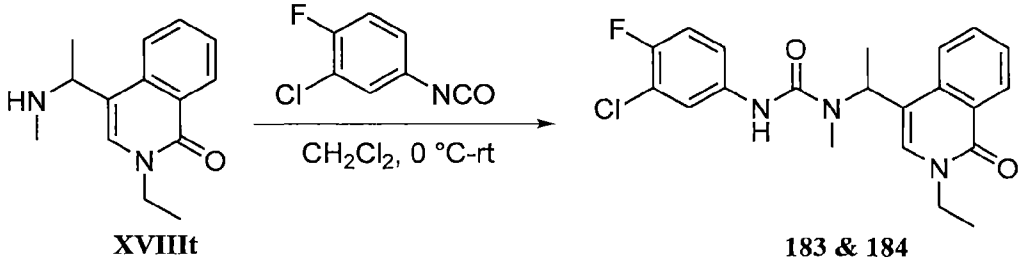
【1743】 在攪拌中的含0.4 g 粗製2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIa**)之4 mL二氯甲烷溶液中，於0°C在氮氣壓下添加0.22 mL (1.85 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯，並將混合物於室溫攪拌1小時。在真空中去除溶劑並將混合物以30 mL水稀釋並攪拌20分鐘。真空過濾收集所產生的固體，以2 x 10 mL正戊烷洗滌並在高真空下乾燥，提供0.31 g (0.80 mmol, 32%來自**XVIIa**)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-

基)乙基)脲。LCMS：*m/z*實測值388.3/390.3 $[M+H]^+$。隨後藉由SFC分離鏡像異構物(Waters SFC-80)，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5μ，70% CO_2:MeOH，流速 70 g/分鐘，提供97 mg及96 mg解析的鏡像異構物。

【1744】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物I (**化合物181**)。LCMS：*m/z*實測值388.2/390.2 $[M+H]^+$, RT = 7.14分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.85-5.91 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 5.49分鐘，管柱：CHIRALPAK IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 75% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1745】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物II (**化合物182**)。LCMS：*m/z*實測值388.2/390.2 $[M+H]^+$, RT = 7.14分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.85-5.91 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析SFC, RT = 7.89分鐘；管柱：CHIRALPAK IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 75% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1746】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物183及184)**



XVIIIt **183 & 184**

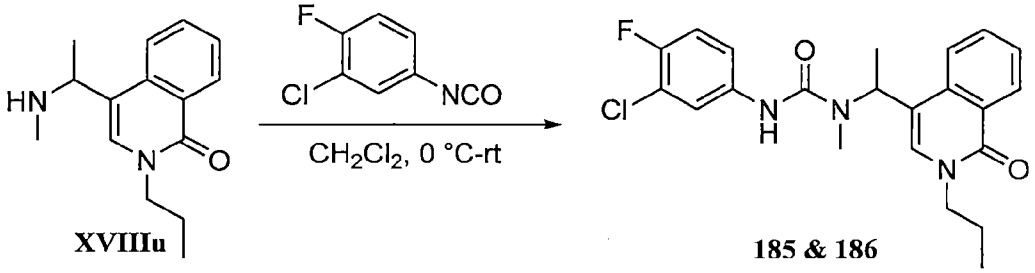
【1747】 以前述相似的方法，自2-乙基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIt**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯

基)-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物(Waters SFC-200)，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 60 g/分鐘。

【1748】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物I (**化合物183**)。LCMS：*m/z* 實測值402.3/404.3 $[M+H]^+$, RT = 7.28分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.86-5.91 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.29 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 6.54分鐘, 管柱：CHIRALPAK IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1749】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物II (**化合物184**)。LCMS：*m/z* 實測值402.3/404.3 $[M+H]^+$, RT = 7.28分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.86-5.91 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.29 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 7.55分鐘, 管柱：CHIRALPAK IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1750】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-丙基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物185及186)**



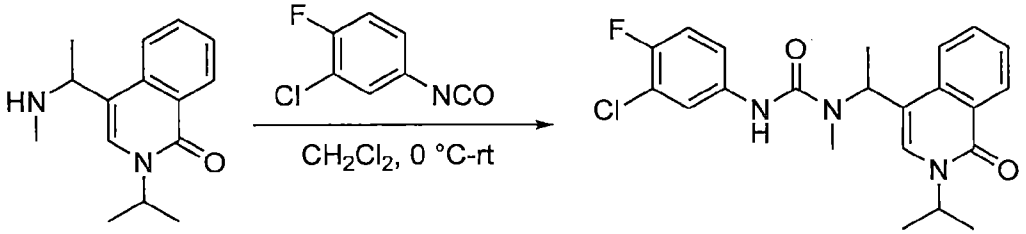
【1751】 以前述相似的方法，自4-(1-(甲基胺基)乙基)-2-丙基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIu**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-丙基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲，隨

後藉由SFC分離鏡像異構物(Waters SFC-200)，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1752】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-丙基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物I (**化合物185**)。LCMS：*m/z*實測值416.3/418.3 $[M+H]^+$, RT = 7.42分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.47 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 5.86-5.92 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 0.92 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 4.44分鐘；管柱：CHIRALPAK IC-3 (4.6 x 150 mm) 5 μ, 65% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1753】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-丙基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲：鏡像異構物II (**化合物186**)。LCMS：*m/z*實測值416.3/418.3 $[M+H]^+$, RT = 7.42分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.47 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 5.86-5.92 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 0.92 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 5.99分鐘；管柱：CHIRALPAK IC-3 (4.6 x 150 mm) 5 μ, 65% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1754】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物187及188)**



XVIIIv **187 & 188**

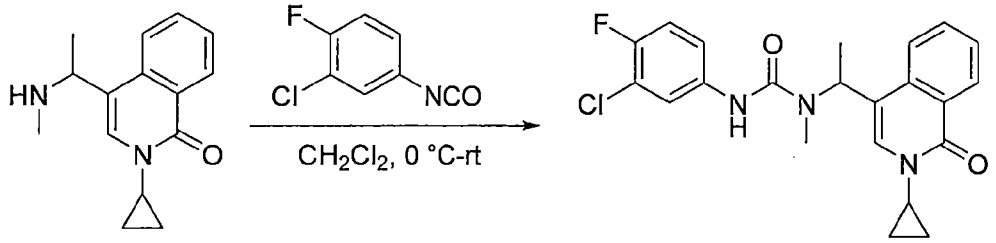
【1755】 以前述相似的方法，自2-異丙基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIv**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物(Waters SFC-200)，管柱：

Chiralcel OD-H (250 x 30 mm) 5 μ，90% CO_2:MeOH，流速 55 g/分鐘。

【1756】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物I (**化合物187**)。LCMS：*m/z* 實測值416.3/418.3 $[M+H]^+$, RT = 7.43分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.47 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.88-5.93 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.38-1.44 (m, 6H)；掌性分析SFC：RT = 3.44分鐘, 管柱：Chiralcel OD-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1757】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物II (**化合物188**)。LCMS：*m/z* 實測值416.3/418.3 $[M+H]^+$, RT = 7.43分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.47 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.88-5.93 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.38-1.44 (m, 6H)；掌性分析SFC：RT = 4.21分鐘，管柱：Chiralcel OD-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1758】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物189及190)**



XVIIIw **189 & 190**

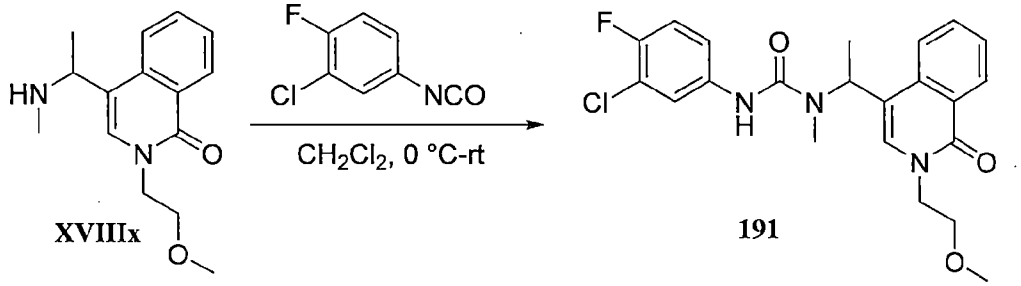
【1759】 以前述相似的方法，自2-環丙基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIw**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物(Waters SFC-200) 管柱：Chiralpak

IG (250 x 30 mm) 5 μ，55% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1760】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物I (**化合物189**)。LCMS：*m/z* 實測值414.3/416.3 $[M+H]^+$, RT = 7.25分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.82-5.88 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.03-1.08 (m, 2H), 0.92-0.99 (m, 2H)；掌性分析SFC：RT = 4.21分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 150 mm) 3 μ, 55% CO_2:MeOH, 流速 = 3.0 g/分鐘。

【1761】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物II (**化合物190**)。LCMS：*m/z*實測值414.3/416.3 $[M+H]^+$, RT = 7.25分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.82-5.88 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.03-1.08 (m, 2H), 0.92-0.99 (m, 2H)；掌性分析SFC：RT = 5.91分鐘, 管柱：Chiralpak IG (4.6 x 150 mm) 3 μ, 55% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1762】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物191)**



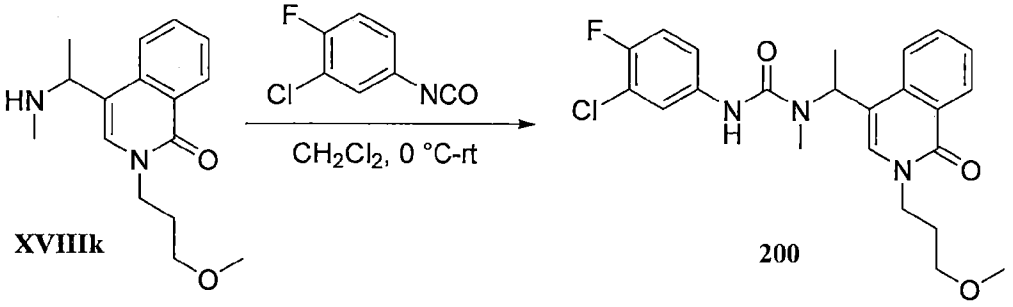
【1763】 以前述相似的方法，自2-(2-甲氧基乙基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIx**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉

-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物(Waters SFC-200)管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，80% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1764】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物I。LCMS：*m/z*實測值432.3/434.3 $[M+H]^+$, RT = 7.17分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 5.92-5.87 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 5.39分鐘, 管柱：Chiralpak IC (4.6 x 150 mm) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1765】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物II (**化合物191**)。LCMS：*m/z*實測值432.3/434.3 $[M+H]^+$, RT = 7.15分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 5.92-5.87 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 7.14分鐘, 管柱：Chiralpak IC (4.6 x 150 mm) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1766】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物200)



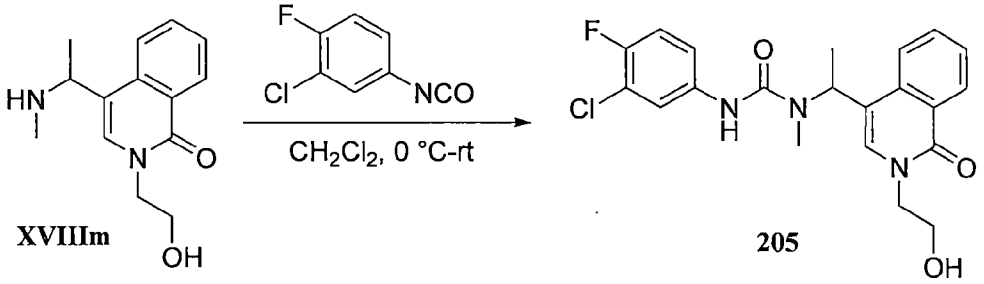
【1767】 以前述相似的方法，自2-(3-甲氧基丙基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIk**，衍生自以1-溴-3-甲氧基丙烷*N*-烷

化的**IIIa**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物(Waters SFC-200)管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2:MeOH，流速90 g/分鐘。

【1768】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物I。LCMS：*m/z*實測值446.3/448.3 $[M+H]^+$, RT = 7.50分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.47 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 6.04分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1769】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物II (化合物**200**)。LCMS：*m/z*實測值446.3/448.3 $[M+H]^+$, RT = 7.48分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.47 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 7.07分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1770】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物205)**

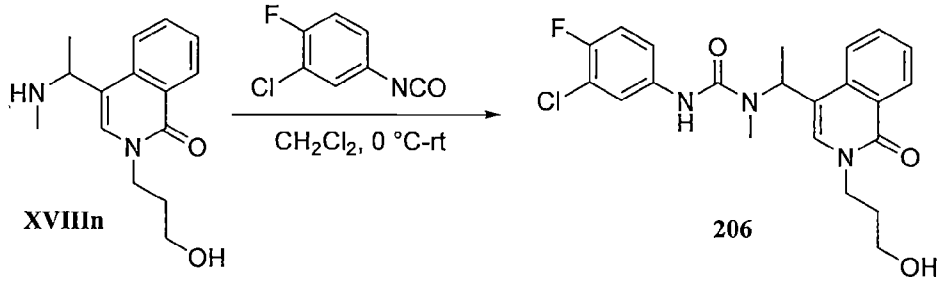


【1771】 以前述相似的方法，自2-(3-羥基乙基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮(**XVIIIm**，衍生自以2-(2-溴丙氧基)四氫-2*H*-哌喃*N*-烷化之**IIIa**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1772】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物I。LCMS：*m/z*實測值418.2/420.2 $[M+H]^+$, RT = 7.06分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.45 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.86-5.90 (m, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.06分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1773】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物II (化合物**205**)。LCMS：*m/z*實測值418.2/420.2 $[M+H]^+$, RT = 7.06分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.45 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.86-5.90 (m, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.99分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1774】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物206)**

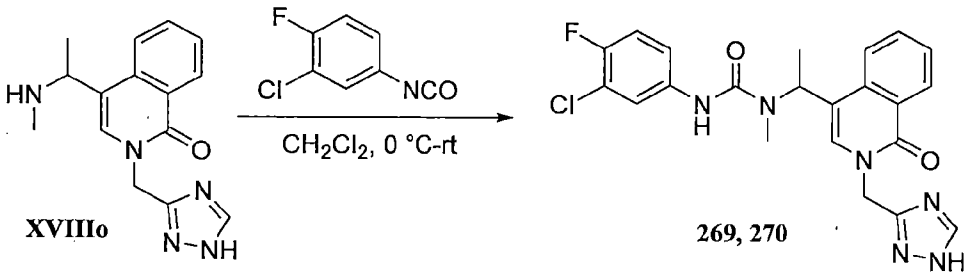


【1775】 以前述相似的方法，自2-(3-羥基丙基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIn**，衍生自以2-(2-溴丙氧基)四氫-2*H*-哌喃*N*-烷化的**IIIa**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2:MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1776】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物I. LCMS：*m/z*實測值 432.3/434.4 $[M+H]^+$, RT = 7.12分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.73分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1777】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲：鏡像異構物II (**化合物206**)。LCMS：*m/z*實測值432.3/434.4 $[M+H]^+$, RT = 7.12分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.46 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.66分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1778】 **1-(1-(2-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物269及270)**



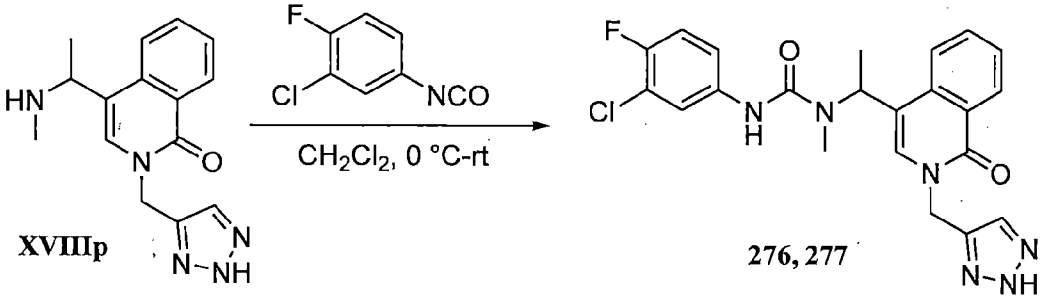
【1779】 以前述相似的方法，自2-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮**XVIIIo**，衍生自以(1-三苯甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基 甲磺酸酯*N*-烷化的**IIIa**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋1-(1-(2-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物，管柱：Lux Cellulose-02 (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1780】 1-(1-(2-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物I (化合物**269**)。LCMS：*m/z*實測值455.2/457.2 $[M+H]^+$, RT = 3.72分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 13.90 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 5.88-5.93 (m, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 1.51分鐘, 管柱：Chiralcel OZ-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1781】 1-(1-(2-((1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物II (化合物**270**)。LCMS：*m/z*實測值455.2/457.2 $[M+H]^+$, RT = 3.72分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 13.90 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 5.88-5.93 (m, 1H),

5.38 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.45分鐘，管柱：Chiralcel OZ-3 (4.6 x 150 mm) 3 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1782】 **1-(1-(2-((1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物276及277)**



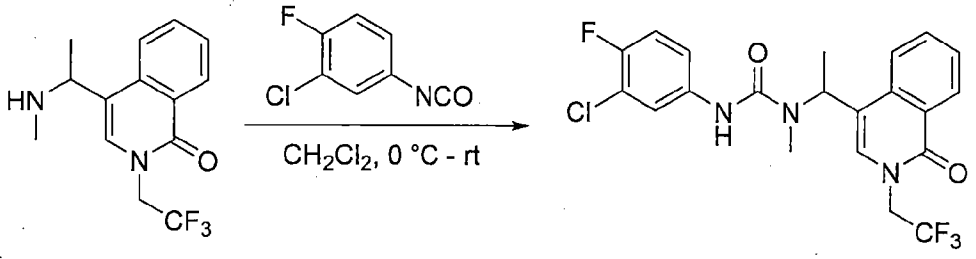
【1783】 以前述相似的方法，自2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIp**，衍生自以(1-三苯甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基 甲磺酸酯*N*-烷化的**IIIa**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋1-(1-(2-((1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1784】 1-(1-(2-((1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物I (化合物**276**)。LCMS：*m/z*實測值455.2/457.2 $[M+H]^+$, RT = 3.43分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 14.93 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.88-5.91 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 9.70分鐘, 管柱：Chiralpak AD-H (4.6 x 250 mm) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1785】 1-(1-(2-((1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲：鏡像異構物II (化合物**277**)。LCMS：*m/z*實測值455.2/457.2 $[M+H]^+$, RT = 3.43分鐘(方

法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 14.93 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.88-5.91 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 12.15分鐘，管柱：Chiralpak AD-H (4.6 x 250 mm) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

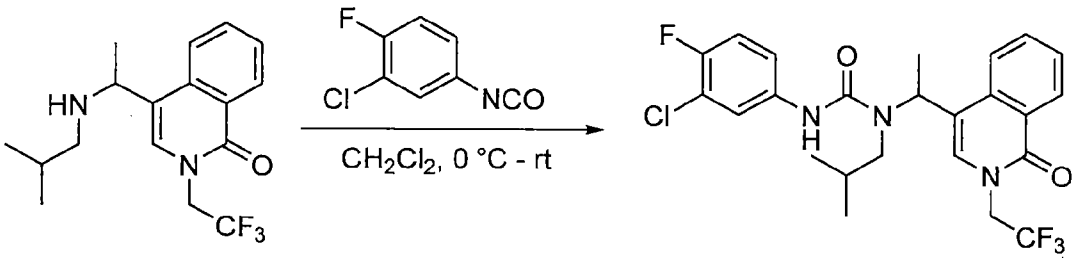
【1786】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物228)**



XVIIIq **228**

【1787】 以前述相似的方法，自外消旋4-(1-(甲基胺基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIq**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z*實測值456.3 $[M+H]^+$, RT = 7.74分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.48 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01-7.13 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.07-6.17 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)。

【1788】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物229)**

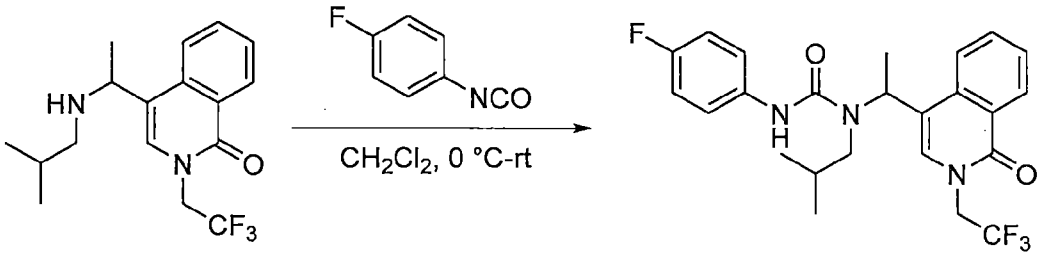


XVIIIr **229**

【1789】 以前述相似的方法，自外消旋4-(1-(異丁基胺基)乙

基)-2-(2,2,2-三氟乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIr**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS：*m/z*實測值498.3/500.5 $[M+H]^+$, RT = 8.09分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (m, 1H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 1H), 7.03-7.13 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.18 (q, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.75 (d, 3H), 0.52 (d, 3H)。

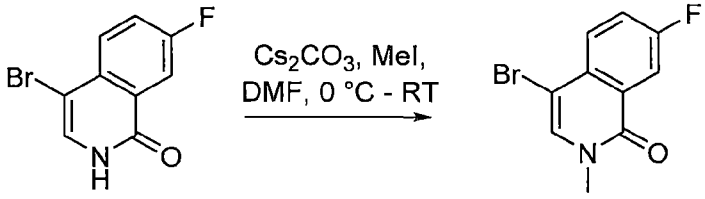
【1790】 **3-(4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物235)**



XVIIIr **235**

【1791】 以前述相似的方法，自4-(1-(異丁基胺基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIr**)及1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲(化合物**235**)。LCMS：*m/z*實測值464.4 $[M+H]^+$, RT = 7.85分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.34 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.46-7.63 (m, 4H), 7.06-7.17 (m, 2H), 5.96 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.31-1.42 (m, 1H), 0.61 (d, 3H), 0.43 (d, 3H)。

【1792】 **4-溴-7-氟-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(XVIb)**

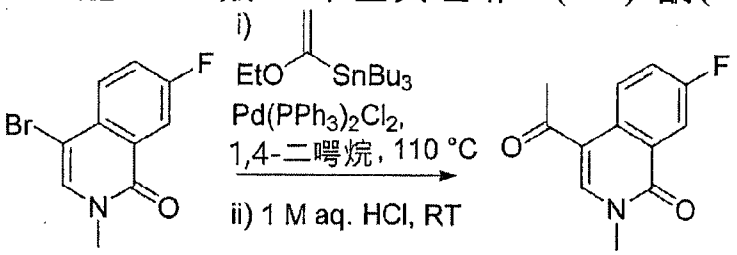


IIc **XVIb**

【1793】 在含3.5 g (14.5 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-7-氟異喹啉-1(2*H*)-

酮(**IIc**)之30 mLDMF溶液中，於0°C添加11.8 g (36.3 mmol, 2.5 eq.)碳酸銫，之後添加3.1 g (21.8 mmol, 1.5 eq.)碘甲烷，並將混合物於室溫攪拌16小時。然後將反應混合物以80 mL冰冷水稀釋並將所產生的固體過濾收集，以50 mL石油醚洗滌並在真空下乾燥，提供2.0 g (7.8 mmol, 54%) 4-溴-7-氟-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIb**)。LCMS：*m/z*實測值256.0/258.0 $[M+H]^+$, RT = 1.79分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.90-7.95 (m, 2H), 7.70-7.84 (m, 2H), 3.52 (s, 3H)。

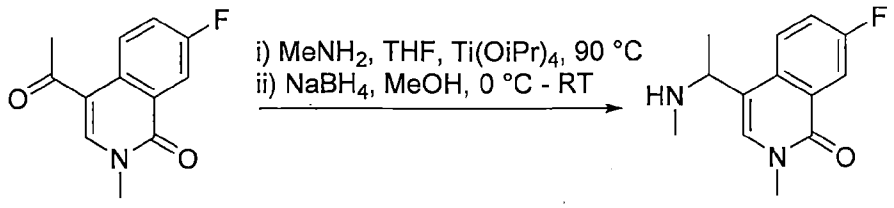
【1794】 **4-乙醯基-7-氟-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(XVIIb)**



XVIb **XVIIb**

【1795】 在含2.0 g (7.8 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-7-氟-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIb**)之15 mL 1,4-二噁烷溶液中，添加7.07 g (19.6 mmol, 2.5 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，溶液以氮氣掃氣5分鐘並添加0.55 g (0.78 mmol, 0.1 eq.)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$，並將混合物在氮氣壓下於110°C加熱16小時，然後使混合物冷卻至室溫並添加30 mL 1M HCl水溶液，並再持續攪拌2小時。將混合物以60 mL水稀釋並以3 x 150 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以100 mL水、100 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以50 mL戊烷研製並將所產生的固體過濾收集並在高真空下乾燥，提供1.6 g (7.3 mmol, 93%) 4-乙醯基-7,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIb**)。LCMS：*m/z*實測值220.4 $[M+H]^+$, RT = 1.95分鐘；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.96-9.00 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

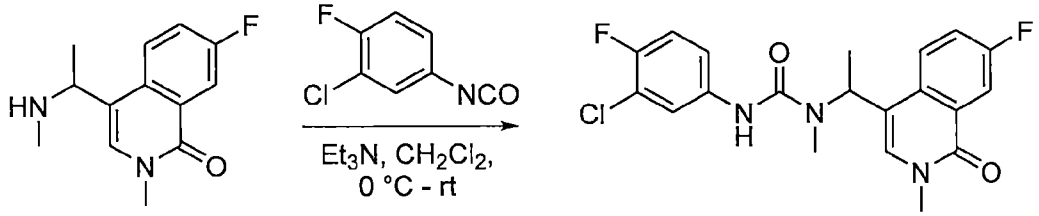
【1796】 **7-氟-2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(XVIIIb)**



XVIIb **XVIIIb**

【1797】 在含0.8 g (3.65 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-7-氟-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIb**)之5 mL THF溶液中，在氮氣壓下添加8 mL (16.0 mmol, 4.4 eq.) 2M甲胺之THF溶液，之後添加8 mL異丙醇鈦，並將混合物於90°C加熱16小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至0°C，然後將混合物以5 mL甲醇稀釋，並在約10分鐘期間批式添加0.41 g (10.95 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉。於室溫攪拌4小時後，將混合物以50 mL水稀釋並以4 x 60 mL乙酸乙酯萃取，合併的有機萃取物以50 mL水、50 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.62 g 7-氟-2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIb**)。LCMS：*m/z*實測值235.1 $[M+H]^+$, RT = 1.40分鐘；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.16-8.21 (m, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (bs, 1H), 1.33 (d, 3H)。

【1798】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物302及303)**



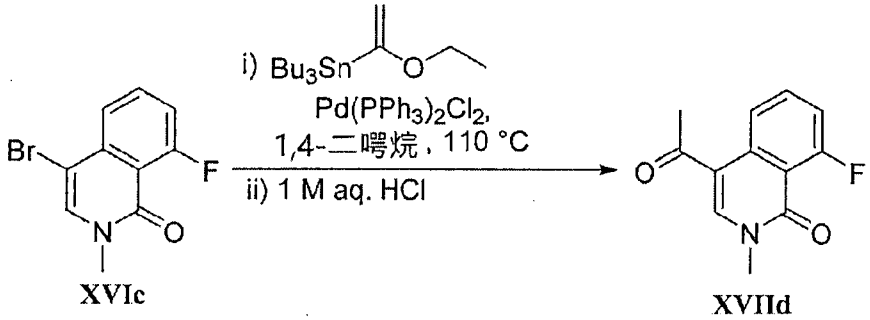
XVIIIb **302 & 303**

【1799】 以上述相似之方式，自7-氟-2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIb**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，60% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1800】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 – 鏡像異構物I (**化合物302**)。LCMS：*m/z*實測值406.2/408.2 $[M+H]^+$, RT = 4.63分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.85-5.90 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 1.55分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 250) mm, 5 μ, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1801】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 – 鏡像異構物II (**化合物303**)。LCMS：*m/z*實測值406.2/408.2 $[M+H]^+$, RT = 4.63分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.85-5.90 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.48分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 250) mm, 5 μ, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

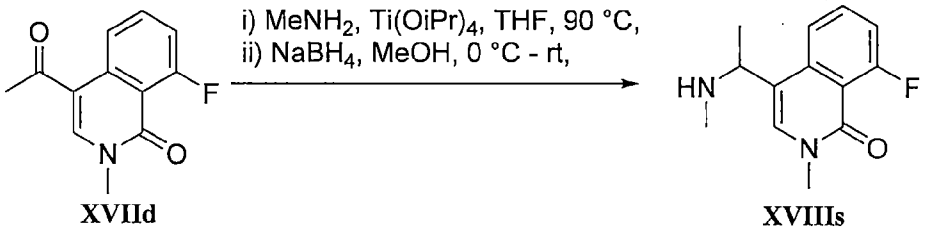
【1802】 **4-乙醯基-8-氟-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(XVIId)**



【1803】 在含0.8 g (3.1 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-8-氟-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIc**)之16 mL1,4-二噁烷溶液中，添加2.8 g (7.8 mmol, 2.5 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫，以氬氣吹掃5分鐘將混合物脫氣，並添加0.22 g (0.31 mmol, 0.1 eq.)雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物，然後將混合物在氬氣壓下於110°C加熱16小時。使混合物冷卻至室溫並以20 mL 1M HCl水溶液稀釋，並將所產生的溶液於室溫攪拌2小時。混合物以40 mL飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，並經由CELITE®過濾，濾液以3 x 50

mL乙酸乙酯萃取，並將合併的有機萃取物以30 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將殘餘物以50 mL正戊烷研製，提供0.42 g (1.9 mmol, 61%) 4-乙醯基-8-氟-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIId**)。LCMS：*m/z*實測值220.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.75 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

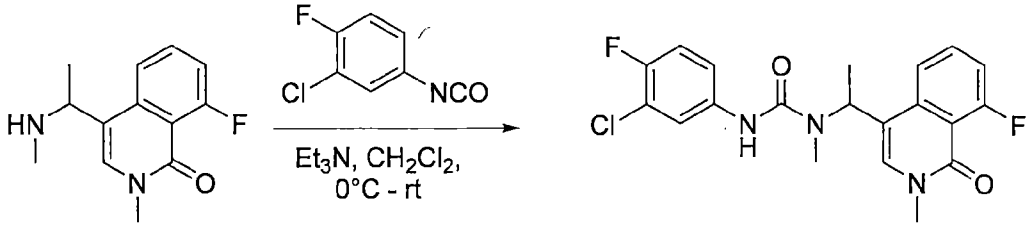
【1804】 **8-氟-2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(XVIIIs)**



XVIId **XVIIIs**

【1805】 在含0.42 g (1.8 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-8-氟-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIId**)之4 mL THF溶液密封試管中，在氮氣壓下添加1.8 mL (3.6 mmol, 2.0 eq.) 2M甲胺之THF溶液，之後添加2 mL異丙醇鈦，並將混合物加熱至90°C 4小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至0°C，然後將冷卻的溶液以2 mL甲醇稀釋，並批式添加0.21 g (5.45 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，然後使混合物溫熱至室溫並攪拌1小時。反應混合物以10 mL冰冷水稀釋並以4 x 100 mL二氯甲烷萃取，合併的有機萃取物以50 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供0.4 g粗製8-氟-2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIs**)。LCMS：*m/z*實測值235.2 $[M+H]^+$。

【1806】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物358及359)**



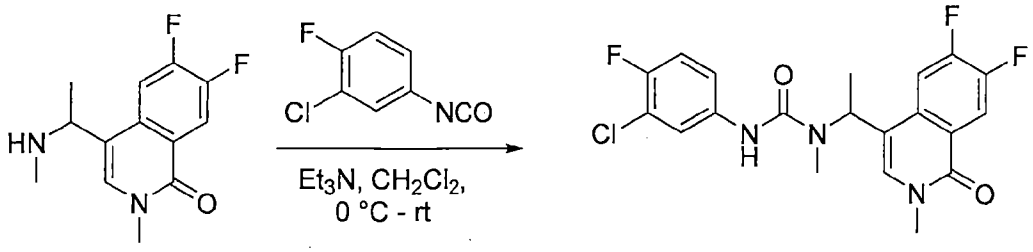
XVIIIs **358 & 359**

【1807】 以上述相似之方式，自8-氟-2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIs**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由SFC分離鏡像異構物，管柱：(R,R)-Whelk-01 (30 x 250 mm) 5 μ，40% CO_2:MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1808】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物I (**化合物358**)。LCMS：*m/z*實測值406.1/408.1 $[M+H]^+$, RT = 4.43分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (bs, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.13分鐘, 管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1809】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物II (**化合物358**)。LCMS：*m/z*實測值406.1/408.1 $[M+H]^+$, RT = 4.43分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (bs, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 4.28分鐘, 管柱：(R,R)-Whelk-01 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1810】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物340及341)**



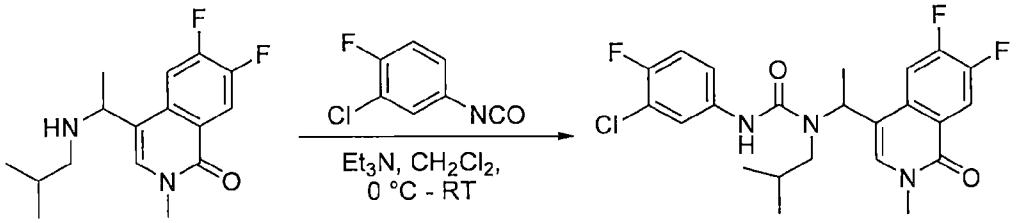
XVIIIc **340 & 341**

【1811】 以上述相似之方式，自6,7-二氟-2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIc**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1812】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物I (**化合物340**)。LCMS：*m/z*實測值424.1/426.1 $[M+H]^+$, RT = 4.94分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.48 (bs, 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 1.63分鐘, 管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1813】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物II (**化合物341**)。LCMS：*m/z*實測值424.1/426.1 $[M+H]^+$, RT = 4.94分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.48 (bs, 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.05分鐘, 管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 65% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1814】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲(化合物342及343)**



XVIIId **342 & 343**

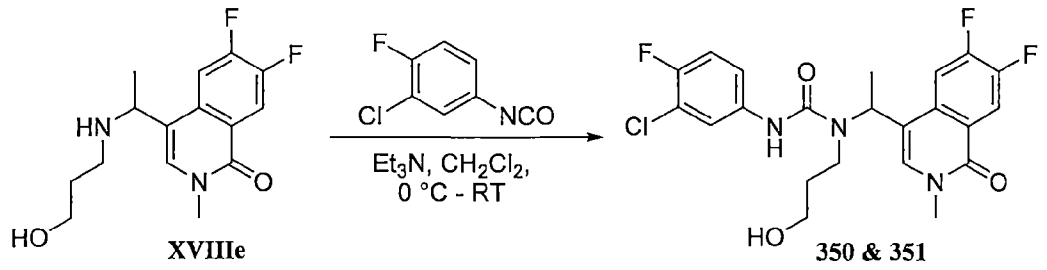
【1815】 以前述相似之方式，自6,7-二氟-4-(1-(異丁基胺基)乙

基)-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIId**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲，隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-001 (250 x 30 mm) 5 μ，75% CO_2/MeOH，流速100 g/分鐘。

【1816】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物I (**化合物342**)。LCMS：*m/z*實測值466.1/468.1 $[M+H]^+$, RT = 5.70分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.44 (s, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.35-1.44 (m, 1H), 0.65 (d, 3H), 0.41 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.18分鐘，管柱：(R,R) Whelk-001, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1817】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲– 鏡像異構物II (**化合物343**)。LCMS：*m/z*實測值466.1/468.1 $[M+H]^+$, RT = 5.70分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.44 (s, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.35-1.44 (m, 1H), 0.65 (d, 3H), 0.41 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 4.40分鐘, 管柱：(R,R) Whelk-001, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1818】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲(化合物350及351)**

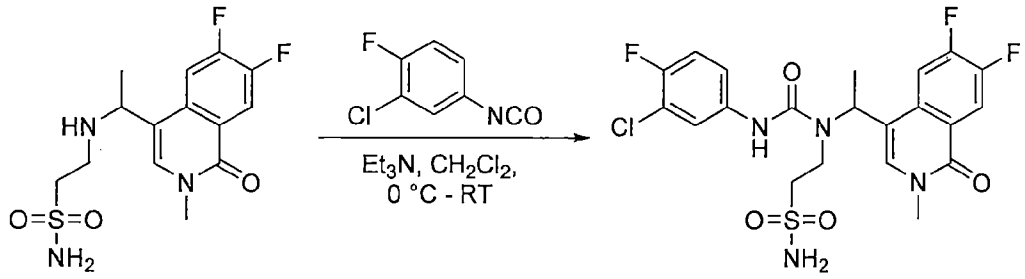


【1819】 以前述相似之方式，自6,7-二氟-4-(1-(3-羥基丙基胺基)乙基)-2-甲基異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIe**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲，隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-001 (250 x 30 mm) 3.5 μ，55% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

【1820】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物I (**化合物350**)。LCMS：*m/z*實測值468.1/470.1 $[M+H]^+$, RT = 4.79分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.72 (bs, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 7.75-7.76 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 5.81-5.85 (m, 1H), 4.99 (br t, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 4H), 1.47 (d, 3H), 1.09-1.23 (m, 2H)；掌性分析SFC：RT = 2.51分鐘, 管柱：(R,R) Whelk-001 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1821】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲– 鏡像異構物II (**化合物351**)。LCMS：*m/z*實測值468.1/470.1 $[M+H]^+$, RT = 4.79分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.72 (bs, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 7.75-7.76 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 5.81-5.85 (m, 1H), 4.99 (br t, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 4H), 1.47 (d, 3H), 1.09-1.23 (m, 2H)；掌性分析SFC：RT = 3.88分鐘，管柱：(R,R) Whelk-001 (4.6 x 150 mm) 3.5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1822】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺(化合物385及386)**



XVIIIf　　385 & 386

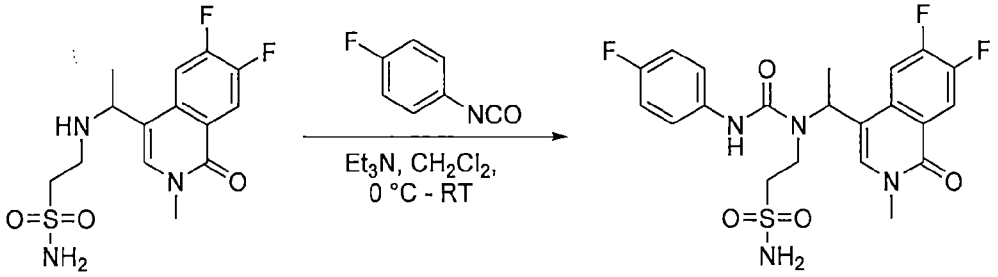
【1823】 以前述相似之方式，自2-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基胺基)乙烷磺醯胺(**XVIIIf**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺，隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：(R,R) Whelk-01 (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2/MeOH，流速100 g/分鐘。

【1824】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物I (**化合物385**)。LCMS：*m/z*實測值503.1/505.1 $[M+H]^+$, RT = 4.29分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.34 (bs, 2H), 8.11-8.16 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (bs, 2H), 5.68-5.72 (m, 1H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.05分鐘, 管柱：(R,R) Whelk-001 (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1825】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物II (**化合物386**)。LCMS：*m/z*實測值503.1/505.1 [M+H]+, RT = 4.29分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.34 (bs, 2H), 8.11-8.16 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (bs, 2H), 5.68-5.72 (m, 1H), 3.43-3.51 (m,

2H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.93分鐘, 管柱：(R,R) Whelk-001 (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1826】 **2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺(化合物387及388)**



XVIIIf　　387 & 388

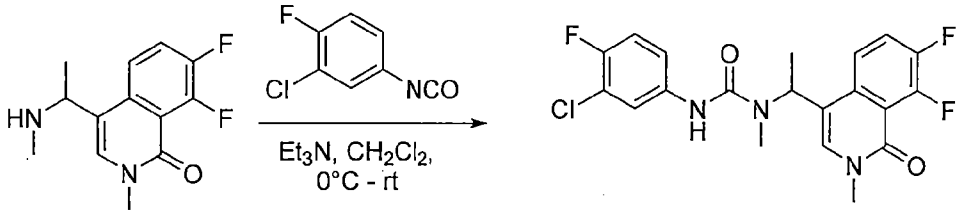
【1827】 以前述相似之方式，自2-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基胺基)乙烷磺醯胺(**XVIIIf**)及4-氟苯基 異氰酸酯合成外消旋2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺，隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IG (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1828】 2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基) 脲基)乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物I (**化合物387**)。LCMS：*m/z*實測值469.2 $[M+H]^+$, RT = 3.88分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.68 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.85 (bs, 2H), 5.69-5.73 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.58-2.4 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 1.09分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 150 mm) 5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1829】 2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物II (**化合物388**)。LCMS：*m/z*實測值469.2 $[M+H]^+$, RT = 3.88分鐘(方法A)；^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.68 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.85 (bs, 2H), 5.69-5.73 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.58-2.4 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.70分鐘，管柱：Chiralpak IG (4.6 x 150 mm) 5 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1830】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物332及333)**



XVIIIg **332 & 333**

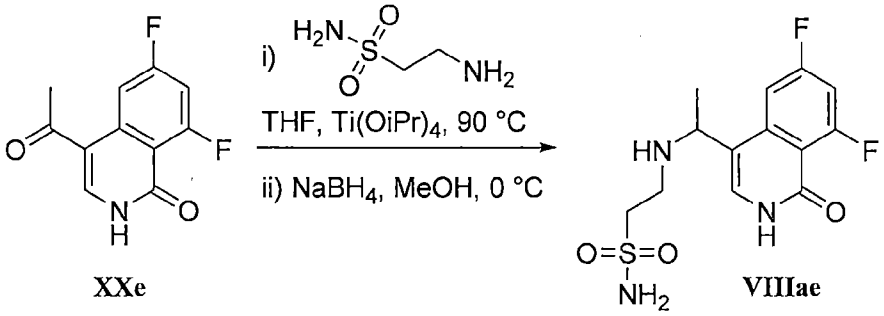
【1831】 以上述相似之方式，自7,8-二氟-2-甲基-4-(1-(甲基胺基)乙基)異喹啉-1(2*H*)-酮(**XVIIIg**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲，隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，65% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1832】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物I (**化合物332**)。LCMS：*m/z*實測值424.1/426.0 $[M+H]^+$, RT = 4.66分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.47 (s, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.44 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.37分鐘, 管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

【1833】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲– 鏡像異構物II (**化合物333**)。

LCMS：*m/z*實測值424.1/426.0 $[M+H]^+$, RT = 4.66分鐘(方法A)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.47 (s, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.44 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 4.57分鐘, 管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 5 μm, 60% CO_2/MeOH, 流速= 4.0 g/分鐘。

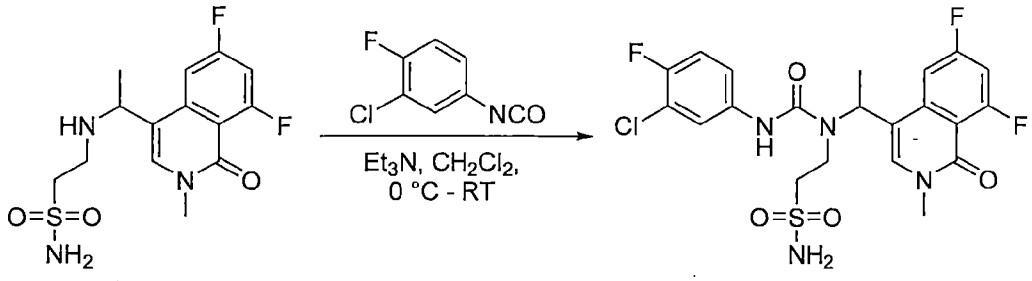
【1834】 **2-((1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(VIIIae)**



XXe **VIIIae**

【1835】 在含0.3 g (1.34 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-6,8-二氟異喹啉-1(2*H*)-酮(**XXe**)之1.5 mL THF溶液中，在氮氣壓下添加0.17 mg (1.34 mmol, 1.0 eq.) 2-胺基乙烷磺醯胺，之後添加1.5 mL異丙醇鈦，並將混合物於90°C加熱24小時。使混合物冷卻至室溫並進一步冷卻至0°C，之後以3 mL甲醇稀釋，在約10分鐘期間批式添加0.15 g (4.02 mmol, 3.0 eq.)硼氫化鈉，持續攪拌2小時。反應混合物以5 mL鹽水及100 mL含10%甲醇之二氯甲烷稀釋，並將混合物經由CELITE®過濾，濾墊以40 mL含10%甲醇之二氯甲烷洗滌並分離各層，乾燥(Na_2SO_4)有機相，過濾並在真空中去除溶劑，提供150 mg 2-((1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)胺基)乙烷-1-磺醯胺(**VIIIae**)。LCMS：*m/z*實測值332.0 $[M+H]^+$。

【1836】 **2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺(化合物389及390)**



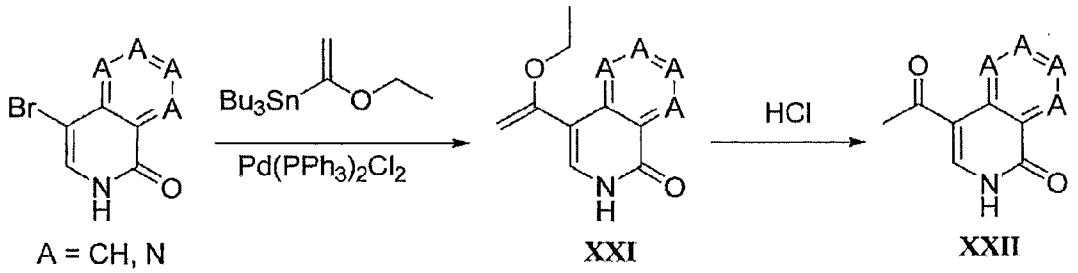
VIIIae **389 & 390**

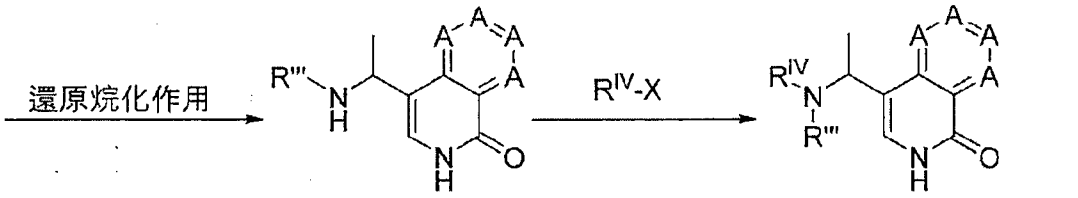
【1837】 以前述相似之方式，自2-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基胺基)乙烷磺醯胺(**VIIIae**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺，隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ，70% CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1838】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物I (化合物**389**)。LCMS：*m/z*實測值503.2/505.1 $[M+H]^+$, RT = 4.11分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.86 (br s, 2H), 5.61-5.65 (m, 1H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 1.63分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1839】 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基) 乙烷-1-磺醯胺 – 鏡像異構物II (化合物**390**)。LCMS：*m/z*實測值503.2/505.1 $[M+H]^+$, RT = 4.11分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.50 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.86 (br s, 2H), 5.61-5.65 (m, 1H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.30分鐘, 管柱：Chiralpak IC-3 (4.6 x 150 mm) 3 μm, 75%

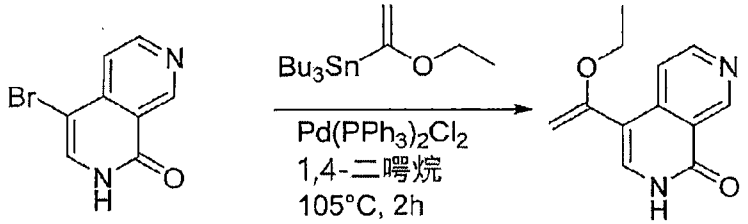
CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。





流程7 每個A各獨立為N或可選地經取代之C，每個環具有0-2個N

【1840】 **4-(1-乙氧基乙烯基)-2,7-萘啶-1(2*H*)-酮(XXIa)**



XXIa

【1841】 將含0.3 g (1.33 mmol, 1.0 eq.) 4-溴-2*H*-2,7-萘啶-1-酮之7 mL無水1,4-二噁烷懸浮液以氮氣脫氣5分鐘，並添加0.12 g (0.17 mmol, 0.13 eq.)二氯雙(三苯基膦)鈀(II)及0.58 mL (1.73 mmol, 1.3 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，然後將混合物於105°C在氮氣壓下加熱2小時。使混合物冷卻至室溫，以15 mL乙酸乙酯稀釋，並經由CELITE®濾墊過濾，濾墊以40 mL乙酸乙酯洗滌，並將合並之濾液蒸發，在CELITE®上吸收，並以快速層析純化(24 g SiO_2，以0-7%甲醇/二氯甲烷洗提)，提供0.22 g (0.98 mmol, 74%) (4-(1-乙氧基乙烯基)-2*H*-2,7-萘啶-1-酮(**XXIa**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 9.33 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 1.31 (t, 3H)。

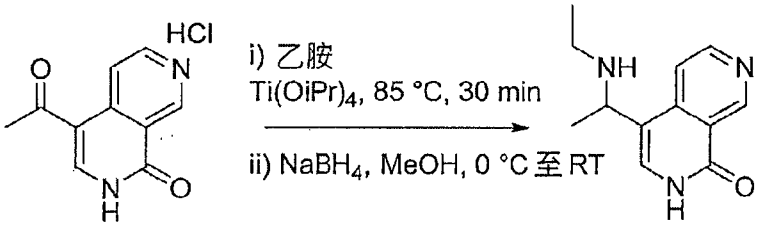
【1842】 **4-乙醯基-2,7-萘啶-1(2*H*)-酮(XXIIa)**



XXIa **XXIIa**

【1843】 在含0.21 g (0.97 mmol, 1.0 eq.) 4-(1-乙氧基乙烯基)-2*H*-2,7-啶啶-1-酮(**XXIa**)之4 mL 2-丙醇溶液中，添加1.2 mL (2.42 mmol, 2.5 eq.) 2M氫氯酸水溶液，並將混合物於室溫攪拌10分鐘，將混合物在冷水浴冷卻，並真空過濾收集所產生之沉澱，以5 mL丙酮洗滌，並在真空下乾燥，提供0.22 g 4-乙醯基-2*H*-2,7-啶啶-1-酮鹽酸鹽鹽(**XXIIa**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 2.57 (s, 3H)。

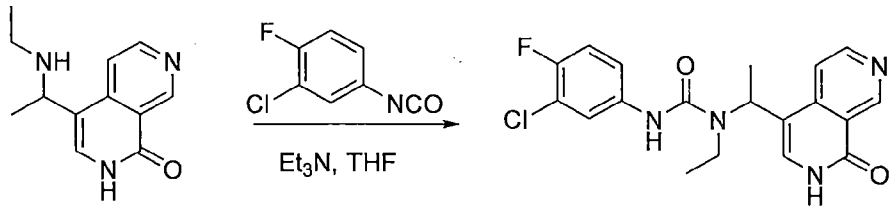
【1844】 **4-(1-(乙基胺基)乙基)-2,7-啶啶-1(2*H*)-酮(XXIIIa)**



XXIIa **XXIIIa**

【1845】 在含35 mg (0.19 mmol, 1.0 eq.) 4-乙醯基-2*H*-2,7-啶啶-1-酮鹽酸鹽鹽(**XXIIa**)及0.93 mL (1.86 mmol, 10.0 eq.) 2M乙胺之THF溶液的混合物的微波小瓶中，添加0.55 mL (1.86 mmol, 10.0 eq.)異丙醇鈦(IV)，使混合物受微波照射維持85°C之溫度30分鐘。反應混合物以0.3 mL甲醇稀釋，於冰浴中冷卻並添加14 mg (0.37 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉，使混合物溫熱至室溫並攪拌90分鐘。然後將反應混合物緩慢添加至3 mL攪拌的鹽水溶液中，以20 mL乙酸乙酯稀釋，並經由CELITE®過濾，濾墊以15 mL乙酸乙酯洗滌，並將合併的濾液乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，提供29 mg粗製4-[1-(乙基胺基)乙基]-2*H*-2,7-啶啶-1-酮(**XXIIIa**)。

【1846】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)乙基)脲(化合物102, 151及152)**



XXIIIa **102, 151 & 152**

【1847】 將含14 μL (0.12 mmol, 1.0 eq.) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯之0.5 mL THF溶液添加至含28 mg (0.13 mmol, 1.1 eq.) 4-[1-(乙基胺基)乙基]-2*H*-2,7-萘啶-1-酮(**XXIIIa**)及18 μL (0.13 mmol, 1.1 eq.)三乙胺之1 mL THF之懸浮液中，並將混合物於室溫攪拌5分鐘。然後將反應混合物填載於預平衡的12 g二氧化矽管柱上，並以快速層析純化(12 g SiO_2，以0.5-9.5%甲醇/二氯甲烷洗提)，提供23 mg外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲(化合物**102**)，隨後藉由SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak AD-H (10 x 250 mm)，5 μ，70% CO_2:MeOH/MeCN (1:1)，流速 9.0 g/分鐘。

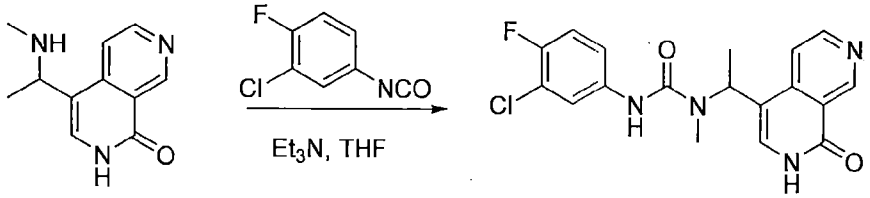
【1848】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲：鏡像異構物I (化合物**151**)。LCMS：*m/z*實測值389.2/391.2 $[M+H]^+$, RT = 5.25分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 9.34 (d, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 0.67 (t, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.95分鐘, 管柱：Chiralpak AD-H (4.6 x 250 mm) 5 μ, 70% CO_2：MeOH/MeCN (1:1), 流速= 3.0 g/分鐘。

【1849】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲：鏡像異構物II (化合物**152**)。LCMS：*m/z*實測值389.2/391.2 $[M+H]^+$, RT = 5.25分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 9.34 (d, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 0.67 (t, 3H). 掌性分析SFC：RT = 3.55分鐘, 管柱：Chiralpak AD-H (4.6 x 250 mm) 5 μ, 70%

S

CO_2：MeOH/MeCN (1:1), 流速= 3.0 g/分鐘。

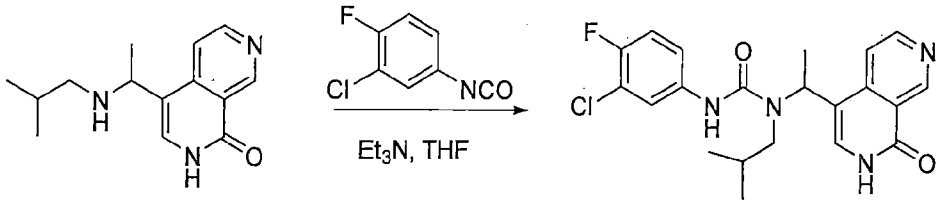
【1850】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲(化合物111)**



XXIIIb **111**

【1851】 以前述相似的方法，自外消旋4-(1-(甲基胺基)乙基)-2,7-萘啶-1(2*H*)-酮(**XXIIIb**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲(化合物**111**)。LCMS：*m/z*實測值375.2/377.2 $[M+H]^+$, RT = 5.23分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 2.60 (d, 3H), 1.43 (d, 3H)。

【1852】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲(化合物154, 253及254)**



XXIIIc **154, 253, 254**

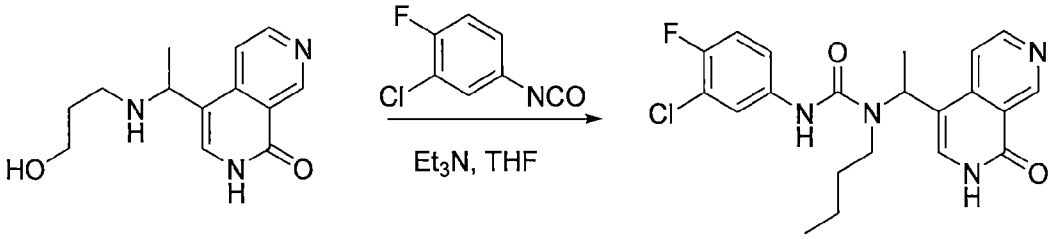
【1853】 以上述相似的方式，自外消旋4-(1-(異丁基胺基)乙基)-2,7-萘啶-1(2*H*)-酮(**XXIIIc**)合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲(化合物**154**)。LCMS：*m/z*實測值417.3/419.3 $[M+H]^+$, RT = 6.39分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (m, 1H), 9.34 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 5.83 (d, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 0.63 (d, 3H), 0.45 (d, 3H). 隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC (250 x 30 mm) 5 μ, 70%

CO_2/MeOH，流速 100 g/分鐘。

【1854】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物I (化合物**253**)。LCMS：*m/z*實測值417.3/419.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (m, 1H), 9.34 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 5.83 (d, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 0.63 (d, 3H), 0.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 2.39分鐘, 管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1855】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物II (化合物**254**)。LCMS：*m/z*實測值417.3/419.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (m, 1H), 9.34 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 5.83 (d, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 0.63 (d, 3H), 0.45 (d, 3H)；掌性分析SFC：RT = 3.29分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1856】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲(化合物159, 251及252)**



XXIIIf **159, 251, 252**

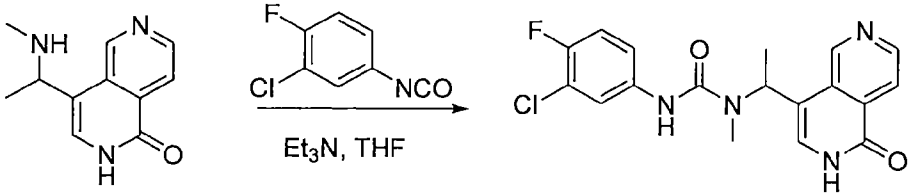
【1857】 以上述相似的方式，自外消旋4-(1-((3-羥基丙基)胺基)乙基)-2,7-萘啶-1(2*H*)-酮 (**XXIIIf**) 合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲(化合物**159**)，隨後藉由掌性SFC分離鏡像異構物，管柱：Chiralpak IC-3 (150 x 30 mm) 3 μ，70% CO_2/MeOH，流速 90 g/分鐘。

S

【1858】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物I (**化合物251**)。LCMS：*m/z* 實測值419.3/421.3 $[M+H]^+$, RT = 5.69分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (bs, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.72 (bs, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 5.81-5.82 (m, 1H), 5.02 (bs, 1H), 3.11-3.19 (m, 4H), 1.46 (d, 3H), 1.11-1.16 (m, 2H)；掌性分析SFC：RT = 2.80分鐘, 管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1859】 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲– 鏡像異構物II (**化合物252**)。LCMS：*m/z* 實測值419.3/421.3 $[M+H]^+$, RT = 5.69分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (bs, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.72 (bs, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 5.81-5.82 (m, 1H), 5.02 (bs, 1H), 3.11-3.19 (m, 4H), 1.46 (d, 3H), 1.11-1.16 (m, 2H)；掌性分析SFC：RT = 3.78分鐘，管柱：Chiralpak IC, (4.6 x 150 mm) 3 μm, 70% CO_2/MeOH, 流速= 3.0 g/分鐘。

【1860】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,6-萘啶-4-基)乙基)脲(化合物127)**

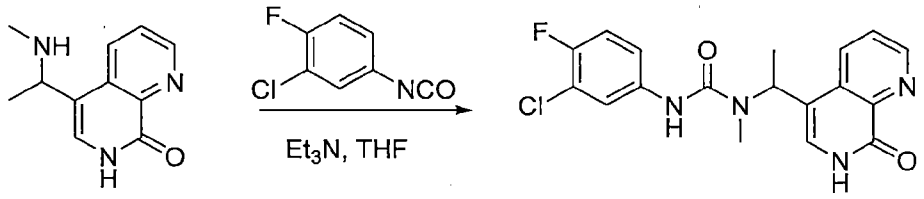


XXIIId **127**

【1861】 以前述相似的方法，自外消旋4-(1-(甲基胺基)乙基)-2,6-萘啶-1(2*H*)-酮(**XXIIId**)合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,6-萘啶-4-基)乙基)脲(化合物**127**)。LCMS：*m/z*實測值375.2/377.2 $[M+H]^+$, RT = 5.13分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.50 (s, 1H),

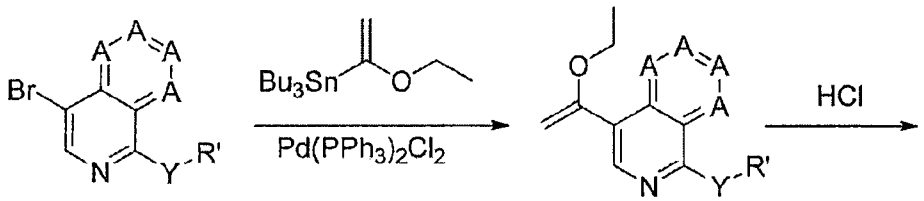
8.03 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.97 (d, 1H), 2.61 (d, 3H), 1.45 (d, 3H)。

【1862】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-側氧基-7,8-二氫-1,7-嗦啶-5-基)乙基)脲(化合物153)**



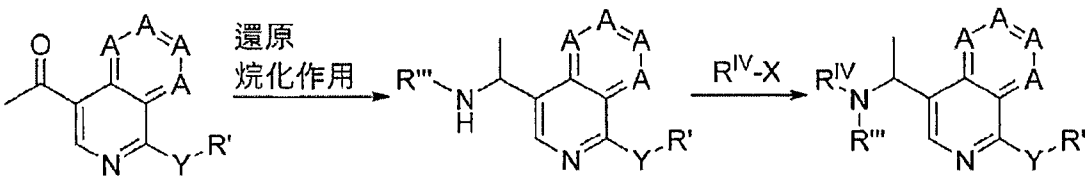
XXIIIe **153**

【1863】 以前述相似的方法，自外消旋5-(1-(甲基胺基)乙基)-1,7-嗦啶-8(7*H*)-酮5-(1-(甲基胺基)乙基)-1,7-嗦啶-8(7*H*)-酮(**XXIIIe**)合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-側氧基-7,8-二氫-1,7-嗦啶-5-基)乙基)脲(化合物**153**)。LCMS：*m/z*實測值375.2/377.2 $[M+H]^+$, RT = 6.10分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (m, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.82-7.95 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.25 (bs, 1H), 5.86 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)。



A = CH, N

XXV **XXVI**

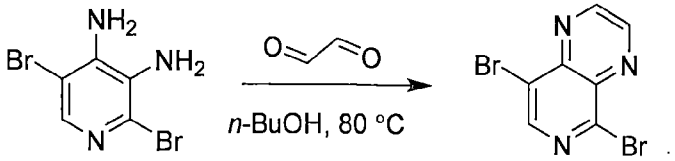


XXVII **XXVIII** **XXIX**

流程8 每個A各獨立為N或可選地經取代之C，每個環具有0-2個N

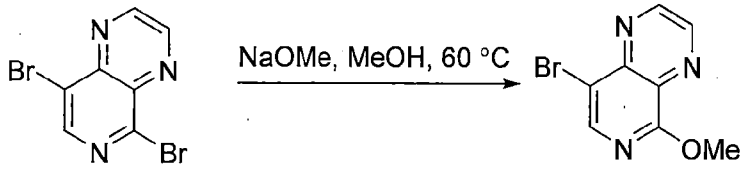
【1864】 **5,8-二溴吡啶并[3,4-b]吡咑**

S



【1865】 將含1.98 mL (17.2 mmol, 2.3 eq.) 40%乙二醛醯基水溶液及2.0 g (7.5 mmol, 1.0 eq.) 2,5-二溴吡啶-3,4-二胺之6 mL正丁醇懸浮液加熱至80°C，達到所欲之溫度後，添加額外的2.5 mL正丁醇並將混合物於80°C加熱2小時。使混合物冷卻至室溫，並真空過濾收集所產生之沉澱，以40 mL石油醚洗滌並在在真空中乾燥，將材料再溶於40 mL二氯甲烷，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並在真空中去除溶劑，提供1.93 g 5,8-二溴吡啶并[3,4-b]吡咑(6.7 mmol, 92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (m, 1H), 9.12 (m, 1H), 8.85 (m, 1H)。

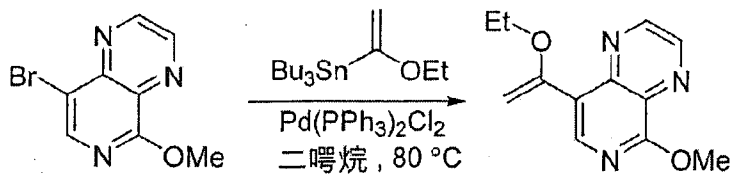
【1866】 **8-溴-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡咑 (XXVa)**



XXVa

【1867】 在含1.52 g (5.26 mmol, 1.0 eq.) 5,8-二溴吡啶并[3,4-b]吡咑之20 mL無水甲醇懸浮液中，在氮氣壓下添加0.43 g (7.89 mmol, 1.5 eq.)甲醇鈉，並將混合物於60°C加熱3小時。然後使混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑，將殘餘物再溶於70 mL乙酸乙酯，並以20 mL鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)有機相，過濾，並在真空中去除溶劑，提供1.25 g 8-溴-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡咑(**XXVa**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (d, 1H), 8.95 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 4.24 (s, 3H)。

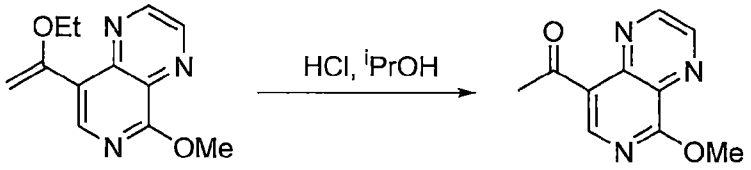
【1868】 **8-(1-乙氧基乙烯基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡咑 (XXVIa)**



XXVa **XXVIa**

【1869】 將含0.4 g (1.66 mmol, 1.0 eq.) 8-溴-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡啡(**XXVa**)之10 mL無水1,4-二噁烷溶液的壓力容器以氮氣脫氣5分鐘，並添加0.73 mL (2.16 mmol, 1.3 eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷及0.11 g (0.15 mmol, 0.09 eq.)氯雙(三苯基膦)鈀(II)，將容器密封，並將混合物於100°C加熱1小時。然後使混合物冷卻至室溫，以20 mL乙酸乙酯稀釋，並經由CELITE®過濾，濾墊以30 mL乙酸乙酯洗滌，並將濾液在上CELITE®蒸發，並以快速層析純化(SiO_2，以5-45%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)，提供0.31 g (1.5 mmol, 80%)8-(1-乙氧基乙烯基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡啡(**XXVIa**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)。

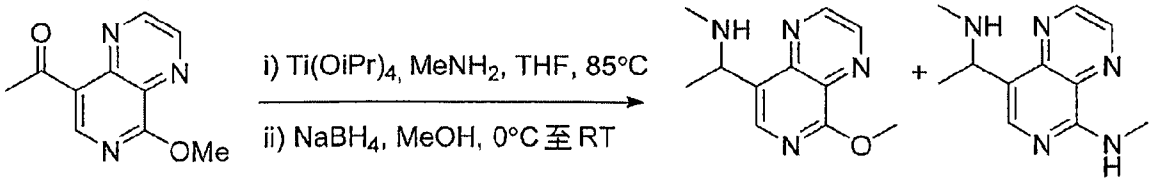
【1870】 **1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)乙烯酮 (XXVIIa)**



XXVIa **XXVIIa**

【1871】 在含0.15 g (0.65 mmol, 1.0 eq.) 8-(1-乙氧基乙烯基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡啡(150 mg, 0.65 mmol)之10.5 mL異丙醇懸浮液中，添加0.81 mL 2M HCl水溶液，並將混合物於室溫攪拌20分鐘。在真空中去除揮發物，提供0.13 g粗製1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)乙烯酮(**XXVIIa**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (m, 1H), 9.02-9.11 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.17 (d, 3H), 2.82 (d, 3H)。

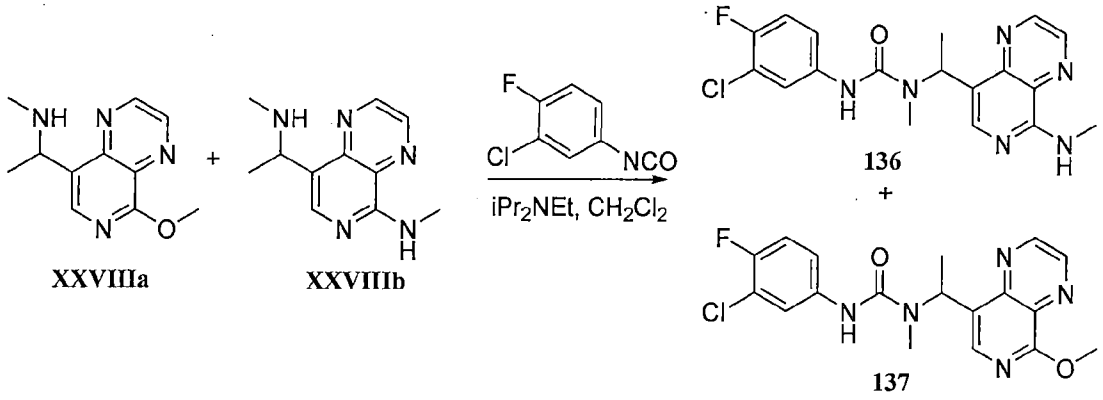
【1872】 **1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)-*N*-甲基-乙胺(XXVIIIa)及*N*-甲基-8-(1-(甲基胺基)乙基)吡啶并[3,4-b]吡啡-5-胺(XXVIIIb)**



XXVIIa **XXVIIIa** **XXVIIIb**

【1873】 在含0.13 g (0.62 mmol, 1.0 eq.) 1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)乙酮(**XXVIIa**)之3.1 mL 2M甲胺之THF溶液混合物中，添加1.82 mL (6.15 mmol, 10 eq.)四異丙氧基鈦，並使混合物受微波照射，維持反應溫度85°C 30分鐘。將混合物以1.6 mL甲醇稀釋，冷卻至0°C並添加47 mg (1.23 mmol, 2.0 eq.)硼氫化鈉。攪拌25分鐘後，將反應混合物緩慢添加至0.75 mL經攪拌的鹽水溶液，將混合物以20 mL乙酸乙酯稀釋，並經由CELITE®過濾，濾墊以15 mL乙酸乙酯洗滌，並將合併的濾液乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中去除溶劑，將含0.13 g呈1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)-*N*-甲基-乙胺(**XXVIIIa**)與*N*-甲基-8-(1-(甲基胺基)乙基)吡啶并[3,4-b]吡啡-5-胺(**XXVIIIb**)混合物的所產生的粗產物混合物無須進一步操作而進行。

【1874】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)乙基)-1-甲基脲(化合物137)及3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)乙基)脲(化合物136)**

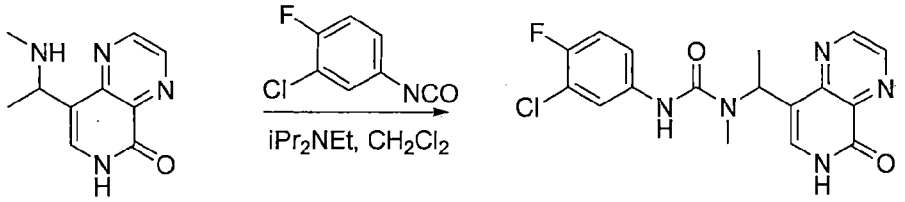


【1875】 將含28 uL (0.22 mmol) 2-氯-1-氟-4-異氰酸基-苯之0.5 mL二氯甲烷溶液添加至0°C 54 mg 1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)-*N*-甲基-乙胺(**XXVIIIa**)及*N*-甲基-8-(1-(甲基胺基)乙基)吡啶并[3,4-b]吡啡-5-胺(**XXVIIIb**)之1.5 mL二氯甲烷的粗製混合物懸浮液。5分鐘後，將粗製反應混合物填載於預處理的12 g二氧化矽管柱上，並將產物藉由快速層析分離(SiO_2，以10-80%乙酸乙酯/己烷之梯度洗提)。第一洗提產物藉由半製備性HPLC再純化，提供8.5 mg (9%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)乙

基)-1-甲基脲(化合物**137**)。LCMS：*m/z*實測值390.2/392.2 [M+H]+, RT = 6.50分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29-9.35 (m, 1H), 9.04-9.12 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.06 (q, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.77 (d, 3H)。

【1876】 第二洗提產物以快速層析再純化(SiO_2，以1-4%甲醇/二氯甲烷之梯度洗提)，提供17 mg (38%)外消旋3-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-1-[1-[5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基]乙基]脲(化合物**136**)。LCMS：*m/z*實測值389.2/391.3 [M+H]+, RT = 5.44分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.85-5.96 (m, 1H), 3.23 (d, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.70 (d, 3H)。

【1877】 **3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)脲(化合物148)**



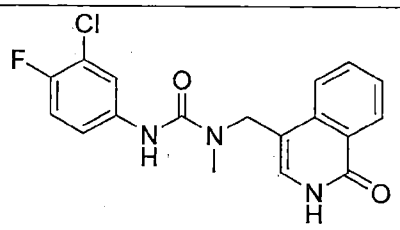
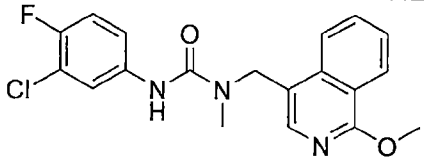
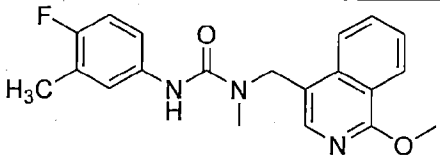
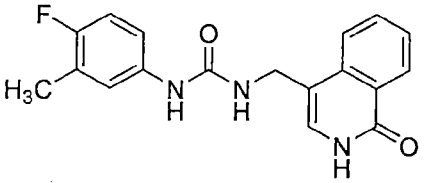
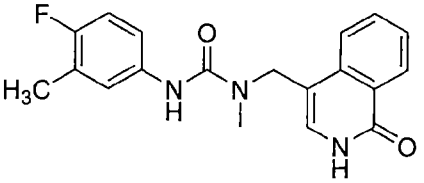
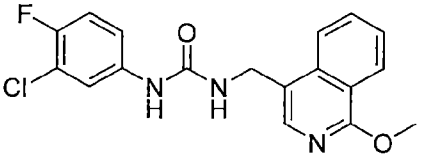
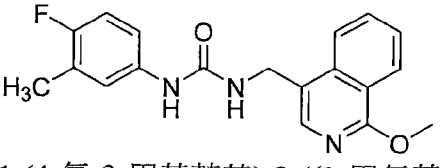
XXIIIg **148**

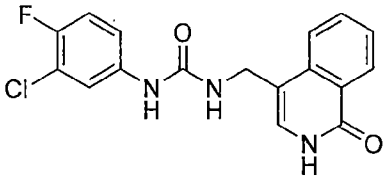
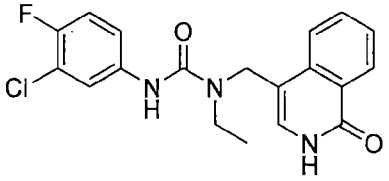
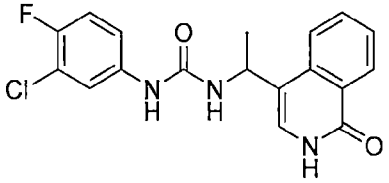
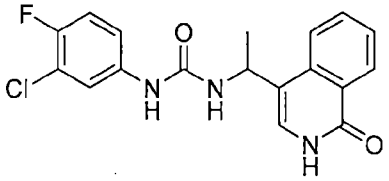
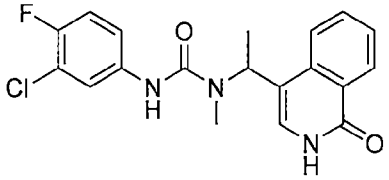
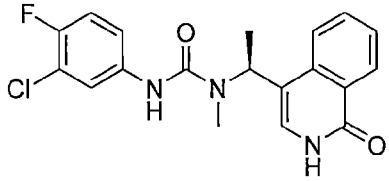
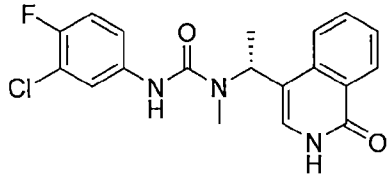
【1878】 以上述相似的方式，自8-(1-(甲基胺基)乙基)吡啶并[3,4-b]吡咔-5(6*H*)-酮(**XXIIIg**)及2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)脲(化合物**148**)。LCMS：*m/z*實測值376.2/378.2 $[M+H]^+$, RT = 5.97分鐘(方法A)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 5.87 (q, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.50 (d, 3H)。

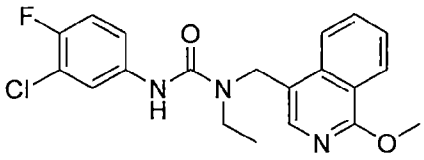
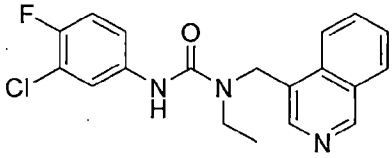
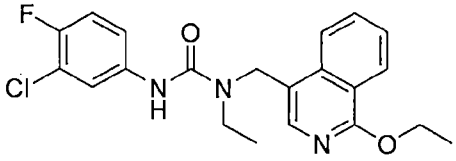
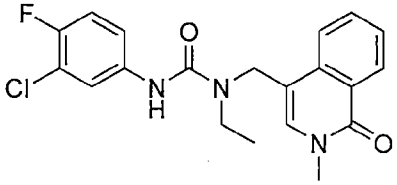
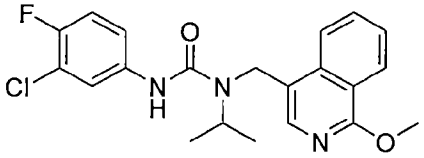
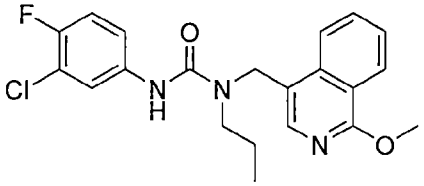
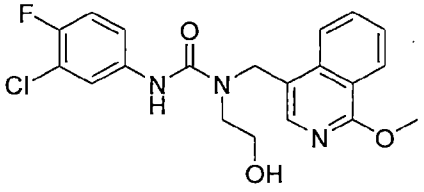
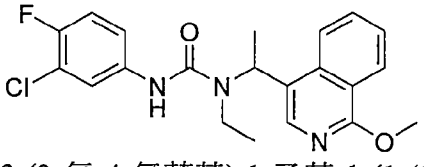
【1879】 **實施例2：生物學結果**

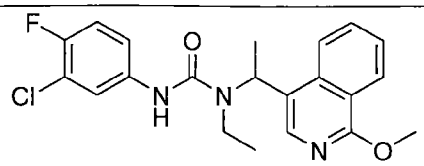
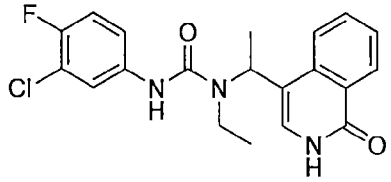
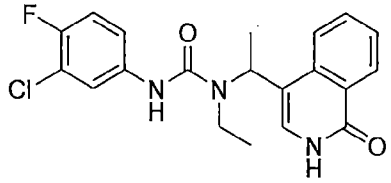
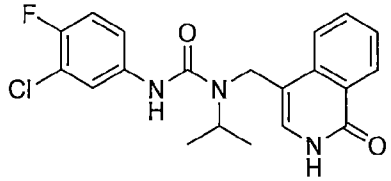
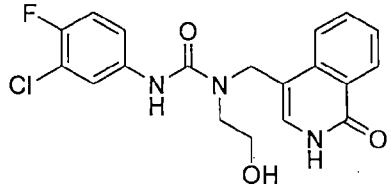
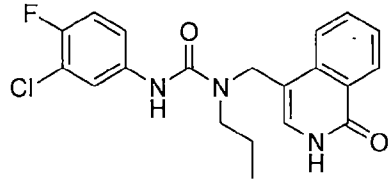
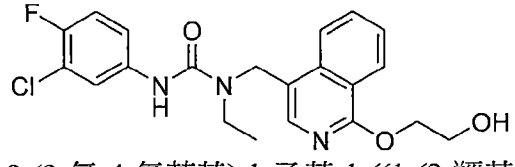
【1880】 如本文他處所述，在HepDE19分析中測試本發明代表性化合物抑制鬆弛環狀DNA (rcDNA)形成的能力，結果列於表4。

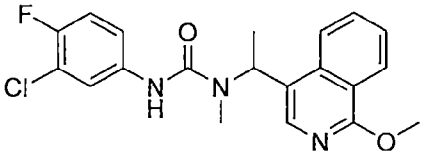
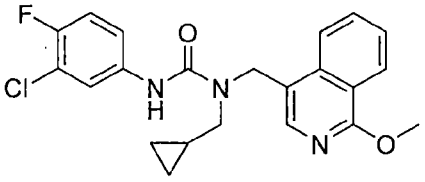
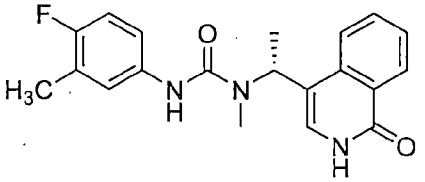
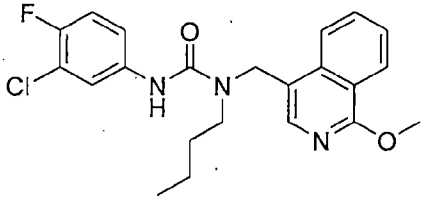
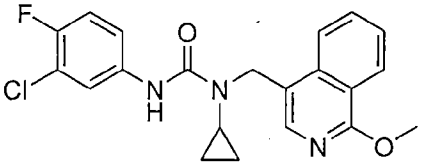
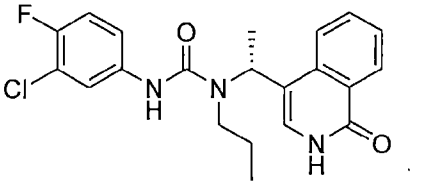
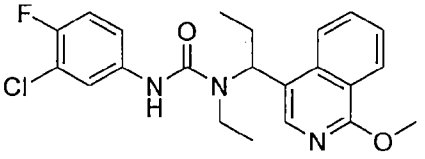
表4

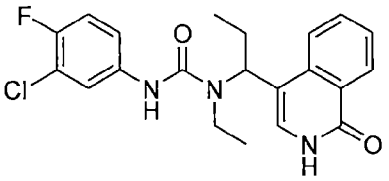
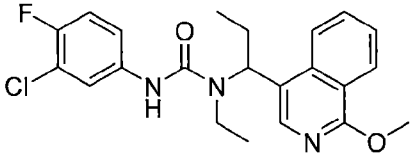
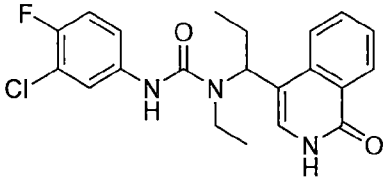
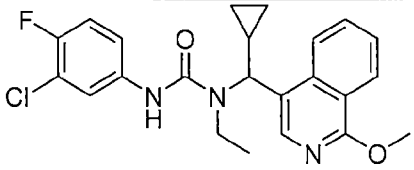
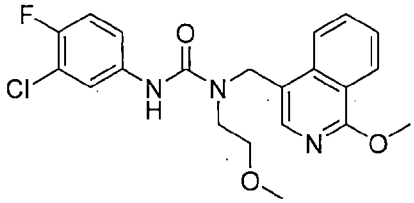
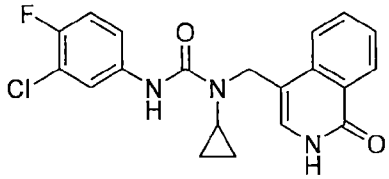
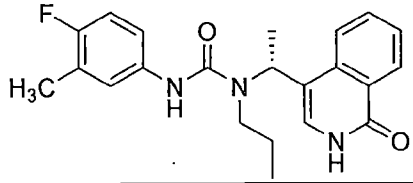
編號	命名	DE-19bDNA EC_{50} (μM)
1	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.47
2	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲	2.0
3	 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲	1.1
4	 1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	4.8
5	 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.49
6	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	9.0
7	 1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	12

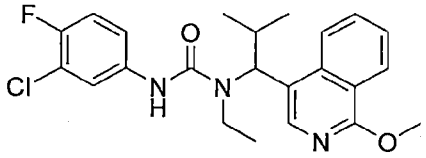
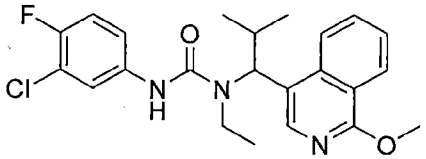
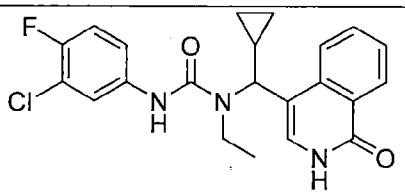
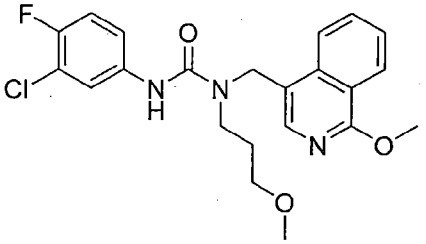
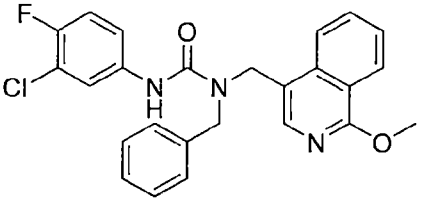
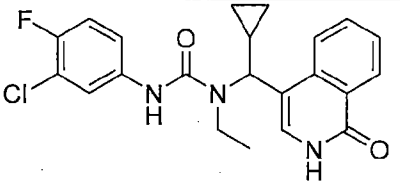
8	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	6.8
9	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.16
10	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	3.4
11	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	4.7
12	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	0.16
13	 (S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	4.7
14	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.04

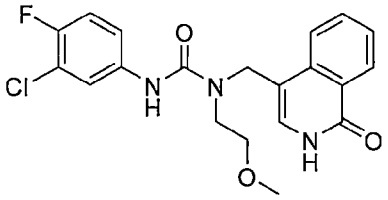
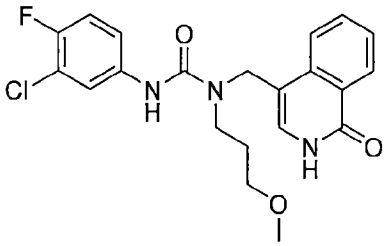
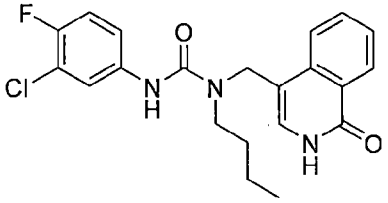
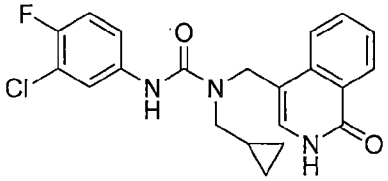
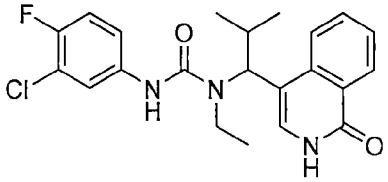
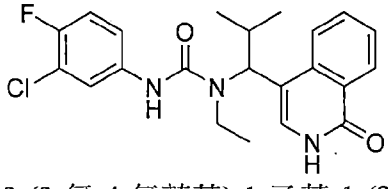
15	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	1.2
16	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(異喹啉-4-基甲基)脲	1.7
17	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲	1.6
18	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.26
19	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	2.1
20	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲	0.44
21	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	18
22	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 I	9.6

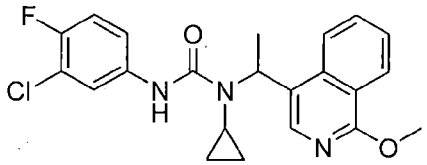
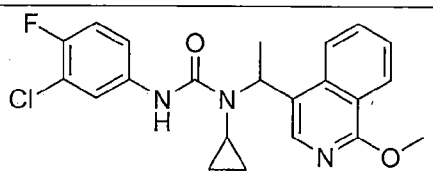
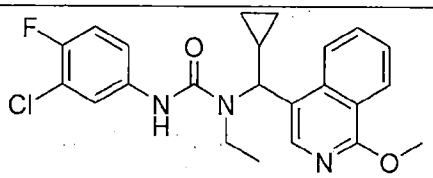
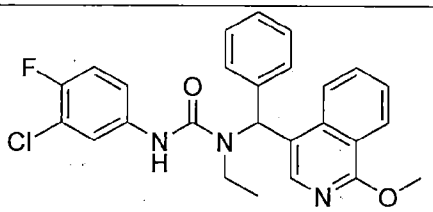
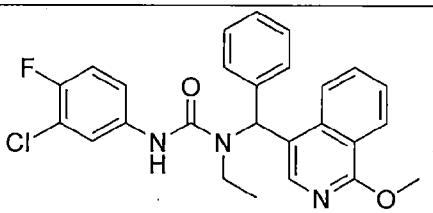
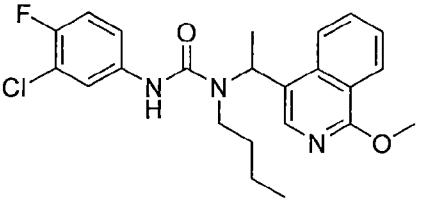
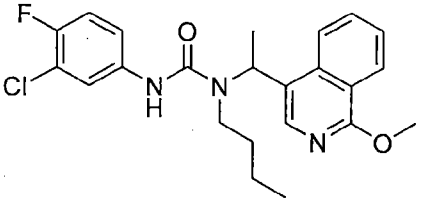
23	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **II**	0.27
24	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	3.2
25	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **II**	0.02
26	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.43
27	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	1.0
28	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲	0.06
29	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羥基乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲	4.2

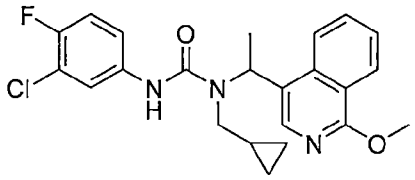
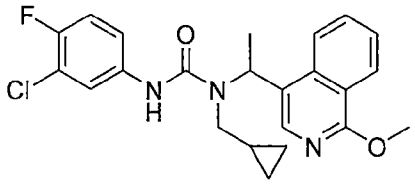
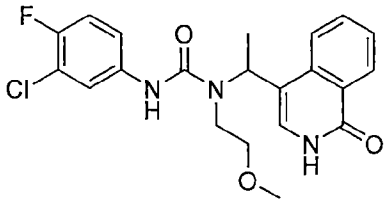
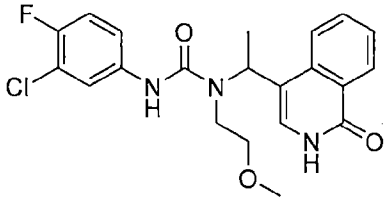
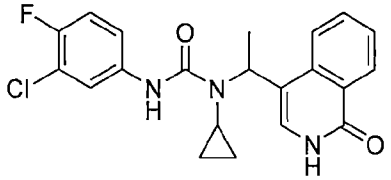
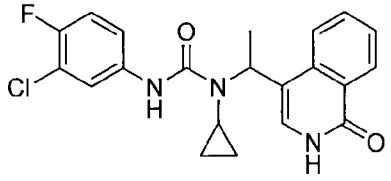
30	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.56
31	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	0.87
32	 (R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.03
33	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	0.62
34	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	3.7
35	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲 **鏡像異構物 II**	0.01
36	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲 **鏡像異構物 I**	2.1

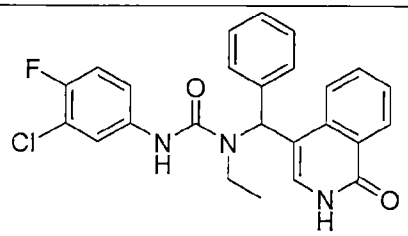
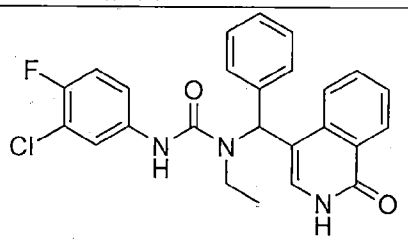
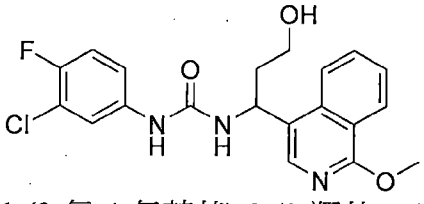
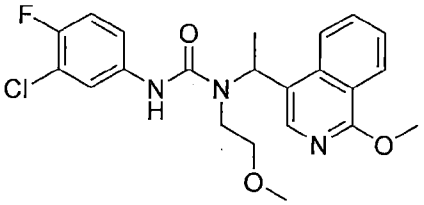
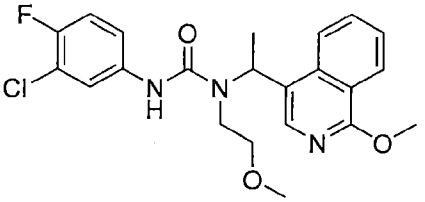
37	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.26
38	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲 **鏡像異構物 II**	18
39	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲 **鏡像異構物 I**	14
40	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 I**	20
41	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	3.8
42	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.81
43		0.01

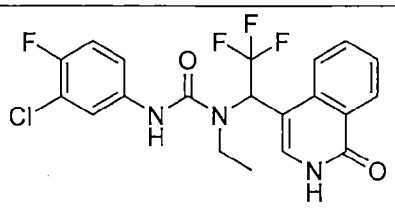
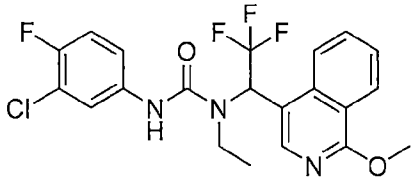
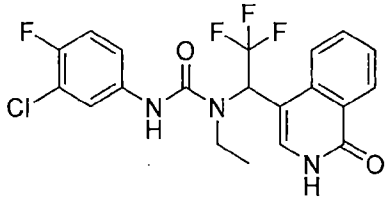
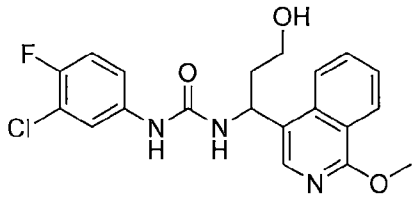
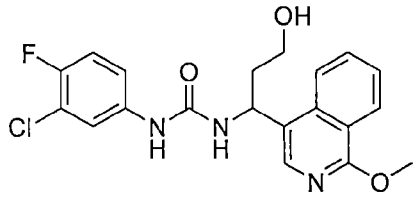
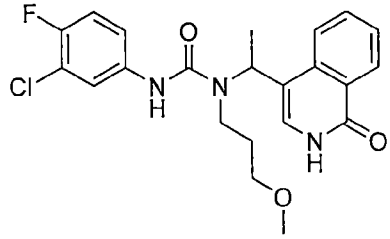
	(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲 **鏡像異構物 II**	
44	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲 **鏡像異構物 I**	25
45	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	19
46	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 I**	23
47	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲	2.0
48	 1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲	2.1
49	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 II**	0.50

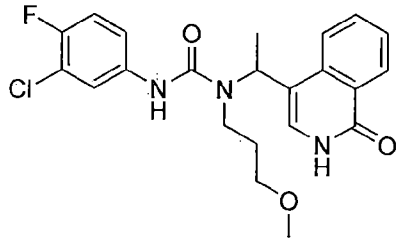
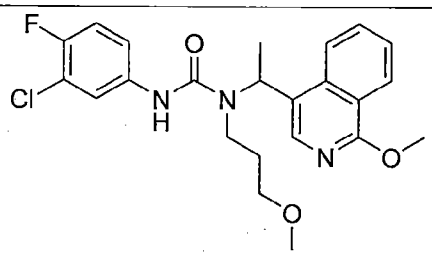
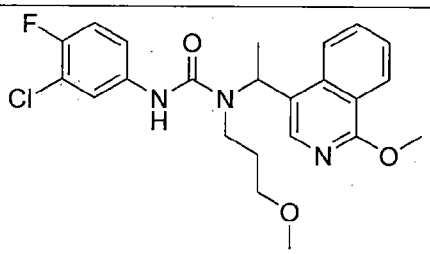
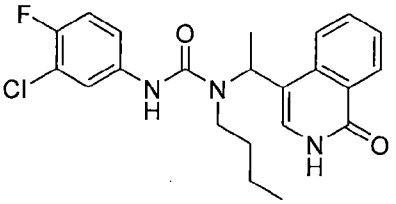
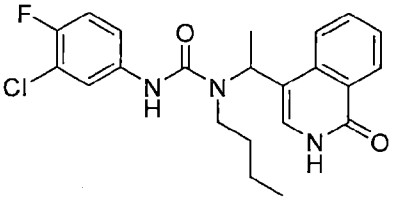
50	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.47
51	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.13
52	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.08
53	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲	0.16
54	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲 **鏡像異構物 I**	20
55	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲 **鏡像異構物 II**	11

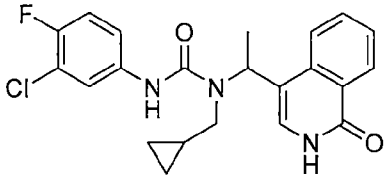
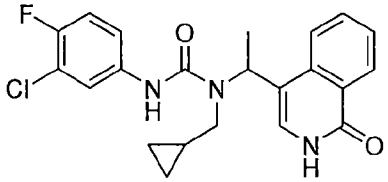
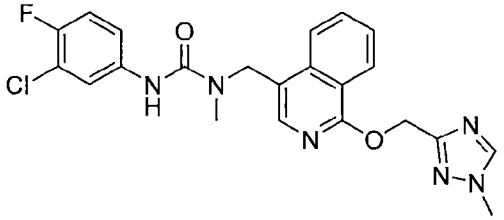
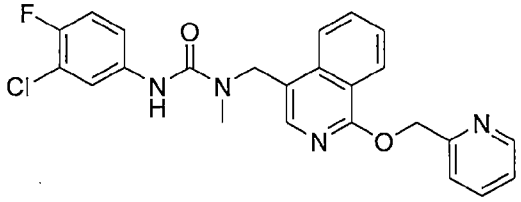
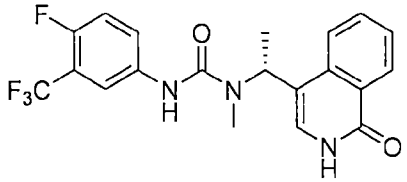
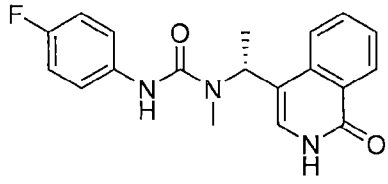
56	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	13
57	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.24
58	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 II**	3.5
59	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲 **鏡像異構物 I**	22
60	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲 **鏡像異構物 II**	8.8
61	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.08
62	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲	7.1

	鏡像異構物 **II**	
63	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	5.8
64	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **II**	0.12
65	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	10
66	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **II**	0.09
67	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	7.9
68	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙	0.06

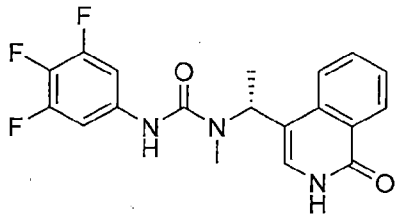
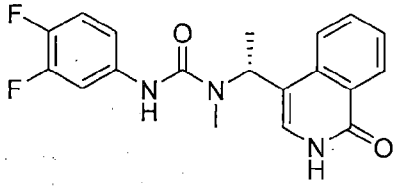
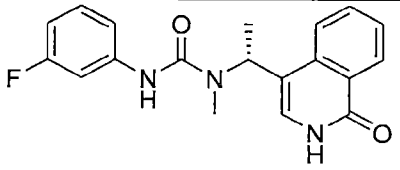
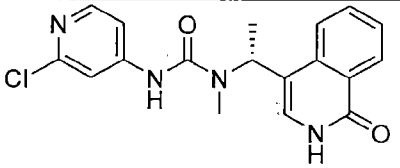
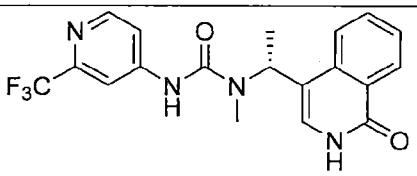
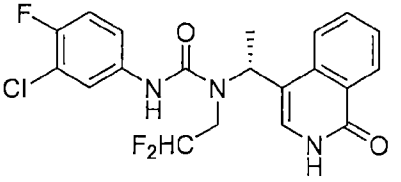
	基)脲 **鏡像異構物 II**	
69	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲 **鏡像異構物 I**	9.7
70	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲 **鏡像異構物 II**	16
71	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲	4.4
72	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	21
73	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.78

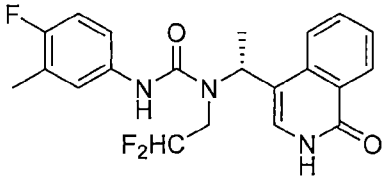
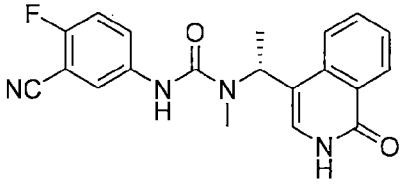
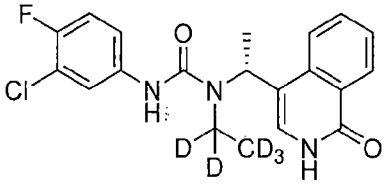
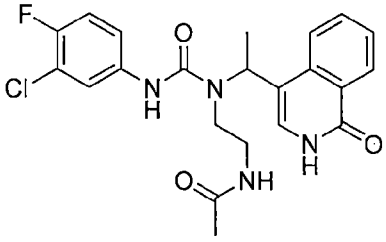
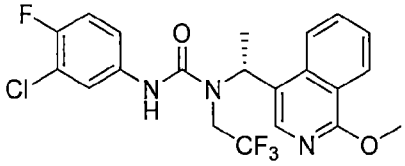
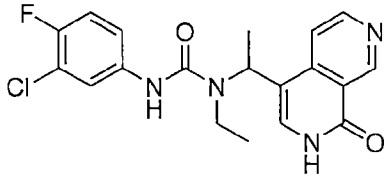
74	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 I	15
75	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 II	4.5
76	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 II	1.4
77	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲 鏡像異構物 I	7.4
78	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲 鏡像異構物 II	24
79	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	2.1

	鏡像異構物 I	
80	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 II	0.03
81	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲 鏡像異構物 I	8.6
82	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲 鏡像異構物 II	0.32
83	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 I	0.86
84	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 II	0.01

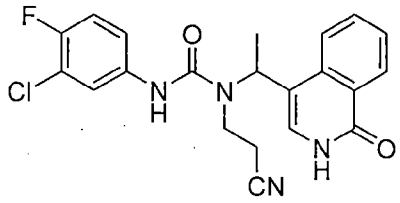
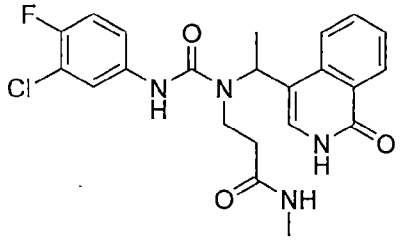
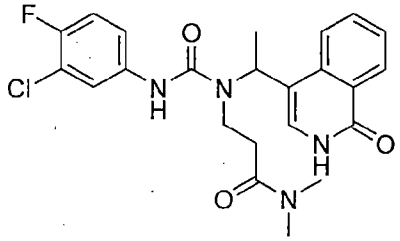
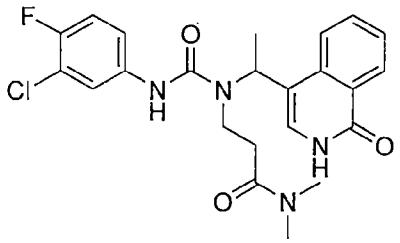
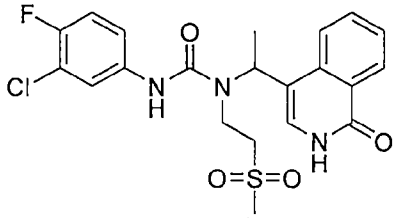
85	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.46
86	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.02
87	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲	0.47
88	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲	1.1
89	 (R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.32
90	 (R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.46

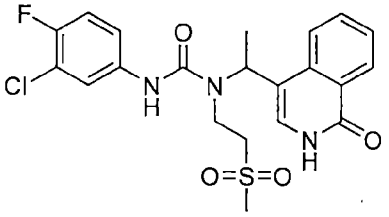
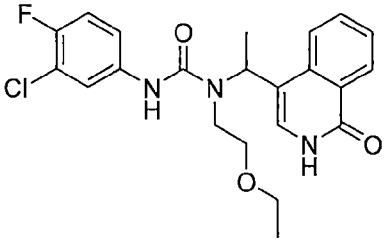
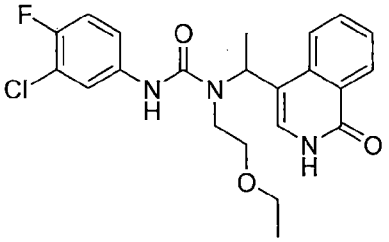
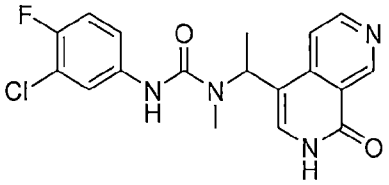
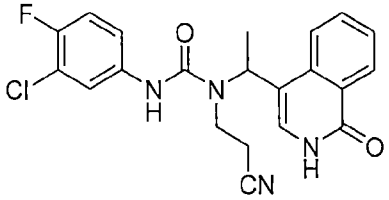
S

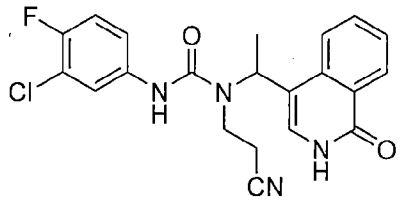
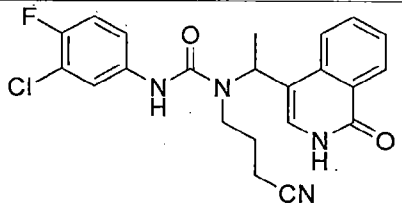
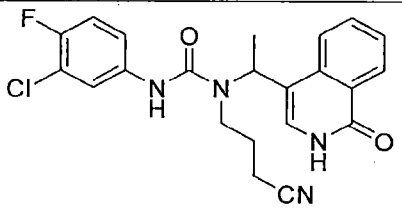
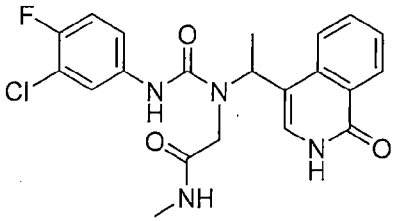
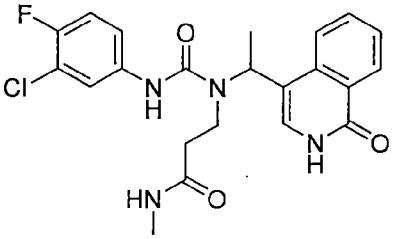
91	 (R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **鏡像異構物 II**	0.16
92	 (R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.23
93	 (R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.52
94	 (R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	1.0
95	 (R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲 **鏡像異構物 II**	1.1
96	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.22

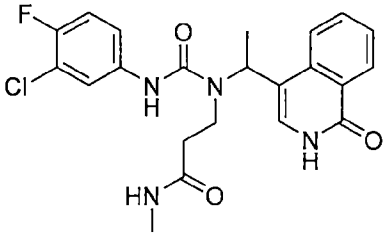
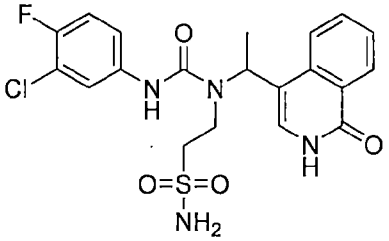
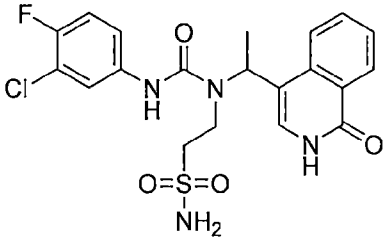
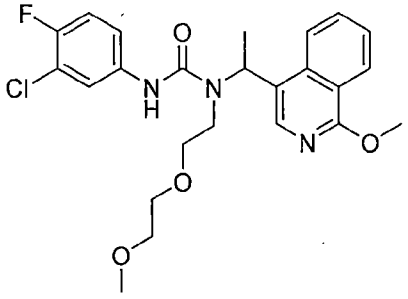
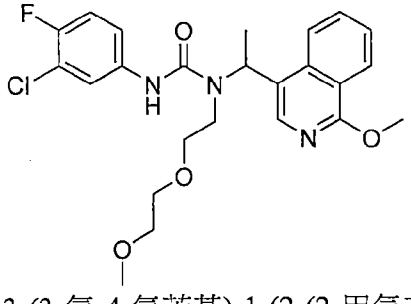
97	 (R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.11
98	 (R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.16
99	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d_5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.03
100	 N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺	1.0
101	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.42
102	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲	0.10

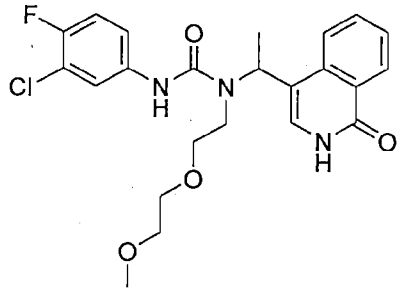
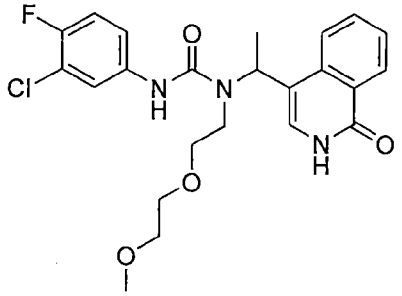
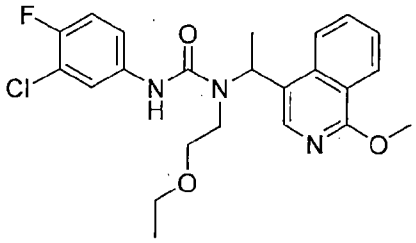
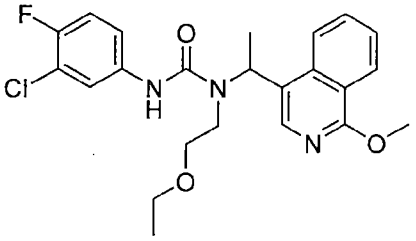
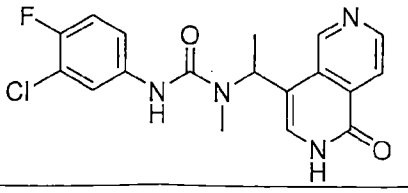
S

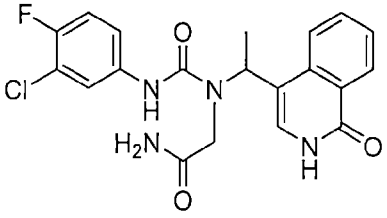
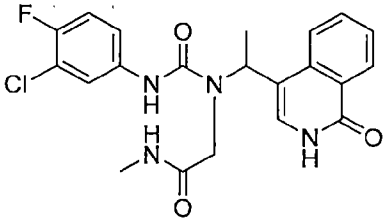
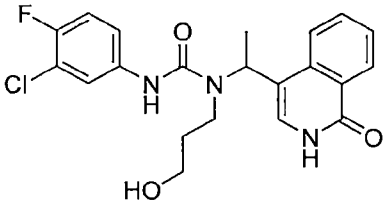
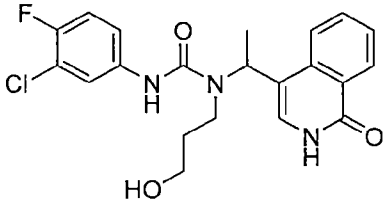
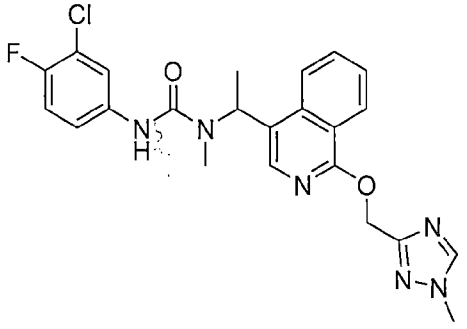
103	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	0.27
104	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺	0.57
105	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙醯胺 **鏡像異構物 I**	3.4
106	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙醯胺 **鏡像異構物 II**	0.08
107	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	17

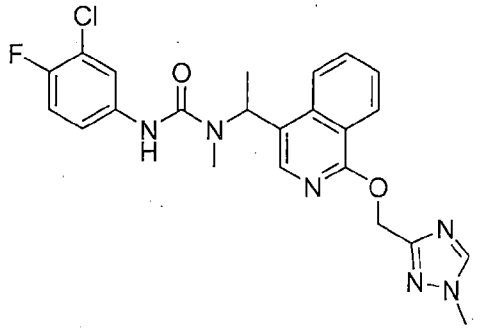
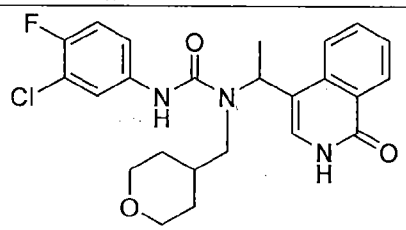
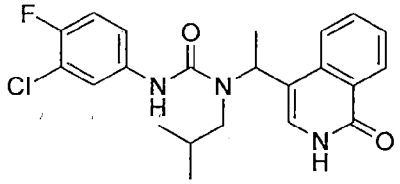
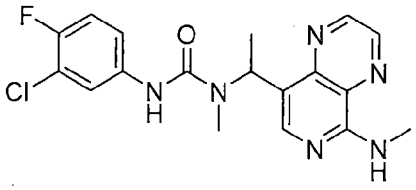
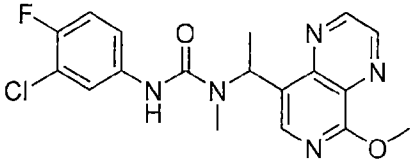
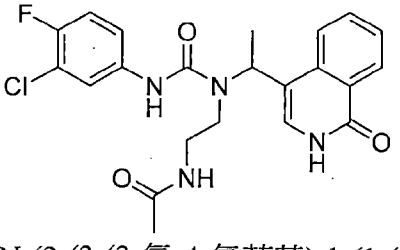
108	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.05
109	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	8.0
110	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.17
111	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲	0.25
112	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	2.8

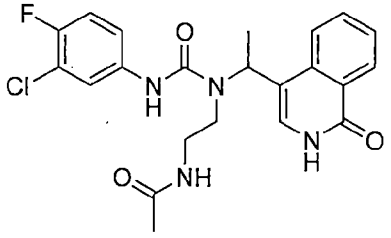
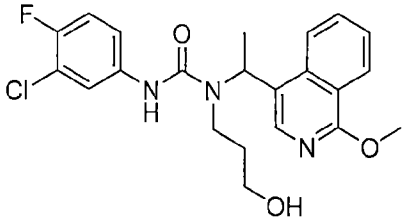
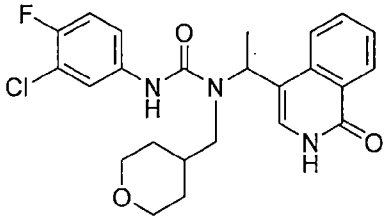
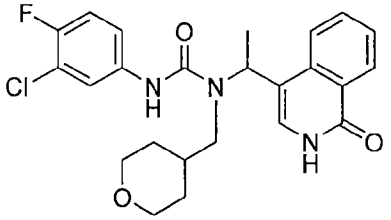
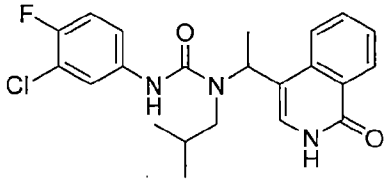
113	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.06
114	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	1.9
115	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.01
116	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙醯胺	1.0
117	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺 **鏡像異構物 I**	13

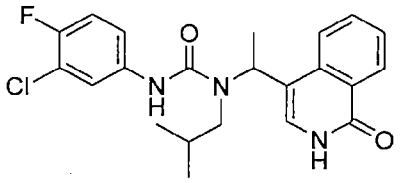
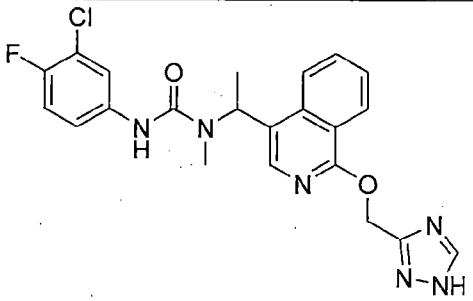
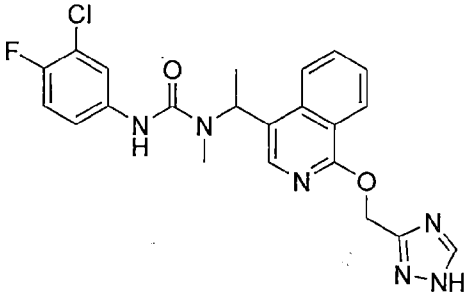
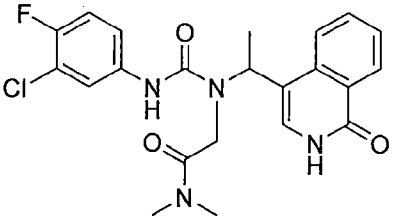
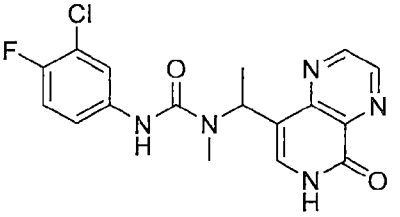
118	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺 鏡像異構物 **II**	0.14
119	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 鏡像異構物 **I**	0.07
120	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 鏡像異構物 **II**	18
121	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	23
122	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉	1.2

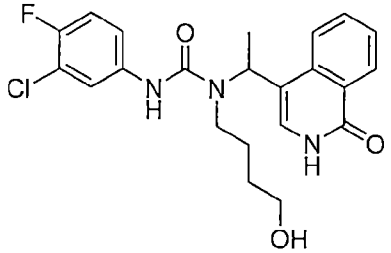
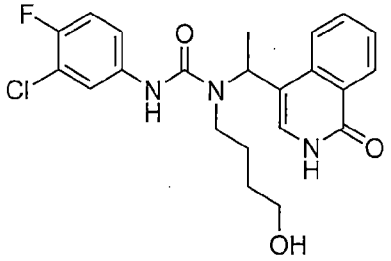
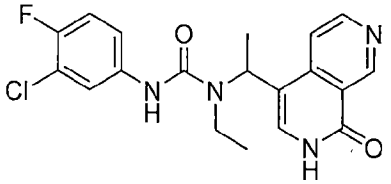
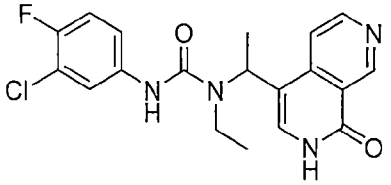
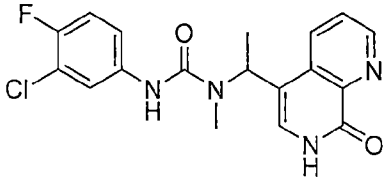
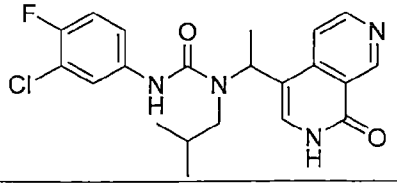
	-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	
123	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	25
124	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.56
125	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	20
126	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.63
127		1.0

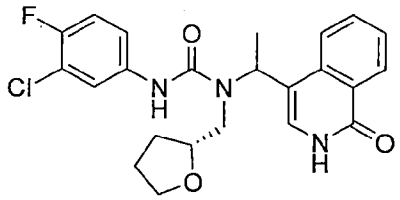
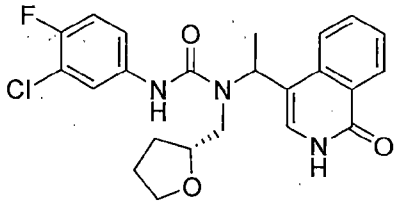
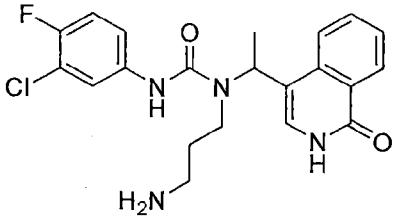
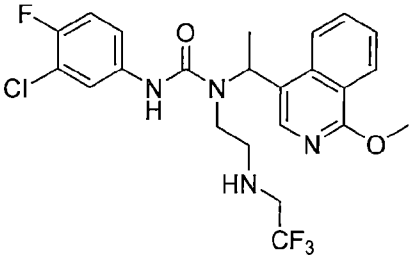
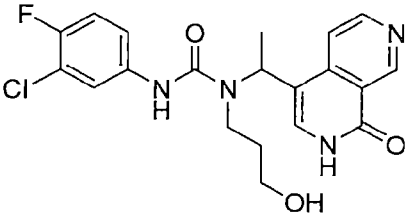
	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,6-啶啶-4-基)乙基)脲	
128	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙醯胺	1.5
129	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙醯胺 **鏡像異構物 II**	0.53
130	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	7.9
131	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.01
132	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.06

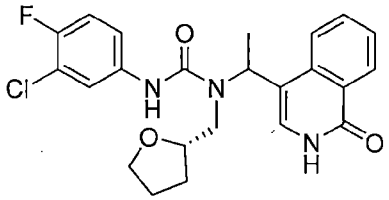
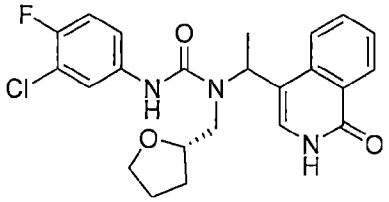
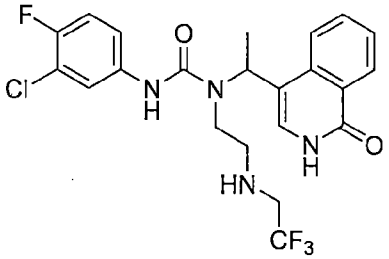
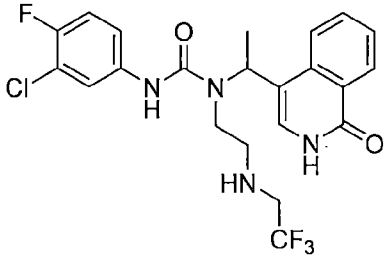
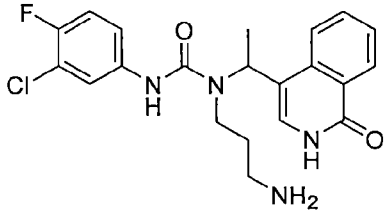
133	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	5.9
134	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲	0.07
135	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	0.01
136	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)乙基)脲	2.8
137	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)乙基)-1-甲基脲	6.1
138	 N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)	19

	脲基)乙基)乙醯胺 **鏡像異構物 I**	
139	 N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺 **鏡像異構物 II**	0.46
140	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.23
141	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲 **鏡像異構物 I**	3.4
142	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲 **鏡像異構物 II**	0.04
143	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.85

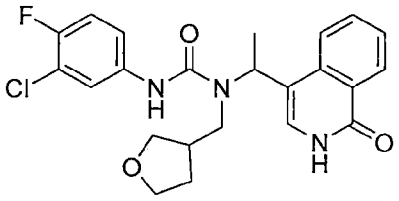
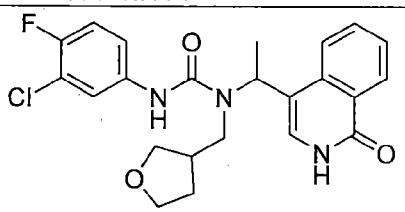
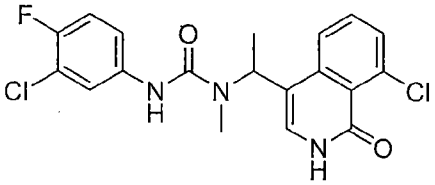
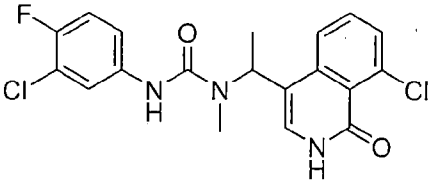
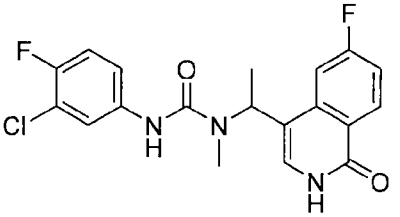
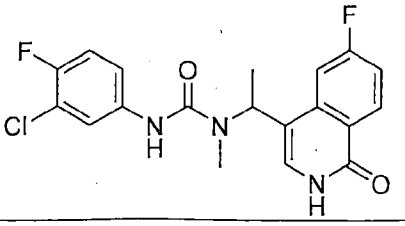
144	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.01
145	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	4.2
146	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.05
147	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙醯胺	0.84
148	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,4-b]吡啡-8-基)乙基)脲	15

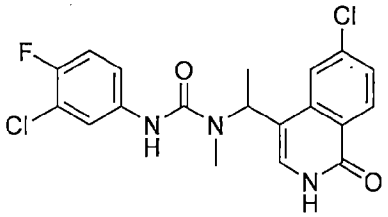
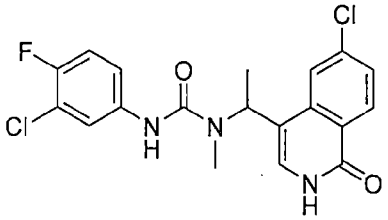
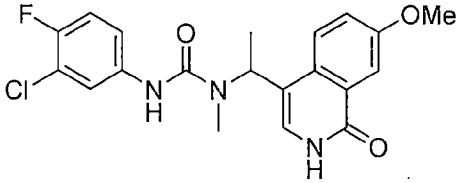
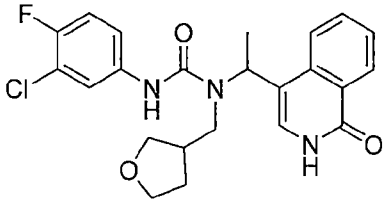
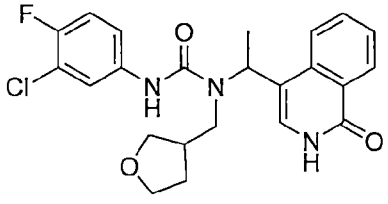
149	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	3.3
150	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.01
151	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	2.0
152	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.15
153	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-側氧基-7,8-二氫-1,7-萘啶-5-基)乙基)脲	0.87
154		0.02

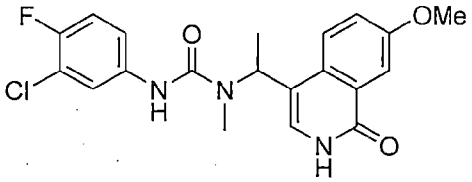
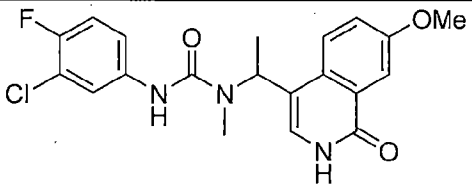
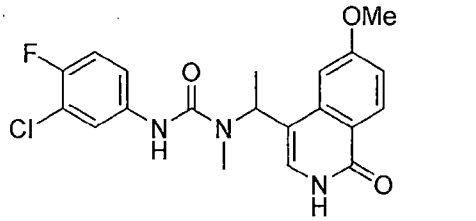
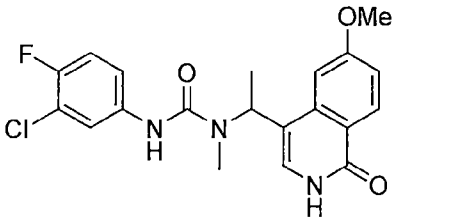
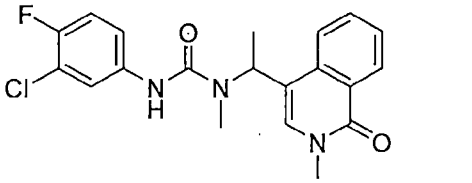
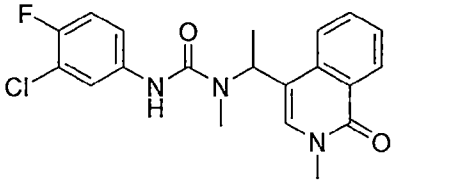
	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)乙基)脲	
155	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲 **非鏡像異構物 I**	7.7
156	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲 **非鏡像異構物 II**	0.17
157	 1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	23
158	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲	2.7
159	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)乙基)脲	0.10

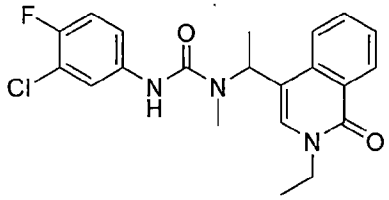
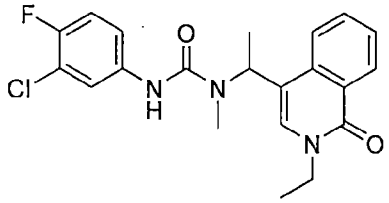
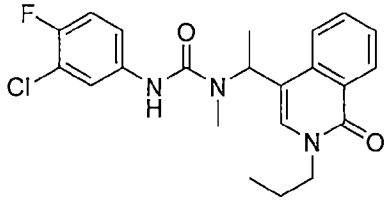
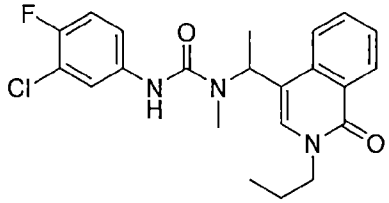
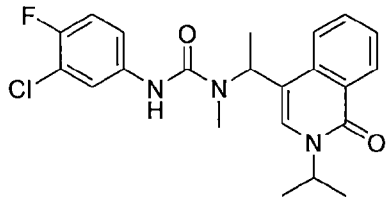
160	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((*S*)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲 **非鏡像異構物 I**	23
161	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((*S*)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲 **非鏡像異構物 II**	0.15
162	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.58
163	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	5.3
164	 1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	12

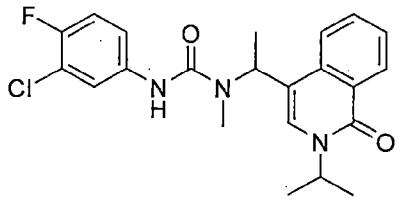
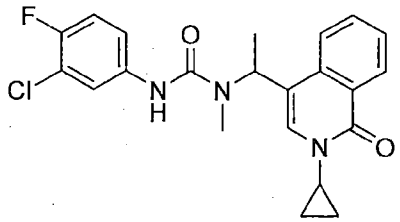
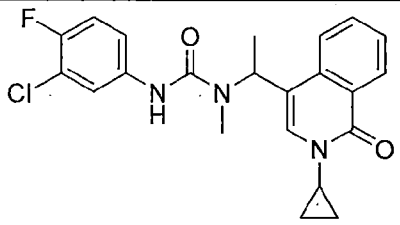
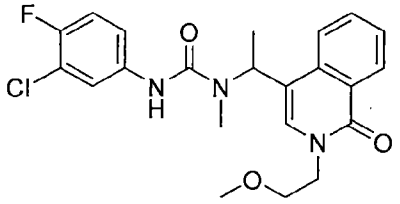
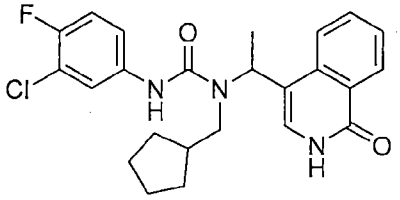
S

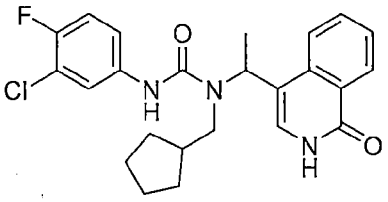
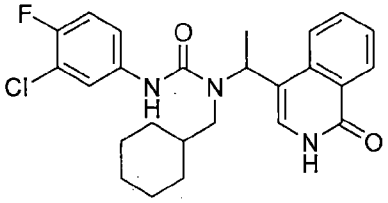
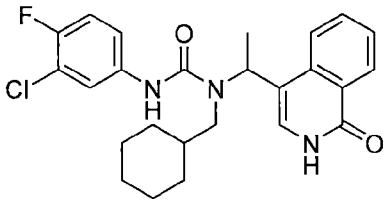
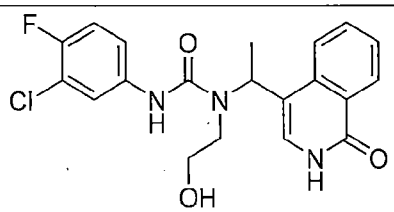
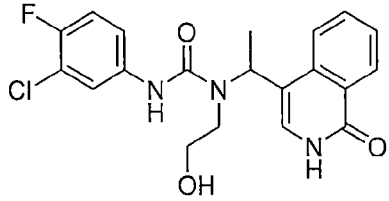
165	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)脲 **非鏡像異構物 IA**	1.4
166	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)脲 **非鏡像異構物 IIA**	0.01
167	 1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	2.4
168	 1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.07
169	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	2.1
170		0.03

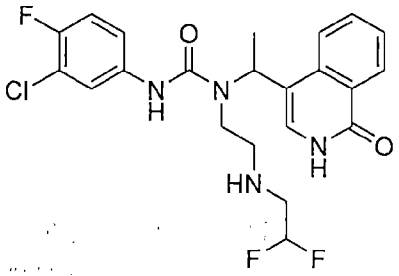
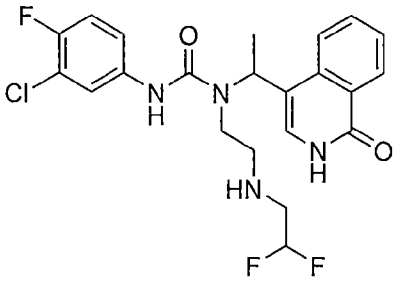
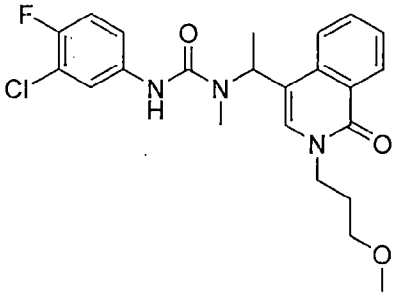
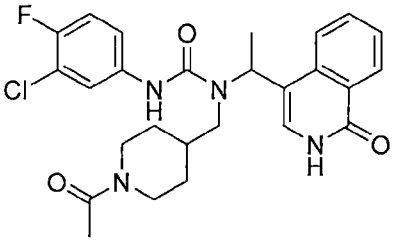
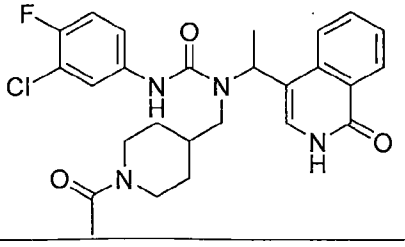
	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	
171	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	5.4
172	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.12
173	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲	0.38
175	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)脲 **非鏡像異構物 IB**	0.85
176	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)脲 **非鏡像異構物 IIB**	0.01

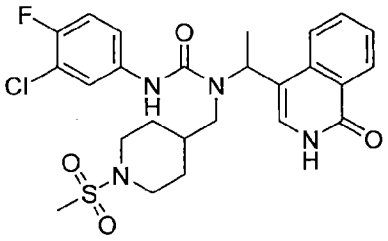
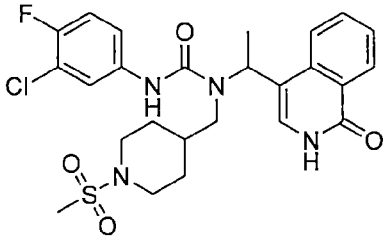
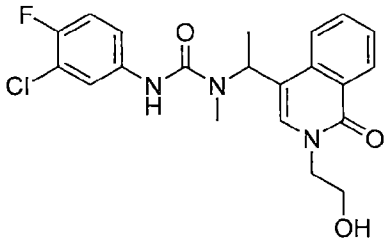
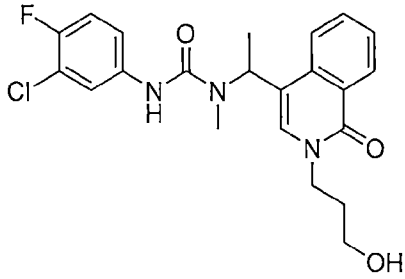
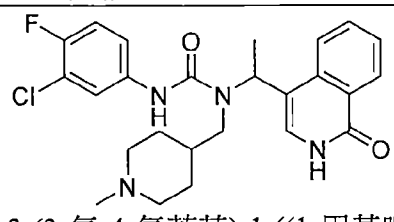
177	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	2.2
178	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.17
179	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	7.3
180	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	1.4
181	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	1.8
182	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-	0.03

	基)乙基)脲 鏡像異構物 II	
183	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 I	18
184	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 II	0.09
185	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 I	0.34
186	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 II	8.4
187	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 I	0.14

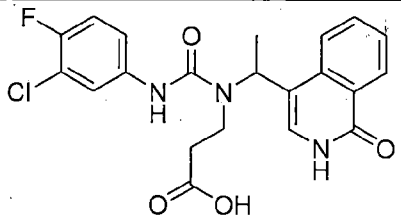
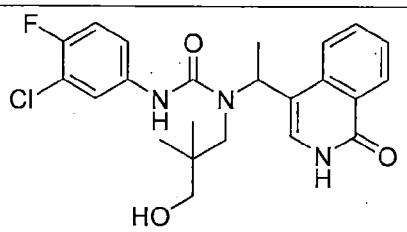
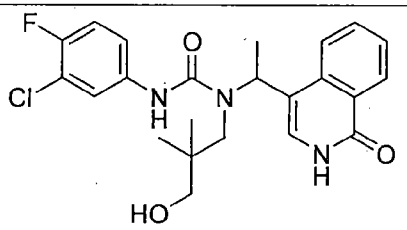
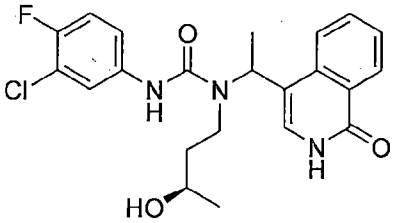
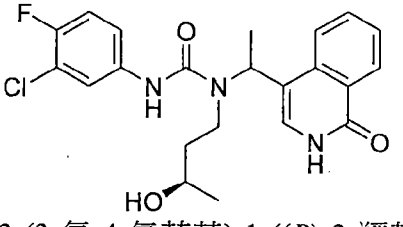
188	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	1.8
189	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	2.4
190	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.17
191	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.36
192	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.42

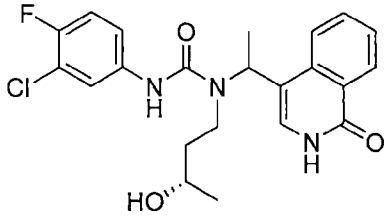
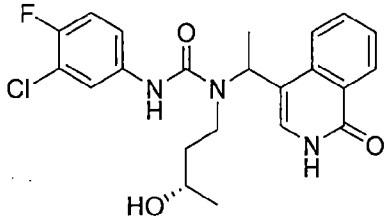
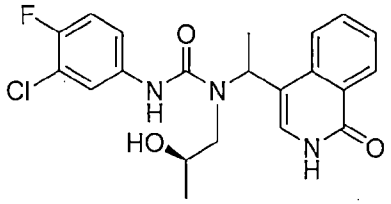
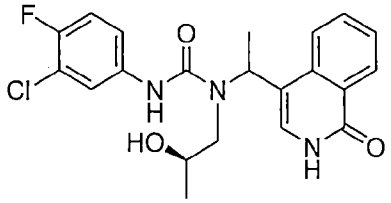
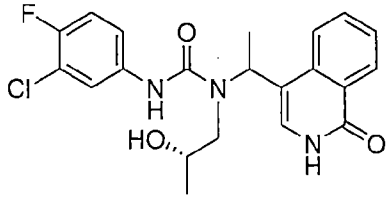
193	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.01
194	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.95
195	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.03
196	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	20
197	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.08

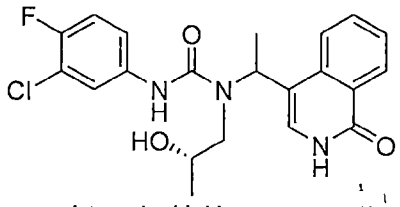
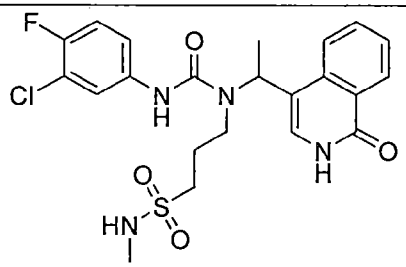
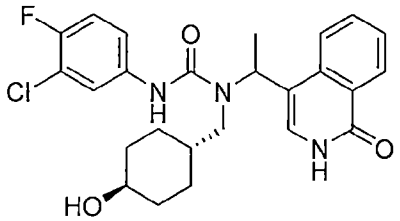
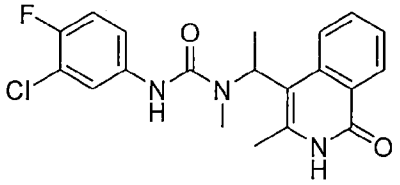
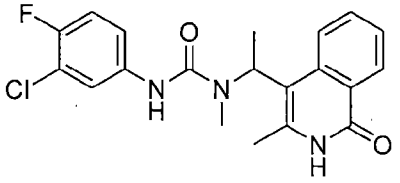
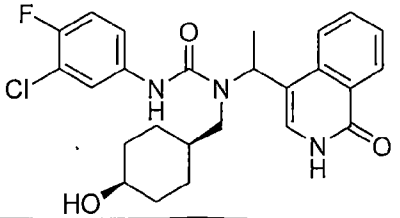
198	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	11.9
199	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	2.2
200	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.40
201	 1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.22
202		7.3

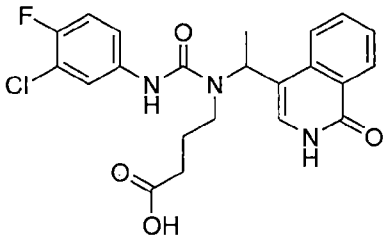
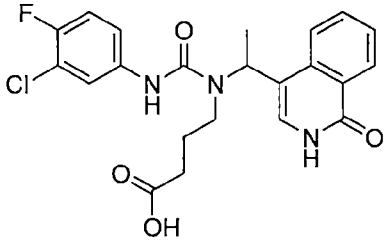
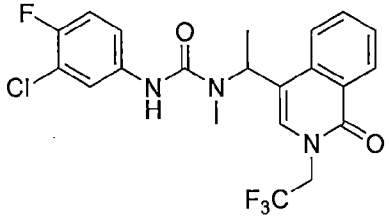
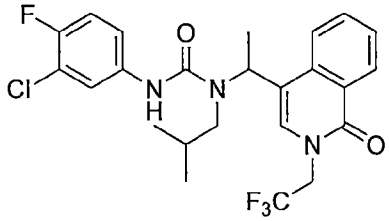
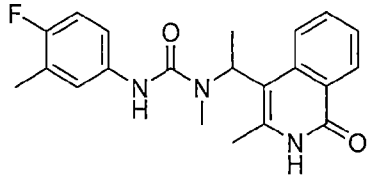
	1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	
203	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	10.5
204	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.06
205	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.16
206	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.85
207	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二	9.0

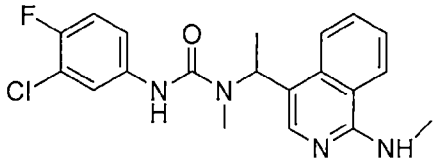
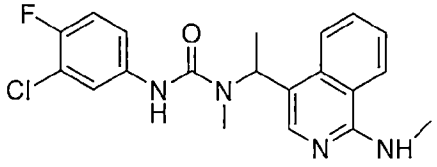
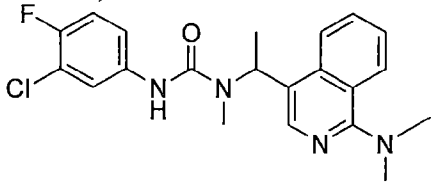
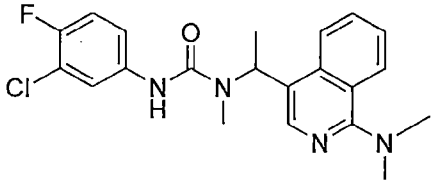
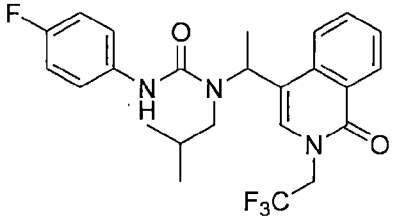
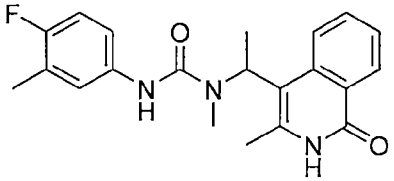
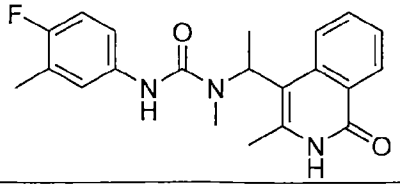
S

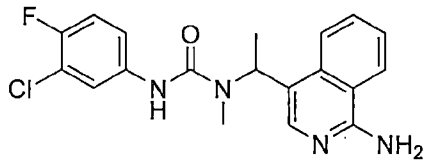
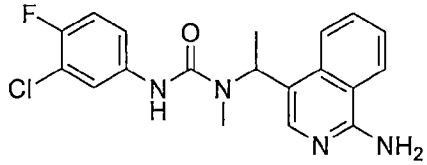
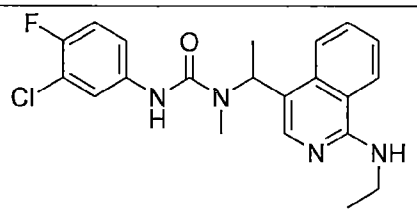
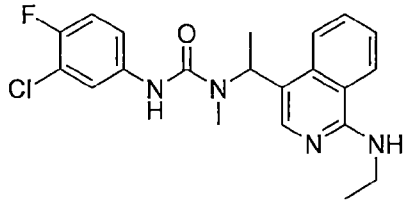
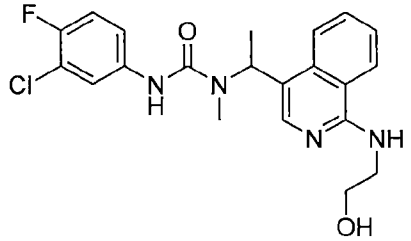
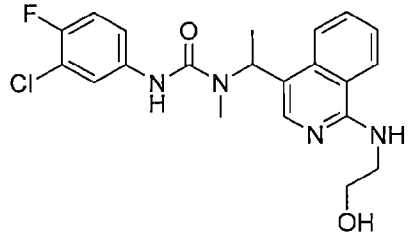
	氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	
208	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸 **鏡像異構物 II**	3.3
209	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	7.9
210	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.10
211	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*R*)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **非鏡像異構物 I**	2.7
212	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*R*)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **非鏡像異構物 II**	0.02

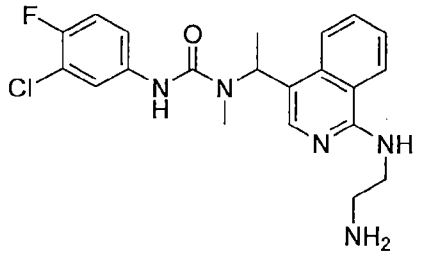
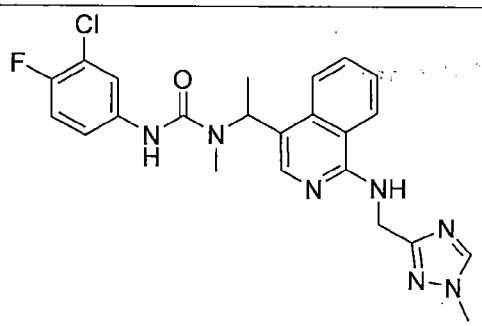
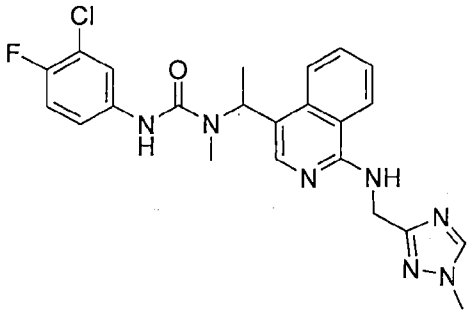
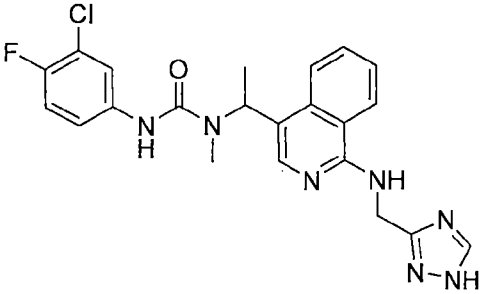
213	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **非鏡像異構物 I**	3.6
214	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **非鏡像異構物 II**	0.047
215	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*R*)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **非鏡像異構物 I**	23
216	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*R*)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **非鏡像異構物 II**	0.09
217	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **非鏡像異構物 I**	8.2

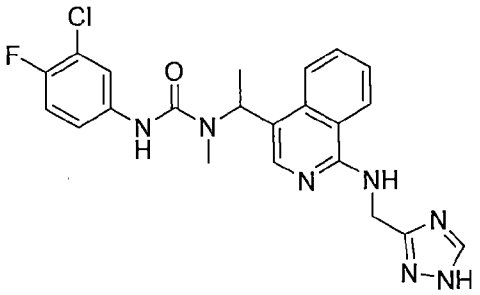
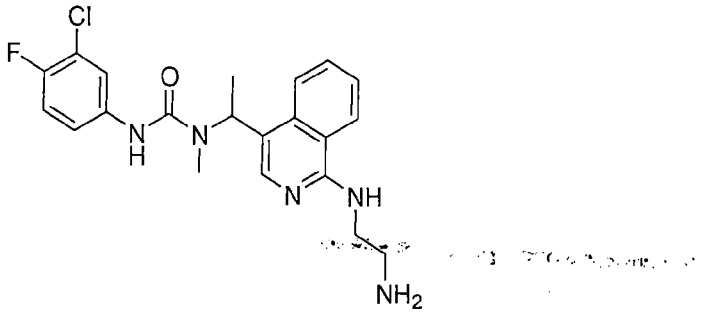
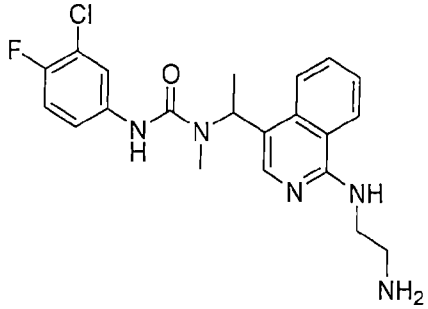
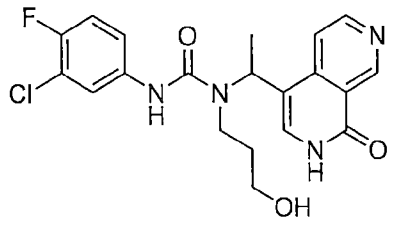
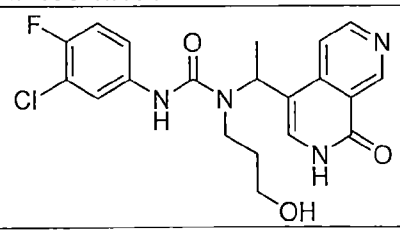
218	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **非鏡像異構物 II**	0.08
220	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 II**	0.14
221	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	0.21
222	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.62
223	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.027
225		0.08

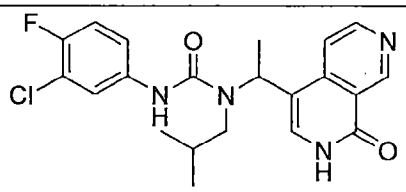
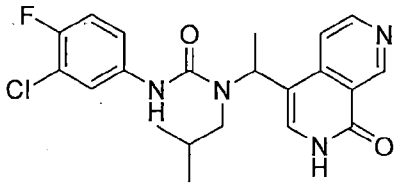
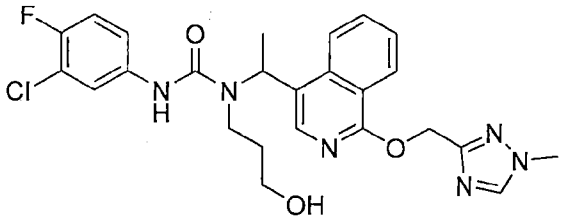
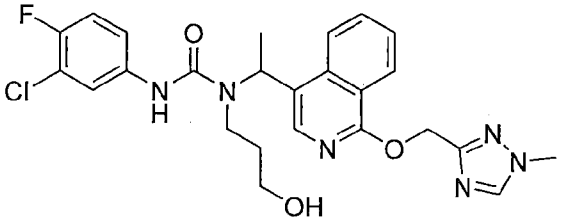
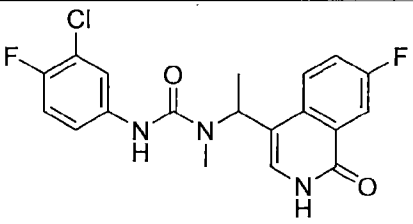
	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-順式-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	
226	 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸 **鏡像異構物 I**	25
227	 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸 **鏡像異構物 II**	4.9
228	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	0.78
229	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	0.07
230	 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	0.12

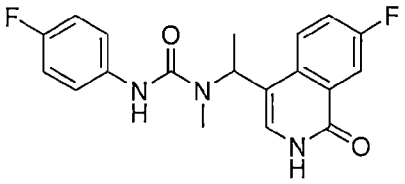
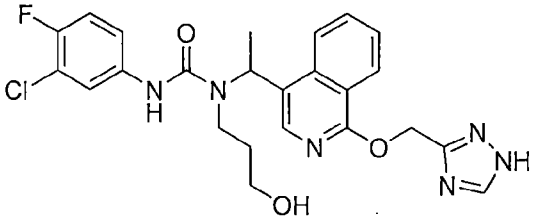
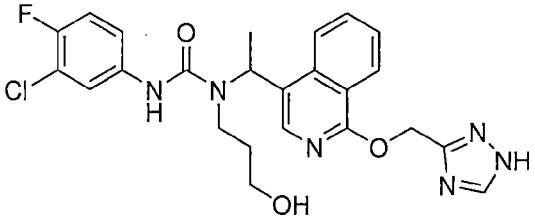
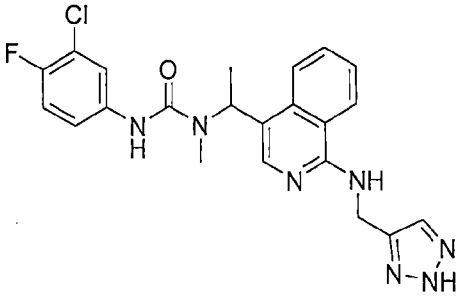
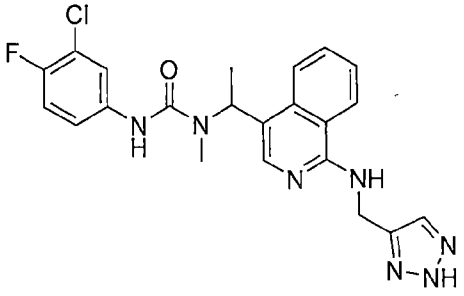
231	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	12
232	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **II**	0.12
233	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	14
234	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **II**	0.65
235	 3-(4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	0.21
236	 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	0.41
237		0.04

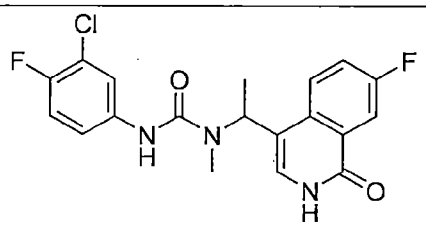
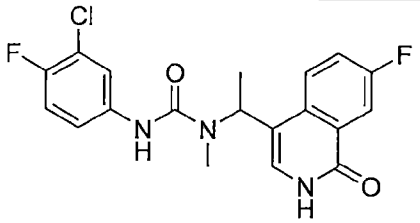
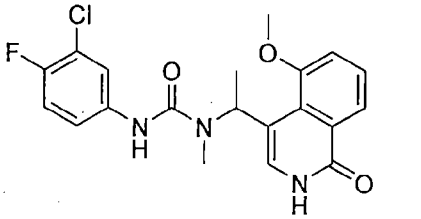
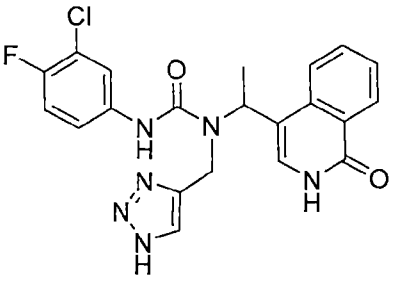
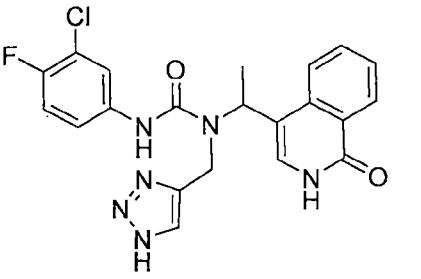
	3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	
238	 1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	3.4
239	 1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.21
240	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	11.5
241	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.11
242	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.17
243	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲	9.9

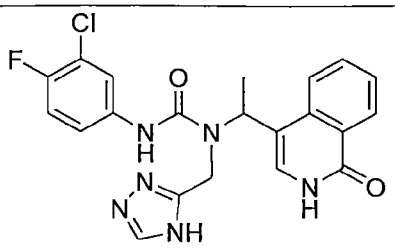
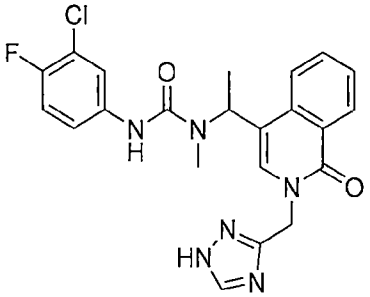
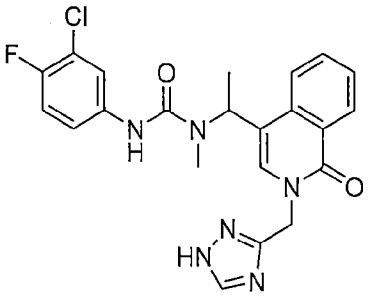
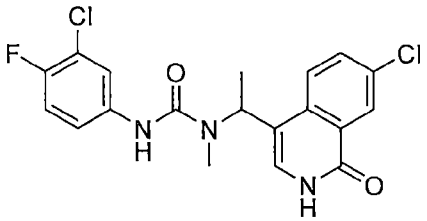
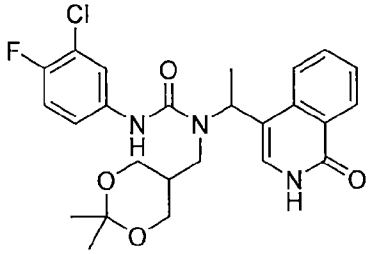
	基脲 **鏡像異構物 II**	
244	 1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲	2.7
245	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	13
246	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.14
247	 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.39

248	 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	9.1
249	 1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3•氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	14
250	 1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	1.5
251	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-喏啶-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	15
252		0.052

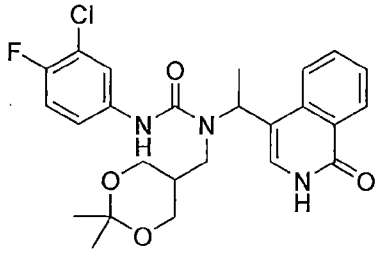
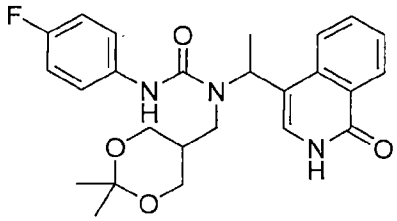
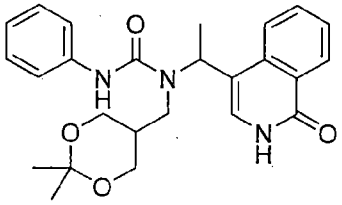
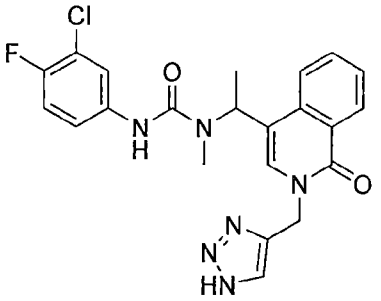
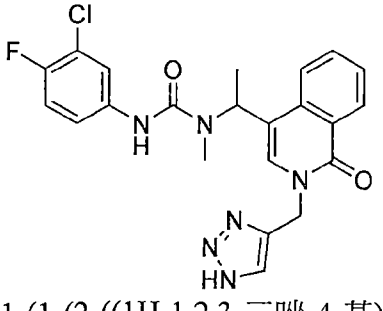
	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	
253	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	1.4
254	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.016
255	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	5.1
256	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.013
257	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲	0.033

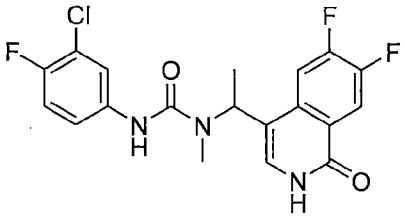
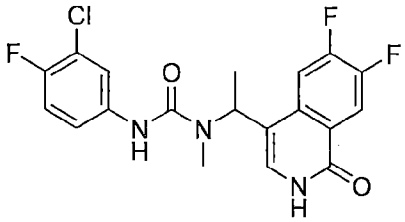
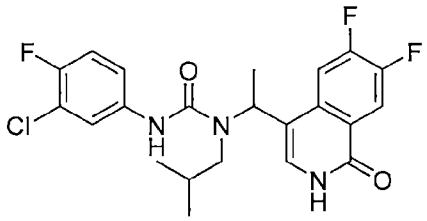
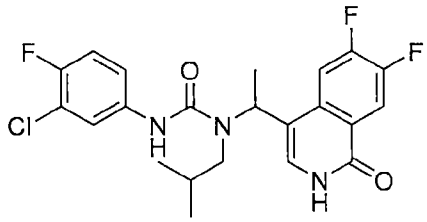
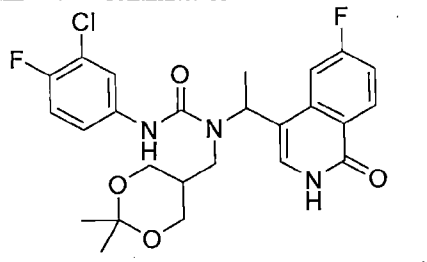
258	 1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲	0.15
259	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 I**	2.1
260	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.019
261	 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	6.1
262	 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.15

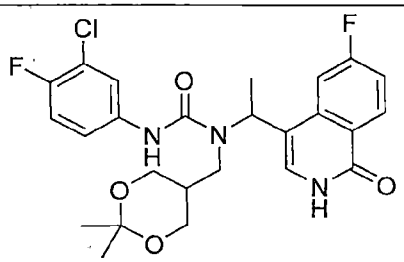
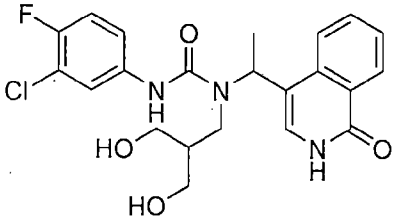
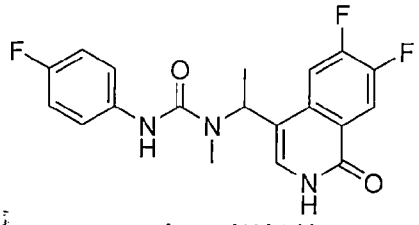
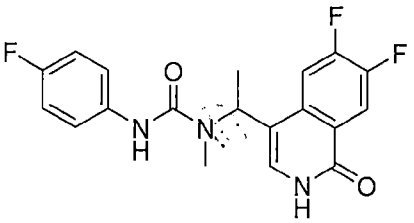
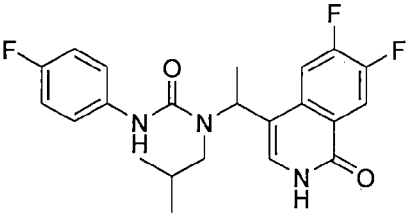
263	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.78
264	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.019
265	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	1.5
266	 1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	12
267	 1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.35

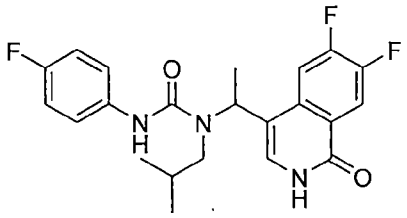
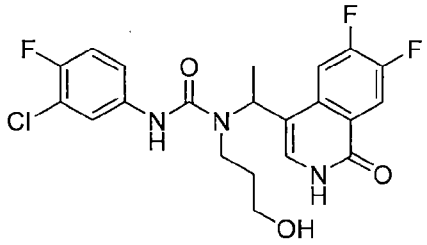
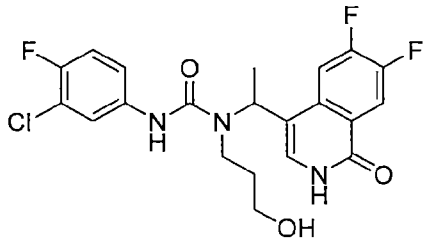
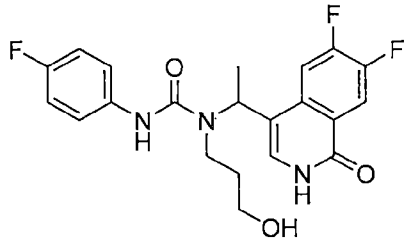
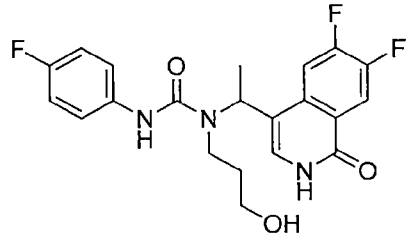
268	 1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	2.6
269	 1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.56
270	 1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	22
271	 1-(1-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲	0.20
272	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	1.8

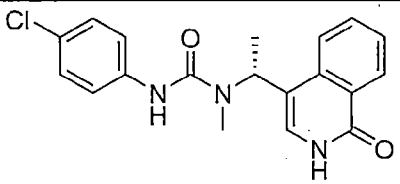
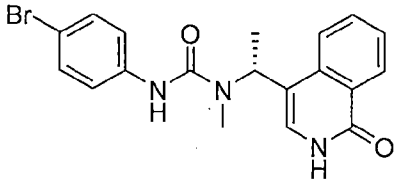
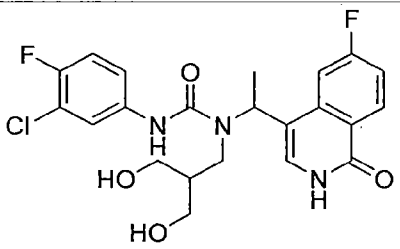
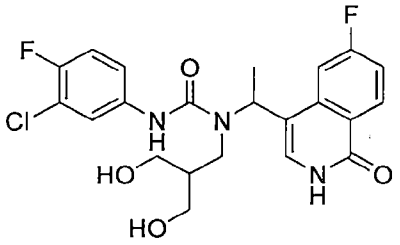
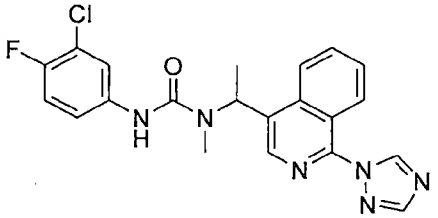
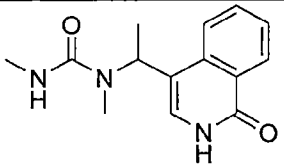
S

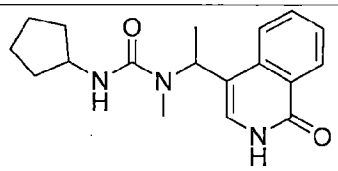
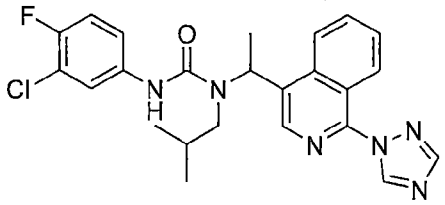
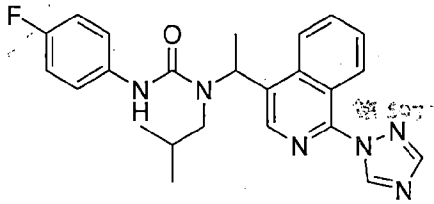
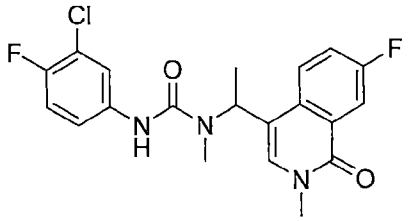
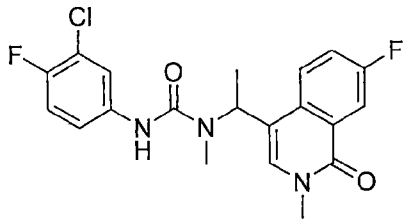
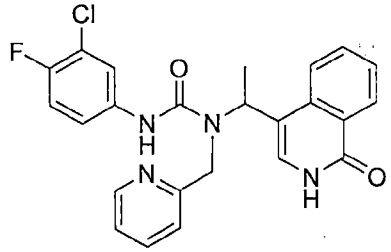
	鏡像異構物 I	
273	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 II	0.17
274	 1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 II	1.8
275	 1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲 鏡像異構物 II	0.83
276	 1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 鏡像異構物 I	2.7
277	 1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙	0.79

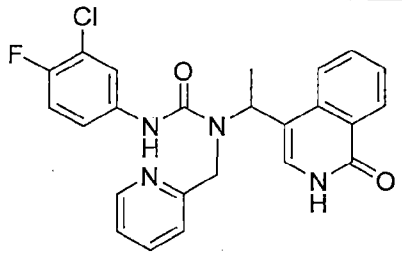
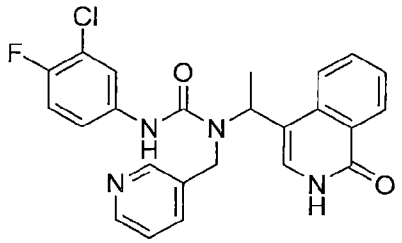
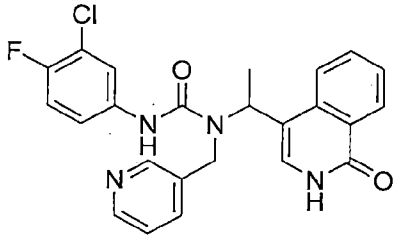
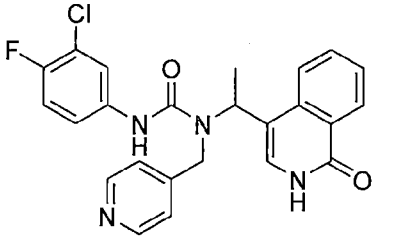
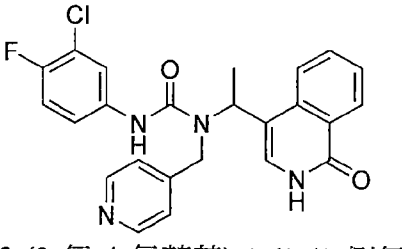
	基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 鏡像異構物 **II**	
278	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 鏡像異構物 **I**	1.0
279	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 鏡像異構物 **II**	0.007
280	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 鏡像異構物 **I**	0.21
281	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 鏡像異構物 **II**	0.002
282	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	4.0

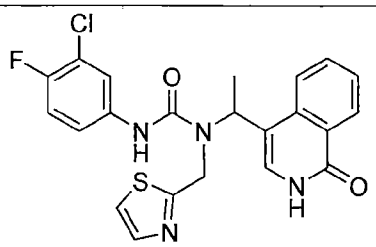
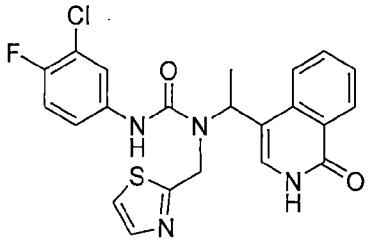
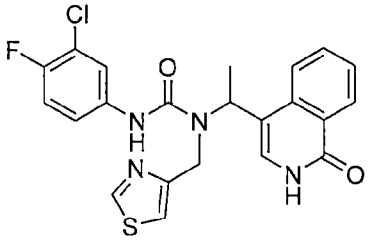
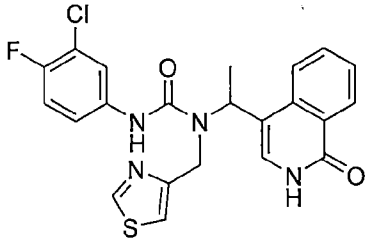
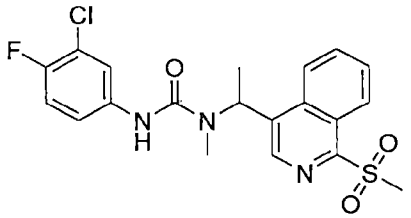
283	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.043
284	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.092
285	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	4.3
286	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.020
287	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 I**	1.5

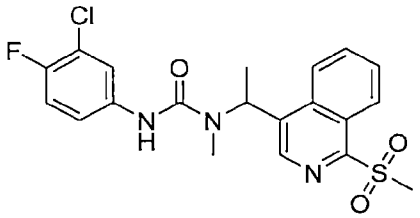
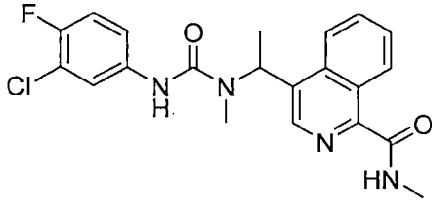
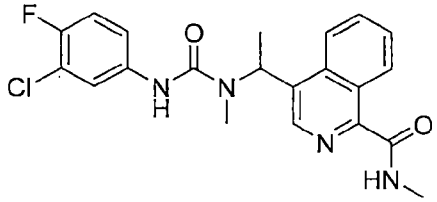
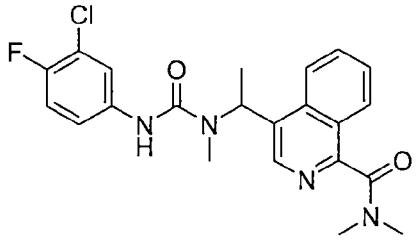
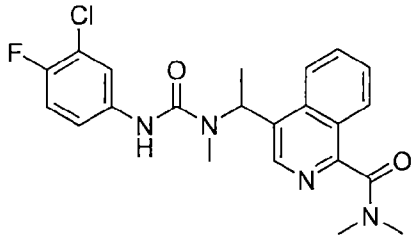
288	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 II**	0.004
289	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 I**	0.37
290	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.002
291	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 I**	4.6
292	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.010

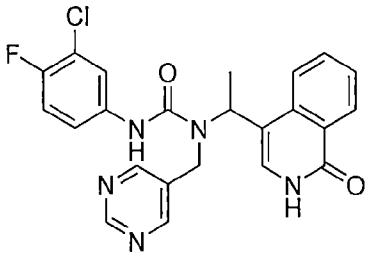
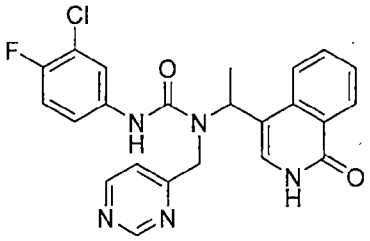
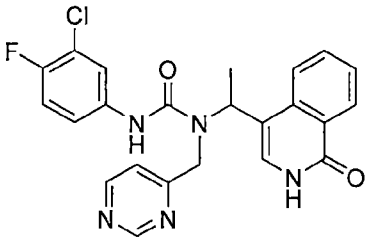
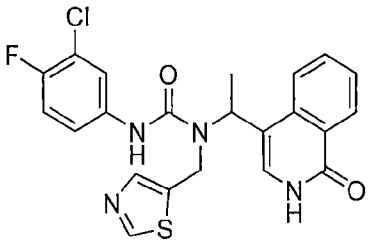
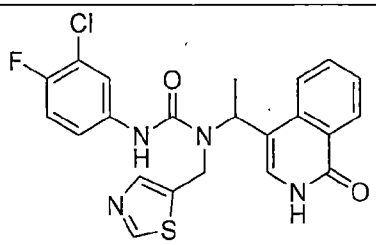
293	 (R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.34
294	 (R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.87
295	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲 **鏡像異構物 I**	1.9
296	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.040
297	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲	0.18
298	 1,3-二甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲	24

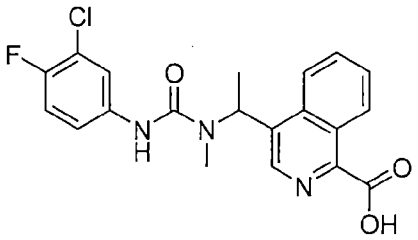
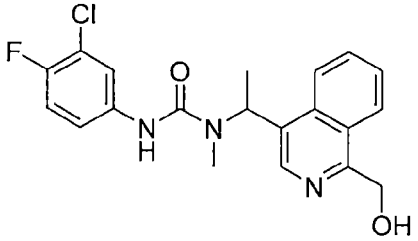
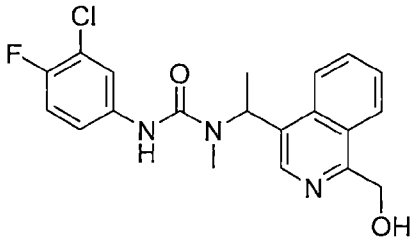
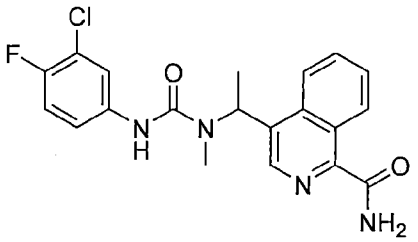
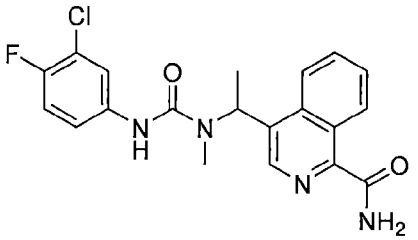
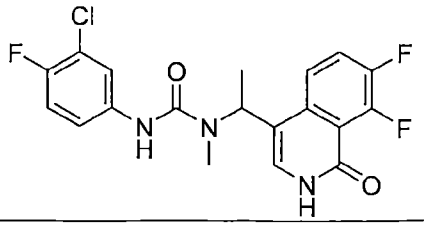
	鏡像異構物 I	
299	 3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 I	8.6
300	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲	0.02
301	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲	0.051
302	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 鏡像異構物 I	3.3
303	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 鏡像異構物 II	0.020
304	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡	9.6

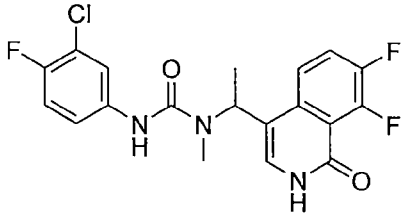
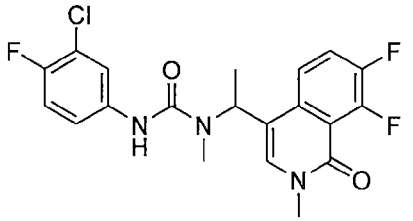
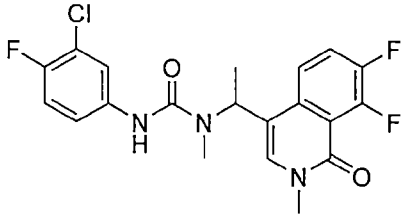
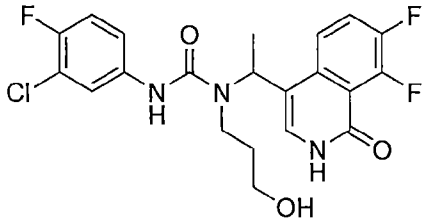
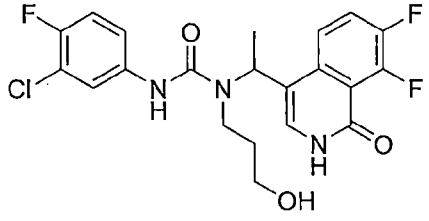
	啶-2-基甲基)脲 **鏡像異構物 I**	
305	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲 **鏡像異構物 II**	0.59
306	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲 **鏡像異構物 I**	1.0
307	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲 **鏡像異構物 II**	20
308	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲 **鏡像異構物 I**	0.13
309	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡	11

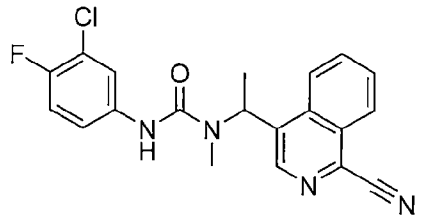
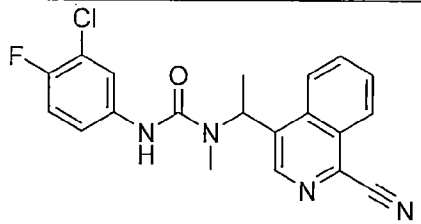
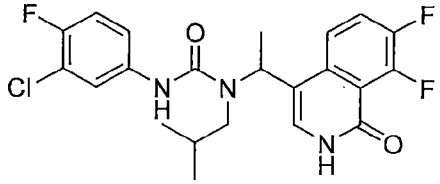
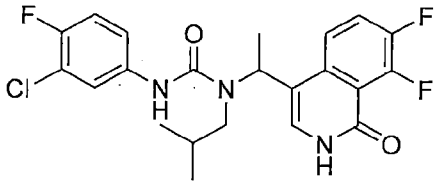
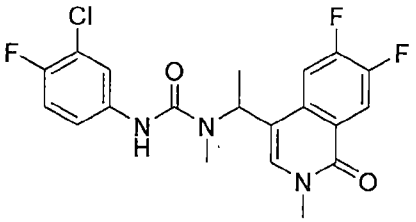
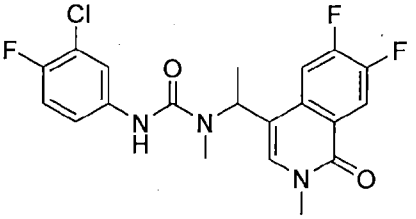
	啶-4-基甲基)脲 鏡像異構物 **II**	
310	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲 鏡像異構物 **I**	5.5
311	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲 鏡像異構物 **II**	0.066
312	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲 鏡像異構物 **I**	4.6
313	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲 鏡像異構物 **II**	0.40
314	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **I**	8.3

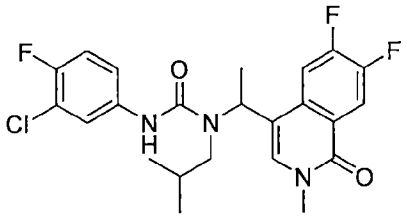
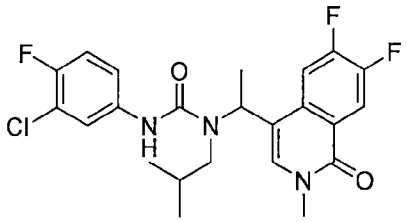
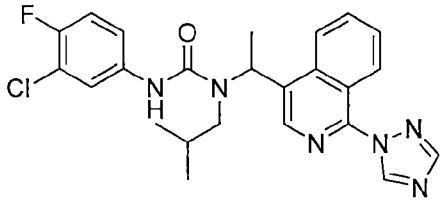
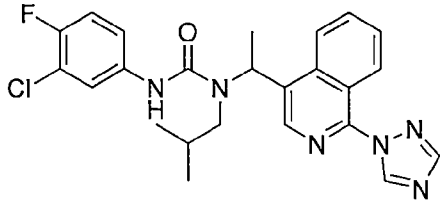
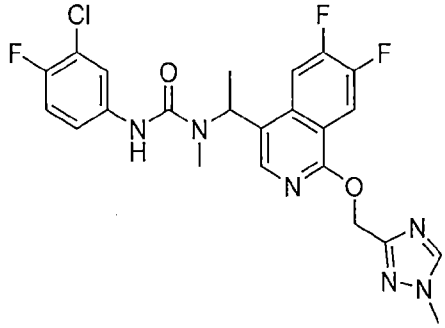
315	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲 鏡像異構物 **II**	0.80
316	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基異喹啉-1-甲醯胺 鏡像異構物 **I**	7.5
317	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基異喹啉-1-甲醯胺 鏡像異構物 **II**	0.077
318	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基異喹啉-1-甲醯胺 鏡像異構物 **I**	24
319	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基異喹啉-1-甲醯胺 鏡像異構物 **II**	0.38

320	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲 **鏡像異構物 I**	13
321	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲 **鏡像異構物 I**	19
322	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲 **鏡像異構物 II**	0.35
323	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲 **鏡像異構物 I**	0.085
324	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲 **鏡像異構物 II**	4.5

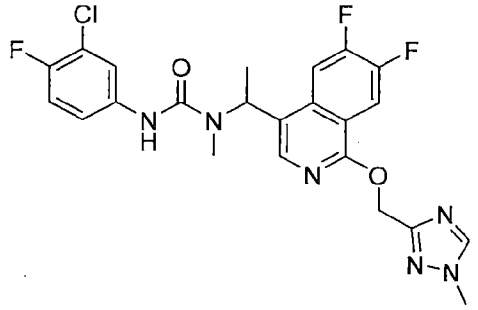
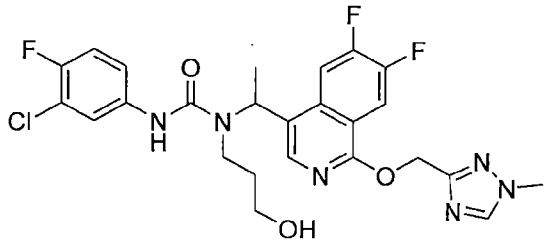
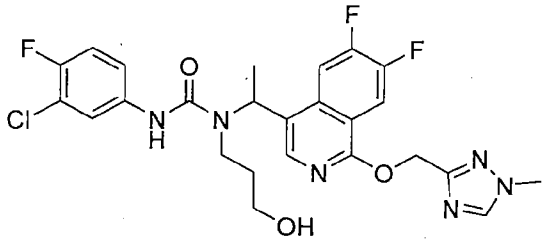
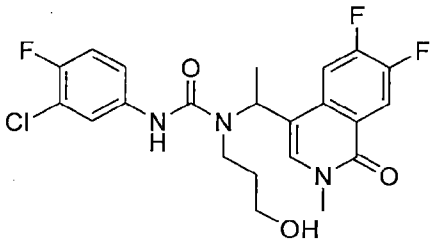
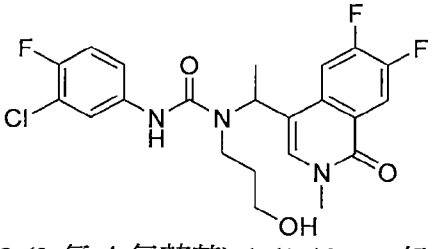
325	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸 **鏡像異構物 I**	4.2
326	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	16
327	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.71
328	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺 **鏡像異構物 I**	4.1
329	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺 **鏡像異構物 II**	0.12
330		0.99

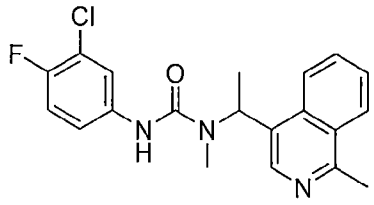
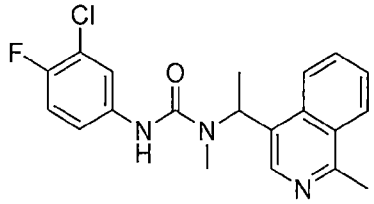
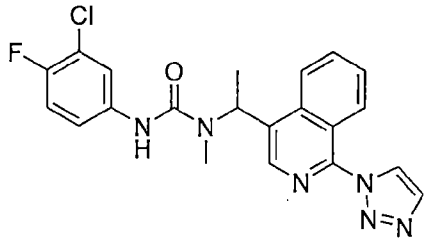
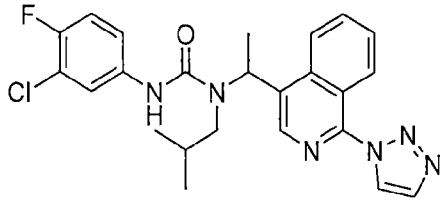
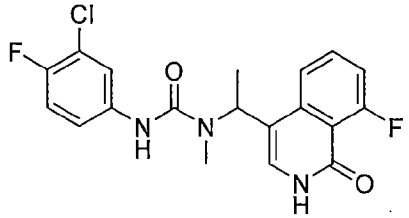
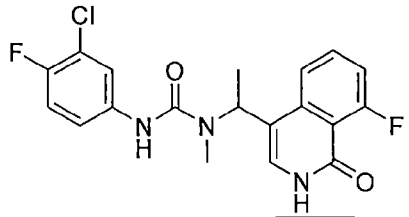
	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	
331	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.015
332	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	3.7
333	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.013
334	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 I**	2
335	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.006

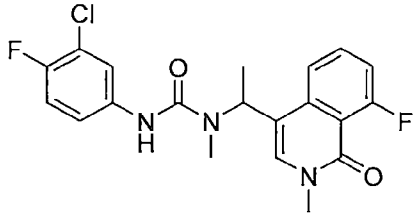
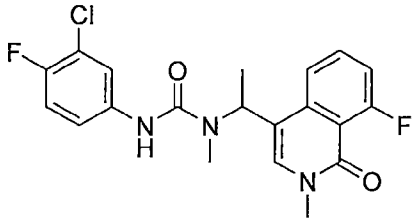
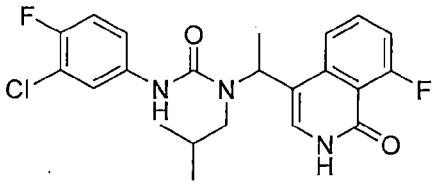
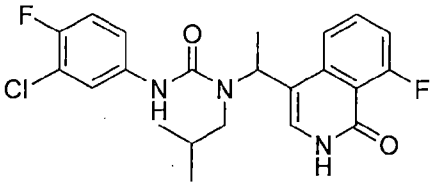
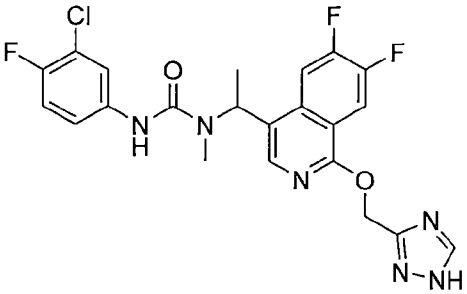
336	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	19
337	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.25
338	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 I**	0.80
339	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 II**	0.005
340	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	4.6
341	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-	0.011

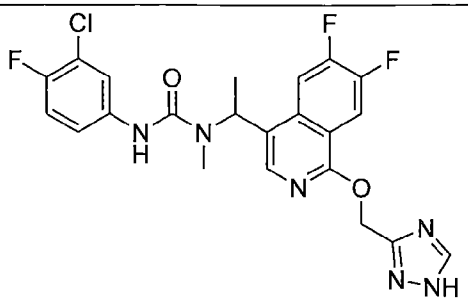
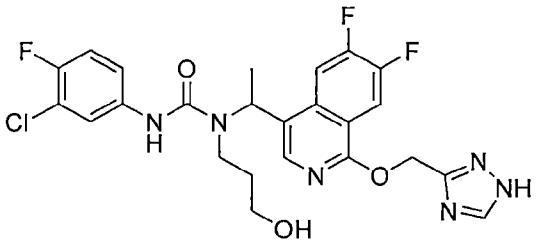
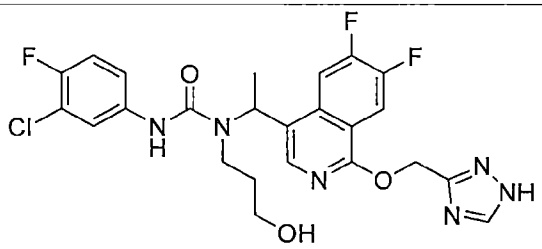
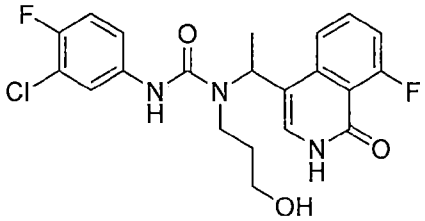
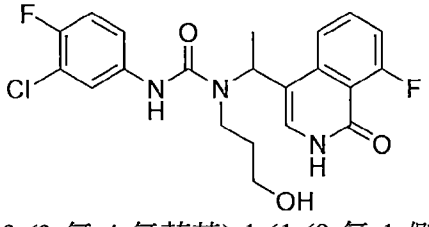
	基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	
342	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 I**	0.62
343	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 II**	0.006
344	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 I**	2.3
345	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 II**	0.0095
346	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲	0.67

S

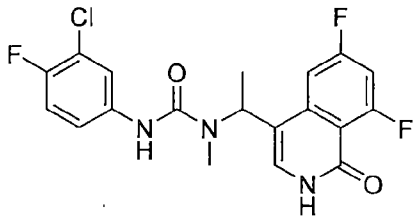
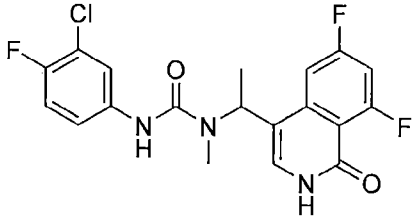
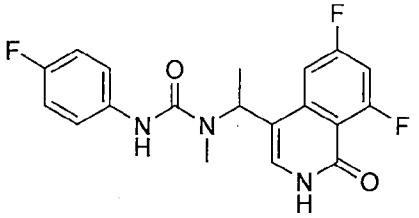
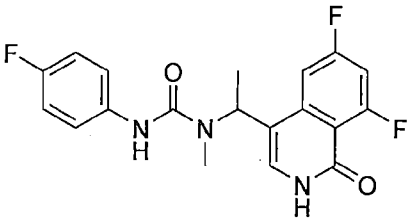
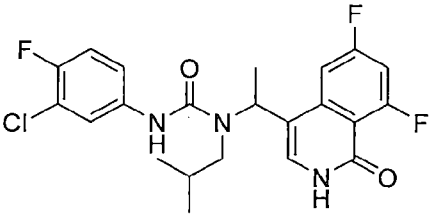
	鏡像異構物 I	
347	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 鏡像異構物 II	0.007
348	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 鏡像異構物 I	1.1
349	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 鏡像異構物 II	0.005
350	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 鏡像異構物 I	3.6
351	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-	0.007

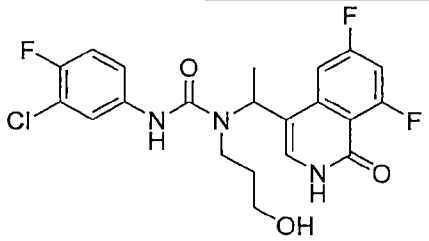
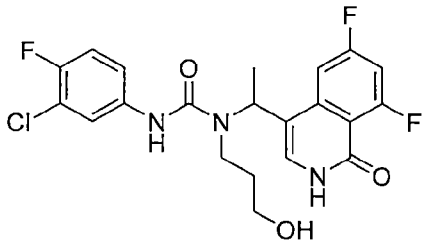
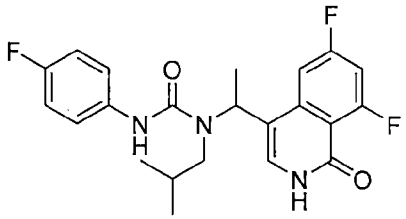
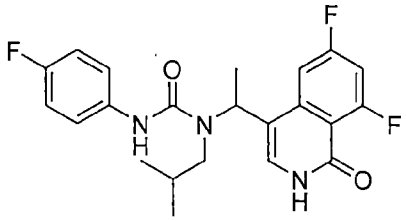
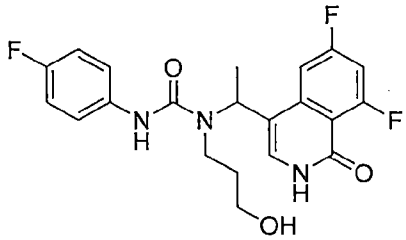
	基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	
352	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 I**	9.9
353	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.19
354	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲	0.13
355	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲	0.018
356	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	1.9
357		0.04

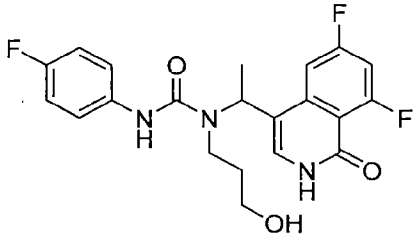
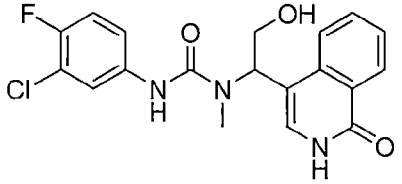
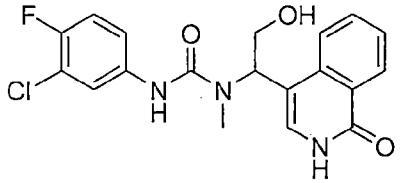
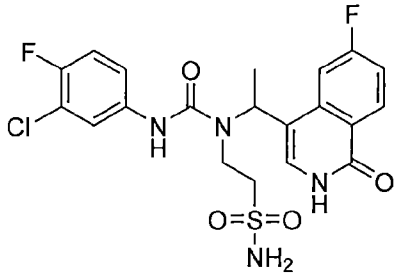
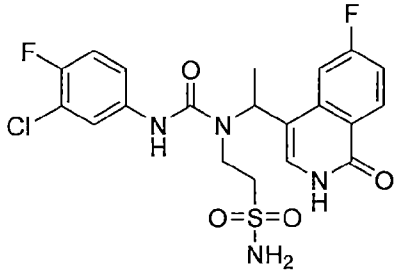
	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	
358	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	5.9
359	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.023
360	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 I**	0.18
361	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 II**	0.012
362	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.89

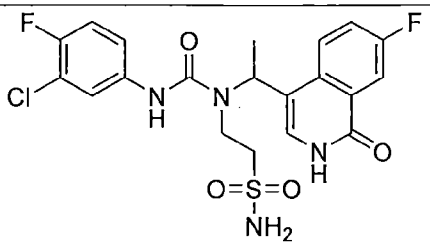
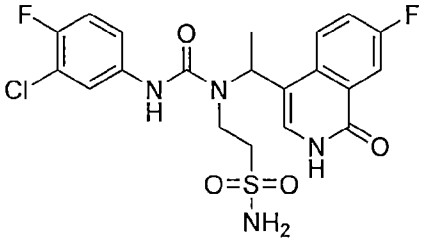
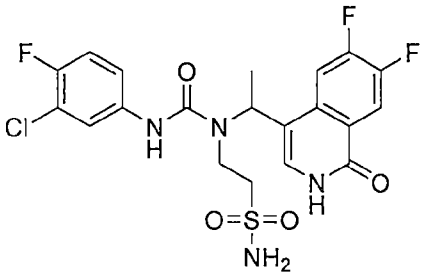
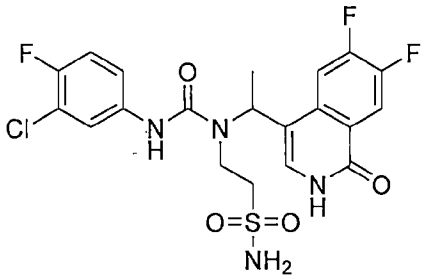
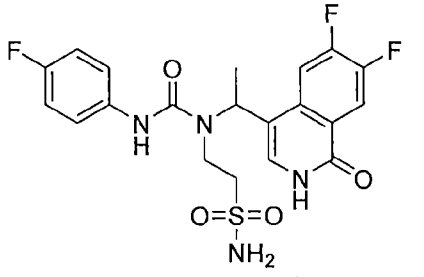
363	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.014
364	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 I**	2.0
365	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.009
366	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 I**	11
367	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.008

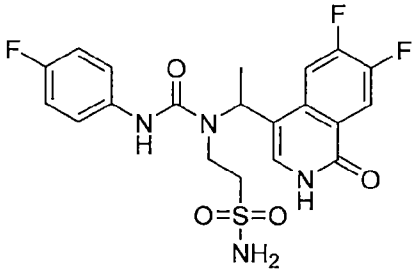
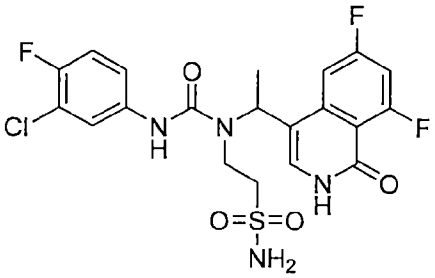
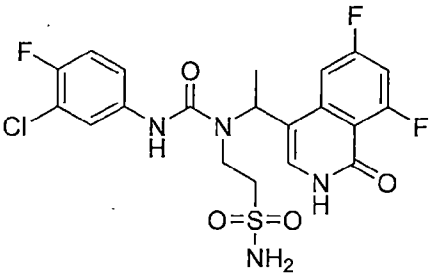
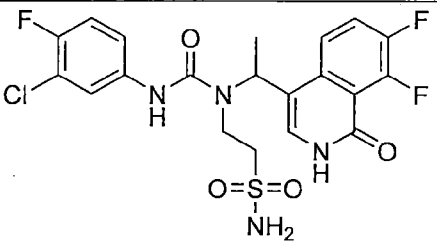
S

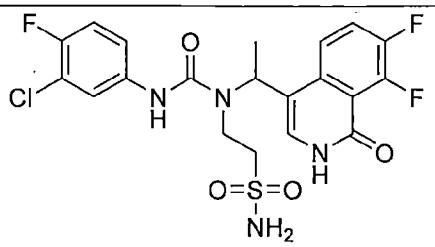
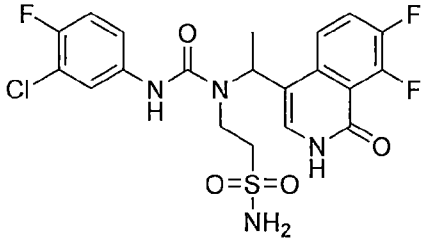
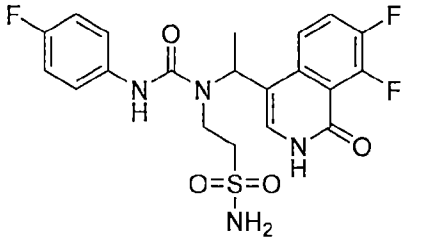
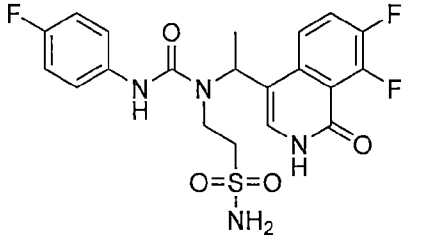
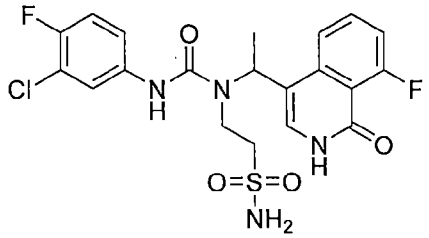
368	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	2.5
369	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.019
370	 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	5.6
371	 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.053
372	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 II**	0.005

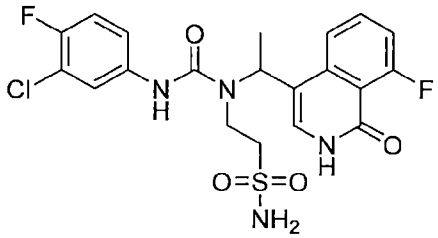
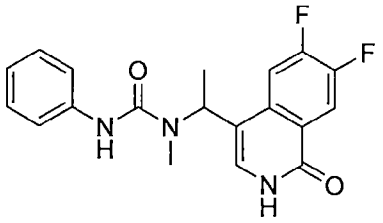
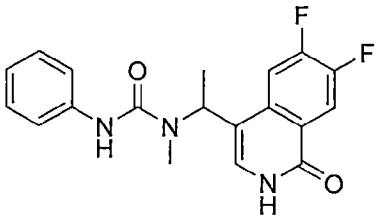
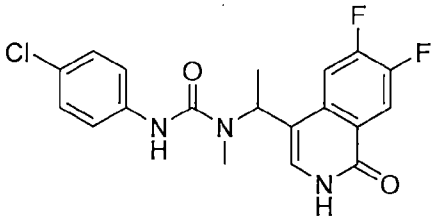
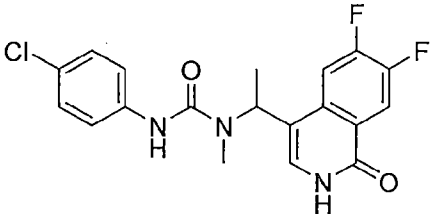
373	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 I**	2.6
374	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.006
375	 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 I**	1.7
376	 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 II**	0.007
377	 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 I**	11

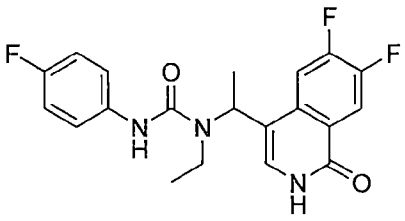
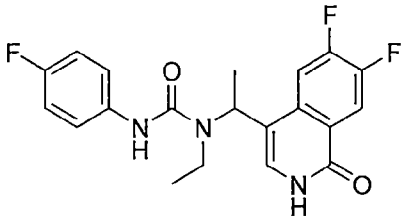
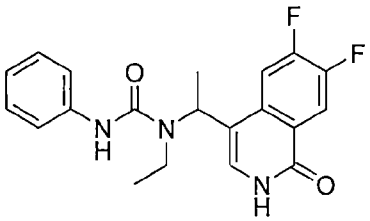
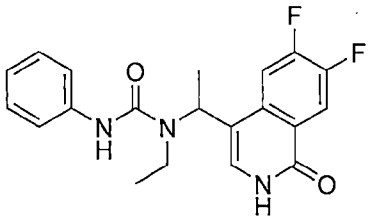
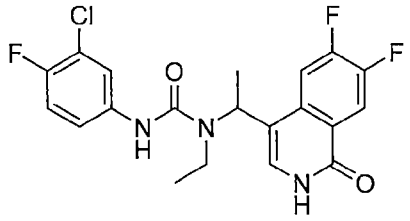
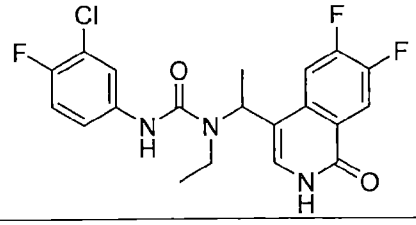
378	 1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲 **鏡像異構物 II**	0.024
379	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.14
380	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	17
381	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 I**	1.4
382	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 II**	0.016

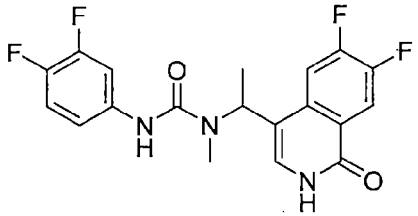
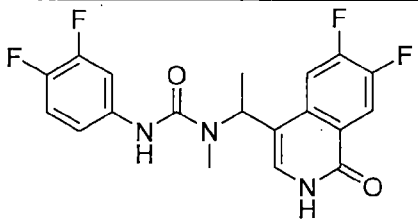
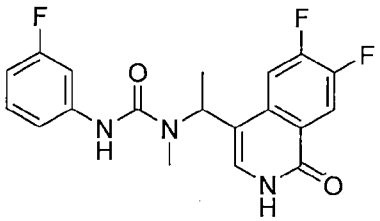
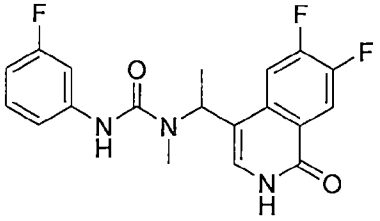
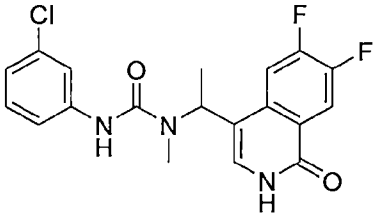
383	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 I**	7.0
384	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 II**	0.01
385	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 I**	2.6
386	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 II**	0.011
387	 2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)	0.04

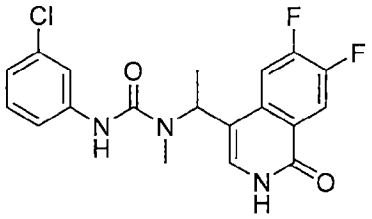
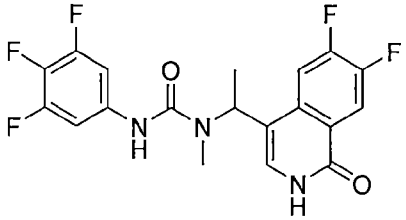
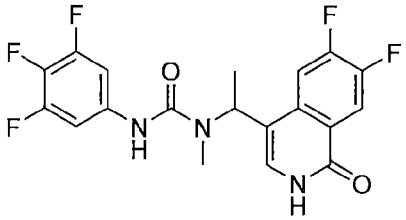
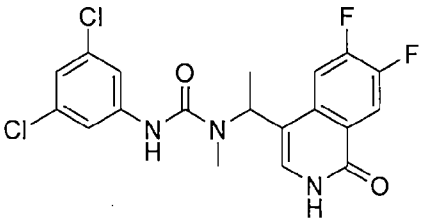
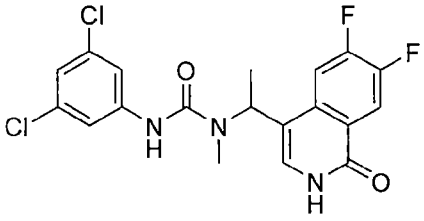
	脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 I**	
388	 2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 II**	25
389	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 I**	3.3
390	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 II**	0.017
391	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 I**	2.9

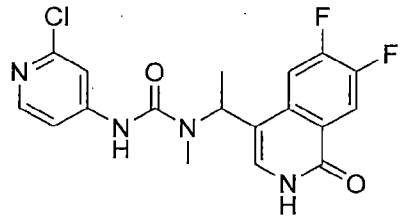
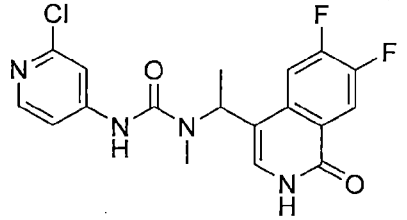
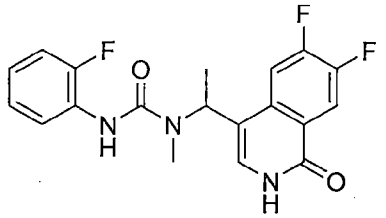
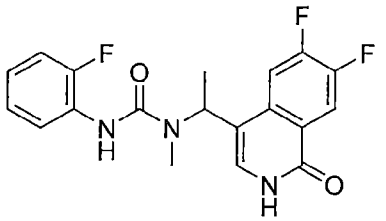
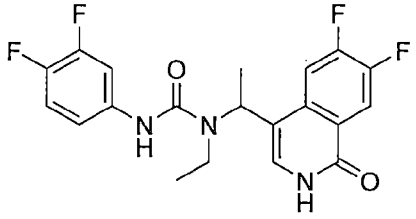
392	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 II**	0.026
393	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺	0.037
394	 2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 I**	10
395	 2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 II**	0. 30
396	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 I**	25

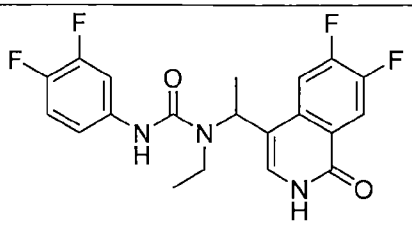
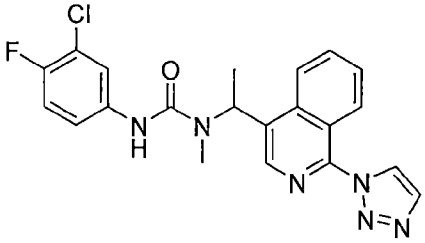
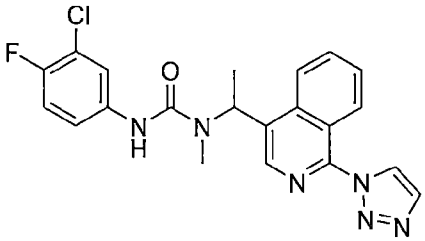
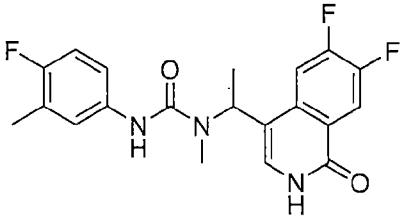
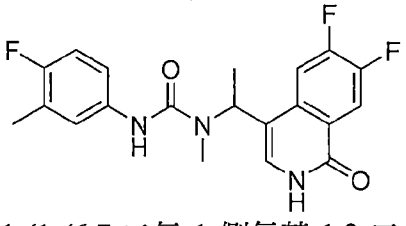
397	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺 **鏡像異構物 II**	0.10
398	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲 **鏡像異構物 I**	16
399	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲 **鏡像異構物 II**	0.11
400	 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	7.2
401	 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.09

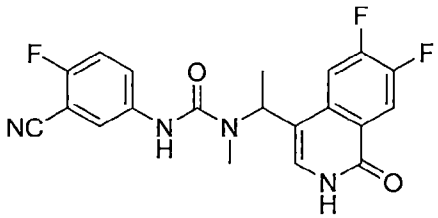
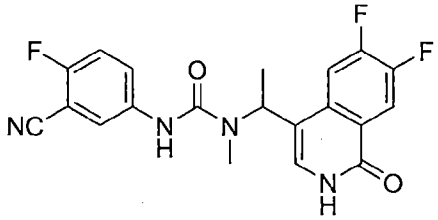
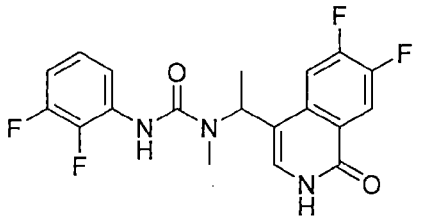
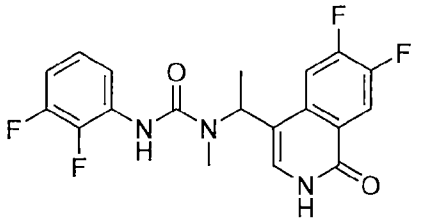
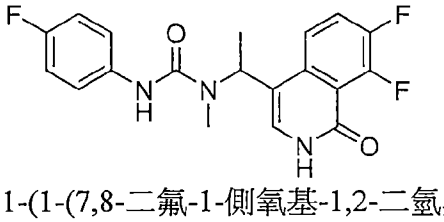
402	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲 **鏡像異構物 I**	10
403	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲 **鏡像異構物 II**	0.028
404	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲 **鏡像異構物 I**	18
405	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲 **鏡像異構物 II**	0.058
406	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 I**	2.1
407		0.006

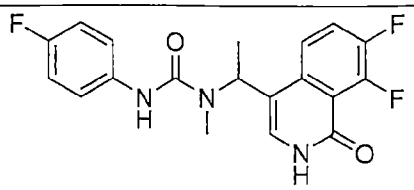
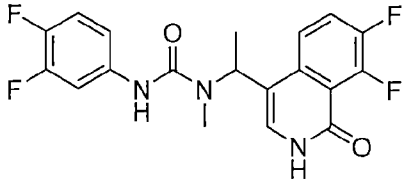
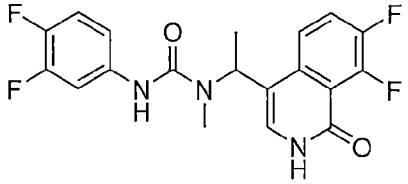
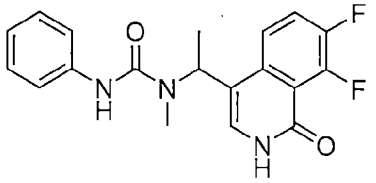
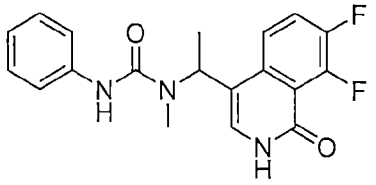
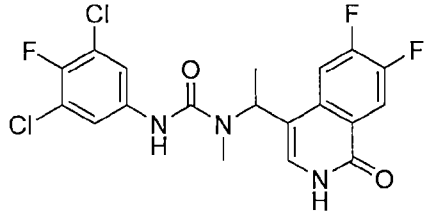
	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 II**	
408	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	3.4
409	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.013
410	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	2.8
411	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.037
412	 3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	1.9

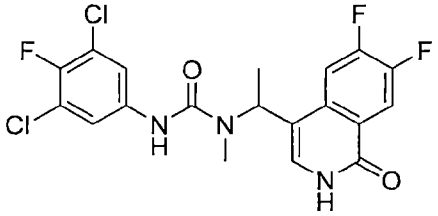
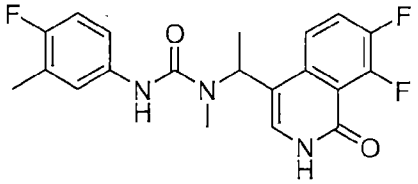
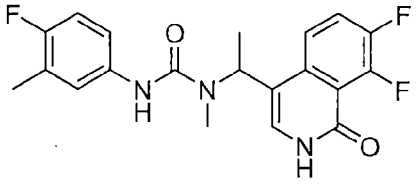
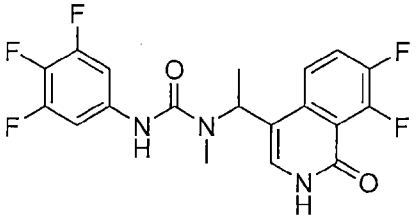
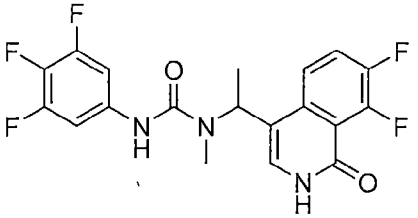
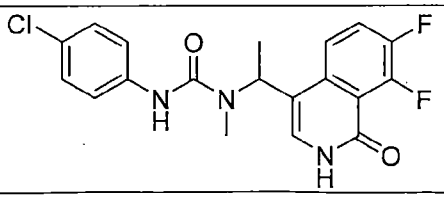
413	 3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.018
414	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **鏡像異構物 I**	4.8
415	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **鏡像異構物 II**	0.021
416	 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	10
417	 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.14

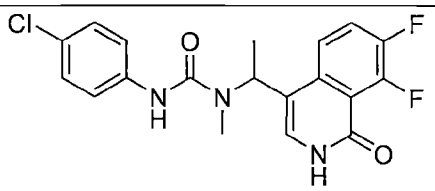
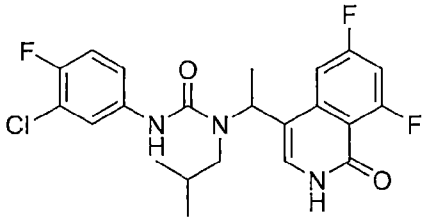
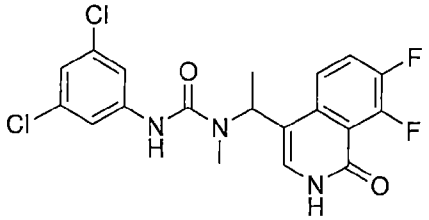
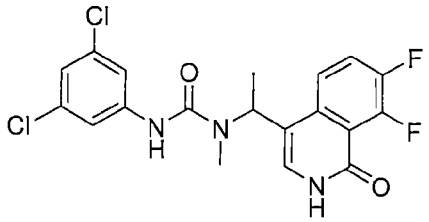
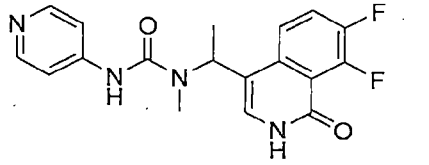
418	 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	10
419	 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.048
420	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.74
421	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	17
422	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 I**	2.8

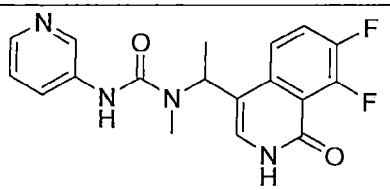
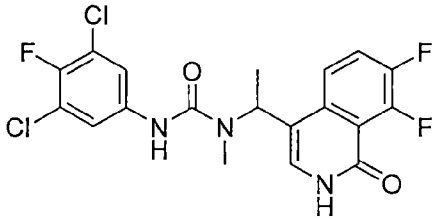
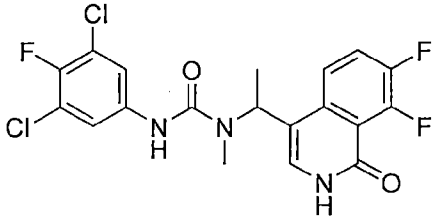
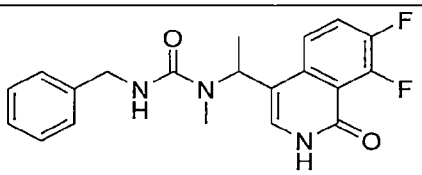
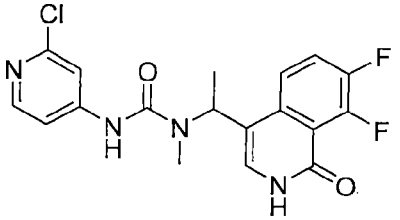
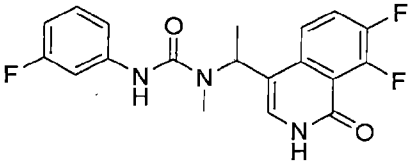
423	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 II**	0.021
424	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	6.4
425	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.09
426	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.11
427	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.007

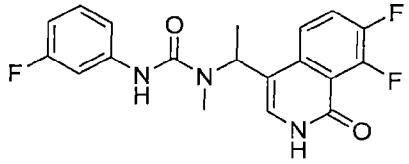
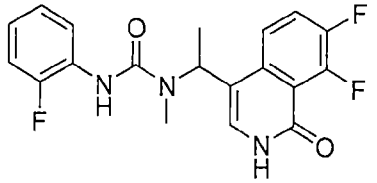
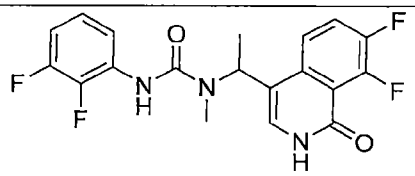
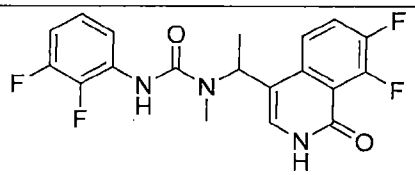
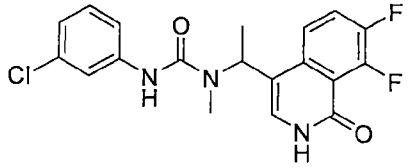
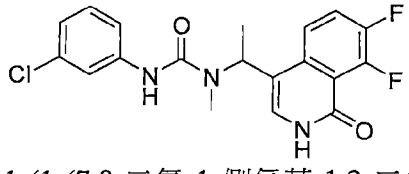
428	 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	1.6
429	 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.01
430	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	12
431	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.29
432	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	11.2

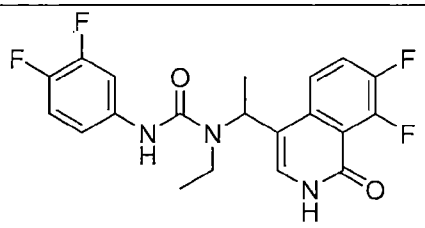
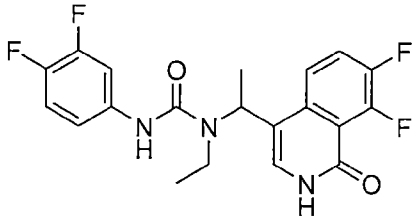
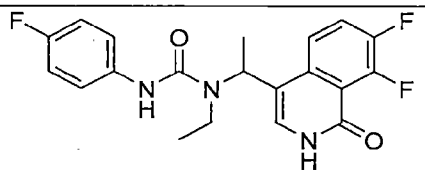
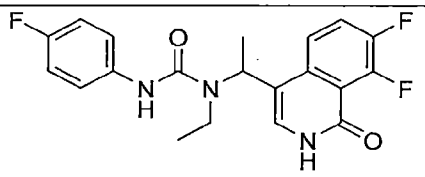
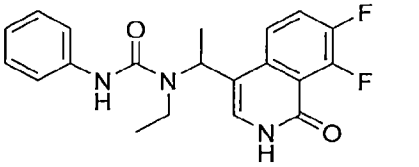
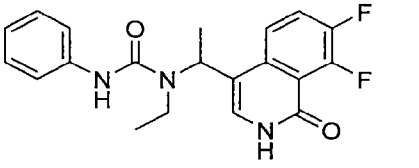
433	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.07
434	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	3.2
435	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.24
436	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲 **鏡像異構物 I**	19.2
437	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲 **鏡像異構物 II**	0.14
438	 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	6.5

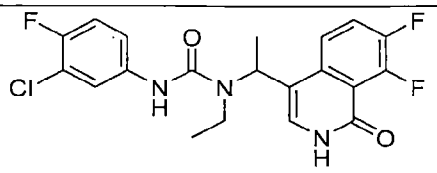
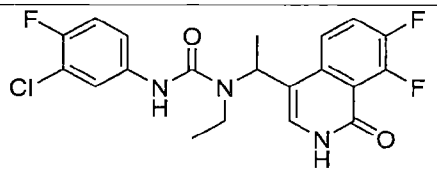
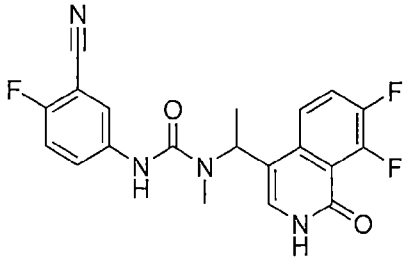
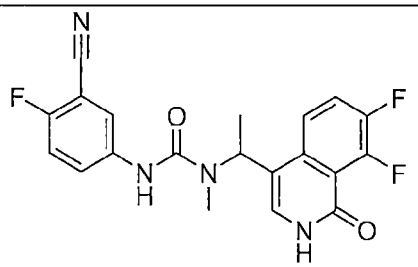
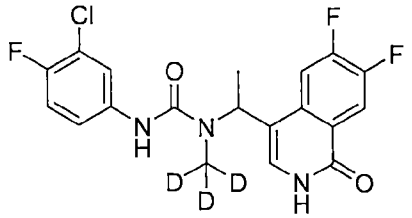
439	 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.12
440	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.54
441	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.008
442	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **鏡像異構物 I**	4.7
443	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **鏡像異構物 II**	0.04
444		17

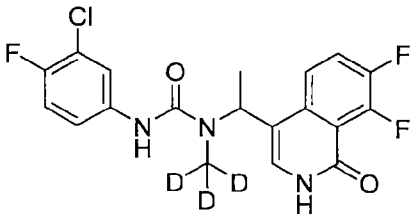
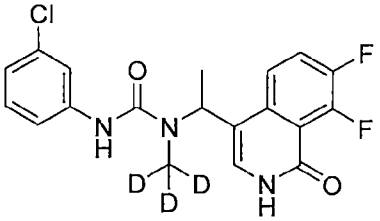
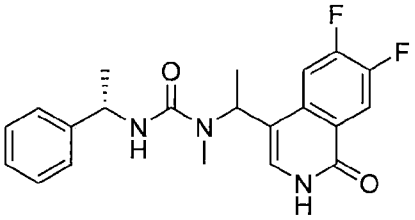
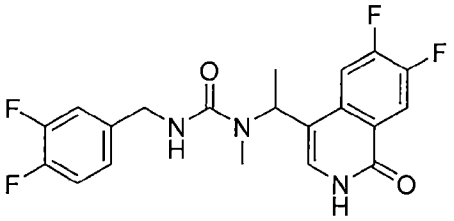
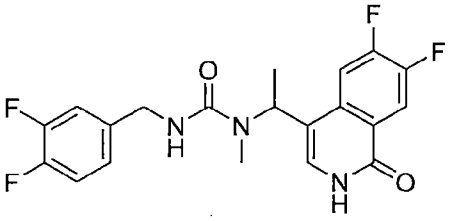
	3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	
445	 3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.22
446	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲 **鏡像異構物 I**	0.59
447	 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	6.5
448	 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.07
449	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲 **鏡像異構物 II**	15

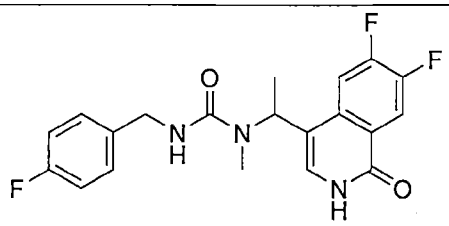
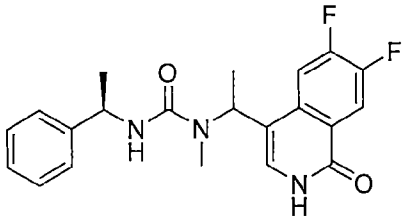
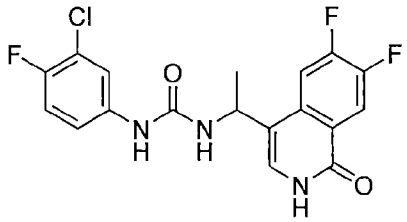
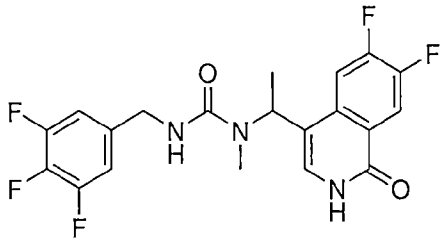
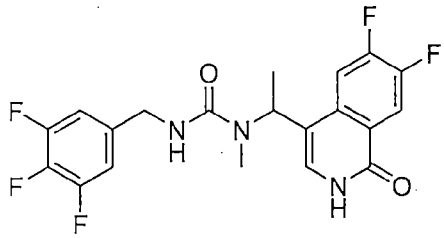
450	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲 **鏡像異構物 II**	5.4
451	 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	3.2
452	 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.047
453	 3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.29
454	 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.17
455	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲	6.3

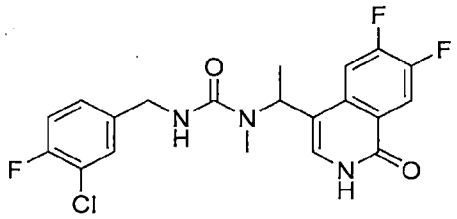
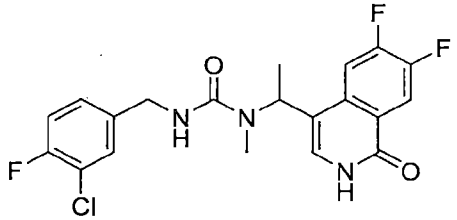
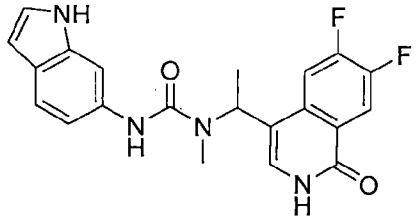
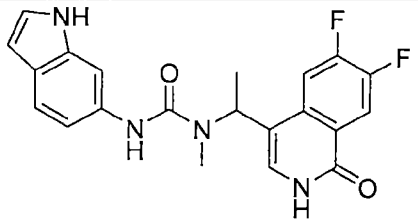
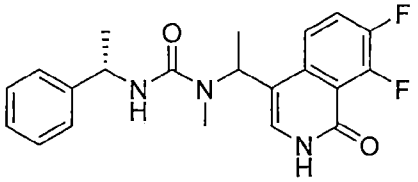
	鏡像異構物 I	
456	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲 鏡像異構物 II	0.051
457	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲 鏡像異構物 II	0.74
458	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲 鏡像異構物 I	14
459	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲 鏡像異構物 II	0.20
460	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲 鏡像異構物 I	0.61
461	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲 鏡像異構物 II	0.011

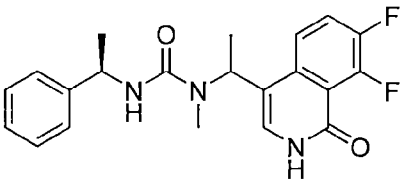
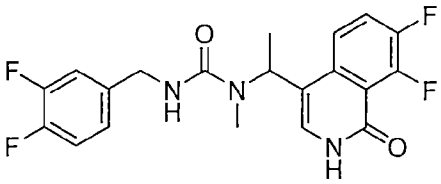
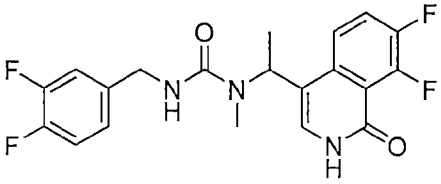
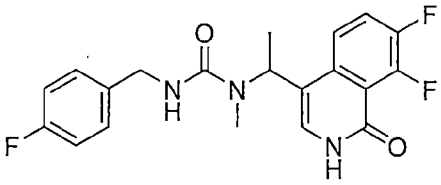
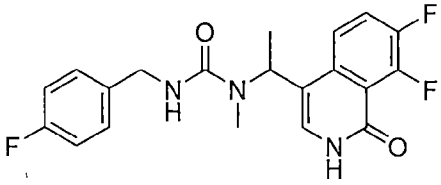
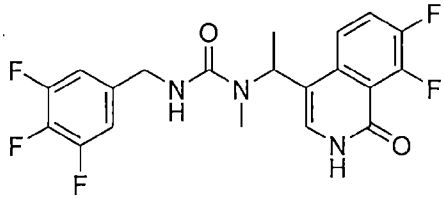
462	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 I**	0.92
463	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 II**	0.008
464	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 I**	2.9
465	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 II**	0.019
466	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲 **鏡像異構物 I**	8.5
467	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲 **鏡像異構物 II**	0.066

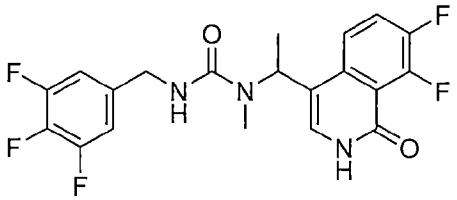
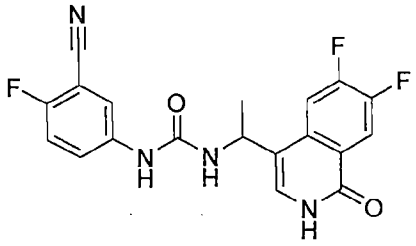
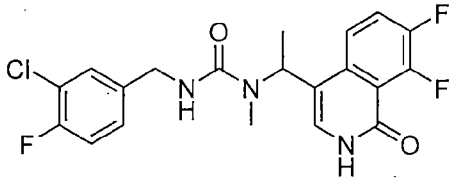
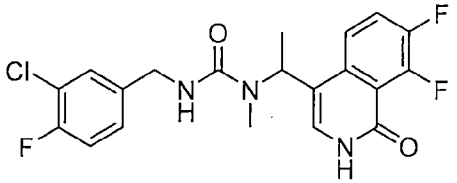
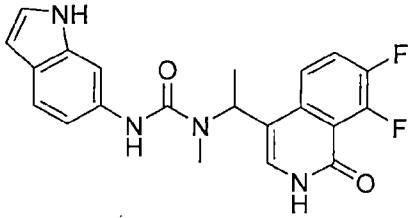
468	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 I**	1.1
469	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲 **鏡像異構物 II**	0.005
470	 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	2.0
471	 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.020
472	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲 **單一鏡像異構物**	0.007

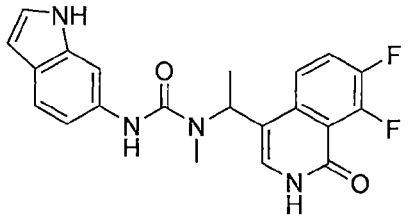
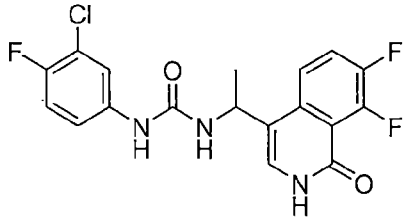
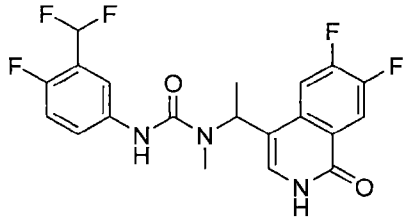
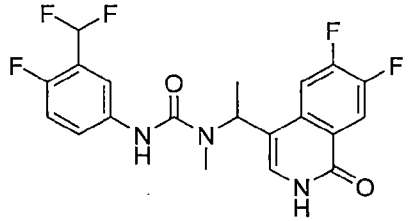
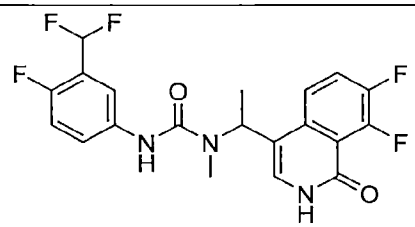
473	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲 **單一鏡像異構物**	0.010
474	 3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲 **單一鏡像異構物**	0.015
475	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲 **非鏡像異構物 I**	6.1
476	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.43
477	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	10

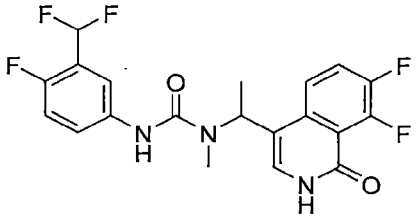
478	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	1.0
479	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲 **非鏡像異構物 II**	9.4
480	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **非鏡像異構物 II**	0.85
481	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲 **鏡像異構物 I**	0.53
482	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲 **鏡像異構物 II**	11

483	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲 **鏡像異構物 I**	0.27
484	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲 **鏡像異構物 II**	14
485	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	9.9
486	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.20
487	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲 **非鏡像異構物 I**	23

488	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲 **非鏡像異構物 II**	9.0
489	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	19
490	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.78
491	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	21
492	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.84
493	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲	15

	鏡像異構物 I	
494	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.89
495	 1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **單一鏡像異構物**	0.33
496	 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	7.7
497	 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.26
498	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	11

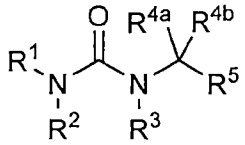
499	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.30
500	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲 **單一鏡像異構物**	3.0
501	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.73
502	 1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.017
503	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 I**	0.86

504	 1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲 **鏡像異構物 II**	0.015

【1881】 **列舉之實施方式：**

【1882】 提供以下例示性實施方式，其編號不應解釋為指定的重要性程度。

【1883】 實施方式 1 提供一種式(I)化合物，或其鹽、溶劑化物、前藥、立體異構物、互變異構物或同位素標記衍生物，或其等之任何混合物：



(I)，其中在(I)中：

R^1 選自下列所組成之群組：可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之苄基、可選擇地經取代之雜芳基及-(CH_2)(可選擇地經取代之雜芳基)；

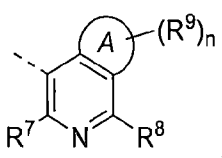
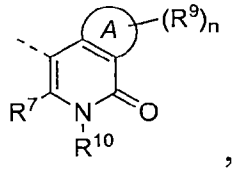
R^2 每次出現係獨立選自 H 及 C_1-C_6 烷基所組成之群組；

R^3 選自下列所組成之群組：H、C_1-C_6 烷基及 C_3-C_8 環烷基，其中烷基或環烷基可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基、鹵素、氰基、-OH、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8 環烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_3-C_8 鹵環烷氧基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之雜芳基、可選擇地經取代之雜環基、-$C(=O)OR^6$、-$OC(=O)R^6$、-SR^6、-$S(=O)R^6$、-$S(=O)_2R^6$、-$S(=O)_2NR^6R^6$、-$N(R^6)S(=O)_2R^6$、-$N(R^6)C(=O)R^6$、-$C(=O)NR^6R^6$及-NR^6R^6；

R^{4a} 選自下列所組成之群組：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基及苯基，其中烷基、環烷基或苯基可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取

代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、鹵素、氰基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_3-C_8鹵環烷氧基、$-NR^6R^6$及可選擇地經取代之苯基；

R^{4b}選自H及可選擇地經取代之C_1-C_6烷基所組成之群組；

R^5選自下列所組成之群組：及，

其中各環A獨立選自苯、吡啶、嘧啶、嗒咔和吡咔所組成之群組；

R^6每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、可選擇地經取代之C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基、可選擇地經取代之苯基及可選擇地經取代之雜芳基；

R^7每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、鹵素、可選擇地經取代之C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基、可選擇地經取代之C_1-C_6烷氧基及可選擇地經取代之C_3-C_8環烷氧基；

R^8每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、鹵素、-CN、可選擇地經取代之C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基、可選擇地經取代之C_1-C_6烷氧基、可選擇地經取代之C_3-C_8環烷氧基、雜環基、雜芳基、-S(可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基)、-SO(可選擇地經取代之C_1-C_6 烷基)、$-SO_2$(可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基)、-C(=O)OH、-C(=O)O(可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基)、-C(=O)O(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)、-O(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-O(可選擇地經取代之 C_3-C_8環烷基)、$-NH_2$、-NH(可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基)、-NH(可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基)、-N(可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基)(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-N(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)(可選擇地經取代之 C_3-C_8環烷基)、-N(可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基)(可選擇地經取代之 C_3-C_8環烷基)、$-C(=O)NH_2$、-C(=O)NH(可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基)、-C(=O)NH(可選擇地經取代之C_3-C_8環烷基)、-C(=O)N(可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基)(可選擇地經取代之C_1-C_6烷基)、-C(=O)N(可選擇地經取代之 C_3-C_8環烷基)(可選擇地經

取代之 C_3-C_8 環烷基)及-C(=O)N(可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基)(可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基；

R^9 每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、鹵素、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷氧基及可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷氧基；

n 每次出現係獨立為 0、1、2、3 或 4；且

R^{10} 選自下列所組成之群組：H、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基及可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基。

【1884】 實施方式 2 提供實施方式 1 的化合物，其中 R^{4b} 每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H 及 CH_3。

【1885】 實施方式 3 提供任何實施方式 1-2 的化合物，其中芳基或雜芳基每次出現係獨立可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基、苯基、C_1-C_6 羥基烷基、(C_1-C_6 烷氧基)-C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 鹵烷氧基、鹵素、-CN、$-OR^b$、$-N(R^b)(R^b)$、$-NO_2$、$-C(=O)N(R^b)(R^b)$、$-C(=O)OR^b$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^b$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$N(R^b)S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2N(R^b)(R^b)$、醯基及 C_1-C_6 烷氧基羰基，其中 R^b 每次出現係獨立為 H、C_1-C_6 烷基、或 C_3-C_8 環烷基，其中在 R^b 中，烷基或環烷基可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：鹵素、-OH、C_1-C_6 烷氧基及雜芳基；或在二個相鄰碳原子上的取代基合併形成$-O(CH_2)_{1-3}O-$。

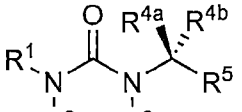
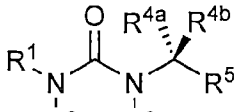
【1886】 實施方式 4 提供任何實施方式 1-3 的化合物，其中烷基、烯基、炔基或環烷基每次出現係獨立可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基、鹵素、氰基(-CN)、$-OR^a$、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之雜芳基、可選擇地經取代之雜環基、$-C(=O)OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-C(=O)NR^aR^a$ 及$-N(R^a)(R^a)$，其中 R^a 每次出現係獨立為 H、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基、可選擇地經取

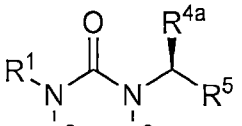
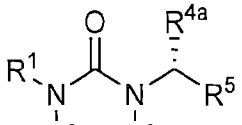
代之芳基或可選擇地經取代之雜芳基，或二個 R^a 基與其等結合之 N 合併形成雜環基。

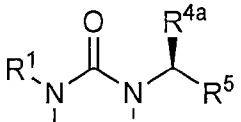
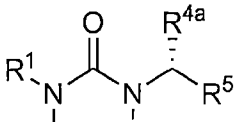
【1887】 實施方式 5 提供任何實施方式 1-4 的化合物，其中 R^1 為可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代的苯基：C_1-C_6 烷基、鹵素、C_1-C_3 鹵烷基及-CN。

【1888】 實施方式 6 提供任何實施方式 1-5 的化合物，其中 R^1 選自下列所組成之群組：苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、4-三氟甲基-3-氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-氰基-4-氟苯基、4-氰基-3-氟苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基及 4-二氟甲基-3-氟苯基。

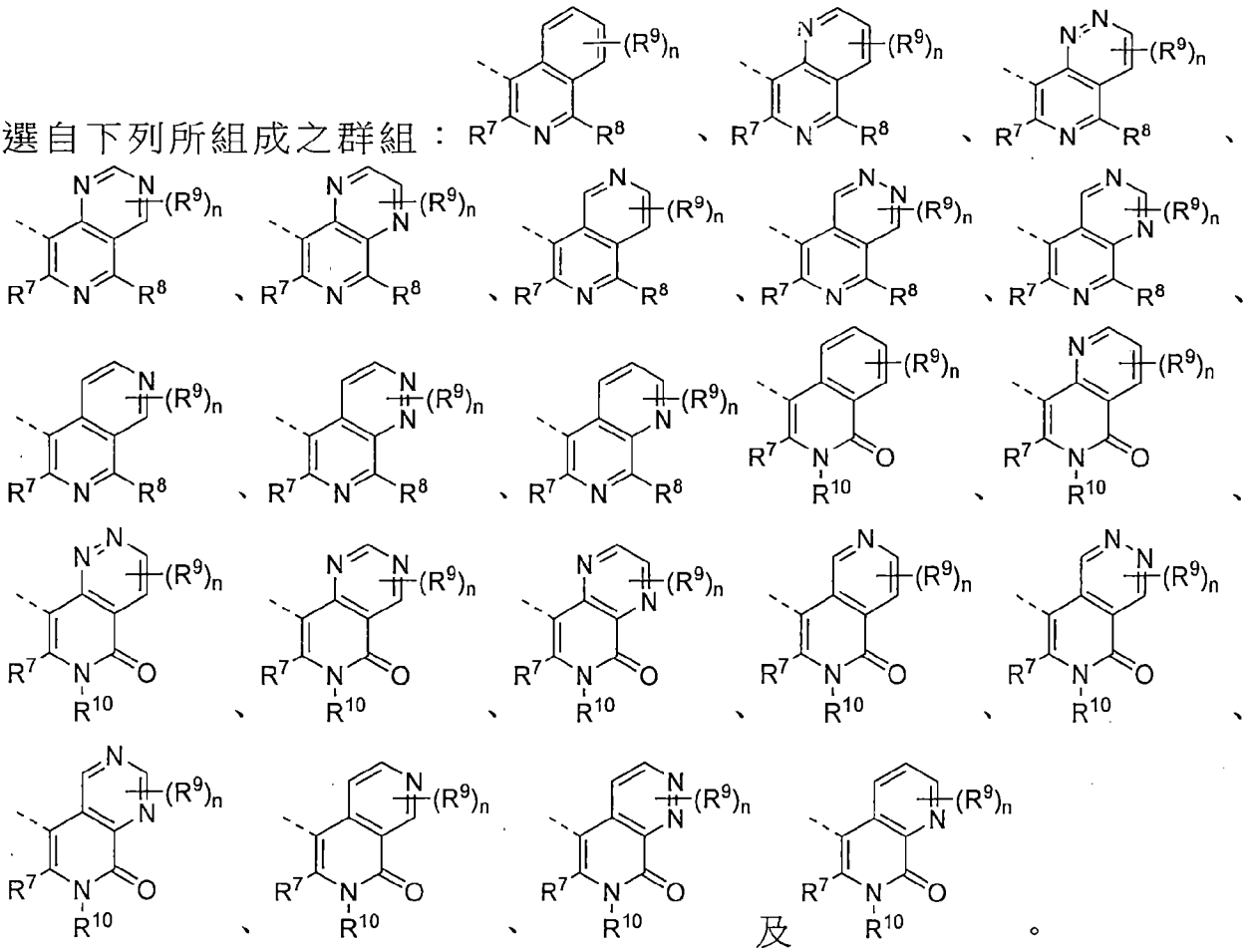
【1889】 實施方式 7 提供任何實施方式 1-6 的化合物，其中 R^2 選自 H 及甲基所組成之群組。

【1890】 實施方式 8 提供任何實施方式 1-7 的化合物，其選自下列所組成之群組： (Ic)及  (Id)。

【1891】 實施方式 9 提供任何實施方式 1-8 的化合物，其選自下列所組成之群組： (Ie)及  (If)。

【1892】 實施方式 10 提供任何實施方式 1-9 的化合物，其選自下列所組成之群組： (Ig)及  (Ih)。

【1893】 實施方式 11 提供任何實施方式 1-10 的化合物，其中 R^5

選自下列所組成之群組：及。

【1894】 實施方式 12 提供任何實施方式 1-11 的化合物，其選自下列所組成之群組：(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-(4-氟-3-甲基苯

基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(異喹啉-4-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(異喹啉-4-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基

-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羥基乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羥基乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(S)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉

-4-基)甲基)-1-乙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；(R)-1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-

甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羥基-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯

基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(S)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基

-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲；(S)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺；(S)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺；(R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；(S)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺；(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺；(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙醯胺；(S)-3-(3-(3-

氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,6-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,6-萘啶-4-基)乙基)脲；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯

基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡咑-8-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡咑-8-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡咑-8-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡咑-8-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,4-b]吡咑-8-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基

-1-(1-(5-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-側氧基-7,8-二氫-1,7-萘啶-5-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-側氧基-7,8-二氫-1,7-萘啶-5-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；(R)-1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫

呋喃-3-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)脲；(R)-1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基

-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲

基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸；(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羥基丁基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羥基丁基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-((S)1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺醯胺；(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-順式-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-順式-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸；(S)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯

-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-側氧基

-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲；(S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲；(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基

-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑

-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1,3-二甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1,3-二甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基

-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基異喹啉-1-甲醯胺；(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基異喹啉-1-甲醯胺；(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基異喹啉-1-甲醯胺；(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基異喹啉-1-甲醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲；(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸；(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺；(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯

基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-

氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯

基)-1-(3-羥基丙基)脲；(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

S

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-

基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(R)-3-(4-氯苯

S

基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲；(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟

-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲；(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)

S

脲；(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；1-(1(R)-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲；1-(1(S)-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；1-(1(R)-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；1-(1(S)-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲；(S)1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲；(S)1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；1-(1(R)-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲；1-(1(S)-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲；1-(1(R)-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；1-(1(S)-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉

-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；(S)1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；(S)1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲；(R)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；或其鹽、溶劑化物、前藥、同位素標記、立體異構物、立體異構物之任何混合物、互變異構物及/或互變異構物之任何混合物。

【1895】 實施方式 13 提供任何實施方式 1-12 的化合物，其選自：(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)

乙基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；及(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；或其鹽、溶劑化物、前藥、同位素標記、立體異構物、立體異構物之任何混合物、互變異構物及/或互變異構物之任何混合物。

【1896】 實施方式 14 提供一種醫藥組成物，其包含任何實施方式 1-13 之至少一種化合物及醫藥可接受之載劑。

【1897】 實施方式 15 提供實施方式 14 的醫藥組成物，其進一步包含至少一種用於治療肝炎感染的額外藥劑。

【1898】 實施方式 16 提供實施方式 15 的醫藥組成物，其中至少一種額外藥劑包含至少一種選自反轉錄酶抑制劑、病毒殼體抑制劑、cccDNA 形成抑制劑、RNA 去穩定劑、靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸、免疫刺激劑、靶定 HBV 基因轉錄本的 GalNAc-siRNA 共軛物所組成群組之藥劑。

【1899】 實施方式 17 提供一種在受試者中治療或預防 B 型肝炎病毒(HBV)感染的方法，該方法包含投予所需受試者治療有效量之任何實施方式 1-13 的至少一種化合物及/或任何實施方式 14-16 的醫藥組成物。

【1900】 實施方式 18 提供實施方式 17 的方法，其中受試者進一步受 D 型肝炎病毒(HDV)感染。

【1901】 實施方式 19 提供任何實施方式 17-18 的方法，其中至少一種化合物於醫藥可接受之組成物中投予至受試者。

【1902】 實施方式 20 提供任何實施方式 17-19 的方法，其中受試者被進一步投予至少一種用於治療 B 型肝炎病毒感染的額外藥劑。

【1903】 實施方式 21 提供實施方式 20 的方法，其中至少一種額外藥劑包含至少一種選自反轉錄酶抑制劑、病毒殼體抑制劑、cccDNA 形成抑制劑、RNA 去穩定劑、靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸、免疫刺激劑、靶定 HBV 基因轉錄本的 GalNAc-siRNA 共軛物所組成群組之藥劑。

【1904】 實施方式 22 提供任何實施方式 20-21 的方法，其中至少一種化合物及至少一種額外藥劑被共同投予至受試者。

【1905】 實施方式 23 提供任何實施方式 20-22 的方法，其中至少一種化合物及至少一種額外藥劑被共同調配。

【1906】 實施方式 24 提供一種在受 B 型肝炎病毒感染之受試者中直接或間接抑制病毒殼體蛋白之表現及/或功能的方法，該方法包含投予所需受試者治療有效量之任何實施方式 1-13 的至少一種化合物及/或任何實施方式 14-16 之醫藥組成物。

【1907】 實施方式 25 提供實施方式 24 的方法，其中受試者進一步感染 D 型肝炎病毒(HDV)。

【1908】 實施方式 26 提供任何實施方式 24-25 的方法，其中至少一種化合物於醫藥可接受之組成物中投予至受試者。

【1909】 實施方式 27 提供任何實施方式 24-26 的方法，其中該受試者被進一步投予至少一種用於治療 B 型肝炎病毒感染的額外藥劑。

【1910】 實施方式 28 提供實施方式 27 的方法，其中至少一種額外藥劑包含至少一種選自反轉錄酶抑制劑、病毒殼體抑制劑、cccDNA 形成抑制劑、RNA 去穩定劑、靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸、免疫刺激劑、靶定 HBV 基因轉錄本的 GalNAc-siRNA 共軛物所組成群組之藥劑。

【1911】 實施方式 29 提供任何實施方式 27-28 的方法，其中至少一種化合物及至少一種額外藥劑被共同投予至受試者。

【1912】 實施方式 30 提供任何實施方式 27-29 的方法，其中至少一種化合物及至少一種額外藥劑被共同調配。

【1913】 實施方式 31 提供任何實施方式 17-30 的方法，其中受試者為哺乳動物。

【1914】 實施方式 32 提供任何實施方式 17-31 的方法，其中受試者為人類。

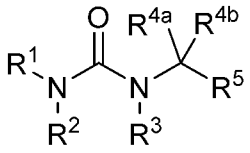
【1915】 本文中所引用之各個及每一個專利案、專利申請案及公開文獻的揭示內容藉由引用其全文而併入本文中。本發明雖已參照特定實施方式進行揭示，但對於其他本發明所屬技術領域具有通常知識者而言，很明顯地在不背離本發明真實的精神與範圍之下，可設計出本發明其他實施方式與變形。後附之申請專利範圍意在解釋為包括所有此類實施方式及等效的變形。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，



(I)，

其中在式(I)中：

R^1 選自下列所組成之群組：可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 C_3-C_8 環烷基、可選擇地經取代之吡啶基、可選擇地經取代之吲哚基及可選擇地經取代之苄基；

R^2 選自 H 及 C_1-C_6 烷基所組成之群組；

R^3 選自 C_1-C_6 烷基及 C_3-C_8 環烷基所組成之群組，

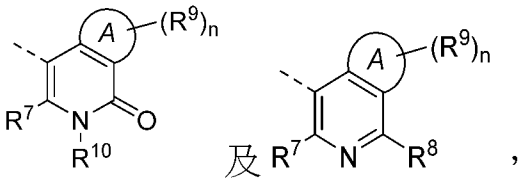
其中該烷基或環烷基可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基、鹵素、氰基、-OH、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8 環烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_3-C_8 鹵環烷氧基、可選擇地經取代之哌啶基、苯基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、可選擇地經取代之 1,3-二噁烷基、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-SR^6、-S(=O)R^6、-$S(=O)_2R^6$、-$S(=O)_2NR^6R^6$、-N(R^6)C(=O)R^6、-C(=O)NR^6R^6 及-NR^6R^6；

R^{4a} 選自 H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基及苯基所組成之群組，

其中該烷基可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：鹵素及-OH；

R^{4b} 選自 H 及 C_1-C_6 烷基所組成之群組；

R^5 選自下列所組成之群組：



及

，

其中各環 A 獨立選自苯、吡啶和吡咔所組成之群組；

R^6 每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、可選擇地經取代之

C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之 C_3-C_8環烷基及可選擇地經取代之苯基；

R^7係選自下列所組成之群組：H及可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基；

R^8係選自下列所組成之群組：-CN、可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、三唑基、$-SO_2$(可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基)、-C(=O)OH、-C(=O)O(可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基)、-O(可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基)、$-C(=O)NH_2$及-C(=O)NH(可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基)；

R^9每次出現係獨立選自下列所組成之群組：H、鹵素、可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基及 C_1-C_6烷氧基；

n每次出現係獨立為0、1或2；

R^{10}選自下列所組成之群組：H、可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基及可選擇地經取代之 C_3-C_8環烷基；

可選擇地經取代之烷基及可選擇地經取代之環烷基每次出現係獨立可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、鹵素、-CN、$-OR^a$、可選擇地經取代之苯基、$-C(=O)OR^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^a$、$-C(=O)NR^aR^a$及$-N(R^a)(R^a)$；

R^a每次出現係獨立為H或 C_1-C_6烷基；

可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之吡啶基、可選擇地經取代之吲哚基、可選擇地經取代之苄基、可選擇地經取代之哌啶基或可選擇地經取代之 1,3-二噁烷基每次出現係獨立可選擇地經選自下列所組成群組之至少一種取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、鹵素、-CN、$-S(=O)_2R^b$、及-C(=O)(C_1-C_6烷基)；且

R^b每次出現係獨立為H或 C_1-C_6烷基。

【請求項2】 如請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其中 R^{4b}每次出現係獨立選自 H 及 CH_3所組成之群組。

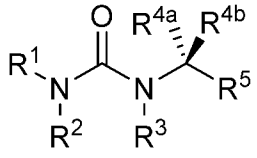
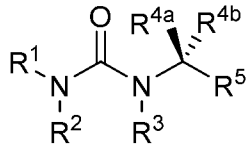
【請求項3】 如請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互

變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其中 R^1 為可選擇地經選自 C_1-C_6 烷基、鹵素、C_1-C_3 鹵烷基及-CN 所組成群組之至少一種取代基取代的苯基。

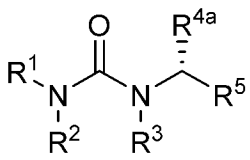
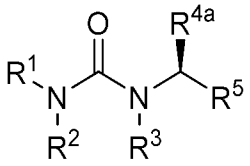
【請求項4】 如請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其中 R^1 選自下列所組成之群組：苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、4-三氟甲基-3-氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-氰基-4-氟苯基、4-氰基-3-氟苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基及 4-二氟甲基-3-氟苯基。

【請求項5】 如請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其中 R^2 選自 H 及甲基所組成之群組。

【請求項6】 如請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其選自下列所組成之群組：

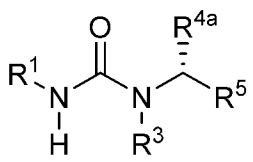
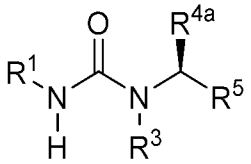

(Id)及

(Ic)。

【請求項7】 如請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其選自下列所組成之群組：

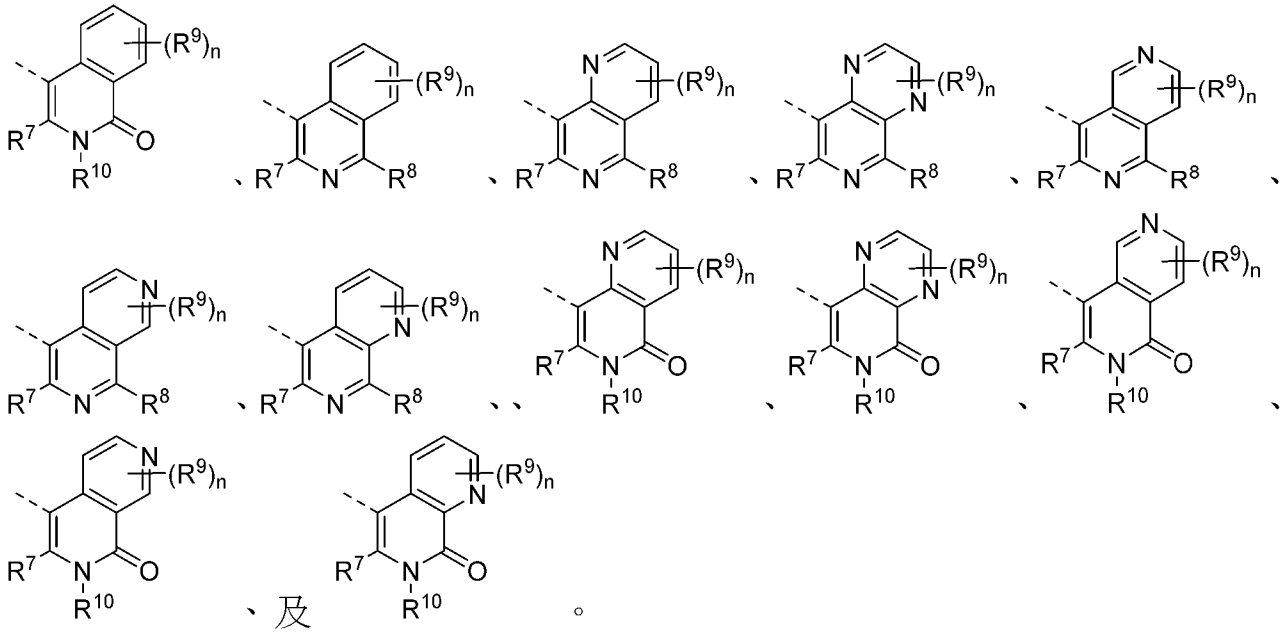

(If)及

(Ie)。

【請求項8】 如請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互

變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其選自下列所組成之群組：


(Ih)及

(Ig)。

【請求項9】 如請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其中 R^5 選自下列所組成之群組：


、及。

【請求項10】 如請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其選自下列所組成之群組：

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(異喹啉-4-基甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羥基乙氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；

(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；

1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；

1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；

1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧

基)異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)異喹啉-4-基)甲基)脲；

3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺；

(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)

乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺；

3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙醯胺；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙醯胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,6-萘啶-4-基)乙基)脲；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲

基)乙醯胺；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡咑-8-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡咑-8-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙醯胺；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,4-b]吡咑-8-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-側氧基-7,8-二氫-1,7-萘啶-5-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-

(((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；

1-(3-胺基丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)脲；

1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-

基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羥基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羥基丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲

基)丙酸；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羥基丁基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺醯胺；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-順式-羥基環己基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(1-((2-胺基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(7-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲；

1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲；

1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-環戊基-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；

1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)

脲；

4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基異喹啉-1-甲醯胺；

4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基異喹啉-1-甲醯胺；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲；

4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-羧酸；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲；

1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-

1-異丁基脲；

1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；

3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基

脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯

基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；

3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲；

3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-

1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲；

3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；

3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；

3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-

1-苯基乙基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲；

1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-

基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；及

1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲。

【請求項11】 如請求項1之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物，其選自下列所組成之群組：

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；

(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；

(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；

(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲

(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；

(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲；

(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙醯胺；

(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙醯胺；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺；

(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙醯胺；

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺；

(S)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙醯胺；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲基胺基)吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡咔-8-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；

(S)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基異喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)脲；

(R)-1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(8-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-異丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-環丙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環戊基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環己基甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羥基丁基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羥基丁基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羥基丁基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羥基丙基)-1-((S)1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1(R)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羥基丙基)-1-(1(S)-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸；

(S)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲基胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(1-胺基異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羥基乙基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺醯基)異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基異喹啉-1-甲醯胺；

(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基異喹啉-1-甲醯胺；

(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基異喹啉-1-甲醯胺；

(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基異喹啉-1-甲醯胺；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羥基甲基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺；

(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)異喹啉-1-甲醯胺；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；

(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丁基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基異喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；

(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-異丁基脲；

(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-1-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(S)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(S)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺醯胺；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；

(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；

(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；

(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-異丁基脲；

(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲；

(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲；

(S)1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲唑-6-基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲唑-6-基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲唑-6-基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲唑-6-基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；及

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲。

【請求項12】 一種醫藥組成物，其包含至少一種請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物及醫藥可接受之載劑。

【請求項13】 如請求項 12 之醫藥組成物，其進一步包含至少一種用於治療肝炎感染之額外藥劑。

【請求項14】 如請求項 13 之醫藥組成物，其中該至少一種額外藥劑包含至少一種選自反轉錄酶抑制劑、病毒殼體抑制劑、cccDNA 形成抑制劑、RNA 去穩定劑、靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸、免疫刺激劑、靶定 HBV 基因轉錄本的 GalNAc-siRNA 共軛物所組成群組之藥劑。

【請求項15】 一種治療有效量的至少一種請求項 1 之式(I)化合物、或其鹽、立體異構物、互變異構物、或其等之同位素標記衍生物、或其等之任何混合物之用途，其係用於製備在受試者中治療 B 型肝炎病毒

(HBV)感染的藥物。

【請求項16】 如請求項 15 之用途，其中該受試者進一步受 D 型肝炎病毒(HDV)感染。

【請求項17】 如請求項 15 之用途，其中該至少一種化合物於醫藥可接受之組成物中投予至該受試者。

【請求項18】 如請求項 15 之用途，其中該受試者被進一步投予至少一種用於治療 B 型肝炎病毒感染的額外藥劑。

【請求項19】 如請求項 18 之用途，其中該至少一種額外藥劑包含至少一種選自反轉錄酶抑制劑、病毒殼體抑制劑、cccDNA 形成抑制劑、RNA 去穩定劑、靶定 HBV 基因體的寡聚核苷酸、免疫刺激劑、靶定 HBV 基因轉錄本的 GalNAc-siRNA 共軛物所組成群組之藥劑。

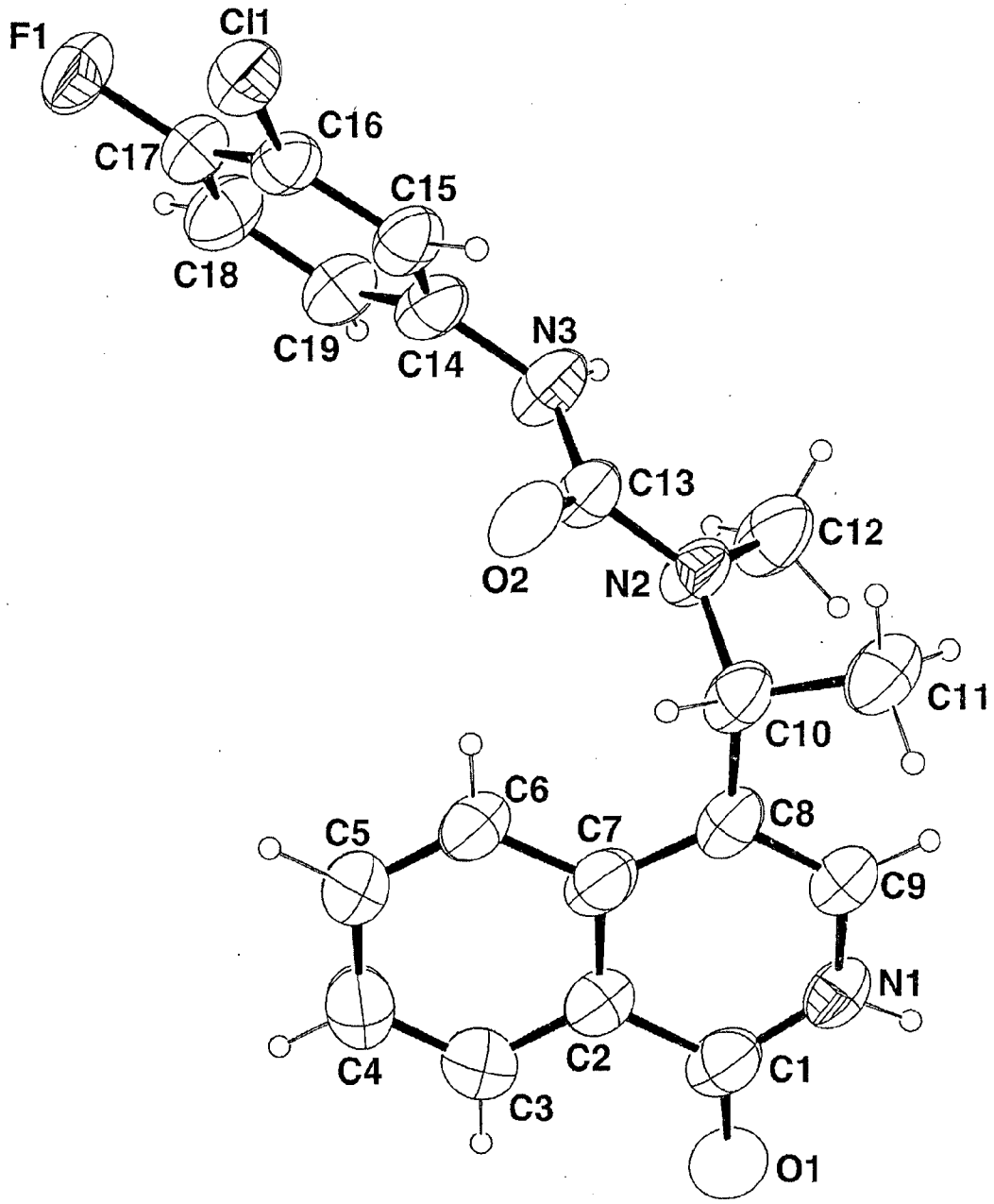
【請求項20】 如請求項 18 之用途，其中該至少一種化合物及該至少一種額外藥劑被共同投予至該受試者。

【請求項21】 如請求項 18 之用途，其中該至少一種化合物及該至少一種額外藥劑被共同調配。

【請求項22】 如請求項 15 之用途，其中該受試者為哺乳動物。

【請求項23】 如請求項 22 之用途，其中該哺乳動物為人類。

【發明圖式】


F1
Cl1
C16
C17
C15
C18
C19
C14
N3
C13
C12
O2
N2
C11
C10
C6
C5
C7
C8
C9
N1
C4
C2
C1
C3
O1

【圖1】