202104207

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202104207 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：109112585　(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 15 日

(51)Int. Cl.：*C07D401/04 (2006.01)*　*C07D417/14 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01)　*A61K31/4353 (2006.01)*
A61K31/4375 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/04/17　美國　62/835,113

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC.　(US)
美國

(72)發明人：庫杜克　史考特 KUDUK, SCOTT (US)；張　筑明 ZHANG, ZHUMING (US)；迪拉特　琳賽 DERATT, LINDSEY (US)；王　愛華 WANG, AIHUA (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

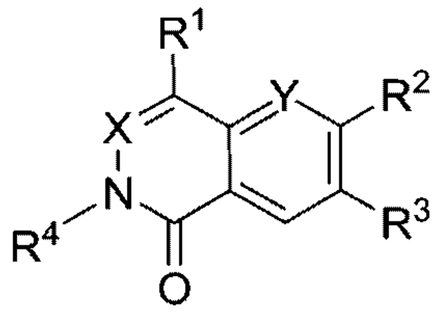
申請實體審查：無　申請專利範圍項數：36 項　圖式數：0　共 379 頁

(54)名稱

二氫乳清酸脫氫酶抑制劑

(57)摘要

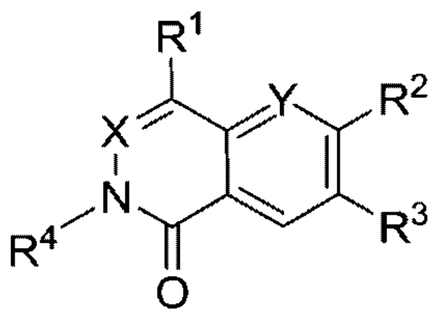
揭示用於治療受到 DHODH 調節所影響的疾病、病症、或醫療病況之化合物、組成物、及方法。該等化合物係由以下式(I)表示：



(I)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、X、及 Y 係如本文中所定義。

Disclosed are compounds, compositions and methods for treating diseases, disorders, or medical conditions that are affected by the modulation of DHODH. Such compounds are represented by Formula (I) as follows:



(I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, X, and Y are defined herein.

202104207

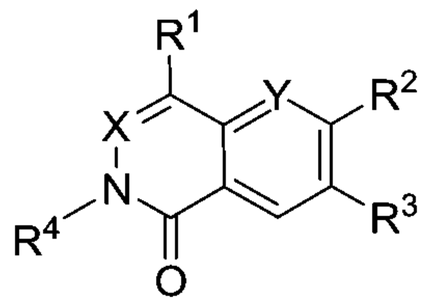
【發明摘要】

【中文發明名稱】　二氫乳清酸脫氫酶抑制劑

【英文發明名稱】　DIHYDROOROTATE DEHYDROGENASE INHIBITORS

【中文】

揭示用於治療受到DHODH調節所影響的疾病、病症、或醫療病況之化合物、組成物、及方法。該等化合物係由以下式(I)表示：

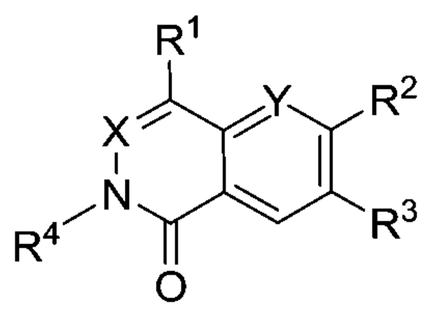


(I)

其中R^1、R^2、R^3、R^4、X、及Y係如本文中所定義。

【英文】

Disclosed are compounds, compositions and methods for treating diseases, disorders, or medical conditions that are affected by the modulation of DHODH. Such compounds are represented by Formula (I) as follows:



(I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, X, and Y are defined herein.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　二氫乳清酸脫氫酶抑制劑

【英文發明名稱】　DIHYDROOROTATE DEHYDROGENASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】　本發明係關於二氫乳清酸脫氫酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)抑制劑的新穎化合物。這些化合物可用於治療在抑制DHODH方面具有優勢之疾病、病症、或醫療病況。本發明亦關於包含一或多種此類化合物之醫藥組成物、製備此類化合物及組成物之製程、以及此類化合物或醫藥組成物用於治療癌症、及自體免疫以及各式發炎性疾病、症候群及病症之方法的用途。

【先前技術】

【0002】　急性骨髓性白血病(Acute myelogenous leukemia, AML)係血液及骨髓之選殖性疾病(clonal disease)，由正常的造血幹細胞中發生突變所引起。AML係一種異源性疾病，其中其呈現多種細胞遺傳、形態、及免疫表型特徵，且其特徵在於選殖、異常骨髓性先驅細胞（稱為骨髓母細胞）的累積。這些細胞展現正常骨髓分化的破壞及過度增生，導致造血細胞形成減少。可用標準的誘導化療來達成疾病緩解，但由於白血病幹細胞的持續存在，難治性及復發性疾病仍然是一個挑戰。因此，AML代表未滿足的醫療需求，在美國每年有>20,000個新案例，其5年總存活率低於30%（Stein ET等人，Health Qual Life Outcomes 16: 193，2018）。

【0003】　基於幹細胞自我更新的分化及損失係與正常細胞偶合的認知，分化療法被認為是對於AML治療一種引人注意的方法。用全反維他命A酸治療

急性前髓細胞性白血病（佔所有AML的10至15%）係用於分化療法的範例。維他命A酸靶向由t(15,17)染色體易位所編碼之前髓細胞性白血病(promyelocytic leukemia, PML)蛋白-維他命A酸受體α(retinoic acid receptor-α, RAR-α)融合蛋白。靶向PML-RAR特異性地解除融合蛋白誘導的轉錄介導分化阻滯，並且用單一試劑ATRA進行之早期臨床試驗證實所有治療的患者均可完全血液緩解（McCulloch D等人，Onco Targets Ther 2017；10: 1585-1601；Nowak D等人，Blood 113: 3655，2009）。

【0004】 雖然分化療法係成功的，但其僅適用於小群體的AML患者。研究工作旨在識別額外分化誘導劑，但取得的成功有限。近來二氫乳清酸脫氫酶(DHODH)作為表型篩選中潛在更廣泛適用的分化目標，旨在識別克服表現同源盒蛋白質HoxA9之初代小鼠骨髓細胞的成熟之阻斷的小分子。此蛋白質係涉及平衡幹細胞維持/分化之關鍵轉錄因子，並且通常在造血前驅細胞中表現，以及在誘導分化時下調，並且已發現其在AML中廣泛過度表現（Sykes等人，Cell 167: 171，2016）。

【0005】 DHODH係一種位於內粒線體膜中之黃素單核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)黃素蛋白，其催化二氫乳清酸氧化成乳清酸鹽(orotate)，為從頭進行嘧啶生物合成路徑的第四步。對於減少的核苷酸合成的DHOGlood導致嘧啶合成的重要前驅物,還有醣蛋白及醣生物合成（Reis RAG等人，Archives Biochem Biophysics 632: 175，2017；Vyas VK等人，Mini Rev Med Chem 11: 1039，2011）。DHODH係一種用於治療自體免疫疾病的有效標靶，其係具有FDA批准的小分子DHODH抑制劑來氟米特(leflunomide)及特氟米特(teriflunomide)，分別用於類風濕性關節炎及多發性硬化症（Lolli ML等人，Recent patents on Anti-Cancer Drug Discovery 13: 86，2018）。

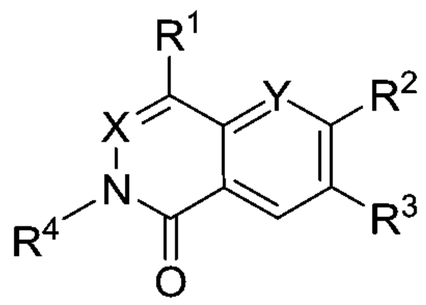
【0006】　自從Sykes等人首次觀察以來，證實DHODH抑制可在體外驅動AML分化，如藉由分化標記CD11b及CD14上調所證明，並導致劑量依賴性抗白血病作用、白血病幹細胞減少及體內存活延長，還出現額外證據證實小分子DHODH抑制劑介導對AML細胞的抗增殖活性，並伴隨有細胞週期停滯、CD11b及CD14上調、以及誘導凋亡（Wu D等人Haematologica 103: 1472, 2018; Sainas等人，J Med Chem 61: 6034, 2018; Cao L等人，Mol Cancer Ther，10月23日印刷前之電子刊物）。再者，臨床前實體腫瘤體外及體內模型證實DHODH抑制的有效性，且DHODH經識別為對PTEN及KRAS突變體實體腫瘤有合成致死性（Pharmacology and Therapeutics，2018年10月19日之電子刊物；Mathur D等人，Cancer Discovery 7: 1，2017；Cell Chemical Biology 25: 1, 2018）。

【0007】　因此，仍然需要DHODH抑制劑，其為患有癌症及/或發炎性及免疫疾病之患者提供治療益處。

【發明內容】

【0008】　本發明之實施例係關於化合物、含有其等之醫藥組成物、製造及純化其等的方法、使用其等作為DHODH酶活性之抑制劑的方法、及將其等用於治療患有或經診斷有諸如自體免疫或發炎性病症之疾病、病症、或醫療病況，或諸如癌症之疾病的對象的方法。本發明之DHODH抑制劑可為患有癌症及/或發炎性及免疫疾病的患者提供治療益處。

【0009】　本發明之實施例係式(I)化合物，



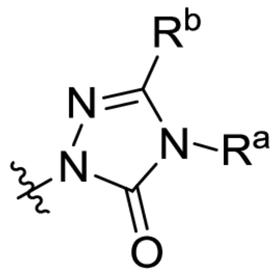
(I)

其中

X係CH或N；

Y係CH或N；

R^1係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-6}鹵烷基；C_{2-6}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經C_{1-6}烷基取代之C_{3-6}環烷基；及苯基；

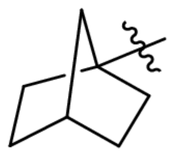
R^2係  ；其中

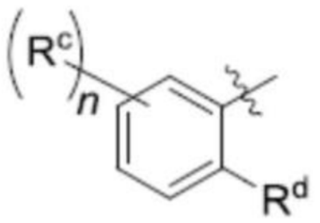
R^a係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、及C_{3-6}環烷基；

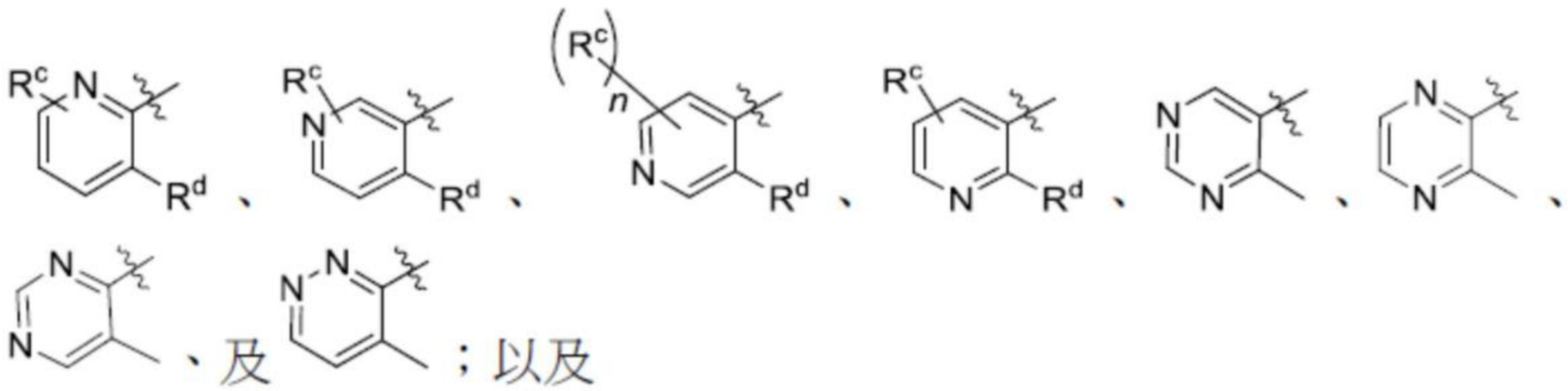
R^b係C_{1-6}烷基或經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、鹵基、CN、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}鹵烷基、及OC_{3-6}環烷基；

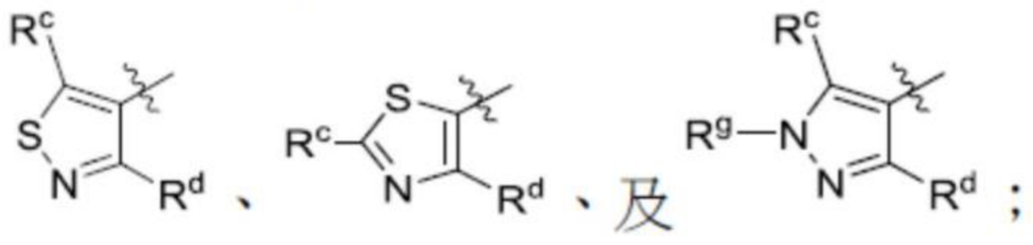
R^3係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及OCH_3；

R^4係選自由下列所組成之群組：

(a) C_{1-6}烷基；經一或二個OCH_3取代之C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；經CH_3或OCH_3取代之C_{3-6}環烷基；CH_2-C_{3-6}環烷基；及  ；

(b)  ；

(c)  、及；以及

(d)  ；

其中

各 R^c 係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；及 OC_{1-6}烷基；

R^d 係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}鹵烷基：OH、及 OCH_3；CN；及 OC_{1-6}烷基；

R^g 係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；及

n 係 1 或 2；

或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物。

【0010】　本發明進一步提供使用式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，來治療或緩解對象（包括哺乳動物及/或人類）中之疾病、症候群、病況、或病症的方法，其中該疾病、症候群、病況、或病症受到DHODH酶活性抑制之影響，包括但不限於癌症及/或發炎性或免疫疾病。

【0011】　本發明之額外實施例、特性及優點將由以下實施方式及透過本發明之實施而顯見。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0012】　本申請案主張2019年4月17日申請之美國臨時專利申請案第62/835,113號之優先權，該案以引用方式並為了所有目的全文併入本文中。

【0013】　除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者所通常理解者相同意義。如本說明書及所附申請專利範圍中所使用，除非有相反說明，否則下列用語具有所指示的含義以便理解本發明。

【0014】　單數形式「一(a/an)」及「該(the)」涵蓋複數參考物，除非上下文另有明確指示。

【0015】　在提及取代基時，用語「獨立地(independently)」係指其中當可能有超過一個取代基時，該等取代基彼此可為相同或不同的情況。

【0016】　用語「經取代(substituted)」係指該指定基團或部分帶有一或多個取代基。用語「未經取代(unsubstituted)」係指該指定基團不帶有取代基。用語「可選地經取代(optionally substituted)」係指該指定基團未經取代或經一或多個取代基取代。當用語「經取代(substituted)」係用來描述結構性系統時，該取代應發生在該系統上任何價數允許的位置。

【0017】　除非特別合於特定之使用情況，否則用語「烷基(alkyl)」係指在鏈中具有1至8個碳原子的直鏈或支鏈烷基。烷基之實例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基(tBu)、戊基、異戊基、三級戊基、己基、異己基，以及鑑於所屬技術領域中之通常知識及本文所提供之教示會被認為與上述實例中之任一者均等的基團。「C_{1-6}烷基」係指在鏈中具有1至6個碳原子的直鏈或支鏈烷基。「C_{1-4}烷基」係指在鏈中具有1至4個碳原子的直鏈或支鏈烷基。

【0018】　用語「烯基(alkenyl)」包括類似於上述烷基之長度及可能取代的不飽和脂族基團，但其含有至少一個雙鍵。例如，用語「烯基」包括直鏈烯

基（例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等）。用語烯基進一步包括其包括置換烴主鏈之一或多個碳的氧、氮、硫、或磷原子的烯基。在某些實施例中，直鏈或支鏈烯基在其主鏈中具有6或更少個碳原子（例如對於直鏈係C_{2-6}，對於支鏈係C_{3-6}）。

【0019】　用語「環烷基(cycloalkyl)」係指每個碳環具有3至12個碳原子之飽和或部分飽和的單環、稠合多環、或螺多環碳環。「C_{3-6}環烷基」係指每個碳環具有3至6個環原子之碳環。環烷基之例示實例包括下列實體（呈適當鍵結部份形式）：


及

。

【0020】　用語「鹵素(halogen)」或「鹵基(halo)」代表氯、氟、溴、或碘。

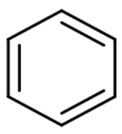
【0021】　用語「氰基(cyano)」係指基團CN。

【0022】　用語「鹵烷基(haloalkyl)」係指在鏈中具有1至6個碳原子且可選地用鹵素取代氫的直鏈或支鏈烷基。本文中所使用之用語「C_{1-6}鹵烷基」係指在鏈中具有1至6個碳原子且可選地用鹵素取代氫的直鏈或支鏈烷基。本文中所使用之用語「C_{1-4}鹵烷基」係指在鏈中具有1至4個碳原子且可選地用鹵素取代氫的直鏈或支鏈烷基。「鹵烷基」之實例包括三氟甲基(CF_3)、二氟甲基(CF_2H)、單氟甲基(CH_2F)、五氟乙基(CF_2CF_3)、四氟乙基($CHFCF_3$)、單氟乙基(CH_2CH_2F)、三氟乙基(CH_2CF_3)、四氟三氟甲基乙基($CF(CF_3)_2$)、及鑑於所屬技術領域中之通常知識及本文所提供之教示會被認為與前述實例中之任一者均等的基團。

【0023】　用語「鹵烯基(haloalkenyl)」包括類似於上述烷基之長度及可能取代的不飽和脂族基團，但在鏈中含有至少一個雙鍵且具有1至6個碳原子而可選地用鹵素取代氫。

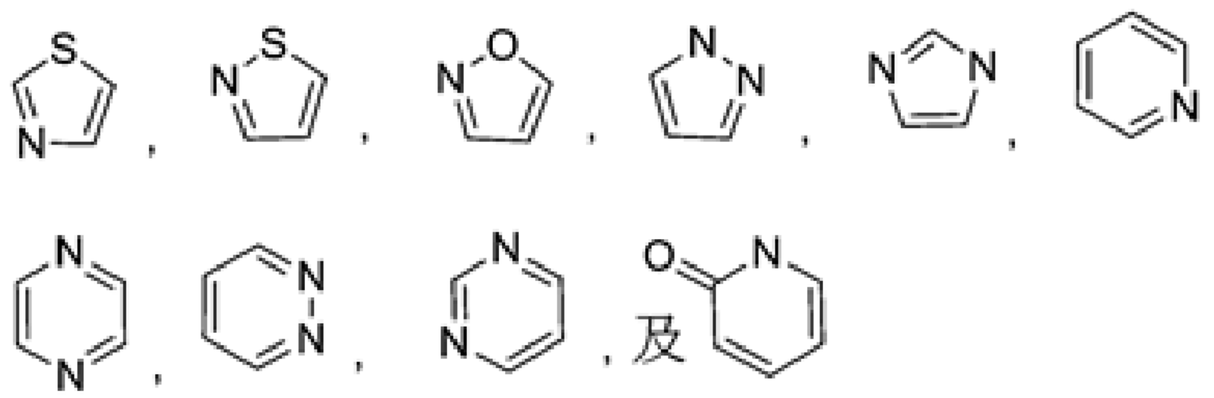
【0024】　用語「芳基(aryl)」係指每個環具有6個原子之單環、芳族碳環（碳環係所有環原子皆為碳之環結構）。（芳基中之碳原子係sp2混成。）

【0025】　用語「苯基(phenyl)」表示下列部份：



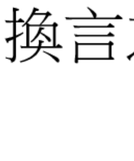
。

【0026】　用語「雜芳基(heteroaryl)」係指每雜環具有3至9個環原子之單環或稠合雙環雜環（具有選自碳原子及至多四個選自氮、氧、及硫之雜原子之環原子的環結構）。雜芳基之例示實例包括下列實體（呈適當鍵結部份形式）：



。

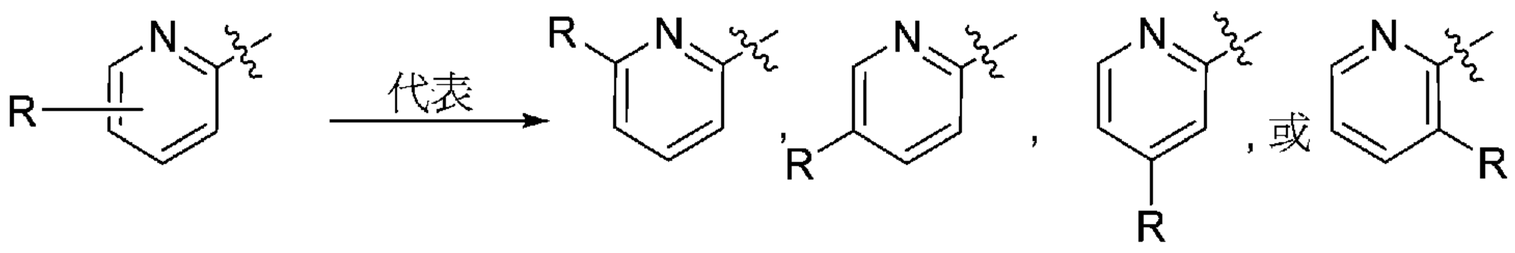
【0027】　用語「苯基(phenyl)」表示下列部份：



。

【0028】　所屬技術領域中具有通常知識者將認知到，在以上列示或繪示之環烷基、雜芳基、及芳基之物種並非詳盡無遺，且亦可選擇在這些定義用語範疇內之額外物種。

【0029】　用語「可變附接點(variable point of attachment)」意指容許基團附接結構中多於一個替代位置。該附接將一律置換環原子中之一者上的氫原子。換言之，鍵結之所有排列係以單一圖式來代表，如以下圖解中所示。



【0030】　所屬技術領域中具有通常知識者將認知到，針對給定之環如果超過一個此取代基存在，則各取代基之鍵結係獨立於所有其他者。以上所列示或所繪示之基團並非詳盡無遺。

【0031】　如本文中所用者，除非另有說明，否則用語「或(or)」意指「及/或(and/or)」。

【0032】　如本文中所使用，用語「包括(including)」、「含有(containing)」、及「包含(comprising)」係以其開放的、非限制性的意義使用。

【0033】　如本文中所使用，用語「組成物(composition)」意欲涵蓋包含特定量之特定成分的產物，以及任何由特定成分以特定量組合所直接或間接形成之產品。

【0034】　如本文中所使用，用語「治療(treating或treating)」任何疾病、病況、症候群或病症在一實施例中係指改善該疾病、病況、症候群或病症（即減緩或阻止或減少該疾病或其至少一種臨床症狀的發展）。在另一實施例中，「治療(treat/treating/treatment)」係指減輕或緩解與該疾病、病況、症候群或病症相關或由該疾病、病況、症候群或病症引起的至少一生理參數或生化參數，包括那些可能無法由患者辨別者。在一進一步的實施例中，「治療」係指在身體上（例如可識別症狀的穩定）、生理上（例如身體參數的穩定）、或在上述兩者上調節疾病、病況、症候群或病症。在又另一實施例中，「治療」係指預防或延緩疾病、病況、症候群或病症的發生或發展或進展。

【0035】　用語「對象(subject)」及「患者(patient)」在本文中可互換使用且可指動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類。

【0036】　如本文中所使用，用語活性化合物、藥劑及活性成分可互換使用，以指稱醫藥活性化合物。藥物組成物中之其他成分（諸如載劑、稀釋劑或賦形劑）可係實質上或完全醫藥惰性。醫藥組成物（在本文中亦稱為組成物或配方）可包含與一或多種載劑及/或一或多種賦形劑及/或一或多種稀釋劑組合的活性成分。

【0037】　用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」（在本文中與「有效量(effective amount)」互換使用）係指能在組織系統、動物、或人類中引發生物或醫學反應（例如，之活性化合物或藥劑，諸如本發明之化合物）的量，該反應由研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求，包括降低或抑制酶或蛋白質活性、或改善症狀、減輕病況、減緩或延遲疾病進展、或預防疾病。換言之，用語治療有效量可指當投予至特定對象時，藉由抑制、減輕或治癒對象的疾病、病況、症候群或病症，或藉由疾病預防性抑制、預防或延緩疾病、病況、症候群或病症、或其（多個）症狀的發生。治療有效量可係某種程度上緩解對象之疾病、病況、症候群、或病症之一或多個症狀的量；及/或使與該疾病、病況、症候群或病症相關或由該疾病、病況、症候群或病症引起的一或多個生理或生化參數部分地或完全地恢復正常；及/或降低疾病、病況、症候群或病症、或其（多個）症狀發生的可能性。

【0038】　「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」意指可用於製備通常為安全、無毒性且無生物上或其他非所欲之醫藥組成物，且包括對於獸醫學用途以及人類醫藥用途是可接受的。

【0039】　「醫藥上可接受的鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係意欲意指無毒、具生物可耐受性、或其他生物學上適合用於投予至對象之由式(I)（以及式(IA)、(IB)、及(IC)之化合物）表示的化合物之酸或鹼的鹽。大致上參見S.M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts」，J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19，以

及*Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use,* Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002。醫藥上可接受之鹽的實例係藥理上有效且適合用於與病患組織接觸而不會有過度毒性、刺激性、或過敏性反應者。

【0040】　醫藥上可接受的鹽之非限制性實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸酯、甲酸酯、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、栓酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸、己炔-1,6-二酸、苯甲酸、氯苯甲酸、苯甲酸甲酯、二硝基苯甲酸、羥苯甲酸、甲氧苯甲酸、苯二甲酸鹽、磺酸鹽、茬磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸、苯丁酸、檸檬酸、乳酸、γ-羥丁酸鹽、甘醇酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、及杏仁酸鹽。

【0041】　用語溶劑合物包含式(I)之化合物能夠形成的溶劑加成形式及其鹽。此等溶劑加成形式之實例係例如水合物、醇化物、及類似物。

【0042】　式(I)化合物可能擁有一足夠酸性的基團、一足夠鹼性的基團、或兩種類型之官能基，並因此可與許多的無機或有機鹼類以及無機及有機酸類反應而形成一種藥學上可接受的鹽。

【0043】　式(I)化合物可含有至少一種鹼性的氮，因此可藉由所屬技術領域中可得之任何合適的方法來製備所欲之醫藥上可接受的鹽，例如，用下列者處理游離鹼：無機酸（諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、硝酸、硼酸、磷酸、及類似者）、或有機酸（諸如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、羥乙基磺酸、琥珀酸、戊酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、油酸、棕櫚酸、月桂酸）、哌

喃糖苷酸（諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸）、α羥酸（諸如苦杏仁酸、檸檬酸、或酒石酸）、胺基酸（諸如天冬胺酸或麩胺酸）、芳香酸（諸如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸、或肉桂酸）、磺酸（諸如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸）、任何相容的酸混合物（諸如本文中提供作為實例者）、及被視為均等物之任何其他酸及其混合物。

【0044】　式(I)化合物可含有羧酸部分，所欲的醫藥上可接受的鹽可藉由任何合適的方法製備，例如，用下列處理游離酸：無機或有機鹼，諸如胺（一級、二級、或三級）、鹼金屬氫氧化物、鹼土金屬氫氧化物、任何相容的鹼混合物（諸如本文中提供作為實例者）、以及根據所屬技術領域中具有通常知識被視為均等物或可接受的替代品之任何其他鹼及其混合物。合適鹽的說明性實例包括衍生自胺基酸（諸如甘胺酸及離胺酸）、氨、碳酸鹽、碳酸氫鹽、一級胺、二級胺、及三級胺、以及環胺（諸如苄胺、吡咯啶、哌啶、嗎啉、哌啡(piperazine)、*N*-甲基-還原葡糖胺、及參(羥甲)胺甲烷(tromethamine)）之有機鹽，以及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁、及鋰的無機鹽。

【0045】　本文中使用的各化合物可就其化學式、化學名稱、縮寫等互換地討論。

【0046】　在本文中給定之任何式係意欲代表具有由該結構式以及某些變異或形式所繪示之結構的化合物。特定而言，在本文中給定之任何式的化合物可具有不對稱中心，且因此以不同的鏡像異構物形式存在。通式化合物之所有光學異構物與立體異構物，以及其混合物，皆被認定為屬於該式之範疇內。本發明之化合物可具有一或多個不對稱中心；該等化合物可因此經生產為個別的(*R*)或(*S*)立體異構物或為彼等之混合物。因此，在本文中給定之任何式係意欲代表外消旋物、其鏡像異構物形式中之一或多者、其非鏡像異構物形式中之一或多者、及其混合物。此外，在本文中給定之任何式也意欲表示此等化合物之

水合物、溶劑合物、及多形體的任一者，以及其混合物，即使未明確列出此等形式。

【0047】　在一立體中心上之用語「R」代表純為如所屬技術中所定義之*R*-組態；同樣地，用語「S」意指該立體中心純為*S*-組態。如本文中所使用，用語「RS」係指存在為一*R*-與*S*-組態之混合的一立體中心。

【0048】　含有一個未繪出立體鍵結符號之立體中心的化合物為2種鏡像異構物之混合物。含有2個皆未繪出立體鍵結符號之立體中心的化合物為4種非鏡像異構物之混合物。具有兩個皆標識為「RS」之立體中心且繪出立體鍵結標誌的化合物係為一具有如所繪出之相對立體化學的2組分混合物。未標示且未繪出立體鍵結符號的立體中心係*R*-與*S*-組態之混合。對於未標示且繪出立體鍵結符號之立體中心，其絕對立體化學係如所繪示者。

【0049】　除非另有說明，本說明書及申請專利範圍中對特定化合物之描述或命名係意欲包括兩種個別的鏡像異構物、及彼等之外消旋混合物或其他混合物。用於判定立體化學及分離立體異構物的方法在本技術領域中為習知。

【0050】　提及本文中的化合物代表提及下列之任一者：(a)該化合物之記載形式，及(b)該化合物在命名時考慮該化合物所在介質中之任何形式。例如，本文中提及化合物諸如R-COOH時，涵蓋提及：例如，R-COOH(s)、R-COOH(sol)、及R-COO-(sol)中之任一者。在此實例中，R-COOH(s)係指固體化合物，因為其可例如呈錠劑或一些其他固體醫藥組成物或製劑；R-COOH(sol)係指該化合物在溶劑中的未解離形式；而R-COO-(sol)係指該化合物在溶劑中的解離形式，例如該化合物在水性環境中的解離形式，無論該解離形式係衍生自R-COOH、其鹽類、或在所思及介質中解離後會產生R-COO-的任何其他實體。在另一實例中，諸如「使實體暴露於式R-COOH之化合物(exposing an entity to compound of formula R-COOH)」的表達方式係指使該實體暴露於存在於介質中

的化合物R-COOH之（多個）形式，其中該介質係暴露發生之所在。在又另一實例中，如「將實體與式R-COOH之化合物反應(reacting an entity with a compound of formula R-COOH)」這樣的表示係指，將(a)存在於該反應發生所在之介質中的呈化學相關形式之該實體與(b)存在於該反應發生所在之介質中的呈化學相關形式之化合物R-COOH反應。就此而言，如果該實體係例如在水性環境中，應理解的是該化合物R-COOH係存在該相同介質中，且因此該實體正在被暴露於諸如R-COOH(aq)及/或R-COO-(aq)之物種，其中下標「(aq)」代表根據化學及生化上習知的「水性(aqueous)」之意義。在這些命名實例中選用羧酸官能基；然而，此選擇並無限制之意，只是一種例示說明。應理解的是類似的實例可用其他官能基提供，包括但不限於羥基、鹼性氮成員（諸如在胺中者）、及任何其他根據已知方式在含有該化合物之介質中進行交互作用或轉變之基團。該等交互作用及轉變包括但不限於：解離、締合作用、互變異構現象、溶劑分解（包括水解）、溶劑合作用(solvation)（包括水合作用）、質子化作用、及去質子化作用。由於在給定介質中的這些交互作用及轉變係為任何所屬技術領域中具有通常知識者所習知，故本文未就此點提供更進一步的實例。

【0051】　本文中給定的任何式(formula)也意欲表示化合物之未經標記形式以及經同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有本文給定之式所述的結構，除了一或多個原子係由具有選定原子質量或質量數的原子以富集形式置換。可以超過天然豐度之形式結合至本發明化合物中的同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯、及碘的同位素，分別諸如^{2}H（或化學符號D）、^{3}H（或化學符號T）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、及^{125}I。此等經同位素標記的化合物可用於代謝研究（較佳的是用^{14}C）、反應動力學研究（利用例如^{2}H或^{3}H）、偵測或造影技術（諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子放射電腦斷層攝影(SPECT)）包括藥物或受質組織分布檢定

法、或用於患者之放射性治療。尤其，經^{18}F或^{11}C標記的化合物可能特別適用於PET或SPECT研究。此外，以諸如氘（即^{2}H或D）之較重同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。本發明之經同位素標記之化合物大致上可藉由進行下述方案或實例及製備方法中所揭示之程序，並以容易取得的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0052】　用語C_{n-m}烷基係指直鏈或支鏈脂族鏈，並且鏈中碳員之數目N滿足$n \leq N \leq m$，且$m > n$。

【0053】　當將相同複數個取代基指派給各種基團時，對此等基團之各者的特定個別取代基指派係意欲相對於對其餘基團之特定個別取代基指派來獨立地作出。作為說明而非作為限制，如果基團Q及R之各者可係H或F，則針對Q之H或F選擇係獨立於針對R之H或F選擇來作出，所以針對Q之指派選擇不會決定或影響針對R之指派選擇，反之亦然，除非另有明確指示。在此方面的說明性請求陳述將會讀為「Q及R之各者獨立地係H或F」，或者「Q及R之各者係獨立地選自由H及F所組成之群組」。

【0054】　在另一實例中，本文藉由提及已知會形成兩性離子之化合物而涵蓋兩性離子化合物，即使該化合物並未被明確地命名為其兩性離子形式。用語如「兩性離子(zwitterion)」及其同義字「兩性離子化合物(zwitterionic compound)」為IUPAC認可之標準命名，其係眾所周知且為科學名稱定義標準集的一部分。關於此點，該名稱兩性離子係在分子實體字典Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI)中被指派為名稱編號CHEBI:27369。如一般所熟知，兩性離子或兩性離子化合物係中性化合物，其具有相反符號之形式單位電荷。有些時候該些化合物係由用語「內鹽(inner salt)」指稱。其他來源稱該些化合物為「雙極離子(dipolar ion)」，儘管仍有其他來源認為後者用語是一種誤稱。舉

具體實例來說，胺基乙酸（胺基酸甘胺酸）具有式H_2NCH_2COOH，且其以兩性離子$^{+}H_3NCH_2COO^{-}$之形式存在於一些介質（本例為中性介質）中。所屬技術領域中具有通常知識者無論如何都將能理解，該些用語：兩性離子、兩性離子化合物、內鹽及雙極離子之所被習知且公認的意義皆被包含在本發明之範疇內。由於並不需要列舉所屬技術領域中具有通常知識者將認可之各個及每個實施例，因此本文中未明確給定與本發明之化合物有關之兩性離子化合物的結構。然而，它們為本發明之實施例的一部分。由於在給定介質中導致給定化合物之各種形式的交互作用及轉變，係為任何所屬技術領域中具有通常知識者所習知，故本文未就此點提供更進一步的實例。

【0055】　當提及任何本文所給出之式時，從列出的可能物種中針對指定變數選擇特定部份(moiety)並非意欲為別處出現的該變數界定相同的物種選擇。換句話說，當一變數出現超過一次時，除非特別指明，否則從指定清單所做出的物種選擇與式中它處之該相同變數的物種選擇無關。

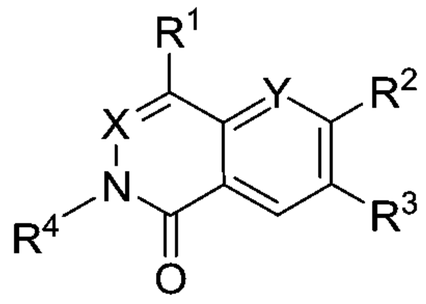
【0056】　舉第一個實例說明取代基用語，倘若取代基$S^1_{實例}$係S_1及S_2中之一者，且取代基$S^2_{實例}$係S_3及S_4中之一者，則這些指派(assignment)係指根據以下選擇給定之本發明之實施例：$S^1_{實例}$係S_1且$S^2_{實例}$係S_3；$S^1_{實例}$係S_1且$S^2_{實例}$係S_4；$S^1_{實例}$係S_2且$S^2_{實例}$係S_3；$S^1_{實例}$係S_2且$S^2_{實例}$係S_4；及該等選擇之各者的均等物。為簡明起見，本文因此使用較短之用語「$S^1_{實例}$係S_1及S_2中之一者，且$S^2_{實例}$係S_3及S_4中之一者」，但並非作為限制。前述以通用用語陳述之關於取代基用語的第一個實例，旨在說明本文所述之各種取代基指派。

【0057】　此外，當給定任何成員或取代基超過一種指派時，本發明的實施例包含可自所列指派中產生且經獨立地採用之各種群組、及其均等物。舉第二個實例說明取代基用語，倘若在本文中描述取代基$S_{實例}$係S_1、S_2、及S_3中之一者，此表列係指下列之本發明實施例：$S_{實例}$係S_1；$S_{實例}$係S_2；$S_{實例}$係S_3；$S_{實例}$係S_1

及S_2中之一者；$S_{實例}$係S_1及S_3中之一者；$S_{實例}$係S_2及S_3中之一者；$S_{實例}$係S_1、S_2及S_3中之一者；及$S_{實例}$係這些選擇之各者的任何均等物。為簡明起見，本文因此使用較短之用語「$S_{實例}$係S_1、S_2、及S_3中之一者」，但並非作為限制。前述以通用用語陳述之關於取代基用語的第二個實例，旨在說明本文所述之各種取代基指派。

【0058】　當命名「C_{i-j}」（其中j > i）應用於本文中的一類取代基時，係意欲指碳員數目（從i至j，包括i及j）之各者及所有者皆獨立地實現的本發明實施例。舉實例而言，用語C_1-C_3係獨立地指具有一個碳員(C_1)的實施例、具有兩個碳員(C_2)的實施例、及具有三個碳員(C_3)的實施例。

【0059】　本發明之第一實施例（在本文中亦稱為實施例#1）包括式(I)之化合物，



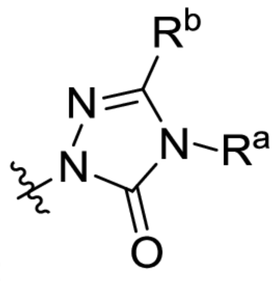
(I)

其中

X係CH或N；

Y係CH或N；

R^1係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的一個取代基取代之C_{1-6}烷基：OH、及OCH_3；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的一個取代基取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；C_{2-6}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經一個C_{1-6}烷基取代基取代之C_{3-6}環烷基；及苯基；

R^2係  ；其中

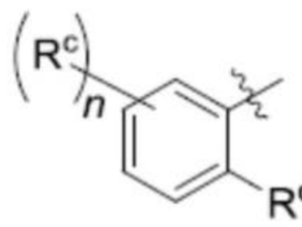
R^a係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、及C_{3-6}環烷基；

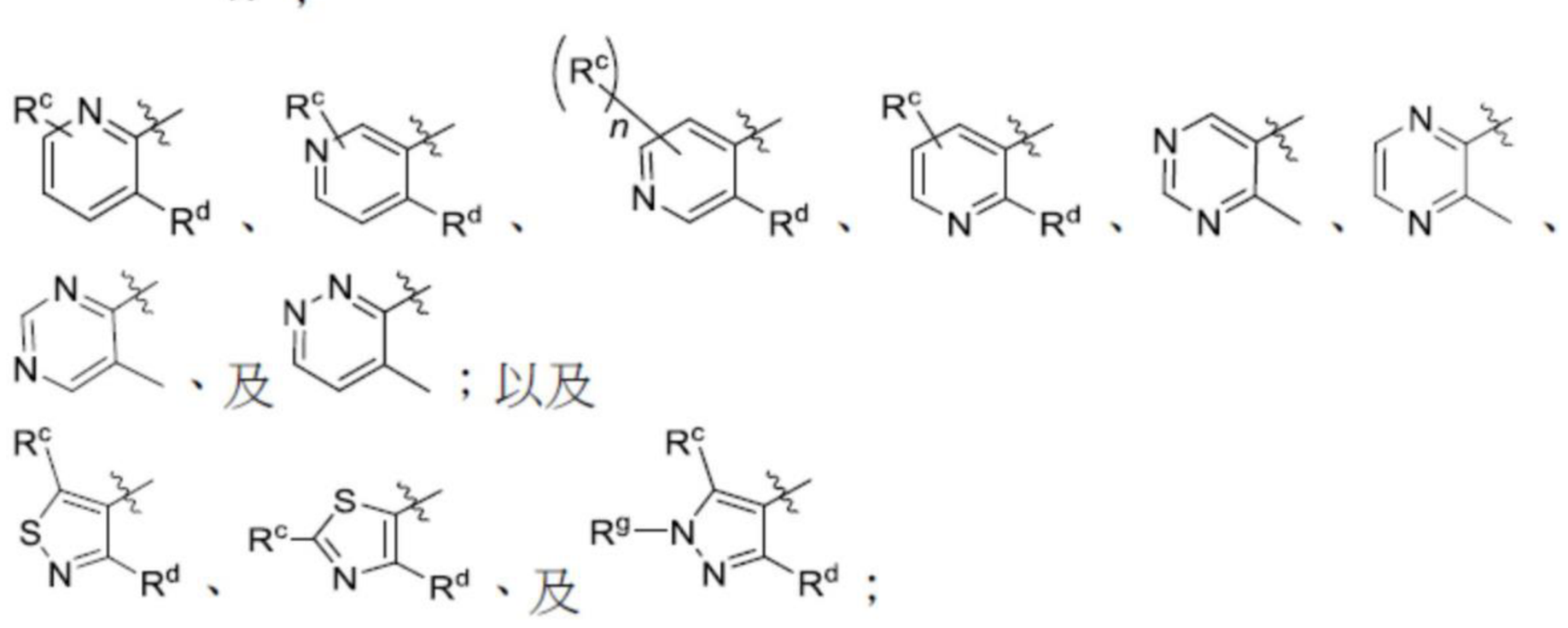
R^b係C_{1-6}烷基或經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、鹵基、CN、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}鹵烷基、及OC_{3-6}環烷基；

R^3係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及OCH_3；

R^4係選自由下列所組成之群組：

(a) C_{1-6}烷基；經一或二個OCH_3取代之C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；經CH_3或OCH_3取代之C_{3-6}環烷基；CH_2-C_{3-6}環烷基；及  ；

(b)  ；

(c)  ；以及

(d) ；

其中

各R^c係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；及OC_{1-6}烷基；

R^d係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；CN；及OC_{1-6}烷基；

R^g係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；及

*n*係1或2；

或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物。

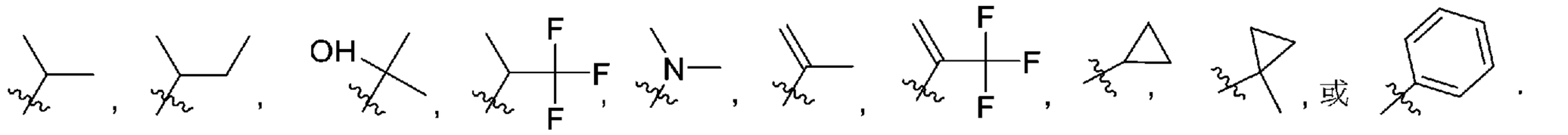
【0060】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中X係CH。

【0061】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中X係N。

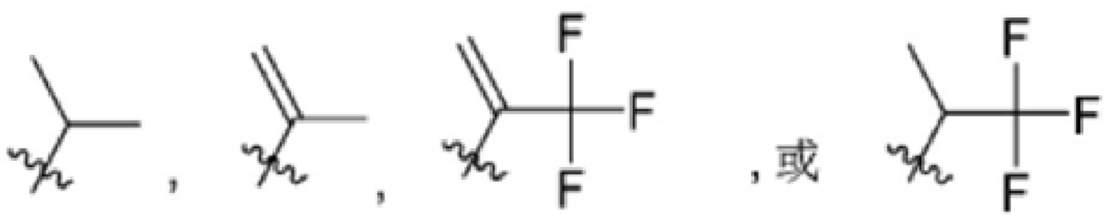
【0062】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中Y係CH。

【0063】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中Y係N。

【0064】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^1係C_{1-4}烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-4}烷基；C_{2-4}烯基；C_{1-4}鹵烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-4}鹵烷基；C_{2-4}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；環丙基；經C_{1-4}烷基取代之環丙基；或苯基。

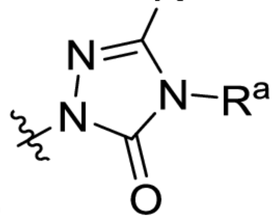
【0065】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^1係CH_3、CH_2CH_3、 

【0066】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^1係



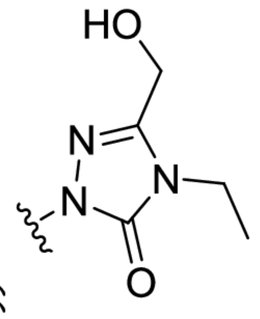
。

【0067】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中

R^2係  ；

其中R^b係經OH、鹵基、CN、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}鹵烷基、或OC_{3-6}環烷基取代之C_{1-4}烷基；及

R^a係C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或C_{3-6}環烷基。

【0068】　本發明之一額外實施例係式(I)化合物，其中R^2係  。

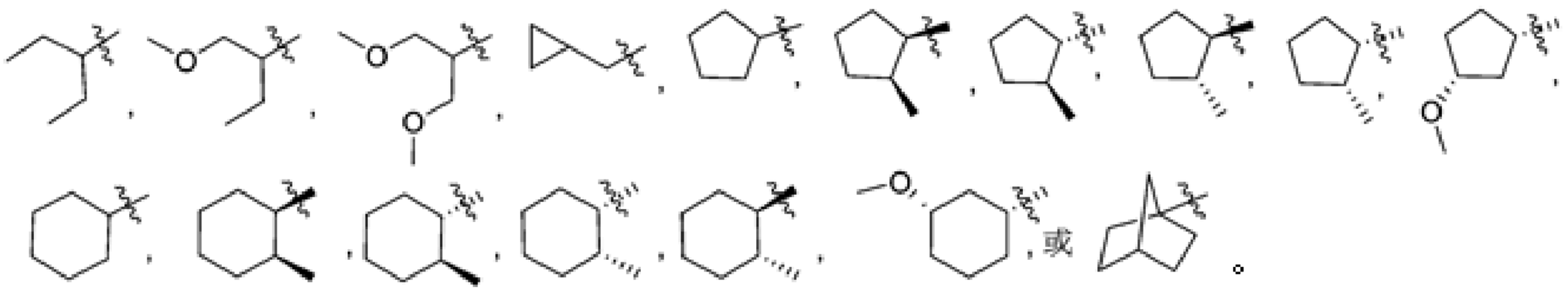
【0069】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^3係H。

【0070】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^3係F。

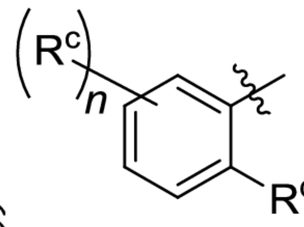
【0071】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^3係CH_3。

【0072】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^3係OCH_3。

【0073】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^4係



【0074】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中

R^4係  ；

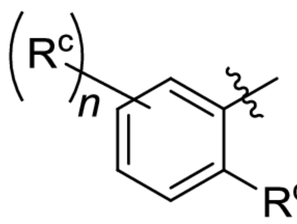
其中

各R^c係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-4}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-4}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-4}鹵烷基：OH、及OCH_3；及NO_2；

R^d係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3、或OCF_3取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-4}鹵烷基；或OC_{1-4}烷基；CN；及OC_{1-6}烷基；及

*n*係1或2。

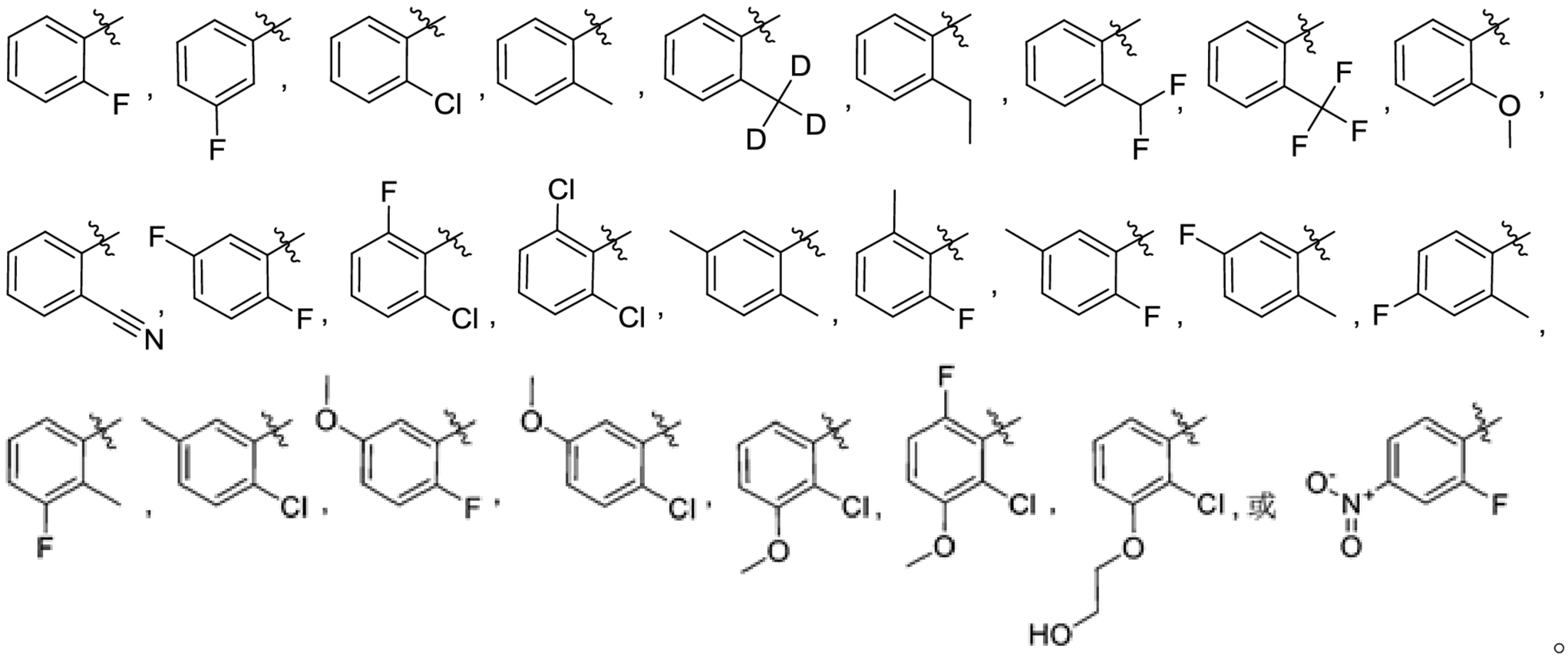
【0075】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中

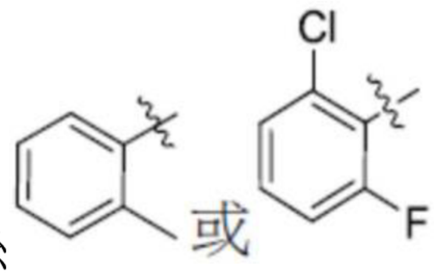
R^4係  ；

各R^c係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、NO_2、O-CH_2CH_2OH、及OC_{1-4}烷基；

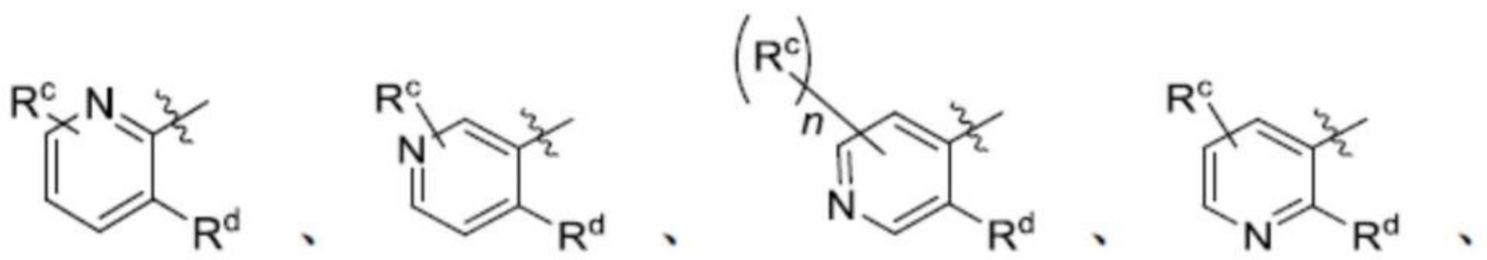
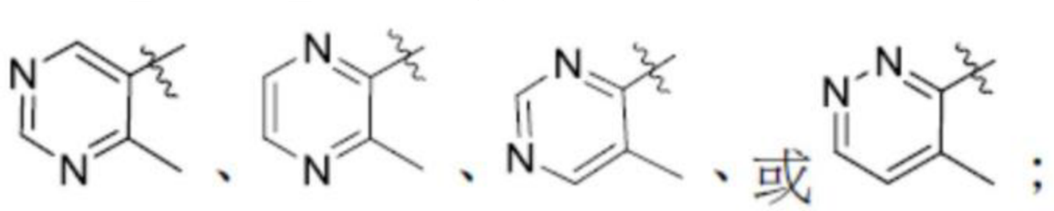
R^d係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、C_{1-4}烷基、CN、及OC_{1-6}烷基；及

*n*係1或2。

【0076】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^4係  。

【0077】　本發明之一額外實施例係，其中R^4係  或。

【0078】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中

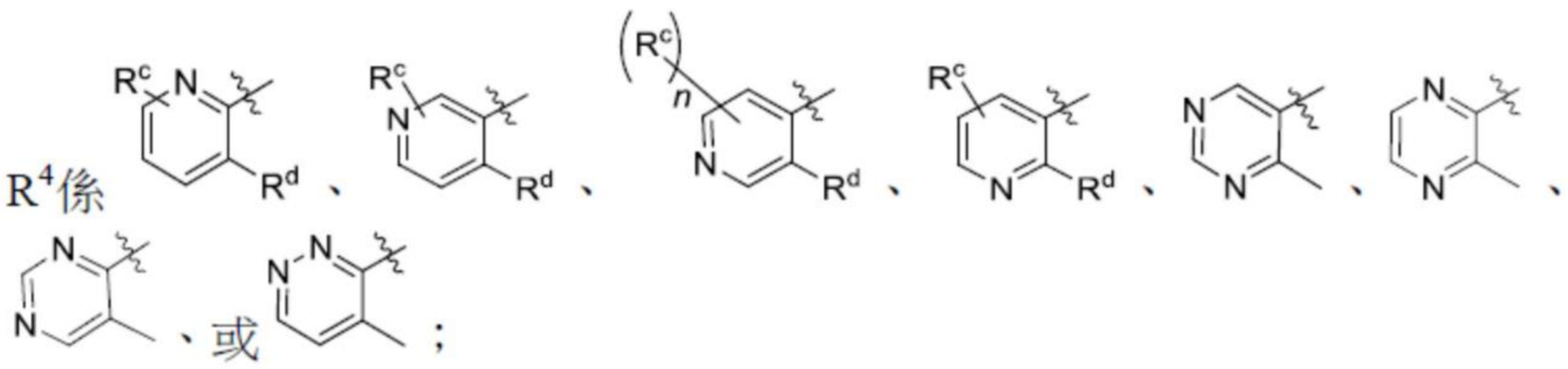
【0079】　R^4係  、  ；

其中

各R^c係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-4}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-4}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-4}鹵烷基：OH、及OCH_3；及

R^d係選自由下列所組成之群組：鹵基；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3、或OCF_3取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-4}鹵烷基；或OC_{1-4}烷基；CN；及OC_{1-6}烷基。

【0080】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中

R^4係  ；

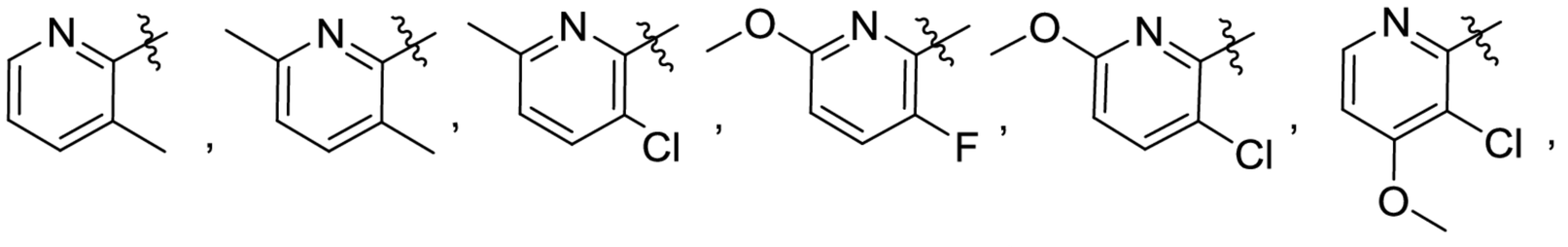
其中

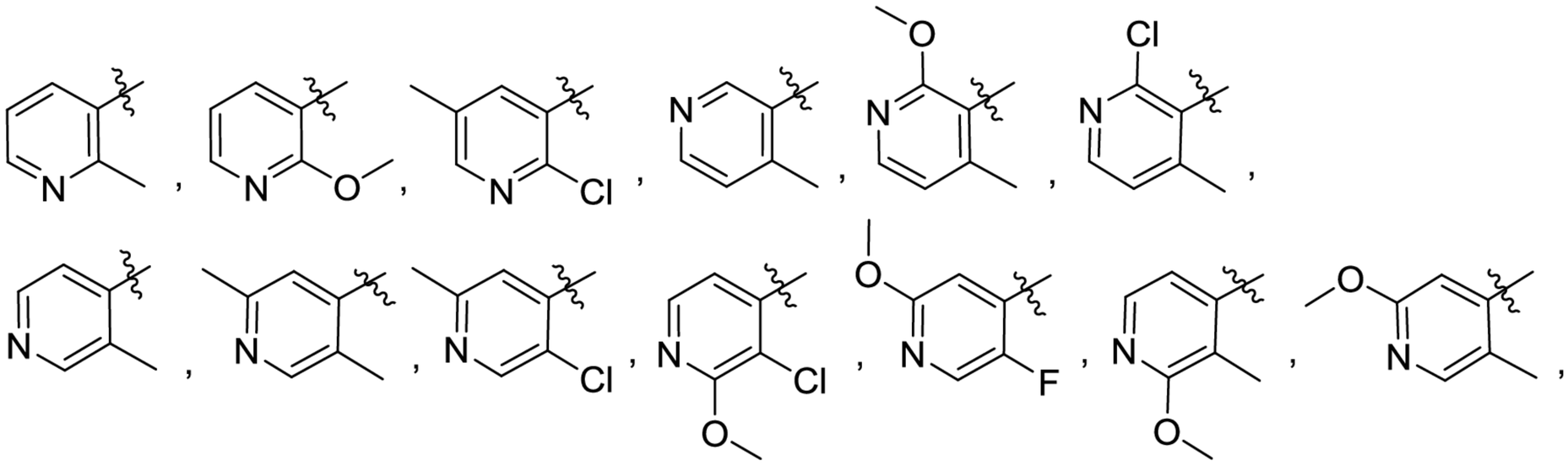
各R^c係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、及OH；

R^d係選自由下列所組成之群組：鹵基、C_{1-4}烷基、及OC_{1-4}烷基；及

*n*係1或2。

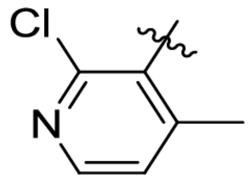
【0081】 本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^4係





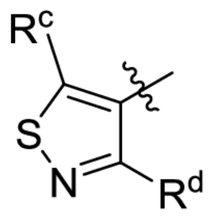
。

【0082】 本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^4係

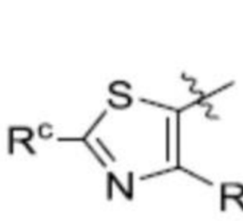


。

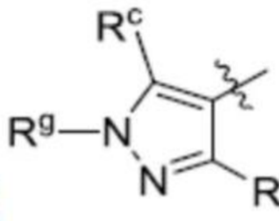
【0083】 本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^4係



、



、或



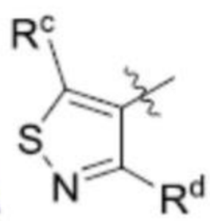
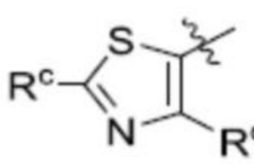
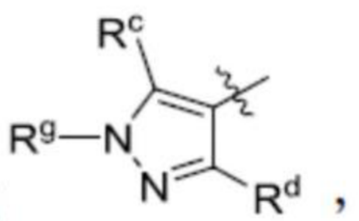
，其中

R^c係H；鹵基；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3、或OCF_3取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-4}鹵烷基；或OC_{1-4}烷基；

R^d係鹵基；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3、或OCF_3取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；或經OH、或OCH_3取代之C_{1-4}鹵烷基；及

R^g係H；C_{1-4}烷基；經OH、OCH_3、SCH_3、或OCF_3取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；或經OH、或OCH_3取代之C_{1-4}鹵烷基。

【0084】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中

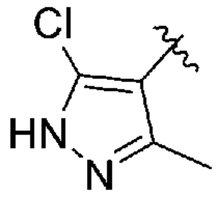
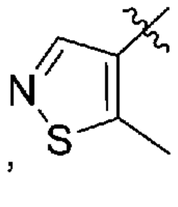
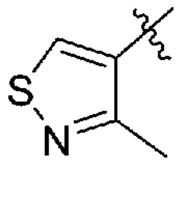
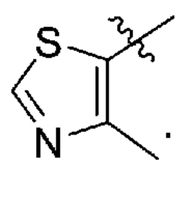
R^4係  、  、或  ，

其中

R^c係H或鹵基；

R^d係C_{1-4}烷基；及

R^g係H。

【0085】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物，其中R^4係  ，  ，  ，或  。

【0086】　本發明之一額外實施例係選自下表1所示之化合物的化合物，以及可選地，其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、及立體異構物中之一或多者：

表 1

實例#	化合物名稱
1	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
2	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
3	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
4	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮；
5	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-

實例#	化合物名稱
	三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
6	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
7	2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；
8	2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
9	2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；
10	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；
11	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
12	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；
13	2-(6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苄腈；
14	2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
15	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；
16	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氟

實例#	化合物名稱
	-4-硝苯基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮；
17	2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；
18	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；
19	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；
20	4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)呔啡-1(2H)-酮；
21	4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；
22	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；
23	2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
24	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；
25	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
26	4-(二甲胺基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；
27	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-

實例#	化合物名稱
	三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；
28	2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；
29	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；
30	2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；
31	2-(5-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
32	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮；
33	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒呻-5(6*H*)-酮；
34	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒呻-5(6*H*)-酮；
35	6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮；
36	6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-啶啶-5(6H)-酮；
37	(S)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮；
38	(R)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-

實例#	化合物名稱
	氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；
39	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基噻唑-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；
40	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；
41	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
42	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
43	2-(2-氯-5-甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
44	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
45	2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
46	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；
47	2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
48	外消旋-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮；
49	2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫

實例#	化合物名稱
	-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
50	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；
51	2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
52	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
53	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔哄-1(2H)-酮；
54	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基呔哄-1(2H)-酮；
55	外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔哄-1(2H)-酮；
56	(*S**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔哄-1(2H)-酮；
57	(*R**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔哄-1(2H)-酮；
58	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；
59	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
60	2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二

實例#	化合物名稱
	氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
61	2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
62	2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
63	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
64	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
65	2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
66	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
67	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
68	2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
69	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
70	2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
71	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-

實例#	化合物名稱
	(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
72	2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
73	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
74	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
75	2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
76	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
77	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
78	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；
79	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；
80	2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
81	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
82	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-

實例#	化合物名稱
	(5-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
83	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
84	2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
85	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
86	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
87	2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
88	外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
89	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙基苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
90	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；
91	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
92	2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
93	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-

實例#	化合物名稱
	異丙基-2-(2-(甲基-d_3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；
94	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；
95	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基苯基)異喹啉-1(2H)-酮；
96	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
97	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡咯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
98	2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
99	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；
100	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嗒咯-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；
101	(S)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
102	(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
103	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；
104	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-

實例#	化合物名稱
	異丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；
105	2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
106	2-(3-氯-2-甲氧吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
107	2-環己基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
108	2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
109	2-環戊基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
110	2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
111	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R,2S)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；
112	2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
113	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；
114	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1*S*,2*R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；
115	2-(環丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三

實例#	化合物名稱
	唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
116	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
117	2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
118	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；
119	外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；
120	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；
121	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；
122	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(戊-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；
123	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；
124	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；
125	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；
126	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-

實例#	化合物名稱
	異丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；
127	外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；
128	2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
129	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；
130	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；
131	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；
132	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；
133	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；
134	2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
135	2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
136	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；
137	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-

實例#	化合物名稱
	異丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；
138	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；
139	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-5-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；
140	6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；
141	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-3-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；及
142	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰-D_3-甲苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。

【0087】　本發明之進一步實施例為選自由下列所組成之群組的化合物：

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

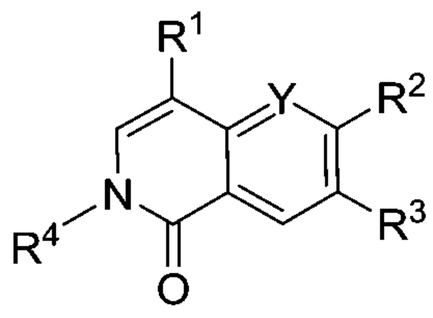
(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；及

2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

以及可選地，其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、及立體異構物中之一或多者。

【0088】　本發明之一額外實施例係具有式(IA)的式(I)之化合物：

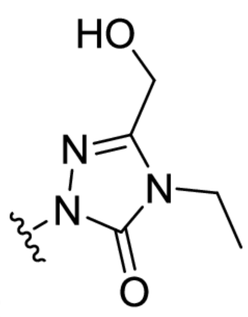


(IA)

其中

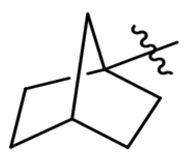
Y係CH或N；

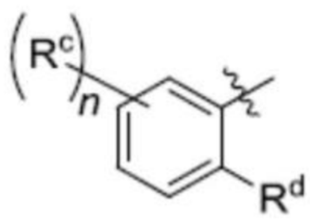
R^1係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-6}鹵烷基；C_{2-6}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經C_{1-6}烷基取代之C_{3-6}環烷基；及苯基；

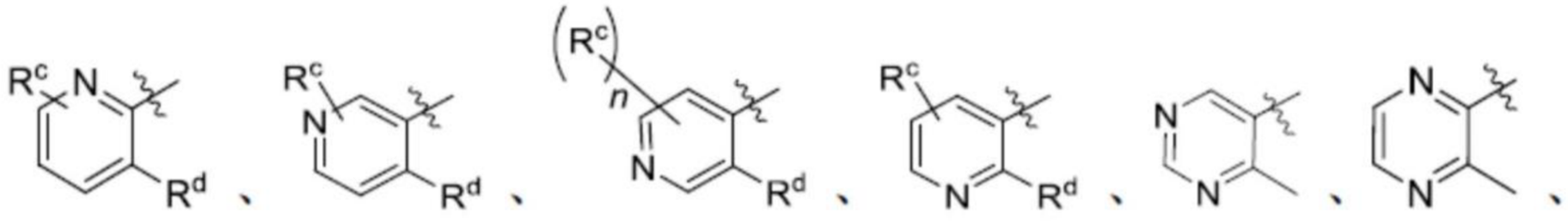
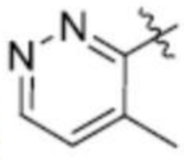
R^2係  ；

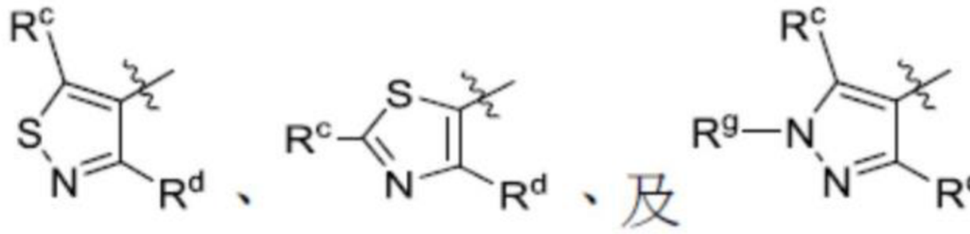
R^3係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及OCH_3；

R^4係選自由下列所組成之群組：

(a) C_{1-6}烷基；經一或二個OCH_3取代之C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；經CH_3或OCH_3取代之C_{3-6}環烷基；CH_2-C_{3-6}環烷基；及  ；

(b)  ；

(c)  、及  ；以及

(d)  ；

其中

各R^c係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；及OC_{1-6}烷基；

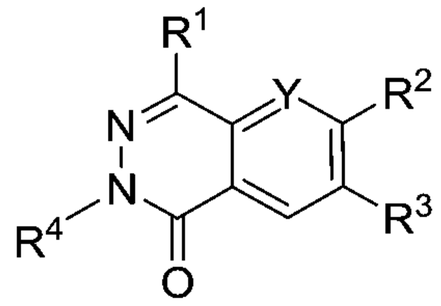
R^d係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；CN；及OC_{1-6}烷基；

R^g係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；及

*n*係1或2；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0089】　本發明之一額外實施例係具有式(IB)的式(I)之化合物：

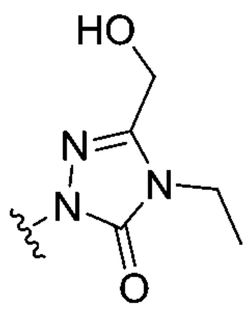


(IB)

其中

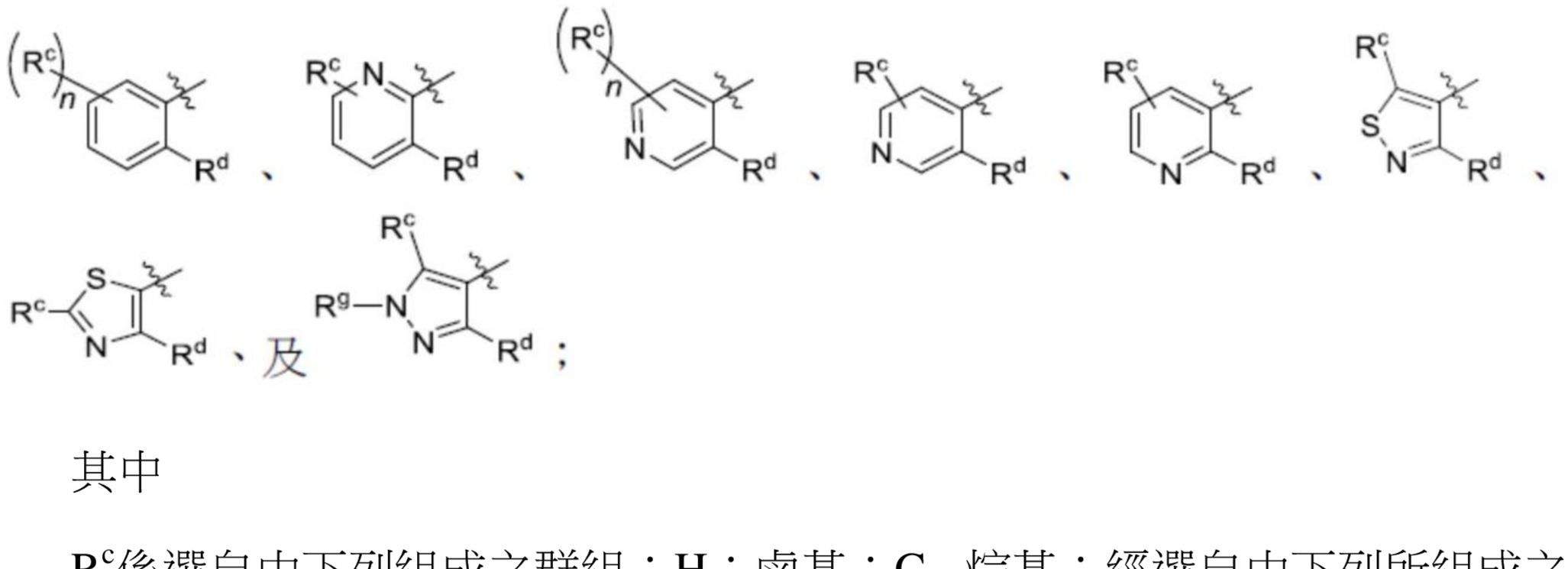
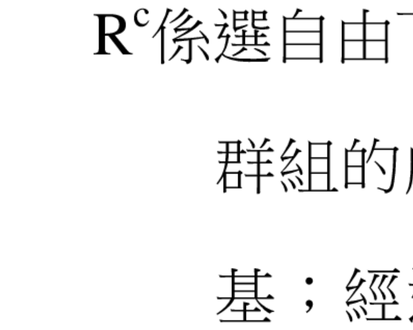
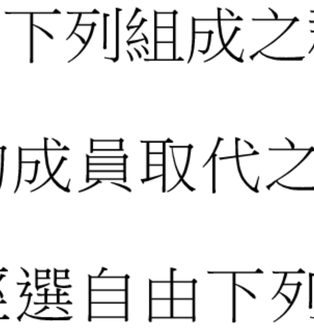
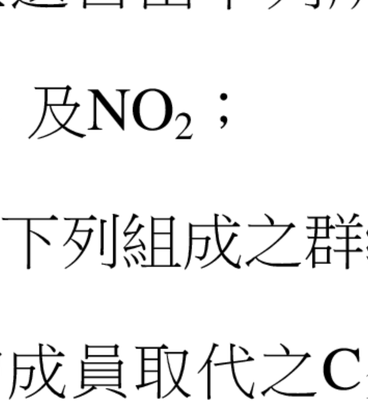
Y係CH或N；

R^1係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、及C_{2-6}烯基；

R^2係  ；

R^3係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、及OCH_3；

R^4係選自由下列所組成之群組：

其中

R^c係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；及NO_2；

R^d係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；CN；及OC_{1-6}烷基；

R^g係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；及

*n*係1；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【0090】　同樣在本發明範圍之內者係式(I)（以及式(IA)及(IB)）之化合物之鏡像異構物及非鏡像異構物。同樣在本發明範圍之內者係式(I)（以及式(IA)及(IB)）之化合物之醫藥上可接受的鹽、N-氧化物、或溶劑合物。同樣在本發

明範圍之內者係式(I)（以及式(IA)及(IB)）之化合物之醫藥上可接受的前藥、及式(I)（以及式(IA)及(IB)）之化合物之醫藥活性代謝物。

【0091】　同樣在本發明範圍之內者係式(I)（以及式(IA)及(IB)）之化合物之同位素變體，諸如例如式(I)之氘化化合物。同樣在本發明範圍之內者係式(I)（以及式(IA)及(IB)）之化合物之同位素變體之醫藥上可接受的鹽、N-氧化物、或溶劑合物。同樣在本發明範圍之內者係式(I)（以及式(IA)及(IB)）之化合物之同位素變體之醫藥上可接受的前藥、及式(I)（以及式(IA)及(IB)）之化合物之同位素變體之醫藥活性代謝物。

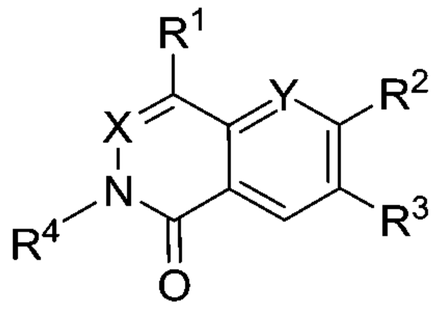
【0092】　即使本發明實施例的化合物（包括其醫藥上可接受的鹽類及醫藥上可接受的溶劑合物）可以被單獨投予，一般會根據擬給藥途徑及標準製藥或動物醫藥常規，將它們選擇與醫藥上可接受的載體、醫藥上可接受的賦形劑及/或醫藥上可接受的稀釋劑混合投予。

【0093】　因此，本發明的特定實施例係關於醫藥及動物醫藥組成物，其包含式(I)化合物及至少一種醫藥上可接受的載劑、醫藥上可接受的賦形劑及/或醫藥上可接受的稀釋劑。舉例而言，在本發明實施例的醫藥組成物中，式(I)之化合物可與任何合適的（多種）黏合劑、（多種）潤滑劑、（多種）懸浮劑、（多種）塗布劑、（多種）溶解化劑及上述者之組合混摻。

【0094】　本發明之一實施例係關於一種醫藥組成物，其根據本文中所述之任何實施例包含有效量之至少一種選自下列之化合物：式(I)化合物、及其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、及立體異構物；及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0095】　本發明之一額外實施例係一種醫藥組成物，其包含：

【0096】　(A)有效量之至少一種選自式(I)化合物的化合物



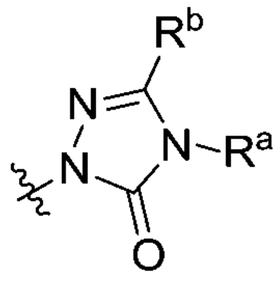
(I)

其中

X係CH或N；

Y係CH或N；

R^1係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-6}鹵烷基；C_{2-6}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經C_{1-6}烷基取代之C_{3-6}環烷基；及苯基；

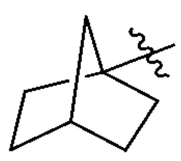
R^2係  ；其中

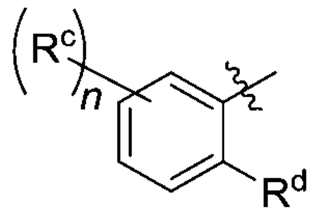
R^a係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、及C_{3-6}環烷基；

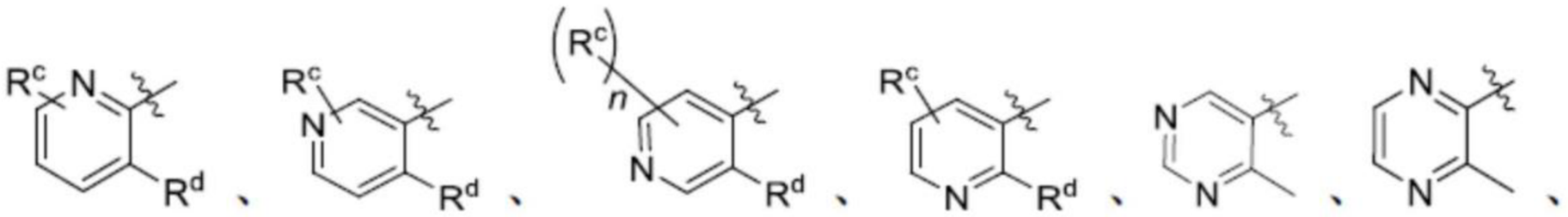
R^b係C_{1-6}烷基或經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、鹵基、CN、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}鹵烷基、及OC_{3-6}環烷基；

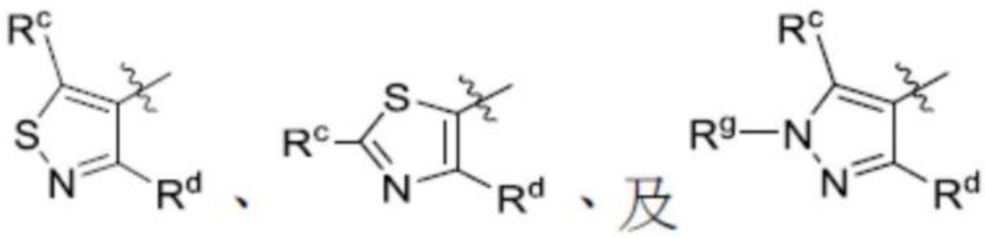
R^3係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及OCH_3；

R^4係選自由下列所組成之群組：

(a) C_{1-6}烷基；經一或二個OCH_3取代之C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；經CH_3或OCH_3取代之C_{3-6}環烷基；CH_2-C_{3-6}環烷基；及  ；

(b)  ；

(c)  、及 ；以及

(d)  ；

其中

各R^c係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；及OC_{1-6}烷基；

R^d係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；CN；及OC_{1-6}烷基；

R^g係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；及

*n*係1或2；

或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物；

【0097】　及(B)至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0098】　本發明之一額外實施例係一種醫藥組成物，其包含有效量之表1所示之化合物（例如選自實例1至實例142之化合物)、或表1之化合物之醫藥上

可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物、表1之化合物之醫藥上可接受的前藥、或表1之化合物之醫藥活性代謝物；及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0099】　含有本發明之一或多種化合物的固體口服劑型，諸如錠劑或膠囊，可視適用情形一次投予至少一種劑型。也可能將化合物以緩釋配方投予。

【0100】　可用來投予本發明化合物的其他口服形式包括酏劑(elixir)、溶液、糖漿及懸浮液；各者可選地含有調味劑及著色劑。

【0101】　或者，一或多種式(I)化合物可藉由吸入（氣管內或鼻內）、或以栓劑或子宮托(pessary)的形式投予，或者其等可以乳液、溶液、乳膏、軟膏、或塵粉的形式局部施予。例如，可將該等結合至包含下列、由下列所組成、及/或主要由下列所組成之乳膏中：聚乙二醇水性乳液或液體石蠟。該等亦可以約1%至約10%之濃度（以乳膏重量計）結合至軟膏中，該軟膏包含下列、由下列組成、及/或主要由下列組成：蠟或軟石蠟基底，連同任何可能需要的安定劑和防腐劑。替代性投予手段包括使用皮膚或經皮貼劑來經皮投予。

【0102】　本發明的醫藥組成物（以及單獨的本發明化合物）也可經由腸胃外注射，例如海綿體注射、靜脈注射、肌肉注射、皮下注射、皮內注射或脊髓內注射。在這種情況中，組成物也將包括適合的載劑、適合的賦形劑及適合的稀釋劑中的至少一者。

【0103】　對於非經腸投予，本發明的醫藥組成物最好是以可能含有其他物質的無菌水溶液形式使用，該其他物質例如足夠的鹽和單醣以使該溶液與血液等張。

【0104】　對於經頰或舌下投予，本發明的醫藥組成物可以錠劑或含錠(lozenge)的形式投予，其可用現有方式製成。

【0105】　以進一步的實例說明之，含有至少一種式(I)之化合物作為活性成分的醫藥組成物可根據現有製藥合成技術，藉由將（多種）化合物與醫藥上可接受的載劑、醫藥上可接受的稀釋劑及/或醫藥上可接受的賦形劑混合而製備。載劑、賦形劑與稀釋劑可有廣泛各式不同形式，取決於所欲的投予途徑（例如口服、非經腸等）。因此針對液體口服製劑如懸浮液、糖漿、酏劑與溶液而言，適合的載體、賦形劑與稀釋劑包括水、乙二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑與類似者；對於固體口服製劑如粉劑、膠囊與錠劑而言，合適載劑、賦形劑與稀釋劑包括澱粉類、糖類、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏結劑、崩散劑與類似者。固體口服製劑亦可選擇性地以物質如糖塗佈，或是經腸溶衣塗佈以調節吸收和崩解的主要位置。針對腸胃外投予，載劑、賦形劑及稀釋劑通常將包括無菌水，並且可加入其他成分以增加組成物的溶解度及保存性。可注射懸浮液或溶液也可利用水性載劑以及適當的添加劑（像是溶解化劑及防腐劑）製備。

【0106】　根據一具體實施例，在一個平均(70 kg)人類之每日約1至約(4x)的治療方案中，治療有效量之式(I)化合物或其醫藥組成物可包含之活性成分的劑量範圍如下：約0.1 mg至約3000 mg，或其中任何的特定量或範圍，特別是約1 mg至約1000 mg，或其中任何的特定量或範圍；雖然對於本發明所屬技術領域中具有通常知識者而言，顯然式(I)之化合物的治療有效量將會隨著待治療的疾病、症候群、病況、及病症的變化而改變。

【0107】　本發明之一實施例係關於一種用於經口投予之醫藥組成物，其包含約1 mg至約500 mg之量的式(I)化合物。

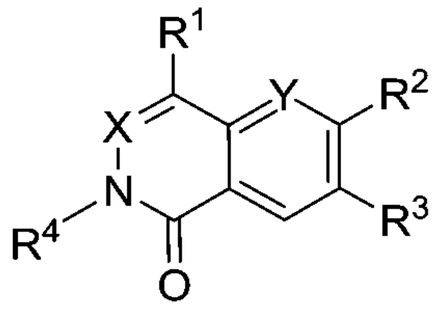
【0108】　有利的是，式(I)化合物可以單一每日劑量投予，或可將每日總劑量分成每日兩次、三次及(4x)的分次劑量投予。

【0109】　可輕易決定待投予之式(I)化合物的最佳劑量，並會根據使用的特定化合物、投予模式、製劑強度及疾病、症候群、病況或病症的進展而改變。除此之外，與接受治療之特定對象相關的因素（包括對象性別、年齡、體重、飲食和投予時間）將使得劑量需要調整以達到適當的治療程度與所欲的治療效果。因此，上述劑量為平均情況的示例。當然，個別情況下需要較高或較低劑量範圍皆為可行的，該等範圍也包含於本發明之範疇中。

【0110】　當將式(I)化合物的使用投予至有需要的對象時，式(I)化合物可用任何上述組成物及劑量方案，或藉由本發明所屬技術領域中所建立的那些組成物及劑量方案來投予。

【0111】　根據特定實施例，一或多個式(I)化合物可用於治療、緩解、及/或預防受到DHODH酶活性抑制之影響的疾病、症候群、病況或病症之方法。

【0112】　本發明之一額外實施例係關於式(I)化合物（例如，藉由抑制二氫乳清酸加氧酶活性）用於治療病症如發炎性病症、自體免疫病症、或癌症之用途；



(I)

其中

X係CH或N；

Y係CH或N；

R^1係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-6}鹵烷基；C_{2-6}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經C_{1-6}烷基取代之C_{3-6}環烷基；及苯基；

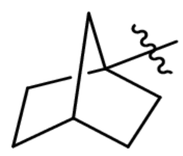
R^2係  ；其中

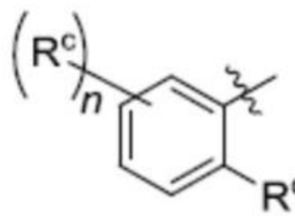
R^a係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、及C_{3-6}環烷基；

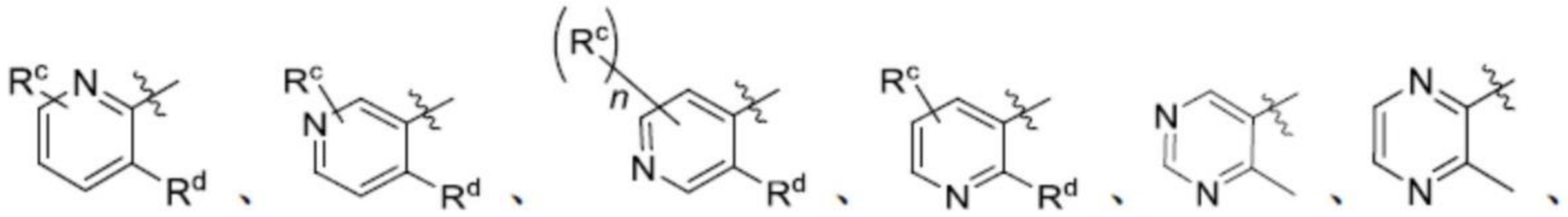
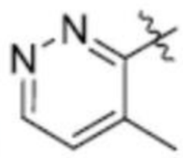
R^b係C_{1-6}烷基或經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、鹵基、CN、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}鹵烷基、及OC_{3-6}環烷基；

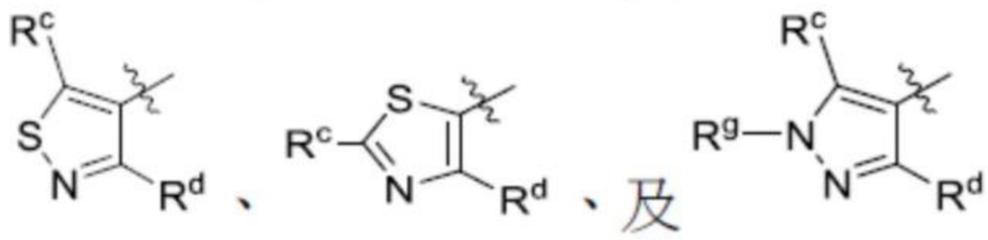
R^3係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及OCH_3；

R^4係選自由下列所組成之群組：

(a) C_{1-6}烷基；經一或二個OCH_3取代之C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；經CH_3或OCH_3取代之C_{3-6}環烷基；CH_2-C_{3-6}環烷基；及  ；

(b)  ；

(c)  、及  ；以及

(d)  ；

其中

各R^c係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；及OC_{1-6}烷基；

R^d係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；CN；及OC_{1-6}烷基；

R^g係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；及

*n*係1或2；

或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物。

【0113】　在一進一步態樣中，本發明提供一種用於抑制或改變二氫乳清酸脫氫酶(DHODH)酶活性之方法，該方法包含使DHODH與任何本文所揭示之式(I)、態樣或實施例之任一化合物接觸，藉此抑制或以其他方式改變DHODH酶活性。

【0114】　本發明之一額外實施例提供用於治療由二氫乳清酸脫氫酶(DHODH)酶活性所介導或受其影響之疾病、病症、或醫療病況的方法，該方法包含向有需要之對象投予式(I)化合物。

【0115】　如本文中所使用，用語「DHOCOE抑制劑(DHODH inhibitor)」可係指抑制或降低DHODH活性之試劑。

【0116】　在一實施例中，用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」（或「有效量(effective amount)」係指本發明之化合物的量（當投予至對象時）有效於(1)至少部分地減輕、抑制、預防、及/或改善病況、或病症、或疾病，其中該病況、病症、或疾病係(i)由DHODH酶活性所介導；或(ii)與DHODH酶活性有關；或(iii)其特徵在於DHODH酶的活性（正常或異常）；

或(2)降低或抑制DHODH酶的活性；或(3)降低或抑制DHODH的表現；或(4)修飾DHODH的蛋白質水平。不受特定理論的束縛，據信DHODH抑制劑藉由抑制核酸合成、細胞週期停滯或改變參與調節先驅腫瘤細胞內骨髓性分化的蛋白質之轉譯後醣基化(post-translational glycosylation)來作用。

【0117】　本發明之一額外實施例係一種治療患有或經診斷有DHODH酶活性所介導或受其影響之疾病、病症、或醫療病況之對象的方法，其包含向需要該治療之對象投予有效量之至少一種選自下列之化合物：式(I)化合物（以及式(IA)、及(IB)，諸如表1之化合物）、式(I)化合物之鏡像異構物及非鏡像異構物（以及式(IA)、及(IB)，諸如表1之化合物）、式(I)化合物之同位素變體（以及式(IA)、及(IB)，諸如表1之化合物）、及所有前述者之醫藥上可接受的鹽。換言之，根據一實施例，一種治療患有或經診斷有疾病、病症、或醫療病況（諸如癌症）之對象的方法，包含向該對象投予有效量之至少一種選自下列之化合物：式(I)化合物（以及式(IA)、及(IB)，諸如表1之化合物）、及所有前述者之醫藥上可接受的鹽（例如，藉由抑制或以其他方式改變該對象中之二氫乳清酸加氧酶活性）。

【0118】　在另一實施例中，本發明之DHODH抑制劑可用於治療免疫疾病，包括但不限於自體免疫及發炎病症，例如，關節炎、發炎性腸病(inflammatory bowel disease)、胃炎、僵直性脊椎炎、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)、胰臟炎、克隆氏症(Crohn’s disease)、乳糜瀉(celiac disease)、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡性腎炎、風濕熱、痛風、器官或移植排斥、慢性同種異體移植排斥、急性或慢性移植物抗宿主病、皮膚炎（包括異位性皮膚炎）、皮肌炎、牛皮癬(psoriasis)、白塞病(Behcet’s disease)、葡萄膜炎(uveitis)、重症肌無力、葛瑞夫茲氏病(Grave’s disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto thyroiditis)、休格倫氏症候群(Sjoergen’s syndrome)、水泡病症

(blistering disorder)、抗體介導的血管炎症候群、免疫複合物血管炎、過敏性病症、氣喘、支氣管炎、慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)、囊腫纖維化、肺炎、肺部疾病（包括肺水腫、肺栓塞、肺纖維化、肺部類肉瘤病、肺性高血壓及肺氣腫）、矽肺病、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫症候群、BENTA病、鈹中毒症、及多發性肌炎。

【0119】　如本文中所使用，除非另有註明，否則用語「影響(affect)」或「受影響(affected)」（在指稱受到DHODH酶活性之抑制或改變所影響的疾病、病症、或醫療病況時）包括該疾病、症候群、病況或病症之一或多種症狀或徵象在頻率及/或嚴重性上之降低；及/或包括預防該疾病、症候群、病況或病症之一或多種症狀或徵象的發展或預防該疾病、病況、症候群或病症的發展。

【0120】　本發明之一額外實施例提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量之式(I)化合物、或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物。

【0121】　根據一實施例，該癌症係選自但不限於淋巴瘤、白血病、癌、及肉瘤。

【0122】　本發明之一額外實施例提供式(I)化合物、或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物用於治療一或多種癌症類型之用途。

【0123】　根據具體實施例，本文中所述之治療用途及方法係關於癌症的治療，其中該癌症係選自但不限於：

白血病包括但不限於急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、（急性）T 細胞白血病、急性單核球性白血病、急性前髓細胞性白血病(APL)、雙表型 B 骨髓單核球性白血病、慢性骨髓性白血

病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、大顆粒淋巴球性白血病、漿細胞白血病、以及會發展成急性骨髓性白血病之骨髓發育不良症候群，

淋巴瘤包括但不限於 AIDS 相關的淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、T 非何杰金氏淋巴瘤(T-NHL)、NHL 之亞型（諸如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)）、經活化 B 細胞 DLBCL、生發中心(germinal center) B 細胞 DLBCL、雙命中(double-hit)淋巴瘤、及雙表現因子(double-expressor)淋巴瘤；退行性大細胞淋巴瘤、邊緣性 B 細胞淋巴瘤及原發性縱隔 B 細胞淋巴瘤、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、何杰金氏疾病、外套細胞淋巴瘤(MCL)、淋巴母細胞性淋巴瘤、前驅物 B 淋巴母細胞性淋巴瘤、中樞神經系統之淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、及慢性淋巴球性白血病(CLL)；T 細胞 NHL，諸如前驅物 T 淋巴球性淋巴瘤/白血病、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTCL)、血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤、結外天然天然殺手 T 細胞淋巴瘤、腸病變型 T-細胞淋巴瘤、皮下脂層炎樣 T 細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤

肉瘤包括但不限於軟組織肉瘤、神經膠肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤、及橫紋肌肉瘤；

及

其他癌症，諸如實體腫瘤，包括但不限於乳癌、大直腸癌、胃癌、神經膠肉瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎細胞癌、及肉瘤。

【0124】 在一實施例中，可能受益於用本發明之DHODH抑制劑治療的癌症包括但不限於淋巴瘤、白血病、癌、及肉瘤，例如，非何杰金氏淋巴瘤、

瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、Burkitt氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、腦神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、乳癌、結腸直腸/結腸癌、前列腺癌、肺癌（包括非小細胞肺癌）、胃癌、子宮內膜癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、腎癌(kidney cancer)、鱗狀細胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲狀腺癌、膀胱癌、頭頸癌、睾丸癌、Ewing氏肉瘤、橫紋肌肉瘤、髓母細胞瘤(medulloblastoma)、神經母細胞瘤、子宮頸癌、腎癌(renal cancer)、泌尿上皮癌(urothelial cancer)、外陰癌(vulval cancer)、食道癌、唾液腺癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、及GIST（胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor)）。

【0125】 在本發明之另一實施例中，本發明之化合物可與一或多種其他藥劑組合使用，更具體地與一或多種抗癌劑（例如，化學治療劑、抗增生劑或免疫調節劑）組合使用，或與癌症治療中的佐劑（例如，免疫抑制劑或抗發炎劑）組合使用。可與本發明之化合物組合投予之抗癌劑的額外非限制性實例包括生物化合物，諸如單株抗體（例如，在結合至癌細胞相關抗原時介導效應子功能、或以可溶性或細胞結合配體阻斷表現於癌細胞上之受體的交互作用）、介導免疫細胞重導向之雙特異性抗體等。根據一實施例，一種治療癌症之方法包含投予有效量之本發明化合物（例如，選自式(I)化合物，諸如表1所示之化合物、其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、及立體異構物）、及有效量之一或多種額外的抗癌劑，其中該方法包含同時（例如，作為相同醫藥組成物之一部分）或依序投予本發明之化合物及該（等）額外的抗癌劑。根據一實施例，醫藥組成物包含有效量之本發明化合物（例如，選自式(I)化合物，諸如表1所示之化合物、其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、

溶劑合物、及立體異構物）、有效量之一或多種額外的抗癌劑、及可選地一或多種賦形劑。

【0126】　本發明之一額外實施例提供式(I)化合物、或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，單獨或與所屬技術領域中具有通常知識者熟知之典型抗腫瘤化合物組合，作為用於治療癌症、淋巴瘤、及白血病的化療方案之一部分的用途。

一般合成方法

【0127】　現在將參照以下一般性製備的說明性合成方案和隨後的具體實例來描述可用於本發明之方法的例示性化合物。該領域之熟習技藝者將能夠瞭解，為獲得本文之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得透過反應方案將會帶有最終所欲取代基（在有或沒有適當的保護下）以產生所欲產物。或者，在最終所欲取代基的位置可能需要或希望採用合適基團，該合適基團可在整個反應方案中攜帶，並在適當時經所欲取代基取代。除非另有指明，該變量係參考如上述式(I)之定義。反應可在介於熔點及溶劑之回流溫度間進行，較佳係介於0℃至溶劑之回流溫度間。可採用習知加熱法或微波加熱來使反應加熱。反應亦可在高於溶劑之正常回流溫度下於密封的壓力容器內進行。

【0128】　本說明書中所使用之縮寫，特別是用於方案及實例中者，係如下表2所示：

表2。

縮寫	名稱
Å	埃
ACN或MeCN	乙腈
AcOH	冰醋酸

縮寫	名稱
AcOK	乙酸鉀
$AgBF_4$	四氟硼酸銀
$AlMe_3$	三甲基鋁
Ar	氬
aq.	水性
$AuCl_3$	氯化金(III)
BCl_3	三氯化硼
Bn 或 Bzl	苄基
Boc	三級丁氧基羰基
$(Boc)_2O$	二-三級丁基二碳酸酯
Catacxium A Pd G2	氯[(二(1-金剛烷基)-*N*-丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II)
$CdCl_2$	氯化鎘
Celite®	矽藻土
conc.	濃縮的
CO_2	二氧化碳
$(COCl)_2$	草醯氯
CuI	碘化銅(I)
$Cu(OAc)_2$	乙酸銅(II)
Cy_2NMe	*N*,*N*-二環己基甲基胺
Cs_2CO_3	碳酸銫
DCC	*N*,*N*′-二環己基碳二亞胺

縮寫	名稱
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA 或 DIEA	二異丙基乙胺
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DEA	二乙醇胺
DHP	3,4-二氫哌喃
DMA	二甲基苯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁氧化劑(Dess–Martin periodinane)或 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜戊環(benziodoxol)-3-(1*H*)-酮
DMSO	二甲基亞碸
Dppf 或 DPPF	1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
ES-API	電灑大氣壓力游離法
ESI	電灑游離法
$Et_3N.3HF$	三氫氟化三乙胺
EtOAc 或 EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
EtONa	乙醇鈉

縮寫	名稱
EtMgBr	溴化乙基鎂
GCMS	氣相層析-質譜測定法
h 或 hr(s)	時或小時
H_2	氫氣
HCl	氯化氫
HPLC	高效液相層析
HPA	次磷酸
H_2SO_4	硫酸
i-PrMgCl	氯化異丙基鎂
IPA	異丙胺
*i*PrOH	異丙醇或 2-丙醇
異戊醛	3-甲基丁醛
KHMDS	雙(三甲矽)醯胺化鉀
KI	碘化鉀
$K_2OsO_4.2H_2O$	鋨酸鉀(VI)二水合物
K_2CO_3	碳酸鉀
K_3PO_4	磷酸鉀
LCMS 或 LC/MS	液相層析-質譜法
LiHMDS	雙(三甲基矽基)醯胺化鋰
MeOH	甲醇
MeMgBr	溴化甲基鎂
$Mg(ClO_4)_2$	過氯酸鎂

縮寫	名稱
$MgSO_4$	硫酸鎂
MHz	百萬赫
min	分或分鐘
MS	質譜法
$NaBH_4$	硼氫化鈉
NaHMDS	雙(三甲基矽基)醯胺化鈉
NaOH	氫氧化鈉
NaOEt	乙醇鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
Na_2CO_3	碳酸鈉
$NaIO_4$	過碘酸鈉
$NaNO_2$	亞硝酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
N_2	氮氣
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NCS	N-氯琥珀醯亞胺
$NH_2NH_2.H_2O$	單水合肼
NIS	N-碘琥珀醯亞胺
NH_4Cl	氯化銨
NH_4HCO_3	碳酸氫銨
$NH_3.H_2O$ 或 NH_4OH	氫氧化銨

縮寫	名稱
NMR	核磁共振
$[Pd(allyl)Cl]_2$	烯丙基氯鈀二聚體或雙(烯丙基)二氯二鈀或雙(烯丙基)二氯鈀或雙(烯丙基氯鈀)或二烯丙基二氯二鈀
$PdCl_2(PPh_3)_2$ 或 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$	二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)
$Pd(PPh_3)_4$	肆(三苯基膦)鈀
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(II)
$P(tBu_3)PdG_2$ 或 tBu_3PPdG_2	氯[(三-三級丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II)
PE	石油醚
PPh_3	三苯基膦
ppm	百萬分點
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 或 $Pd(dppf)Cl_2.DCM$	1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物
Pd/C	鈀碳
PG	保護基
RP	逆相
rt 或 RT	室溫
R_t	滯留時間
$RhCl(PPh_3)_3$ 或 $Rh(PPh_3)_3Cl$	威京森催化劑(Wilkinson's Catalyst)或氯參(三苯基膦)銠(I)

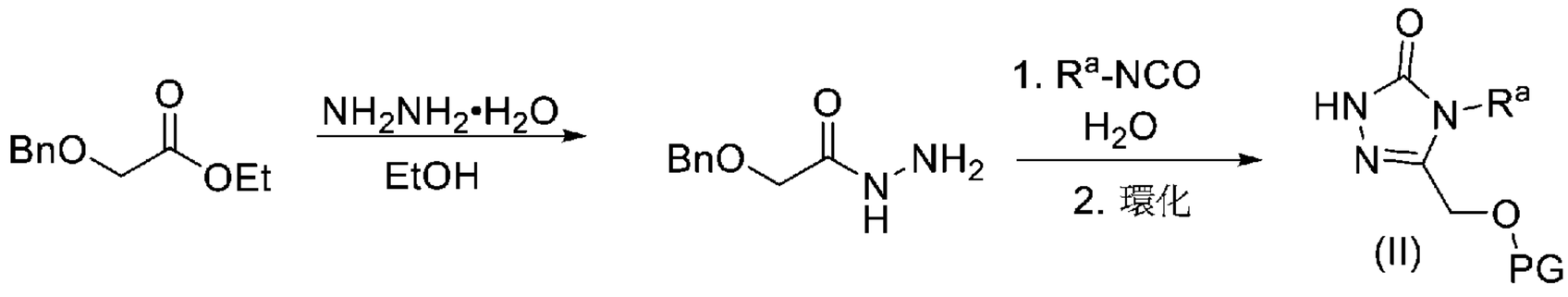
縮寫	名稱
Sec	秒或秒
SFC	超臨界流體層析法
SiO_2	矽膠
$SOCl_2$	亞硫醯氯
O_2	氧氣
TBAB	溴化四丁基銨或溴化四-正丁基銨
TBDPS	三級丁基二苯基氯矽烷
TBAF	四丁基氟化銨
TBHP	三級丁基氫過氧化物
TBS	三級丁基二甲基矽基
TES	三乙基矽烷
TIPS	三異丙基矽烷
TEA 或 Et_3N	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
$TiCl_4$	四氯化鈦
TLC	薄層層析法
TF_2NPh	N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)
triflate	三氟甲烷磺醯基
Tf_2O	三氟甲磺酸酐或三氟甲烷磺酸酐
TMSOiPr	異丙氧基三甲基矽烷
（PTSA 或 pH-	對甲苯磺酸

縮寫	名稱
OH）或甲苯磺酸	

製備實例

【0129】 現在將參照以下一般性製備的說明性合成方案和隨後的具體實例來描述可用於本發明之方法的例示性化合物。

方案1



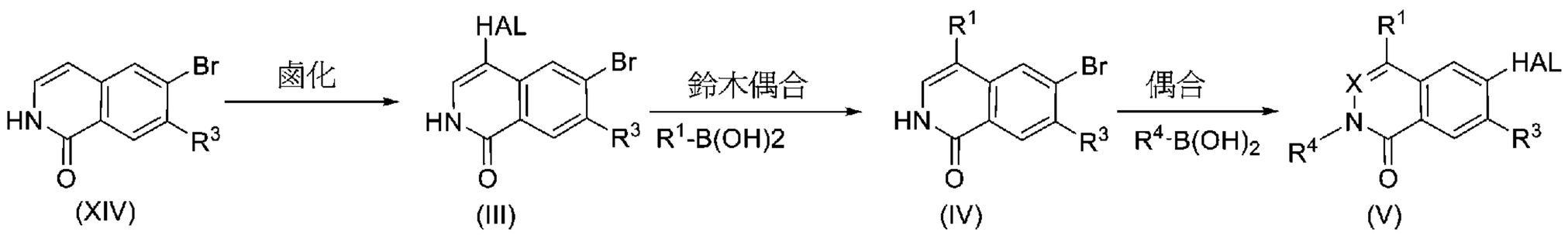
【0130】 根據方案1，式(II)之1,2,4-三唑-5(4H)-酮化合物（其中PG係Bn）係以三步驟由2-(苄氧基)乙酸乙酯來製備。在第一步驟中，將2-(苄氧基)乙醯肼藉由2-(苄氧基)乙酸乙酯與水合肼(hydrazine hydrate)反應來製備，於合適溶劑（諸如EtOH、及類似者）中；在70至85℃之溫度範圍下。肼與式R^a-NCO之異氰酸酯（其中R^a係C_{1-6}烷基）反應，於合適溶劑（諸如水、及類似者）中；提供對應的半卡肼(semicarbazide)。半卡肼與合適鹼（諸如NaOH），於合適溶劑（諸如水）中進行隨後的環化，提供式(II)之化合物（其中PG係Bn）。

【0131】 式(II)之化合物（其中R^a係C_{1-6}鹵烷基或C_{3-6}環烷基；）可如先前所述採用式R^a-NCO（其中R^a係C_{1-6}鹵烷基或C_{3-6}環烷基）之經適當取代的化合物來製備。

【0132】 式(II)之化合物（其中PG係Bn）與式(II)之化合物（PG係TBDPS）的保護基交換係採用已建立的方法以兩步驟達成，諸如於T. W. Greene及P. G. M. Wuts之「Protective Groups in Organic Synthesis」，第3版，John Wiley & Sons，1999中所述者。在第一步驟中，苄基之去保護係在所屬技

術領域中具有通常知識者習知之氫解條件(hydrogenolytic condition)下達成，以提供醇。例如，去保護係採用鈀催化劑（諸如Pd/C、及類似者）來達成；在H_2下；於合適溶劑（諸如EtOH、MeOH、EtOAc、或其混合物）中，較佳為EtOH；HCl存在或不存在的情況下；達4至72小時的時間。在第二步驟中，對應醇作為矽基醚的保護係用氯化三級丁基二苯基矽基、合適鹼（諸如咪唑、二甲胺基吡啶、吡啶、及類似者）來達成；於溶劑（諸如DMF、DCM、及類似者）中；在0℃至室溫之溫度範圍下；得到式(II)之化合物（其中PG係TBDPS）。

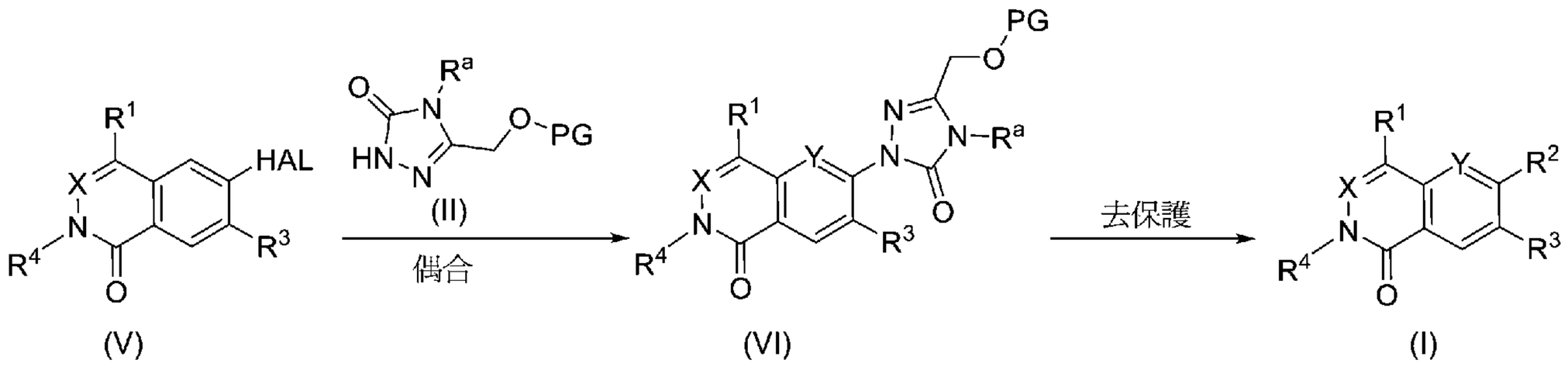
方案2



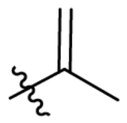
【0133】　根據方案2，將式(XIV)之化合物（其中R^3係H）用鹵化試劑（諸如N-碘琥珀醯亞胺(N-iodosuccinimide, NIS)、及類似者）處理；於非質子溶劑（諸如乙腈、及類似者）中；在加熱條件下；以提供式(III)之鹵化化合物，其中HAL係碘化物。將式R^1-$B(OH)_2$之化合物；係在所屬技術領域中具有通常知識者習知之鈴木偶合條件下與式(III)之化合物反應，以提供式(IV)之化合物。例如，將式(III)之化合物（其中HAL係碘化物）與市售或合成可得之硼酸（或硼酸酯）諸如R^1-$B(OH)_2$（其中R^1係可選地經取代$C_{2\text{-}6}$烯基、或芳基，如實施例#1中所定義）反應；鈀催化劑（諸如二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀、及類似者）；合適鹼（諸如磷酸鉀、Cs_2CO_3、及類似者）；於合適溶劑（諸如二噁烷、水、乙醇、或其混合物）中；以提供式化合物(IV)之化合物。將式(IV)之化合物（其中R^3係H）與式R^4-$B(OH)_2$之化合物；在所屬技術領域中具有通常知識者習知之銅(II)媒介的陳-林偶合條件(Chan-Lam coupling condition)

下反應，以提供式(V)之化合物（其中HAL係溴化物，X係CH，且R^3係H）。例如，將式(IV)之化合物與式R^4-$B(OH)_2$之化合物（其中R^4係如實施例#1中所定義）反應；催化劑（諸如乙酸銅(II)、及類似者）；鹼（諸如吡啶、NEt_3、及類似者）；於合適溶劑（諸如DCM、ACN、二噁烷、THF、及類似者）中；以提供式(V)之化合物。

方案3



【0134】　根據方案3，式(V)之化合物（其中R^1係可選地經取代C_{2-6}烯基，R^3係H，R^4係如請求項1所述經適當取代的苯基，且HAL係Br）之烏爾曼型(Ullmann-type)芳族胺化反應；與市售或合成可得之式(II)之親核化合物（其中R^a係C_{1-6}烷基）；諸如經適當保護的三唑酮（其中PG係選自：苄基、4-甲氧基苄基、或烷基或芳基矽烷，諸如TBDPS、TBS、TES、或TIPS）；在催化劑CuI及二胺（諸如反-1,2-二胺基環己烷）、以及鹼（諸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺、及類似者）的存在下；於合適溶劑（諸如1,4-二噁烷、DMSO、DMF、THF、ACN、及類似者）中；提供式(VI)之化合物（其中X係CH且Y係CH）。

【0135】　式(VI)之化合物（其中PG係Bn，且R^1係C_{2-6}烯基）係在所屬技術領域中具有通常知識者習知之西蒙斯史密斯(Simmons-Smith)環丙烷化反應條件下反應，以提供式(VI)之化合物（其中R^1係經C_{1-6}烷基取代之C_{3-6}環烷基）。例如，式(VI)之化合物（其中R^1係  ）與二碘甲烷反應；二乙基鋅；於合適

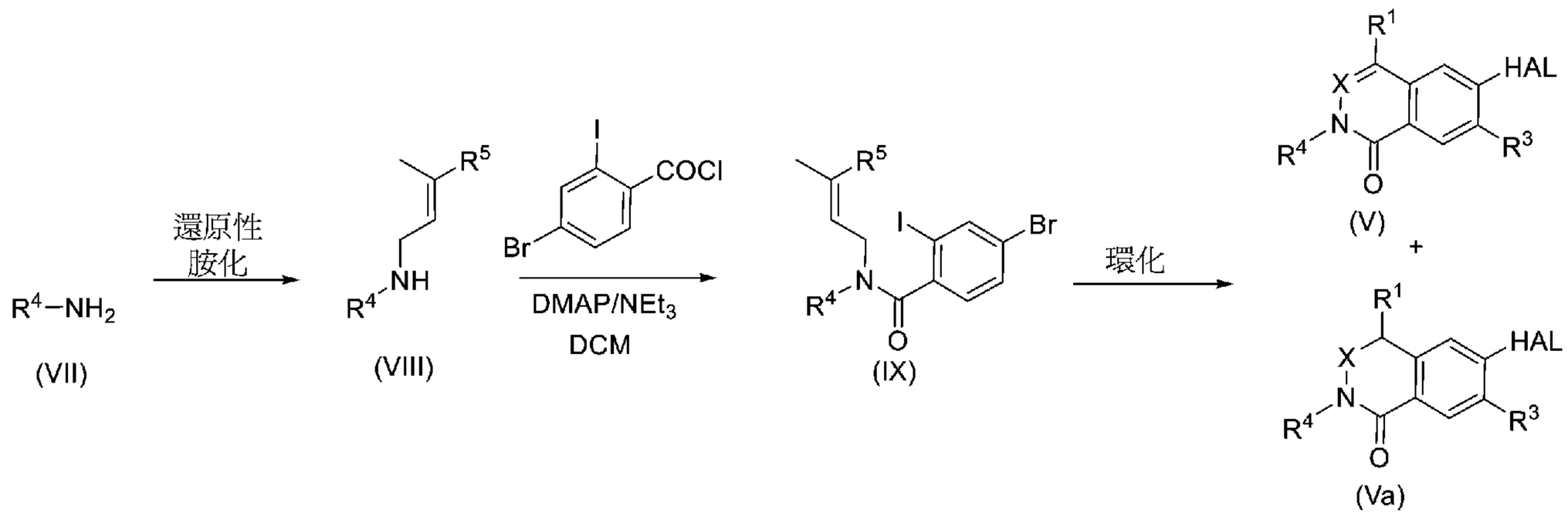
溶劑（諸如甲苯、及類似者）中；在0℃至室溫之溫度範圍下；達3至26小時的時間；以提供式(VI)之化合物（其中R^1係經CH_3取代之環丙基）。

【0136】　採用已建立的方法之後續去保護，諸如於T. W. Greene及P. G. M. Wuts，「Protective Groups in Organic Synthesis」，第3版，John Wiley & Sons, 1999中所述者，提供式(I)之化合物（其中X及Y係CH）。例如，式(VI)之化合物（其中R^3係H，且PG係TBDPS）係採用所屬技術領域中具有通常知識者習知的條件去保護，較佳地係用TBAF於合適溶劑（諸如THF、及類似者）中。在較佳的方法中，PG係TBDPS，且R^a係C_{1-6}烷基。或者，移除TBDPS保護基係採用三氫氟化三乙胺($Et_3N \cdot 3HF$)來達成。

【0137】　Bn保護基之移除係在氫氣存在下，在催化劑（諸如鈀碳(Pd/C)）存在下達成。保護基Bn之移除亦採用TFA，在約80℃之溫度下達成。

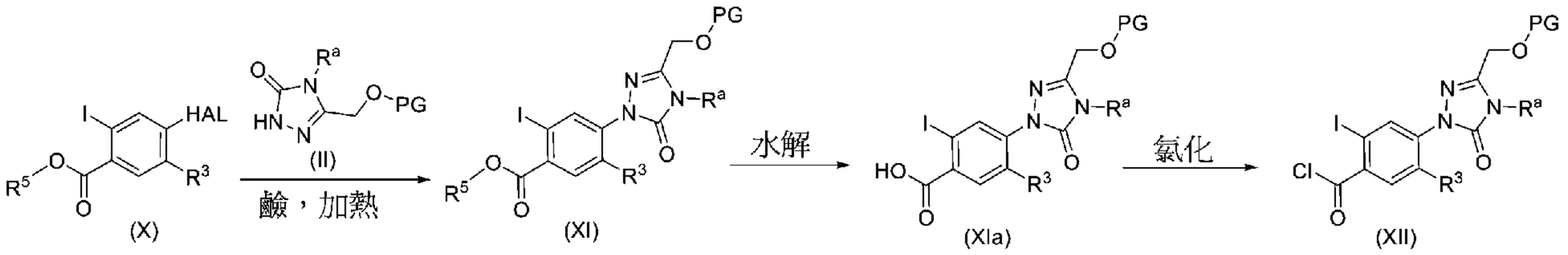
【0138】　一種式(I)之化合物（其中X係CH；Y係CH；R^2、R^3、R^4係各自如實施例#1中所述之定義；且R^1係C_{2-6}烯基）係採用所屬技術領域中具有通常知識者習知之氫化條件，例如與Pd/C或威京森催化劑[$RhCl(PPh_3)_3$]反應，在H_2下還原；於合適溶劑（諸如MeOH、THF、EtOAc、及類似者）中；提供式(I)之化合物（其中R^1係C_{2-6}烷基）。

方案4



【0139】　根據方案4，式(VII)之化合物與66 13 1 67-不飽和醛（諸如3-甲基-2-丁烯醛、3-甲基戊-2-烯醛、及類似者）；採用$TiCl_4$；及鹼（諸如三乙胺）；於非質子溶劑（諸如二氯甲烷(DCM)、及類似者）中之還原性胺化；提供烯胺中間物，其隨後採用還原劑（諸如$NaBH_4$、及類似者）還原；以提供式(VIII)之化合物（其中R^5係C_{1-4}烷基，R^4係如實施例#1中所定義）。式(VIII)之化合物與市售或合成可得之4-溴-2-碘苯甲醯氯偶合，採用鹼（諸如三乙胺及4-二甲胺基吡啶(DMAP)）；於無水非質子溶劑（諸如二氯甲烷(DCM)、及類似物）中；以提供式(IX)之化合物。將式(IX)之化合物用乙酸鈀(II)、溴化四丁基銨、及乙酸鉀，在加熱赫克(Heck)反應條件下處理，得到式(V)（其中R^1係可選地經取代C_{2-6}烷基，R^3係H，X係CH，且HAL係Br）；及(Va)（其中R^1係可選地經取代C_{2-6}烯基，R^3係H，X係CH_2，且HAL係Br）之經分子內環化化合物。

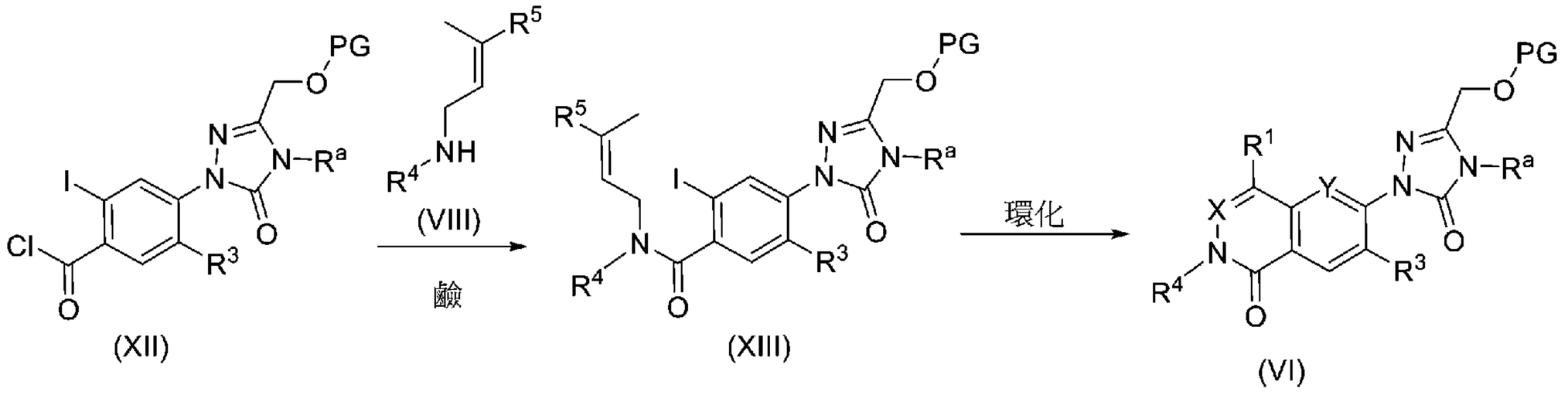
方案5



【0140】　根據方案5，式(X)之市售或合成可得之化合物（其中HAL係F，R^3係F，且R^5係H或C_{1-4}烷基）；與市售或合成可得之式(II)之親核化合物（其中R^a係C_{1-6}烷基，諸如經適當保護之三唑酮，其中PG係選自：苄基、4-甲氧基苄基、或烷基、或芳基矽烷，諸如TBDPS、TBS、TES、或TIPS）；在鹼（諸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺、及類似者）存在下；於合適溶劑（諸如DMSO、DMF、THF、ACN、及類似者）中反應；得到式(XI)之化合物。在較佳的方法中，PG係Bn，且R^a係C_{1-6}烷基。式(XI)之酯（其中R^5係C_{1-4}烷基）在酸性或鹼性條件下水解成其對應的酸。例如，用TFA處理三級丁酯（R^5係*tert*-Bu）；或者，用鹼（像是NaOH）於水性溶劑中水解，得到式(XIa)之化

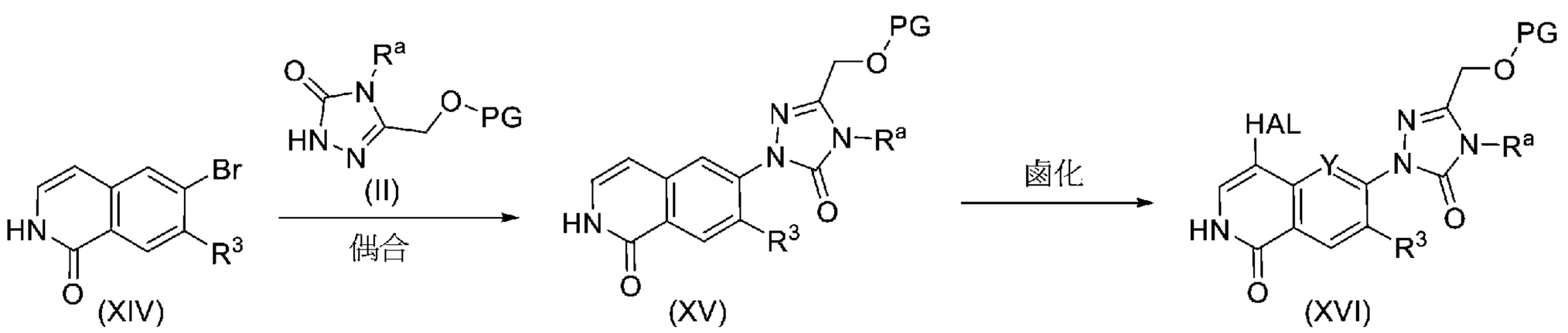
合物，其中R^5係H。式(XIa)之化合物係採用所屬技術領域中具有通常知識者習知之條件氯化，以提供式(XII)之醯氯。例如，式(XIa)之化合物係在$SOCl_2$中加熱；或於DCM中用草醯氯處理。

方案6



【0141】　根據方案6，式(XII)之化合物（其中R^3係H或F，PG係Bn，且R^a係C_{1-6}烷基）；與式(VIII)之化合物（其中R^5係C_{1-4}烷基）反應，採用鹼（諸如三乙胺(TEA)及4-二甲胺基吡啶(DMAP)之混合物）；於無水非質子溶劑（諸如二氯甲烷(DCM)、及類似物）中；以提供式(XIII)之化合物。式(VI)之化合物（其中X係CH，且Y係CH）係藉由將式(XIII)之化合物（其中R^1係可選地經取代C_{1-6}烷基，如請求項1所述）；用乙酸鈀(II)、四丁基溴化銨、及乙酸鉀，在加熱赫克反應條件下處理，得到經分子內環化化合物之混合物，然後將其分離以單離出中間物化合物（其中R^1係C_{2-6}烷基，且R^3係H或F）。

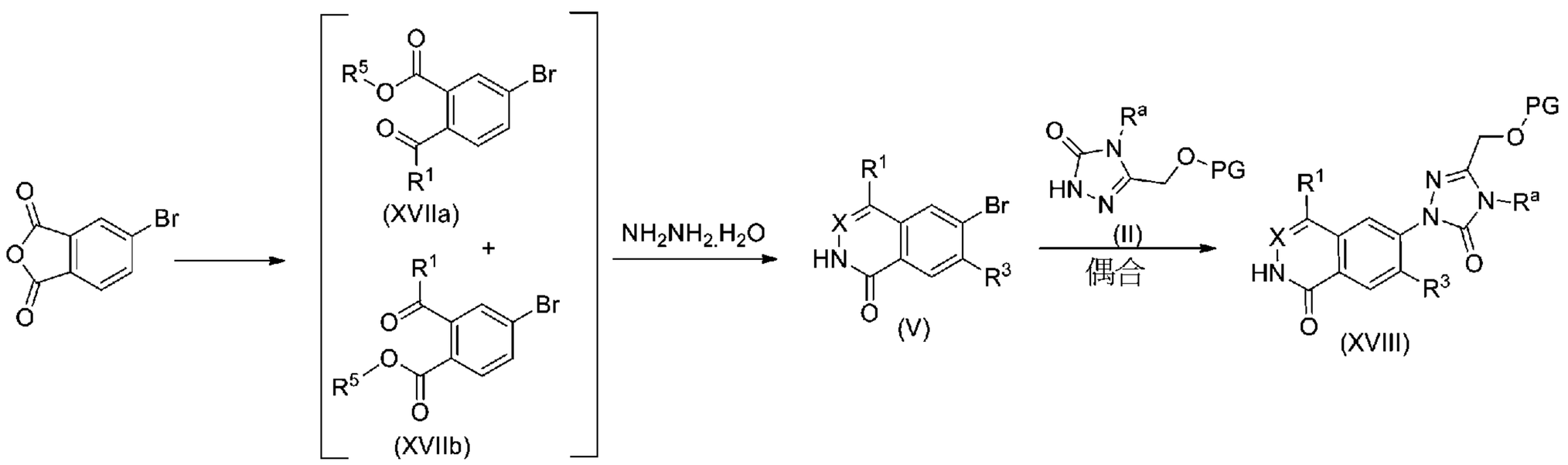
方案7



【0142】　根據方案7，式(XIV)之化合物（其中R^3係H或F）與式(II)之化合物之烏爾曼型芳族胺化反應；諸如經適當保護之三唑酮（其中PG係選自：苄基、4-甲氧基苄基、或烷基或芳基矽烷，諸如TBDPS、TBS、TES、或

TIPS）；根據先前所述之方法之烏爾曼型芳族胺化反應；得到式(XV)之化合物。在較佳的方法中，PG係Bn，且R^a係C_{1-6}烷基。將式(XV)之化合物用鹵化試劑（諸如N-碘琥珀醯亞胺(NIS)、及類似者）；於非質子溶劑（諸如乙腈、及類似者）中；在加熱條件下處理；得到式(XVI)之鹵化化合物（其中Y係CH且HAL係碘化物）。

方案8

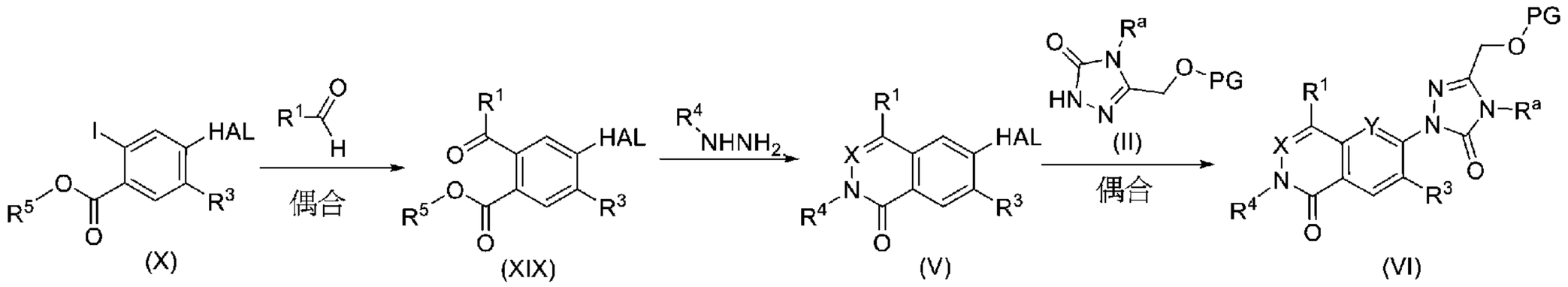


【0143】　根據方案8，式(XVIIa)及(XVIIb)之化合物係由5-溴異苯并呋喃-1,3-二酮以兩步驟製備。5-溴異苯并呋喃-1,3-二酮與市售或合成可得之經適當取代的烷基格任亞(Grignard)試劑（諸如i-PrMgCl、EtMgBr、及類似者）；在$CdCl_2$存在下；於無質子溶劑中（如THF、及類似者）反應；接著用式R^5-I之烷化劑進行後續處理（其中R^5係C_{1-4}烷基（諸如碘甲烷或碘乙烷））；在鹼（如K_2CO_3、Cs_2CO_3、及類似者）存在下；於非質子溶劑（諸如DMF、DMSO、及類似者）中；得到式(XVIIa)及(XVIIb)之位置異構酯的混合物，其中R^1係可選地經取代C_{1-6}烷基。以類似的方式，可使用芳基格任亞試劑以提供式(XVIIa)及(VXIIb)之化合物，其中R^1係經適當取代的苯基。式(XVIIa)及(XVIIb)之位置異構物並未經分離，而是直接使用並轉化成對應的呔呫酮（混合物）。例如，將式(XVIIa)及式(XVIIb)之混合物用過量肼處理；於合適溶劑（諸如乙醇或甲醇）中；在室溫至90℃之溫度範圍下；達6至20小時的時間；所欲之式(V)之呔呫酮化合物可藉由沉澱、結晶、或藉由快速層析法純化輕易地與其他位置異構

物分離。式(V)之化合物與經適當保護的式(II)之三唑酮（其中R^a係C_{1-6}烷基，且PG係選自：苄基、4-甲氧基苄基、或烷基或芳基矽烷，諸如TBDPS、TBS、TES、或TIPS）之烏爾曼型芳族胺化反應；在催化劑CuI及二胺（諸如反-1,2-二胺基環己烷）、以及鹼（諸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺、及類似者）的存在下；於合適溶劑（諸如1,4-二噁烷、DMSO、DMF、THF、ACN、及類似者）中；得到式(XVIII)之化合物，其中X係N。

【0144】　式(XVIII)之化合物（其中R^1係C_{2-6}烯基）係在所屬技術領域中具有通常知識者習知之西蒙斯史密斯環丙烷化反應條件下反應，以提供式(XVIII)之化合物（其中R^1係經C_{1-6}烷基取代之C_{3-6}環烷基）。例如，將式(XVIII)之化合物（其中R^1係C_{2-6}烯基）與二碘甲烷；二乙基鋅；於合適溶劑（諸如甲苯、及類似者）中；在0℃至室溫範圍之溫度下；達24至26小時的時間；以提供式(XVIII)之化合物，其中R^1係經CH_3取代之環丙基。

方案9

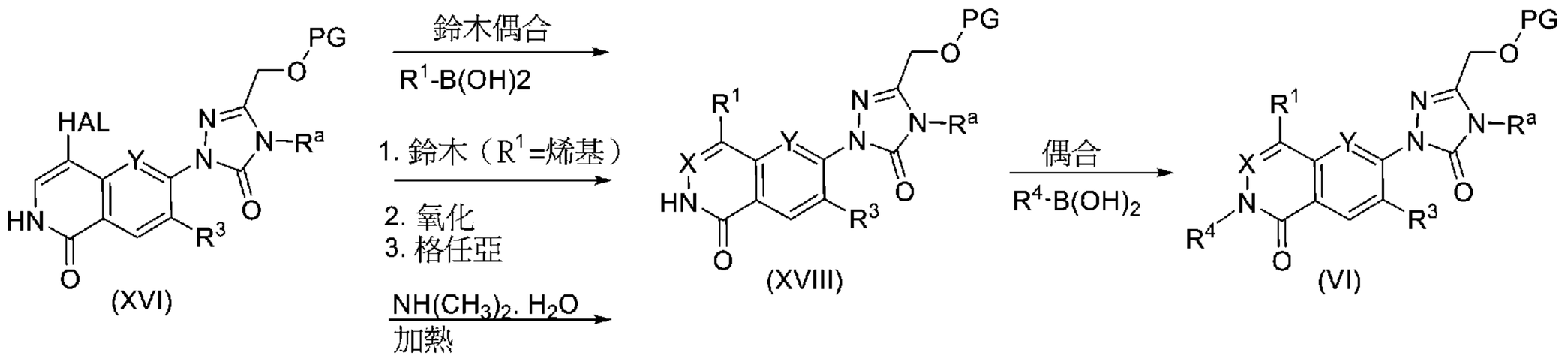


【0145】　根據方案9，式(X)之化合物（其中HAL係Br，R^3係H，且R^5係CH_3）於鈀催化羰基化反應中與式R^1-CHO之市售或合成可得之醛（其中R^1係C_{1-6}烷基）偶合；以提供對應的式(XIX)之酮化合物（類似的轉化已由Suchand等人，*J. Org. Chem.* 2016, 81, 6409-6423）所記述。例如，4-溴-2-碘苯甲酸甲酯與異丁醛；在鈀催化劑（諸如Pd $(OAc)_2$）；Ac_2O；及氧化劑（諸如過氧化三級丁基(TBHP)之水溶液）的存在下；在約120℃之溫度下；達10至14小時的時間；提供4-溴-2-異丁醯基苯甲酸甲酯。將式(XIX)之酮化合物與肼R^4-$NHNH_2$反應（其中R^4係經適當取代之芳基，諸如2-氯-6-氟苯肼）；以得到式(V)之化合物

（其中X係N）。式(V)之化合物與如前所述經適當保護的三唑酮之烏爾曼型芳族胺化反應，得到式(VI)之化合物（其中Y係CH，且R^1係選自C_{1-6}烷基）。

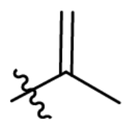
【0146】　式(VI)之化合物（其中Y係CH，以及R^1係苯基且X係N）可以類似的方式，採用先前描述的方法，藉由將4-溴-2-碘苯甲酸甲酯與市售或合成可得之式R^1-CHO之醛（其中R^1係苯基）偶合來製備。

方案10

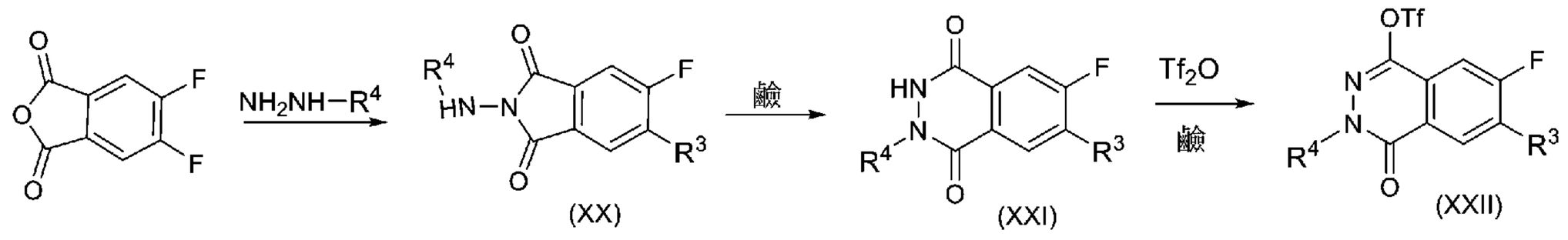


【0147】　根據方案10，將式R^1-$B(OH)_2$之化合物；係在所屬技術領域中具有通常知識者習知之鈴木偶合條件下與式(XVI)之化合物反應，以提供式(XVIII)之化合物，其中X係CH。例如，將式(XVI)之化合物（其中Y係CH且HAL係碘化物）與市售或合成可得之硼酸（或硼酸酯）諸如R^1-$B(OH)_2$（其中R^1係如實施例#1中所定義之可選地經取代C_{2-6}烯基、C_{3-6}環烷基或芳基）；鈀催化劑（諸如二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、及類似者）；合適鹼（諸如磷酸鉀、Cs_2CO_3、及類似者）；於合適溶劑（諸如二噁烷、水、乙醇、或其混合物）中；以提供式化合物(XVIII)之化合物，其中X係CH。已注意到在如上所述之偶合反應期間，在反應條件期間失去碘化物，得到式(XVIII)之化合物（其中X係CH，且R^1係H）。將式(XVIII)之化合物（其中X係CH或N）與式R^4-$B(OH)_2$之化合物；在所屬技術領域中具有通常知識者習知之銅(II)媒介的陳-林偶合條件下或如先前所述反應，以提供式(VI)之化合物（其中X係CH或N，R^1係可選地經取代C_{2-6}烯基，R^3係H或F，且R^4係如請求項1所述之經適當取代的苯基）。

【0148】　式(XVIII)之化合物（其中R^1係$N(CH_3)_2$）係由式(XVI)之化合物（其中HAL係Br，且PG係Bn）製備。式(XVI)之化合物與胺（諸如$NH(CH_3)_2$於水中）之反應；在約110℃之溫度下；達96小時的時間；得到式(XVIII)之化合物，其中R^1係$N(CH_3)_2$，且R^a係C_{1-6}烷基。將式(I)之化合物（其中R^1係$N(CH_3)_2$）根據上述方法製備。

【0149】　式(XVIII)之化合物（其中R^1係經OH取代之C_{1-6}烷基）係由式(XVIII)之化合物（其中R^1係C_{2-6}烯基，且PG係Bn）以兩步驟製備。在第一步驟中，式(XVIII)之化合物（其中R^1係  ）在氧化條件（諸如$NaIO_4$、及$K_2OsO_4.2H_2O$或OsO_4)之反應；於合適溶劑（諸如THF/H_2O）中；在0℃至室溫之溫度範圍下；達48至72小時的時間；得到酮中間物化合物。在第二步驟中，將酮中間物化合物與格任亞試劑（諸如溴化甲基鎂）反應；於合適溶劑（諸如乙醚）中；在0℃至室溫之溫度範圍下；達3至30小時的時間；得到式(XVIII)之化合物，其中R^1係經OH取代之C_{1-6}烷基。

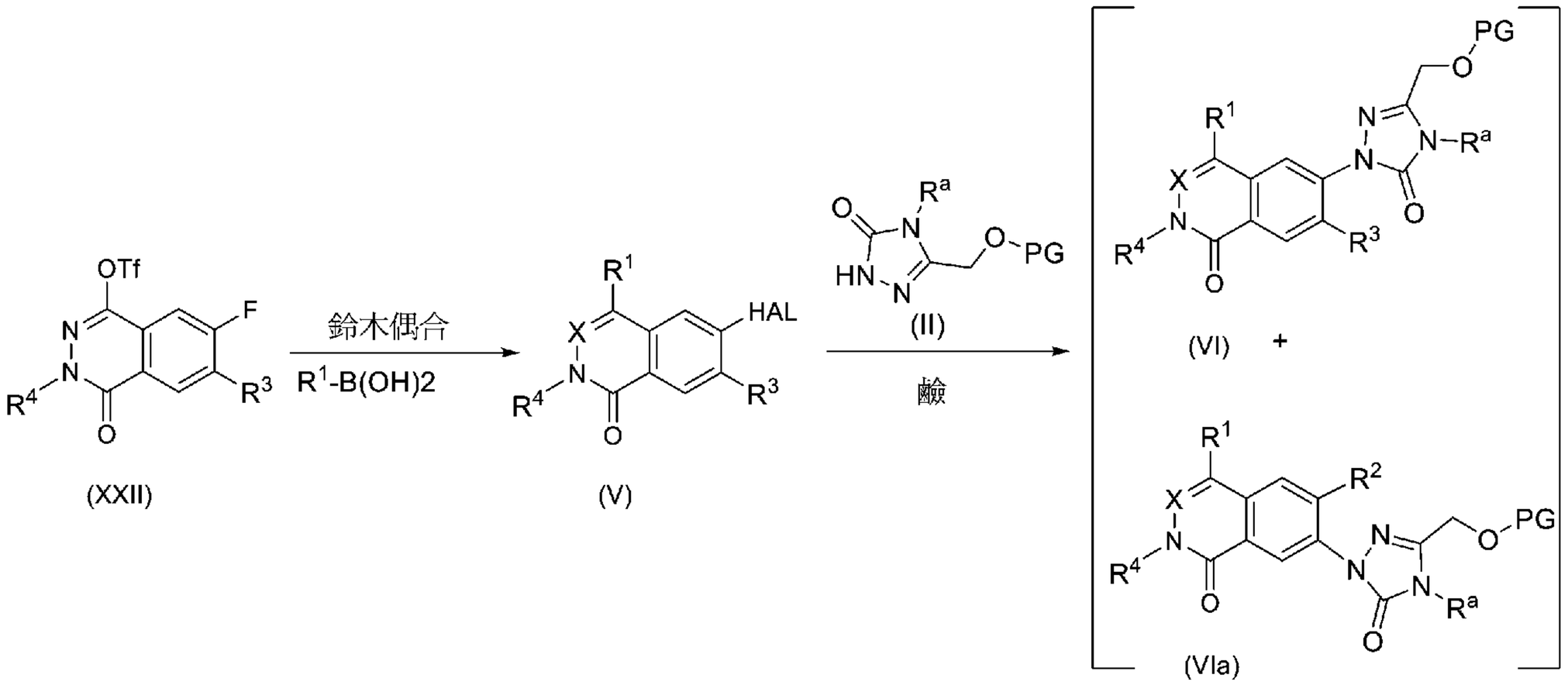
方案11



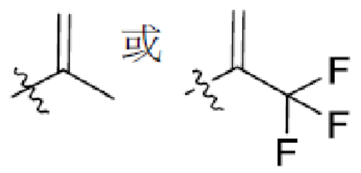
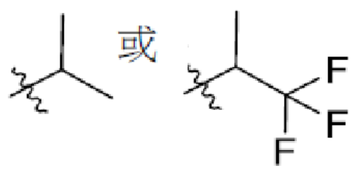
【0150】　根據方案11，將4,5-二氟鄰苯二甲酸酐與式R^4-$NHNH_2$之肼化合物反應（其中R^4係經適當取代的苯基或雜芳基（諸如(2-氯-6-氟苯基)肼鹽酸鹽））；於乙酸中；在約125℃之溫度下；達約1.5小時的時間，以得到式(XX)之化合物（其中R^3係F）。式(XX)之化合物的重組得到式(XXI)之環擴張化合物，其在鹼性條件下（諸如乙氧醇或甲醇鈉）；於質子溶劑（諸如乙醇、甲醇、或類似者）中；在室溫下；達約1.5小時的時間。式(XXI)之化合物（具有磺酸系脫離基（諸如三氟甲磺醯基（三氟甲磺酸根））的衍生係藉由與三氟甲

磺酸化試劑（諸如三氟甲磺酸酐(Tf_2O)）、鹼（諸如三乙胺(TEA)、吡啶、及類似者），於合適溶劑（諸如DCM、及類似者）中反應來達成，以提供式(XXII)之化合物。較緩和的三氟甲磺酸化試劑（諸如N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺)(TF_2NPh)）、鹼（諸如TEA、DIEA、及類似者），於合適溶劑（諸如DCM、及類似者）中；係可使用的。

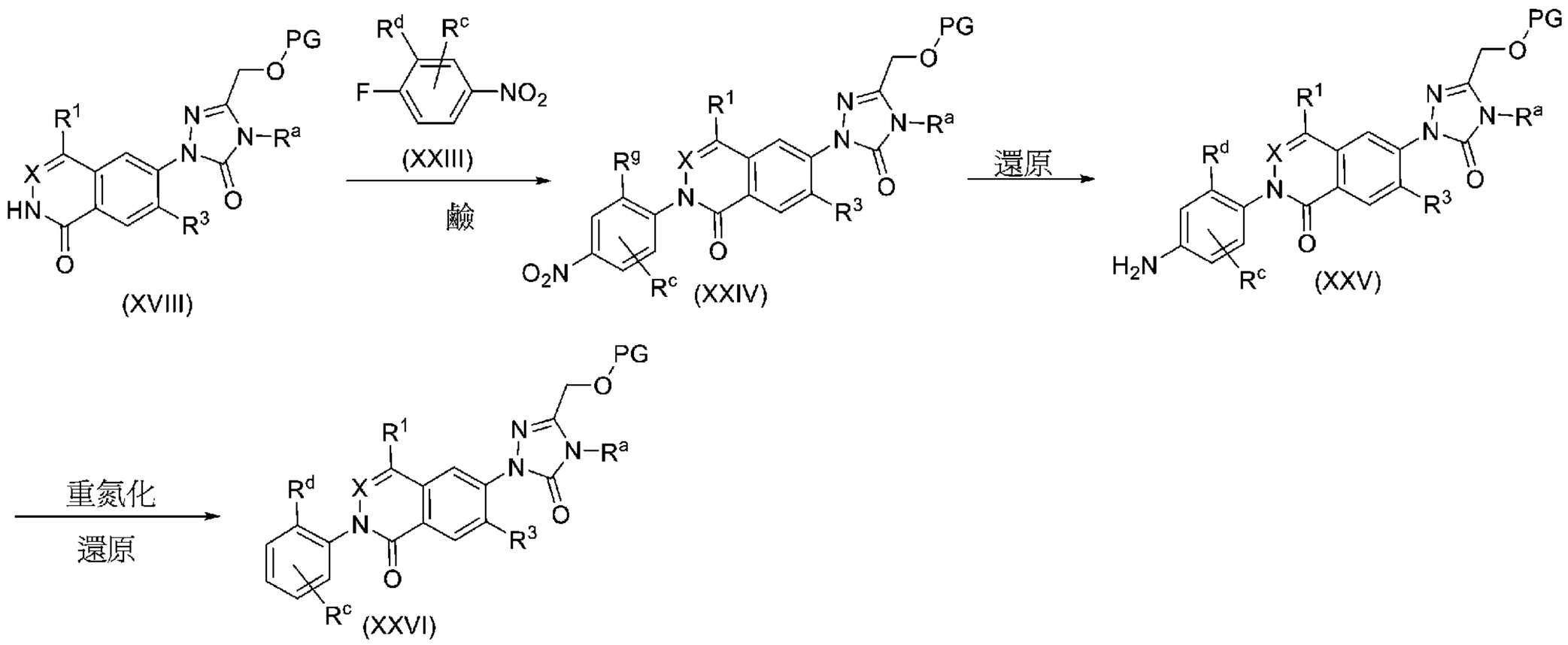
方案12



【0151】　根據方案12，將式R^1-$B(OH)_2$之化合物；係在先前描述的鈴木(Suzuki)偶合條件下，與式(XXII)之化合物反應，以提供式(V)之化合物（其中X係N）。例如，將式(XXII)之化合物與市售或合成可得之硼酸（或硼酸酯）諸如R^1-$B(OH)_2$)（其中R^1係C_{2-6}烯基或C_{2-6}鹵烯基，如實施例#1中所定義）反應；鈀催化劑（諸如1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)或二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、及類似者）；合適鹼（諸如磷酸鉀、Cs_2CO_3、K_2CO3、及類似者）；於合適溶劑（諸如二噁烷、水、乙醇、或其混合物）中；以提供式化合物(V)之化合物。式(V)之化合物（其中R^1係C_{2-6}烷基或C_{2-6}鹵烷基）係藉由選擇性氫化式(V)之化合物容易地製備（其中R^1係經C_{2-6}烯基或C_{2-6}鹵烯基）。例如，式(V)之化

合物（其中R^1係  ）的反應，係在採用催化劑（諸如Pd/C、及類似者）之氫化條件下，於合適溶劑（諸如EtOAc、及類似者）中；在室溫之氫氣氛下（20至45 psi）；達4至24小時的時間；得到式(V)之化合物，其中R^1係  。式(V)之化合物與經適當保護的式(II)之三唑酮，採用先前所述之條件反應，得到式(VI)及(VIa)之化合物的混合物，其可在保護基去保護之前或之後分離。

方案13

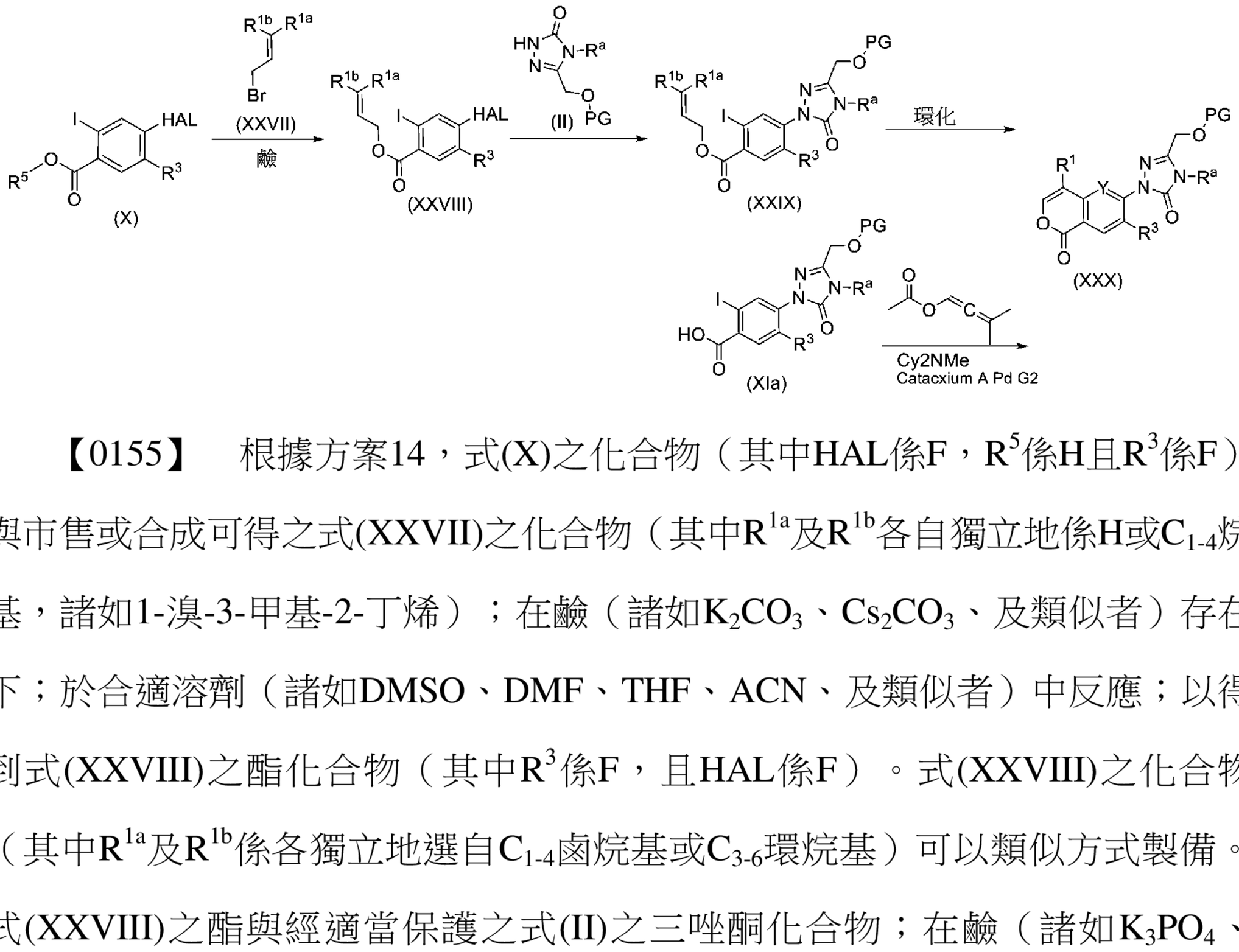


【0152】 根據方案13，式(XVIII)之化合物之N-芳基化係藉由經適當取代之市售或合成可得之式(XXIII)之氟化合物（其中R^c及R^d係如實施例#1中所定義）之反應來達成。式(XVIII)之化合物（其中R^1係H、C_{2-6}烯基、C_{2-6}鹵烯基、C_{3-6}環烷基、經C_{1-6}烷基取代之C_{3-6}環烷基，且X係CH或N）係在親核置換反應條件下與市售或合成可得之式(XVIII)之氟化合物反應；在鹼（如K_2CO_3、Cs_2CO_3、及類似者）的存在下；於非質子溶劑（諸如DMF、DMSO、及類似者）中；在65至100℃之溫度範圍下；以提供式(XXIV)之化合物。

【0153】　式(XXIV)之化合物的還原係採用鋅或鐵及NH_4Cl達成；於甲醇及水之混合溶劑中；以提供式(XXV)之胺基化合物。

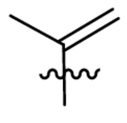
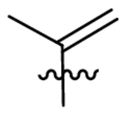
【0154】　式(XXV)之化合物與$NaNO_2$重氮化；於酸性水溶液或其他亞硝酸鹽溶劑中；於有機溶劑（諸如EtOH、及類似者）中；在0℃之溫度下；以及在0至85℃之溫度範圍下，隨後用鋅還原重氮基；或用H_3PO_2處理；得到式(XXVI)之化合物，其中R^c及R^d係如實施例#1中所述之定義。

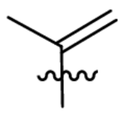
方案14



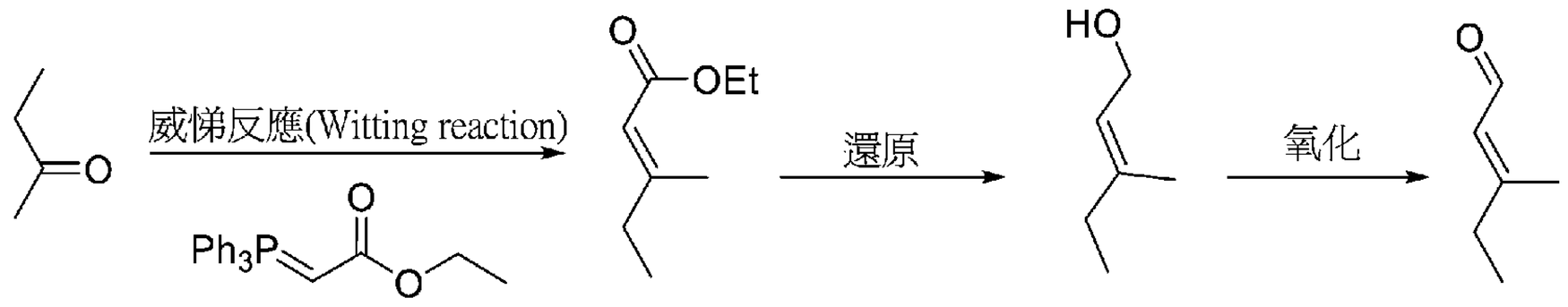
【0155】　根據方案14，式(X)之化合物（其中HAL係F，R^5係H且R^3係F）與市售或合成可得之式(XXVII)之化合物（其中R^{1a}及R^{1b}各自獨立地係H或C_{1-4}烷基，諸如1-溴-3-甲基-2-丁烯）；在鹼（諸如K_2CO_3、Cs_2CO_3、及類似者）存在下；於合適溶劑（諸如DMSO、DMF、THF、ACN、及類似者）中反應；以得到式(XXVIII)之酯化合物（其中R^3係F，且HAL係F）。式(XXVIII)之化合物（其中R^{1a}及R^{1b}係各獨立地選自C_{1-4}鹵烷基或C_{3-6}環烷基）可以類似方式製備。式(XXVIII)之酯與經適當保護之式(II)之三唑酮化合物；在鹼（諸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺、及類似者）存在下；於合適溶劑（諸如1,4-二噁烷、DMSO、DMF、THF、ACN、及類似者）中；得到式(XXIX)之化合物。在較佳的方法中，PG係Bn，且R^a係C_{1-6}烷基。式(XXIX)之化合物（其中R^3係H或F）在赫克反應條件（諸如採用催化劑（諸如氯[(三-三級丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈀(II) ($P(tBu_3)PdG_2$、N-環己基-N-甲基環己胺）下，於合適溶劑（諸

如甲苯、及類似者）中；在約15至80℃之溫度下經歷分子內環化；達約18至36小時的時間；以提供式(XXX)之異香豆素化合物（其中Y係CH且R^1係異丙基，R^3係H或F，R^a及PG係如上述之定義）。

【0156】　式(XXX)之異香豆素化合物（其中R^1係  ）係由式(XIa)之化合物及甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯製備。甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯可商購獲得或以兩步驟由2-甲基-3-丁炔-2-醇製備。將乙酐與2-甲基-3-丁炔-2-醇，在催化劑（諸如$Mg(ClO_4)_2$）存在下反應；於合適溶劑（諸如DCM、及類似者）中；以提供2-甲基丁-3-炔-2-基乙酸酯。將2-甲基丁-3-炔-2-基乙酸酯與催化量的路易士酸（諸如$AgBF_4$、$AgClO_4$、$PtCl_2$、及類似者）反應；以提供3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯。將3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯與式(XIa)之化合物（其中R^5係H）偶合，採用如先前所述之赫克反應條件（諸如採用催化劑（諸如Catacxium A Pd G2、及Cy_2NMe）、乙酸鈀(II)、相轉移劑（如溴化四丁基銨）、及鹼（如乙酸鉀），於合適溶劑（諸如DMF、及類似者）中之分子內環化；在70至90℃之溫度下；達10至16小時的時間；以提供式(XXX)之異香豆素化合物，其中Y係CH且R^1係  。

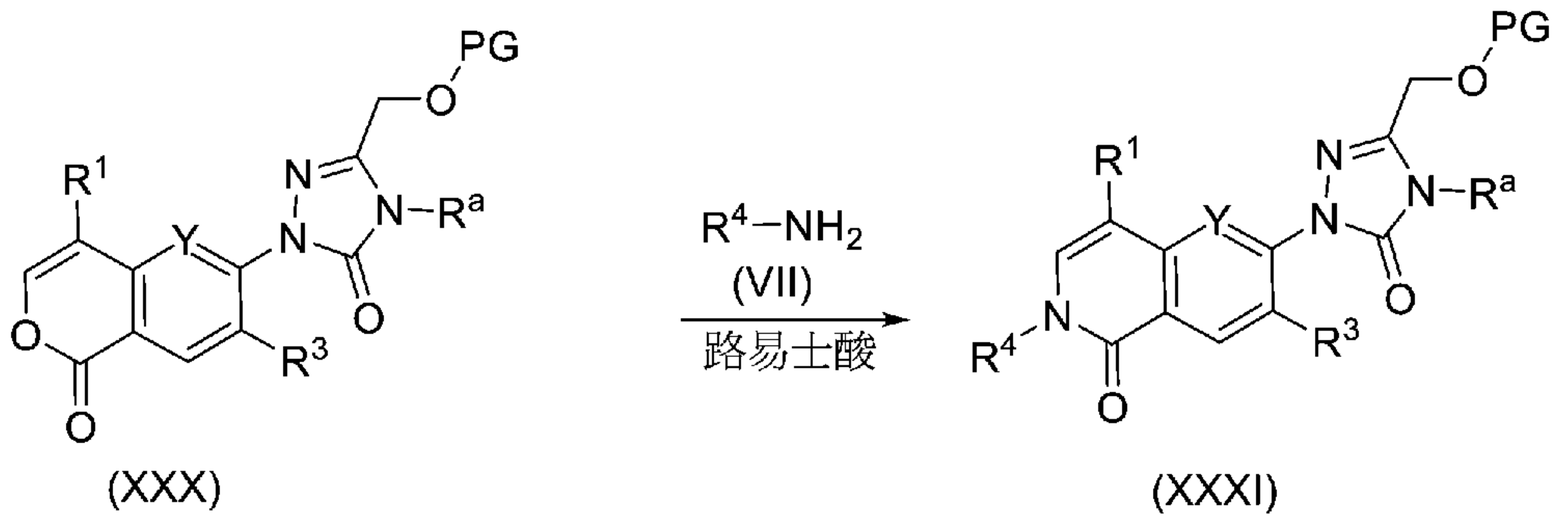
【0157】　式(XXX)之化合物（其中Y係CH，且R^1係  ）在氫化條件下選擇性地還原，其係採用催化劑（諸如威京森催化劑$[RhCl(PPh_3)_3]$、及類似者）於合適溶劑（諸如THF、及類似者）中；在室溫下，提供式(XXX)之異香豆素化合物（其中R^1係異丙基）。

方案15



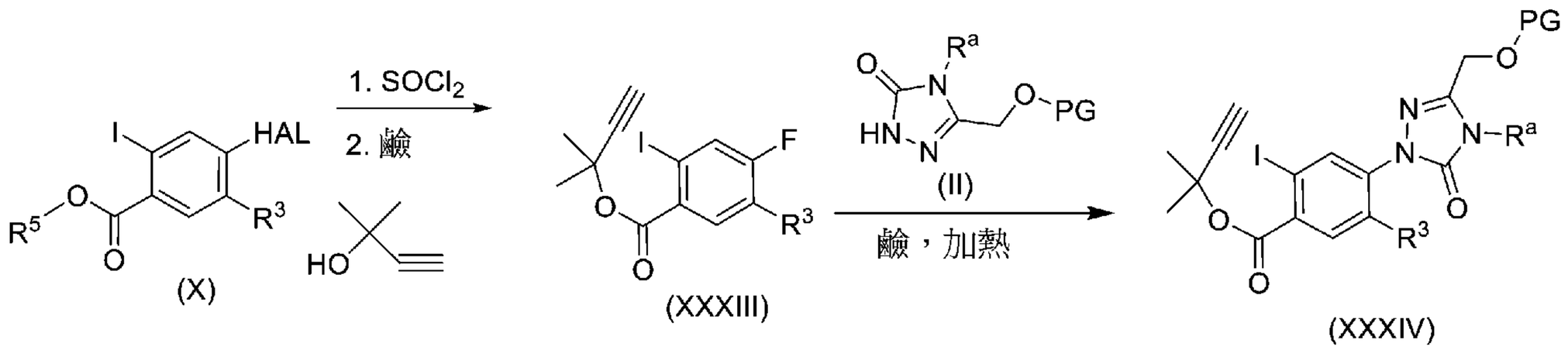
【0158】　根據方案15，採用所屬技術領域中具有通常知識者習知之威悌反應(Wittig reaction)條件，將2-丁酮轉換成3-甲基戊-2-烯酸乙酯。例如，將2-丁酮與三苯基鏻基亞烷基(triphenyl phosphonium ylide)（諸如(乙氧甲醯基亞甲基)三苯基磷烷），在添加劑（諸如苯甲酸、LiCl、及十二烷基硫酸鈉(SDS)、及類似者）存在或不存在的情況下，於合適溶劑（諸如甲苯）中，在室溫至回流溫度之溫度範圍下，反應達12至24小時的時間。採用合適的還原劑（諸如DIBAL-H），於合適溶劑（諸如甲苯、及類似者）中，在-78℃至室溫之溫度範圍下，將3-甲基戊-2-烯酸乙酯還原成3-甲基戊-2-烯-1-醇。採用所屬技術領域中具有通常知識者習知之氧化條件（例如，DMP（戴斯-馬丁氧化劑）、SO_3-吡啶、斯文(Swern)條件[$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N]、PCC、及類似者），於溶劑（諸如EtOAc、DMSO、DCM、及類似者）中，在約-78℃至室溫（約23℃）的溫度範圍下，將3-甲基戊-2-烯-1-醇氧化成3-甲基戊-2-烯醛。在較佳的方法中，於DCM中在25℃下，用戴斯-馬丁氧化劑反應1至4小時的時間，將3-甲基戊-2-烯-1-醇氧化成3-甲基戊-2-烯醛。

方案16



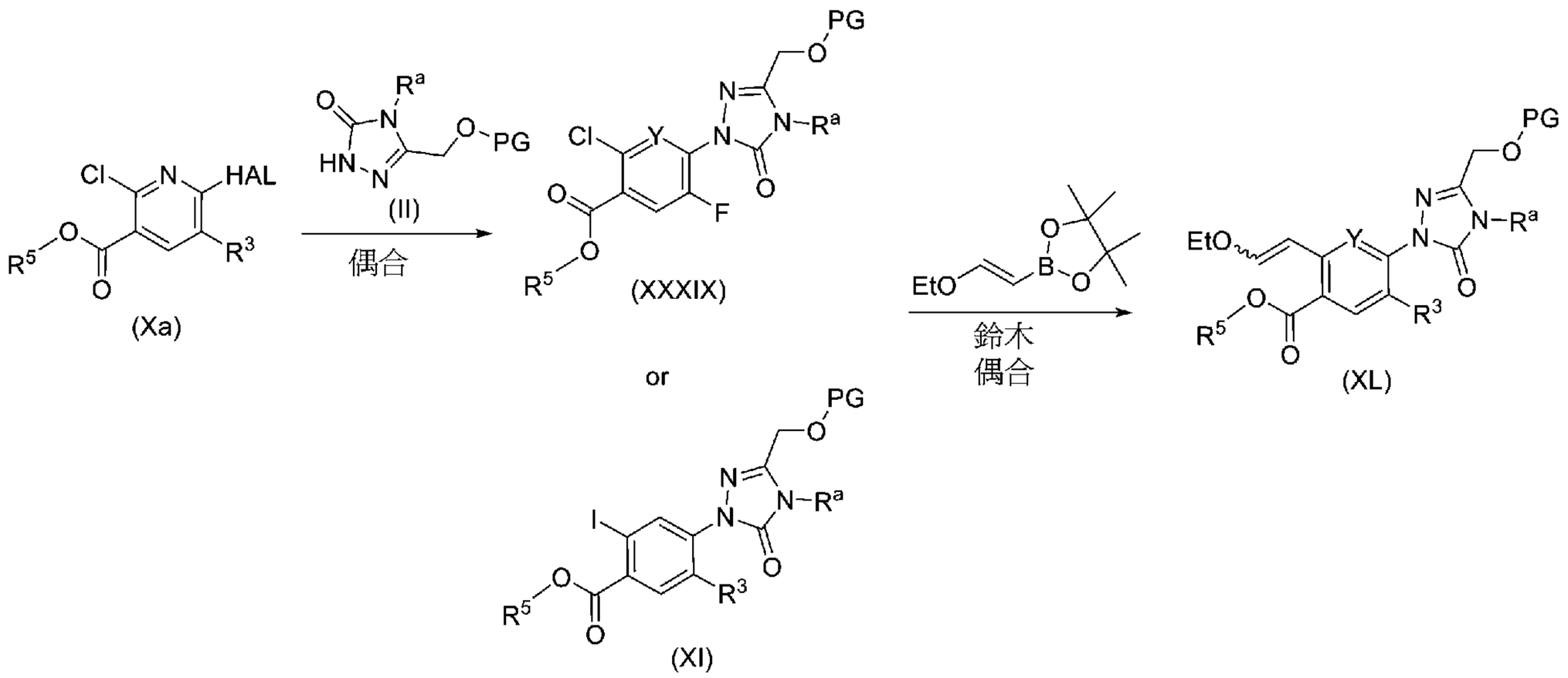
【0159】　根據方案16，將式(XXX)之異香豆素化合物（其中Y係CH）與市售或合成可得之式R^4-NH_2之胺化合物（其中R^4係如實施例#1中所定義）反應；路易士酸（諸如$AlMe_3$、$AlCl_3$、及類似者）；於合適的非質子溶劑（諸如DMF、甲苯、及類似者）中；以提供式(XXXI)之化合物，其中Y係CH，且R^1、R^3、R^4、及R^a係如實施例#1中所述之定義。

方案17



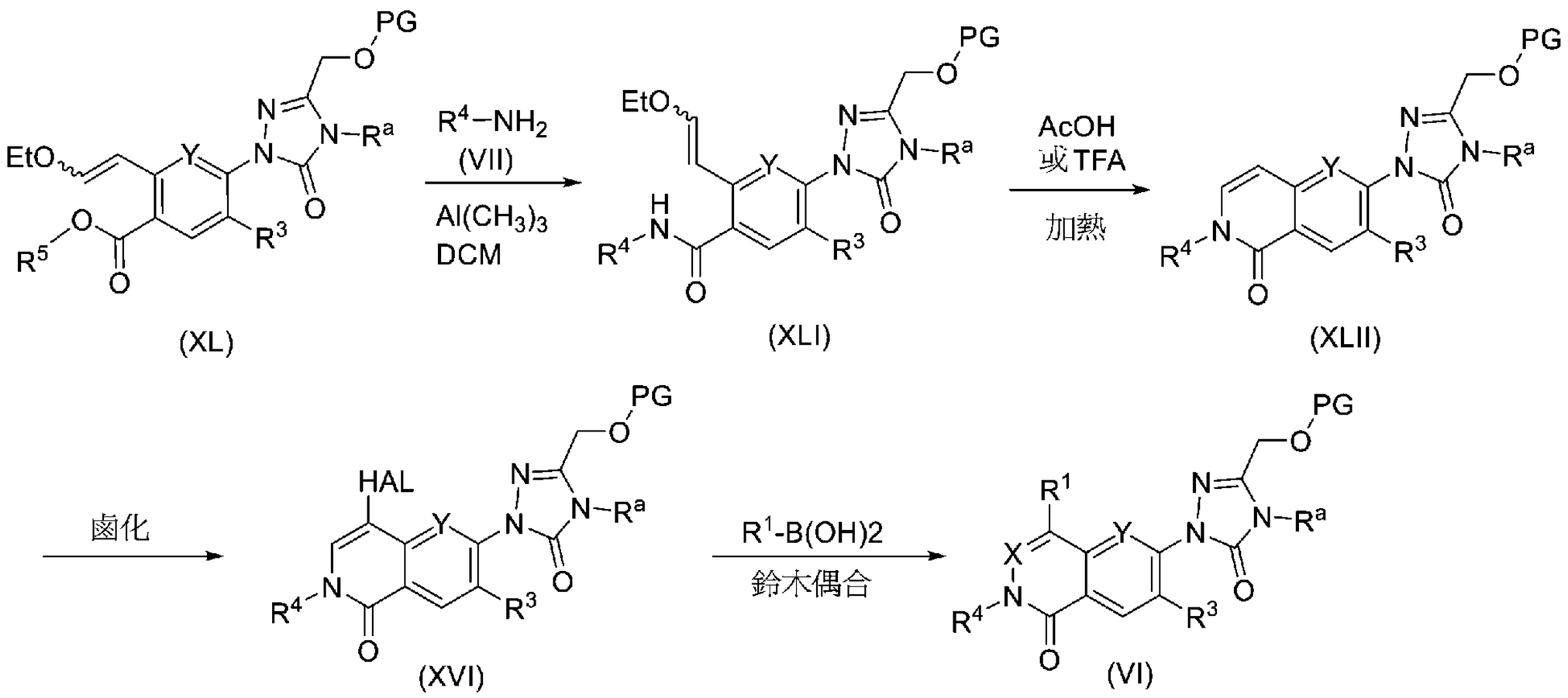
【0160】　式(XXX)之異香豆素化合物可根據方案17製備。4,5-二氟-2-碘苯甲醯氯係由式(X)之化合物（其中HAL係F，R^5係H，且R^3係F）製備，其係採用所屬技術領域中具有通常知識者習知之條件（諸如草醯氯或亞硫醯氯），在催化量的DMF存在下，於合適溶劑（諸如非質子性非極性溶劑諸如二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、乙腈(ACN)、甲苯、及類似者）中，在0℃至室溫的溫度範圍下，以形成4,5-二氟-2-碘苯甲醯氯。4,5-二氟-2-碘苯甲醯氯可與市售或合成可得之2-甲基丁-3-炔-2-醇反應，在鹼（諸如三乙胺及DMAP）存在下；於合適溶劑（諸如DCM、及類似者）中；以提供式(XXXIII)之化合物。式(XXXIII)之化合物可與式(II)之化合物反應，其係採用先前所述之方法，以得到式(XXXIV)之化合物。用催化量的路易士酸（諸如$AgClO_4$、$PtCl_2$、及類似者）處理式(XXXIV)之化合物；可得到重排的式(XXXV)之化合物。式(XXXV)之化合物（其中R^3係H或F）可在赫氏反應條件下（諸如採用催化劑（諸如乙酸鈀(II)）、相轉移試劑（如溴化四丁基基銨）、及鹼（如乙酸鉀）進行分子內環化，於合適溶劑（諸如DMF、及類似者）中；在70至90℃之溫度下；達1至3小時的時間；以提供式(XXX)之異香豆素化合物，其中Y係CH。

方案18



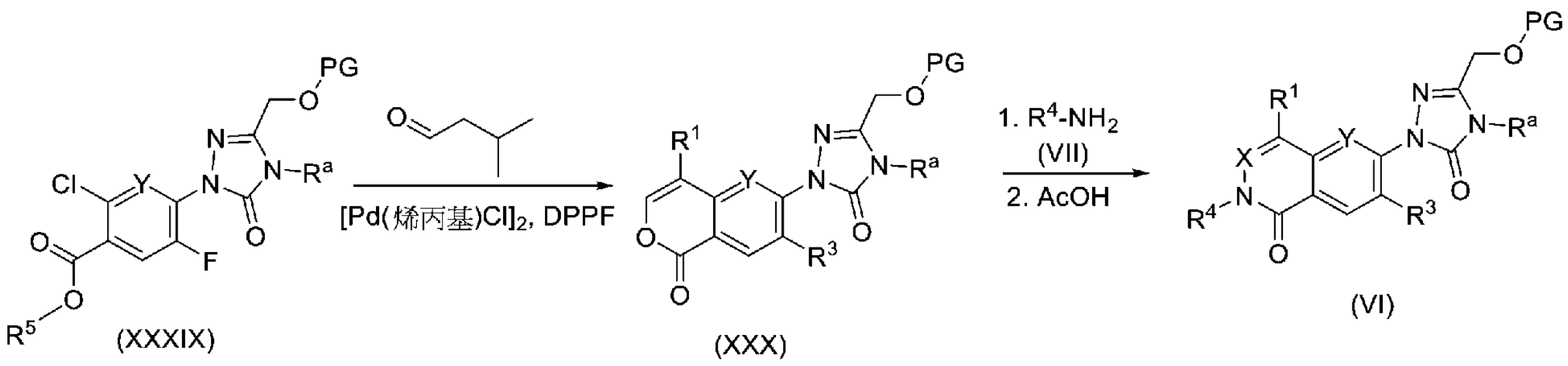
【0161】 根據方案18，式(Xa)之化合物（其中HAL係Cl，R^5係$CH(CH_3)_2$，且R^3係F）係市售或可根據如Chen等人於美國專利公開案號US2016-0176869中所述之方法合成得到。式(Xa)之化合物與市售或合成可得之式(II)之親核化合物（其中PG係苄基，且R^c係C_{1-6}烷基）反應；在鹼（諸如K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺、及類似者）存在下；於合適溶劑（諸如二甲亞碸(DMSO)、DMF、THF、ACN、及類似者）中；得到式(XXXIX)之化合物（其中Y係N）。將式(XXXIX)或式(XI)之化合物（其中R^3係F，且R^5係C_{1-4}烷基）；與市售之1-乙氧基-2-硼酸頻哪醇酯反應；鈀催化劑（諸如二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)、及類似者）；合適鹼（諸Cs_2CO_3、及類似者）；於合適溶劑（諸如二噁烷、水、乙醇、或其混合物）中；採用習知或微波加熱來進行；以提供式(XL)之化合物，其中Y係N或CH。

方案19



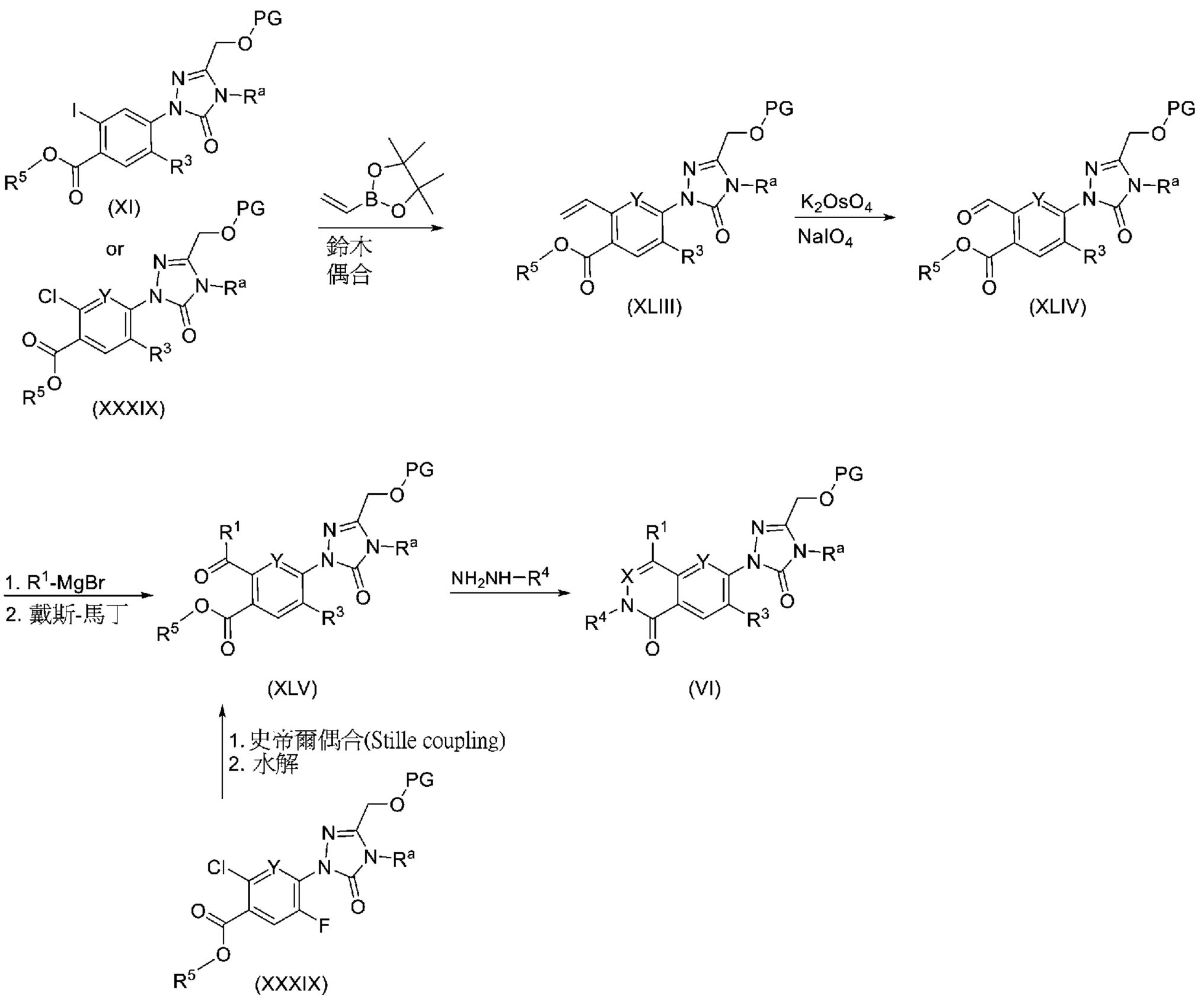
【0162】　根據方案19，將式R^4-NH_2之化合物（其中R^4係如實施例#1中所定義）；與三甲基鋁反應；於合適溶劑（諸如二氯甲烷、甲苯、或其混合物）中；將所得溶液與式(XL)之化合物（其中Y係CH或N）合併；以提供式(XLI)之化合物。式(XLI)之化合物（其中Y係CH或N）係在50℃至90℃之間的加熱條件下用乙酸處理，以提供式(XLII)之化合物。將式(XLII)之化合物在室溫下採用*N*-溴琥珀醯亞胺於無水二甲基甲醯胺中鹵化，以提供式(XVI)之化合物（其中HAL係Br）。將式R^1-$B(OH)_2$之化合物；係在所屬技術領域中具有通常知識者習知之鈴木偶合條件下，或如先前所述與式(XVI)之化合物反應，以提供式(VI)之化合物（其中R^1係如實施例#1中所定義之可選地經取代C_{2-6}烯基、C_{2-6}鹵烯基、或芳基）。將式(VI)之化合物（其中R^1係可選地經取代C_{2-6}烯基或C_{2-6}鹵烯基）在氫化條件下使用威京森催化劑($(PPh_3)_3RhCl$)反應，以提供式(VI)之化合物（其中R^1係C_{2-6}烷基或C_{2-6}鹵烷基）。

方案20



【0163】　根據方案20，3-甲基丁醛與式(XXXIX)之化合物（其中Y係N，且R^5係$CH(CH_3)_2$）用鈀催化劑（諸如氯化烯丙基鈀(II)二聚物、及類似者）反應；配位基（諸如1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(dppf)、及類似者）；合適鹼（諸如Cs_2CO_3、及類似者）；在除水劑（諸如分子篩(4A)）存在的情況下；於合適溶劑（（諸如其二噁烷）中；以提供式化合物(XXX)之化合物（其中R^1係異丙基）。將式R^4-NH_2之化合物（其中R^4係如實施例#1中所定義）；與三甲基鋁反應；於合適溶劑（諸如二氯甲烷、甲苯、或其混合物）中；將所得溶液與式(XXX)之化合物合併，接著用乙酸在80至100℃之加熱溫度下後續處理5至24小時的時間；以提供式(VI)之化合物；（其中X係CH，Y係N，R^1係異丙基，R^3係F）。

方案21

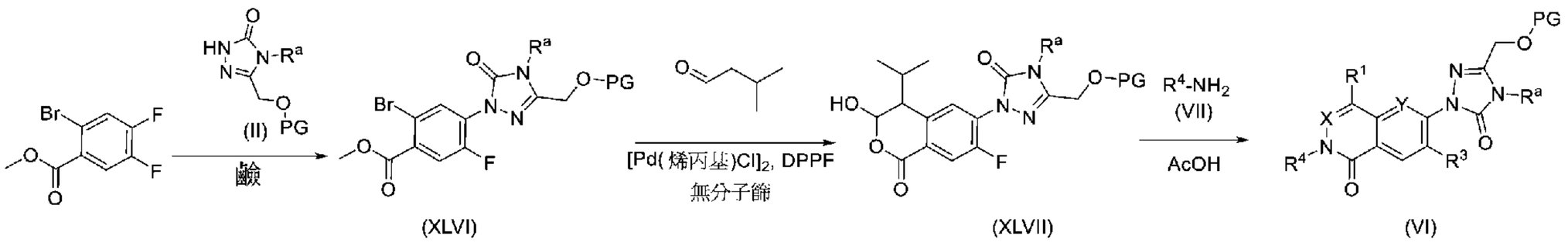


【0164】　根據方案21，將式(XXXIX)或式(XI)之化合物（其中R^3係F，且R^5係C_{1-4}烷基）；與市售乙烯基硼酸頻哪醇酯反應；鈀催化劑（諸如二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、或1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物、及類似者）；合適鹼（諸Cs_2CO_3、及類似者）；於合適溶劑（諸如二噁烷、水、乙醇、或其混合物）中；以提供式化合物(XLIII)之化合物，其中Y係N或CH。式(XLIII)化合物中之乙烯基選擇性地轉化成式(XLIV)之醛基，其係採用銥酸鉀(VI)二水合物/過碘酸鈉、或臭氧分解、及類似者。將式(XLIV)之化合物與市售或合成可得之經適當取代的烷基格任亞試劑（諸如i-PrMgCl、及類似者）反應；於非質子溶劑（如THF、及類似者）中；接著用氧化試劑（諸如戴斯-馬丁試劑、或斯文氧化條件、及類似者）進行後續處理；以提供式(XLV)之化合物。

【0165】　將式(XLV)之化合物由式(XXXIX)之化合物以兩步驟製備。將式(XXXIX)之化合物（其中R^3係F，且R^5係C_{1-4}烷基）；與市售的三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫反應；鈀催化劑（諸如二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)、及類似者）；於合適溶劑（諸如二噁烷、水、乙醇、或其混合物）中；隨後採用諸如在室溫下用HCl水溶液處理的條件進行酸性水解，得到式(XLV)之化合物，其中X係N，Y係N或CH，R^1係甲基。

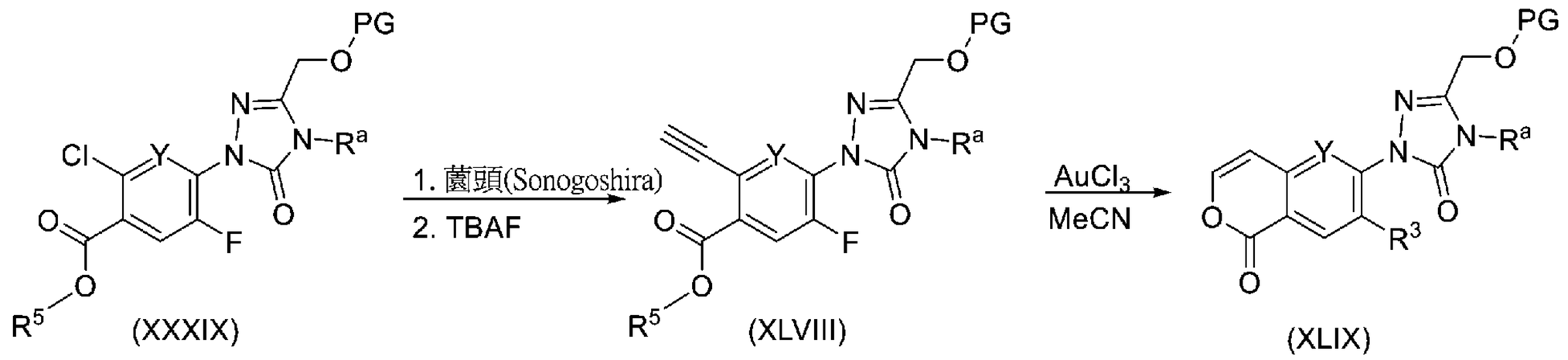
【0166】　將市售或合成可得之肼R^4-$NHNH_2$（其中R^4係如實施例#1中所定義，諸如2-氯-6-氟苯肼、鄰甲苯肼）；與式(XLV)之化合物進行縮合；在鹼（諸如：碳酸鉀、及類似者）存在下；在加熱條件（諸如70至120℃）下；於合適溶劑（諸如甲苯、或其混合物）中；得到式(VI)之化合物（其中X係N，Y係CH或N，且R^4係如實施例#1中所定義）。

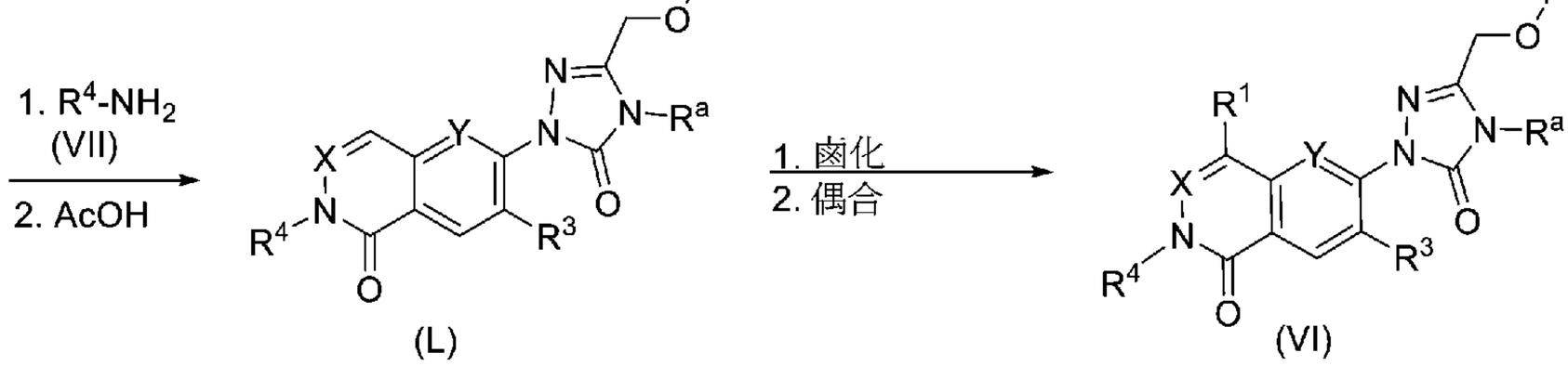
方案22



【0167】　根據方案22，2-溴-4,5-二氟苯甲酸甲酯與經適當保護的式(II)之三唑酮化合物反應；在鹼（諸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺、及類似者）存在下；於合適溶劑（諸如1,4-二噁烷、DMSO、DMF、THF、ACN、及類似者）中；得到式(XLVI)之化合物。在較佳的方法中，PG係Bn，且R^a係C_{1-6}烷基（如先前於方案14中所述）。3-甲基丁醛與式(XLVI)之化合物反應，用鈀催化劑（諸如氯化烯丙基鈀(II)二聚物、及類似者）；配位基（諸如1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(dppf)、及類似者）；合適鹼（諸如Cs_2CO_3、及類似者）；在除水劑（諸如分子篩(4A)）不存在的情況下；於合適溶劑（（諸如其二噁烷）中；以提供式化合物(XLVII)之化合物。將式R^4-NH_2之化合物（其中R^4係如實施例#1中所定義）；與三甲基鋁反應；於合適溶劑（諸如二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯、或其混合物）中；將所得溶液與式(XLVII)化合物合併，接著用乙酸在80至100℃之加熱溫度下後續處理5至24小時的時間；以提供式(VI)之化合物；（其中X係CH，Y係CH，R^1係異丙基，R^3係F）。某些情況中，式R^4-NH_2之化合物（諸如鄰甲苯胺、及類似者）；直接於乙酸中與式化合物(XLVII)之化合物，在80至100℃之加熱溫度下縮合10至24小時的時間；以提供式(VI)之化合物；（其中X、Y、R^1、R^3係定義於上）。

方案23

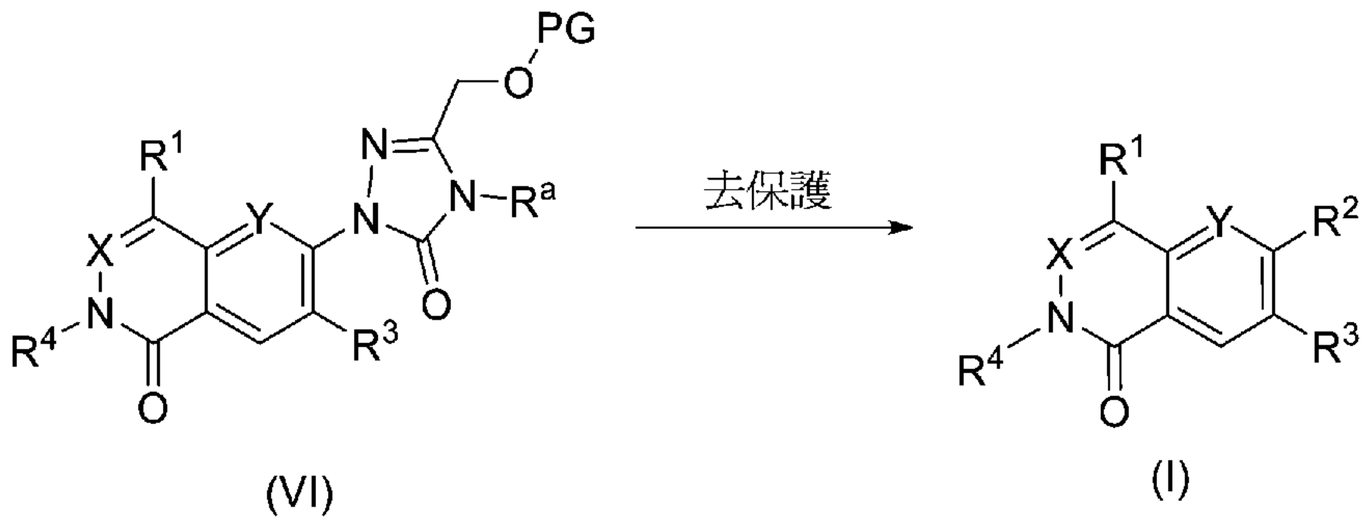




【0168】　根據方案23，使式(XXXIX)之化合物（其中R^5係C_{1-4}烷基，Y係N，且R^3係F）與經矽基保護之炔烴（諸如三甲基矽基乙炔）進行薗頭偶合(Sonogashira coupling)，鈀催化劑（諸如鈀(II)雙(三苯基膦)二氯化物、及類似者）；銅催化劑（諸如碘化銅、及類似者）；與合適鹼（諸如三乙胺）；於合適溶劑（諸如ACN、甲苯、及類似者）中；採用TBAF之去保護反應，於合適溶劑（諸如THF、及類似者）中；在室溫下得到式(XLVIII)之化合物。式(XLIX)之化合物係使用金催化劑（較佳地係$AuCl_3$），於合適溶劑混合物（諸如MeCN）中獲得。藉由$AuCl_3$-催化的環化之類似轉化，已由Marchal, E.等人描述於*Tetrahedron* 2007, 63, 9979-9990中。將式R^4-NH_2之化合物（其中R^4係如實施例#1中所定義）；與三甲基鋁反應；於合適溶劑（諸如二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯、或其混合物）中；將所得溶液與式(XLIX)化合物合併，接著用乙酸在80至100℃之加熱溫度下後續處理5至24小時的時間；以提供式(L)之化合物。於合適溶劑（較佳地係DMF）中，在室溫下採用NBS，接著使用所屬技術領域中具有通常知識者習知之條件（較佳地係鈀催化劑（諸如鈀(II)雙(三苯基膦)二氯化物）、鹼（諸如Cs_2CO_3、Na_2CO_3、及類似者）來進行交叉偶合；於溶劑混

合物（由1,4-二噁烷及水組成）中；在100℃的溫度下，提供式(VI)之化合物（其中X係CH，Y係N，R^3係F，且R^1、R^a、及PG係如先前所述定義）。

方案24



【0169】　根據方案24，將式(VI)之化合物（其中PG係Bn）去保護，採用所屬技術領域中具有通常知識者習知之條件，較佳地在密封管之純TFA中，在約60至90℃之下溫度；或採用BCl_3，在約78℃之溫度下，於合適溶劑（諸如DCM）中；或用氫氣，在催化劑（諸如鈀碳(Pd/C)）的存在下處理，以得到式(I)之化合物。

【0170】　以類似方式，式(XVIII)之化合物之N-芳基化及原位TBDPS去保護（其中R^1係I且PG係TBDPS，及Z係NO_2且X係N）；係採用所屬技術領域中具有通常知識者習知之條件或如先前所述來達成，以得到式(I)之化合物。

【0171】　將式(I)之化合物（其中R^3係F）在親核芳族取代反應中反應，以提供式(I)之化合物（其中R^3係OCH_3）。例如，式(I)之化合物（其中R^3係F）與合適的鹼（諸如NaOH、及類似者）之反應；於合適的溶劑中，諸如MeOH、及類似者；以提供式(I)之化合物，其中Y係CH且R^3係OCH_3。

【0172】　使用所屬技術領域中具有通常知識者習知之方法可將式(I)之化合物轉換成其相應的鹽類。例如，將式(I)之胺以三氟乙酸、HCl、或檸檬酸於溶劑（例如Et_2O、CH_2Cl_2、THF、MeOH、氯仿、或異丙醇）中處理以提供相應的鹽形式。或者，在逆相HPLC純化條件下獲得三氟乙酸或甲酸鹽類。式(I)之化合物之醫藥上可接受的鹽的晶形可藉由自極性溶劑（包括極性溶劑的混合

物與極性溶劑的水性混合物）或自非極性溶劑（包括非極性溶劑的混合物）再結晶而以結晶形式獲得。

【0173】　當根據本發明之化合物具有至少一個掌性中心時，它們可因此存在為鏡像異構物。當化合物具有二或更多個掌性中心時，它們可額外存在為非鏡像異構物。應理解的是所有此類異構物以及其混合物皆涵括於本發明的範疇中。

【0174】　根據上述方案製備之化合物可藉由特定形式合成或藉由離析而以單一形式（例如單一鏡像異構物）獲得。或者，根據上述方案製備之化合物可作為各種形式的混合物獲得，例如外消旋(1:1)或非外消旋（非1:1）混合物。當獲得鏡像異構物的外消旋及非外消旋混合物時，可使用所屬技術領域中具有通常知識者習知之常規分離方法來單離出單一鏡像異構物，例如掌性層析法、再結晶、非鏡像異構物鹽形成、衍生成非鏡像異構物加成物、生物轉化、或酶轉化。當獲得適用之位置異構物(regioisomeric)或非鏡像異構物的混合物時，可使用常規方法（例如層析法或結晶）分離出單一異構物。

【0175】　提供以下的具體實例以進一步說明本發明及各種較佳實施例。

實例

【0176】　除非另有指示，否則依循下列實驗及分析規程，以獲得以下實例中所述之化合物及相應的分析數據。

【0177】　除非另有說明，否則反應混合物係在氮氣氛下於室溫(rt)下磁性攪拌。當溶液被「乾燥(dried)」，其通常係經由乾燥劑（例如Na_2SO_4或$MgSO_4$）乾燥。當混合物、溶液及萃取物被「濃縮(concentrated)」，其一般係在旋轉蒸發器上於減壓下濃縮。

【0178】　正相矽凝膠層析法(FCC)係使用預填充匣(prepacked cartridge)在矽凝膠(SiO_2)上進行。

【0179】　製備型逆相高效液相層析法(RP HPLC)係在以下任一者上進行：

方法A. Gilson GX-281半製備型HPLC，其具有Phenomenex Synergi C18 (10 µm, 150 × 25 mm)、或Boston Green ODS C18(5 µm, 150 × 30 mm)，且流動相為5至99% ACN於水中（具有0.225%FA）歷時10分鐘，然後在100% ACN下保持2分鐘，流速為25 mL/min。

或

方法B. Gilson GX-281半製備型HPLC，其具有Phenomenex Synergi C18(10 µm, 150 × 25 mm)、或Boston Green ODS C18(5 µm, 150 × 30 mm)，且流動相為5至99% ACN於水中(0.1%TFA)歷時10分鐘，然後在100% ACN下保持2分鐘，流速為25 mL/min。

或

方法C. Gilson GX-281半製備型HPLC，其具有Phenomenex Synergi C18(10 µm, 150 × 25 mm)、或Boston Green ODS C18(5 µm, 150 × 30 mm)，且流動相為5至99% ACN於水中(0.05%HCl)歷時10分鐘，然後在100% ACN下保持2分鐘，流速為25 mL/min。

或

方法D. Gilson GX-281半製備型HPLC，其具有Phenomenex Gemini C18 (10 µm, 150 × 25 mm)、AD(10 µm, 250 mm × 30 mm)、或Waters XBridge C18 column (5 µm, 150 × 30 mm)，流動相為0至99% ACN於水中（具有0.05%氫氧化氨v/v）歷時10分鐘，然後在100% ACN下保持2分鐘，流速為25 mL/min。

或

方法E. Gilson GX-281半製備型-HPLC，其具有Phenomenex Gemini C18 (10 μm, 150 × 25 mm)、或Waters XBridge C18管柱(5 μm, 150 × 30 mm)，流動相為5至99% ACN於水中(10 mM NH_4HCO_3)歷時10分鐘，然後在100% ACN下保持2分鐘，流速為25 mL/min。

【0180】 製備型超臨界流體高效液相層析法(supercritical fluid high performance liquid chromatography, SFC)係在Thar 80製備型SFC系統上執行，或在來自Waters的Waters 80Q製備型SFC系統上執行。將ABPR設定為100bar以使CO2保持在SF條件下，且流速可根據化合物特性進行驗證，其中流速範圍為50 g/min至70 g/min。管柱溫度係環境溫度。

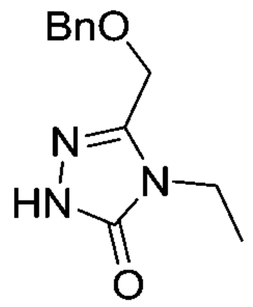
【0181】 除非另有指明，否則質譜(mass spectra, MS)係在SHIMADZU LCMS-2020 MSD或Agilent 1200\G6110A MSD上使用電灑游離法(electrospray ionization, ESI)獲得。計算出的(calcd.)質量相對應於實際質量。

【0182】 核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)光譜係在Bruker型號AVIII 400光譜儀上獲得。多重性的定義如下：s =單峰，d =雙重峰，t =三重峰，q =四重峰、dd =雙二重峰，ddd =雙重的雙重峰、td =三重的雙重峰，dt=雙重的三重峰，spt =七重峰，quin =五重峰，m =多重峰，br =寬的。可了解的是，對於含有可交換質子的化合物來說，該質子於NMR光譜中可能會也可能不會被看見，取決於用以進行NMR光譜的所選溶劑以及溶液中化合物的濃度而定。

【0183】 使用ChemDraw Ultra 12.0、ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA)或ACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry)來產生化學名稱。

【0184】 指定為R*或S*之化合物係未經判定絕對組態的鏡像純化合物(enantiopure compound)。

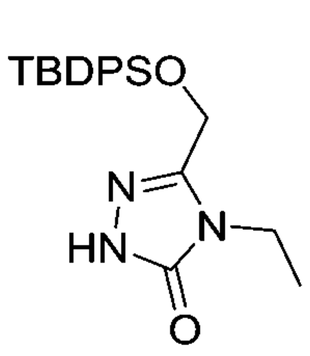
中間物 1：3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。



【0185】 步驟A. 2-(苄氧基)乙醯肼。於2-(苄氧基)乙酸乙酯(55 g, 283.17 mmol)之EtOH(500 mL)溶液中，添加$NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (28.3 g, 566 mmol, 27.5 mL)。將反應混合物在78℃下加熱6小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以提供呈無色油狀物之標題產物（52 g，粗製），其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。

【0186】 步驟B. 3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。於2-(苄氧基)乙醯肼(52 g, 288 mmol)之H_2O (500 mL)溶液中，在0℃下逐滴添加異氰酸基乙烷(25.1 g, 346 mmol, 27.9 mL)。在添加完成後，將混合物在25℃下攪拌12小時。於混合物中添加H_2O (20 mL)及NaOH (57.7 g, 1.44 mol)之水溶液(120 mL)。將混合物在95℃下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後在0℃下用HCl (12 M)淬熄並調整至「pH」6。將固體過濾並在減壓下乾燥，以提供呈白色固體之標題化合物（61 g，產率91%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 - 9.09 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 5H), 4.58 - 4.53 (m, 2H), 4.45 - 4.42 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 1.33 - 1.29 (m, 3H) ppm.

中間物 2：5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



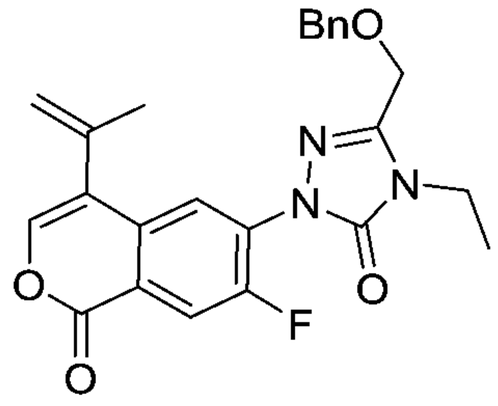
步驟 A. 4-乙基-5-(羥基甲基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

【0187】　於5-[(苄氧基)甲基]-4-甲基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(8 g, 34.3 mmol, 1.0 eq.)之甲醇(200 mL)溶液中，添加Pd/C (2 g)。將所得混合物在氫氣下維持並在室溫下攪拌6小時。然後將所得混合物過濾並將濾液濃縮，以提供呈白色固體之粗製產物4-乙基-5-(羥基甲基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（4.3 g，產率：88%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 5.55 (t, J = 5.50 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.50 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 6.97 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 6.97 Hz, 3H) ppm.

步驟 B. 5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

【0188】　於4-乙基-5-(羥基甲基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(3 g, 21 mmol, 1.0 eq.)之DCM (30 mL)溶液中，添加三級丁基氯二苯基矽烷(6.5 mL, 25 mmol, 1.2 eq.)及吡啶(1.86 mL, 23 mmol, 1.1 eq.)。將所得混合物在rt下攪拌整夜。將反應混合物用水(100 mL)淬熄。將所得混合物用DCM (3 × 100 mL)萃取。將有機層合併，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（SiO_2，50至80%乙酸乙酯/石油醚），以提供呈白色固體之5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（4.9 g，產率：61%）。LCMS (ES-API)：$C_{21}H_{27}N_3O_2Si$之計算質量為381.2；m/z測得為382.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 4H), 7.32-7.54 (m, 6H), 4.54 (s, 2H), 3.84 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.34 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H) ppm.

中間物 3：5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異喹啉-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



【0189】　步驟A. 4,5-二氟-2-碘苯甲酸三級丁酯。將4,5-二氟-2-碘苯甲酸(3 g, 11 mmol)溶解於THF (30 mL)中，然後添加二-三級丁基二碳酸酯(4.6 g, 21 mmol)，接著添加DMAP (645 mg, 5.3 mmol)。將反應混合物在50℃之氮氣下攪拌整夜，然後冷卻至室溫。將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物用EtOAc稀釋然後用鹽水洗滌。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至5% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（2.9 g，產率：79%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 1.62 (s, 9 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -131.55 - -131.13 (m, 1 F), -136.97 - -136.65 (m, 1 F) ppm.

【0190】　步驟B. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸三級丁酯。將4,5-二氟-2-碘苯甲酸三級丁酯(3.2 g, 9.4 mmol)、3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（中間物1, 2.6 g, 11.2 mmol）及Cs_2CO_3 (6.1 g, 18.7 mmol)之無水DMF (30 mL)混合物，在75℃之氮氣下攪拌1小時，然後冷卻至室溫。將混合物過濾通過Celite®墊，並將墊用EtOAc洗滌。將濾液合併，用鹽水洗滌，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至40% EtOAc於石油醚中），以給出呈無色非晶固體之標題化合物（5 g，產率：96%）。ESI-MS：$C_{23}H_{25}FIN_3O_4$之計算質量為553.1；m/z測得為554.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.45 (m, 5 H), 4.61 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.84 (q, *J*

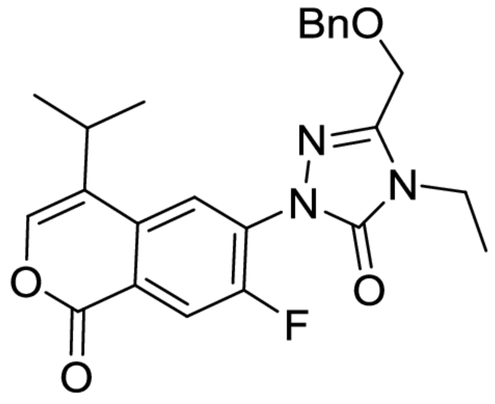
= 7.2 Hz, 2 H), 1.63 (s, 9 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.09 (dd, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1 F) ppm.

【0191】　步驟C. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸。於4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸三級丁酯(5 g, 9 mmol)之DCM (50 mL)溶液中，緩慢添加TFA (10 mL)。在室溫下將該反應混合物攪拌整夜。將反應混合物在真空下濃縮。將所獲得之殘餘物在室溫下用石油醚研製30分鐘。將混合物過濾並將固體用石油醚潤洗。收集沉澱物，並在真空中乾燥，以給出呈白色固體之標題化合物（4.1 g，產率：91%）。ESI-MS：$C_{19}H_{17}FIN_3O_4$之計算質量為497.0；m/z測得為498.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 5 H), 4.60 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119.91 (s, 1 F) ppm.

【0192】　步驟D. 5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。於3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯（中間物12, 280 mg, 2.2 mmol）、4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸(1.1 g, 2.2 mmol)及Cy_2NMe (867 mg, 4.4 mmol)之DMF (7 mL)混合物中，在氮氣下添加Catacxium A Pd G2 (74.2 mg, 0.11 mmol)。將反應混合物在90℃之氮氣下攪拌整夜。然後將混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋並用鹽水洗滌。將有機層分離，並將水層合併且用EtOAc萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至80% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色固體之標題化合物（240 mg，產率：25%）。ESI-MS：$C_{24}H_{22}FN_3O_4$之計算質量為435.2；m/z 436.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 10.5 Hz, 1

H), 7.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.45 (m, 5 H), 7.19 (s, 1 H), 5.37 - 5.39 (m, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm;

中間物 4：5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



方法 I：

【0193】 步驟A. 3-甲基丁-2-烯-1-基4,5-二氟-2-碘苯甲酸酯。於4,5-二氟-2-碘苯甲酸(1.4 g, 4.9 mmol)及Cs_2CO_3 (4.8 g, 14.8 mmol)之無水DMF (20 mL)混合物中，添加1-溴-3-甲基-2-丁烯(1.5 g, 9.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物用水稀釋，並將混合物用DCM及EtOAc萃取。將合併之有機萃取物以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，梯度洗提：10至20% EtOAc於庚烷中），以給出呈無色油狀物之所欲產物（1.6 g，產率：92%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, *J* =7.58, 9.54 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.83, 10.76 Hz, 1H), 5.42-5.52 (m, 1H), 4.82 (d, *J* = 7.34 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.78 (s, 3H) ppm.

【0194】 步驟B. 3-甲基丁-2-烯-1-基4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸三級丁酯。於3-甲基丁-2-烯-1-基4,5-二氟-2-碘苯甲酸酯(1.6 g, 4.5 mmol)、3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（中間物1, 2.1 g, 9.1 mmol）之無水DMF (25 mL)混合物中，添加Cs_2CO_3 (2.9 g, 9.1 mmol)。將反應混合物在85℃之氮氣下攪拌1小時，然後冷卻

至室溫。將混合物用水稀釋，並將混合物用DCM及EtOAc萃取。將合併之有機萃取物以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，梯度洗提：20至50% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色固體之標題化合物（2.4 g，產率：93%）。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{25}FIN_3O_4$之計算質量為565.1；m/z測得為566.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 11.25 Hz, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H), 5.41-5.53 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 7.34 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (q, J = 7.22 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 0.98 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.22 Hz, 3H) ppm.

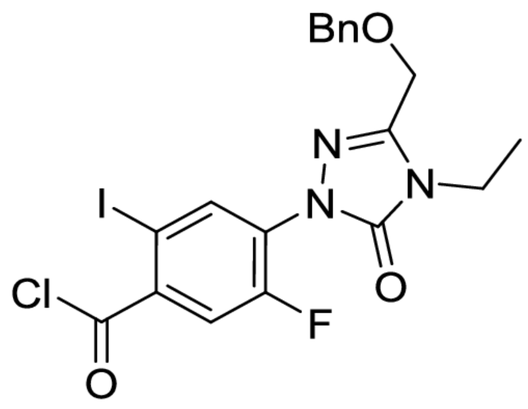
【0195】　步驟C. 5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。於3-甲基丁-2-烯-1-基4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸酯(4 g, 6.86 mmol, 1 eq)之甲苯(200 mL)混合物中，分別添加$(tBu_3P)PdG_2$ (351 mg, 0.69 mmol, 0.1 eq)、N-環己基-N-甲基環己胺(1.60 mL, 7.54 mmol, 1.1 eq)。將反應混合物用氮氣除氣三次，然後在80℃之氮氣氛下加熱18小時。LCMS分析顯示仍有~18%的起始材料餘留。將混合物冷卻至15℃，並添加額外的N-環己基-N-甲基環己胺(0.72 mL, 3.43 mmol, 0.5 eq)及Bu_3PPdG_2 (176 mg, 0.34 mmol, 0.05 eq)。將反應混合物用氮氣除氣，然後在80℃之氮氣氛下加熱16小時。將混合物在減壓下濃縮，然後用H_2O (200 mL)稀釋，並用EtOAc (150 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL × 2)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=5/1至3/1），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（1.1 g，產率：35%）。ESI-MS：$C_{24}H_{24}FN_3O_4$之計算質量為437.2；m/z測得為438.5 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.42 -7.34 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (dd, *J* = 7.2,

14.4 Hz, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm.

方法 II：

【0196】 於5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3, 5.9 g, 13.5 mmol）之THF (100 mL)混合物中，在室溫下添加威京森催化劑[$RhCl(PPh_3)_3$] (3.8 g, 4.1 mmol)。將混合物除氣並用氫氣吹掃。將反應混合物在室溫之氫氣氛(15 Psi)下攪拌12小時。將混合物濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（洗提：0至25% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色固體之標題化合物（1.5 g，產率：77%）。ESI-MS：$C_{24}H_{24}FN_3O_4$之計算質量為437.2；m/z found 438.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.26 - 7.42 (m, 5 H), 4.61 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 3.77 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.08 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1 H), 1.22 - 1.28 (m, 9 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -118.29 (br s, 1 F) ppm.

中間物 5：4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲醯氯。



【0197】 步驟A. 4,5-二氟-2-碘苯甲酸三級丁酯。將4,5-二氟-2-碘苯甲酸(3 g, 11 mmol)溶解於THF (30 mL)中，然後添加二-三級丁基二碳酸酯(4.6 g, 21 mmol)，接著添加DMAP (645 mg, 5.3 mmol)。將反應混合物在50℃之氮氣下攪拌整夜，然後冷卻至室溫。將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物用EtOAc稀釋然後

用鹽水洗滌。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至5% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（2.9 g，產率：79%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1 H), 1.62 (s, 9 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -131.55 - -131.13 (m, 1 F), -136.97 - -136.65 (m, 1 F) ppm.

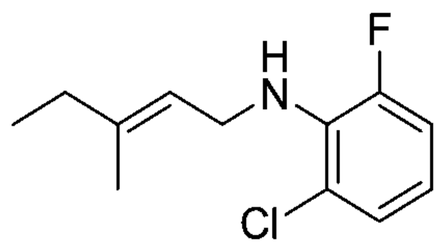
【0198】 步驟B. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸三級丁酯。將4,5-二氟-2-碘苯甲酸三級丁酯(3.2 g, 9.4 mmol)、3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（中間物1, 2.6 g, 11.2 mmol）及Cs_2CO_3 (6.1 g, 18.7 mmol)之無水DMF (30 mL)混合物，在75℃之氮氣下攪拌1小時，然後冷卻至室溫。將混合物過濾通過Celite®墊，並將墊用EtOAc洗滌。將濾液合併，用鹽水洗滌，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至40% EtOAc於石油醚中），以給出呈無色非晶固體之標題化合物（5 g，產率：96%）。ESI-MS：$C_{23}H_{25}FIN_3O_4$之計算質量為553.1；m/z測得為554.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.45 (m, 5 H), 4.61 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.63 (s, 9 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.09 (dd, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1 F) ppm.

【0199】 步驟C. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸。於4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸三級丁酯(5 g, 9 mmol)之DCM (50 mL)溶液中，緩慢添加TFA (10 mL)。在室溫下將該反應混合物攪拌整夜。將反應混合物在真空下濃縮。將所獲得之殘餘物在室溫下用石油醚研製30分鐘。將混合物過濾並將固體用石油醚潤洗。收集沉澱物，並在真空中乾燥，以給出呈白色固

體之標題化合物（4.1 g，產率：91%）。ESI-MS：$C_{19}H_{17}FIN_3O_4$之計算質量為497.0；m/z測得為498.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 5 H), 4.60 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.74 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119.91 (s, 1 F) ppm.

【0200】　步驟D. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲醯氯。將4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸(3.5 g, 7 mmol)之$SOCl_2$ (14 mL)溶液在回流下加熱15分鐘。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。於殘餘物中添加無水甲苯，然後將混合物蒸發，以給出呈黃色膠狀物之粗製產物(3.6 g)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。

中間物 6：2-氯-6-氟-N-(3-甲基戊-2-烯-1-基)苯胺。



【0201】　步驟A. 3-甲基戊-2-烯酸乙酯。於2-丁酮(52 g, 717.6 mmol)及(乙氧甲醯基亞甲基)三苯基磷烷((carbethoxymethylene) triphenylphosphorane) (50 g, 143.5 mmol)之甲苯(65 mL)溶液中，添加苯甲酸(3.5 g, 28.7 mmol)。將反應混合物在回流下加熱16小時。將混合物用石油醚稀釋並過濾通過矽膠短墊。將矽膠用己烷洗滌。將濾液在0至2℃之減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（洗提：0至10% EtOAc於石油醚中），以給出呈無色液體之標題化合物（23.3 g，粗製）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.58 - 5.69 (m, 1 H), 4.13 (qd, J = 7.1, 4.9 Hz, 2 H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.09 - 2.20 (m, 3 H), 1.86 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 1.24 - 1.28 (m, 3 H), 1.01 - 1.09 (m, 3 H) ppm.

【0202】　步驟B. 3-甲基戊-2-烯-1-醇。於DIBAL-H (118 mL, 118 mmol)之甲苯溶液(1 M)中，在-78℃下添加3-甲基戊-2-烯酸乙酯（20 g粗製）之甲苯溶液(40 mL)。將反應混合物在-78℃下攪拌2小時。將混合物溫熱至室溫，並在0℃下緩慢地倒入飽和酒石酸鉀鈉(potassium sodium tartrate)水溶液中。將混合物攪拌2小時，並過濾通過Celite®之短墊。將墊用DCM/EtOAc (v/v, 3/1)洗滌，並將濾液用DCM萃取。將有機萃取物分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（洗提：0至100% DCM於石油醚中，然後0至30% EtOAc於DCM中），以給出呈無色液體之標題化合物（7 g，兩步驟產率：57%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.35 - 5.46 (m, 1 H), 4.11 - 4.21 (m, 2 H), 2.02 - 2.13 (m, 2 H), 1.67 - 1.76 (m, 3 H), 0.98 - 1.06 (m, 3 H) ppm.

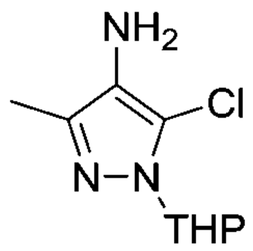
【0203】　步驟C. 3-甲基戊-2-烯醛。於3-甲基戊-2-烯-1-醇(2 g, 20.0 mmol)之DCM (20 mL)溶液中，添加戴斯-馬丁氧化劑(10 g, 24.0 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物過濾通過Celite®之短墊。將墊用DCM洗滌。將合併之濾液用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾並在0至2℃之減壓下濃縮。將粗製物藉由矽膠管柱層析法純化（洗提：DCM），以給出呈無色液體之標題化合物（1.5 g，產率：77%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91 - 10.04 (m, 1 H), 5.78 - 5.90 (m, 1 H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.16 (s, 2 H), 1.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H) ppm.

【0204】　步驟D. N-(2-氯-6-氟苯基)-3-甲基戊-2-烯-1-亞胺。於2-氯-6-氟苯胺(1.2 g, 8.2 mmol)及3-甲基戊-2-烯醛(0.97 g, 9.9 mmol)之DCM (18 mL)混合物中，在0℃之氮氣下添加三乙胺(4.6 mL, 33 mmol)，接著逐滴添加$TiCl_4$ (5 mL, 5 mmol)之DCM溶液(1 M)。將所得混合物在0℃下攪拌1小時，然後溫熱至室溫並攪拌4小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液中。混合物變得混濁並過濾通過

Celite®之墊。將墊用EtOAc洗滌。將合併之濾液用DCM及水稀釋。將有機層分離，並將水層用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至5% DCM於石油醚中），以給出呈淡黃色油狀物之標題化合物（1.3 g，產率：70%）。

【0205】　步驟E. 2-氯-6-氟-N-(3-甲基戊-2-烯-1-基)苯胺。於N-(2-氯-6-氟苯基)-3-甲基戊-2-烯-1-亞胺(1.3 g, 5.76 mmol)之MeOH (20 mL)溶液中，添加$NaBH_4$ (218 mg, 5.8 mmol)，並在1小時後，添加另一批$NaBH_4$ (218 mg, 5.8 mmol)。總共添加$NaBH_4$ (1.1 g, 29 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌整夜。將混合物濃縮，然後用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由combi flash快速管柱層析法純化（洗提液：0至5% DCM於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（430 mg，產率：33%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 6.84 (ddd, *J* = 12.2, 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.52 - 6.63 (m, 1 H), 5.17 - 5.28 (m, 1 H), 3.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.73 (s, 1 H), 1.91 - 2.07 (m, 2 H), 1.58 - 1.68 (m, 3 H), 0.89 - 0.96 (m, 3 H)

中間物 7：5-氯-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺。

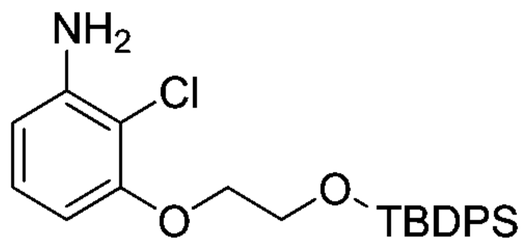


【0206】　步驟A. 5-氯-3-甲基-4-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑。於3-甲基-4-硝基吡唑(2 g, 15.7 mmol)之EtOAc (20 mL)溶液中，在室溫下添加DHP (2 g, 23.6 mmol)及$TsOH.H_2O$ (150 mg, 0.79 mmol)。將混合物在室溫下攪拌整夜。添加Et_3N (0.4 mL)，並將混合物用鹽水洗滌。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於THF (45 mL)中，並將溫度降低至-78℃。在氮氣下將LiHMDS (10.6 mL, 13.8 mmol)之THF (1 M)溶液添加至混合物

中。在-78℃下45分鐘後，逐滴添加六氯乙烷(8.9 g, 37.8 mmol)之THF (20 mL)。將反應混合物溫熱至室溫並攪拌整夜。將混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液中並用EtOAc萃取。將有機相分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至40% EtOAc於石油醚中），以給出呈白色固體之標題化合物（1.8 g，產率：58%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.52 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.07 - 4.15 (m, 1 H), 3.70 (td, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 1.86 - 1.90 (m, 1 H), 1.72 - 1.75 (m, 1 H), 1.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H) ppm.

【0207】　步驟B. 5-氯-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺。於5-氯-3-甲基-4-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑(100 mg, 0.4 mmol)之MeOH/THF/H_2O (v/v/v, 1/1/1, 3 mL)混合物中，添加鐵粉(114 mg, 2.0 mmol)及NH_4Cl (109 mg, 2.0 mmol)。將混合物在70℃下攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫並過濾通過Celite®墊。將墊用EtOAc洗滌。將合併之濾液用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機層分離並將水層以EtOAc萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至50% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（70 mg，產率：79%）。ESI-MS：$C_9H_{14}ClN_3O$之計算質量為215.1；m/z測得為216.1 $[M+H]^+$。

中間物 8：3-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙氧基)-2-氯苯胺。

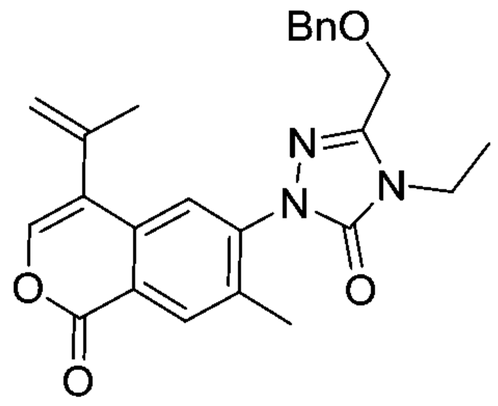


【0208】　步驟A.。三級丁基(2-(2-氯-3-硝基苯氧基)乙氧基)二苯基矽烷。於2-氯-3硝基苯酚(200 mg, 1.2 mmol)、2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙-1-醇(554 mg, 1.8 mmol)及PPh_3 (453 mg, 1.7 mmol)之THF (10 mL)混合物中，在0℃之

氮氣下添加DEAD (281 mg, 161 mmol)。將混合物溫熱至室溫並在室溫下攪拌12小時。添加飽和NH_4Cl水溶液，並將混合物用EtOAc萃取。將有機物分離，用鹽水洗滌，以Na2SO4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至10% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（240 mg，產率：46%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 4 H), 7.35 - 7.49 (m, 7 H), 7.30 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1 H), 4.20 - 4.25 (m, 2 H), 4.06 (t, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 1.06 (s, 9 H) ppm

【0209】　步驟B. 3-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙氧基)-2-氯苯胺。於三級丁基(2-(2-氯-3-硝基苯氧基)乙氧基)二苯基矽烷(220 mg, 0.5 mmol)、NH_4Cl (258 mg, 4.8 mmol)之THF (3 mL)、MeOH (3 mL)、及H2O (3 mL)混合物中，添加鐵粉(269 mg, 4.8 mmol)。將反應混合物在70℃下攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，並過濾通過Celite®之墊。將Celite®用EtOAc洗滌。將合併之濾液用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至11% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色固體之標題化合物（192 mg，產率：92%）。ESI-MS：$C_{24}H_{28}ClNO_2Si$之計算質量為425.2；m/z測得為426.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 4 H), 7.35 - 7.48 (m, 6 H), 6.97 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.42 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.33 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 4.13 - 4.17 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 2 H), 4.01 - 4.06 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H) ppm.

中間物 9：5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-甲基-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



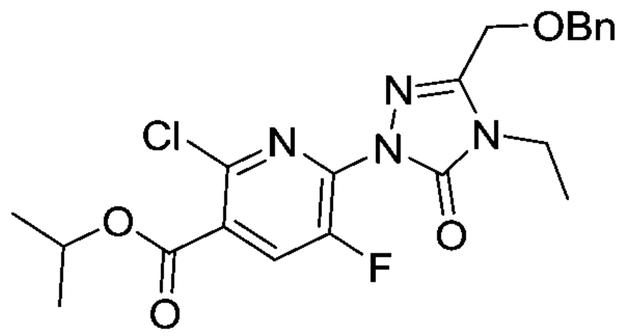
【0210】　步驟A. 2-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸三級丁酯。於2-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸(1 g, 4.3 mmol)之THF (10 mL)溶液中，添加$(Boc)_2O$ (1.9 g, 8.6 mmol)，接著添加DMAP (262 mg, 2.1 mmol)。反應混合物變為橘色，並在50℃之氮氣下攪拌整夜。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，然後用鹽水洗滌。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（洗提：0至3% EtOAc於石油醚中），以給出呈無色油狀物之標題化合物（900 mg，產率：72%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 2.22 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H), 1.58 (s, 9 H) ppm.

【0211】　步驟B. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸三級丁酯。於2-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸三級丁酯(750 mg, 2.6 mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(800 mg, 3.4 mmol)及Cs_2CO_3 (1.7 g, 5.2 mmol)之DMF (8 mL)混合物中，在90℃下攪拌16小時。將反應藉由添加飽和NH_4Cl水溶液淬熄。將混合物以EtOAc萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由combi-flash快速層析法純化（SiO_2，洗提液：0至22% EtOAc於石油醚中），以給出呈無色膠狀物之標題化合物（1 g，產率：71%）。ESI-MS：$C_{24}H_{28}BrN_3O_4$之計算質量為501.1；m/z測得為502.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 5 H), 4.61 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.85 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.62 (s, 9 H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm.

【0212】　步驟C. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸。於4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸三級丁酯(500 mg, 0.90 mmol)之DCM (5 mL)混合物中，添加TFA (1 mL)。該混合物在室溫下攪拌12小時。將混合物濃縮。將殘餘物用DCM溶解，並緩慢添加石油醚。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物過濾，並將沉澱物用石油醚潤洗。收集固體，並在真空中乾燥，以給出呈白色固體之標題化合物（360 mg，產氯：86%）。ESI-MS：$C_{20}H_{20}BrN_3O_4$之計算質量為445.1；m/z測得為446.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 5 H), 4.59 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 3.74 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm.

【0213】　步驟D. 5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-甲基-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。於4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸(560 mg, 1.26 mmol)、3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯（中間物12, 1.58 g, 12.5 mmol）、AcOK (369 mg, 3.76 mmol)及TBAB (809 mg, 2.51 mmol)之DMF (3.9 mL)混合物中，在氮氣下添加$Pd(OAc)_2$ (141 mg, 0.63 mmol)。將反應混合物在90℃之氮氣下攪拌整夜。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，並用鹽水洗滌。將有機層分離並將水層以EtOAc萃取。將合併之有機層合併，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至70% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色固體之標題化合物（410 mg，產率：73%）。ESI-MS：$C_{25}H_{25}N_3O_4$之計算質量為431.2；m/z測得為432.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.31 - 7.46 (m, 5 H), 7.17 (s, 1 H), 5.30 - 5.37 (m, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm.

中間物 10：6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸鹼酸異丙酯。



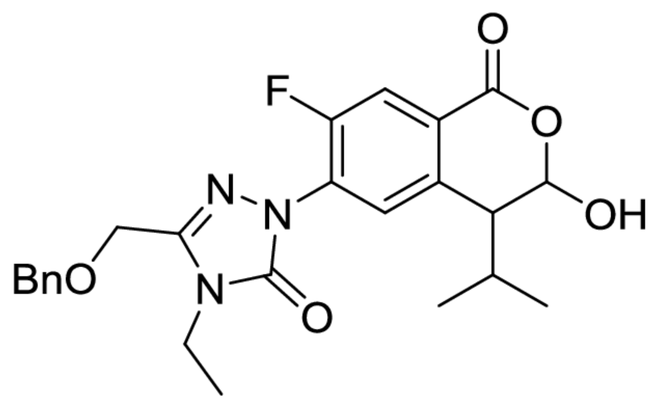
【0214】 步驟A. 2,6-二氯-5-氟菸鹼醯氯。於2,6-二氯-5-氟菸鹼酸(20 g, 95 mmol)之THF (200 mL)溶液中，在0℃下逐滴添加$(COCl)_2$ (12.7 g, 10.0 mmol)及DMF (69.6 mg, 0.952 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘，然後溫熱至25℃，並攪拌1小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以提供呈無色油狀物之所欲產物（21.7 g，粗製），其未經進一步純化即使用。

【0215】 步驟B. 2,6-二氯-5-氟菸鹼酸異丙酯。於丙-2-醇(8.56 g, 142 mmol, 10.9 mL)及吡啶(9.02 g, 114 mmol)之THF (200 mL)混合物中，在0℃下添加2,6-二氯-5-氟菸鹼醯氯(21.7 g, 96.0 mmol)之THF (50 mL)溶液。將混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物倒入水(300 mL)中。將水相用乙酸乙酯(300 mL)萃取。將合併之有機相以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/1至10:1），以提供標題化合物（21 g，產率：86.82%）。MS (ESI)：$C_9H_8Cl_2FNO_2$之計算質量為250.1；m/z測得為252.0 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 1.58 - 1.39 (m, 6H) ppm.

【0216】 步驟C. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸鹼酸異丙酯。於2,6-二氯-5-氟菸鹼酸異丙酯(4 g, 15.87 mmol)之DMSO (40 mL)混合物中，添加3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(3.89 g, 16.66 mmol)及K_2CO_3 (3.29 g, 23.80 mmol)。將混合物在80℃下攪拌3小時。LCMS顯示起始材料消耗殆盡，並偵測到所欲質量。將混合物用

H_2O (30 mL)稀釋並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1），以提供呈標題化合物（5.7 g，產率：79.86%）。MS (ESI)：$C_{21}H_{22}ClFN_4O_4$之計算質量為448.1；m/z測得為449.2 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 5.30 (td, *J* = 6.3, 12.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.37 - 1.31 (m, 3H) ppm.

中間物 11：5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-3-羥基-4-異丙基-1-側氧基異呃-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

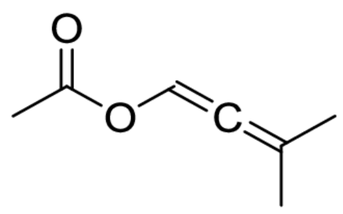


【0217】 步驟A. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-氟苯甲酸甲酯。於裝有2-溴-4,5-二氟苯甲酸甲酯(100.0 g, 398 mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物1, 113.5 g, 508 mmol）及K_2CO_3 (100.0 g, 724 mmol)之燒瓶中，添加無水DMF (1000 mL)。將反應混合物在50℃之氮氣下加熱16小時，然後添加額外的5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(11 g, 51 mmol)。將反應混合物持續在50℃下攪拌。將混合物冷卻至室溫並攪拌10分鐘。逐滴添加水(1000 mL)，並將混合物在室溫下攪拌2小時。將沉澱物藉由過濾收集並乾燥將，以給出粗製產物(190 g)。將產物於DMF (500 mL)中攪拌30分鐘，然後添加水(500 mL)。將混合物攪拌2小時。將沉澱物藉由過濾收集並乾燥，以給出標題化合物（180 g，產率：90%）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* =

10.7 Hz, 1H), 7.44–7.27 (m, 5 H), 4.60 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm.

【0218】　步驟B. 5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-3-羥基-4-異丙基-1-側氧異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。於4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-氟苯甲酸甲酯(30 g, 65.9 mmol)、Xantphos (4.02 g, 6.6 mmol)、[Pd(烯丙基)Cl]$_2$ (1.38 g, 3.77 mmol)、Cs_2CO_3 (42.6 g, 130 mmol)之二甲基乙醯胺(300 mL)混合物中，緩慢添加3-甲基丁醛(41.4 mL, 386 mmol)。將反應混合物在80℃之氮氣下加熱22小時。將混合物過濾並用NH_4Cl水溶液淬熄直到「pH」轉為7至8。將混合物用乙酸乙酯(2000 mL x2)萃取。將合併之有機萃取物濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，梯度洗提：1至33%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈油狀物之標題化合物（61.7 g，產率：56%）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.44–7.28 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.92 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

中間物 12：3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯。

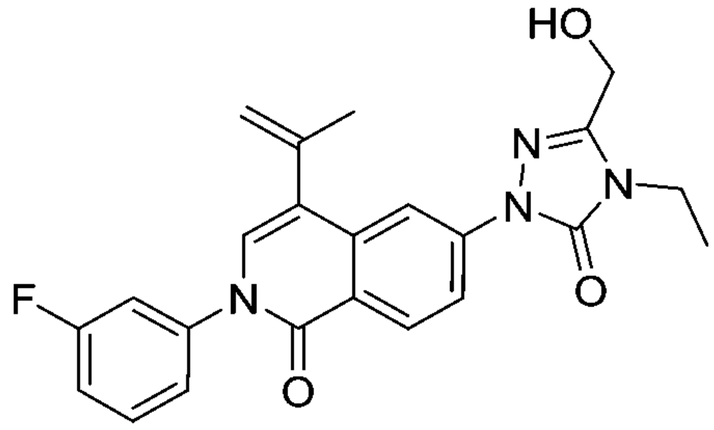


【0219】　步驟A. 2-甲基丁-3-炔-2-基乙酸酯。於$Mg(ClO_4)_2$ (796 mg, 3.6 mmol)之乙酐(38 g, 371 mmol)混合物中，在0℃下逐滴添加2-甲基-3-丁炔-2-醇(30 g, 357 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌10分鐘，然後溫熱至室溫並攪拌整夜。將反應混合物用DCM稀釋，然後用飽和$NaHCO_3$水溶液及飽和Na_2CO_3水溶液洗滌。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾並在0℃下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（洗提：DCM），以給出呈淡黃色油狀物之標題化合物

（35.8 g，產率：80%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 (s, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.67 (s, 6 H) ppm.

【0220】 步驟B. 3-甲基丁-1,2-二烯-1-基乙酸酯。於2-甲基丁-3-炔-2-基乙酸酯(2.5 g, 20 mmol)之DCM (20 mL)溶液中，在氮氣下添加$AgBF_4$ (117 mg, 0.6 mmol)。將所得無色溶液在35℃之氮氣下攪拌2小時，直到混合物轉為黑色溶液。將混合物用氨水(10%)洗滌。將有機層分離，並將水層用DCM萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至3% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（650 mg，產率：26%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (dt, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 6 H) ppm.

實例 1：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



步驟 A. 6-溴-4-碘異喹啉-1(2H)-酮。

【0221】 於6-溴-2H-異喹啉-1-酮(2.9 g, 12.9 mmol)之無水乙腈(ACN) (50 mL)懸浮液中，添加N-碘琥珀醯亞胺(4.4 g, 19.4 mmol)。將反應混合物加熱並在80℃之氮氣下攪拌2小時，然後冷卻至25℃。將混合物過濾通過燒結漏斗，並收集沉澱物，將其用水洗滌，並在真空中乾燥，以提供呈棕色固體之所欲產物（3.5 g，粗製，77%），其未經進一步純化即用於下一個步驟中。LCMS (ES-API)：C_9H_5BrINO之計算質量為348.9；m/z測得為349.8 $[M+H]^+$。

【0222】　步驟B. 6-溴-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-溴-4-碘異喹啉-1(2H)-酮(0.7 g, 2 mmol)及Cs_2CO_3 (3.3 g, 10 mmol)之1,4-二噁烷(20 mL)及乙醇(20 mL)及水(10 mL)混合物中，分別添加二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (0.7 g, 1 mmol)及異丙烯基硼酸頻哪醇酯(1.3 g, 4 mmol)。將反應混合物用氮氣除氣，然後在25℃下攪拌24小時。將混合物倒入水(50 mL)中。將水相用乙醚(100 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (100 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，10至70%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物（0.12 g，產率：23%）。LCMS (ES-API)：$C_{12}H_{10}BrNO$之計算質量為263.0；m/z測得為264.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.15 (br s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.42 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.59 Hz, 1H), 7.62 (br dd, *J* = 1.59, 8.42 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.11 (s, 3H) ppm.

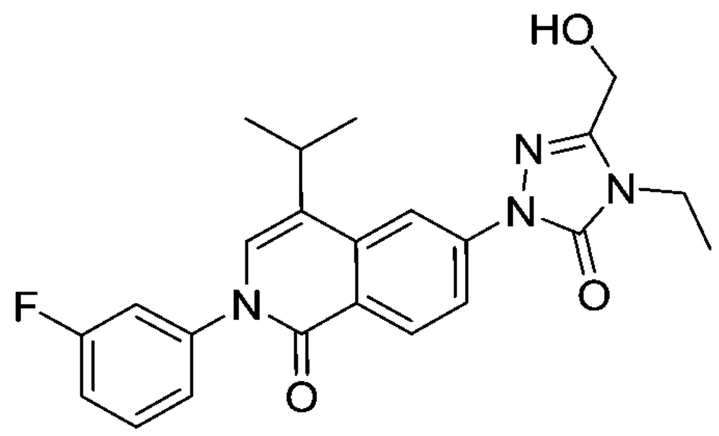
【0223】　步驟C. 6-溴-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-溴-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(120 mg, 0.45 mmol)及3-氟苯基硼酸(191 mg, 1.4 mmol)之二氯甲烷(DCM) (20 mL)及三乙胺(3 mL)混合物中，添加乙酸銅(II) (82.5 mg, 0.45 mmol)及吡啶(0.11 mL, 1.36 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌18小時。將混合物過濾通過矽膠之短墊，並將該矽膠用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。將濾液濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至50% EtOAc於庚烷中），以提供呈非晶膠狀物之粗製所欲產物(118 mg, 72%)。LCMS (ES-API)：$C_{18}H_{13}BrFNO$之計算質量為358.0；m/z測得為358.0 $[M]^+$。

【0224】　步驟D：6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-溴-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮（實例1，步驟C之產物，114 mg，0.32 mmol）及K_3PO_4 (338 mg, 1.6 mmol)之無水1,4-二噁烷(6 mL)

混合物中，分別添加5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物2, 304 mg, 0.8 mmol）、CuI (60 mg, 0.32 mmol)、及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(45 mg, 0.32 mmol)。將混合物緩慢加熱並在95℃之氮氣下攪拌2小時，然後冷卻至25℃，並添加水來淬熄。將混合物用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（20至50% EtOAc於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物(125 mg, 60%)。LCMS (ES-API)：$C_{39}H_{39}FN_4O_3Si$之計算質量為658.3；m/z測得為659.4 $[M+H]^+$。

【0225】 步驟E. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(92 mg, 0.14 mmol)之四氫呋喃(THF) (10 mL)溶液中，添加氟化四丁銨(0.14 mL, 0.14 mmol)之四氫呋喃(THF)溶液(1 M)。將反應混合物在25℃下攪拌0.5小時。將混合物用H_2O (15 mL)稀釋並用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（30至100% EtOAc於庚烷中），然後藉由製備型HPLC進一步純化（C18管柱，10至90%梯度MeCN於水中），以提供呈白色固體之標題化合物（35 mg，產率：60%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{21}FN_4O_3$之計算質量為420.2；m/z測得為421.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.40 (br s, 2H), 8.15 (br d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.49 (br d, J = 9.60 Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 3H), 5.40 (br s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.81 (q, J = 6.87 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.29 (br t, J = 6.87 Hz, 3H) ppm

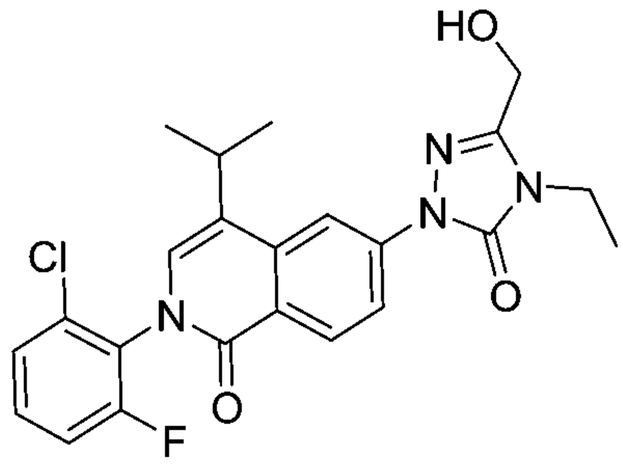
實例 2：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0226】 於6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(35 mg, 0.08 mmol)之甲醇(5 mL)溶液中，添加Pd/C (18 mg, 10%)。將混合物除氣並用氫氣吹掃3次。然後將反應混合物在25℃之氫氣氛(15 psi)下攪拌12小時。將混合物過濾通過Celite®短墊。將濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（C18管柱，10至90%梯度ACN於水中），以提供呈白色固體之標題化合物（8 mg，產率：42%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{23}FN_4O_3$之計算質量為422.2；m/z測得為423.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.13 (br d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.76-3.87 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 1H), 1.23-1.41 (m, 9H) ppm.

亦將外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮分離為另一產物：白色固體（15 mg，產率：42%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{25}FN_4O_3$之計算質量為424.2；m/z測得為425.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 7.94-8.10 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.31 (br d, J = 11.12 Hz, 1H), 7.26 (br d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.11 (br t, J = 8.34 Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (br d, J = 10.61 Hz, 1H), 3.59-3.98 (m, 3H), 1.92-2.16 (m, 1H), 1.28 (br t, J = 6.82 Hz, 3H), 0.92 (br d, J = 6.57 Hz, 3H), 0.88 (br d, J = 6.57 Hz, 3H) ppm

實例 3：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0227】　步驟A. N-(2-氯-6-氟苯基)-3-甲基丁-2-烯-1-亞胺。於2-氯-6-氟苯胺(2.9 g, 20 mmol)及3-甲基-2-丁烯醛(2 g, 23.9 mmol)之無水二氯甲烷(50 mL)溶液中，在0℃下添加三乙胺(8.3 mL, 60 mmol)，接著逐滴添加$TiCl_4$ (3 g, 16 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，然後溫熱至25℃並攪拌4小時。將混合物過濾通過Celite®之短墊，並將濾液分配在二氯甲烷與水之間。將有機層分離，並將水層用二氯甲烷萃取。將合併之有機萃取物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮，以給出呈黃色油狀物之粗製所欲產物(3.3 g, 78%)，其未經進一步純化即以粗製狀態用於下一個步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (dd, *J* = 2.20, 9.66 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 6.94-7.09 (m, 2H), 6.32 (br d, *J* = 9.66 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 2.00 (s, 6H)

【0228】　步驟B. 2-氯-6-(二氟甲基)-N-(3-甲基丁-2-烯-1-基)苯胺。於粗製的N-(2-氯-6-氟苯基)-3-甲基丁-2-烯-1-亞胺(3.3 g, 15.6 mmol)之甲醇(25 mL)溶液中，在25℃下添加$NaBH_4$ (0.59 g, 15.6 mmol)，並在1小時間隔後，添加另一批$NaBH_4$ (0.59 g, 15.6 mmol)。總共添加三當量的$NaBH_4$ (1.8 g, 47 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾。將混合物分配在乙酸乙酯與水之間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，5至25% EtOAc於庚烷中），以給出呈黃色油狀物之所欲產物（1.9 g，產率：57%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (br d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 6.83-6.97 (m,

1H), 6.55-6.73 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.91 (br d, J = 6.57 Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H) ppm.

【0229】 步驟C. 4-溴-2-碘苯甲醯氯。於裝有4-溴-2-碘苯甲酸(2.5 g, 7.7 mmol)之燒瓶中，添加$SOCl_2$ (7 mL)。將混合物在80℃下加熱15分鐘，然後冷卻至25℃並濃縮，以提供呈灰白色固體之粗製4-溴-2-碘苯甲醯氯，其未經進一步純化即用於下一個步驟中。

【0230】 步驟D. 4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-2-碘-N-(3-甲基丁-2-烯-1-基)苯甲醯胺)-酮。將粗製的4-溴-2-碘苯甲醯氯溶解於二氯甲烷(10 mL)中，然後在0℃下緩慢逐滴添加至2-氯-6-三氟丁-N-(3-甲基丁-2-烯-1-基)苯胺(1.1 g, 5.1 mmol)及三乙胺(2.1 mmol, 15 mmol)之預冷的二氯甲烷溶液(20 mL)中，接著添加催化量的4-二甲胺基吡啶(DMAP) (6 mg, 0.05 mmol)。將反應混合物溫熱並在25℃下攪拌3小時。將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液淬熄。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮，以提供呈棕色油狀物之所欲粗製產物(2.4 g, 89%)。LCMS (ES-API)：$C_{18}H_{15}BrClFINO$之計算質量為520.9；m/z測得為522.0 $[M+H]^+$。

【0231】 步驟E。外消旋-6-溴-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮及6-溴-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。於4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-2-碘-N-(3-甲基丁-2-烯-1-基)苯甲醯胺)-酮(1.2 g, 2.3 mmol)、溴化四丁基銨(1.48 g, 4.6 mmol)、及乙酸鉀(0.68 g, 6.9 mmol)之無水N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)混合物中，在25℃下添加乙酸鈀(II) (0.26 g, 1.1 mmol)。將反應混合物在80℃之氮氣下加熱並攪拌1.5小時，然後冷卻至25℃並添加水(100 mL)。將混合物用乙醚(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，30至60% EtOAc於庚烷中），以提供呈混合物之兩種異構產物：白

色固體(~3:1, 590 mg, 65%)。混合物未經進一步分離即直接用於下一個步驟中。LCMS (ES-API)：$C_{18}H_{14}BrClFNO$之計算質量為393.0；m/z測得為394.0 $[M+H]^+$。

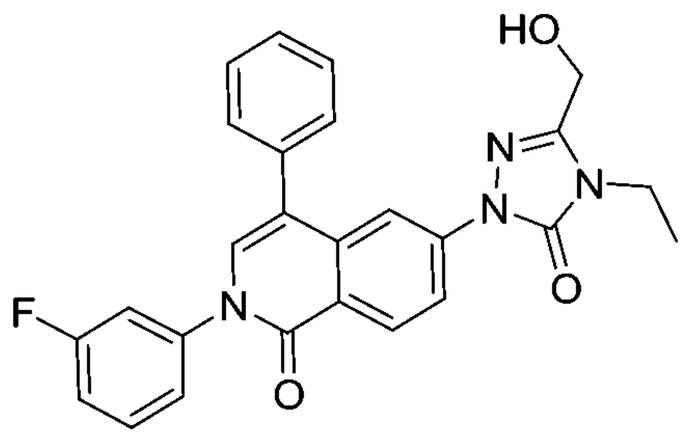
【0232】 步驟F。外消旋-6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。於外消旋-6-溴-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮及6-溴-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮(~3:1, 590 mg, 1.49 mmol)及K_3PO_4 (946 mg, 4.5 mmol)之無水1,4-二噁烷(8 mL)混合物中，分別添加5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物2, 1063 mg, 2.8 mmol)、CuI (212 mg, 1.1 mmol)、及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(159 mg, 1.1 mmol)。將反應混合物緩慢加熱並在95℃之氮氣下攪拌3小時，然後冷卻至25℃，並添加水(40 mL)來淬熄。將混合物用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，0至40% EtOAc於庚烷中），以提供呈混合物之兩種異構產物：白色泡沫(~4:1, 620 mg, 79%)。LCMS (ES-API)：$C_{39}H_{40}ClFN_4O_3Si$之計算質量為694.3；m/z測得為695.4 $[M+H]^+$。

【0233】 步驟G. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。於外消旋-6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮(~4:1, 620 mg, 0.85 mmol)之四氫呋喃(THF) (10 mL)混

合物中，添加四丁基氟化銨(0.8 mL, 0.8 mmol)之四氫呋喃(THF)溶液(1 M)。將反應混合物在25℃下攪拌0.5小時。將混合物用H_2O稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（50至100% EtOAc於庚烷中），然後藉由製備型HPLC進一步純化（C18管柱，20至80%梯度MeCN於水中），以提供呈白色固體之2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮(36 mg, 11%)。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{22}ClFN_4O_3$之計算質量為456.1；m/z測得為457.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.61 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.27-3.44 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 3H), 1.30-1.40 (m, 6H) ppm.

將外消旋-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮單離為第二產物：白色固體（280 mg，產率：85%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{22}ClFN_4O_3$之計算質量為456.1；m/z測得為457.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.24 (br d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.98 (br s, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.06-7.16 (m, 1H), 5.15 (br d, *J* = 4.04 Hz, 1H), 4.85, 4.75 (2 s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.97-4.07 (m, 1H), 3.84-3.95 (m, 4H), 1.87, 1.84 (2 s, 3H), 1.40 (br t, *J* = 7.07 Hz, 3H) ppm.

實例 4：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮。



【0234】　步驟A. 6-溴-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮。於6-溴-4-碘異喹啉-1(2H)-酮（實例1步驟A，0.55 g，1.7 mmol）及Cs_2CO_3 (1.3 g, 3.9 mmol)之1,4-二噁烷(20 mL)混合物中，分別添加二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (0.22 g, 0.31 mmol)及苯基硼酸(0.29 g, 2.4 mmol)。將反應混合物用氮氣除氣，然後在85℃下加熱。藉由TLC嚴密監測反應的進展。0.5小時後，TLC分析顯示起始材料幾乎完全消耗並形成所欲產物。將混合物冷卻至25℃並過濾通過矽膠短墊。將矽膠用乙酸乙酯洗滌。將合併之濾液濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，10至70%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物（0.16 g，產率：33%）。LCMS (ES-API)：$C_{15}H_{10}BrNO$之計算質量為299.0；m/z測得為298.1 $[M-H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (br d, *J* = 4.04 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.71 (br d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41-7.53 (m, 5H), 7.18 (br d, *J* = 5.56 Hz, 1H) ppm.

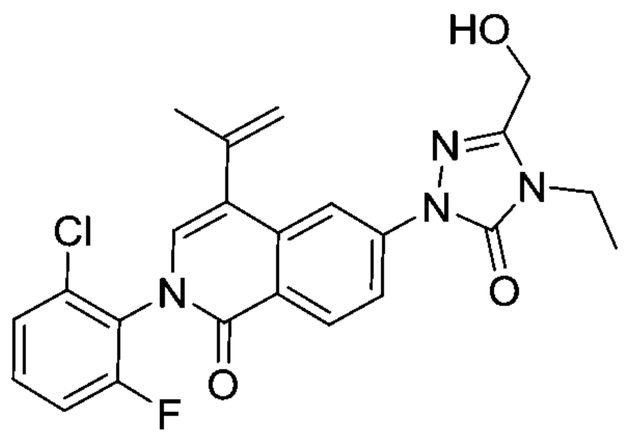
【0235】　步驟B. 6-溴-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮。於6-溴-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮(160 mg, 0.53 mmol)及3-氟苯基硼酸(224 mg, 1.6 mmol)之二氯甲烷(DCM) (20 mL)及三乙胺(2 mL)混合物中，添加乙酸銅(II) (48 mg, 0.26 mmol)及吡啶(0.13 mL, 1.6 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌48小時。將混合物過濾通過矽膠之短墊，並將該矽膠用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。將濾液濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至50% EtOAc於庚烷中），以提供呈黃色非晶膠狀物之粗製所欲產物(180 mg, 86%)。LCMS (ES-API)：$C_{21}H_{13}BrFNO$之計算質量為393.0；m/z測得為394.0 $[M+H]^+$。

【0236】　步驟C. 6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮。於6-溴-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮(100 mg, 0.25 mmol)及K_3PO_4 (161 mg, 0.7 mmol)之無水1,4-二噁烷(6 mL)混合物中，分別添加5-(((三級丁基二苯基矽基)氧

基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物2, 194 mg, 0.5 mmol)、CuI (48 mg, 0.25 mmol)、及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(36 mg, 0.25 mmol)。將混合物緩慢加熱並在95℃之氮氣下攪拌2小時，然後冷卻至25℃，並添加水來淬熄。將混合物用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（20至50% EtOAc於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物(120 mg, 68%)。LCMS (ES-API)：$C_{42}H_{39}FN_4O_3Si$之計算質量為694.3；m/z測得為695.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (br d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.66 (br d, *J* = 7.07 Hz, 4H), 7.34-7.53 (m, 12H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.08-7.19 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.88 (br q, *J* = 6.82 Hz, 2H), 1.34 (br t, *J* = 6.82 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H) ppm

【0237】　步驟D. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮(120 mg, 0.17 mmol)之四氫呋喃(THF)(10 mL)溶液中，添加四丁基氟化銨(0.17 mL, 0.17 mmol)之四氫呋喃(THF)溶液(1 M)。將反應混合物在25℃下攪拌0.5小時。將混合物用H_2O (15 mL)稀釋並用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（30至100% EtOAc於庚烷中），以提供呈白色固體之標題化合物（50 mg，產率：63%）。LCMS (ES-API)：$C_{26}H_{21}FN_4O_3$之計算質量為456.2；m/z測得為457.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.55-8.65 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (br d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.39-7.56 (m, 6H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 4.64 (br d, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.86 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 6.19 Hz, 1H), 1.37 (br t, *J* = 7.07 Hz, 3H) ppm

實例 5：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0238】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-溴-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮（實例1，步驟C之產物，1.8 g, 8.0 mmol）及K_3PO_4 (3.4 g, 16 mmol)之無水1,4-二噁烷(37 mL)混合物中，分別添加3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（中間物1, 2.2 g, 9.6 mmol)、CuI (1.5 g, 8.0 mmol)、及*t*反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(1.1 g, 8.0 mmol)。將混合物緩慢加熱並在95℃之氮氣下攪拌24小時，然後冷卻至25℃，並添加水來淬熄。將混合物用二氯甲烷(200 mL×2)及乙酸乙酯(200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（50至100% EtOAc於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物(2.5 g, 82%)。LCMS (ES-API)：$C_{21}H_{20}N_4O_3$之計算質量為376.2；m/z測得為377.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.58 (br s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (br d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.29-7.45 (m, 5H), 7.15 (br d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 6.60 (br d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.87 (q, *J* = 6.92 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 6.92 Hz, 3H) ppm.

【0239】 步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮(2.5 g, 6.6 mmol)之無水乙腈(60 mL)懸浮

液中添加N-碘琥珀醯亞胺(NIS) (2.9 g, 13 mmol)。將反應混合物加熱並在80℃之氮氣下攪拌2小時，然後冷卻至25℃。將混合物過濾通過燒結漏斗，並收集沉澱物，將其用水洗滌，並在真空中乾燥，以提供呈灰白色固體之所欲產物（1.2 g，粗製，36%），其未經進一步純化即用於下一個步驟中。LCMS (ES-API)：$C_{21}H_{19}IN_4O_3$之計算質量為502.1；m/z測得為503.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.97 (br s, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (q, *J* = 7.34 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H) ppm.

【0240】　步驟C. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮(0.8 g, 1.6 mmol)及Cs_2CO_3 (1.6 g 4.8 mmol)之1,4-二噁烷(20 mL)及乙醇(20 mL)及水(10 mL)混合物中，分別添加二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (0.56 g, 0.8 mmol)及異丙烯基硼酸頻哪醇酯(0.67 g, 4 mmol)。將反應混合物用氮氣除氣，然後在85℃下加熱1小時。將混合物倒入水(50 mL)中。將水相用乙醚(100 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (100 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，50至100%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物（0.45 g，產率：68%）。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{24}N_4O_3$之計算質量為416.2；m/z測得為417.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.59 (br s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.03 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 2.03, 8.80 Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H), 7.06 (br s, 1H), 5.35-5.39 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 0.98 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.87 (q, *J* = 7.22 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.22 Hz, 3H) ppm.

【0241】　步驟D. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟-4-硝苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(0.2 g, 0.48 mmol)及Cs_2CO_3 (0.47 g, 1.4 mmol)之無水DMF (8 mL)混合物中，添加3-氯-4,5-二氟硝基苯(0.17 g, 0.86 mmol)。將反應混合物在85℃之氮氣下加熱1小時。將混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中。將水相用乙醚(50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至50%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物（0.15 g，產率：53%）。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{25}ClFN_5O_5$之計算質量為589.2；m/z測得為590.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.45 Hz, 1H), 8.29-8.32 (m, 1H), 8.17 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.45, 8.31 Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 5.40 (t, *J* = 1.71 Hz, 1H), 5.14-5.25 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.87 (q, *J* = 7.01 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.01 Hz, 3H) ppm.

【0242】　步驟E. 2-(4-胺基-2-氯-6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟-4-硝苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(1.4 g, 2.4 mmol)之甲醇(100 mL)及乙酸乙酯(40 mL)混合物中，分別添加NH_4Cl (1.1 g, 21 mmol)之水溶液(20 mL)及鋅(1.55 g, 23 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物過濾通過Celite®之短墊。將濾液濃縮至小體積，然後分配在乙酸乙酯(EtOAc)與水之間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮，以提供呈白色泡沫之粗製產物（1.3

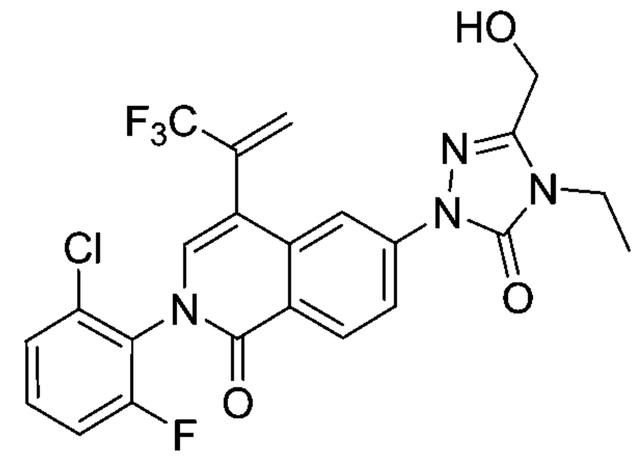
g，粗製產率：97%），其未經進一步純化即以粗製狀態用於下一個步驟中。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{27}ClFN_5O_3$之計算質量為559.2；m/z測得為560.3 $[M+H]^+$。

【0243】 步驟F. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於粗製的2-(4-胺基-2-氯-6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮（0.5 g, 0.89 mmol,估計）之乙醇(25 mL)及濃H_2SO_4 (5 mL)溶液中，在0℃下添加$NaNO_2$ (0.22 g, 3.1 mmol)之水溶液(10 mL)。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，然後添加次磷酸水溶液(20 mL, 50% w/w)。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，然後在室溫下攪拌1小時。將混合物倒入水(50 mL)中，用二氯甲烷(50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至70%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈白色固體之標題化合物（0.11 g，產率：23%）LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{26}ClFN_4O_3$之計算質量為544.2；m/z測得為545.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 7H), 7.15-7.23 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.36-5.39 (m, 1H), 5.20 (dd, *J*= 0.98, 1.96 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.87 (q, *J* = 7.22 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.22 Hz, 3H) ppm.

【0244】 步驟G. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(0.11 g, 0.2 mmol)溶解於三氟乙酸(5 mL)中，並將反應混合物轉移至密封管中並在80℃下加熱17小時，然後冷卻至室溫。將混合物在減

壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，50至100%乙酸乙酯於庚烷中），然後藉由製備型HPLC進一步純化（C18管柱，20至80%梯度MeCN於水中），以提供呈白色固體之所欲產物（45 mg，產率：49%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{20}ClFN_4O_3$之計算質量為544.2；m/z測得為545.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.31-7.46 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.37 (t, *J* = 1.83 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.20 (dd, *J* = 0.98, 1.83 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.92 (q, *J* = 7.34 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H) ppm.

實例 6：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0245】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮（實例5，步驟B之產物，0.5 g，1.0 mmol）及Cs_2CO_3 (0.97 g, 2.98 mmol)之1,4-二噁烷(20 mL)及乙醇(20 mL)及水(10 mL)的混合物中，分別添加二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (0.35 g, 0.5 mmol)及1-(三氟甲基)乙烯基硼酸伸己二醇酯(0.55 g, 2.5 mmol)。將反應混合物用氮氣除氣，然後在85℃下加熱2小時。將混合物倒入水(50 mL)中。將水相用乙醚(100 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (100 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，30至100%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈白色固體之

所欲產物（0.45 g，產率：96%）。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$之計算質量為470.2；m/z測得為417.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (br s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.14-8.28 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.15 (br d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 1.24 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 1.24 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (q, *J* = 7.17 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.17 Hz, 3H) ppm.

【0246】 步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟-4-硝苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(0.45 g, 0.96 mmol)及Cs_2CO_3 (0.93 g, 2.9 mmol)之無水DMF (16 mL)混合物中，添加3-氯-4,5-二氟硝基苯(0.33 g, 1.7 mmol)。將反應混合物在85℃之氮氣下加熱1小時。將混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(100 mL)中。將水相用乙醚(100 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (100 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至50%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物（0.22 g，產率：35%）。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{22}ClF_4N_5O_5$之計算質量為643.1；m/z測得為590.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 8.26 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.45, 8.31 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.22 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.22 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 6.85 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 6.85 Hz, 3H) ppm.

【0247】 步驟C. 2-(4-胺基-2-氯-6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-

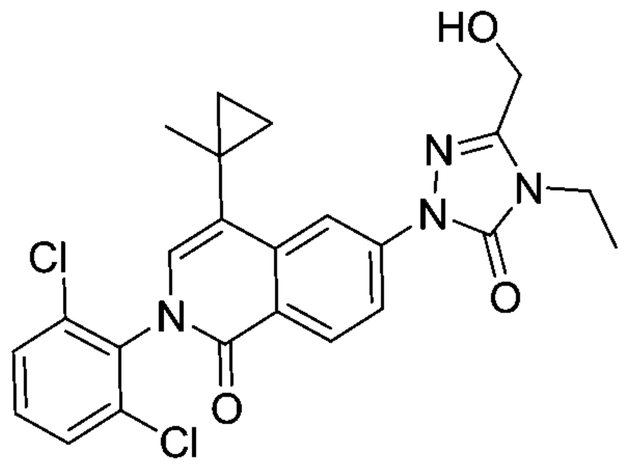
氯-6-氟-4-硝苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(0.22 g, 0.34 mmol)之甲醇(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)溶液中，分別添加NH_4Cl (0.16 g, 3 mmol)之水溶液(5 mL)及鋅(0.22 g, 3.4 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物過濾通過Celite®之短墊。將濾液濃縮至小體積，然後分配在乙酸乙酯(EtOAc)與水之間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮，以提供呈白色泡沫之粗製產物（0.2 g，粗製產率：97%），其未經進一步純化即以粗製狀態用於下一個步驟中。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{24}ClF_4N_5O_3$之計算質量為613.2；m/z測得為614.3 $[M+H]^+$。

【0248】 步驟D. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於粗製的2-(4-胺基-2-氯-6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮（0.2 g, 0.33 mmol,估計）之乙醇(20 mL)及濃H_2SO_4 (4 mL)溶液中，在0℃下添加$NaNO_2$ (0.03 g, 0.5 mmol)之水溶液(10 mL)。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，然後添加次磷酸水溶液(20 mL, 50% w/w)。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，然後在室溫下攪拌1小時。將混合物倒入水(50 mL)中，用二氯甲烷(50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至70%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物（21 mg，產率：10%）。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{23}ClF_4N_4O_3$之計算質量為598.1；m/z測得為599.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 7H), 7.13-7.28 (m, 1H), 7.00

(s, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.47 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.47 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (q, *J* = 7.01 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.01 Hz, 3H) ppm.

【0249】 步驟E. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(21 mg, 0.03 mmol)溶解於三氟乙酸(5 mL)中，並將反應混合物轉移至密封管中並在80℃下加熱17小時，然後冷卻至室溫。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，50至100%乙酸乙酯於庚烷中），然後藉由製備型HPLC進一步純化（C18管柱，20至80%梯度MeCN於水中），以提供呈白色固體之所欲產物（9 mg，產率：50%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{17}ClF_4N_4O_3$之計算質量為508.1；m/z測得為509.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (br d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (br dd, *J* = 1.47, 8.80 Hz, 1H), 7.33-7.51 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.70 (br d, *J* = 6.24 Hz, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.09 Hz, 2H), 2.14 (br t, J = 6.24 Hz, 1H), 1.42 (br t, J = 7.09 Hz, 3H) ppm.

實例 7：2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0250】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於二碘甲

烷(1.6 g, 6 mmol)之無水甲苯(10 mL)混合物中，在0℃下添加二乙基鋅(3.9 g, 4.8 mmol)之甲苯溶液(15%)。將混合物在0℃之氮氣下加熱15分鐘，然後6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(250 mg, 0.6 mmol)之甲苯(20 mL)懸浮液。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，然後溫熱至室溫並攪拌24小時。將混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中。將水相用DCM (50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，50至100%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈混合物之6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及未反應的6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中：白色固體（比為~1:4，190 mg，產率：70%）。

【0251】 步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(~1:4, 0.19 g, 0.45 mmol)及Cs_2CO_3 (0.35 g, 1.1 mmol)之無水DMF (6 mL)混合物中，添加3,5-二氯-4-氟硝基苯(0.19 g, 0.9 mmol)。將反應混合物在85℃之氮氣下加熱1小時。將混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中。將水相用乙醚(50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化

（SiO_2，20至50%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈混合物之兩種產物，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中：白色固體（112 mg，產率：51%）。6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{31}H_{27}Cl_2N_5O_5$之計算質量為619.1；m/z測得為620.2 $[M+H]^+$；6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{25}Cl_2N_5O_5$之計算質量為605.1；m/z測得為606.3 $[M+H]^+$。

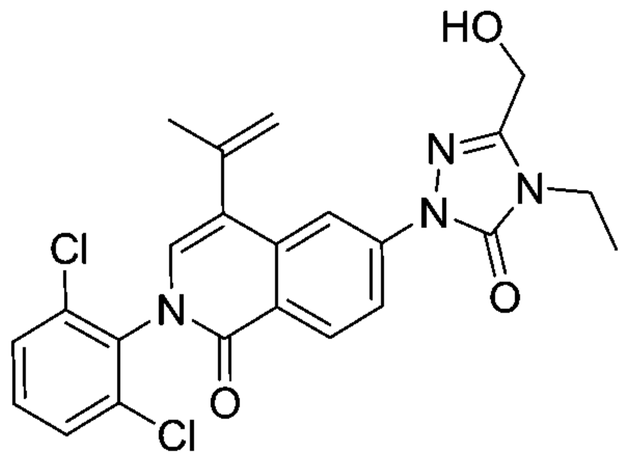
【0252】 步驟C. 2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(~1:4, 112 mg, 0.18 mmol)之甲醇(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之混合物中，分別添加NH_4Cl (71 mg, 1.3 mmol)之水溶液(10 mL)及鋅(97 mg, 1.5 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物過濾通過Celite®之短墊。將濾液濃縮至小體積，然後分配在乙酸乙酯(EtOAc)與水之間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮，以提供呈混合物之粗製產物：白色泡沫（比為~1:5，96 mg，粗製產率：97%），其未經進一步純化即以粗製狀態用於下一個步驟中。2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{31}H_{29}Cl_2N_5O_3$之計算質量為589.2；m/z測得為

590.2 $[M+H]^+$；2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{27}Cl_2N_5O_3$之計算質量為575.2；m/z測得為576.3 $[M+H]^+$。

【0253】 步驟D. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於粗製的2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮（比為~1:5, 96 mg, 0.17 mmol, 估計）之乙醇(20 mL)及濃H_2SO_4 (4 mL)混合物中，在0℃下添加$NaNO_2$ (34 mg, 0.49 mmol)之水溶液(4 mL)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，然後添加鋅粉(91 mg, 1.4 mmol)。將反應混合物在室溫下加熱0.5小時，然後在85℃下加熱1小時。將混合物冷卻至室溫，倒入水(50 mL)中，並將「pH」藉由NaOH及$NaHCO_3$水溶液調整到7至8。將混合物用二氯甲烷(50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至70%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈混合物之兩種所欲產物：白色固體之所欲產物（~1:4，50 mg，產率：64%）。6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_3$之計算質量為574.2；m/z測得為575.2 $[M+H]^+$；6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_3$之計算質量為560.1；m/z測得為561.1 $[M+H]^+$。

【0254】　步驟E. 2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(~1:4, 50 mg, 0.09 mmol)之混和物溶解於三氟乙酸(3 mL)中，並將反應混合物轉移至密封管中並在80℃下加熱17小時，然後冷卻至室溫。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，50至100%乙酸乙酯於庚烷中），然後藉由製備型HPLC進一步純化（C18管柱，20至80%梯度MeCN於水中），以提供呈白色固體之所欲產物（2 mg，產率：24%）。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_3$之計算質量為484.1；m/z測得為485.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, *J* = 2.21 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.21, 8.80 Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 6.36 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.34 Hz, 2H), 2.17 (t, *J* = 6.36 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H), 0.81-0.97 (m, 4H) ppm.

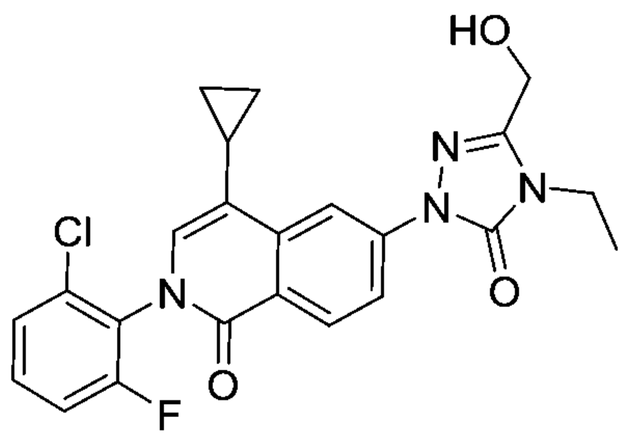
實例 8：2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0255】　在2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮（實例7，步驟E）之製備中，獲得作為第二產物之標題化合物：白色固體（8 mg，產率24%）。LCMS

(ES-API)：$C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_3$之計算質量為470.1；m/z測得為471.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.21 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.21, 8.80 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H), 3.92 (q, *J* = 7.34 Hz, 3H), 2.20 (t, *J* = 6.36 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H) ppm.

實例 9：2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0256】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮（實例5，步驟B之產物，0.6 g，1.2 mmol）及Cs_2CO_3 (1.2 g, 3.6 mmol)之1,4-二噁烷(20 mL)及乙醇(20 mL)及水(10 mL)的混合物中，分別添加二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (0.42 g, 0.6 mmol)及環丙基硼酸(0.26 g, 2.9 mmol)。將反應混合物用氮氣除氣，然後在85℃下加熱24小時。將混合物倒入水(50 mL)中。將水相用乙醚(100 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (100 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，30至100%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈混合物之兩種產物，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中：白色固體（~1:2.5，0.35 g，產率：75%）。6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮：

LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{24}N_4O_3$之計算質量為416.2；m/z測得為417.3 $[M+H]^+$；6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{21}H_{20}N_4O_3$之計算質量為376.2；m/z測得為377.2 $[M+H]^+$。

【0257】 步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟-4-硝苯基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟-4-硝苯基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮(~1:2.5, 0.35 g, 0.9 mmol)及Cs_2CO_3 (0.39 g, 1.2 mmol)之無水DMF(6 mL)混合物中，添加3-氯-4,5-二氟硝基苯(0.16 g, 0.9 mmol)。將反應混合物在85℃之氮氣下加熱1小時。將混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中。將水相用乙醚(50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至50%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈混合物之兩種產物，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中：白色固體（~1:2.3，330 mg，產率：70%）。6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟-4-硝苯基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{25}ClFN_5O_5$之計算質量為589.2；m/z測得為590.3 $[M+H]^+$；6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟-4-硝苯基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{27}H_{21}ClFN_5O_5$之計算質量為549.1；m/z測得為550.2 $[M+H]^+$。

【0258】 步驟C. 2-(4-胺基-2-氯-6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮及2-(4-胺基-2-氯-

6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟-4-硝苯基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟-4-硝苯基)異喹啉-1(2H)-酮(~1:2.3, 330 mg, 0.58 mmol)之甲醇(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)混合物中，分別添加NH_4Cl (82 mg, 1.5 mmol)之水溶液(10 mL)及鋅(111 mg, 1.7 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物過濾通過Celite®之短墊。將濾液濃縮至小體積，然後分配在乙酸乙酯(EtOAc)與水之間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮，以提供呈混合物之兩種粗產物：白色泡沫（比為~1:2，270 mg，粗製產率86%），其未經進一步純化即以粗製狀態用於下一個步驟中。2-(4-胺基-2-氯-6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{27}ClFN_5O_3$之計算質量為559.2；m/z測得為560.3 $[M+H]^+$；2-(4-胺基-2-氯-6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{27}H_{23}ClFN_5O_3$之計算質量為519.2；m/z測得為520.2 $[M+H]^+$。

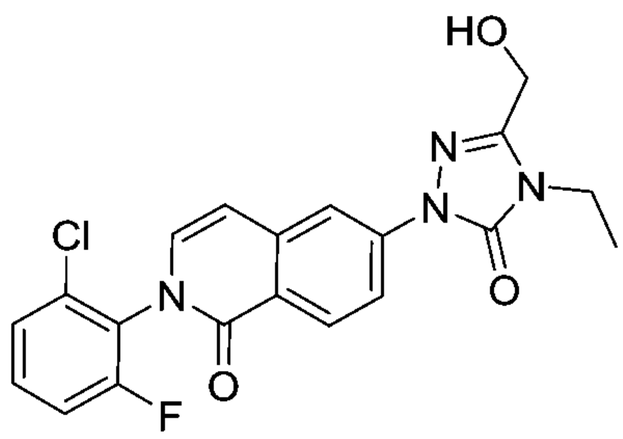
【0259】 步驟D. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)異喹啉-1(2H)-酮。於粗製的2-(4-胺基-2-氯-6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮及2-(4-胺基-2-氯-6-氟苯基)-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮（比為~1:2, 270 mg, 0.5 mmol，估計）之乙醇(25 mL)及濃H_2SO_4(5 mL)

混合物中，在0℃下添加$NaNO_2$ (39 mg, 0.56 mmol)之水溶液(10 mL)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，然後添加鋅粉(105 mg, 1.6 mmol)。將反應混合物在室溫下加熱0.5小時，然後在85℃下加熱1小時。將混合物冷卻至室溫，倒入水(50 mL)中，並將「pH」藉由NaOH及$NaHCO_3$水溶液調整到7至8。將混合物用二氯甲烷(50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至70%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈混合物之兩種所欲產物：白色固體之所欲產物（~1:2，180 mg，產率：68%）。6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{26}ClFN_4O_3$之計算質量為544.2；m/z測得為545.3 $[M+H]^+$；6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)異喹啉-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{27}H_{22}ClFN_4O_3$之計算質量為504.1；m/z測得為505.2 $[M+H]^+$。

【0260】 步驟E. 2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)異喹啉-1(2H)-酮(~1:2, 180 mg, 0.35 mmol)的混合物溶解於三氟乙酸(8 mL)中，並將反應混合物轉移至密封管中並在80℃下加熱17小時，然後冷卻至室溫。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，50至100%乙酸乙酯於庚烷中），然後藉由製備型HPLC進一步純化（C18管柱，20至80%梯度MeCN於水中），以提供呈白色固體之所欲產物（17 mg，產率：34%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{20}ClFN_4O_3$之計算質量為454.1；m/z測得為455.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, J = 1.96 Hz, 1H),

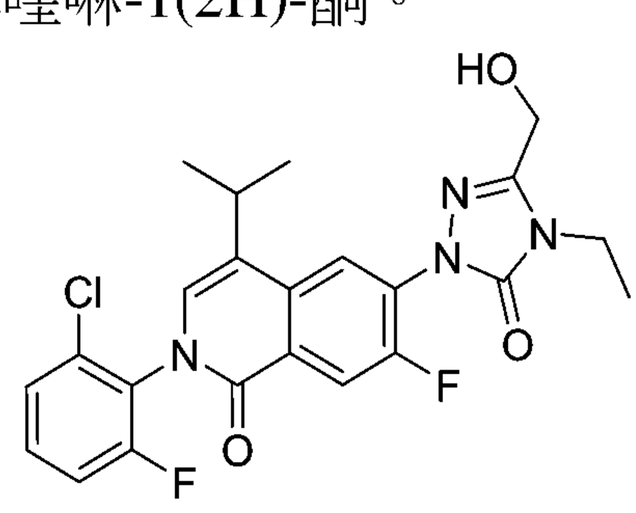
8.52 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 0.98 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 6.36 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.25 Hz, 2H), 2.17 (t, *J* = 6.36 Hz, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.25 Hz, 3H), 0.96-1.05 (m, 2H), 0.58-0.65 (m, 2H) ppm.

實例 10：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0261】 在2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮（實例9，步驟E）之製備中，獲得作為第二產物之標題化合物：白色固體（34 mg，產率74%）。LCMS (ES-API)：$C_{20}H_{16}ClFN_4O_3$之計算質量為414.1；m/z測得為415.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.31-7.47 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.59 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.59 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 7.22 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.22 Hz, 3H) ppm.

實例 11：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。

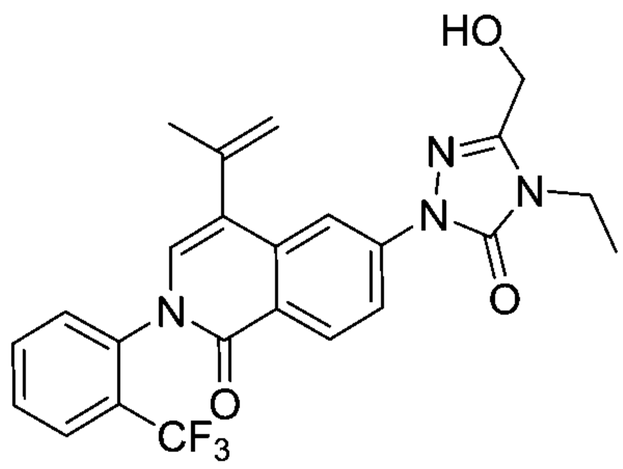


【0262】　步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。於2-氯-6-氟苯胺(399 mg, 2.7 mmol)之DCM (6 mL)攪拌溶液中，在氮氣下添加$AlMe_3$（2 M於甲苯中, 1.03 mL, 2.06 mmol）。將混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後添加5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4, 300 mg, 0.69 mmol）之DCM溶液(6 mL)。將混合物在室溫下攪拌整夜。添加HCl水溶液(1 N, 1.8 mL)，並將混合物攪拌2分鐘，然後將其倒入水中，並用DCM萃取。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，並濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (15 mL)中，並在90℃下攪拌整夜。將混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至70% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（320 mg，產率：82%）。MS (ESI)：$C_{30}H_{27}ClF_2N_4O_3$之計算質量為564.2；m/z測得為565.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 7 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 3.90 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.28 (dt, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 1 H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.34 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 6 H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.47 - -116.23 (m, 1 F), -120.52 (s, 1 F) ppm.

【0263】　步驟B. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮(1.52 g, 2.7 mmol)之DCM (62 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3（1 M於甲苯中，13.4 mL, 13.4 mmol）。將反應混合物在-78℃下攪拌1小時。添加MeOH (17 mL)，然後將混合物在-78℃下攪拌0.5小時。將混合物用

DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈白色粉末之標題化合物（875 mg，產率：69%）。MS (ESI)：$C_{23}H_{21}ClF_2N_4O_3$之計算質量為474.1；m/z測得為475.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.27 (dt, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1 H), 2.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.33 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 6 H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -116.37 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1 F), -120.58 (dd, *J* = 11.7, 7.3 Hz, 1 F) ppm.

實例 12：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮。

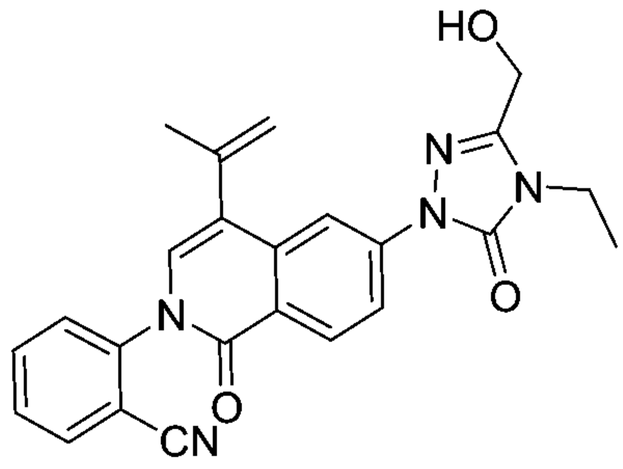


【0264】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(300 mg, 0.57 mmol)及Cs_2CO_3 (369 mg, 1.13 mmol)之無水DMF (1.5 mL)溶液中，添加2-氟三氟甲基苯(111 mg, 0.68 mmol)。將混合物在130℃之氮氣下攪拌4天，然後冷卻至室溫。添加水，並將混合物用DCM萃取。將合併之有機層以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化

（洗提液：0至1% MeOH於DCM中），以給出呈黃色固體之標題化合物（177 mg，產率：49%）。ESI-MS：$C_{31}H_{27}F_3N_4O_3$之計算質量為560.2；m/z測得為561.2 $[M+H]^+$。

【0265】 步驟B. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮(177 mg, 0.26 mmol)之TFA (3 mL)混合物在密封管中在70℃之氮氣下加熱整夜，然後冷卻至室溫。將溶液用飽和$NaHCO_3$水溶液淬熄。用DCM萃取水層。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽石管柱層析法純化（梯度洗提：0至40% EtOAc於DCM中），然後藉由製備型逆相HPLC進一步純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 25 mm；流動相：水(0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈白色固體之標題化合物（50 mg，產率：35%）。ESI-MS：$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$之計算質量為470.2；m/z測得為471.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.80 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.37 (s, 1 F) ppm.

實例 13：2-(6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苄腈。

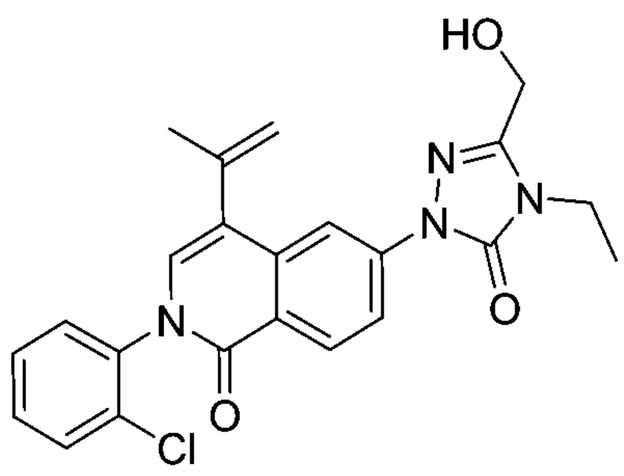


【0266】　步驟A. 2-(6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苄腈。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(300 mg, 0.57 mmol)及Cs_2CO_3 (369 mg, 1.13 mmol)之DMF (1.5 mL)混合物中，在氮氣下添加2-氟苯甲腈(82.2 mg, 0.68 mmol)。然後將反應混合物在85℃下加熱20小時。將混合物冷卻至室溫，倒入水中，並用EtOAc萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至10% EtOAc於DCM中），以給出呈粗製產物之標題化合物，其未經進一步純化即使用：紅色膠狀物（580 mg，粗製）。ESI-MS：$C_{31}H_{27}N_5O_3$之計算質量為517.2；m/z測得為518.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 7.77 (td, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.34 - 7.42 (m, 5 H), 7.01 (s, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 3.87 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm.

【0267】　步驟B. 2-(6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苄腈。於2-(6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苄腈（500 mg粗製，0.89 mmol）之DCM (27 mL)溶液中，在-78℃之氮氣下添加BCl_3 (4.5 mL, 4.5 mmol)之甲苯溶液(1 M)。將反應混合物在-78℃下攪拌1小時。在-78℃下添加MeOH (3 mL)，然後將混合物攪拌0.5小時。將

混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 25 mm；流動相：H2O (0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：40至70%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈白色固體之標題化合物（48 mg，產率：兩步驟14%）。ESI-MS：$C_{24}H_{21}N_5O_3$之計算質量為427.2；m/z測得為428.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.79 (br t, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.53 (br d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 3.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.29 (t, *J* =7.2 Hz, 3 H) ppm.

實例 14：2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0268】　步驟A. 6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-溴-2H-異喹啉-1-酮(1 g, 4.5 mmol)之無水1,4-二噁烷(10 mL)混合物中，在氮氣下添加5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物2, 2.1 g, 5.4 mmol)、Cs_2CO_3 (2.6 g, 8 mmol)、CuI (0.4 g, 2.2 mmol)、KI (0.5 mg, 3.1 mmol)、及反-1,2-二胺基環己烷(0.3 g, 2.7 mmol)。將反應在110℃之氮氣下加熱整夜。將混合物過濾通過Celite®之短墊，並將濾液在減壓下蒸發。將粗製物藉由矽膠管

柱層析法純化（梯度洗提：0至30% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色固體之標題化合物（1.2 g，產率：46%）。ESI-MS：$C_{30}H_{32}N_4O_3Si$之計算質量為524.2；m/z測得為525.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (br d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 4 H), 7.41 - 7.51 (m, 6 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 6.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.82 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.03 (s, 9 H) ppm.

【0269】　步驟B. 6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮(1.2 g, 2 mmol)之無水乙腈(MeCN) (30 mL)混合物中，添加N-碘琥珀醯亞胺(NIS) (0.5 g, 2.4 mmol)。將反應混合物在回流下加熱3小時。然後將混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至30% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色固體之標題化合物（1.1 g，產率：74%）。ESI-MS：$C_{30}H_{31}IN_4O_3Si$之計算質量為650.1；m/z測得為651.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br s, 1 H), 8.22 - 8.31 (m, 2 H), 8.03 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 5 H), 7.44 - 7.49 (m, 6 H), 4.77 (s, 2 H), 3.83 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.04 (s, 9 H) ppm.

【0270】　步驟C. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮(500 mg, 0.69 mmol)之EtOH (20 mL)及H_2O (5 mL)混合物中，分別在氮氣下添加異丙烯基硼酸頻哪醇酯(288 mg, 1.71 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (241 mg, 0.34 mmol)、及Cs_2CO_3 (670 mg, 2.06 mmol)。將反應混合物在100℃之氮氣下加熱12小時。將混

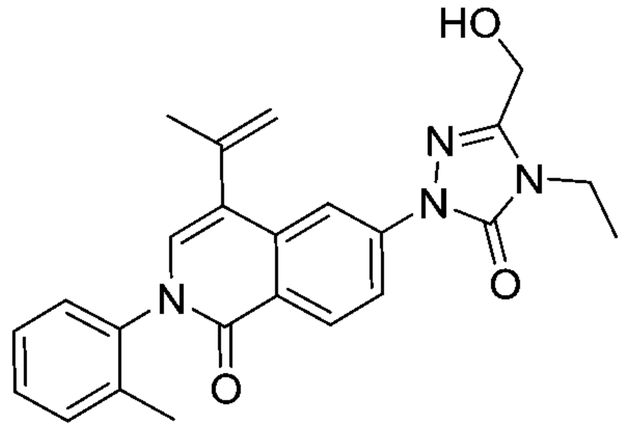
合物濃縮至小體積，然後添加水。將混合物以EtOAc萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾、並在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至10% MeOH於DCM中），以給出呈黃色固體之標題化合物（105 mg，產率：47%）。ESI-MS：$C_{17}H_{18}N_4O_3$之計算質量為326.1；m/z測得為327.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.23 - 8.39 (m, 2 H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 5.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.79 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm.

【0271】　步驟D. 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(105 mg, 0.32 mmol)之DMF (6 mL)混合物中，分別添加2-氯苯基硼酸(201 mg, 1.3 mmol)、Et_3N (65 mg, 0.64 mmol)及$Cu(OAc)_2$ (58 mg, 0.32 mmol)。將反應混合物在室溫之O_2 (15 Psi)下攪拌72小時。將反應藉由添加飽和NH_4Cl水溶液淬熄。將混合物以EtOAc萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Xtimate C18, 5 μm, 150 × 25 mm；流動相：水（0.225%甲酸）(A) - MeCN (B)，梯度洗提：57至87%之B於A中歷時7分鐘，流速：30 mL/min），以給出呈黃色固體之標題化合物（4.7 mg，產率：3%）。

【0272】　ESI-MS：$C_{23}H_{21}ClN_4O_3$之計算質量為436.1；m/z測得為437.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.79 (t, *J* = 5.87 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.11 (s, 1H),

4.50 (d, *J* = 5.87 Hz, 2H), 3.78 (q, *J* = 7.09 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.26 (br t, *J* = 7.09 Hz, 3H) ppm.

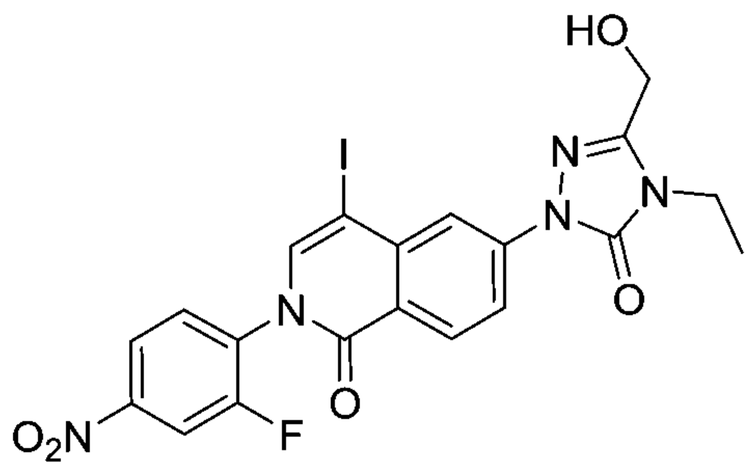
【0273】　實例15：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0274】　於6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(200 mg, 0.6 mmol)之DMF (6 mL)混合物中，分別添加2-甲基苯基硼酸(304 mg, 2.2 mmol)、Et_3N (227 mg, 2.2 mmol)、及$Cu(OAc)_2$ (102 mg, 0.6 mmol)。將反應混合物在室溫之O_2 (15 Psi)下攪拌72小時。將反應藉由添加飽和NH_4Cl水溶液淬熄。將混合物以EtOAc萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Phenomenex Gemini-NX, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：42至72%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈黃色固體之標題化合物（28 mg，產率：12%）。

ESI-MS：$C_{24}H_{24}N_4O_3$之計算質量為416.2；m/z測得為417.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.71, 8.80 Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.79 (t, *J* = 5.87 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.87 Hz, 2H), 3.77 (q, *J* = 7.09 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.09 Hz, 3H) ppm.

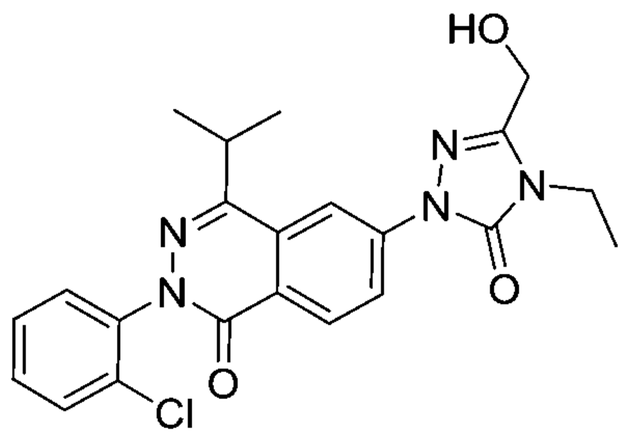
實例 16：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氟-4-硝苯基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮。



【0275】 於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮(120 mg, 0.18 mmol)及Cs_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol)之無水DMF (1.2 mL)混合物中，在氮氣下添加3,4-二氟硝基苯(29 mg, 0.18 mmol)。將反應混合物在室溫之氮氣下攪拌2天。將混合物過濾通過Celite®之墊，並將該墊用EtOAc洗滌。將濾液合併並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Boston Green ODS, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：H_2O (0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈黃色固體之標題化合物（25 mg，產率：29%）。

ESI-MS：$C_{20}H_{15}IN_5O_5$之計算質量為551.0；m/z測得為551.8 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 2.27, 9.24 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.19 (dd, *J* = 2.27, 9.24 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.79 (q, *J* = 7.09 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.09 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -115.27 (br t, J=8.4 Hz, 1 F) ppm.

實例 17：2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮。



【0276】　步驟A. 4-溴-2-異丁醯基苯甲酸及5-溴-2-異丁醯基苯甲酸。於$CdCl_2$ (3.8 g, 20.5 mmol)之THF (30 mL)懸浮液中，在0℃下添加i-PrMgCl (20.5 mL, 41 mmol)之THF溶液(2 M)。將混合物在45℃之氮氣下加熱1小時，然後冷卻至0℃，接著在氮氣下添加4-溴鄰苯二甲酸酐(3.5 g, 15.4 mmol)之THF溶液(7 mL)。將反應混合物在45℃下攪拌12小時，然後濃縮。然後添加HCl水溶液(1 M)，並將混合物用EtOAc萃取兩次。將合併之有機萃取物以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出呈黃色油狀物之兩種標題化合物的粗製位置異構混合物(4.9 g)，其未經進一步純化即用於下一個步驟中。

【0277】　步驟B. 4-溴-2-異丁醯基苯甲酸乙酯及5-溴-2-異丁醯基苯甲酸乙酯。於粗製的4-溴-2-異丁醯基苯甲酸及5-溴-2-異丁醯基苯甲酸（4.9 g混合物，9.1 mmol）之DMF (14 mL)溶液中，添加K_2CO_3 (3.8 g, 27 mmol)及碘乙烷(2.2 mL, 27 mmol)。將反應在室溫下攪拌整夜。將混合物過濾通過Celite®之短墊，並將濾液濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至4% EtOAc於石油醚中），以給出呈橘色油狀物之兩種標題化合物的位置異構混合物(4 g)。

【0278】　步驟C. 6-溴-4-異丙基呔咁-1(2H)-酮。於4-溴-2-異丁醯基苯甲酸乙酯與5-溴-2-異丁醯基苯甲酸乙酯（4 g混合物，6.7 mmol)之EtOH (28 mL)攪拌溶液中，在室溫下添加$NH_2NH_2.H_2O$ (6.1 mL, 107 mmol, 98%)。將反應混合物在90℃下回流整夜。將混合物冷卻至室溫，並藉由過濾將沈澱物分離。將濾液濃縮，並將殘餘物用EtOAc研製。藉由過濾收集沈澱物。將兩批沈澱物合併，用

水潤洗，在真空中乾燥，以給出呈黃色固體之標題化合物（819 mg，三步驟產率：20%）。ESI-MS：$C_{11}H_{11}BrN_2O$之計算質量為266.0；m/z測得為267.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 8.25 (s, *J* = 1.47 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.47, 8.56 Hz, 1H), 3.58 (q, *J* = 6.51 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.51 Hz, 6H) ppm.

【0279】 將濾液濃縮，並將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（20至75% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色固體之第二化合物7-溴-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮（320 mg，三步驟產率：8%）。ESI-MS：$C_{11}H_{11}BrN_2O$之計算質量為266.0；m/z測得為267.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 7.95-8.07 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.57 Hz, 6H) ppm.

【0280】 步驟D. 6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮。於6-溴-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮(619 mg, 2.3 mmol)之1,4-二噁烷(18.5 mL)溶液中，在氮氣下添加5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物2, 1.06 g, 2.8 mmol）、Cs_2CO_3 (1.4 g, 4.2 mmol)、CuI (221 mg, 1.2 mmol)、KI (269 mg, 1.6 mmol)、及反-1,2-二胺基環己烷(159 mg, 1.4 mmol)。將反應在110℃之氮氣下加熱整夜。將混合物冷卻至室溫，用水稀釋，然後用EtOAc萃取。將合併之有機萃取物以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至32% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色固體之標題化合物（410 mg，產率：31%）。ESI-MS：$C_{32}H_{37}N_5O_3Si$之計算質量為567.3；m/z測得為568.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89 (s, 1 H), 8.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.31 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 7.8,

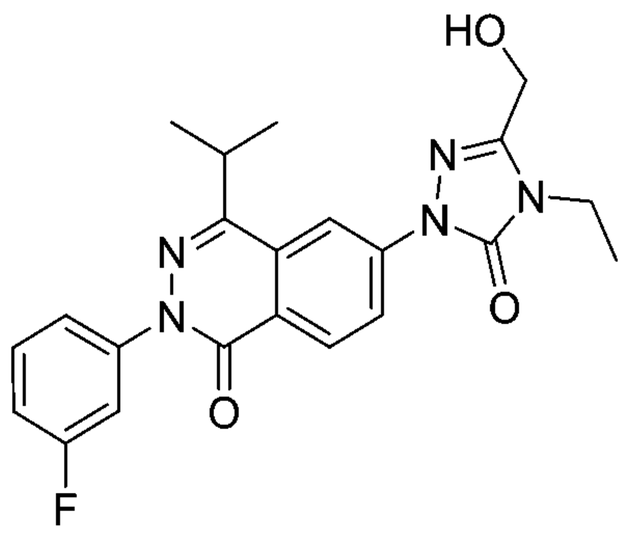
1.5 Hz, 4 H), 7.38 - 7.52 (m, 6 H), 4.70 (s, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 1.35 - 1.44 (m, 9 H), 1.11 (s, 9 H) ppm.

【0281】 步驟E. 6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮(881 mg, 1.6 mmol)之DMF (10 mL)溶液中，添加2-氯苯基硼酸(971 mg, 6.2 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (282 mg, 1.6 mmol)及Et_3N (0.4 mL, 3.1 mmol)。將反應混合物在室溫之O_2 (15 Psi)下攪拌5天。將反應藉由添加飽和NH_4Cl水溶液淬熄。將混合物用EtOAc萃取兩次，並將有機層分離。將合併之有機萃取物以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至32% EtOAc於石油醚中），以給出呈棕色油狀物之標題化合物（36 mg，產率：3%）。ESI-MS：$C_{38}H_{40}ClN_5O_3Si$之計算質量為677.3；m/z測得為678.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 8.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.29 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 4 H), 7.33 - 7.56 (m, 10 H), 4.67 (s, 2 H), 3.91 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.54 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 1.33 - 1.41 (m, 9 H), 1.08 (s, 9 H) ppm.

【0282】 步驟F. 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4異丙基呔啡-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮(18 mg, 0.03 mmol)之THF (2.5 mL)溶液中，添加三氫氟化三乙胺($Et_3N \cdot 3HF$) (64.2 mg, 0.40 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌4小時。將混合物冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物用水稀釋並將混合物用EtOAc萃取兩次。將有機層合併，乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：HT C18 Highload, 5 μm, 150 × 25 mm；流動相：水(0.04% $NH_3.H_2O$ + 10

mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：38至68%之B於A中歷時7.5分鐘，流速：30 mL/min），以給出呈白色固體之標題化合物（2.6 mg，產率：22%）。ESI-MS：$C_{22}H_{22}ClN_5O_3$之計算質量為439.1；m/z測得為440.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.38 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.59 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 2.37 (s, 1 H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H) ppm.

實例 18：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮。



【0283】 步驟A. 6-溴-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮。於6-溴-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮(300 mg, 1.1 mmol)之DCM (20 mL)溶液中，添加3-氟苯基硼酸(471 mg, 3.4 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (245 mg, 1.3 mmol)、吡啶(0.27 mL, 3.3 mmol)、及Et_3N (3 mL, 22 mmol)。將反應混合物在室溫之空氣下攪拌18小時。將反應過濾通過矽膠短墊，並將矽膠用EtOAc洗滌。將合併之濾液濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：20至50% EtOAc於庚烷中），以給出呈無色膠狀物之標題化合物（250 mg，產率：62%）。LCMS (ES-API)：$C_{17}H_{14}BrFN_2O$之計算質量為360.0；m/z測得為361.0 $[M+H]^+$。

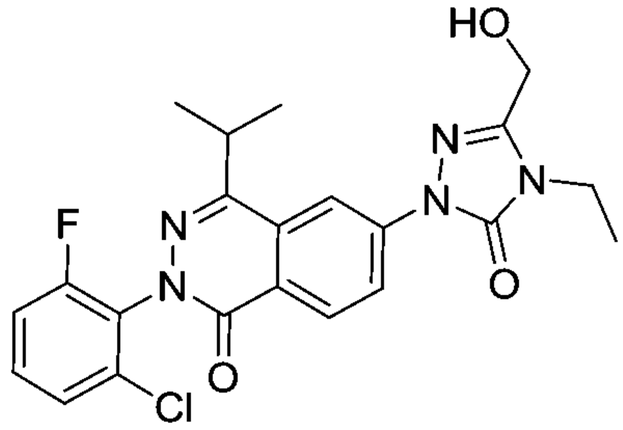
【0284】 步驟B. 6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮。在6-溴-2-

(3-氟苯基)-4-異丙基呔咁-1(2H)-酮(250 mg, 0.69 mmol)及K_3PO_4 (441 mg, 2.1 mmol)之無水1,4-二喁烷(8 mL)混合物中，分別添加5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物2, 528 mg, 1.4 mmol）、CuI (132 mg, 0.69 mmol)、及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(98 mg, 0.69 mmol)。將混合物緩慢加熱並在95℃之氮氣下攪拌2小時，然後冷卻至25℃，並添加水來淬熄。將混合物用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（20至-50% EtOAc於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物(200 mg, 43%)。LCMS (ES-API)：$C_{38}H_{40}FN_5O_3Si$之計算質量為661.3；m/z測得為662.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (br s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.33 (br d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.70 (br d, *J* = 6.57 Hz, 4H), 7.65 (br d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.58 (br d, *J* = 10.61 Hz, 1H), 7.38-7.51 (m, 7H), 7.05 (br t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.59 (q, *J* = 6.76 Hz, 1H), 1.36-1.46 (m, 9H), 1.11 (s, 9H) ppm.

【0285】　步驟C. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔咁-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔咁-1(2H)-酮(200 mg, 0.3 mmol)之四氫呋喃(THF) (10 mL)溶液中，添加四丁基氟化銨(0.45 mL, 0.45 mmol)之四氫呋喃(THF)溶液(1 M)。將反應混合物在25℃下攪拌0.5小時。將混合物用H_2O (15 mL)稀釋並用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，30至70% EtOAc於庚烷中），以提供呈白色固體之標題化合物（120 mg，產率：94%)。LCMS (ES-API)：$C_{22}H_{22}FN_5O_3$之計算質量為423.2；m/z測得為424.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H),

7.52-7.64 (m, 3H), 7.22-7.31 (m, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.83 (q, *J* = 7.18 Hz, 2H), 3.54 (q, *J* = 6.56 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.56 Hz, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.18 Hz, 3H) ppm.

實例 19：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔咁-1(2H)-酮。



【0286】 步驟A. 4-溴-2-異丁醯基苯甲酸甲酯。於裝有4-溴-2-碘苯甲酸甲酯(1420 mg, 4.2 mmol)之試管中，添加異丁醛(1201 mg, 17 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (94 mg, 0.4 mmol)、Ag_2O (1255 mg, 5.4 mmol)、及過氧化三級丁基(TBHP)之水溶液(70% w/w) (2681 mg, 21 mmol)。將反應混合物用氮氣除氣，密封，並在120℃下加熱並攪拌12小時。將反應冷卻至室溫，用$NaHCO_3$水溶液(50 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：10至30% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色固體之標題化合物（167 mg，產率：14%）。LCMS (ES-API)：$C_{12}H_{13}BrO_3$之計算質量為284.0；m/z測得為285.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 1.96, 8.31 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.02 (spt, *J* = 6.89 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.89 Hz, 6H) ppm.

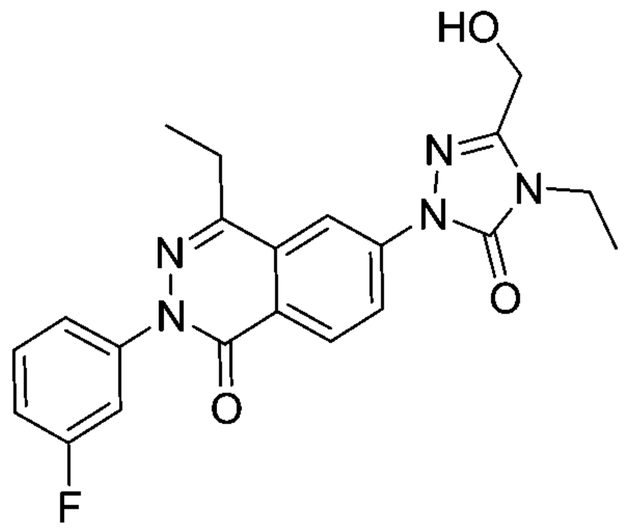
【0287】 步驟B. 6-溴-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-異丙基呔咁-1(2H)-酮。於4-溴-2-異丁基苯甲酸甲酯(167 mg, 0.6 mmol)之無水乙醇(20 mL)溶液中，添加2-氯-6-氟苯肼(658 mg, 4.1 mmol)及濃H_2SO_4 (10 mL)。將反應混合物在70℃下加熱2

天。將反應冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋，並用DCM (50 mL)及乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(75 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：20至50% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色固體之標題化合物（21 mg，產率：9%）。LCMS (ES-API)：$C_{17}H_{13}BrClFN_2O$之計算質量為394.0；m/z測得為395.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (br d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (br d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.19 (br t, *J* = 8.34 Hz, 1H), 3.47 (spt, *J* = 7.14 Hz, 1H), 1.36 (br d, *J* = 7.14 Hz, 6H) ppm.

【0288】　步驟C. 6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮。於6-溴-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮(17 mg, 0.04 mmol)及K_3PO_4 (36 mg, 0.17 mmol)之無水1,4-二噁烷(3 mL)混合物中，分別添加5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物2, 49 mg, 0.12 mmol）、CuI (16 mg, 0.08 mmol)、及反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(12 mg, 0.08 mmol)。將混合物緩慢加熱並在95℃之氮氣下攪拌3小時，然後冷卻至25℃，並添加水來淬熄。將混合物用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（SiO_2，20至50% EtOAc於庚烷中），以提供呈白色固體之所欲產物(17 mg, 57%)。LCMS (ES-API)：$C_{38}H_{39}ClFN_5O_3Si$之計算質量為695.3；m/z測得為696.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (br d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.32 (br d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.70 (br d, *J* = 6.06 Hz, 4H), 7.33-7.51 (m, 8H), 7.20 (br d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.94 (br d, *J* = 7.07 Hz, 3H), 3.57 (spt, *J* = 7.01 Hz, 1H), 1.34-1.44 (m, 9H), 1.10 (br s, 9H) ppm.

【0289】　步驟D. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮(17 mg, 0.02 mmol)之四氫呋喃(THF) (1 mL)溶液中，添加四丁基氟化銨(0.1 mL, 0.1 mmol)之四氫呋喃(THF)溶液(1 M)。將反應混合物在25℃下攪拌0.5小時。將混合物用H_2O (15 mL)稀釋並用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（SiO_2，30至70% EtOAc於庚烷中），然後藉由製備型HPLC進一步純化（C18管柱，10至90%梯度MeCN於水中），以提供呈白色固體之標題化合物（8 mg，產率：71%）。LCMS (ES-API)：$C_{22}H_{21}ClFN_5O_3$之計算質量為457.1；m/z測得為458.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (br s, 1H), 8.58 (br d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.39 (br d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 2H), 7.20 (br d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 4.73 (br s, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.57 Hz, 2H), 3.52-3.65 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.44 (br t, *J* = 6.57 Hz, 3H), 1.38 (br d, *J* = 7.14 Hz, 6H) ppm.

實例 20：4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)呔啡-1(2H)-酮。



【0290】　步驟A. 4-溴-2-丙醯基苯甲酸及5-溴-2-丙醯基苯甲酸。於$CdCl_2$ (3.6 g, 20 mmol)之THF (10 mL)混合物中，在0℃下添加EtMgBr (13.3 mL, 40

mmol)之二乙醚溶液(3 M)。將混合物在45℃下攪拌1小時，然後在氮氣下添加4-溴鄰苯二甲酐(3.4 g, 15 mmol)之THF溶液(5 mL)。將反應混合物在45℃下攪拌12小時。將混合物冷卻至室溫並濃縮。添加HCl水溶液(1 N)，並將混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮，以給出呈黃色油狀物之兩種標題化合物的粗製位置異構混合物(4.0 g)，其未經進一步純化即用於下一個步驟中。

【0291】 步驟B. 4-溴-2-丙醯基苯甲酸乙酯及5-溴-2-丙醯基苯甲酸乙酯。於4-溴-2-丙醯基苯甲酸及5-溴-2-丙醯基苯甲酸（4 g混合物，7.7 mmol）之無水DMF (15 mL)混合物中，添加碘乙烷(1.9 mL, 23 mmol)及K_2CO_3 (3.2 g, 23 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌整夜。將混合物過濾通過矽膠短墊，並將矽膠用EtOAc洗滌。將濾液合併並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至3% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之兩種標題化合物的位置異構混合物（2.7 g，兩步驟產率：54%），其未經進一步純化即用於下一個步驟中。

【0292】 步驟C. 6-溴-4-乙基呔啡-1(2H)-酮。於4-溴-2-丙醯基苯甲酸乙酯及5-溴-2-丙醯基苯甲酸乙酯(2.4 g, 4.2 mmol)之EtOH (15 mL)混合物中，添加$NH_2NH_2.H_2O$ (924 mg, 18 mmol, 98%)。將反應混合物在室溫下攪拌6小時。將沉澱物藉由過濾收集。將濾液濃縮，並將殘餘物用石油醚研製。收集沉澱物。將所收集之沉澱物合併，、用水洗滌，並在真空中乾燥，以給出呈白色固體之標題化合物（320 mg，產率：24%）。ESI-MS：$C_{10}H_9BrN_2O$之計算質量為252.0；m/z測得為252.8 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1 H), 8.11 - 8.15 (m, 2 H), 7.98 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1 H), 2.92 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3 H) ppm.第二產物7-溴-4-乙基呔啡-1(2H)-酮可藉由快速管柱層析法（20至75% EtOAc於庚烷中）純化濾液來獲得，但未進行特徵化。

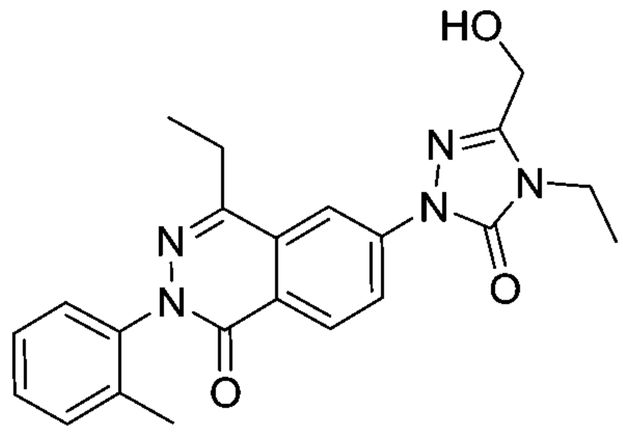
【0293】　步驟D. 6-溴-4-乙基-2-(3-氟苯基)呔咁-1(2H)-酮。於6-溴-4-乙基呔咁-1(2H)-酮(50 mg, 0.16 mmol)之DCM (2 mL)混合物中，添加3-氟苯基硼酸(45 mg, 0.32 mmol)、Et_3N (32 mg, 0.32 mmol)、及$Cu(OAc)_2$ (29 mg, 0.16 mmol)。將反應混合物在室溫之O_2 (15 Psi)下攪拌12小時。添加水，並將混合物用EtOAc萃取。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下蒸發。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至5% EtOAc於石油醚中），以給出呈白色固體之標題化合物（60 mg，產率：95%）。ESI-MS：$C_{16}H_{12}BrFN_2O$之計算質量為346.0；m/z測得為347.0 $[M+H]^+$。

【0294】　步驟E. 6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-乙基-2-(3-氟苯基)呔咁-1(2H)-酮。於6-溴-4-乙基-2-(3-氟苯基)呔咁-1(2H)-酮(120 mg, 0.3 mmol)之無水1,4-二噁烷(4 mL)混合物中，在氮氣下添加5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物2, 141 mg, 0.36 mmol)、Cs_2CO_3 (177 mg, 0.54 mmol)、CuI (29 mg, 0.15 mmol)、KI (35 mg, 0.21 mmol)、及反-1,2-二胺基環己烷(21 mg, 0.18 mmol)。將反應混合物在110℃之氮氣下加熱整夜。將混合物冷卻至室溫，過濾通過Celite®之短墊。將濾液在減壓下蒸發。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至14% EtOAc於石油醚中），以給出呈無色膠狀物之標題化合物（130 mg，產率：66%）。ESI-MS：$C_{37}H_{38}FN_5O_3Si$之計算質量為647.3；m/z測得為648.3 $[M+H]^+$。

【0295】　步驟F. 4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)呔咁-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-乙基-2-(3-氟苯基)呔咁-1(2H)-酮(20 mg, 0.03 mmol)之THF(2 mL)溶液中，添加$Et_3N.3HF$ (74 mg, 0.46 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫並濃縮。將

殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水（0.05%氫氧化銨）(A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時9分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈黃色固體之標題化合物（9 mg，產率：71%）。ESI-MS：$C_{21}H_{20}FN_5O_3$之計算質量為409.2；m/z測得為410.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.37-8.46 (m, 2H), 7.47-7.60 (m, 3H), 7.16-7.28 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.52 (br d, J = 3.91 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.98 (q, J = 7.42 Hz, 2H), 1.28 (q, J = 7.42 Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112.70 (br s, 1 F) ppm.

實例 21：4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮。



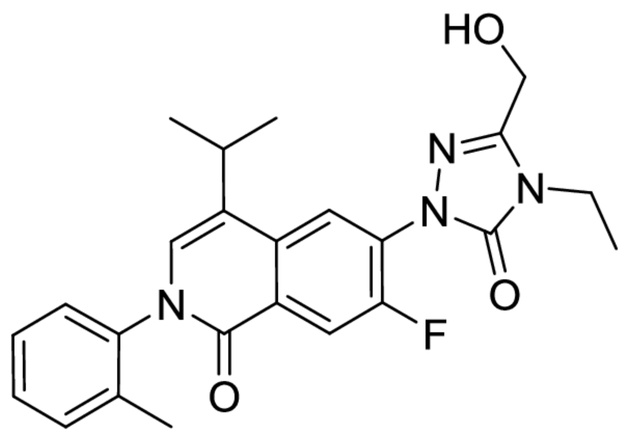
【0296】　步驟A. 6-溴-4-乙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮。於6-溴-4-乙基呔啡-1(2H)-酮(50 mg, 0.16 mmol)之DCM(2 mL)混合物中，添加2-甲基苯基硼酸(43 mg, 0.32 mmol)、Et_3N (32 mg, 032 mmol)及$Cu(OAc)_2$ (29 mg, 0.16 mmol)。將反應混合物在室溫之O_2 (15 Psi)下攪拌12小時。添加飽和的NH_4Cl水溶液，並將混合物用EtOAc萃取。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下蒸發。將殘餘物藉由製備型TLC純化（17% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物（23 mg，產率：36%）。ESI-MS：$C_{17}H_{15}BrN_2O$之計算質量為342.0；m/z測得為343.0 $[M+H]^+$。

【0297】　步驟B. 6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-乙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮。於6-溴-4-乙

基-2-(鄰甲苯基)呔啉-1(2H)-酮(23 mg, 0.06 mmol)之無水1,4-二噁烷(1.5 mL)混合物中，添加5-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物2, 27 mg, 0.07 mmol）、Cs_2CO_3 (33 mg, 0.1 mmol)、CuI (5 mg, 0.03 mmol)、KI (7 mg, 0.04 mmol)、及反-1,2-二胺基環己烷(4 mg, 0.03 mmol)。將反應在110℃之氮氣下加熱整夜。將混合物冷卻至室溫，過濾通過矽膠短墊，並將矽膠用EtOAc洗滌。將合併之濾液濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC純化（25% EtOAc於石油醚中），以給出呈白色固體之標題化合物（15 mg，產率：35%）。ESI-MS：$C_{38}H_{41}N_5O_3Si$之計算質量為643.3；m/z測得為644.3 $[M+H]^+$。

【0298】 步驟C. 4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)呔啉-1(2H)-酮。於6-(3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-乙基-2-(鄰甲苯基)呔啉-1(2H)-酮(15 mg, 0.02 mmol)之THF(2 mL)溶液中添加$Et_3N.3HF$ (49 mg, 0.3 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Xtimate C18, 5 μm, 150 × 25 mm；流動相：水（0.225%甲酸）(A) - MeCN (B)，梯度洗提：44至74%之B於A中歷時7分鐘，流速：30 mL/min），以給出呈黃色固體之標題化合物（7.3 mg，產率：89%）。ESI-MS：$C_{22}H_{23}N_5O_3$之計算質量為405.2；m/z測得為406.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1 H), 8.45 (s, 2 H), 7.31 - 7.42 (m, 4 H), 5.86 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.84 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.00 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.30 - 1.34 (m, 3 H), 1.26 - 1.30 (m, 3 H) ppm.

實例 22：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。

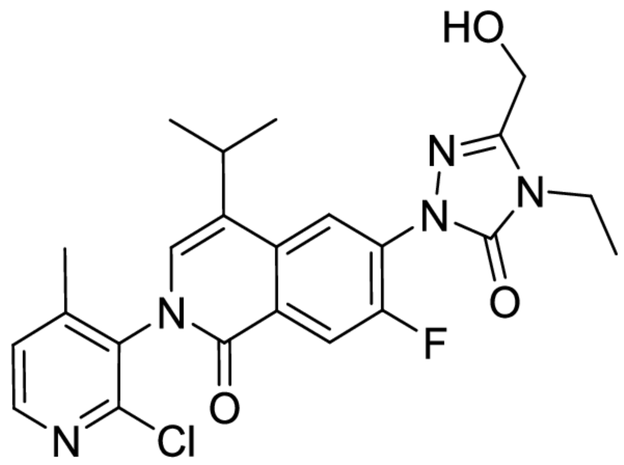


【0299】　步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。於5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-3-羥基-4-異丙基-1-側氧異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物11, 56 g, 123 mmol）之AcOH (160 mL)混合物中，添加鄰甲苯胺(14.8 g, 138 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱16小時。將混合物濃縮，然後將「pH」用$NaHCO_3$水溶液調整到7至8。將混合物用乙酸乙酯(160 mL × 2)萃取。將合併之有機萃取物濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，0至20%乙酸乙酯於DCM中），以給出呈油狀物之標題化合物（32.5 g，產率：50%）。MS (ESI)：$C_{31}H_{31}FN_4O_3$之計算質量為526.2；m/z測得為527.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44–7.27 (m, 9H), 6.84 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 6H) ppm

【0300】　步驟B. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮(26.5 g, 50.3 mmol)之DCM (230 mL)攪拌溶液中，在-78℃之氮氣下添加BCl_3 (290 mL, 290 mL)之DCM溶液(1 M)。將反應混合物在15℃下攪拌0.5小時。將反應在-78℃至-20℃下用MeOH (100 mL)淬熄。將混合物分配在水與DCM之間。將有機層分離，並將水層用DCM (110 mL × 2)萃取。將合併之有機

萃取物用鹽水(30 mL×2)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮，以給出粗製產物(27.5 g)。將產物用甲基乙基酮(82 mL)及庚烷(290 mL)研製，以給出純的產物(17.5 g)，將其在乙醇及水中再結晶，以給出呈白色固體之標題化合物（16 g，產率：73%）。MS (ESI)：$C_{24}H_{25}FN_4O_3$之計算質量為436.2；m/z測得為437.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.2, 1 H), 8.08 (d, *J* = 6.8, 1 H), 7.39-7.33 (m, 3 H), 7.28 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.69 (br s, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.11 Hz, 2 H), 3.27 (td, *J* = 13.66, 6.82 Hz, 1 H), 2.32 (br s, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.45 (t, *J* = 7.11 Hz, 3 H), 1.32 (dd, *J* = 6.82, 1.83 Hz, 6 H) ppm.

實例 23：2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0301】 步驟A. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-2-(1-羥基-3-甲基丁-1-烯-2-基)苯甲醯胺。於3-胺基-2-氯-4-甲基吡啶(310 mg, 2.2 mmol)之DCM (4.0 mL)溶液中，在0℃之氮氣氛下添加三甲鋁（0.82 mL, 2 M於甲苯中, 1.6 mmol）。將混合物攪拌5分鐘，然後添加5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4, 238 mg, 0.5 mmol）之DCM溶液(1.0 mL)。將反應混合物緩慢溫熱至室溫，然後加熱至60℃並攪拌整夜。將反應藉由逐滴添加MeOH接著添加水小心地淬熄。將有機物用EtOAc (3x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。直接將粗製物質未

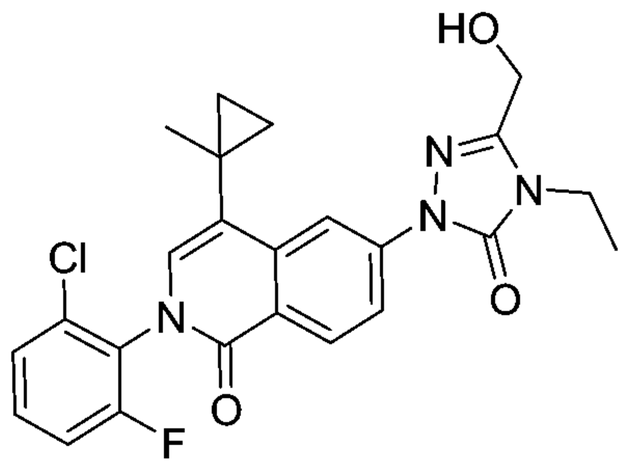
經進一步純化即使用。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{31}ClFN_5O_4$之計算質量為579.2；m/z測得為580.2 $[M+H]^+$。

【0302】 步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯吡啶-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。將4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-2-(1-羥基-3-甲基丁-1-烯-2-基)苯甲醯胺(316 mg, 0.54 mmol)之EtOH混合物在90℃下攪拌48小時，然後冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（SiO_2，20至70% EtOAc/庚烷），以提供標題化合物（155 mg，兩步驟51%）。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{29}ClFN_5O_3$之計算質量為561.2；m/z測得為562.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.28-8.39 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.83-3.96 (m, 2H), 3.21-3.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H) ppm.

【0303】 步驟C. 2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮(100 mg, 0.18 mmol)之DCM溶液中，在-78℃下添加三氯化硼(0.53 mL, 1 M DCM, 0.53 mmol)。將混合物攪拌1.5小時，然後添加額外0.25 mL的三氯化硼。在攪拌額外1小時後，將反應藉由逐滴添加MeOH接著添加水小心地淬熄。將有機物用DCM萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析法純化（SiO_2，60至100% EtOAc/庚烷）提供具有微量雜質之標題化合物（72 mg，產率：86%）。將不純產物藉由RP HPLC（Isco AcuuPrep, 30×100 mm C18, 10至70% ACN/10 mM NH_4OH於水中）再純化。獲得呈白色固體之標題化合物（36.5 mg，產率：43%）。LCMS (ES-

API)：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$之計算質量為471.2；m/z測得為472.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：8.24-8.44 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.19-3.36 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* =7.3 Hz, 3H), 1.33 (app. t, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm.

實例 24：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮。

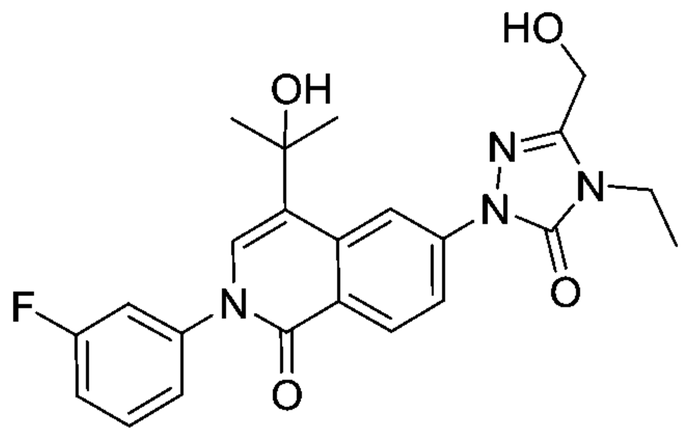


【0304】　步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮。於二碘甲烷(373 mg, .14 mmol)之無水甲苯(20 mL)混合物中，在0℃下添加二乙基鋅(918 mg, 1.1 mmol)之甲苯溶液(15%)。將混合物在0℃之氮氣下加熱15分鐘，然後6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮(38 mg, 0.6 mmol)之甲苯(20 mL)懸浮液。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，然後溫熱至室溫並攪拌24小時。將混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中。將水相用DCM (50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，50至100%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈混合物之標題化合物及未反應的6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉

-1(2H)-酮，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中：白色固體（比為~1:4，15 mg，產率：38%）。

【0305】 步驟B. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮及6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮(~1:4, 15 mg, 0.03 mmol)的混合物溶解於三氟乙酸(3 mL)中，並將反應混合物轉移至密封管中並在80℃下加熱17小時，然後冷卻至室溫。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，50至100%乙酸乙酯於庚烷中），然後藉由製備型HPLC進一步純化（C18管柱，20至80%梯度MeCN於水中），以提供呈白色固體之所欲產物（1 mg，產率：11%）。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{22}ClFN_4O_3$之計算質量為468.1；m/z測得為469.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, *J* = 2.08 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.08, 8.80 Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.61 Hz, 2H), 3.84-4.02 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 6.61 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H), 0.78-0.88 (m, 4H) ppm.

實例 25：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0306】　步驟A. 4-乙醯基-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(100 mg, 0.19 mmol)之THF/H_2O (v/v, 4:1, 5 mL)溶液中，在0℃之氮氣下添加$NaIO_4$ (121 mg, 0.57 mmol)及$K_2OsO_4.2H_2O$ (3.5 mg, 0.01 mmol)。將所得淡棕色懸浮液在室溫下攪拌3天。將混合物用水稀釋，在室溫下攪拌30分鐘，然後過濾。收集固體，並在真空中乾燥。粗製產物藉由製備型逆相HPLC進一步純化（固定相：Phenomenex Gemini-NX, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.05% HCl) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：40至70%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈灰白色固體之標題化合物（20 mg，產率：23%）。ESI-MS：$C_{23}H_{22}N_4O_4$之計算質量為418.2；m/z測得為419.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 9.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 2 H), 7.36 - 7.41 (m, 4 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 4.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 4 H), 3.77 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) ppm.

【0307】　步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於4-乙醯基-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮(20 mg, 0.043 mmol)之攪拌溶液中，在0℃下逐滴添加溴化甲基鎂(21 μL, 0.06 mmol)於THF (0.2 mL)中之乙醚溶液(3 M)。將所得黃色懸浮液在0℃下攪拌3小時，然後緩慢溫熱至室溫，並攪拌24小時。將混合物緩慢倒入飽和NH_4Cl水溶液中，並用EtOAc萃取。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，梯度洗提：1至4% MeOH於DCM中），以給出呈白色固體之標題化合物（10 mg，產率：50%）。ESI-MS：$C_{24}H_{26}N_4O_4$之計算質量為434.2；m/z測得為435.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (br d, *J*

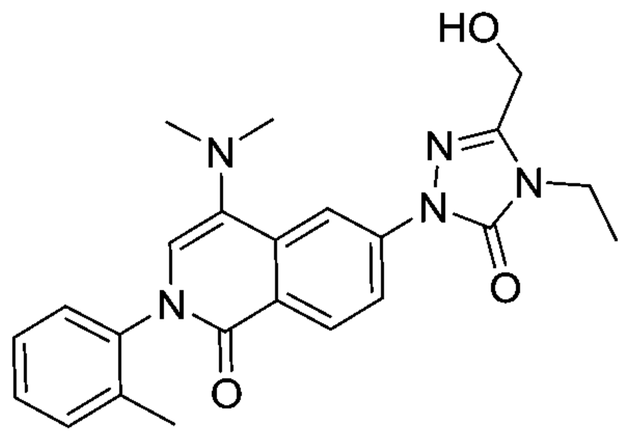
= 5.8 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.26 - 7.45 (m, 5 H), 7.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.61 (s, 4 H), 3.77 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.60 (s, 6 H), 1.23 - 1.27 (m, 3 H) ppm.

【0308】 步驟C。異丙基6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(100 mg, 0.23 mmol)、Et_3N (64 μL, 0.46 mmol)、3-氟苯基硼酸(64.4 mg, 0.46 mmol)之DCM (3 mL)混合物中，添加4 Å MS粉末(0.1 g)及$Cu(OAc)_2$ (41.8 mg, 0.23 mmol)。將反應混合物在室溫之O_2下攪拌2天。將混合物用EtOAc稀釋，並過濾通過Celite®之短墊。將墊用EtOAc洗滌，並將合併之濾液用H_2O洗滌。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，梯度洗提：1至5% MeOH於DCM中），以給出呈黃色固體之標題化合物（40 mg，產率：25%）。ESI-MS：$C_{30}H_{29}FN_4O_4$之計算質量為528.2；m/z測得為529.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.11 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.83 - 8.05 (m, 1 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 7.36 - 7.40 (m, 5 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.89 (q, *J* =7.1 Hz, 2 H), 1.85 (s, 6 H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -111.17 (s, 1 F) ppm.

【0309】 步驟D. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(40 mg, 0.057 mmol)之DCM (2 mL)溶液中，在-78℃之氮氣下添加BCl_3（1 M溶液於甲苯中, 283 μL, 0.28 mmol）。將反應混合物在-78℃下攪拌1小時。將混合物用MeOH (1 mL)在-78℃下淬熄並攪拌0.5小時。將混合物用

DCM稀釋，並用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Waters Xbridge Prep OBD C18, 10 μm, 150 × 40 mm；流動相：H_2O (10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：0至70%之B於A中歷時25分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈白色固體之標題化合物（20 mg，產率：40%）。ESI-MS：$C_{23}H_{23}FN_4O_4$之計算質量為438.2；m/z測得為439.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J*= 8.8 Hz, 1 H), 8.11 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.47 (dt, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 3 H), 5.83 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 4.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.82 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.64 (s, 6 H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) ppm.

實例 26：4-(二甲胺基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0310】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-溴異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮(2 g, 3.9 mmol)之MeCN (20 mL)混合物中添加NBS (842 mg, 4.7 mmol)。將反應混合物在回流下加熱16小時。將混合物冷卻至室溫並過濾。將所收集之沉澱物用DCM洗滌，以給出呈黃色固體之標題化合物（980 mg，產率：55%）。ESI-MS：$C_{21}H_{19}BrN_4O_3$之計算質量為454.1；m/z測得為455.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 (br d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J* =8.9, 2.1 Hz, 1

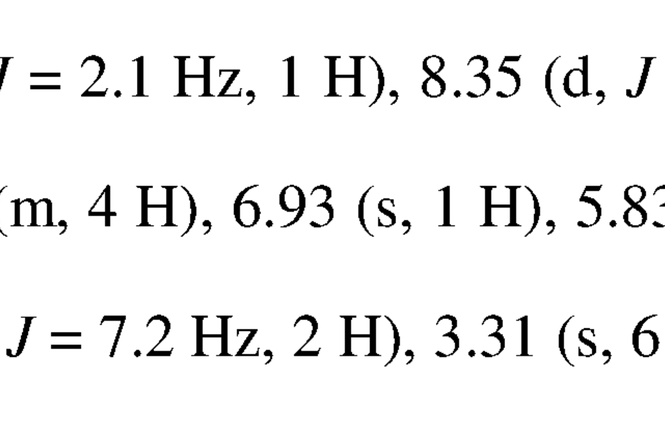
H), 7.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.37-7.62 (m, 5 H), 4.64(s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.78 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm.

【0311】 步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(二甲胺基)異喹啉-1(2H)-酮。於裝有6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-溴異喹啉-1(2H)-酮(930 mg, 2 mmol)之燒瓶中，添加二甲胺（40%水溶液，5 mL）。將反應混合物在30 mL高壓釜中在110℃下加熱4天。將混合物冷卻至室溫，並用DCM與水稀釋。將有機層分離，並將水層用DCM萃取。將合併之有機萃取物以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至1% MeOH於DCM中），以給出呈黃色固體之標題化合物（161 mg，產率：18%）。ESI-MS：$C_{23}H_{25}N_5O_3$之計算質量為419.2；m/z測得為420.2 $[M+H]^+$。

【0312】 步驟C. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(二甲基胺基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(二甲基胺基)異喹啉-1(2H)-酮(160 mg, 0.36 mmol)、Et_3N (72 mg, 0.71 mmol)、2-甲基苯基硼酸(97 mg, 0.71 mmol)之DCM(9 mL)混合物中，添加4 Å MS粉末(300 mg)及$Cu(OAc)_2$ (64 mg, 0.36 mmol)。將反應混合物在30℃之O_2下攪拌2天。然後添加H_2O，並將混合物用DCM萃取。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至100% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色固體之標題化合物（31 mg，產率：14%）。ESI-MS：$C_{30}H_{31}N_5O_3$之計算質量為509.2；m/z測得為510.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.33-7.43 (m, 9 H), 6.68 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.89 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.78 (s, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 1.36 - 1.41 (m, 3 H) ppm.

【0313】　步驟D. 4-(二甲胺基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(二甲基胺基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮(31 mg, 0.05 mmol)之DCM (2 mL)溶液中，在-78℃之氮氣下添加BCl_3（1 M溶液於甲苯中, 254 μL, 0.25 mmol）。將反應混合物在-78℃下攪拌1小時。將反應在-78℃下用MeOH (1 mL)淬熄，並將混合物在-78℃下攪拌0.5小時。添加飽和$NaHCO_3$水溶液，並將混合物用DCM萃取。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Waters Xbridge Prep OBD C18, 10 μm, 150 × 40 mm；流動相：H_2O (10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：0至60%之B於A中歷時30分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈白色固體之標題化合物（13 mg，產率：53%）。ESI-MS：$C_{23}H_{25}N_5O_3$之計算質量為419.2；m/z測得為420.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.29-7.44 (m, 4 H), 6.93 (s, 1 H), 5.83 (br t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.31 (s, 6 H), 2.69 (s, 3 H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm.

實例 27：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。



【0314】　步驟A. 2-((2-氯-6-氟苯基)胺基)-5,6-二氟異吲哚啉-1,3-二酮。將4,5-二氟鄰苯二甲酸酐(1.83 g, 9.94 mmol)及(2-氯-6-氟苯基)肼鹽酸鹽(2.40 g, 12.2

mmol)之AcOH (45 mL)反應混合物在125℃下加熱1.5小時，然後濃縮至~15 mL。將澄清混合物倒入50 mL的水中。將所形成之灰白色固體過濾，然後在$NaHCO_3$水溶液中攪拌一陣子，再次過濾，用水洗滌，並在真空下乾燥整夜，以給出標題化合物(2.93 g, 90%)。LCMS (ES-API)：$C_{14}H_6ClF_3N_2O_2$之計算質量為326.0；m/z測得為327.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H) ppm.

【0315】 步驟B. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6,7-二氟-2,3-二氫呔啡-1,4-二酮。於2-((2-氯-6-氟苯基)胺基)-5,6-二氟異吲哚啉-1,3-二酮(1.51 g, 4.62 mmol)之EtOH (28 mL)懸浮液中，添加EtONa之EtOH (21%, 2.6 mL, 6.96 mmol)溶液。在室溫下攪拌1.5小時後，添加數滴水，接著添加3.8 mL的2N HCl，以將「pH」調整至~4。在真空下移除溶劑後，將DCM及水添加至殘餘物中。濾除白色固體後，將濾液分離，並將水層用DCM萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由固體裝載快速管柱層析法純化（SiO_2，0至60% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色結晶固體之標題化合物(250 mg, 17%)。LCMS (ES-API)：$C_{14}H_6ClF_3N_2O_2$之計算質量為326.0；m/z測得為327.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (br s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 7.6, 9.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.3, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 5.9, 8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (dt, *J* = 1.5, 8.6 Hz, 1H) ppm.

【0316】 步驟C. 3-(2-氯-6-氟苯基)-6,7-二氟-4-側氧-3,4-二氫呔啡-1-基三氟甲烷磺酸酯。於2-(2-氯-6-氟苯基)-6,7-二氟-2,3-二氫呔啡-1,4-二酮(377 mg, 1.15 mmol)之DCM(35 mL)混合物中，在4℃下添加Tf_2O (0.30 mL, 1.83 mmol)，接著添加Et_3N (0.42 mL, 3.03 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌17.5小時，然後濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，0至50% EtOAc於庚烷中），以給出呈濃黃色油狀物之標題化合物(460 mg, 87%)。LCMS (ES-API)：

$C_{15}H_5ClF_6N_2O_4S$之計算質量為458.0；m/z測得為459.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, *J* = 7.3, 9.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 6.8, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 5.9, 8.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.22 (dt, *J* = 1.0, 8.6 Hz, 1H) ppm.

【0317】 步驟D. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6,7-二氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。於3-(2-氯-6-氟苯基)-6,7-二氟-4-側氧基-3,4-二氫呔啡-1-基三氟甲烷磺酸酯(141 mg, 0.310 mmol)、異丙烯基硼酸頻哪醇酯(78 mg, 0.46 mmol)、二氯化雙(三苯基膦)鈀(ii) (25 mg, 0.036 mmol)之二噁烷(3 mL)混合物中，添加K_2CO_3 (2 M, 0.30 mL, 0.60 mmol)之水溶液。將反應混合物用氬氣吹掃~5分鐘，然後在85℃下加熱3小時。將混合物過濾，並將濾液濃縮。將殘餘物分配在DCM與水之間。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，0至50% EtOAc於庚烷中），以給出呈灰白色固體之標題化合物(101 mg, 94%)。LCMS (ES-API)：$C_{17}H_{10}ClF_3N_2O$之計算質量為350.0；m/z測得為351.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, *J* = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.3, 10.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 5.67 - 5.58 (m, 1H), 5.34 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm.

【0318】 步驟E. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮及7-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。將2-(2-氯-6-氟苯基)-6,7-二氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮(56 mg, 0.16 mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(51 mg, 0.22 mmol)、及K_2CO_3 (45 mg, 0.33 mmol)之DMF (2 mL)反應混合物，在85℃下加熱4小時，然後冷卻至室溫並濃縮。將粗製殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，0至50% EtOAc於庚烷中），以分別給出兩種標題化合物(58 mg, 64%)及(19 mg, 21%)。

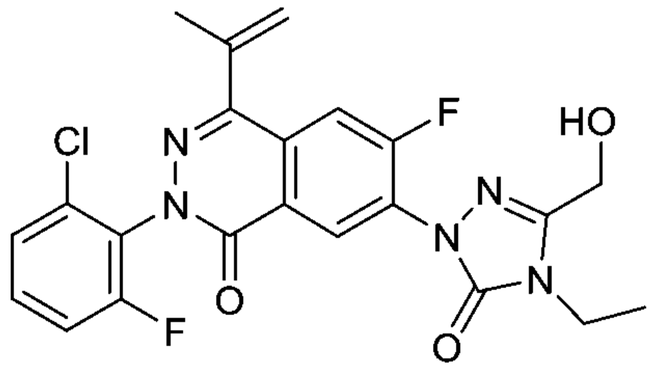
6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{29}H_{24}ClF_2N_5O_3$之計算質量為563.2；m/z測得為564.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 7H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 5.67 – 5.60 (m, 1H), 5.41 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

7-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮：LCMS (ES-API)：$C_{29}H_{24}ClF_2N_5O_3$之計算質量為563.2；m/z測得為564.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 7H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 5.67 - 5.60 (m, 1H), 5.37 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.87 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

【0319】 步驟F. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮及7-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮(40 mg, 0.071 mmol)之TFA (0.3 mL)溶液，在70℃下加熱8小時，然後冷卻至室溫並濃縮。將於0.5 mL的MeOH及0.5 mL的THF中之殘餘物用0.15 mL的3 M NaOH處理1.5小時。濃度後，將殘餘物藉由RP-HPLC純化（Gemini C18 110A, 5 uM 100×30 mm, 20至100% CH_3CN於水與10 mM NH_4OH中, 60 mL/min），以提供兩種產物之一者作為標題化合物(15 mg, 45%)。LCMS (ES-API)：$C_{22}H_{18}ClF_2N_5O_3$之計算質量為473.1；m/z測得為474.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 - 8.27 (m, 2H), 7.50 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.70 - 5.56 (m, 1H),

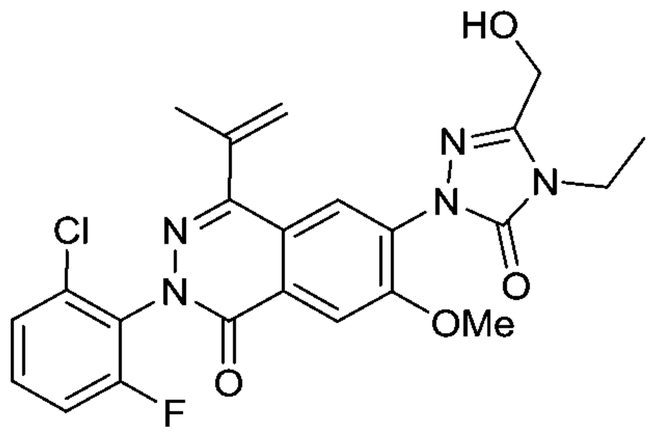
5.40 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

實例 28：2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。



【0320】 在2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮（實例27，步驟F）之製備中，獲得作為第二產物之標題化合物(3 mg)。LCMS (ES-API)：$C_{22}H_{18}ClF_2N_5O_3$之計算質量為473.1；m/z測得為474.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 5.68 - 5.55 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (br s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

實例 29：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。

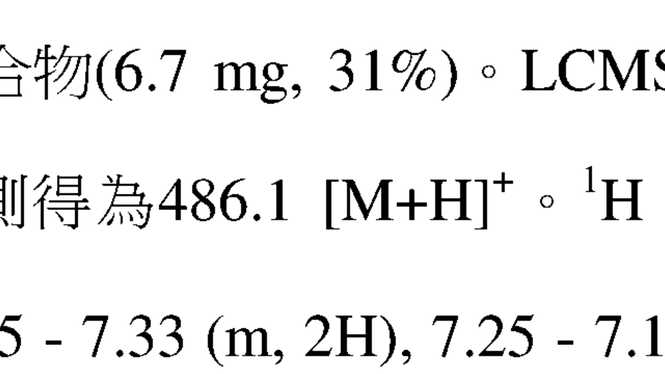


【0321】 步驟A. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮及(1-(2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氫呔啡-6-基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基2,2,2-三氟乙酸酯。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-

5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮(25 mg, 0.044 mmol)之TFA (0.3 mL)溶液在70℃下加熱8小時，然後冷卻至室溫並濃縮，以給出粗製標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。

【0322】 步驟B. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。將2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮及(1-(2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氫呔啡-6-基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基2,2,2-三氟乙酸酯（步驟A之粗製物）之0.5 mL的MeOH及0.5 mL的THF溶液，用0.10 mL的3 M NaOH處理1.5小時。濃縮後，將殘餘物藉由RP-HPLC純化（Gemini C18 110A, 5 uM 100×30 mm, 20至100% CH_3CN於水與10 mM NH_4OH中, 60 mL/min），以提供標題化合物(6.7 mg, 31%)。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{21}ClFN_5O_4$之計算質量為485.1；m/z測得為486.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

實例 30：2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。

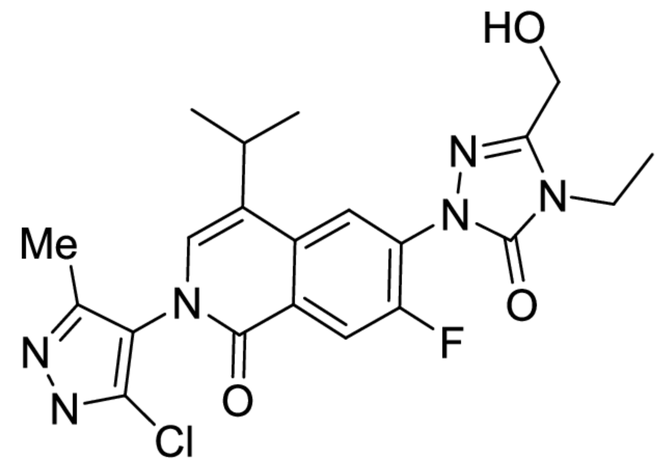


【0323】 步驟A. 2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮及(1-(3-(2-氯-6-氟

苯基)-7-氟-4-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)-3,4-二氫呔啡-6-基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基2,2,2-三氟乙酸酯。將7-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮(12 mg, 0.021 mmol)之TFA (0.3 mL)溶液在70℃下加熱8小時，冷卻至室溫並濃縮，以給出粗製標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。

【0324】 步驟B. 2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。將2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮及(1-(3-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-4-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)-3,4-二氫呔啡-6-基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基2,2,2-三氟乙酸酯（步驟A之粗製物）之0.5 mL的MeOH及0.5 mL的THF溶液，用0.10 mL的3 M NaOH處理1.5小時。濃縮後，將殘餘物藉由RP-HPLC純化（Gemini C18 110A, 5 uM 100×30 mm, 20至100% CH_3CN於水與10 mM NH_4OH中, 60 mL/min），以提供標題化合物(3 mg, 29%)。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{21}ClFN_5O_4$之計算質量為485.1；m/z測得為486.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (br s, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 3H) ppm.

實例 31：2-(5-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。

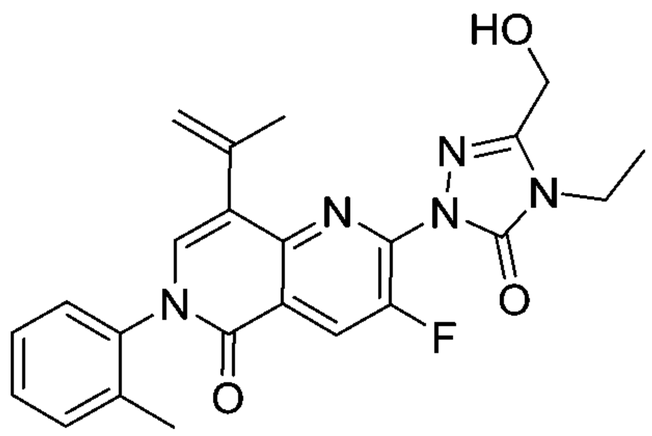


【0325】　步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(5-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。於5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑(260 mg, 2.0 mmol)之DCM (3.0 mL)溶液中，在0℃ N_2氣氛下添加$AlMe_3$（0.74 mL, 2 M於甲苯中, 1.5 mmol）。將混合物攪拌5分鐘，然後添加5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異唍啉-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4, 216 mg, 0.5 mmol）之DCM (1.5 mL)。將反應緩慢溫熱至室溫，然後加熱至60℃整夜。將反應冷卻至0℃，然後小心地藉由逐滴添加MeOH接著用水小心地淬熄。將有機物用DCM (2x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製混合物溶解於AcOH (1.0 mL)中並在90℃下加熱24小時。然後將混合物冷卻至室溫並用K_2CO_3中和。將有機物用EtOAc (3x)萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製油狀物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，50至70% EtOAc/庚烷），以提供呈無色油狀物之標題化合物（183 mg，兩步驟產率：67%）。LCMS (ES-API)：$C_{28}H_{28}ClFN_6O_3$之計算質量為550.2；m/z測得為551.3 $[M+H]^+$。

【0326】　步驟B. 2-(5-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(5-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮(180 mg, 0.33 mmol)之DCM (3.3 mL)溶液中，在-78℃下添加BCl_3（0.98 mL, 1 M於DCM中, 0.98 mmol）。將混合物攪拌2小時，然後藉由逐滴添加MeOH接著添加水淬熄。將混合物用EtOAc

稀釋並轉移至分液漏斗。將有機物用EtOAc (2x)萃取。將合併之有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製油吸附至矽膠上並藉由管柱層析法（SiO_2，60至80% EtOAc/庚烷）純化，以提供呈無色油狀物之具有少量雜質的標題化合物(147 mg)。將材料藉由RP HPLC（Isco Acuuprep, 30-100 mm Gemini C18, 20-40% ACN/10 mM NH_4OH於水中），接著藉由額外管柱層析法再純化（SiO_2，60至80% EtOAc/庚烷），以提供呈白色固體之標題化合物（17 mg，產率：11%）。LCMS (ES-API)：$C_{21}H_{22}ClFN_6O_3$之計算質量為460.1；m/z測得為461.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81-9.99 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03-2.16 (m, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.33 (m, 6H) ppm.

實例 32：2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。



【0327】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸鹼酸甲酯。將2,6-二氯-5-氟菸鹼酸甲酯(7.48 g, 33.4 mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(7.945 g, 34.1 mmol)、K_2CO_3 (6.92 g, 50.1 mmol)之DMSO (160 mL)混合物在80℃下攪拌1小時。將混合物用EtOAc及水稀釋，並轉移至分液漏斗。將有機物用EtOAc (2x)萃取。將合併之有機層用鹽水(3x)洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製物質藉由管柱層析法純化（SiO_2，20至50% EtOAc/庚烷），以提供呈白色固體

之標題化合物（26.6 g，產率：90%）。LCMS (ES-API)：$C_{19}H_{18}ClFN_4O_4$之計算質量為420.1；m/z測得為421.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.50 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* =7.3 Hz, 3H) ppm.

【0328】　步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-((三甲基矽基)乙炔基)菸鹼酸甲酯。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸鹼酸甲酯(1.8 g, 4.2 mmol)、三甲基矽基乙炔(2.94 mL, 0.709 g/mL, 21.2 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (298 mg, 0.43 mmol)、CuI (121 mg, 0.64 mmol)、TEA (1.18 mL, 0.728 g/mL, 8.5 mmol)、及MeCN (4 mL)添加至微波小瓶中。將混合物在100℃下攪拌2小時，然後冷卻至室溫。將混合物在Celite®上過濾，然後藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，10至60% EtOAc/庚烷），以提供呈深色黏性油狀物之標題化合物（1.65 g，產率：80%）。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{27}FN_4O_4Si$之計算質量為482.2；m/z測得為483.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.29-7.50 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.27 (s, 9H) ppm.

【0329】　步驟C. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙炔基-5-氟菸鹼酸甲酯。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-((三甲基矽基)乙炔基)菸鹼酸甲酯(6.6 g, 13.7 mmol)之THF (110 mL)溶液中，添加TBAF（15.0 mL, 1 M於THF中，15.0 mmol）。將反應在室溫下攪拌0.5小時，然後用水及EtOAc稀釋。將有機物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至60% EtOAc庚烷），以提供呈棕褐色固體之標題化合物（5.6

g，定量產率）。LCMS (ES-API)：$C_{21}H_{19}FN_4O_4$之計算質量為410.1；m/z測得為411.1 $[M+H]^+$。

【0330】 步驟D. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮。於具有攪拌棒之小瓶中添加6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙炔基-5-氟菸鹼酸甲酯(1.58 g, 3.85 mmol)及$AuCl_3$ (117 mg, 0.39 mmol)。將小瓶排空並用氮氣回填，然後添加水(139 μL, 7.71 mmol)及MeCN (40 mL)。將混合物加熱至50℃達1.5小時，然後過濾通過Celite®之墊並濃縮。將粗製殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，40至70% EtOAc/庚烷），以提供呈黏性油狀物之標題化合物（1.2 g，產率：78%）。LCMS (ES-API)：$C_{20}H_{17}FN_4O_4$之計算質量為396.1；m/z測得為397.2 $[M+H]^+$。

【0331】 步驟E. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。於鄰甲苯胺(1.2 mL, 1.008 g/mL, 11.1 mmol)之DCM (27.0 mL)溶液中，在0℃下添加$AlMe_3$（4.2 mL, 2 M於甲苯中, 8.3 mmol）。將混合物攪拌5分鐘，然後添加2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(1.1 g, 2.8 mmol)之DCM (5.0 mL)溶液。將混合物溫熱至室溫並攪拌整夜。將反應藉由逐滴添加MeOH小心地淬熄，然後用水及DCM稀釋，並轉移至分液漏斗。添加稀HCl (0.5 N)。將有機物用DCM (3x)萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製殘餘物溶解於AcOH (6.0 mL)中並在90℃下攪拌3小時，然後冷卻至室溫，並用EtOAc及水稀釋。將混合物用K_2CO_3中和，然後將有機物用EtOAc (2x)萃取。將合併之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製產物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，30至70% EtOAc/庚烷），以提供標題化合物

（710 mg，產率：53%）。LCMS (ES-API)：$C_{27}H_{24}FN_5O_3$之計算質量為485.2；m/z測得為486.1 $[M+H]^+$。

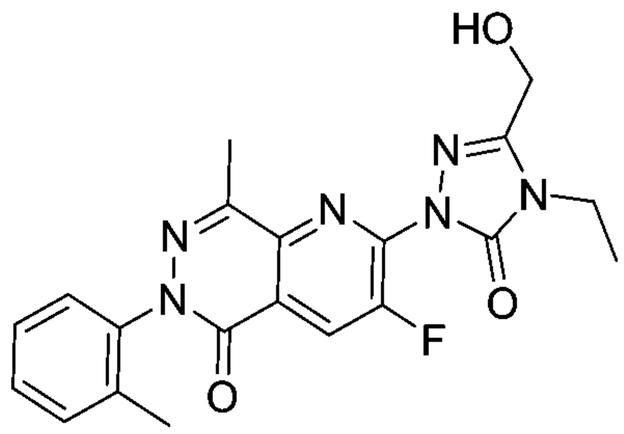
【0332】 步驟F. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-3-氟-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。將2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(111 mg, 0.23 mmol)及NBS (49 mg, 0.27 mmol)之DMF (1.7 mL)在室溫下攪拌3小時。將混合物濃縮並藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至40% EtOAc/庚烷），以提供呈白色固體之標題化合物（107 mg，產率：83%）。LCMS (ES-API)：$C_{27}H_{23}BrFN_5O_3$之計算質量為563.1；m/z測得為564.0 $[M+H]^+$。

【0333】 步驟G. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。將2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-3-氟-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(105 mg, 0.186 mmol)、異丙烯基硼酸頻哪醇酯(105 µL, 0.894 g/mL, 0.56 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 mg, 0.02 mmol)、Cs_2CO_3 (121 mg, 0.37 mmol)於1,4-二噁烷(3.7 mL)及水(1.9 mL)中，在100℃下攪拌3小時。將混合物冷卻至室溫並用EtOAc及水稀釋。將有機物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製產物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至40% EtOAc/庚烷），以提供呈黃色油狀物之標題化合物（91 mg，產率：93%）。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{28}FN_5O_3$之計算質量為525.2；m/z測得為526.2 $[M+H]^+$。

【0334】 步驟H. 2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(90 mg, 0.17 mmol)之DCM (1.0 mL)溶液中，在-78℃下添加BCl_3（0.51 mL, 1 M於DCM中, 0.51 mmol）。將反應攪拌1小時，然後用

MeOH及水淬熄。將有機物用DCM萃取，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析法純化（SiO_2，50至80% EtOAc/庚烷），提供呈淡黃色固體之標題化合物（41 mg，產率：55%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{22}FN_5O_3$之計算質量為435.2；m/z測得為436.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 5.40 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

實例 33：2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吩-5(6*H*)-酮。



【0335】 步驟A. 2-乙醯基-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟菸鹼酸異丙酯。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸鹼酸異丙酯（中間物10, 564 mg, 1.26 mmol）、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (88 mg, 0.13 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.64 mL, 1.069 g/mL, 1.9 mmol)及甲苯(5.6 mL)添加至微波小瓶中。將混合物用氬氣噴氣，然後密封，並在100℃下加熱1.5小時。將混合物用EtOAc及水稀釋。將有機物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製殘餘物溶解於丙酮(2 mL)及HCl (3 N, 2 mL)中並劇烈攪拌2小時。將混合物用K_2CO_3中和，然後用水及EtOAc稀釋。將有機物用EtOAc (2x)萃取。將合併之層用飽和$NaHCO_3$水溶液接著用鹽水洗滌。將有機物以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，30至50% EtOAc/庚烷），提供呈淡黃色油狀物之標題化合物（614 mg，產率：99%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{25}FN_4O_5$之計算質

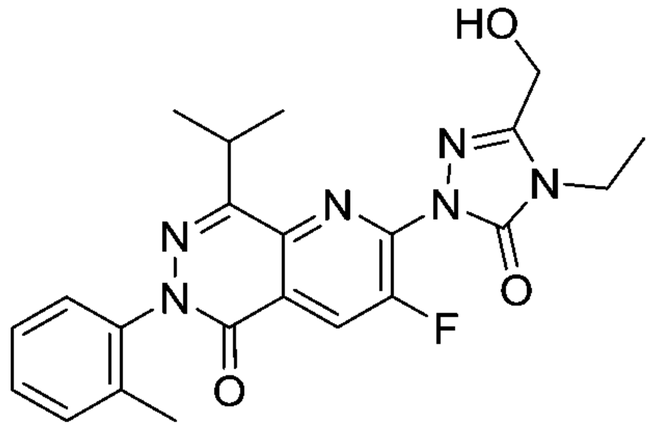
量為456.2；m/z測得為457.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 5H), 5.27 (spt, J=6.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.32-1.42 (m, 9H) ppm.

【0336】 步驟B. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吩-5(6*H*)-酮。將2-乙醯基-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟菸鹼酸異丙酯(107 mg, 0.23 mmol)、鄰甲苯肼鹽酸鹽(74 mg, 0.47 mmol)、K_2CO_3 (162 mg, 1.2 mmol)之甲苯(0.8 mL)在110℃下攪拌整夜。將混合物過濾並濃縮。將粗製混合物藉由管柱層析法純化（SiO_2，20至40% EtOAc/庚烷），以提供呈淡黃色固體之標題化合物（92 mg，產率：78%）。LCMS (ES-API)：$C_{27}H_{25}FN_6O_3$之計算質量為500.2；m/z測得為501.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.51 (m, 9H), 4.65 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

【0337】 步驟C. 2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吩-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吩-5(6*H*)-酮(92 mg, 0.18 mmol)之DCM (2.0 mL)溶液中，在-78℃下添加BCl_3（0.368 mL, 1 M於DCM中, 0.37 mmol）。將混合物在-78℃下攪拌1.5小時，然後用水淬熄。將有機物用DCM萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製物質藉由管柱層析法純化（SiO_2，30至50% EtOAc/庚烷），接著藉由RP HPLC再純化（Isco Acuuprep, C18管柱100×30 mm Gemini, 20-100% ACN/10 mM NH_4OH於水中），以提供呈白色固體之標題化合物（57 mg，產率：75%）。LCMS (ES-API)：$C_{20}H_{19}FN_6O_3$之計算質量為410.2；m/z測得為411.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29-

7.46 (m, 4H), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.95 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.19 (m, 4H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

實例 34：2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吩-5(6*H*)-酮。



【0338】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-乙烯基菸鹼酸異丙酯。將異丙基6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸鹼酸異丙酯（中間物10, 7.64 g, 17.0 mmol）、乙烯基硼酸頻哪醇酯(3.5 mL, 0.908 g/mL, 20.4 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(278 mg, 0.34 mmol)、Na_2CO_3 (7.22 g, 68.1 mmol)、1,4-二噁烷(15 mL)、及水(15 mL)添加至壓力容器中。將混合物用Ar噴氣，然後加熱至100℃並攪拌整夜。然後將混合物用EtOAc及水稀釋。將有機物用EtOAc萃取(3x)，然後用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥並過濾。將粗製物質藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至40% EtOAc/庚烷），以提供呈深色油狀物之標題化合物（7.68 g，定量）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{25}FN_4O_4$之計算質量為440.2；m/z測得為441.1。

【0339】 步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-甲醯基菸鹼酸異丙酯。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-乙烯基菸鹼酸異丙酯(2.4 g, 5.5 mmol)、過碘酸鈉(2.4 g, 11.0 mmol)、鋨酸鉀(VI)二水合物(203 mg, 0.55 mmol)於二噁烷(40 mL)及水(40 mL)中在室溫下攪拌整夜。將混合物用EtOAc及水稀釋，並轉移

至分液漏斗。將有機物用EtOAc萃取，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製混合物藉由管柱層析法純化（SiO_2，40至100% EtOAc/庚烷），以提供呈黃色油狀物之標題化合物（887 mg，產率：36%）。LCMS (ES-API)：$C_{22}H_{23}FN_4O_5$之計算質量為442.2，m/z測得為443.1。

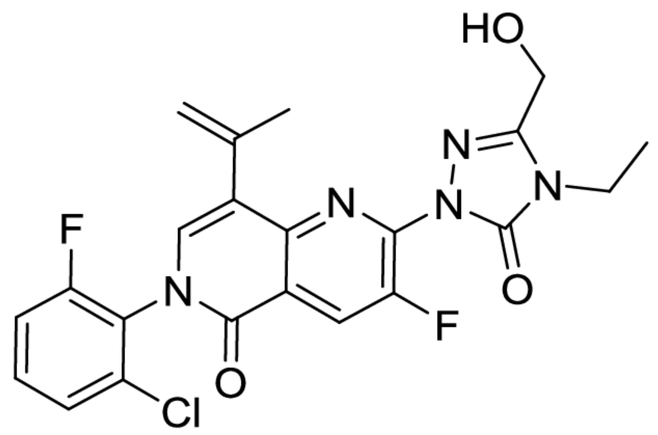
【0340】 步驟C. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙基)菸鹼酸甲酯及2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-7-異丙基呋喃并[3,4-b]吡啶-5(7*H*)-酮之混合物。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-甲醯基菸鹼酸異丙酯(300 mg, 0.68 mmol)之THF (6.4 mL)溶液中，在-78℃下逐滴添加溴化異丙基鎂（0.99 mL, 0.75 M於THF中, 0.75 mmol）。將混合物在相同溫度下攪拌2小時，然後緩慢地溫熱至0℃。將混合物用飽和NH_4Cl水溶液淬熄。將有機物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析法純化（SiO_2，0至50% EtOAc/庚烷），提供呈白色固體之標題化合物的混合物(80 mg)。

【0341】 步驟D. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-異丙氧基菸鹼酸異丙酯。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙基)菸鹼酸異丙酯及2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-7-異丙基呋喃并[3,4-b]吡啶-5(7*H*)-酮(78 mg)之DCM (2.0 mL)的混合物之溶液中，添加DMP (75 mg, 0.18 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時。將混合物用DCM稀釋，並過濾通過Celite®，然後濃縮。藉由管柱層析法純化（SiO_2，10至40% EtOAc/庚烷），提供標題化合物（57 mg，產率：73%）。LCMS (ES-API)：$C_{25}H_{29}FN_4O_5$之計算質量為484.2；m/z測得為485.3 $[M+H]^+$。

【0342】　步驟E. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吡-5(6*H*)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-異丁醯基菸鹼酸異丙酯(97 mg, 0.2 mmol)、鄰甲苯肼鹽酸鹽(63.5 mg, 0.4 mmol)、及K_2CO_3 (138 mg, 1.0 mmol)於甲苯(0.68 mL)中在110℃下攪拌整夜。將混合物過濾並濃縮。將粗製混合物藉由管柱層析法純化（SiO_2，20至40% EtOAc/庚烷），以提供標題化合物（60 mg，產率：44%）。LCMS (ES-API)：$C_{29}H_{29}FN_6O_3$之計算質量為528.2；m/z測得為529.2 $[M+H]^+$。

【0343】　步驟F. 2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吡-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吡-5(6*H*)-酮(58 mg, 0.11 mmol)之DCM (2.0 mL)溶液中，在-78℃下逐滴添加BCl_3（0.33 mL, 1 M於DCM中, 0.33 mmol）。將混合物攪拌1.5小時，然後用MeOH接著用水淬熄。將有機物用DCM萃取，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製殘餘物藉由RP HPLC純化（Isco Acuuprep，C18 Gemini 30×100管柱，10至100% ACN/10 mM NH_4OH於水中），以提供呈白色固體之標題化合物（27 mg，產率：56%）。LCMS (ES-API)：$C_{22}H_{23}FN_6O_3$之計算質量為438.2；m/z測得為439.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.80-4.01 (m, 3H), 2.13-2.22 (m, 4H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm.

實例 35：6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。



【0344】　步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟菸鹼酸異丙酯。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸鹼酸異丙酯（中間物10, 1.37 g, 3.1 mmol）、1-乙氧基乙烯-2-硼酸頻哪醇酯(725 mg, 3.7 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(187 mg, 0.23 mmol)、Na_2CO_3 (1.3 g, 12.2 mmol)、1,4-二噁烷(5.5 mL)、及水(5.5 mL)添加至微波小瓶中。將混合物用Ar噴氣，然後加熱至100℃並攪拌整夜。然後將混合物用EtOAc及水稀釋。將有機物用EtOAc萃取(3x)，然後用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥並過濾。將粗製物質藉由管柱層析法純化（SiO_2，20至50% EtOAc/庚烷），以提供呈黃橘色油狀物之標題化合物（1.58 g，定量）。LCMS (ES-API)：$C_{25}H_{29}FN_4O_5$之計算質量為484.2；m/z測得為485.3 $[M+H]^+$。

【0345】　步驟B. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-6-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。2-氯-6-氟苯胺(676 mg, 4.6 mmol)之DCM (3.0 mL)溶液中，在0℃下添加$AlMe_3$（3.1 mL, 2 M於甲苯中, 6.2 mmol）。將混合物攪拌5分鐘，然後添加異丙基-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟菸鹼酸酯(730 mg, 1.5 mmol)之DCM (3.0 mL)溶液。將混合物在室溫下攪拌整夜。將混合物加熱至50℃並攪拌6小時，然後冷卻至室溫並藉由小心地添加MeOH來淬熄。添加稀HCl以溶解固體，並將有機物用DCM萃取，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製殘餘物溶解於AcOH (4.0 mL)中並在90℃下加熱1小時。將混合物用EtOAc

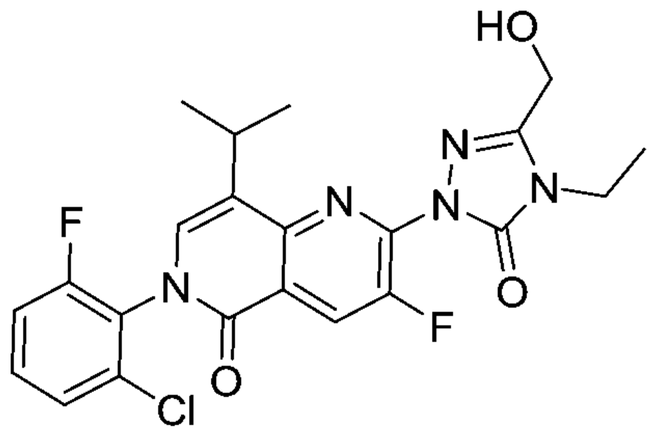
稀釋，並轉移至分液漏斗。將有機物用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製產物藉由管柱層析法純化（SiO_2，40至70% EtOAc/庚烷），以提供呈黃色/橘色固體之標題化合物（675 mg，產率：86%）。LCMS (ES-API)：$C_{26}H_{20}ClF_2N_5O_3$之計算質量為523.1；m/z測得為524.1 $[M+H]^+$。

【0346】 步驟C. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-6-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-6-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮(675 mg, 1.3 mmol)之DMF (9.3 mL)溶液中，添加NBS (275 mg, 1.5 mmol)。將懸浮液在室溫下攪拌整夜。加入EtOAc及水。將有機物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至50% EtOAc/庚烷），提供呈棕褐色固體之標題化合物（443 mg，產率：57%）。LCMS (ES-API)：$C_{26}H_{19}BrClF_2N_5O_3$之計算質量為601.0；m/z測得為602.1 $[M+H]^+$。

【0347】 步驟D. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-6-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮。將2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-6-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮(178 mg, 0.3 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.17 mL, 0.894 g/mL, 0.89 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21 mg, 0.03 mmol)、Cs_2CO_3 (192 mg, 0.59 mmol)於1,4-二噁烷(4.1 mL)及水(1.7 mL)中，用Ar噴氣然後在100℃下攪拌3小時。將混合物冷卻至室溫，並用EtOAc及水稀釋。將有機物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製產物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，20至40% EtOAc/庚烷），以提供呈油狀物之標題化合物（149 mg，產率：90%）。LCMS (ES-API)：$C_{29}H_{24}ClF_2N_5O_3$之計算質量為563.2；m/z測得為564.2 $[M+H]^+$。

【0348】　步驟E. 6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-6-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮(64 mg, 0.11 mmol)之DCM (2.0 mL)溶液中，在-78℃下添加BCl_3（0.57 mL, 1 M於DCM中, 0.57 mmol）。將混合物攪拌1.5小時，然後藉由逐滴添加MeOH接著用水小心淬熄。將有機物用DCM萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析法純化（SiO2，40至70% EtOAc/庚烷），提供具有微量雜質的標題化合物。將產物藉由RP HPLC（sco AcuuPrep, 30×100 mm Gemini C18管柱，20至70% ACN/水(10 mM NH_4OH)再純化，以提供呈淡黃色固體之標題化合物（22 mg，產率：41%）。LCMS (ES-API)：$C_{22}H_{18}ClF_2N_5O_3$之計算質量為473.1；m/z測得為474.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.69 (br d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.92 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

實例 36。6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-啶啶-5(6H)-酮。

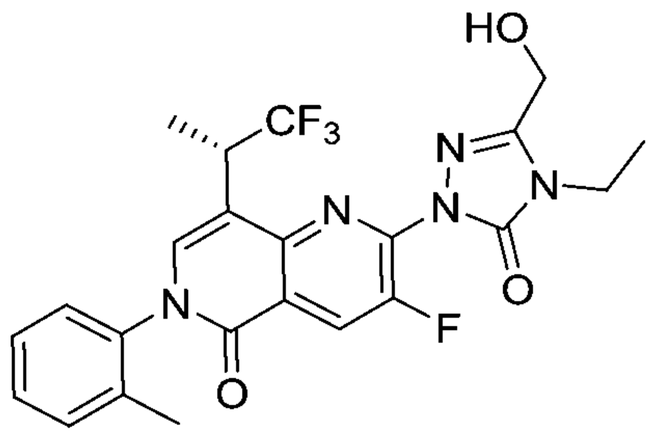


【0349】　步驟A. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-6-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-8-異丙基-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-6-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-

8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮(65 mg, 0.12 mmol)之THF (3.0 mL)溶液中，添加$Rh(PPh_3)_3Cl$ (32 mg, 0.0346 mmol)。將H_2鼓泡通過混合物5分鐘，然後使其攪拌整夜。將混合物濃縮並藉由管柱層析法純化（SiO_2，20至50% EtOAc/庚烷），以提供標題化合物（55 mg，產率：84%）。LCMS (ES-API)：$C_{29}H_{26}ClF_2N_5O_3$之計算質量為565.2；m/z測得為566.2 $[M+H]^+$。

【0350】 步驟B. 6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-6-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-8-異丙基-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮(55 mg, 0.1 mmol)之DCM (1.1 mL)溶液中，在-78℃下逐滴添加BCl_3（0.34 mL, 1 M於DCM中, 0.34 mmol）。將反應物攪拌1小時，然後添加MeOH接著添加水淬熄。將有機物用DCM萃取，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相HPLC（10至100% MeCN/10 mM NH_4OH於水中，Gemini C18 5 μM C18 100 Å 100×30 mm管柱）純化，凍乾後得到呈白色固體之標題化合物（30 mg，產率：65%）。LCMS (ES-API)：$C_{22}H_{20}ClF_2N_5O_3$之計算質量為475.1；m/z測得為476.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.55 (m, 1H), 2.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (dd, *J* = 3.2, 6.6 Hz, 6H) ppm.

實例 37. (S)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮。



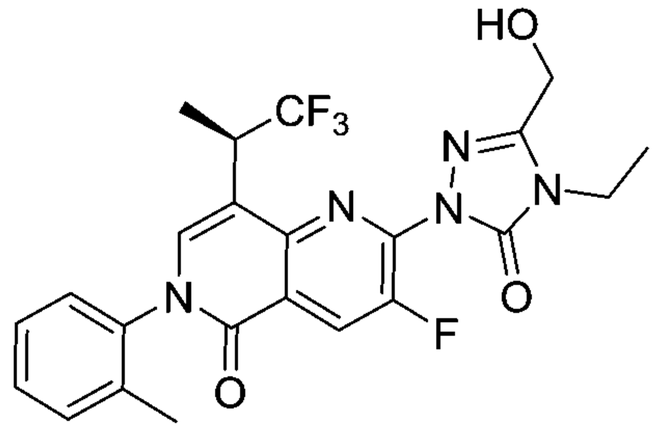
【0351】　步驟A. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-3-氟-6-(鄰甲苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(100 mg, 0.18 mmol)（實例32<步驟F）、1-(三氟甲基)乙烯基硼酸己二醇酯(118 mg, 0.53 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (12 mg, 0.018 mmol)、Cs_2CO_3 (115 mg, 0.35 mmol)之1,4-二噁烷(2.5 mL)及水(1.0 mL)，在100℃下攪拌3小時。添加額外的$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6 mg)、Cs_2CO_3 (60 mg)、及1-(三氟甲基)乙烯基硼酸己二醇酯(50 mg)，並使反應在100℃下持續攪拌整夜。將混合物冷卻至室溫，然後用EtOAc及水稀釋。將有機物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製產物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，0至40% EtOAc/庚烷），以提供呈黃橘色油狀物之標題化合物（97 mg，產率：95%）。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{25}F_4N_5O_3$之計算質量為579.2；m/z測得為580.2 $[M+H]^+$。

【0352】　步驟B. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(97 mg, 0.17 mmol)之THF (4.4 mL)溶液中，添加$(PPh_3)_3RhCl$ (46 mg, 0.05 mmol)。將氫氣鼓泡通過混合物5分鐘，然後使其攪拌整夜。將混合物吸附至矽膠上並藉由管柱層析法（SiO_2，20至50% EtOAc/庚烷）純化，以提供呈黃色/橘色油狀物之標題化合物(63 mg，產

率65%）。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{27}F_4N_5O_3$之計算質量為581.2；m/z測得為582.2 $[M+H]^+$。

【0353】 步驟C. (S)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-嗪啶-5(6H)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(62 mg, 0.11 mmol)之DCM (1.0 mL)溶液中，在-78℃下添加BCl_3（0.43 mL, 1 M於DCM中, 0.43 mmol）。將混合物攪拌0.5小時，然後藉由添加MeOH接著添加水淬熄。將有機物用DCM萃取，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析法純化（SiO_2，50% EtOAc/庚烷），提供外消旋化合物（46 mg，產率：87%）。經由掌性SFC（固定相：CHIRALPAK AD-H 5 μm 250*21.2 mm，流動相：85% CO_2, 15% *i*PrOH）進行純化，以提供標題化合物（15 mg，29%產率）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$之計算質量為491.2；m/z測得為492.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H), 4.64-4.77 (m, 3H), 3.94 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.41-1.52 (m, 6H) ppm.

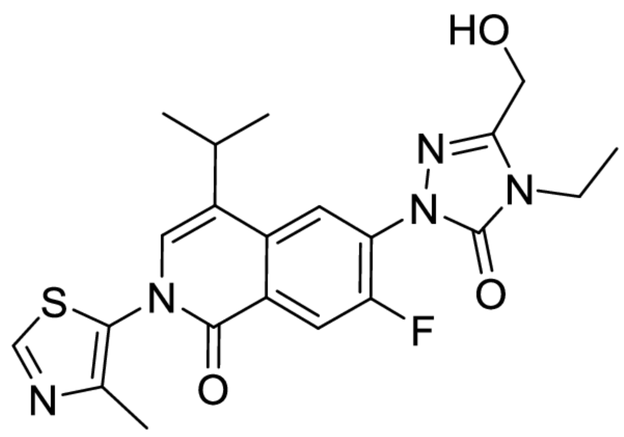
實例 38. (R)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。



【0354】 經由掌性SFC（固定相：CHIRALPAK AD-H 5 μm 250*21.2 mm，流動相：85% CO_2，15% *i*PrOH）進行2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-嗪啶-

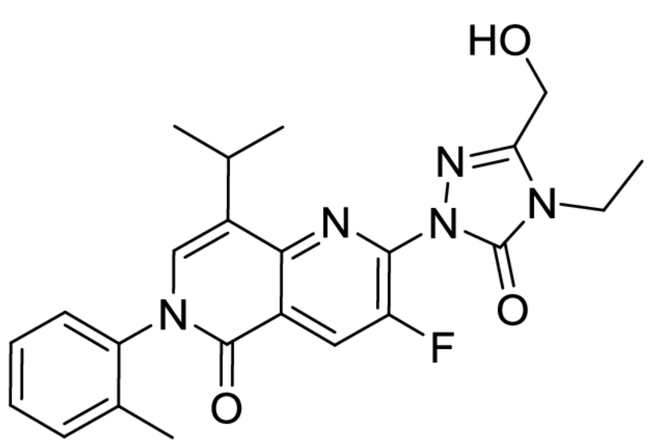
5(6*H*)-酮（實例37步驟C）之純化，以提供標題化合物（19 mg，產率36%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$之計算質量為491.2；m/z測得為492.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H), 4.64-4.77 (m, 3H), 3.94 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.41-1.52 (m, 6H) ppm.

實例 39. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基噻唑-5-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0355】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用4-甲基-1,3-噻唑-5-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。LCMS (ES-API)：$C_{21}H_{22}FN_5O_3S$之計算質量為443.1；m/z測得為441.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.18-3.34 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm.

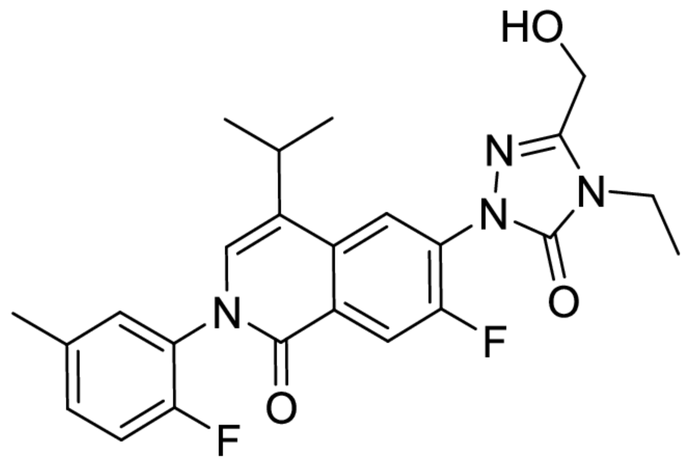
實例 40. 2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。



【0356】 步驟A. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮（實例32，步驟G）(139 mg, 0.26 mmol)之THF (7.0 ml)溶液中，添加$(PPh_3)_3RhCl$ (73 mg, 0.08 mmol)。將氫氣鼓泡通過混合物5分鐘，然後使其攪拌整夜。將混合物濃縮並藉由管柱層析法純化（SiO_2，20至50% EtOAc/庚烷），以提供呈黃色/橙色油狀物之標題化合物（139 mg，產率：100%）。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{30}FN_5O_3$之計算質量為527.2；m/z測得為528.3 $[M+H]^+$。

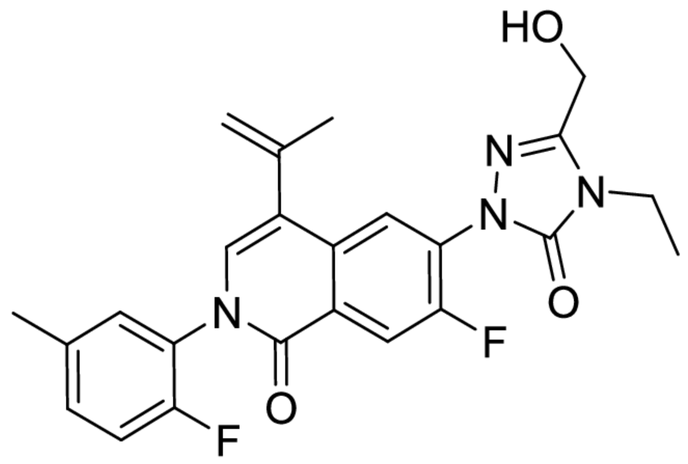
【0357】 步驟B. 2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6H)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(130 mg, 0.25 mmol)之DCM (2.0 mL)溶液中，在-78℃下添加BCl_3（0.86 mL, 1 M於DCM中, 0.86 mmol）。將混合物攪拌1小時，然後用MeOH接著用水淬熄。將有機物用DCM萃取，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相HPLC（Isco Acuuprep, 100×30 mm Gemini C18管柱, 20至100% ACN/10 mM NH_4OH）純化，得到呈白色固體之標題化合物（84 mg，產率：77%）。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$之計算質量為437.2；m/z測得為438.3 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (spt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (dd, *J* = 1.8, 6.9 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -125.65 (s, 1F) ppm.

實例 41：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0358】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-氟-5-甲基苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$之計算質量為454.2；m/z測得為455.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 - 8.16 (m, 2 H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 5.82 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.23 (dt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.23 - 1.33 (m, 9 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.38 (s, 1 F), -125.87 (s, 1 F) ppm.

實例 42：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



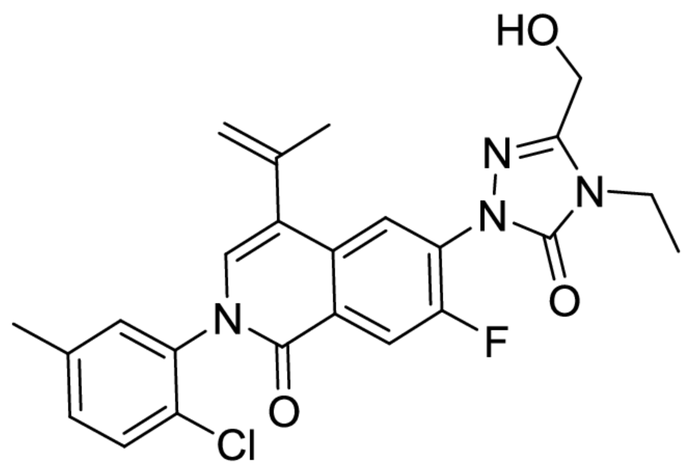
【0359】　步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於2-氟-5-甲基苯胺(115 mg, 0.92 mmol)之DCM (2 mL)溶液中，在氮氣下添加$AlMe_3$ (2 M, 0.34 mL, 0.68 mmol)。將混合物在16℃下攪拌0.5小時，然後添加5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-

1,2,4-三唑-3-酮（中間物3, 100 mg, 0.23 mmol）之DCM溶液(2 mL)。將混合物在室溫下攪拌整夜。添加HCl水溶液(1 N, 0.6 mL)，並將混合物攪拌2分鐘，然後將其倒入水(15 mL)中，並用DCM (15 mL × 2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL×2)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，並濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (5 mL)中，並在90℃下攪拌整夜。將混合物倒入水(20 mL)中，並用乙酸乙酯(15 mL×2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL×3)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯5/1至1/1），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（70 mg，產率：56%）。ESI-MS：$C_{31}H_{28}F_2N_4O_3$之計算質量為542.2；m/z測得為543.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 5 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.35 - 5.37 (m, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 3.89 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.06 (s, 1 F), -125.51 (s, 1 F) ppm.

【0360】　步驟B. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(70 mg, 0.12 mmol)之DCM (5 mL)攪拌溶液中，在78℃下添加BCl_3 (1 M, 0.6 mL, 0.6 mmol)。將反應在-78℃下攪拌1小時。將混合物在-78℃下用MeOH (1.5 mL)淬熄。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水(30 mL×2)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時8分鐘，流速：

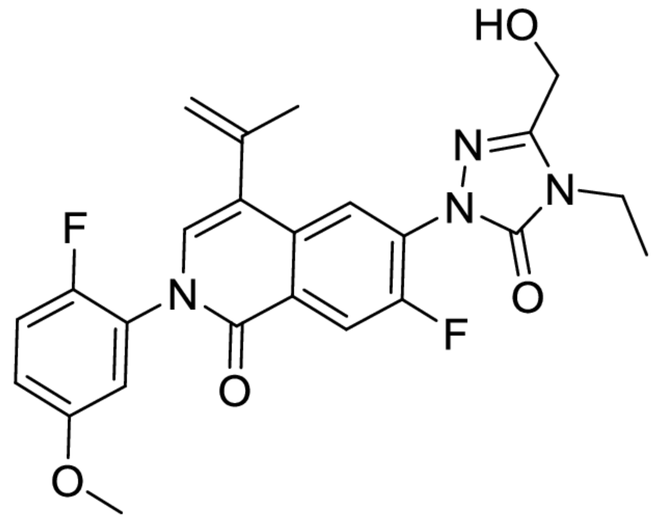
25 mL/min），以給出呈白色粉末之標題化合物（30 mg，產率：55%）。ESI-MS：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$之計算質量為452.2；m/z測得為453.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H), 5.82 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.81 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119.50 (s, 1 F), -125.79 (s, 1 F) ppm.

實例 43：2-(2-氯-5-甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



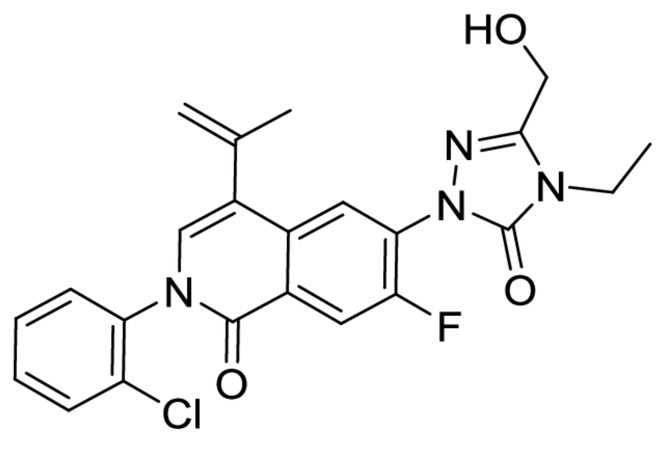
【0361】 標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-氯-5-甲基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{22}ClFN_4O_3$之計算質量為468.1；m/z測得為469.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.68 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.36 - 2.41 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -120.23 (s, 1 F) ppm.

實例 44：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0362】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-氟-5-甲氧基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_4$之計算質量為468.2；m/z測得為469.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 6.93 - 7.00 (m, 3 H), 5.36 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.92 (s, 1 F), -131.06 (s, 1 F) ppm.

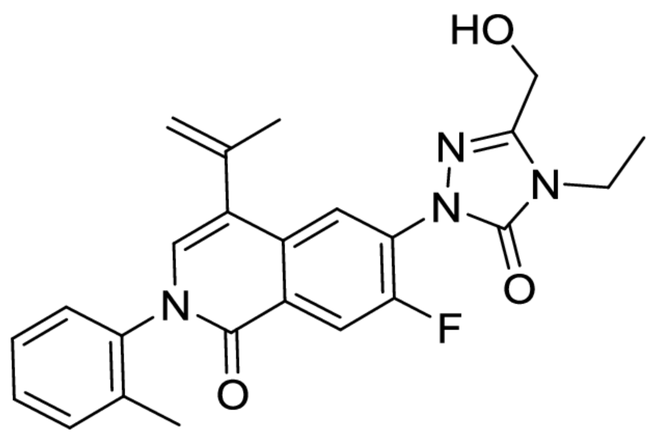
實例 45：2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0363】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-氯苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{20}ClFN_4O_3$之計算質量為454.1；m/z測得為455.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.0

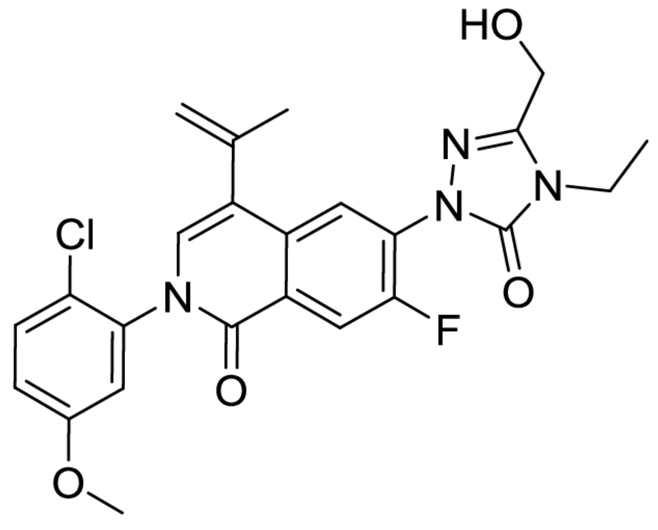
Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 5.5, 3.5 Hz, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 3 H), 6.91 (s, 1 H), 5.35 - 5.37 (m, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.14 (s, 1 F) ppm.

實例 46：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。



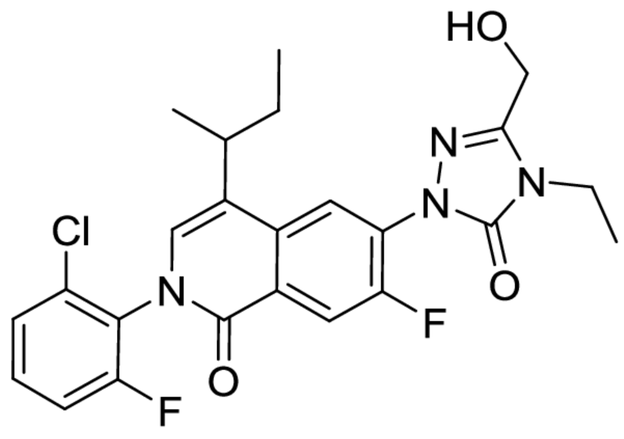
【0364】 標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吃啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用鄰甲苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{23}FN_4O_3$之計算質量為434.2；m/z測得為435.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 2 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.68 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.38 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.40 (s, 1 F) ppm.

實例 47：2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0365】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異喹唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-氯-5-甲氧基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{22}ClFN_4O_4$之計算質量為484.1；m/z測得為485.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.16 (s, 1 F) ppm.

實例 48：外消旋-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮。



【0366】　步驟A. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-2-碘-N-(3-甲基戊-2-烯-1-基)苯甲醯胺。於4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲醯氯（中間物5, 917 mg, 1.8 mmol）之DCM (4 mL)溶液中，在0℃下緩慢逐滴添加2-氯-6-氟-N-(3-甲基戊-2-烯-1-基)苯胺（中間物6, 270 mg, 1.19 mmol)之預冷溶

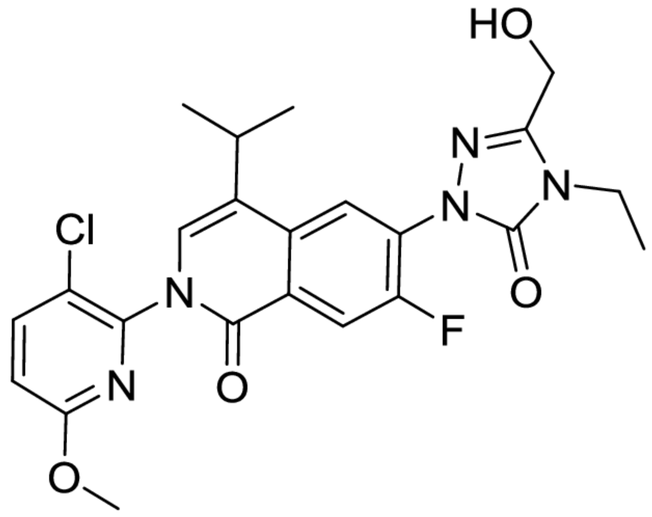
液，接著在氮氣下小心地添加Et_3N (0.5 mL, 3.6 mmol)之DCM (5 mL)及DMAP (14.5 mg, 0.12 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將反應藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液淬熄。將有機層分離，並將水層用DCM萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由combi-flash快速管柱層析法在矽膠上純化（洗提液：0至40% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物（730 mg，產率：80%）。ESI-MS：$C_{31}H_{30}ClF_2IN_4O_3$之計算質量為706.1；m/z found 707.1 $[M+H]^+$。

【0367】　步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮。於4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-2-碘-N-(3-甲基戊-2-烯-1-基)苯甲醯胺(730 mg, 0.95 mmol)之DMF (7.3 mL)溶液中添加TBAB (916 mg, 2.8 mmol)、AcOK (186 mg, 1.9 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (213 mg, 0.95 mmol)。將反應混合物在80℃之氮氣下加熱整夜。將混合物冷卻至室溫,，然後過濾通過Celite®之墊。將墊用EtOAc洗滌。將合併之濾液用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空下濃縮。將粗製產物藉由combi-flash快速管柱層析法在矽膠上純化（洗提液：0至70% EtOAc於石油醚中）。將粗製產物藉由製備型逆相HPLC進一步純化（固定相：Boston Uni C18, 5 μm, 150 × 40 mm；流動相：水(0.04% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：70至100%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈淡黃色固體之所欲產物及其他異構物之混合物（290 mg，產率：45%），其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。ESI-MS：$C_{31}H_{29}ClF_2N_4O_3$之計算質量為578.2；m/z found 579.1 $[M+H]^+$。

【0368】　步驟C. 4-(二級丁基-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲

基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮及其他異構物(290 mg, 0.13 mmol)之EtOAc (18 mL)溶液中，添加Pd/C (10%, 133 mg, 0.13 mmol)。在真空下將懸浮液除氣並以H_2吹掃數次。將混合物在室溫之H_2 (15 psi)下劇烈攪拌4小時。將混合物過濾並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Boston Uni C18, 5 μm, 150 × 40 mm；流動相：水(0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min）。將產物進一步藉由SFC分離（固定相：Phenomenex-纖維素-2, 10 μm, 250 × 30 mm；流動相：超臨界CO2 (A) - MeOH (0.1% $NH_3.H_2O$) (B)，梯度洗提：30%之B於A中，在60 mL/min下），以給出呈白色固體之標題化合物(23 mg, 36%)。ESI-MS：$C_{24}H_{23}ClF_2N_4O_3$之計算質量為488.1；m/z測得為489.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.65 - 4.74 (m, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.05 (dd, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 1 H), 2.21 - 2.28 (m, 1H), 1.65 - 1.82 (m, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (td, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.26 (s, 1F), -116.56 (s, 1F), -120.66 (s, 1F) ppm.

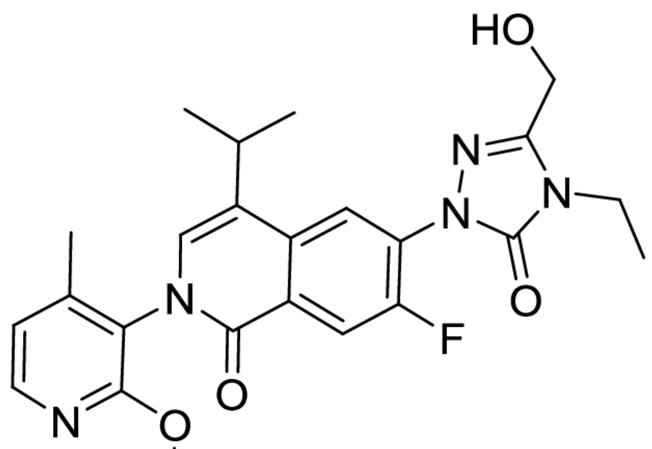
實例 49：2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0369】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-

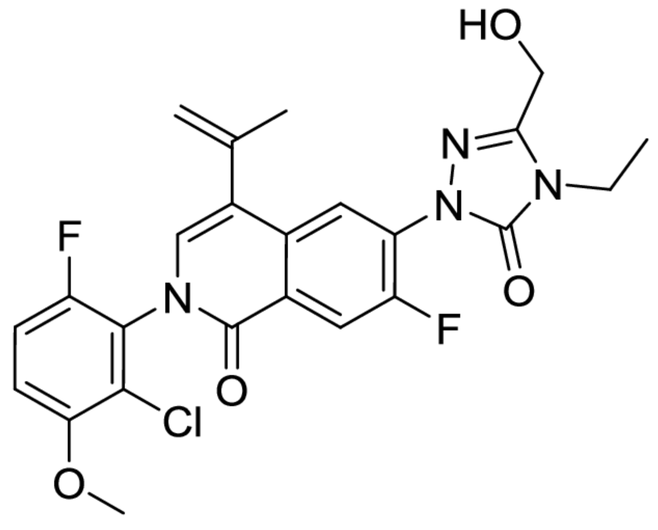
三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-氯-6-甲氧基吡啶-2-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_4$之計算質量為487.1；m/z測得為488.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.91 - 3.98 (m, 5 H), 3.27 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 2.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.35 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.86 (s, 1 F) ppm.

實例 50：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮。



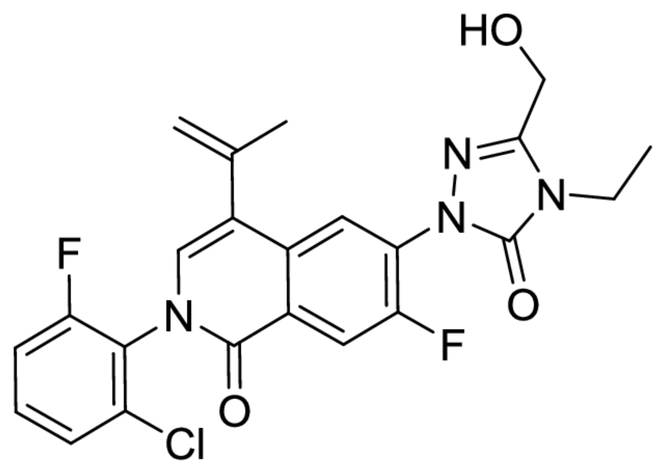
【0370】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{26}FN_5O_4$之計算質量為467.2；m/z測得為468.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.04 - 8.16 (m, 2 H), 6.91 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.89 - 4.00 (m, 5 H), 3.26 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1 H), 2.64 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.32 (t, *J* = 5.9 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.09 (br s, 1 F) ppm.

實例 51：2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0371】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-氯-6-氟-3-甲氧基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{21}ClF_2N_4O_4$之計算質量為502.1；m/z測得為503.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.35 - 5.37 (m, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 3.89 - 3.98 (m, 5 H), 2.22 (br s, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.06 (s, 1 F), -127.09 (s, 1 F) ppm.

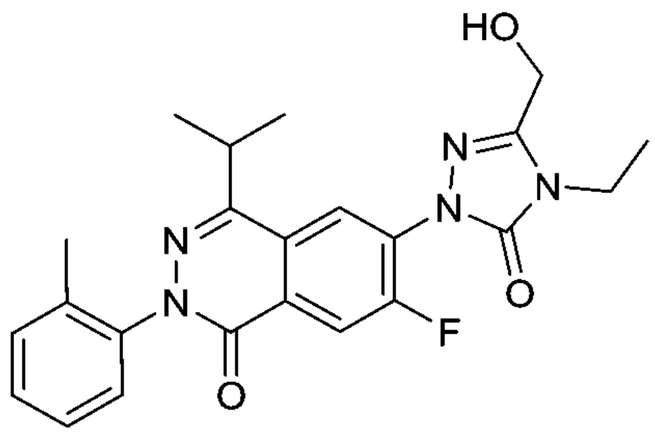
實例 52：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0372】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-氯-6-氟苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{19}ClF_2N_4O_3$之計算質量為472.1；m/z測得為473.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 7.0

Hz, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 5.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.81 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.06 (s, 1 F), -127.09 (s, 1 F) ppm.

實例 53：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮。



【0373】 步驟A. 5,6-二氟-2-(鄰甲苯基胺基)異吲哚啉-1,3-二酮及6,7-二氟-2-(鄰甲苯基)-2,3-二氫呔啡-1,4-二酮。將4,5-二氟鄰苯二甲酸酐(12.0 g, 65.2 mmol)及、鄰甲苯肼鹽酸鹽(15.0 g, 94.6 mmol)之AcOH (110 mL)反應混合物，在120℃下加熱2小時並使其冷卻至室溫。過濾沉澱之黃色固體，用$NaHCO_3$水溶液然後用水洗滌，並在高真空中乾燥，以給出5,6-二氟-2-(鄰甲苯基胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(7.32 g, 39.0%)。LCMS (ES-API)：$C_{15}H_{10}F_2N_2O_2$之計算質量為288.07；m/z測得為289.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm.

將濾液在真空中濃縮，並在殘餘物中添加水，然後過濾。將經過濾之固體用$NaHCO_3$水溶液然後用水洗滌，乾燥，並藉由快速管柱層析法純化（100% DCM，10至70% EtOAc於庚烷中），以給出5,6-二氟-2-(鄰-甲苯基胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.48 g, 13%)及6,7-二氟-2-(鄰甲苯基)-2,3-二氫呔啡-1,4-二酮(3.01 g, 16%)。

【0374】　步驟B: 6,7-二氟-2-(鄰甲苯基)-2,3-二氫呔呯-1,4-二酮。於5,6-二氟-2-(鄰甲苯基)異吲哚啉-1,3-二酮(10.96 g, 38.0 mmol)之EtOH (360 mL)懸浮液中，在-20至-25℃下緩慢添加NaOEt之EtOH (21%, 17.5 mL, 46.9 mmol)，而黃色懸浮液逐漸地溶解。添加完成後，所有固體溶解。將混合物在-25℃至室溫下攪拌4.5小時，並添加數滴水接著24 mL的2N HCl至pH ~ 2。在真空中移除溶劑後，在固體殘餘物中添加250 mL的DCM及50 mL的水，並將混合物在40至50℃下加熱~30分鐘。濾除固體後，將濾液分離，並將水層用DCM萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，並藉由固體裝載快速管柱層析法（100% DCM，20至100% EtOAc於庚烷中)純化，以給出呈灰白色固體之標題化合物(3.92 g, 36%)。LCMS (ES-API)：$C_{15}H_{10}F_2N_2O_2$之計算質量為288.07；m/z測得為289.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (dd, *J* = 7.8, 9.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.68 (m, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 4H), 2.22 (s, 3H) ppm.

【0375】　步驟C：6,7-二氟-4-側氧基-3-(鄰甲苯基)-3,4-二氫呔呯-1-基三氟甲烷磺酸酯。於6,7-二氟-2-(鄰甲苯基)-2,3-二氫呔呯-1,4-二酮(6.90 g, 23.9 mmol)之DCM (225 mL)混合物中，在4℃下添加Tf_2O之DCM (1.0 M, 38.0 mL, 38.0 mmol)溶液，接著添加Et_3N (8.4 mL, 61 mmol)。將混合物在4℃至室溫下攪拌17小時並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（10至30% EtOAc於庚烷中），以給出呈黃色固體之標題化合物(5.75 g, 57%)。LCMS (ES-API)：$C_{16}H_9F_5N_2O_4S$之計算質量為420.02；m/z測得為421.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, *J* = 7.6, 9.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.1, 9.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

【0376】　步驟D：6,7-二氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)呔呯-1(2H)-酮。將6,7-二氟-4-側氧基-3-(鄰甲苯基)-3,4-二氫呔呯-1-基三氟甲烷磺酸酯(5.02 g, 11.9 mmol)、異丙烯基硼酸頻哪醇酯酯(2.81 g, 16.7 mmol)、二氯化雙(三苯基膦)

鈀(II) (500 mg, 0.710 mmol)、及K_2CO_3 (2.0 M, 10 mL, 20 mmol)水容液之二噁烷(90 mL)反應混合物，用氬氣吹掃30分鐘，然後在85℃下加熱3.5小時。在濃縮之後，將殘餘物分配於DCM與水之間。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，並藉由快速管柱層析法純化（0至30% EtOAc於庚烷中），以得到呈灰白色固體之標題化合物(3.55 g, 95%)。LCMS (ES-API)：$C_{18}H_{14}F_2N_2O$之計算質量為312.11；m/z測得為313.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, *J* = 7.8, 9.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.3, 10.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 4H), 5.64 - 5.54 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 6H) ppm.

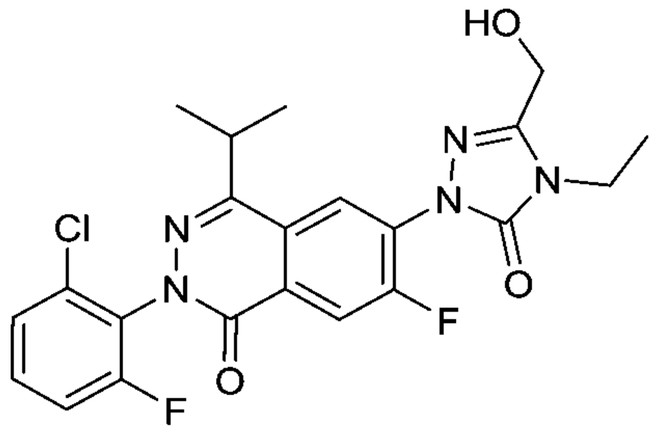
【0377】　步驟E：6,7-二氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮。將6,7-二氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮(3.55 g, 11.4 mmol)及10% Pd/C (500 mg, 0.470 mmol)之EtOAc (80 mL)混合物，在20 psi H_2下氫化16小時。藉由過濾通過矽膠而移除固體後，將濾液濃縮以給出呈澄清固體之標題化合物(3.57 g, 99%)。LCMS (ES-API)：$C_{18}H_{16}F_2N_2O$之計算質量為314.12；m/z測得為315.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, *J* = 7.8, 9.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.3, 10.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 4H), 3.46 - 3.32 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm.

【0378】　步驟F：6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮。將6,7-二氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮(2.89 g, 9.19 mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(3.00 g, 12.9 mmol)及K_2CO_3 (2.29 g, 16.6 mmol)之DMF (110 mL)反應混合物，在60℃下加熱14小時並濃縮。將粗製物藉由快速管柱層析法純化（10至40% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色固體之標題化合物(3.05 g, 63%)。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{30}FN_5O_3$之計算質量為527.23；m/z測得為528.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.8

Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 9H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.57 – 3.44 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 9H) ppm.

【0379】 步驟G：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮(3.05 g, 5.78 mmol)及TFA (30 mL)之溶液，在65℃下加熱8小時並濃縮。於殘餘物中，添加10 mL的甲苯，然後在真空中濃縮，並重複該程序一次。將殘餘物溶解於30 mL的THF中，並用8.7 mL的2 N K_2CO_3處理7小時。濃度後，將殘餘物分配在DCM與水之間。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，並藉由快速管柱層析法純化（30至80% EtOAc於庚烷中），以提供呈白色泡沫之標題化合物(1.88 g, 74%)。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$之計算質量為437.19；m/z測得為438.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 4.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm.

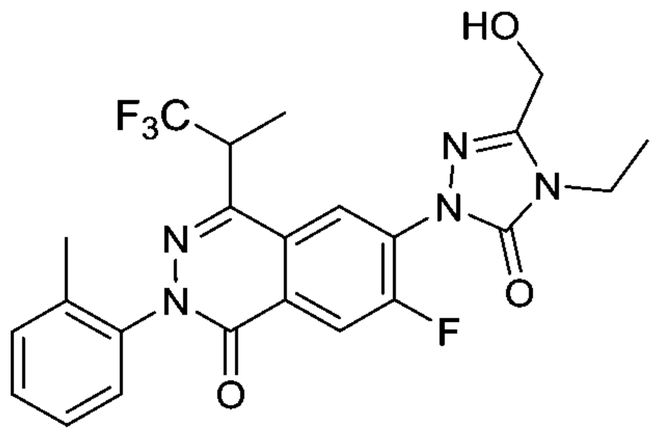
實例 54：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮。



【0380】 將2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮（實例27，20 mg，0.042 mmol）及10% Pd/C (5.5 mg, 0.0052 mmol)之EtOAc (8.5 mL)混合物在1 atm

H_2氣球下攪拌4.5小時。過濾通過注射過濾器後，將濾液濃縮並藉由快速管柱層析法純化（20至70% EtOAc於庚烷中），以給出標題化合物(17 mg, 85%)。LCMS (ES-API)：$C_{22}H_{20}ClF_2N_5O_3$之計算質量為475.12；m/z測得為476.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (dd, *J* = 10.3, 12.2 Hz 2H), 7.47 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 4.70 (br s, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.57 – 3.39 (m, 1H), 2.54 - 2.33 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (dd, *J* = 4.9, 6.8 Hz, 6H).

實例 55：外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮。



【0381】 步驟A. 6,7-二氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮。將6,7-二氟-4-側氧基-3-(鄰甲苯基)-3,4-二氫呔啡-1-基三氟甲烷磺酸酯（實例53，步驟C，450 mg，1.07 mmol）、1-(三氟甲基)乙烯基硼酸己二醇酯(480 mg, 2.16 mmol)、二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (75 mg, 0.11 mmol)、及K_2CO_3 (2.0 M, 1.1 mL, 2.2 mmol)之二噁烷(10 mL)水溶液之反應混合物用氬氣吹掃10分鐘，然後在85℃下加熱5小時。濃縮後，將殘餘物分配在DCM與NH_4Cl水溶液之間。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，並藉由快速管柱層析法純化（0-40% EtOAc於庚烷中）以給出呈澄清油狀物之標題化合物(321 mg, 82%)。LCMS (ES-API)：$C_{18}H_{11}F_5N_2O$之計算質量為366.08；m/z測得為367.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 - 8.25 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm.

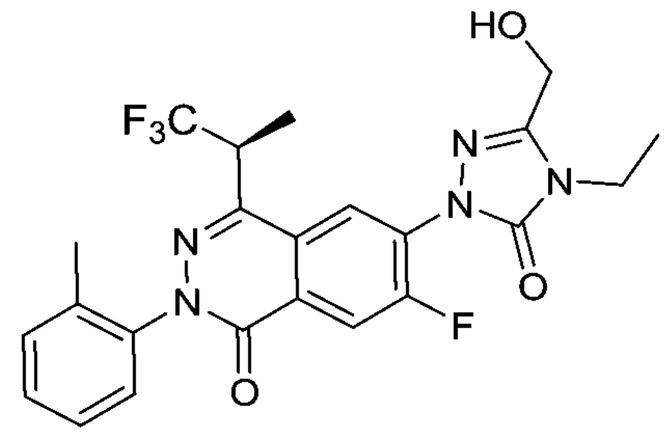
【0382】　步驟B：外消旋6,7-二氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔呯-1(2H)-酮。將6,7-二氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)呔呯-1(2H)-酮(320 mg, 0.870 mmol)及10% Pd/C (91 mg, 0.086 mmol)之EtOAc (17 mL)混合物，在20 psi H_2下氫化3小時。藉由通過矽膠之墊而移除固體後，將濾液濃縮以給出呈澄清固體之標題化合物(315 mg, 98%)。LCMS (ES-API)：$C_{18}H_{13}F_5N_2O$之計算質量為368.09；m/z測得為369.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.8, 10.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.27 (m, 4H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 3H) ppm.

【0383】　步驟C：外消旋6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔呯-1(2H)-酮。將6,7-二氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔呯-1(2H)-酮(315 mg, 0.860 mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(260 mg, 1.11 mmol)及K_2CO_3 (209 mg, 1.51 mmol)之DMF (10 mL)反應混合物在室溫下攪拌23小時並過濾。將濾液濃縮並藉由快速管柱層析法純化（20至50% EtOAc於庚烷中），以給出標題化合物(233 mg, 47%)。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{27}F_4N_5O_3$之計算質量為581.21；m/z測得為582.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 9H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.22 - 4.03 (m, 1H), 3.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

【0384】　步驟D：外消旋6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔呯-1(2H)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔呯-1(2H)-酮(233 mg, 0.400 mmol)之TFA (3.5 mL)溶液，在65℃下加熱10小時並濃縮。於殘餘物中，添加2 mL的甲苯，然後在真空

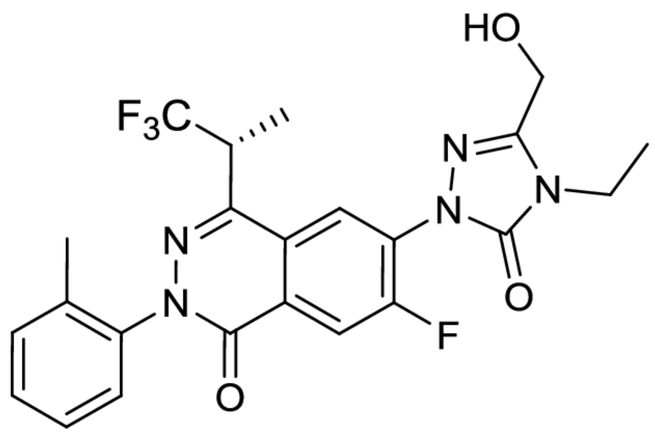
中濃縮，並重複該程序。將殘餘物溶解於2 mL的THF中，並用0.6 mL的2 N K_2CO_3處理2小時。濃度後，將殘餘物分配在DCM與水之間。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，並藉由快速管柱層析法純化（40至60% EtOAc於庚烷中），以提供呈白色固體之標題化合物(164 mg, 83%)。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$之計算質量為491.16；m/z測得為492.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 4.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.20 – 4.08 (m, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

實例 56：(*S**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮。



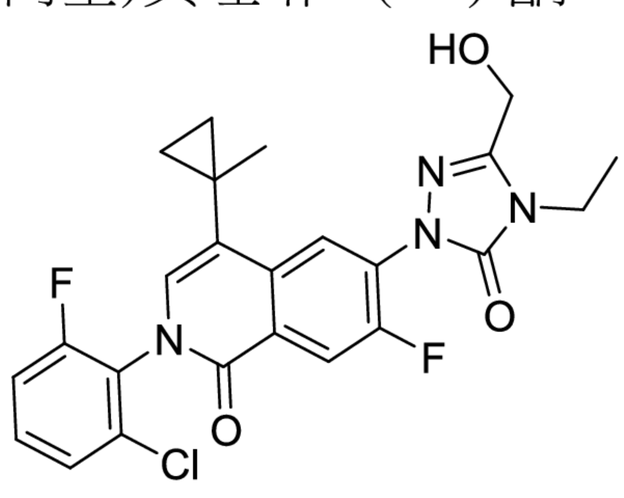
【0385】 經由掌性SFC（固定相：CHIRACEL OJ-H 5 μm 250×20 mm，流動相：85% CO_2, 15% MeOH）進行6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮（實例55，155 mg）之純化，以給出呈標題化合物(70 mg, 45%)之第一峰。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$之計算質量為491.16；m/z測得為492.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 4.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

實例 57：(*R**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮。



【0386】　從6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮（155 mg，實例55，步驟D）的掌性SFC純化單離出標題化合物(70 md, 45%)作為第二峰。LCMS (ES-API)：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$之計算質量為491.16；m/z測得為492.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 4.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.25 - 4.05 (m, 1H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.69 - 1.53 (m, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

實例 58：2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0387】　步驟A. 5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-(1-甲基環丙基)-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。於二碘甲烷(3.7 g, 14 mmol)之無水甲苯(20 mL)混合物中，在0℃下添加二乙基鋅(9.2 g, 11 mmol)之甲苯溶液(15%)。將混合物在0℃之氮氣下攪拌15分鐘，接著添加5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3, 300 mg, 0.69 mmol）之甲苯(20 mL)懸浮液。將反應混合物在0℃下攪拌0.5小時，然後溫熱至室溫並攪拌24小時。將混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中。將水相用DCM (50 mL)及乙酸乙酯(EtOAc) (50 mL)

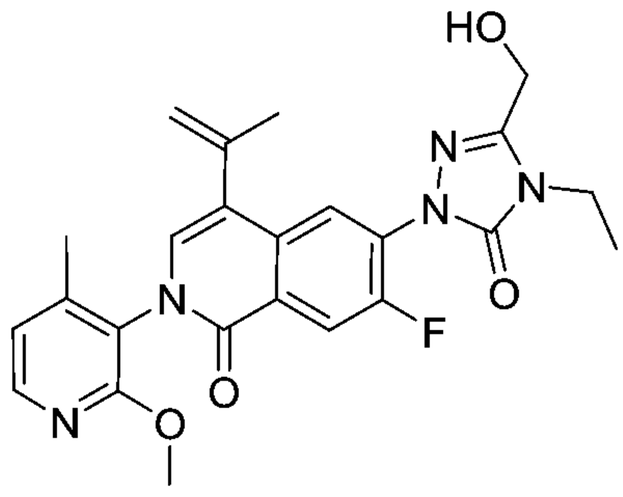
依序萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由ISCO層析法純化（SiO_2，50至100%乙酸乙酯於庚烷中），以提供呈混合物之標題化合物及未反應的5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中：白色固體（比為1:1.5，估計為60 mg，產率：19%）。LCMS (ES-API)：$C_{25}H_{24}FN_3O_4$之計算質量為449.2；m/z測得為450.1 $[M+H]^+$。

【0388】 步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮。於2-氯-6-氟苯胺(194 mg, 1.3 mmol)之DCM (6 mL)攪拌溶液中，在氮氣下添加$AlMe_3$ (2 M, 0.5 mL, 1.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌0.5小時，接著添加5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-(1-甲基環丙基)-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(60 mg, 0.13 mmol)及5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3, 90 mg, 0.21 mmol）的混合物之DCM溶液(2 mL)。將混合物在室溫下攪拌整夜。添加MeOH (1 mL)。將混合物倒入水中並用EtOAc萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，以無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (20 mL)中並在100℃下攪拌20小時。將混合物倒入水中並用EtOAc萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，以無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由ISCO管柱層析法純化（SiO_2，40 g，梯度洗提：0至70% EtOAc於庚烷中），以給出呈黃色固體之標題化合物（33 mg，產率：56%）。LCMS (ES-API)：$C_{31}H_{27}ClF_2N_4O_3$之計算質量為576.2；m/z測得為577.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 6.36 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 8H), 7.19 (ddd, *J* = 1.71,

7.95, 8.93 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.72-4.00 (m, 2H), 1.31-1.46 (m, 6H), 0.65-0.82 (m, 4H) ppm.

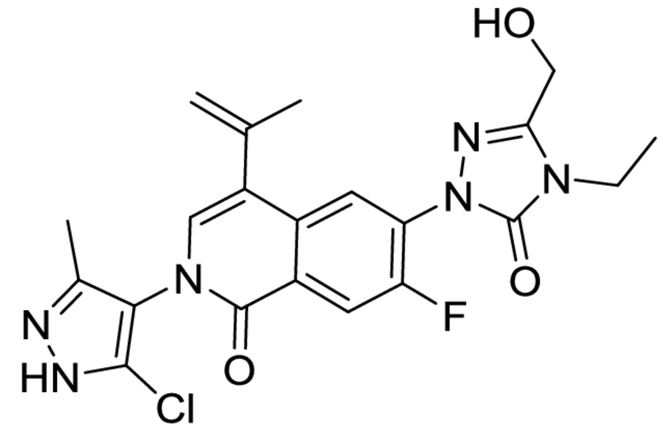
【0389】 步驟C. 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮(30 mg, 0.05 mmol)之DCM (5 mL)之攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3 (1 M, 0.26 mL, 0.26 mmol)。將反應在-78℃下攪拌0.5小時。將混合物用MeOH (1 mL)在-78℃下淬熄。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化[ISCO C18 (5 μm, 150 × 30 mm)及10至99% MeCN於水中之移動相歷時15分鐘，然後以25 mL/min之流速保持在100% MeCN達2分鐘]，以給出呈白色粉末之標題化合物（15 mg，產率：59%）。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{21}ClF_2N_4O_3$之計算質量為486.1；m/z測得為487.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 6.36 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.32-7.49 (m, 3H), 7.20 (dt, *J* = 1.71, 8.44 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.36 Hz, 2H), 3.82-4.04 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.09 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.65-0.82 (m, 4H) ppm.

實例 59：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0390】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-基胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{24}FN_5O_4$之計算質量為465.2；m/z測得為466.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.89 - 3.97 (m, 5 H), 2.41 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.55 (s, 1 F) ppm.

實例 60：2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



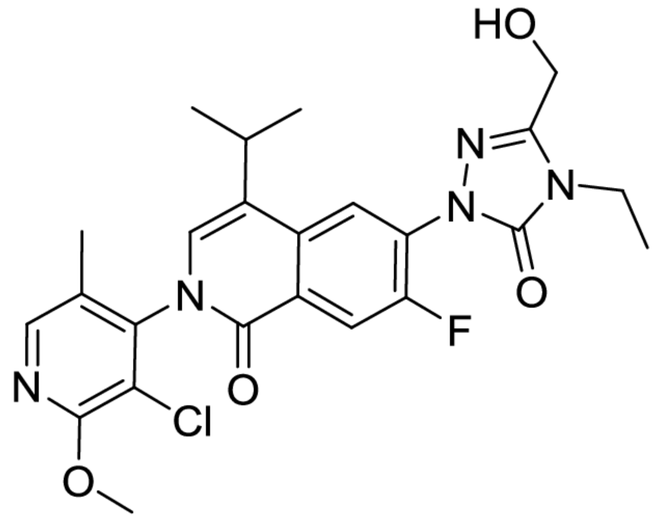
【0391】　步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於5-氯-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺（中間物7, 186 mg, 0.86 mmol）之DCM (2.5 mL)攪拌溶液中，在氮氣下添加$AlMe_3$ (2 M, 0.32 mL, 0.64 mmol)。將混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後添加5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3, 95 mg, 0.22 mmol）之DCM溶液(2.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌整夜。添加HCl水溶液(1 M, 0.4 mL)，並將混合物在室溫下攪拌2分鐘。將混合物倒入水中並用DCM萃取。將有機相分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過

濾並濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (7 mL)中，並在90℃下攪拌整夜。將混合物冷卻至室溫，然後在氮氣下添加甲磺酸(138 mg, 1.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌整夜。將混合物倒入水中並用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，0至70% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（50 mg，產率：42%）。ESI-MS：$C_{28}H_{26}ClFN_6O_3$之計算質量為548.2；m/z測得為549.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 5 H), 6.93 (s, 1 H), 5.37 - 5.40 (m, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 3.89 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.35 - 1.40 (m, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.73 (s, 1 F) ppm.

【0392】 步驟B. 2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(50 mg, 0.09 mmol)之DCM (5 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3 (1 M, 0.45 mL, 0.45 mmol)。將反應物在-78℃下攪拌1小時。將混合物用MeOH (2 mL)在-78℃下淬熄。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：30至60%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈白色粉末之標題化合物（33 mg，產率：79%）。ESI-MS：$C_{21}H_{20}ClFN_6O_3$之計算質量為458.1；m/z測得為459.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.57 (br s, 1 H), 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.38 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.70 (d, *J* = 3.3 Hz,

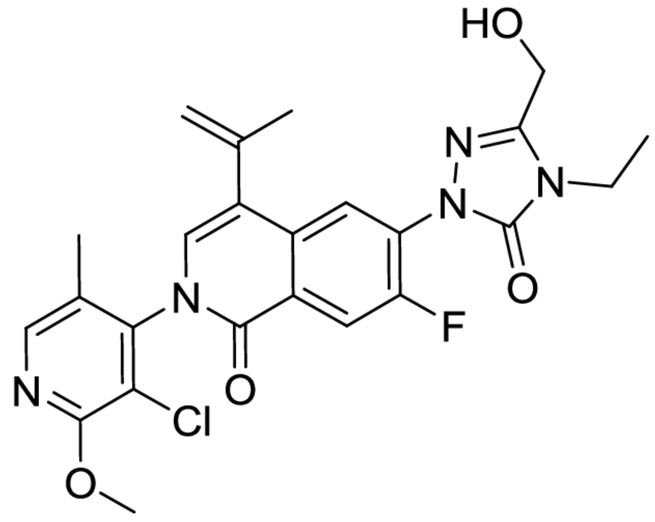
2 H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.48 (br s, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.96 (s, 1 F) ppm.

實例 61：2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



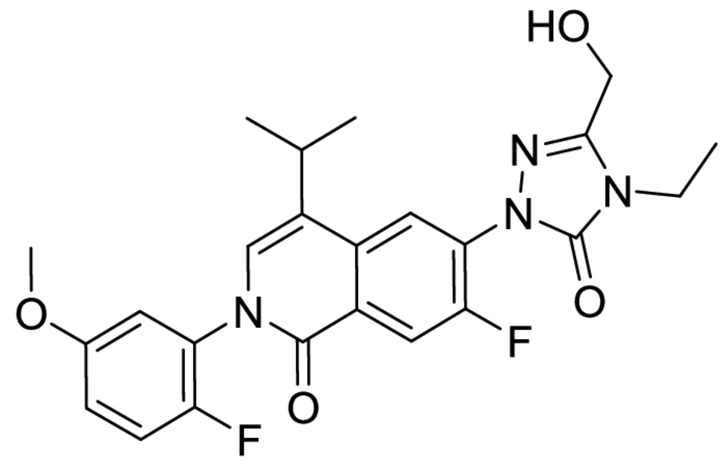
【0393】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異喨唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{25}ClFN_5O_4$之計算質量為501.2；m/z測得為502.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.07 - 8.14 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 4.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.27 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 2.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.31 (dd, *J* = 6.8, 3.5 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.25 (s, 1 F) ppm.

實例 62：2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



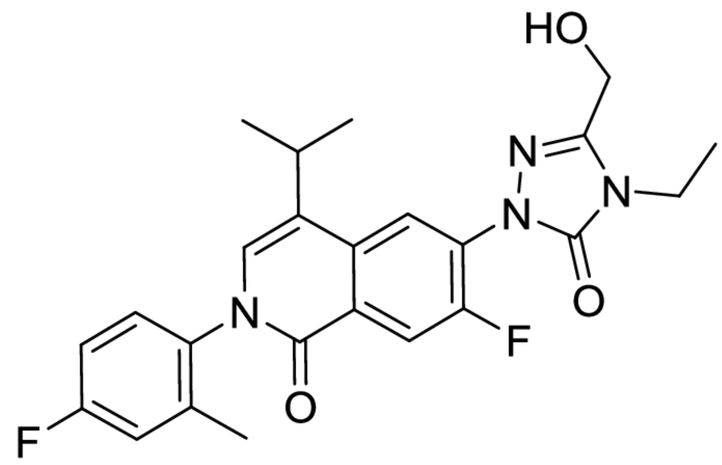
【0394】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異唍唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{23}ClFN_5O_4$之計算質量為499.1；m/z測得為500.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.48 (br s, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.58 (s, 1 F) ppm.

實例 63：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



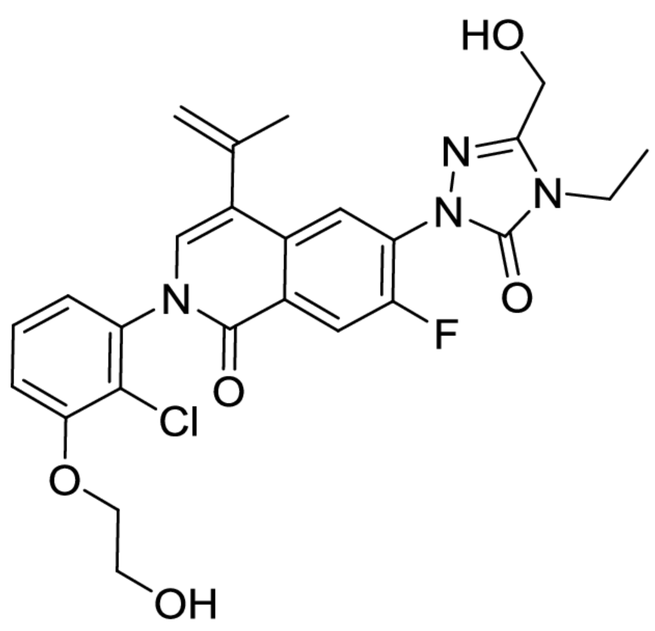
【0395】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異唍唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-氟-5-甲氧基苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_4$之計算質量為470.2；m/z測得為471.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 4.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.17 - 3.32 (m, 1 H), 2.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.66 (s, 1 F) (s, 1 F) ppm.

實例 64：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0396】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用4-氟-2-甲基苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$之計算質量為454.2；m/z測得為455.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1 H), 6.99 - 7.11 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.26 (dt, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1 H), 2.82 (br s, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -112.96 (s, 1 F), -120.59 (s, 1 F) ppm.

實例 65：2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基乙氧基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



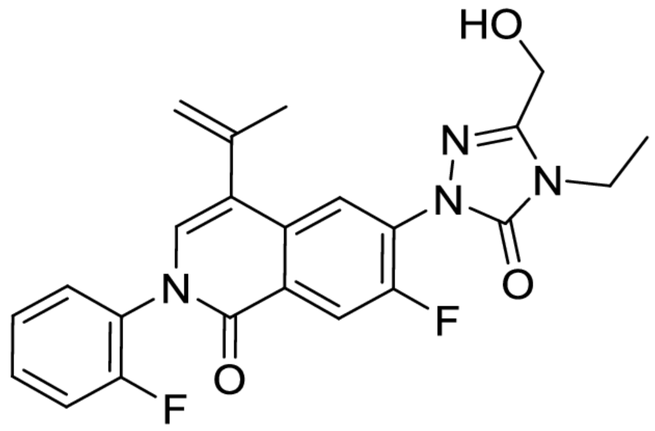
【0397】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙氧基)-2-氯苯基)-7-氟-4-(丙-1-

烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。標題化合物係以類似於實例42步驟A之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用3-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙氧基)-2-氯苯胺（中間物8）代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{48}H_{48}ClFN_4O_5Si$之計算質量為842.3；m/z測得為843.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.67 - 7.80 (m, 4 H), 7.29 - 7.49 (m, 12 H), 7.06 (dd, *J* = 10.9, 8.2 Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.18 - 4.29 (m, 2 H), 4.01 - 4.10 (m, 2 H), 3.89 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.07 (s, 9 H) ppm.

【0398】　步驟B. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙氧基)-2-氯苯基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(35 mg, 0.035 mmol)之THF (2 mL)混合物中添加$Et_3N.3HF$ (86 mg, 0.53 mmol)。將反應混合物在60℃攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫。添加異丙氧基三甲基矽烷(TMSOiPr) (187 mg, 1.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（梯度洗提：0至30% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物（20 mg，產率：93%）。ESI-MS：$C_{32}H_{30}ClFN_4O_5$之計算質量為604.2；m/z測得為605.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.44 (m, 6 H), 7.10 (t, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.22 (t, *J* = 4.4 Hz, 2 H), 4.03 (br s, 2 H), 3.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) ppm.

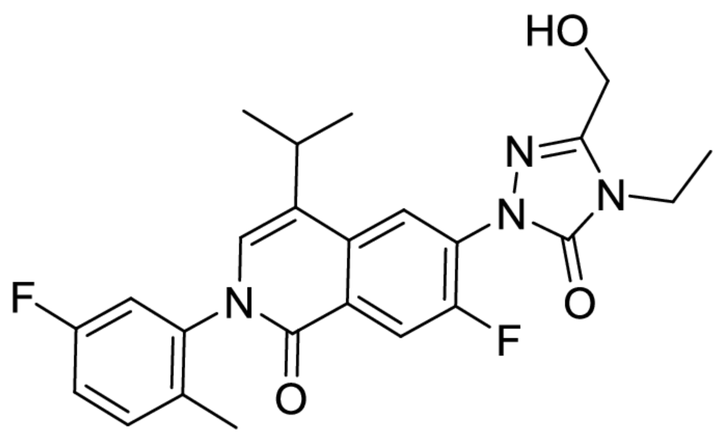
【0399】　步驟C. 2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。標題化合物係以類似於實例42步驟C之方式來製備。ESI-MS：$C_{25}H_{24}FN_4O_5$之計算質量為514.1；m/z測得為515.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.53 (m, 1 H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.80 (s, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.95 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.09 - 4.22 (m, 2 H), 3.73 - 3.85 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -119.68 (br s, 1 F) ppm.

實例 66：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



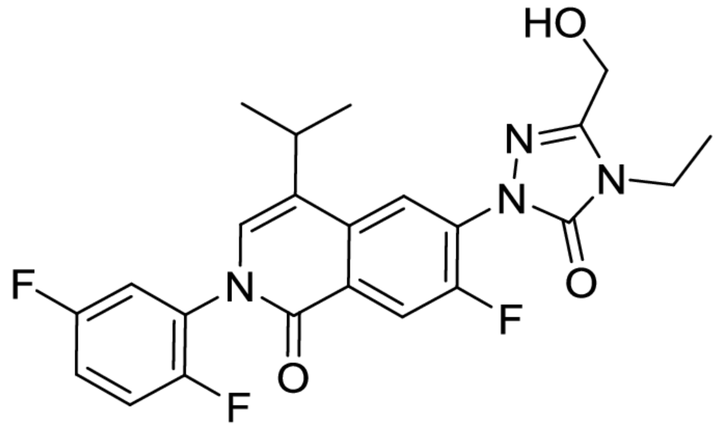
【0400】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-氟苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$之計算質量為438.2；m/z測得為439.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.25 - 7.34 (m, 2 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 5.18 - 5.21 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 3.75 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.73 (br s, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.88 (s, 1 F), -120.06 (s, 1 F) ppm.

實例 67：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0401】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用5-氟-2-甲基苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$之計算質量為454.2；m/z測得為455.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1 H), 7.10 (td, *J* =8.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.26 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 2.78 (br s, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.31 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -115.24 (s, 1 F), -120.46 (s, 1 F) ppm.

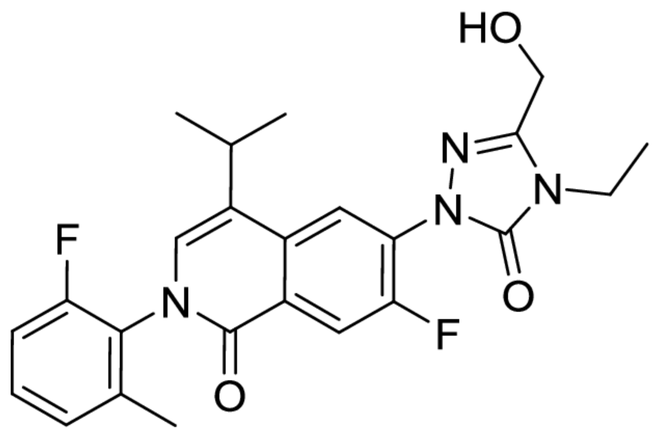
實例 68：2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0402】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2,5-二氟苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基

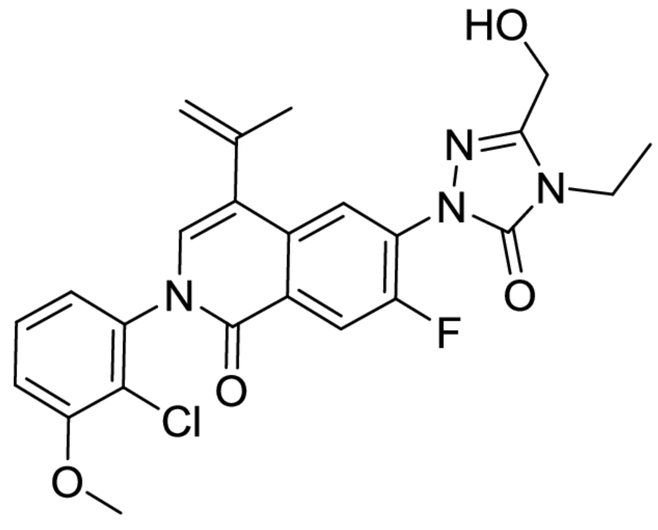
-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$之計算質量為458.2；m/z測得為459.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.12 - 7.26 (m, 3 H), 6.85 (s, 1 H), 4.69 (br s, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.25 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 2.50 - 2.60 (m, 1 H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.63 - -116.45 (m, 1 F), -120.22 (s, 1 F), -125.43 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1 F) ppm.

實例 69：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



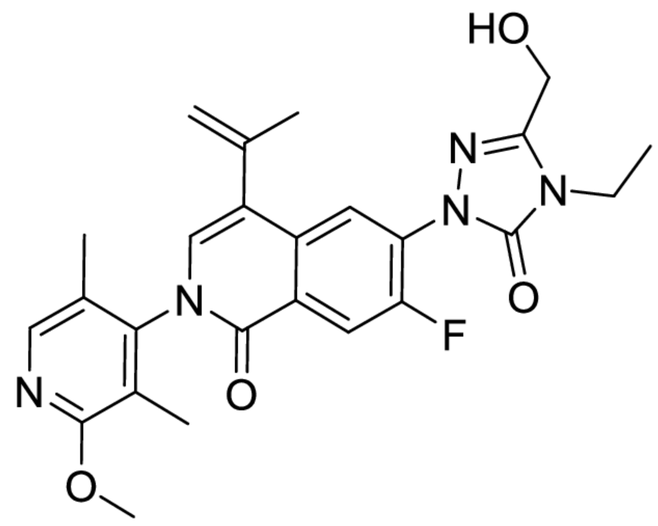
【0403】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-氟-6-甲基苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$之計算質量為454.2；m/z測得為455.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.35 (td, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1 H), 7.07 - 7.21 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 4.68 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.21 - 3.34 (m, 1 H), 2.54 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.79 (s, 1 F), -121.83 (s, 1 F) ppm.

實例 70：2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0404】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-氯-3-甲氧基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{22}ClFN_4O_4$之計算質量為484.1；m/z測得為485.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 7.05 - 7.10 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.38 (br s, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.31 (s, 1 F) ppm.

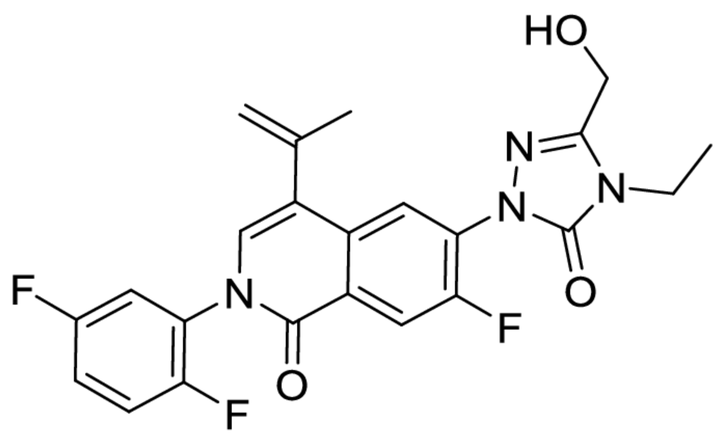
實例 71：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0405】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{25}H_{26}FN_5O_4$之計算質量為479.2；m/z

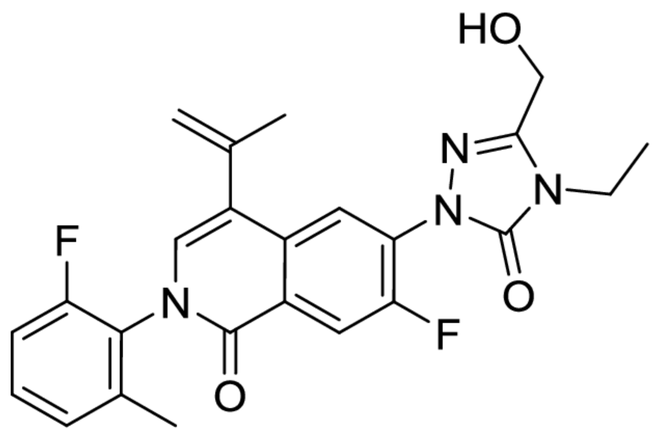
測得為480.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.00 - 8.05 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.14 - 5.19 (m, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.46 (br s, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.85 (s, 1 F) ppm.

實例 72：2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



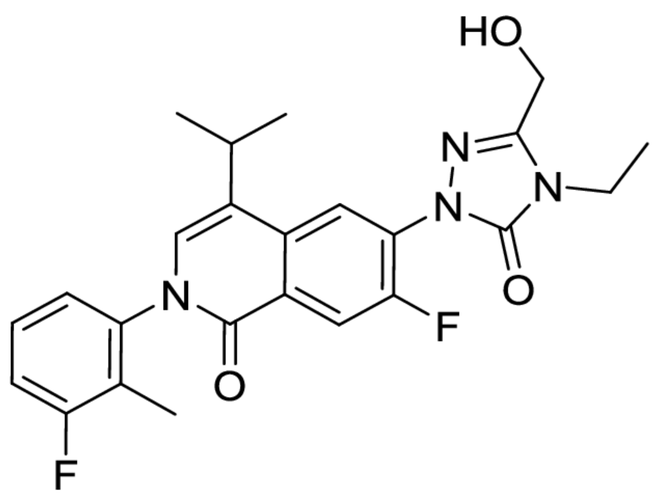
標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吃啉-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2,5-二氟苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{19}F_3N_4O_3$之計算質量為456.1；m/z測得為457.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.13 - 7.26 (m, 3 H), 6.96 (s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.68 (br s, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.55 (br s, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.47 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1 F), -119.57 (s, 1 F), -125.38 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1 F) ppm.

實例 73：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0406】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異唅啉-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-氟-6-甲基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$之計算質量為452.2；m/z測得為453.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 1 H), 7.06 - 7.19 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.90 (br s, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.02 (s, 1 F), -121.86 (s, 1 F) ppm.

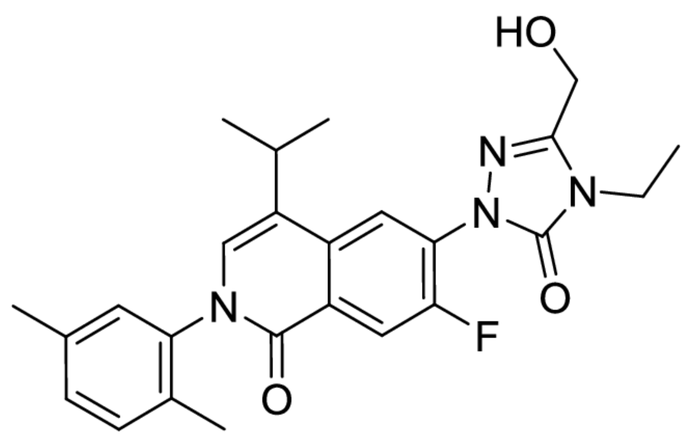
實例 74：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0407】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異唅啉-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-氟-2-甲基苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$之計算質量為454.2；m/z測得為455.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*

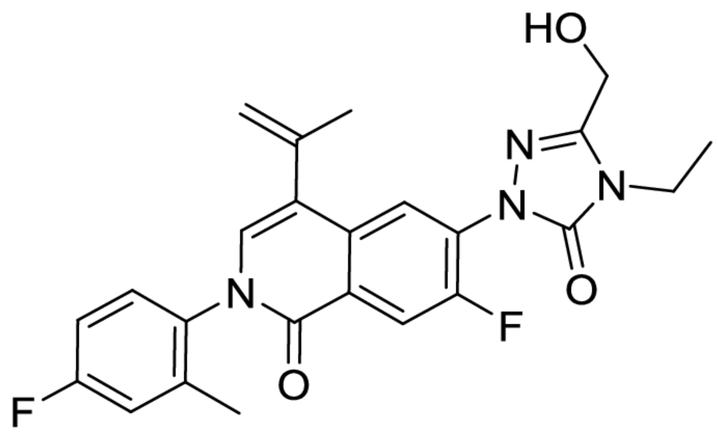
= 7.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.94 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.27 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H), 2.39 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 2.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.31 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.88 (s, 1 F), -120.66 (s, 1 F) ppm.

實例 75：2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



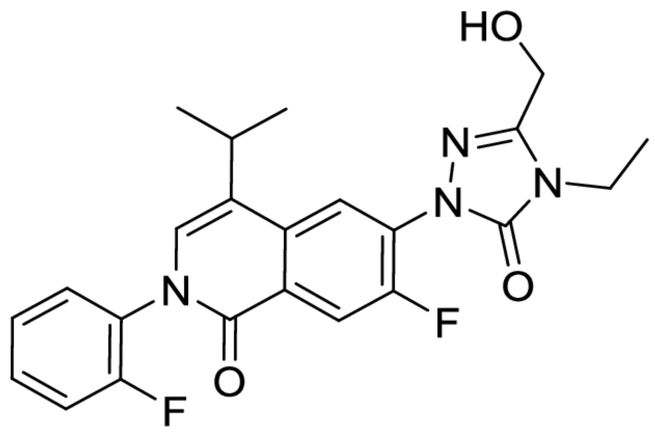
【0408】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異喫啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2,5-二甲基苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{25}H_{27}FN_4O_3$之計算質量為450.2；m/z測得為451.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 2.8 Hz, 2 H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.26 (spt, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 2.94 (br s, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.30 (dd, *J* = 6.8, 3.3 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.96 (s, 1 F) ppm.

實例 76：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0409】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用3-氟-2-甲基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$之計算質量為452.2；m/z測得為453.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.08 - 7.19 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.92 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.79 (s, 1 F), -119.93 (s, 1 F) ppm.

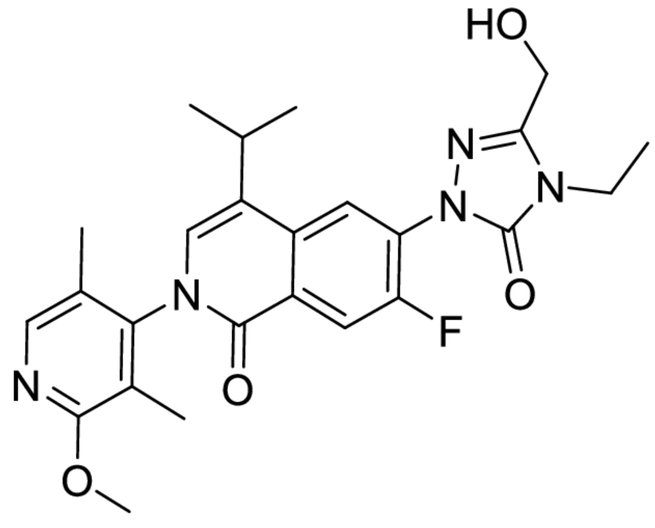
實例 77：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0410】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-氟苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{22}F_2N_4O_3$之計算質量為440.2；m/z測得為441.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 2 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 4.69 (br s, 2 H),

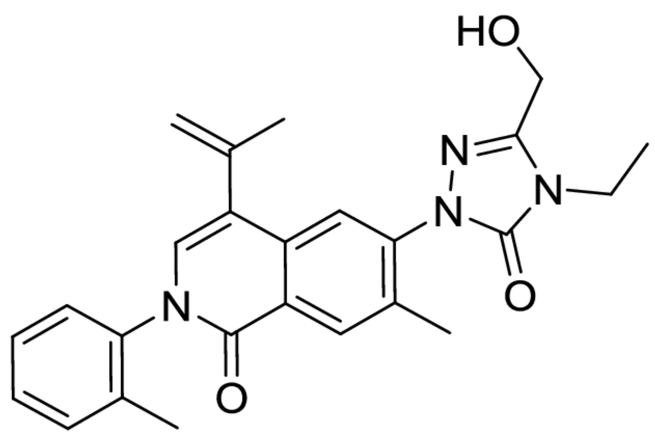
3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.26 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1 H), 2.47 (br s, 1 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.12 (s, 1 F), -120.65 (s, 1 F) ppm.

實例 78：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮。



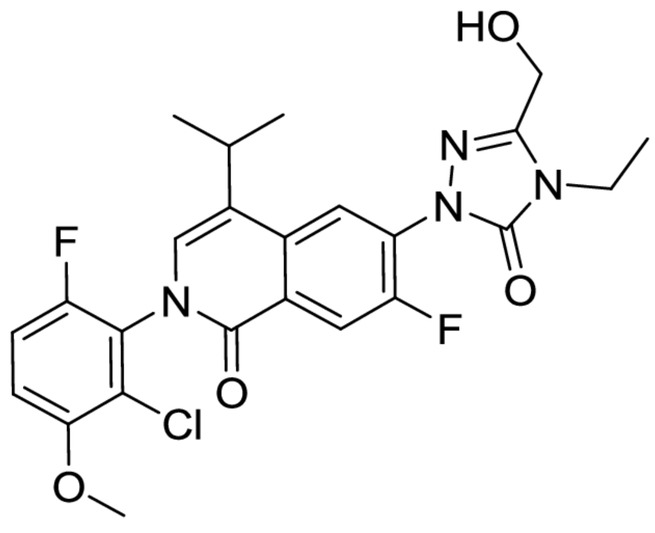
【0411】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{25}H_{28}FN_5O_4$之計算質量為481.2；m/z測得為482.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.25 - 3.31 (m, 1 H), 2.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.52 (br s, 1 F) ppm.

實例 79：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0412】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-甲基-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異喹唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物7）代替5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異喹唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用鄰甲苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{25}H_{26}N_4O_3$之計算質量為430.2；m/z測得為431.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.35 - 7.37 (m, 2 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 4.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.92 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.32 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm.

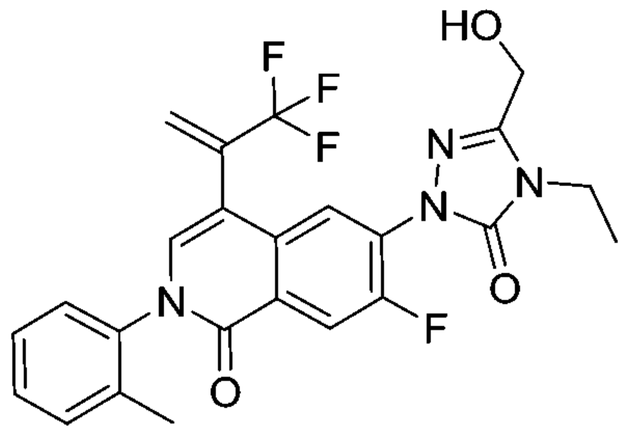
實例 80：2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0413】　於2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮（實例51, 35 mg, 0.07 mmol）之THF (0.7 mL)溶液中，添加威京森催化劑[$RhCl(PPh_3)_3$ (19.2 mg, 0.02 mmol)。將懸浮液除氣並用H_2吹掃數次。將反應混合物在室溫之H_2 (15 psi)氣氛下攪拌整夜。將混合物過濾通過Celite®短墊。將濾液用H_2O稀釋，並用EtOAc萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm,

150 × 30 mm；流動相：水(0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：40至70%之B於A中歷時7分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈灰白色粉末之標題化合物（20.7 mg，產率：59%）。ESI-MS：$C_{24}H_{23}ClF_2N_4O_4$之計算質量為504.1；m/z測得為505.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 3.89 - 3.99 (m, 5 H), 3.21 - 3.30 (m, 1 H), 2.47 (br s, 1 H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.32 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 6 H ppm); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.69 (br s, 1 F), -127.05 (s, 1 F) ppm.

實例 81：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0414】 步驟A. (E)-4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟苯甲酸三級丁酯。於4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸三級丁酯(3.6 g, 6.5 mmol)及Cs_2CO_3 (6.36 g, 19.5 mmol)之1,4-二噁烷(34 mL)混合物中，在氮氣下添加2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(3.2 g, 16.3 mmol)及二氯化雙(三苯基膦)鈀(ii) (2.28 g, 3.25 mmol)。將反應混合物在85℃下加熱8小時。將混合物冷卻至室溫，分配在水與乙酸乙酯之間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由ISCO層析法純化（SiO_2 80 g，30至100% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色固體之所欲產物。LCMS (ES-API)：

$C_{27}H_{32}FN_3O_5$之計算質量為497.2；m/z測得為498.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J* = 11.25 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.34 Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 12.97 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 12.97 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.17 Hz, 2H), 3.85 (q, *J* = 7.01 Hz, 2H), 1.59 (s, 8H), 1.32-1.37 (m, 6H) ppm.

【0415】 步驟B. 4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟-N-(鄰甲苯基)苯甲醯胺。於鄰甲苯胺(1.6 mL, 15 mmol)之DCM (25 mL)溶液中，在氮氣下添加$AlMe_3$ (10 mL, 20 mmol)之甲苯溶液(2 M)。將混合物攪拌5分鐘，然後添加(E)-4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟苯甲酸三級丁酯(2.5 g, 5 mmol)之DCM (25 mL)溶液。將反應混合物在60℃下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫，並小心地添加MeOH (2 mL)。將混合物分配在HCl水溶液(0.5 N)與DCM之間。將有機層分離，並將水層用DCM萃取。將合併之有機萃取物以無水$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以給出粗製產物(2.1 g, 78%)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ES-API)：$C_{30}H_{31}FN_4O_4$之計算質量為530.2；m/z測得為531.2 $[M+H]^+$。

【0416】 步驟C. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。將4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟-N-(鄰甲苯基)苯甲醯胺(2.1 g, 4 mmol)溶解於三氟乙酸(17 mL)中。將反應混合物在50℃下攪拌1小時。LCMS顯示起始材料幾乎完全消耗並且形成一個主要產物。將混合物倒入水(200 mL)中，並用乙酸乙酯200 mL × 2)萃取。將合併之有機萃取物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由ISCO層析法純化（SiO_2，80 g，30至70%乙酸乙酯於庚烷中），以給出呈黃色固體之標題化合物（1.08 g，產率：

56%）。LCMS (ES-API)：$C_{28}H_{25}FN_4O_3$之計算質量為484.2；m/z測得為485.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J* = 11.25 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 7.29-7.44 (m, 8H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.34 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.34 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (q, *J* = 7.25 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.25 Hz, 3H) ppm.

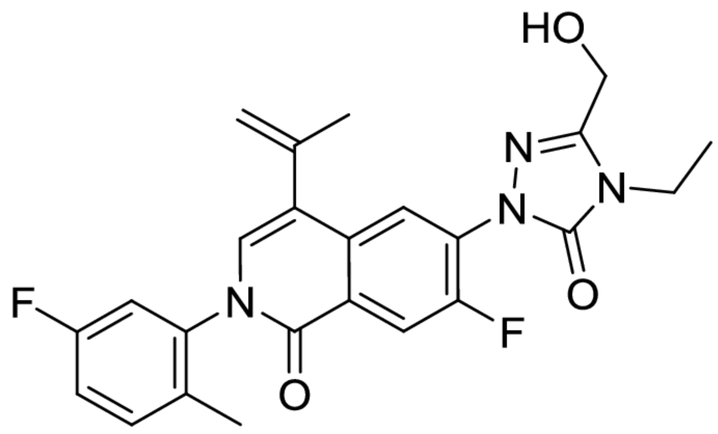
【0417】 步驟D. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-溴-7-氟-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮(1.08 g, 2.2 mmol)之DMF (18 mL)溶液中，在0℃下添加NBS (0.72 g, 4 mmol)。然後將混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物倒入水中並用DCM萃取。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由ISCO層析法純化（SiO_2，80 g，20至40% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色固體之標題化合物（1.01 g，產率：80%）。LCMS (ES-API)：$C_{28}H_{24}BrFN_4O_3$之計算質量為562.1；m/z測得為563.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 10.27 Hz, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 9H), 7.25 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.34 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H) ppm.

【0418】 步驟E. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-溴-7-氟-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮(1.01 g, 1.79 mmol)及Cs_2CO_3 (1.75 g, 5.38 mmol)之1,4-二噁烷(20 mL)、乙醇(10 mL)、及水(10 mL)混合物中，在氮氣下添加1-(三氟甲基)乙烯基硼酸己二醇酯(0.99 g, 4.4 mmol)及二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (0.63 g, 0.9 mmol)。將反應混合物在85℃下加熱8小時。將混合物冷卻至室溫，分配在水與

乙酸乙酯之間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由ISCO層析法純化（SiO_2 80 g，30至100% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色固體之所欲產物（0.67 g，產率：64%）。LCMS (ES-API)：$C_{31}H_{26}F_4N_4O_3$之計算質量為578.2；m/z測得為579.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 10.76 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 7.28-7.48 (m, 9H), 7.08 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.23 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 1.23 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (q, *J* = 7.05 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.05 Hz, 3H) ppm.

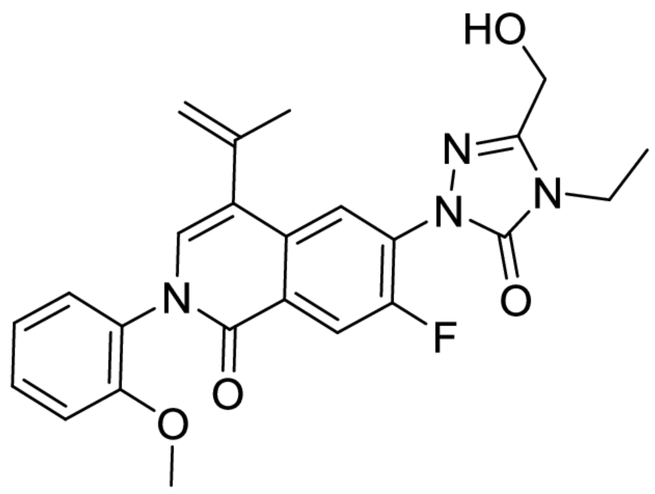
【0419】　步驟F. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(78 mg, 0.14 mmol)之DCM (5 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3 (1 M, 0.4 mL, 0.4 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌0.5小時。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由ISCO層析法純化（SiO_2 40 g，50至100% EtOAc於庚烷中）。將產物進一步藉由ISCO逆相製備型HPLC [C18, 10至90% MeCN於水中(0.2% NH_4OH)]純化，以給出呈白色粉末之標題化合物（25 mg，產率：38%）。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{20}F_4N_4O_3$之計算質量為488.1；m/z測得為489.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 10.76 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 7.28-7.43 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.12 Hz, 2H), 3.92 (q, *J* = 7.05 Hz, 2H), 2.29 (br t, *J* = 6.12 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.05 Hz, 3H) ppm.

實例 82：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0420】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用5-氟-2-甲基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$之計算質量為452.2；m/z測得為453.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 1 H), 7.02 - 7.14 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.15 - 2.19 (m, 1 H), 2.14 (s, 6 H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -115.26 (s, 1 F), -119.98 (br s, 1 F) ppm.

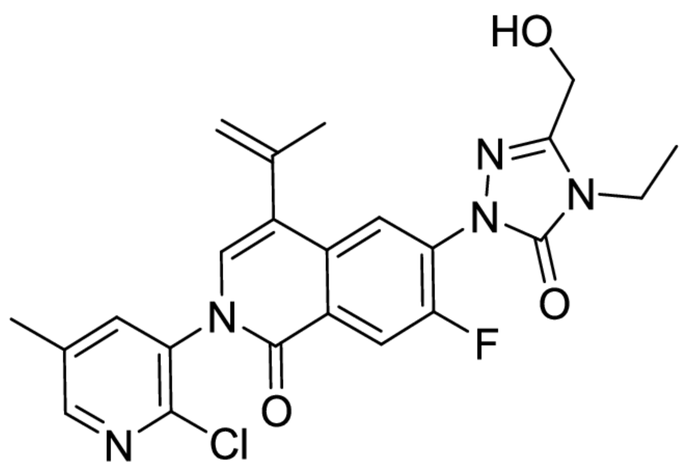
實例 83：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0421】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用鄰甲氧苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{23}FN_4O_4$之計算質量為450.2；m/z測得為451.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 6.8

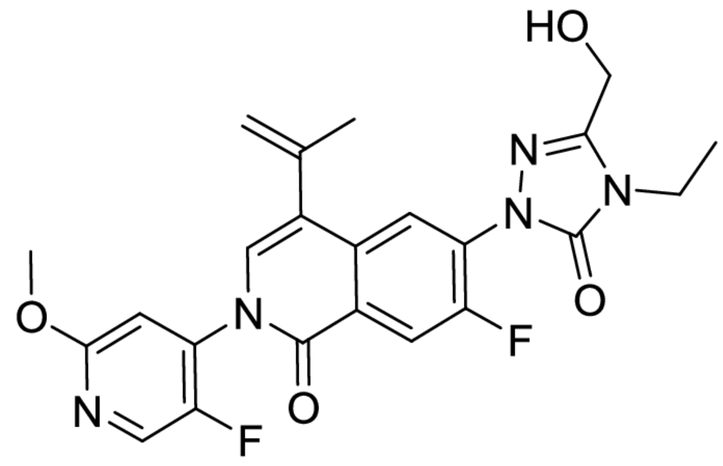
Hz, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.30 (br s, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.07 (br s, 1 F) ppm.

實例 84：2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



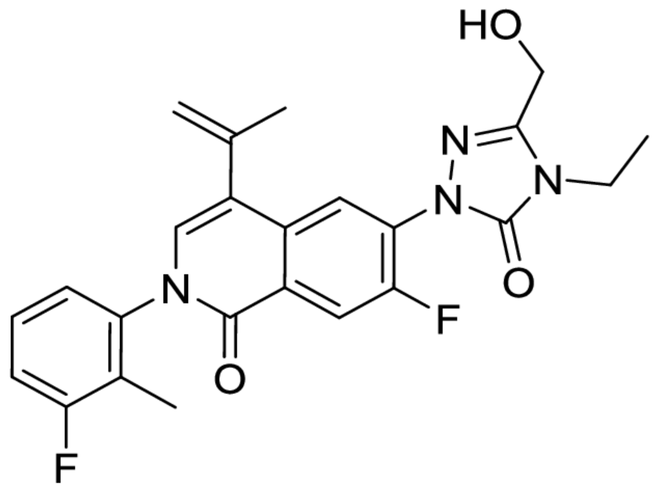
【0422】 標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用3-胺基-2-氯-5-甲基吡啶代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{21}ClFN_5O_3$之計算質量為469.1；m/z測得為470.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1 H), 8.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.25 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.61 (s, 1 F) ppm.

實例 85：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0423】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用5-氟-2-甲氧吡啶-4-胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{21}F_2N_5O_4$之計算質量為469.2；m/z測得為470.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.95 - 4.00 (m, 3 H), 3.89 - 3.95 (m, 2 H), 2.59 (br s, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.20 (s, 1 F), -145.32 (s, 1 F) ppm.

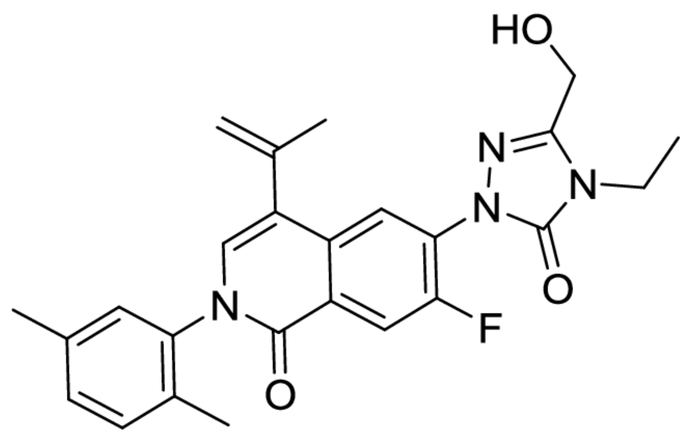
實例 86：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0424】　標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用3-氟-2-甲基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$之計算質量為452.2；m/z測得為453.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.0

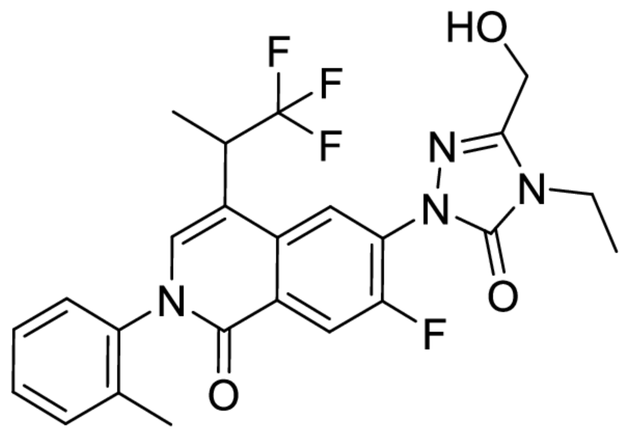
Hz, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.18 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.79 (s, 1 F), -119.93 (s, 1 F) ppm.

實例 87：2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0425】 標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吃唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2,5-二甲基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{25}H_{25}FN_4O_3$之計算質量為448.2；m/z測得為449.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.27 (br t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 2.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.54 (s, 1 F) ppm.

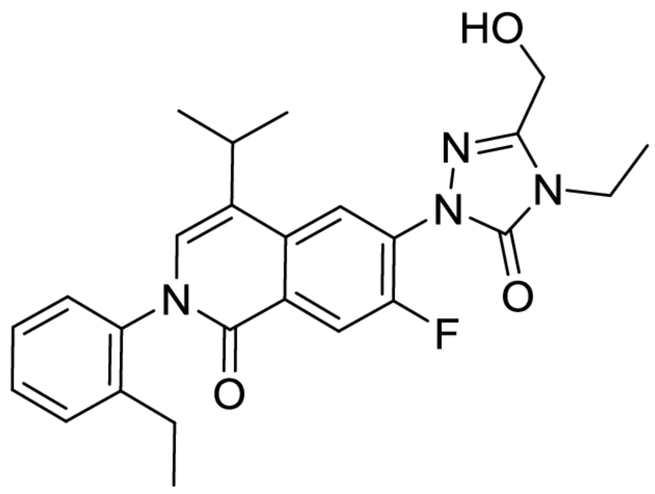
實例 88：外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0426】　步驟A。外消旋-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮（實例81，步驟E之產物，0.67 g，1.16 mmol）之THF (30 mL)溶液中，在室溫下添加威京森催化劑($RhCl(PPh_3)_3$) (0.5 g, 0.6 mmol)。將混合物除氣並用氫氣吹掃。將反應混合物在室溫之氫氣氛(15 Psi)下攪拌12小時。將混合物濃縮。將殘餘物藉由ISCO層析法純化（SiO_2，80 g，30至60% EtOAc於庚烷中），以給出呈白色泡沫之標題化合物（0.56 g，產率：83%）。ESI-MS：$C_{31}H_{28}F_4N_4O_3$之計算質量為580.2；m/z測得為581.1 $[M+H]^+$。

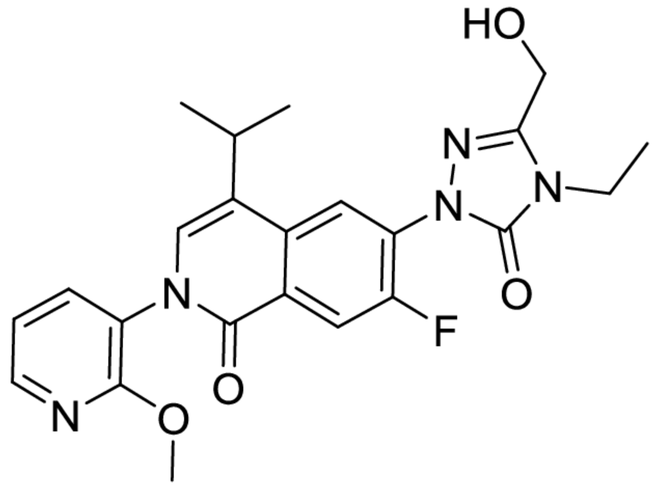
【0427】　步驟B。外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。於外消旋-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(63 mg, 0.11 mmol)之DCM (5 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3（1 M於DCM中, 0.33 mL, 0.33 mmol）。將反應混合物在1下攪拌。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由ISCO層析法純化（SiO_2 40 g，50至80% EtOAc於庚烷中）。將產物進一步藉由ISCO逆相製備型HPLC [C18, 10至90% MeCN於水中(0.2% NH_4OH)]純化，以給出呈白色粉末之標題化合物（26 mg，產率：49%）。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{22}F_4N_4O_3$之計算質量為490.2；m/z測得為491.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, *J* = 11.25 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 6.85 Hz, 1 H), 7.11-7.39 (s, 4 H), 7.10 (s, 1 H), 4.71 (br d, *J* = 4.89 Hz, 2 H), 3.83 - 4.01 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H) 1.53 (d, *J* = 7.34 Hz, 3 H), 1.45 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H) ppm.

實例 89：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙基苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0428】 標題化合物係以類似於實例42步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物3），並在步驟A中使用2-乙基苯胺代替2-氟-5-甲基苯胺來製備。ESI-MS：$C_{25}H_{27}FN_4O_3$之計算質量為450.2；m/z測得為451.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.65 (br d, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 3.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.24 (dt, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1 H), 2.53 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.36 - 2.51 (m, 2 H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.02 (dd, *J* = 11.0, 6.6 Hz, 1 F) ppm.

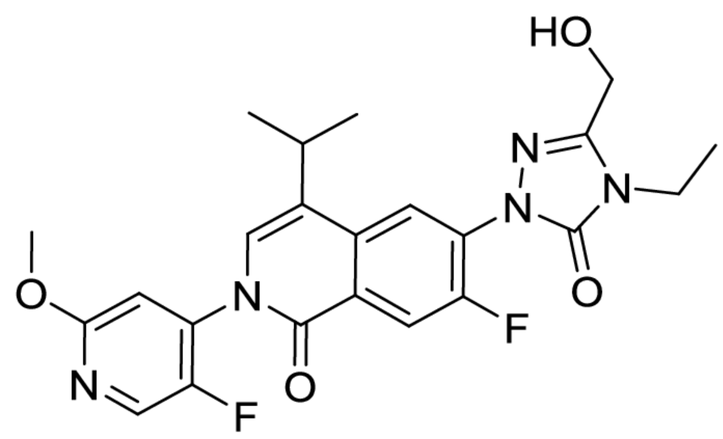
實例 90：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0429】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-

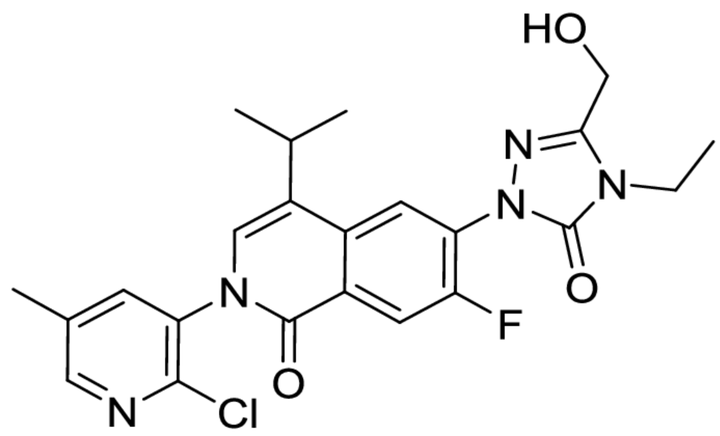
三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-甲氧基吡啶-3-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{24}FN_5O_4$之計算質量為453.2；m/z測得為454.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 - 8.34 (m, 2 H), 8.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.06 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.89 - 3.99 (m, 5 H), 3.25 (dt, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 1 H), 2.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -123.28 - -119.32 (m, 1 F) ppm.

實例 91：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



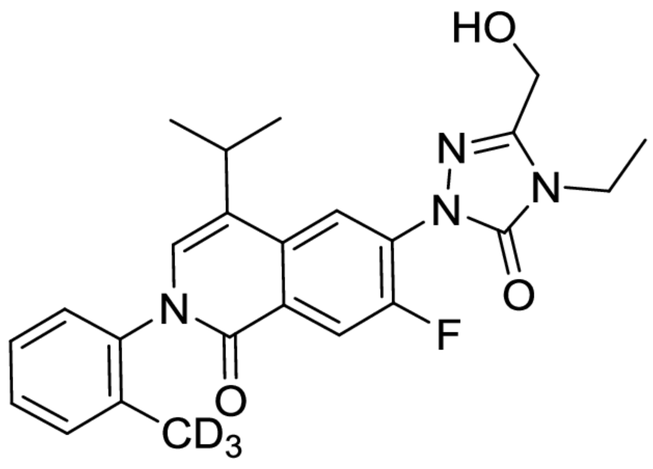
【0430】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用5-氟-2-甲氧基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{23}F_2N_5O_4$之計算質量為471.2；m/z測得為472.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.33 (br d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.93 (s, 1F), -145.28 (s, 1F) ppm.

實例 92：2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0431】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-氯-5-甲基吡啶-3-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$之計算質量為471.1；m/z測得為472.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.69 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.17 (s, 1F) ppm.

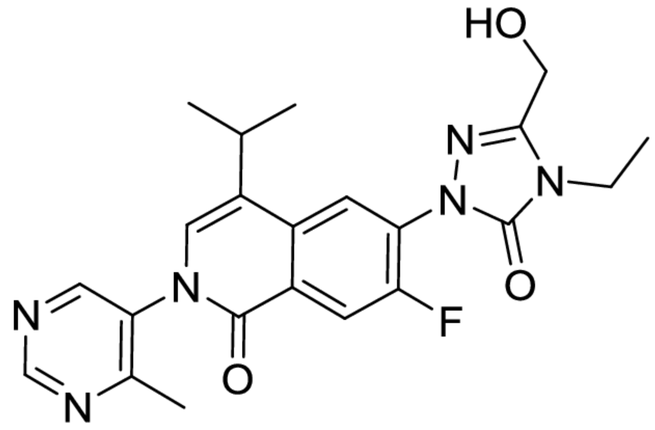
實例 93：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d_3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0432】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-(甲基-d3)-苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{22}D_3FN_4O_3$之計算質量為439.2；m/z測得為440.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H),

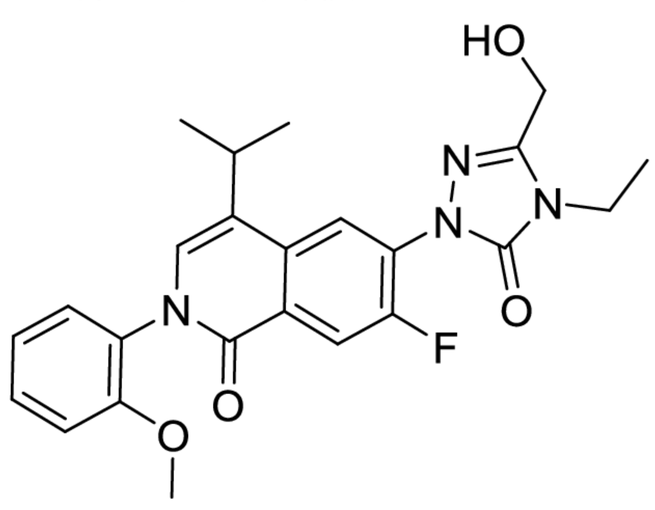
3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (dd, *J* = 1.8, 6.8 Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.02 (s, 1F) ppm.

實例 94：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)異喹啉-1(2H)-酮。



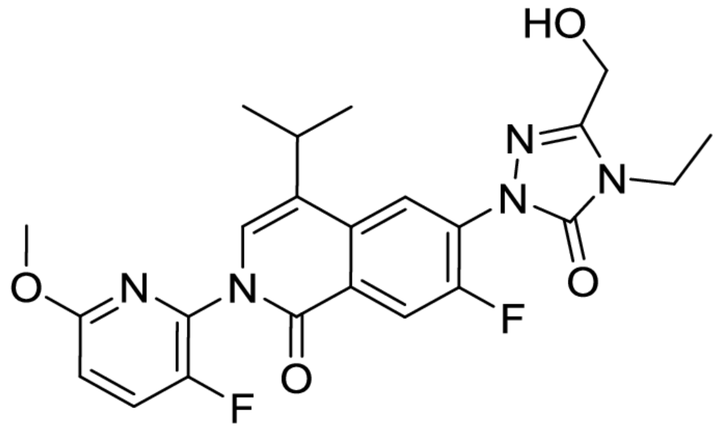
【0433】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用5-胺基-4-甲基嘧啶代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{22}H_{23}FN_6O_3$之計算質量為438.2；m/z測得為439.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.70 (br d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.29 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.53 (s, 1F) ppm.

實例 95：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基苯基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



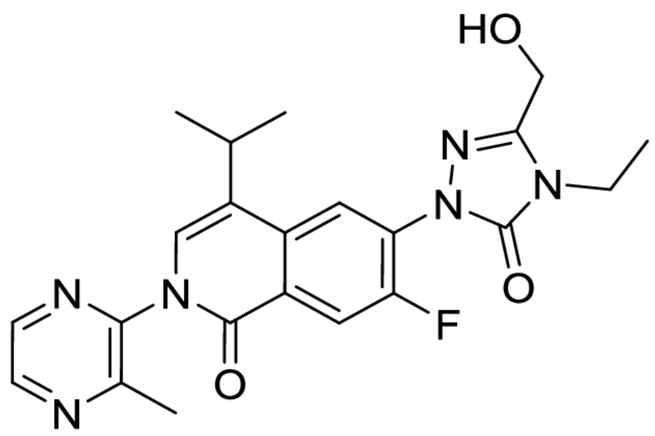
【0434】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用鄰甲氧苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{25}FN_4O_4$之計算質量為452.2；m/z測得為453.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.36 (br s, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.56 (s, 1F) ppm.

實例 96：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



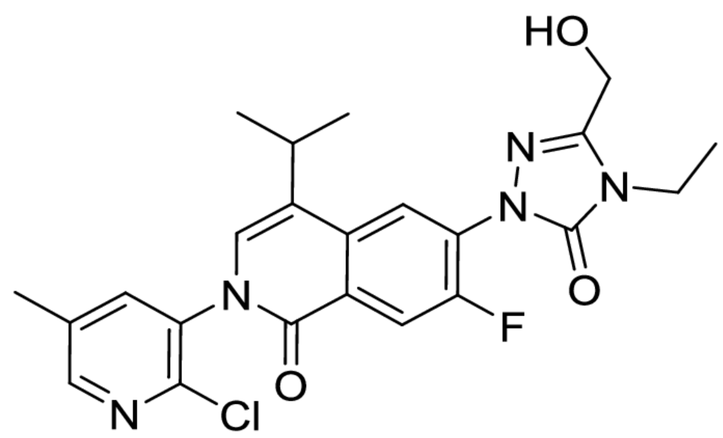
【0435】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-氟-6-甲氧基吡啶-2-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{23}F_2N_5O_4$之計算質量為471.2；m/z測得為472.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.98 (m, 5 H), 3.26 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.61 (s, 1F), -133.15 (s, 1F) ppm.

實例 97：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啉-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0436】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異唍啉-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-甲基吡啉-2-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{22}H_{23}FN_6O_3$之計算質量為438.2；m/z測得為439.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.02 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 - 2.48 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -118.42 (s, 1F) ppm.

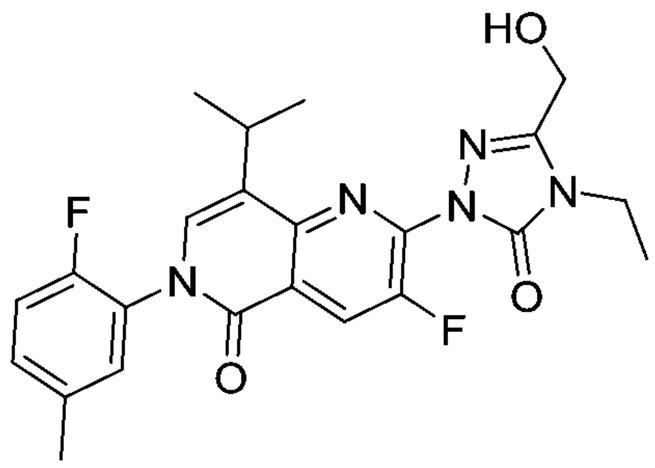
實例 98：2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0437】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異唍啉-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-氯-5-甲基吡啶-3-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$之計算質量為471.1；m/z測

得為472.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.69 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.17 (s, 1F) ppm.

實例 99：2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。



【0438】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟-*N*-(2-氟-5-甲基苯基)菸鹼醯胺。將2-氟-5-甲基苯胺(101 mg, 0.808 mmol)溶解於甲苯(2 mL)中，並在N_2下添加$AlMe_3$（2 M溶液於甲苯中, 0.30 mL, 0.60 mmol）。攪拌0.5小時後，添加6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟菸鹼酸異丙酯(100 mg, 206.39 μmol)之甲苯(2 mL)混合物。將混合物在90℃下攪拌整夜。添加1 M HCl水溶液(0.6 mL)，並在室溫下攪拌2分鐘。將混合物倒入水(20 mL)中，並用DCM (25 mL × 2)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL × 2)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（64 mg，116.45 μmol，產率：58%，純度100%）。MS (ESI)：$C_{29}H_{29}F_2N_5O_4$之計算質量為549.2；m/z測得為550.2 $[M+H]^+$。

【0439】　步驟B. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-三氟-*N*-(2-氟-5-甲基苯基)菸鹼醯胺(64 mg, 116.45 μmol)溶解於AcOH (3 mL)中，並在90℃下攪拌整夜。將混合物倒入水(10 mL)中，並用(12 mL × 2)萃取。將合併之有機相用鹽水(15 mL × 2)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（45 mg，85.8 μmol，產率：74%，純度96%）。MS (ESI)：$C_{27}H_{23}F_2N_5O_3$之計算質量為503.2；m/z測得為504.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 6H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -123.41 (s, 1F), -125.59 (s, 1F) ppm.

【0440】　步驟C. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮。將2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-1,6-嗦啶-5(6*H*)-酮(65 mg, 129.1 μmol)及NBS (24.6 mg, 138.2 μmol)之DMF (3.5 mL)混合物，在室溫下攪拌整夜。在反應混合物中添加水(12 mL)，並用EtOAc (15 mL × 3)萃取。將有機層合併，以Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1），以給出呈黃色油狀物之標題化合物（55 mg，94 μmol，產率：76%，純度100%）。MS (ESI)：$C_{27}H_{22}BrF_2N_5O_3$之計算質量為581.1；m/z測得為582.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (q, *J* = 7.3 Hz,

2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -122.15 (s, 1F), -125.27 (s, 1F) ppm.

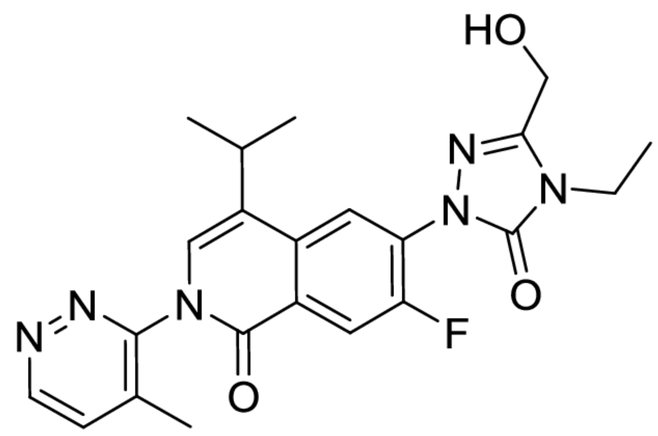
【0441】 步驟D. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。將$PdCl_2(PPh_3)_2$ (34 mg, 49 μmol)在N_2下添加至2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮(95 mg, 163.12 μmol)、異丙烯基硼頻哪醇酯(54.8 mg, 326.11 μmol)及Cs_2CO_3 (159.4 mg, 489.23 μmol)之二噁烷/水(v/v, 4/1, 3 mL)攪拌混合物中。將反應混合物在100℃下攪拌12小時，然後冷卻至室溫。將反應混合物過濾通過Celite®之墊，並將濾餅用DCM (15 mL)洗滌。將濾液用H_2O (20 mL)稀釋，並用(30 mL × 2)萃取。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空下濃縮。將粗製物藉由管柱層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/3），以給出呈黃色固體之標題化合物（50 mg，88.3 μmol，產率：54%，純度96%）。MS (ESI)：$C_{30}H_{27}F_2N_5O_3$之計算質量為543.2；m/z測得為544.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -124.86 (s, 1F), -125.48 (s, 1F) ppm.

【0442】 步驟E. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。將威京森催化劑(38.3 mg, 41.40 μmol)添加至2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮(75 mg, 137.98 μmol)之THF (4.5 mL)溶液中。在真空下將懸浮液除氣並以H_2吹掃數次。將混合物在室溫之H_2 (15 psi)下攪拌兩天。將混合物在真空下蒸發。

將粗製物藉由管柱層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物（30 mg，54.99 μmol，產率：40%，純度100%）。MS (ESI)：$C_{30}H_{29}F_2N_5O_3$之計算質量為545.2；m/z測得為546.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 5H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -125.44 (d, *J*=9.5 Hz, 1F), -125.57 (br s, 1F) ppm.

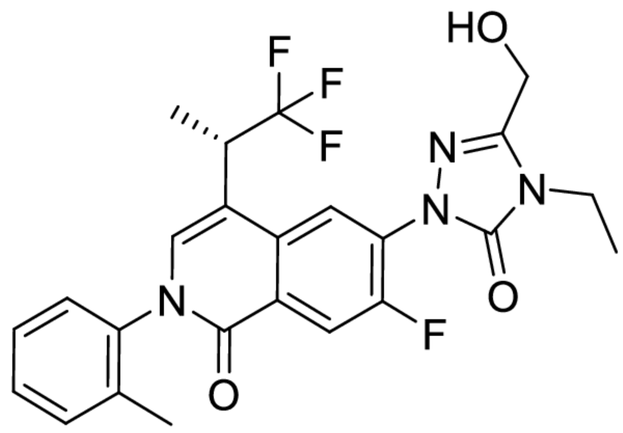
【0443】 步驟F. 2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。將BCl_3（1 M溶液於甲苯中，0.28 mL，0.28 mmol）在-78℃下添加至2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(30 mg, 54.99 μmol)之DCM (3 mL)中之攪拌溶液中，並將混合物在-78℃下攪拌1小時。將混合物用MeOH (1 mL)在-78℃下淬熄並在-78℃下攪拌0.5小時。將混合物用DCM (10 mL)稀釋，並用$NaHCO_3$水溶液(12 mL)洗滌。將合併之有機相以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗製產物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.04% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時7分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈白色粉末之標題化合物（19 mg，41.72 μmol，產率76%，純度100%）。MS (ESI)：$C_{23}H_{23}F_2N_5O_3$之計算質量為455.2；m/z測得為456.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (td, *J* = 6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -125.44 (s, 1F), -125.55 (s, 1F) ppm.

實例 100：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嗒吡-3-基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0444】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用4-甲基嗒吡-3-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{22}H_{23}FN_6O_3$之計算質量為438.2；m/z測得為439.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.11 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 3.94 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.38 - 3.19 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.43 (br t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (br dd, *J* = 6.8, 11.3 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.04 (br s, 1F) ppm.

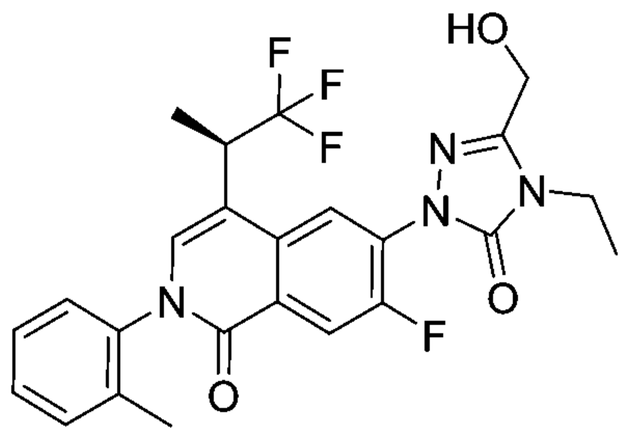
實例 101：(S)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0445】 於外消旋6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(實例88, 490 mg, 0.84 mmol)之DCM (20 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3（1 M於DCM中, 2.5 mL, 2.5 mmol）。將反應混合物在-78℃下攪拌0.5小時。將混合

物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由ISCO層析法純化（SiO_2 40 g，50至80% EtOAc於庚烷中）。將外消旋產物(350 mg)藉由SFC [AD-H (3 × 25 cm)、15%異丙醇(0.1% DEA)/CO_2，100巴，40 mL/min，220 nm，注射體積：0.5 mL, 15 mg/mL ethanol: DCM]分離成兩個掌性鏡像異構物(S)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮：135 mg，產率：33%。[99% ee藉由SFC（滯留時間：3.21 min，第二峰）]。LCMS (ES-API)：$C_{24}H_{22}F_4N_4O_3$之計算質量為490.2；m/z測得為491.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 11.25 Hz, 1 H), 7.87-8.14 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.34 Hz, 3H), 2.15 (s, 3 H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.85 Hz, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H) ppm.

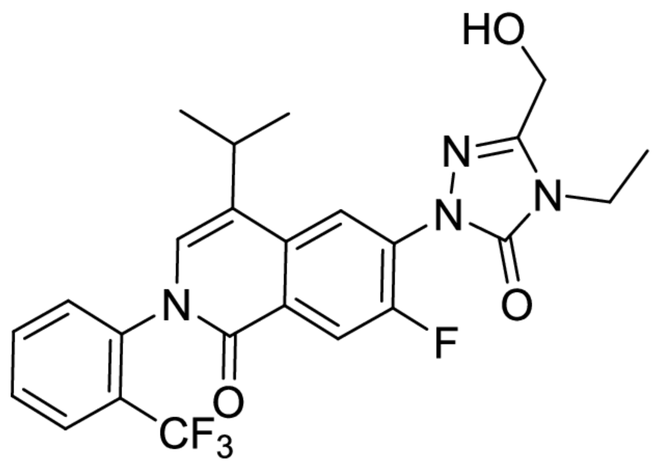
實例 102：(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0446】 在外消旋6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮（實例88, 350 mg）藉由SFC [AD-H (3 × 25 cm)，15%異丙醇(0.1% DEA)/CO_2，100巴，40 mL/min，220 nm，注射體積：0.5 mL，15 mg/mL乙醇：DCM]之掌性分離中，獲得呈白色固體之標題化合物(145 mg, 35%)。[100% ee藉由SFC（滯留時間：2.39 min，第一峰，絕對(R)-組態係藉由X射線結晶學確認]。LCMS (ES-API)：

$C_{24}H_{22}F_4N_4O_3$之計算質量為490.2；m/z測得為491.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 11.25 Hz, 1 H), 7.93-8.14 (m, 1H), 7.30-7.47 (m, 3H), 7.28 (br d, J = 1.47 Hz, 1H), 7.10 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 6.36 Hz, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.34 Hz, 3H), 2.36 (br t, *J* = 6.36 Hz, 1H), 2.15 (s, 3 H) 1.53 (d, *J* = 7.34 Hz, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H) ppm.

實例 103：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2*H*)-酮。

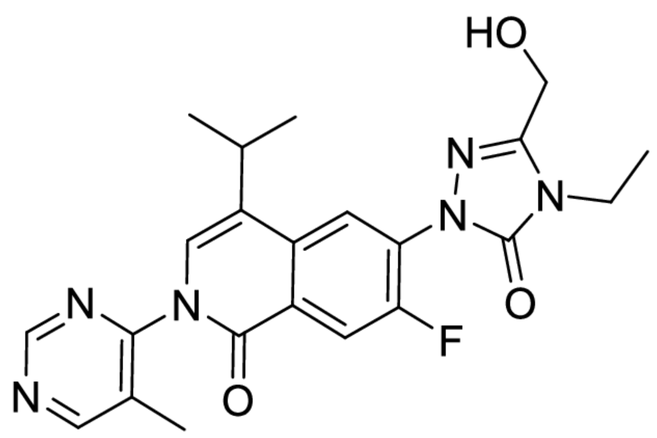


【0447】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2*H*)-酮。於3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4, 100 mg, 0.23 mmol）及2-胺基三氟甲苯(92.1 mg, 0.57 mmol)之THF (5 mL)攪拌溶液中，在-78℃之氮氣下逐滴添加LiHMDS（1 M於THF中, 0.68 mL, 0.68 mmol）。然後將反應混合物在室溫下攪拌整夜。添加HCl水溶液(1 M, 0.6 mL)以淬熄反應。將混合物倒入水(10 mL)中，並用EtOAc (20 mL 3)萃取。將合併之有機相以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (5 mL)中，並在90℃下攪拌整夜。將混合物倒入水中並用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，0至50% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物(80 mg, 60%)。MS (ESI)：$C_{31}H_{28}F_4N_4O_3$之計算質量為580.2；

m/z測得為581.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (td, *J* = 6.5, 13.4 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.66 (s, 1F), -120.58 (s, 1F) ppm.

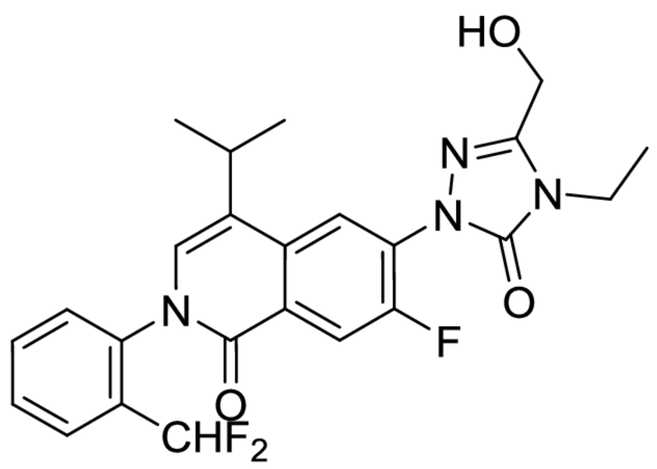
【0448】 步驟B. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2*H*)-酮。於6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮(95 mg, 0.16 mmol)之DCM (5 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3（1 M於甲苯中, 0.82 mL, 0.82 mmol）。將反應物在-78℃下攪拌1小時。將混合物用MeOH (2 mL)在-78℃下淬熄。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.04% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時8分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈白色粉末之標題化合物（46.8 mg，產率：56%）。ESI-MS：$C_{24}H_{22}F_4N_4O_3$之計算質量為490.2；m/z測得為491.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.69 (br d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.26 (td, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.47 (br s, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.65 (s, 1F), -120.70 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1F) ppm.

實例 104：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0449】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用4-胺基-5-甲基嘧啶代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑；使用DCE代替DCM，並在步驟A中在90℃下加熱48小時來製備。MS (ESI)：$C_{22}H_{23}FN_6O_3$之計算質量為438.2；m/z測得為439.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.03 (s, 1F) ppm.

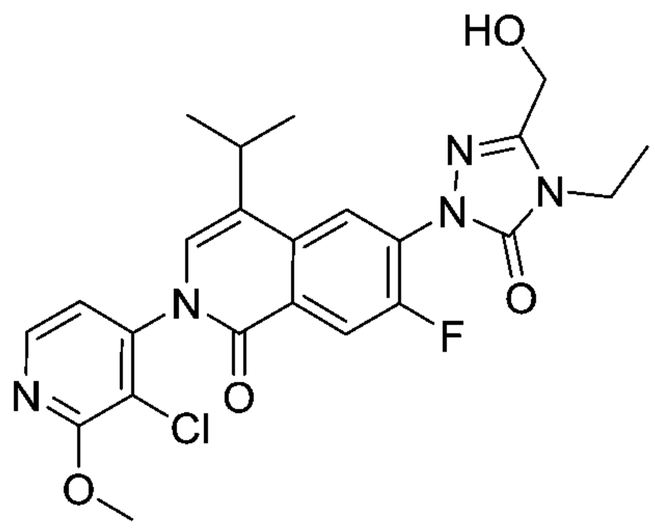
實例 105：2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0450】 標題化合物係以類似於實例103步驟A至B之方式；使用3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-(二氟甲基)苯胺

鹽酸鹽代替2-胺基三氟甲苯來製備。ESI-MS：$C_{24}H_{23}F_3N_4O_3$之計算質量為472.2；m/z測得為473.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 - 6.50 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -107.33 (br d, *J* = 301.7 Hz, 1F), -120.34 (s, 1F), -121.58 (br d, *J* = 301.7 Hz, 1F) ppm.

實例 106：2-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。

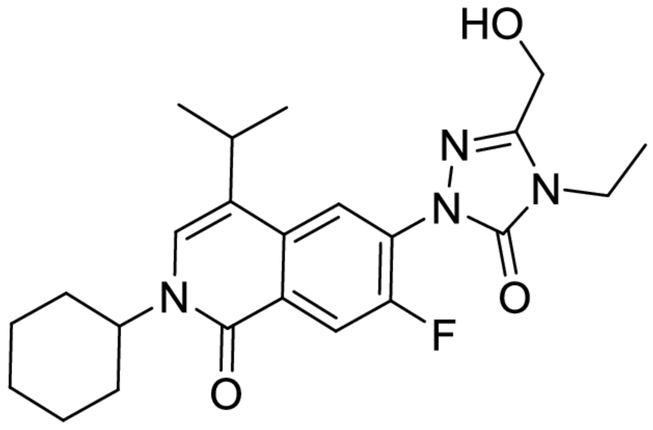


【0451】 步驟A. 3-氯-2-甲氧基吡啶-4-胺。於2-甲氧基吡啶-4-胺(2 g, 16 mmol)之DCM (40 mL)溶液中，在0℃下添加NCS (1.94 g, 14.5 mmol)。然後將反應混合物在20℃下攪拌40分鐘。將混合物倒入水(50 mL)中，用DCM (20 mL)萃取。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 50/1至5/1），以給出呈棕色油狀物之標題化合物(1.7 g, 61%)。MS (ESI)：$C_6H_7ClN_2O$之計算質量為158.0；m/z測得為159.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H) ppm.

【0452】 步驟B. 2-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。標題化合物

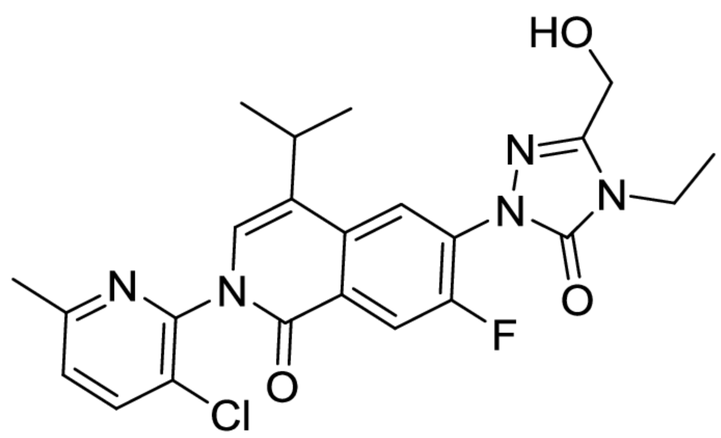
係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-氯-2-甲氧基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_4$之計算質量為487.1；m/z測得為488.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.26 (td, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.34 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (dd, *J* = 5.3, 6.5 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.22 (s, 1F) ppm.

實例 107：2-環己基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



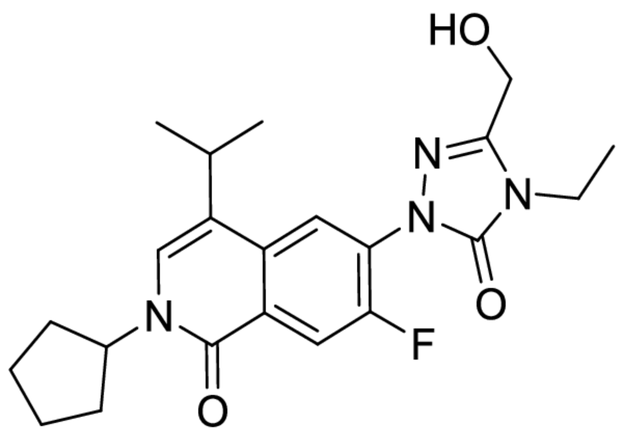
【0453】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用環己胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。ESI-MS：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$之計算質量為428.2；m/z測得為429.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 2.91 (br s, 1H), 1.93 (br s, 4H), 1.78 (br d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 4H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.78 (s, 1F) ppm.

實例 108：2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0454】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-氯-6-甲基吡啶-2-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$之計算質量為471.1；m/z測得為472.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (td, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.34 (dd, *J* = 2.5, 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.79 (s, 1F) ppm.

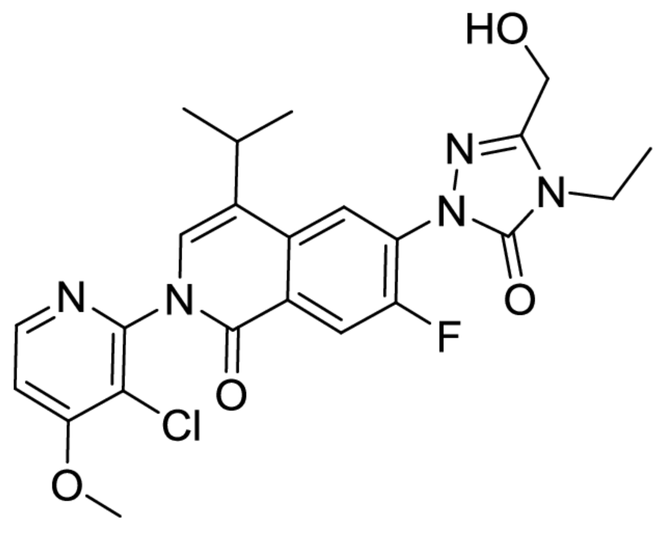
實例 109：2-環戊基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0455】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用環戊胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{22}H_{27}FN_4O_3$之計算質量為414.2；m/z測得為415.1

$[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.22 (quin, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.43 (s, 1F) ppm.

實例 110：2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。

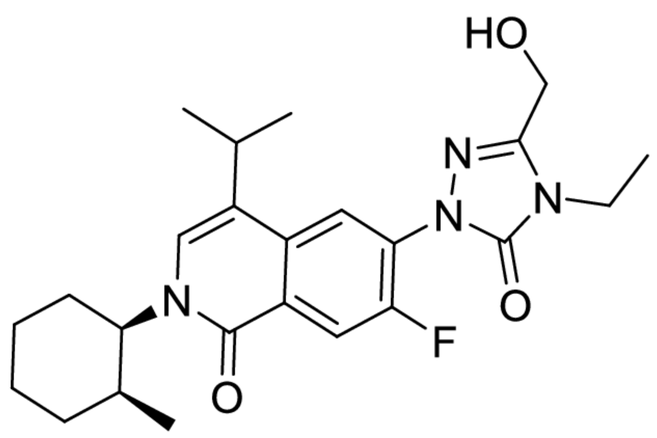


【0456】 步驟A. 3-氯-4-甲氧基吡啶-2-胺。於4-甲氧基吡啶-2-胺(3 g, 24.17 mmol)之MeCN (60 mL)溶液中，在0℃下分批添加NCS (3 g, 22.47 mmol)。然後將反應混合物在20℃下攪拌1.5小時。將混合物倒入水(50 mL)中，用DCM (20 mL)萃取。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 3/1至1/1），以給出呈棕色固體之標題化合物(0.6 g, 15%)。MS (ESI)：$C_6H_7ClN_2O$之計算質量為158.0；m/z測得為159.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H) ppm.

【0457】 步驟B. 2-(3-氯-4-甲氧吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步

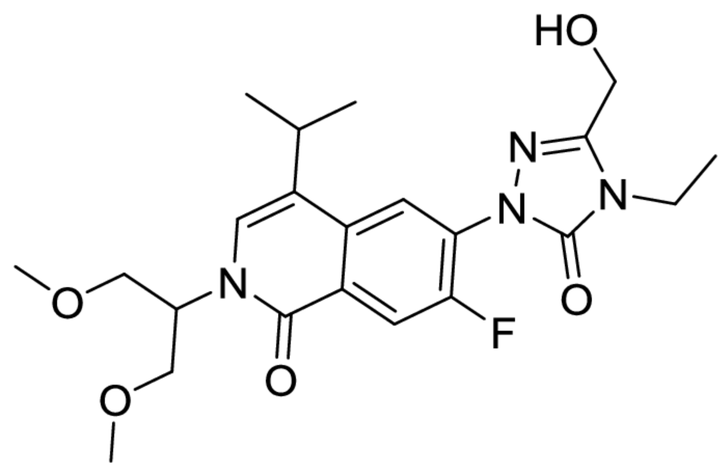
驟A中使用3-氯-4-甲氧基吡啶-2-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_4$之計算質量為487.1；m/z測得為488.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (td, *J* = 6.5, 13.4 Hz, 1H), 2.54 (br s, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.76 (s, 1F) ppm.

實例 111：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R,2S)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮。



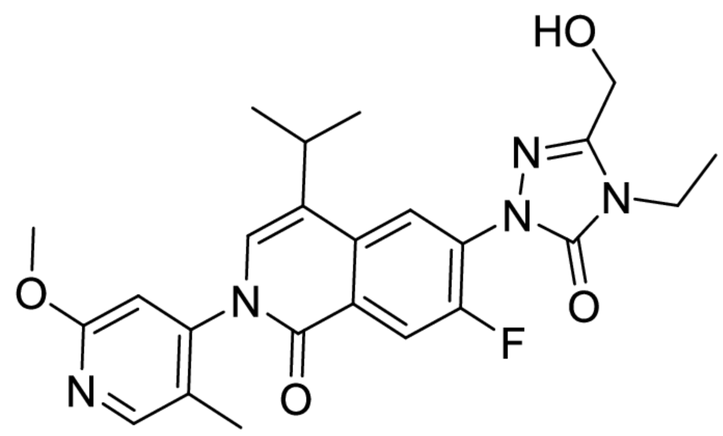
【0458】 標題化合物係以類似於實例103步驟A至B之方式；使用3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用(1*R*,2*S*)-2-甲基環己胺鹽酸鹽代替2-胺基三氟甲苯來製備。MS (ESI)：$C_{24}H_{31}FN_4O_3$之計算質量為442.2；m/z測得為443.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.03 (td, *J* = 3.8, 13.1 Hz, 1H), 4.69 (br d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.24 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.55 (br s, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.67 (br s, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (dd, *J* = 1.8, 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -122.01 (s, 1F) ppm.

實例 112：2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0459】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異唍啉-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用1,3-二甲氧基丙-2-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{22}H_{29}FN_4O_5$之計算質量為448.2；m/z測得為449.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.32 (quin, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.84 (br s, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.82 (br s, 1F) ppm.

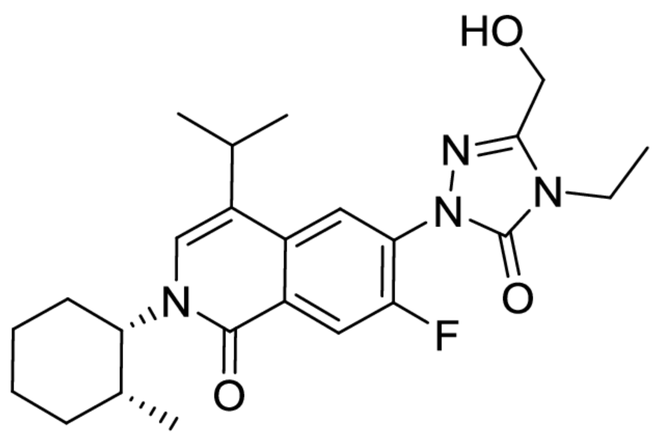
實例 113：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0460】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異唍啉-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{24}H_{26}FN_5O_4$之計算質量為467.2；

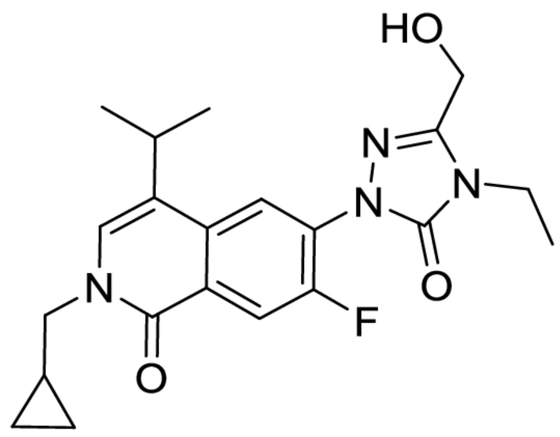
m/z測得為468.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.26 (td, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.38 (br s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.31 (s, 1F) ppm.

實例 114：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1*S*,2*R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



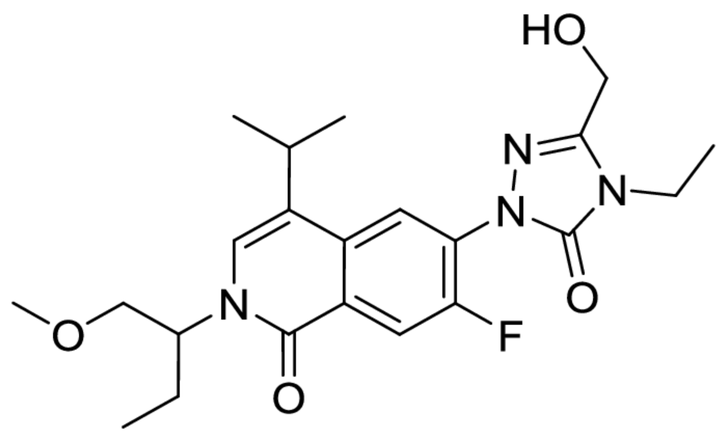
【0461】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用(1*S*,2*R*)-2-甲基環己胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{24}H_{31}FN_4O_3$之計算質量為442.2；m/z測得為443.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.03 (td, *J* = 3.7, 13.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.24 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (br dd, *J* = 3.2, 6.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.63 (br s, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (dd, *J* = 1.9, 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.96 (s, 1F) ppm.

實例 115：2-(環丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮。



【0462】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4)，並在步驟A中使用環丙基甲胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{21}H_{25}FN_4O_3$之計算質量為400.2；m/z測得為401.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.02 - 3.77 (m, 4H), 3.36 - 3.13 (m, 1H), 2.90 (br d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 7H), 0.67 - 0.56 (m, 2H), 0.42 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.57 (br dd, *J* = 7.0, 11.4 Hz, 1F) ppm.

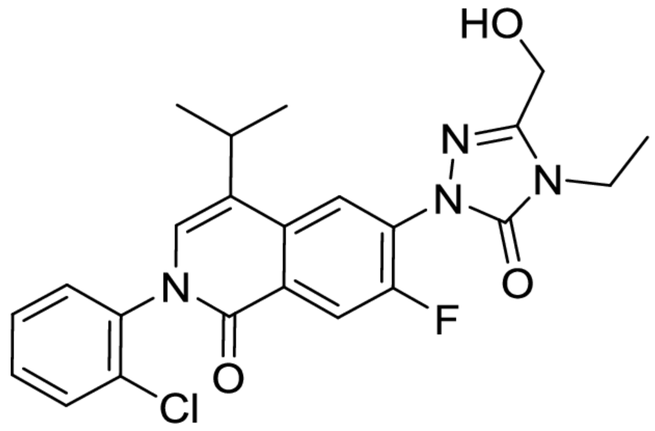
實例 116：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0463】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用1-甲氧基丁-2-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{22}H_{29}FN_4O_4$之計算質量為432.2；m/z測得為433.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.78 -

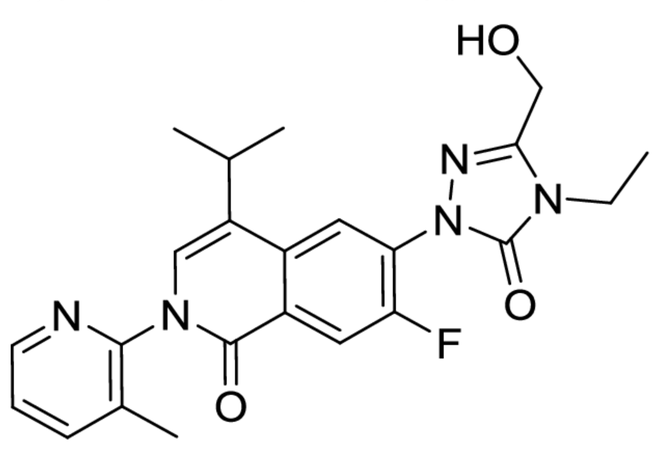
3.71 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 3.7, 10.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.23 (br s, 1H), 2.06 - 1.78 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -122.05 (s, 1F) ppm.

實例 117：2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



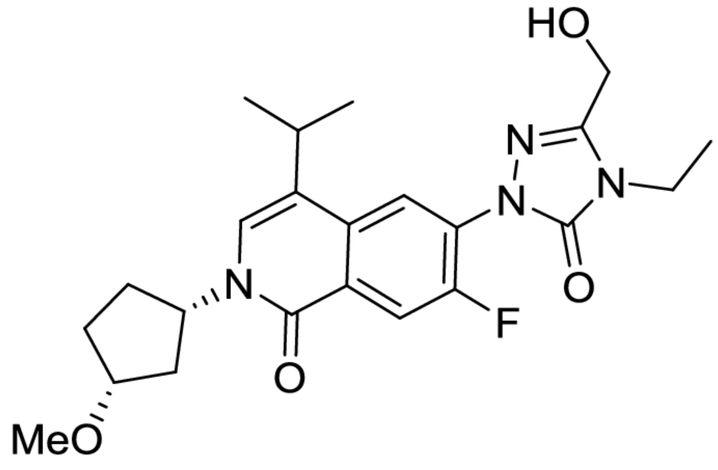
【0464】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-氯苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{22}ClFN_4O_3$之計算質量為456.1；m/z測得為457.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (td, *J* = 6.9, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (br s, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.33 (dd, *J* = 3.9, 6.7 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.84 (s, 1F) ppm.

實例 118：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0465】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-甲基吡啶-2-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$之計算質量為437.2；m/z測得為438.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (br d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.84 (br s, 1F) ppm.

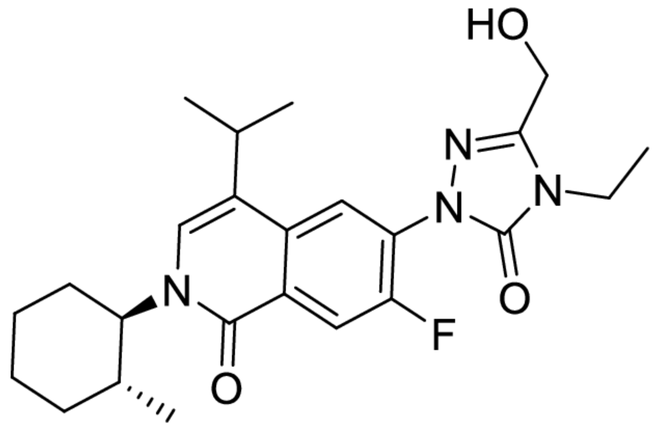
實例 119：外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0466】　標題化合物係以類似於實例103步驟A至B之方式；使用3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用(順)-3-甲氧基環戊胺鹽酸鹽代替2-胺基三氟甲苯來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{29}FN_4O_4$之計算質量為444.2；m/z測得為445.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (td, *J* = 6.7, 13.6 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 5.4, 10.4, 15.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.10 (br dd, *J* = 7.2, 11.6 Hz,

1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (dd, *J* = 3.9, 6.7 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.93 (dd, *J* = 7.3, 11.7 Hz, 1F) ppm.

實例 120：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮。

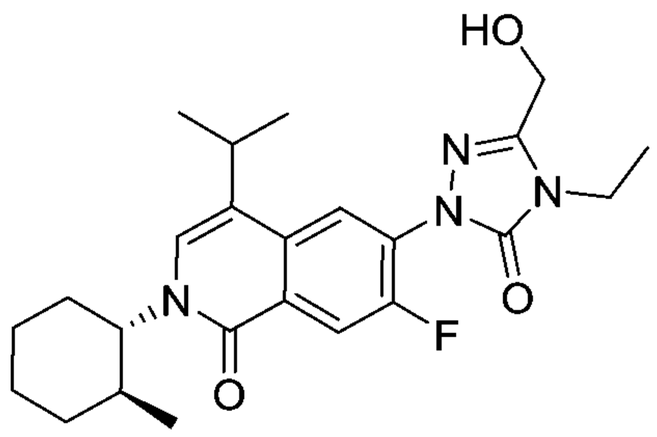


【0467】 步驟A。外消旋反-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基環己基)異喹啉-1(2*H*)-酮。於反-2-甲基-環己胺鹽酸鹽(369 mg, 2.47 mmol)之DCM (3 mL)攪拌溶液中，在0℃下添加Et_3N (0.34 mL, 2.47 mmol)，接著在氮氣下添加$AlMe_3$（2 M於甲苯中, 0.93 mL, 1.86 mmol）。將混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後添加5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4, 270 mg, 0.61 mmol）之DCM溶液(2 mL)。將混合物在室溫下攪拌整夜。將混合物倒入水中，並用DCM萃取。將有機相分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (5 mL)中，並在90℃下攪拌整夜。將混合物倒入水中並用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，0至50% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物(325 mg, 99%)。MS (ESI)：$C_{31}H_{37}FN_4O_3$之計算質量為532.3；m/z測得為533.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.86 (q, *J* = 7.3 Hz,

2H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 1.88 (br s, 4H), 1.77 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.39 - 1.35 (m, 3H), 1.34 (s, 2H), 1.30 (dd, *J* = 2.3, 6.7 Hz, 6H), 0.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.85 (br dd, *J* = 7.0, 11.4 Hz, 1F) ppm.

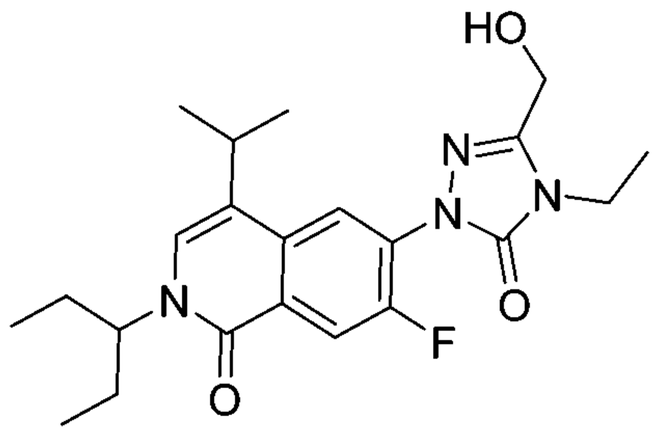
【0468】 步驟B. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮。於外消旋反-6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮(325 mg, 0.6 mmol)之DCM (4 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3（1 M於甲苯中, 3.05 mL, 3.05 mmol）。將反應物在-78℃下攪拌1小時。將混合物用MeOH (2 mL)在-78℃下淬熄。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至50%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈白色固體之反式外消旋化合物（230 mg，產率：80.40%）。藉由掌性SFC分離外消旋產物：（管柱：(S,S)Whelk-01 100 × 4.6 mm I.D.，5 μm；動相：CO_2 (A) - IPA (0.05% DEA) (B)；等度洗提：40% B於A中；流速：2.5 mL/min；管柱溫度：40℃；ABPR：100巴）純化，以給出呈白色粉末之標題化合物（56.5 mg，產率：21%）。[99%ee，滯留時間：2.280 min；SFC分析方法：(S,S)Whelk-01_IPA(DEA)_4]。MS (ESI)：$C_{24}H_{31}FN_4O_3$之計算質量為442.2；m/z測得為443.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.70 (br d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.29 (br s, 1H), 1.91 (br d, *J* = 10.3 Hz, 3H), 1.80 (br d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.36 - 1.34 (m, 1H), 1.33 (dd, *J* = 2.3, 6.8 Hz, 6H), 1.27 (br s, 1H), 0.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.89 (s, 1F) ppm.

實例 121：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮。



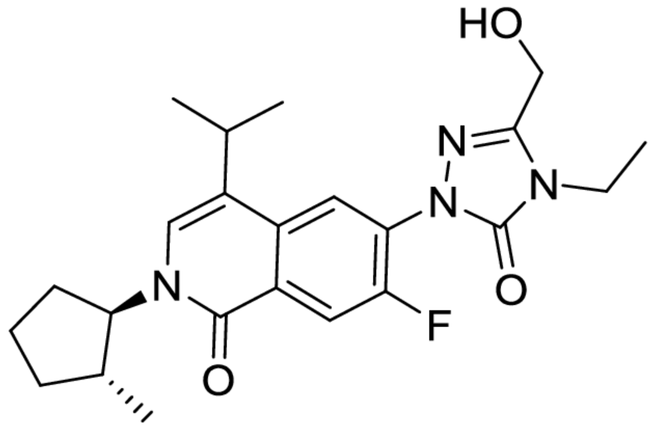
【0469】 藉由掌性SFC分離6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮（實例120）：（管柱：(S,S)Whelk-01 100 × 4.6 mm I.D.，5 μm；動相：CO_2 (A) - IPA (0.05% DEA) (B)；等度洗提：40% B於A中；流速：2.5 mL/min；管柱溫度：40℃；ABPR：100巴），獲得呈第二產物之標題化合物：白色固體（61.7 mg，產率：23%）[98%ee，滯留時間：2.662 min；SFC分析方法：(S,S)Whelk-01_IPA(DEA)_4.]MS (ESI)：$C_{24}H_{31}FN_4O_3$之計算質量為442.2；m/z測得為443.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.24 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.38 (br s, 1H), 1.91 (br d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.54 (br s, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.36 - 1.34 (m, 1H), 1.33 (dd, *J* = 2.3, 6.8 Hz, 6H), 1.28 (br d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 0.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.87 (s, 1F) ppm.

實例 122：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(戊-3-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0470】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-胺基戊烷代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{22}H_{29}FN_4O_3$之計算質量為416.2；m/z測得為417.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 - 8.20 (m, 1H), 8.08 - 7.90 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.36 - 3.15 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 3H), 1.36 - 1.25 (m, 6H), 0.91 - 0.79 (m, 6H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.54 - -121.75 (m, 1F) ppm.

實例 123：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮。



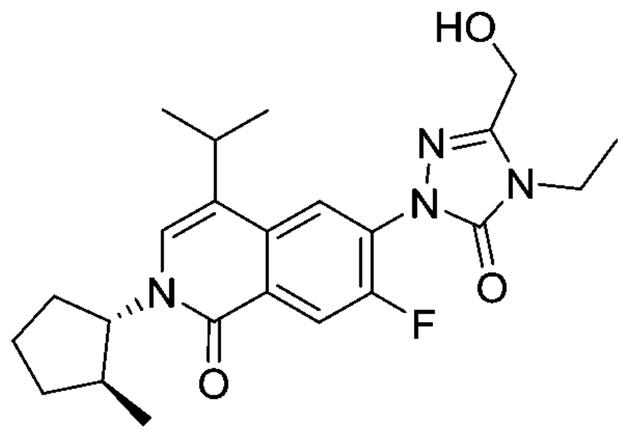
【0471】　步驟A。外消旋及非鏡像異構物6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基環戊基)異喹啉-1(2*H*)-酮。於2-甲基環戊胺鹽酸(248 mg, 1.83 mmol)之DCM (3 mL)攪拌溶液中，在0℃下添加Et_3N (0.38 mL, 2.74 mmol)，接著在氮氣下添加$AlMe_3$（2 M於甲苯中, 0.69 mL, 1.38 mmol）。將混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後添加5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4, 200 mg, 0.46 mmol）之DCM溶液(3 mL)。將混合物在室溫下攪拌整夜。將混合物倒入水中，並用DCM萃取。將有機相分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (6 mL)中，並在

50℃下攪拌整夜。將混合物倒入水中並用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（SiO_2，0至50% EtOAc於石油醚中），以給出呈黃色油狀物之標題化合物(201.9 mg, 85%)。MS (ESI)：$C_{30}H_{35}FN_4O_3$之計算質量為518.2；m/z測得為519.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 5H), 6.92 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.51 - 4.93 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 3H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.39 (br t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.35 - 1.29 (m, 6H), 1.02 (br d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.72 (br d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.70 - -121.95 (m, 1F) ppm.

【0472】　步驟B. 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮。於外消旋及非鏡像異構6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基環戊基)異喹啉-1(2*H*)-酮(201.9 mg, 0.4 mmol)之DCM (6 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3（1 M於甲苯中, 3.0 mL, 3.0 mmol）。將反應物在-78℃下攪拌1小時。將混合物用MeOH (2 mL)在-78℃下淬熄。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機萃取物分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：50至80%之B於A中歷時7分鐘，流速：25 mL/min），以給出呈白色粉末之外消旋非鏡像異構混合物（90.1 mg，產率：54%）。藉由掌性SFC分離外消旋非鏡像異構物混合物：掌性SFC：（管柱：Chiralpak AS-3 100 × 4.6 mm I.D.，3 um；動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%的B歷時4分鐘，並保持40%歷時2.5分鐘，然後5%的B

歷時1.5分鐘；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi.），以給出呈白色粉末之標題化合物（11.5 mg，產率：13%）。[99.5%ee，滯留時間：1.808 min，SFC分析方法：AS_ETOH_DEA_5_40_28ML_8 MIN]。MS (ESI)：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$之計算質量為428.2；m/z測得為429.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.24 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (dt, *J* = 6.5, 12.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.33 (dd, *J* = 3.8, 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.75 (br s, 1F) ppm.

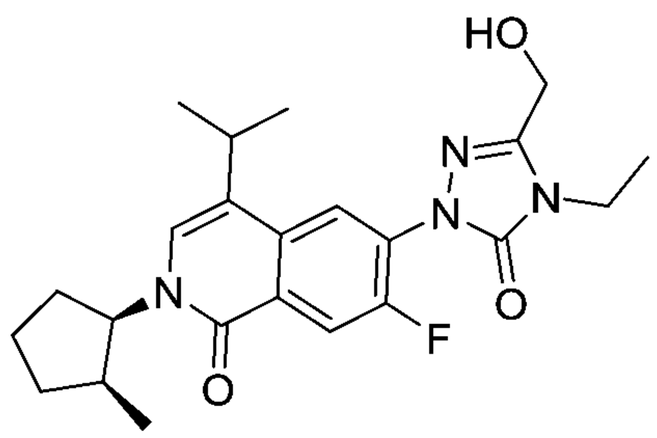
實例 124：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0473】 藉由掌性SFC分離6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮之外消旋非鏡像異構物混合物（實例123, 90.1 mg）：（管柱：Chiralpak AS-3 100 × 4.6 mm I.D.，3 um；動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%的B歷時4分鐘，並保持40%歷時2.5分鐘，然後5%的B歷時1.5分鐘；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi.），獲得呈第二產物之標題化合物：白色固體（14.4 mg，產率：16%）[97.9%ee，滯留時間：1.889 min；SFC分析方法：AS_ETOH_DEA_5_40_28ML_8 MIN]。MS (ESI)：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$之計

算質量為428.2；m/z測得為429.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.00 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.69 (br d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.24 (td, *J* = 6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 3H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 1.33 (dd, *J* = 3.5, 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.66 (s, 1F) ppm.

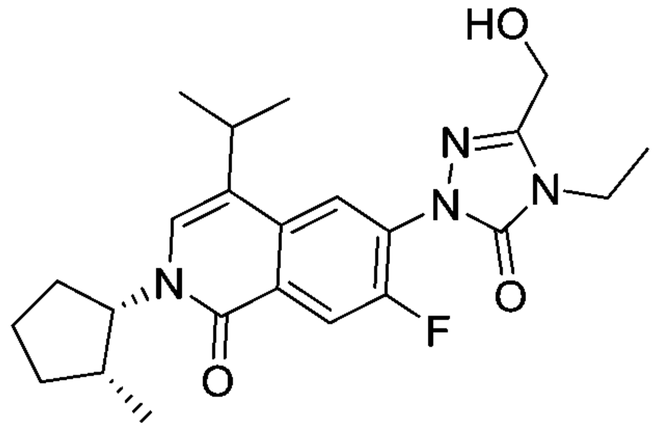
實例 125：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0474】 藉由掌性SFC分離6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮之外消旋非鏡像異構物混合物（實例123, 90.1 mg）：（管柱：Chiralpak AS-3 100 × 4.6 mm I.D.，3 um；動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%的B歷時4分鐘，並保持40%歷時2.5分鐘，然後5%的B歷時1.5分鐘；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi.），獲得呈第三產物之標題化合物：白色固體（11.1 mg，產率：12%）[98.9%ee，滯留時間：1.994 min；SFC分析方法：AS_ETOH_DEA_5_40_28ML_8 MIN]。MS (ESI)：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$之計算質量為428.2；m/z測得為429.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.24 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.51 (td, *J* =

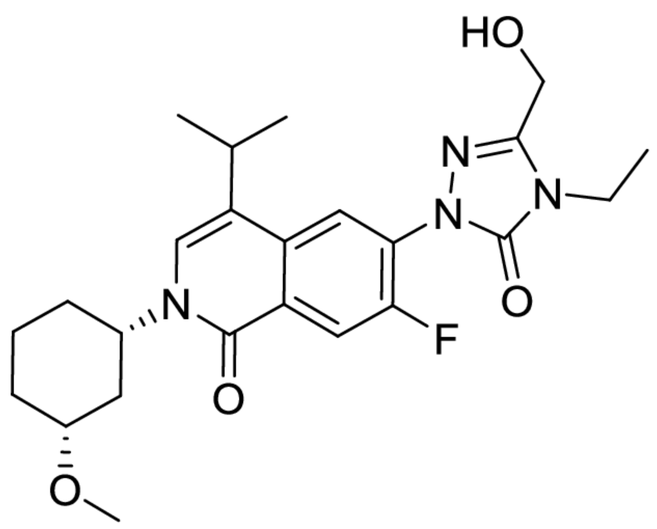
7.6, 15.4 Hz, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.47 - 1.43 (m, 3H), 1.42 - 1.39 (m, 1H), 1.32 (dd, *J* = 1.8, 6.8 Hz, 6H), 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.89 (s, 1F) ppm.

實例 126：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮。



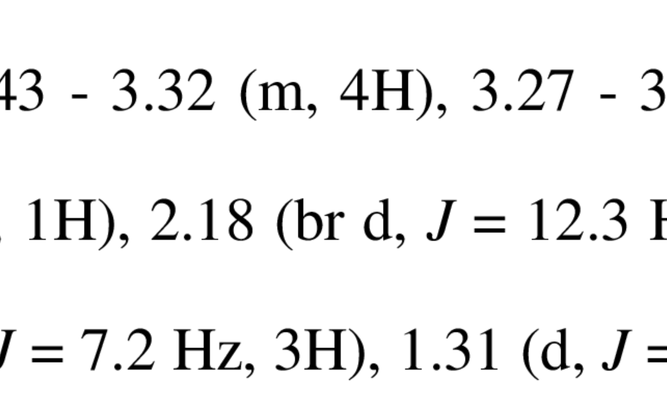
【0475】 藉由掌性SFC分離6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮之外消旋非鏡像異構物混合物（實例123, 90.1 mg）：（管柱：Chiralpak AS-3 100 × 4.6 mm I.D.，3 um；動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%的B歷時4分鐘，並保持40%歷時2.5分鐘，然後5%的B歷時1.5分鐘；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi.），獲得呈第四產物之標題化合物：白色固體（10.6 mg，產率：12%）[100%ee，滯留時間：2.034 min；SFC分析方法：AS_ETOH_DEA_5_40_28ML_8 MIN]。MS (ESI)：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$之計算質量為428.2；m/z測得為429.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.70 (br d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.24 (td, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 3H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 1.32 (dd, *J* = 1.8, 6.8 Hz, 6H), 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.89 (s, 1F) ppm.

實例 127：外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環己基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0476】 標題化合物係以類似於實例120步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用順-3-甲氧基環己胺鹽酸鹽代替反-2-甲基環己胺鹽酸鹽來製備。MS (ESI)：$C_{24}H_{31}FN_4O_4$之計算質量為458.2；m/z測得為459.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 4.68 (br d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 4H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.35 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.18 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.26 - 1.20 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.43 (s, 1F) ppm.

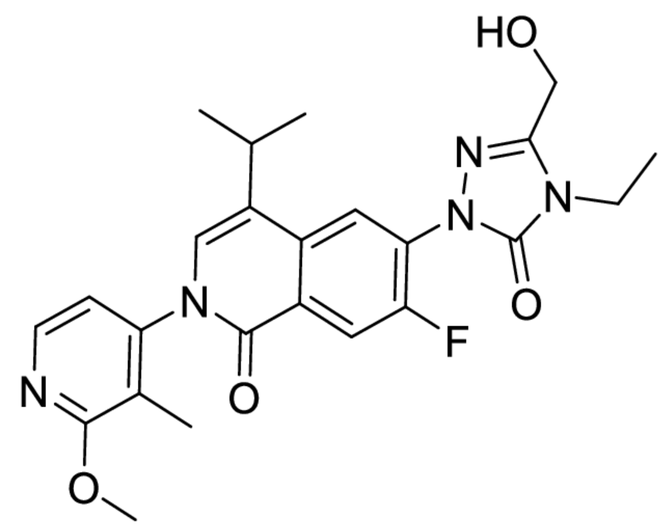
實例 128：2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(*2H*)-酮。



【0477】 標題化合物係以類似於實例120步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-

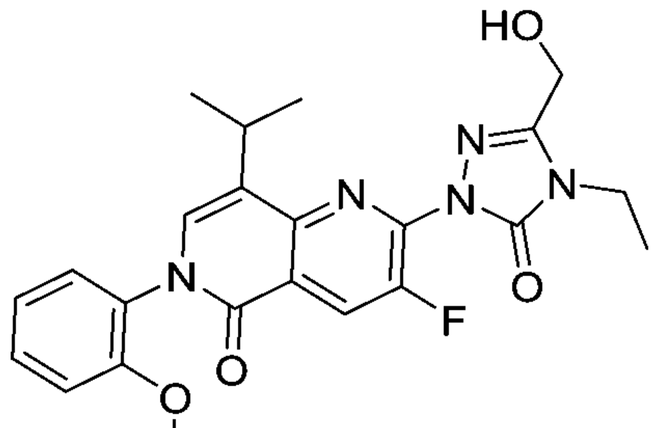
三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用雙環[2.2.1]庚-1-胺代替反-2-甲基環己胺鹽酸鹽來製備。MS (ESI)：$C_{24}H_{29}FN_4O_3$之計算質量為440.2；m/z測得為441.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.22 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.56 (br s, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -122.09 (s, 1F) ppm.

實例 129：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0478】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑；使用DCE代替DCM，並在步驟A中在90℃下加熱40小時來製備。MS (ESI)：$C_{24}H_{26}FN_5O_4$之計算質量為467.2；m/z測得為468.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (td, *J* = 6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.39 (s, 1F) ppm.

實例 130：2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。



【0479】 步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟-*N*-(2-甲氧苯基)菸鹼醯胺。於2-甲氧苯胺(318 mg, 2.58 mmol)之甲苯(5 mL)溶液中，在氮氣下添加$AlMe_3$ (1.55 mL, 3.10 mmol)之甲苯溶液(2 M)。將混合物攪拌5分鐘，然後添加6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟苯甲酸異丙酯(550 mg, 1.14 mmol)之甲苯(5 mL)溶液。將反應混合物在90℃下攪拌3小時。將混合物冷卻至室溫，並小心地添加HCl水溶液(1 N, 3 mL)。將該混合物分層於水與乙酸乙酯之間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物以無水$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，0至50%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物（480 mg，產率：63%）。MS (ESI)：$C_{29}H_{30}FN_5O_5$之計算質量為547.2；m/z測得為548.3 $[M+H]^+$。

【0480】 步驟B. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟-甲基-*N*-(2-甲氧基苯基)菸鹼醯胺(480 mg, 0.72 mmol)溶解於AcOH (10 mL)中。將反應混合物在90℃下攪拌整夜。LCMS顯示起始材料幾乎完全消耗並形成一個主要產物。將混合物倒入水(30 mL)中，並用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。將合併之有

機萃取物用水、飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，0至50%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物（360 mg，產率：97%）。MS (ESI)：$C_{27}H_{24}FN_5O_4$之計算質量為501.2；m/z測得為502.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

【0481】　步驟C. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-3-氟-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(360 mg, 0.69 mmol)之DMF (5 mL)溶液中，在0℃下添加NBS (123.5 mg, 0.69 mmol)。接著將混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物倒入水(30 mL)中並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併之有機層以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至50%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈淺黃色固體之標題化合物（190 mg，產率：45%）。MS (ESI)：$C_{27}H_{23}BrFN_5O_4$之計算質量為579.1；m/z測得為580.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

【0482】　步驟D. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-甲氧基苯基)-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-3-氟-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(190 mg, 0.31 mmol)及Na_2CO_3 (100 mg, 0.94 mmol)之1,4-二噁烷/水(v/v, 4/1, 5 mL)混合物中，在氮氣下添加異丙烯基硼酸頻哪醇酯

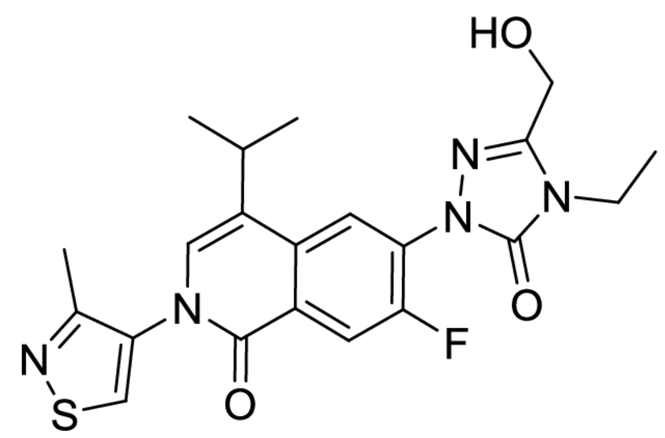
(106 mg, 0.63 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2.DCM$ (46 mg, 0.062 mmol)。將反應混合物在90℃下加熱5小時。將混合物冷卻至室溫，分配在水與乙酸乙酯間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，0至45%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈棕色膠狀物之標題化合物（130 mg，產率：76%）。MS (ESI)：$C_{30}H_{28}FN_5O_4$之計算質量為541.2；m/z測得為542.3 $[M+H]^+$。

【0483】 步驟E. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-甲氧基苯基)-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(130 mg, 0.24 mmol)之THF (6 mL)溶液中，在室溫下添加威京森催化劑$[RhCl(PPh_3)_3]$ (66.6 mg, 0.07 mmol)。將混合物除氣並用氫氣吹掃。將反應混合物在室溫之氫氣氛(15 Psi)下攪拌40小時。將混合物濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，0至40%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈灰白色固體之標題化合物（90 mg，產率：69%）。MS (ESI)：$C_{30}H_{30}FN_5O_4$之計算質量為543.2；m/z測得為544.2 $[M+H]^+$。

【0484】 步驟F. 2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(90 mg, 0.17 mmol)之DCM (5 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3（1 M於甲苯中, 0.91 mL, 0.91 mmol）。將反應混合物在-78℃下攪拌0.5小時。小心地添加MeOH (3 mL)。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機層分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度

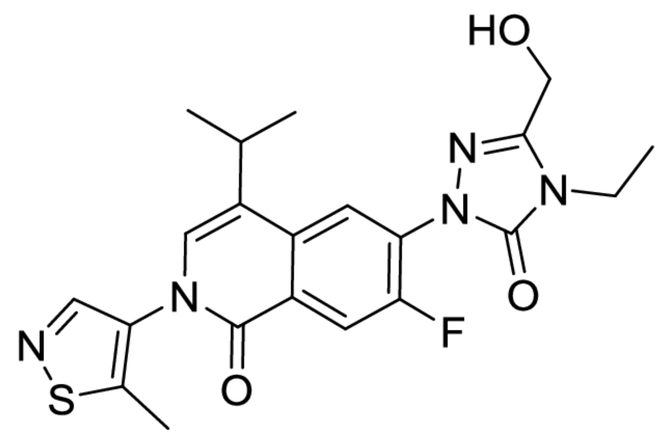
洗提：45至75%之B於A中歷時7分鐘，流速：25 mL/min)，以給出呈白色粉末之標題化合物（41 mg，產率：55%）。MS (ESI)：$C_{23}H_{24}FN_5O_4$之計算質量為453.2；m/z測得為454.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (spt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.57 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -126.27 (s, 1F) ppm.

實例 131：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮。



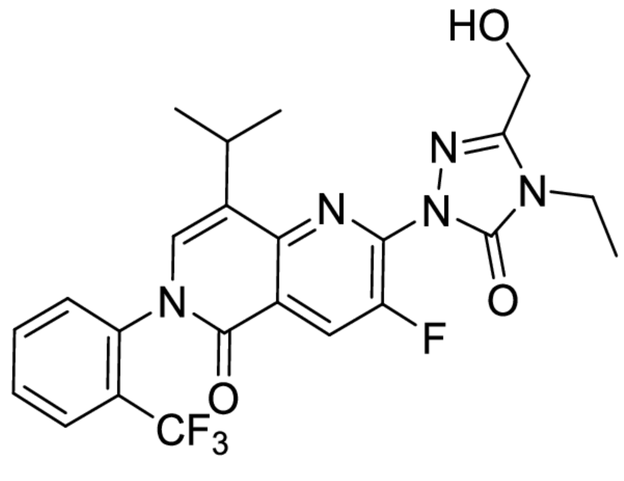
【0485】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-甲基異噻唑-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{21}H_{22}FN_5O_3S$之計算質量為443.1；m/z測得為444.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.19 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (br t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.07 (s, 1F) ppm.

實例 132：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮。



【0486】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用5-甲基異噻唑-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{21}H_{22}FN_5O_3S$之計算質量為443.1；m/z測得為444.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.09 (s, 1F) ppm.

實例 133：2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。



【0487】　步驟A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟-*N*-(2-(三氟甲基)苯基)菸鹼醯胺。於異丙基6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟菸鹼酸異丙酯(1.2 g, 2.48 mmol)及2-(三氟甲基)苯胺(998 mg, 6.19 mmol)之THF (25 mL)攪拌溶液中，在-78℃之氮氣下逐滴添加LiHMDS（1 M於THF中, 7.4 mL, 7.4 mmol）。然後將反應混合物緩慢溫熱至0℃，並在0℃下攪

拌5小時。添加HCl溶液(1 M, 8 mL)。將混合物倒入水(20 mL)中，並用EtOAc (40 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (5 mL)中，並在90℃下攪拌整夜。將混合物倒入水中並用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，0至80%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物（700 mg，粗製）。MS (ESI)：$C_{29}H_{27}F_4N_5O_4$之計算質量為585.2；m/z測得為586.2 $[M+H]^+$。

【0488】 步驟B. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。將6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙氧基乙烯基)-5-氟-*N*-(2-(三氟甲基)苯基)菸鹼醯胺（700 mg，粗製）溶解於AcOH (10 mL)中。將反應混合物在90℃下攪拌16小時。LCMS顯示起始材料幾乎完全消耗並且形成一個主要產物。將混合物倒入水(30 mL)中，並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併之有機萃取物用水、飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，0至50%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物（340 mg，產率：兩步驟24%）。MS (ESI)：$C_{27}H_{21}F_4N_5O_3$之計算質量為539.2；m/z測得為540.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.60 (s, 1F), -123.27 (s, 1F) ppm.

【0489】 步驟C. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-3-氟-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)

甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(340 mg, 0.61 mmol)之DMF (5 mL)溶液中，在0℃下添加NBS (108.5 mg, 0.61 mmol)。然後將混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物倒入水(30 mL)中，並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併之有機層以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至50%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈橘色膠狀物之標題化合物（220 mg，產率：58%）。MS (ESI)：$C_{27}H_{20}BrF_4N_5O_3$之計算質量為617.1；m/z測得為618.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.52 (br s, 1F), -122.01 (br s, 1F) ppm.

【0490】 步驟D. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-8-溴-3-氟-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(210 mg, 0.34 mmol)及Na_2CO_3 (108 mg, 1.02 mmol)之1,4-二噁烷/水(v/v, 4/1, 5 mL)混合物中，在氮氣下添加異丙烯基硼酸頻哪醇酯(114 mg, 0.68 mmol)及Pd(dppf)Cl_2.DCM (50 mg, 0.068 mmol)。將反應混合物在90℃下加熱5小時。將混合物冷卻至室溫，分配在水與乙酸乙酯間。將有機層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，0至45%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈黃色膠狀物之標題化合物（160 mg，產率：81%）。MS (ESI)：$C_{30}H_{25}F_4N_5O_3$之計算質量為579.2；m/z測得為580.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.7

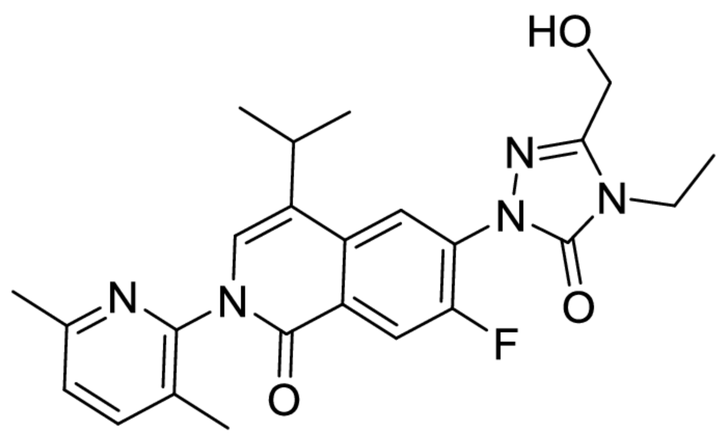
Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.55 (s, 1F), -124.72 (br s, 1F) ppm.

【0491】 步驟E. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(160 mg, 0.276 mmol)之THF (10 mL)溶液中，在室溫下添加威京森催化劑[$RhCl(PPh_3)_3$] (76.6 mg, 0.082 mmol)。將混合物除氣並用氫氣吹掃。將反應混合物在室溫之氫氣氛(15 Psi)下攪拌24小時。將混合物濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，0至35%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈灰白色固體之標題化合物（100 mg，產率：62%）。MS (ESI)：$C_{30}H_{27}F_4N_5O_3$之計算質量為581.2；m/z測得為582.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (dd, *J* = 0.9, 6.9 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.62 (s, 1F), -125.29 (s, 1F) ppm.

【0492】 步驟F. 2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮(100 mg, 0.17 mmol)之DCM (5 mL)攪拌溶液中，在-78℃添加BCl_3（1 M於甲苯中, 0.95 mL, 0.95 mmol）。將反應混合物在-78℃下攪拌0.5小時。小心地添加MeOH (3 mL)。將混合物用DCM稀釋，用飽和

$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機層分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時7分鐘，流速：25 mL/min)，以給出呈白色粉末之標題化合物（49 mg，產率：58%）。MS (ESI)：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$之計算質量為491.2；m/z測得為492.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (td, *J* = 6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.61 (s, 1F), -125.30 (br s, 1F) ppm.

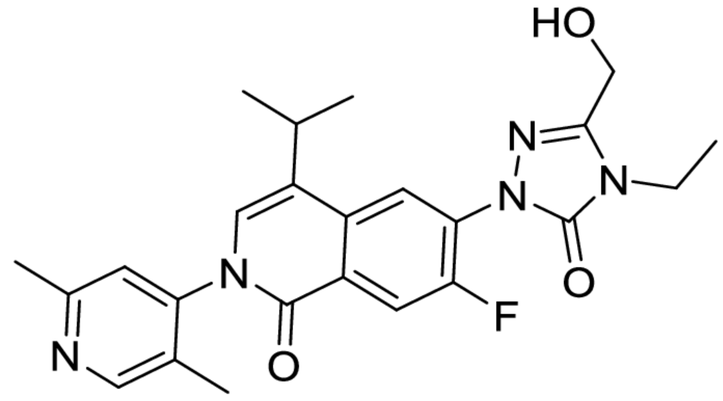
實例 134：2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0493】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3,6-二甲基吡啶-2-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{24}H_{26}FN_5O_3$之計算質量為451.2；m/z測得為452.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.26 (spt, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.51

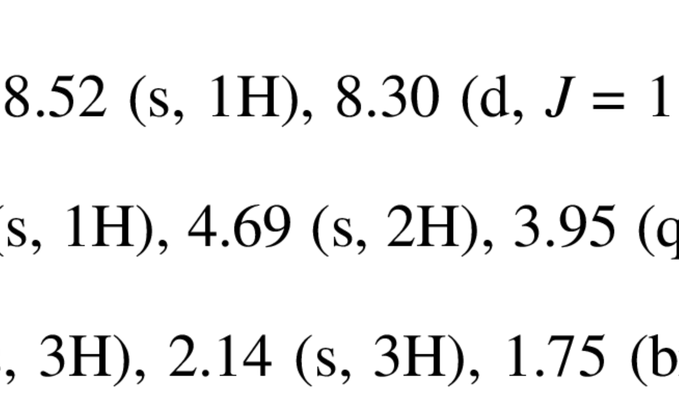
(m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.96 (s, 1F) ppm.

實例 135：2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0494】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2,5-二甲基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑；使用DCE代替DCM，並在步驟A中在75℃下加熱24小時來製備。MS (ESI)：$C_{24}H_{26}FN_5O_3$之計算質量為451.2；m/z測得為452.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 spt, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (br s, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (br d, *J* = 5.7 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.06 (s, 1F) ppm.

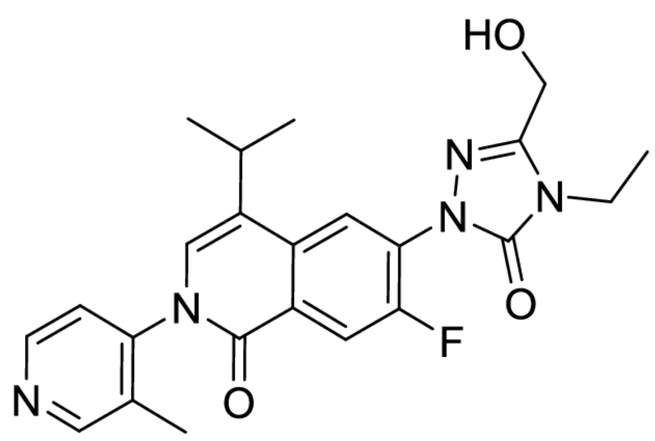
實例 136：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0495】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃啡-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-

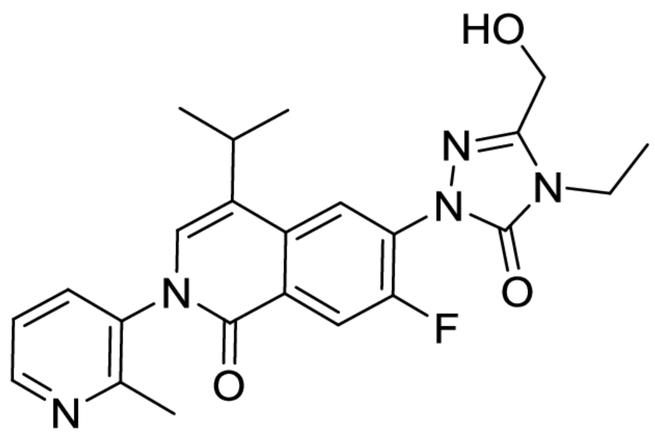
三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用4-甲基吡啶-3-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑；使用DCE代替DCM，並在步驟A中在85℃下加熱4小時來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$之計算質量為437.5；m/z測得為438.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 - 8.49 (m, 2H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (td, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (br s, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (dd, *J* = 3.2, 6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.15 (br s, 1F) ppm.

實例 137：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



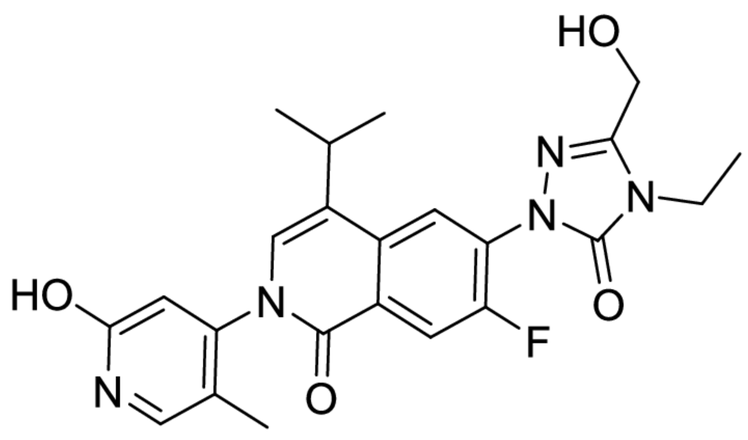
【0496】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用3-甲基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑；使用DCE代替DCM，並在步驟A中在85℃下加熱24小時來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$之計算質量為437.2；m/z測得為438.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.00 (s, 1F) ppm.

實例 138：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0497】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-甲基吡啶-3-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑；使用DCE代替DCM，並在步驟A中在90℃下加熱24小時來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$之計算質量為437.1；m/z測得為438.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (dd, *J* = 1.3, 4.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 4.9, 7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.28 (td, *J* = 6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 4H), 1.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.33 (dd, *J* = 1.6, 6.7 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.25 (s, 1F) ppm.

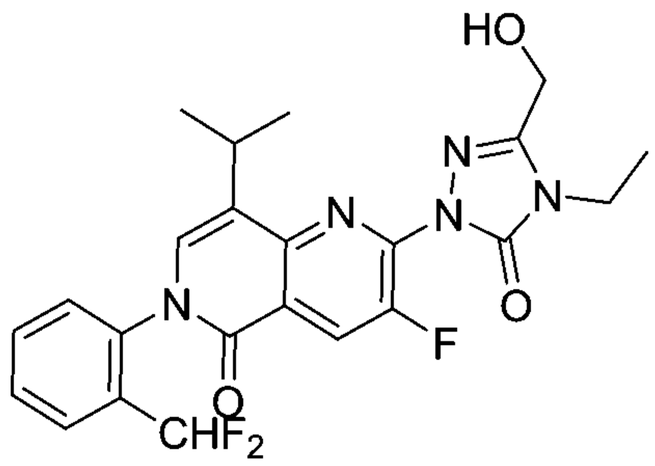
實例 139：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-5-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0498】　標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑；使用DCE代替DCM，並在步驟A中在90℃下加熱24小時來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{24}FN_5O_4$之計算質量為453.1；m/z測得為454.0

$[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.18 (br s, 1H), 8.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (td, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.52 (br s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (dd, *J* = 2.1, 6.7 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.99 (s, 1F) ppm.

實例 140：6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。



【0499】 步驟A. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮。於裝有6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟菸鹼酸異丙酯（中間物10, 1 g, 2.23 mmol）、DPPF (61.7 mg, 111.30 μmol)、$[Pd(allyl)Cl]_2$ (16.3 mg, 44.56 μmol)、Cs_2CO_3 (1.45 g, 4.46 mmol)、及4 Å MS (1 g)之燒瓶中，在手套箱中藉由注射器緩慢添加3-甲基丁醛(1.19 mL, 11.14 mmol)之二噁烷(15 mL)溶液。將反應混合物加熱至100℃達16小時。將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，梯度洗提：10至25%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈淺黃色固體之標題化合物（370 mg，產率：37.6%）。MS (ESI)：$C_{23}H_{23}FN_4O_4$之計算質量為438.2；m/z測得為439.1 [M+H]+。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (td, J = 7.0, 13.8 Hz, 1H), 1.38 (t,

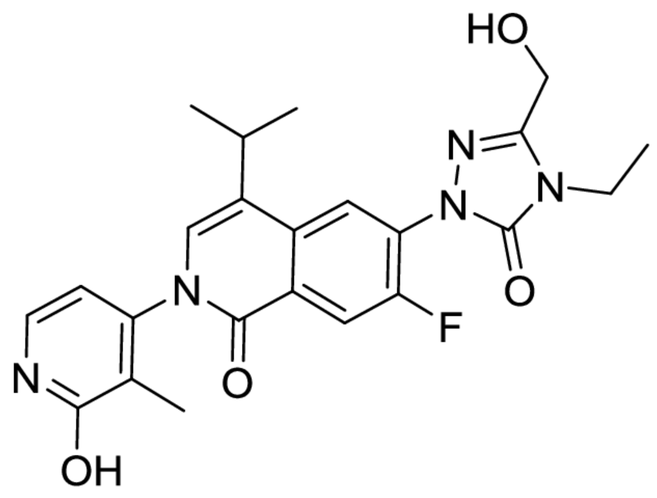
J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl3) δ -122.48 (s, 1F) ppm.

【0500】 步驟B. 2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-6-(2-(二氟甲基)苯基)-3-氟-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-5*H*-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(150 mg, 0.34 mmol)及2-(二氟甲基)苯胺鹽酸鹽(152 mg, 0.85 mmol)之無水THF (6 ml)溶液中，在-78℃之氮氣下添加LiHMDS (1.01 ml, 1.01 mmol)之THF (1 M)。將反應混合物在-78℃下攪拌0.5小時，然後使其溫熱至室溫並攪拌整夜。添加HCl水溶液(1 M, 0.6 mL)。將混合物倒入水(20 mL)中，並用DCM (20 mL× 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL × 2)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (5 mL)中，並在90℃下攪拌整夜。將混合物倒入水(15 mL)中，並用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL × 3)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化（SiO_2，梯度洗提：0至50%乙酸乙酯於石油醚中），以給出呈淺黃色膠狀物之標題化合物（162.8 mg，產率：82.5%）。MS (ESI)：$C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$之計算質量為563.2；m/z測得為564.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 6.83 - 6.46 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (td, *J* = 6.7, 13.6 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 - 1.29 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -108.02 (br d, *J*=301.7 Hz, 1F), -121.04 (br d, *J* = 301.7 Hz, 1F), -124.99 (s, 1F) ppm.

【0501】 步驟C. 6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。於2-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-6-(2-(二氟甲基)苯基)-3-

氟-8-異丙基-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮(162.8 mg, 0.28 mmol)之DCM (6 mL)攪拌溶液中，在-78℃下添加BCl_3（1 M於甲苯中, 1.38 mL, 1.38 mmol）。將反應混合物在-78℃下攪拌1小時。小心地添加MeOH (2 mL)。將混合物用DCM稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機層分離，用鹽水洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由製備型逆相HPLC純化（固定相：Boston Prime C18, 5 μm, 150 × 30 mm；流動相：水(0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B)，梯度洗提：45至75%之B於A中歷時7分鐘，流速：25 mL/min)，以給出呈白色粉末之標題化合物（43 mg，產率：33%）。MS (ESI)：$C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$之計算質量為473.2；m/z測得為474.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 - 6.48 (m, 1H), 4.71 (br d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.37 - 1.27 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -108.03 (br d, *J* = 301.7 Hz, 1F), -120.92 (br d, *J* = 301.7 Hz, 1F), -125.00 (s, 1F) ppm.

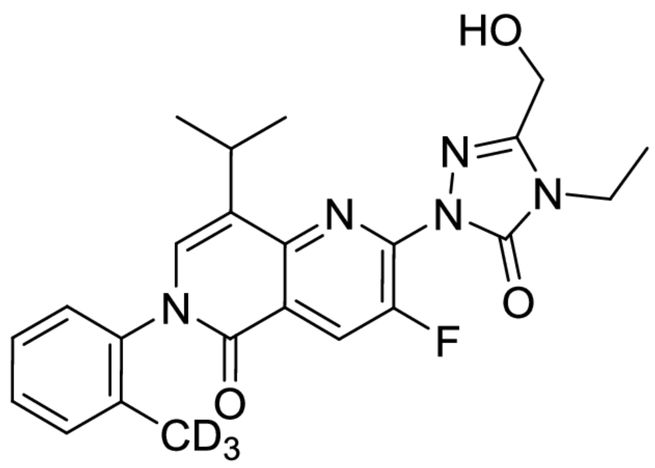
實例 141：6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-3-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2*H*)-酮。



【0502】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吃唏-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑；使用DCE代替DCM，並在步驟A中在90℃下加熱25小

時來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{24}FN_5O_4$之計算質量為453.5；m/z測得為454.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.56 (br s, 1H), 8.31 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 3.36 - 3.21 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (dd, *J* = 3.2, 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.09 (s, 1F) ppm.

實例 142：2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰-D_3-甲苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮。



【0503】 標題化合物係以類似於實例31步驟A至B之方式，使用5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-異丙基-1-側氧基-1H-異吲哚-6-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮（中間物4），並在步驟A中使用2-(甲基-D_3)苯胺代替5-氯-3-甲基-4-胺基-1*H*-吡唑來製備。MS (ESI)：$C_{23}H_{21}D_3FN_5O_3$之計算質量為440.2；m/z測得為441.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.70 (br d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (dd, *J* = 1.8, 6.9 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -125.68 (br s, 1F) ppm.

生物數據

【0504】 使用下列檢定評估實例1至實例142之化合物的DHODH抑制活性。半最大抑制濃度值(IC_{50})歸納在表3中。

生物檢定

體外檢定：**DHODH 酶檢定**

【0505】　下列檢定在本文中稱為「DHODH酶檢定」。為了偵測DHODH酶活性，添加二氯靛酚(dichloroindophenol, DCIP)作為檢定中之最終電子受體。藉由推定結合至泛醌口袋，DCIP可經由FMN接受來自檢定中產生之還原型輔酶Q、或來自二氫乳清酸(DHO)的電子。DCIP溶液係藍色，在600 nm附近有強烈吸收，但在還原時變成無色(*J. Biol. Chem.* (1986) 261, 11386)。該檢定緩衝液含有50 nM HEPES，pH 7.5，150 mM NaCl，0.5 mM EDTA，及0.1% Triton X-100之MilliQ水。由檢定緩衝液中之20 mM DHO、5 mM CoQ_6、及1 mM DCIP組成之基質啟動反應。藉由將反應用有效的DHODH抑制劑布喹那(brequinar)淬熄而以終點模式來運行檢定。使用BMG Phera Star平板讀數器分光光度計獲得吸光度測量值。經純化的人類DHODH係購自Proteros（目錄號PR-0044）。化學品係購自Sigma-Aldrich, Teknova及Avanti Polar Lipids。液體處理係使用Labcyte Echo及Formulatrix Tempest來執行。

體外檢定：**MOLM-13 細胞檢定**

【0506】　下列檢定在本文中稱為「MOLM-13細胞檢定」。MOLM-13細胞係獲自DSMZ並維持在RPMI 1640 + Glutamax + 25 mM HEPES (Invitrogen, catalog number 72400)中，其補充有10%熱失活胎牛血清（FBS；Invitrogen，目錄號16140）。在設定檢定的前一天，將細胞沉澱，重懸於新鮮培養基中，計數，並將細胞以0.4×10^6個細胞/mL接種於T150燒瓶中。在檢定當天，使細胞沉澱，重懸於新鮮培養基中，計數，並以5,000個細胞/孔接種於白色不透明96孔組織培養處理微量盤（Perkin Elmer，目錄號6005680）。接種後立即將細胞在

37℃、5% CO_2下暴露於不同濃度的測試化合物72小時。根據製造商的說明書，使用CellTiter-Glo檢定(Promega)，在Perkin Elmer Envision 2104多標記讀取器上獲得細胞生存力。

表 3

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
1	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	6	9.89
2	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	40	75.9
3	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	2	3.46
4	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮；	100	177
5	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.9	1.29
6	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側	1	1.94

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；		
7	2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；	2	0.965
8	2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.7	0.839
9	2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；	5	11.5
10	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；	100	344
11	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	0.2	0.222
12	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；	2	2.29

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
13	2-(6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苄腈；	6	5.49
14	2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.4	0.724
15	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.4	0.634
16	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氟-4-硝苯基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮；	300	1183
17	2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；	3	3.21
18	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；	30	80.7
19	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔	4	4.96

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	吡-1(2H)-酮；		
20	4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)呔吡-1(2H)-酮；	100	83.5
21	4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)呔吡-1(2H)-酮；	10	31.2
22	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.2	0.396
23	2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	3	3.57
24	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；	1	1.65
25	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	NT	4264
26	4-(二甲胺基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-	20	46.5

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；		
27	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；	NT	0.32
28	2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；	NT	5.03
29	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；	NT	82.6
30	2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；	NT	3480
31	2-(5-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	6	0.764
32	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮；	2	1.01

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
33	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吡-5(6*H*)-酮；	>100	240
34	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吡-5(6*H*)-酮；	4	1.97
35	6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；	1	1.15
36	6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6H)-酮；	0.4	0.356
37	(S)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；	3	1.88
38	(R)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；	0.5	0.464
39	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基噻唑-5-	40	13

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	基)異喹啉-1(2H)-酮；		
40	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-啶啶-5(6*H*)-酮；	0.8	0.802
41	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	2	2.98
42	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.9	1.69
43	2-(2-氯-5-甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.4	0.917
44	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.7	2.22
45	2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.3	1.41
46	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-	0.3	0.746

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；		
47	2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.7	1.21
48	外消旋-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮；	0.6	0.907
49	2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	2	1.09
50	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；	7	2.75
51	2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.1	0.267
52	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.1	0.265

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
53	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；	0.7	0.778
54	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；	0.4	0.433
55	外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；	0.5	1.2
56	(*S**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；	2	2.31
57	(*R**)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；	1	1.15
58	2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；	4	8.81
59	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-	5	2.23

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；		
60	2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	4	0.286
61	2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	2	0.617
62	2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	2	0.836
63	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	2	2.76
64	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	0.5	0.459
65	2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	20	1.65
66	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-	0.3	<0.169

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；		
67	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	0.9	0.605
68	2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	3	2.2
69	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	0.7	0.435
70	2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.4	0.24
71	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	10	2.02
72	2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	2	0.946

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
73	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.7	0.562
74	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	7	2.24
75	2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	1	0.58
76	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	4	1.5
77	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	3	1.86
78	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；	20	2.34
79	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲	10	17.1

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	苯基)異喹啉-1(2H)-酮；		
80	2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	0.3	0.273
81	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.3	0.226
82	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.09	0.249
83	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.2	0.444
84	2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	70	6.58
85	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	20	6.55
86	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-	3	1.19

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；		
87	2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.9	0.292
88	外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.9	0.52
89	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙基苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	2	1.21
90	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；	NT	20.7
91	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	30	6.05
92	2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	>100	14.8

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
93	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d_3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.6	0.463
94	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；	>100	566
95	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基苯基)異喹啉-1(2H)-酮；	1	0.772
96	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	9	6.14
97	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡咔-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	>100	>10000
98	2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	50	6.29
99	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異	7	6.1

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	丙基-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；		
100	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嗒吡-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；	>100	70.7
101	(S)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.4	1.19
102	(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.3	0.26
103	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.3	0.669
104	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；	>100	43.5
105	2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	0.2	0.528
106	2-(3-氯-2-甲氧吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲	10	4.88

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；		
107	2-環己基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	6	2.07
108	2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	6	3.07
109	2-環戊基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	9	5.37
110	2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	20	10.4
111	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R,2S)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.7	3.54
112	2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	30	35.3

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
113	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；	3	2.1
114	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1*S*,2*R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；	3	11.6
115	2-(環丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	80	50.9
116	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	20	30.7
117	2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	0.3	0.418
118	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；	10	14.8
119	外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-	10	10.1

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	甲氧基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；		
120	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；	1	1.68
121	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；	4	7.41
122	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(戊-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；	10	13.4
123	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；	9	16.8
124	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；	0.9	1.36
125	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；	6	15.5
126	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-	1	1.32

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；		
127	外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；	>100	181
128	2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	7	19
129	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；	50	29.2
130	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-㗁啶-5(6*H*)-酮；	0.9	0.885
131	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；	50	33.7
132	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；	4	3.72

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
133	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗪啶-5(6*H*)-酮；	2	NT
134	2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	8	NT
135	2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；	50	6.93
136	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；	8	4.79
137	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；	8	8.08
138	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；	>100	80.4
139	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-5-甲基吡啶-4-	>100	35.4

實例#	化合物名稱	MOLM-13 IC_{50} (nM)	hDHODH IC_{50} (nM)
	基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；		
140	6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮；	1	1.13
141	6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-3-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；及	>100	10.5
142	2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰-D_3-甲苯基)-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮。	0.4	0.623

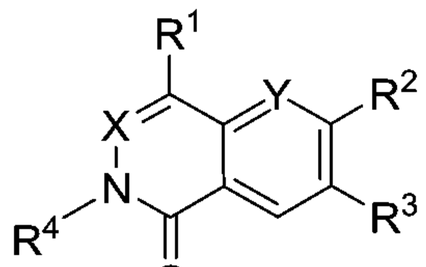
NT 意指未測試。

【0507】　本發明之一額外實施例係選自上表3所示之該等化合物的化合物，其根據DHODH酶檢定具有0.7或更小之IC_{50} (nM)值，及/或根據MOLM-13細胞檢定具有0.6或更小之IC_{50} (nM)值；以及可選地，其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、及立體異構物中之一或多者。本發明之一額外實施例係選自上表3所示之該等化合物的化合物，其根據DHODH酶檢定具有0.5或更小之IC_{50} (nM)值，及/或根據MOLM-13細胞檢定具有0.4或更小之IC_{50} (nM)值；以及可選地，其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、及立體異構物中之一或多者。

本發明之繪示實施例

【0508】　可參照以下提供之實施例進一步理解本發明。

【0509】　實施例#1：一種化合物，其具有式(I)之結構：



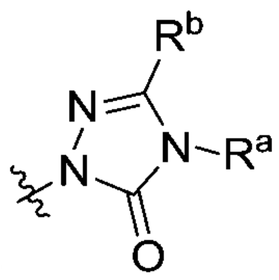
(I)

其中

X 係 CH 或 N；

Y 係 CH 或 N；

R^1 係選自由下列所組成之群組：C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的一個取代基取代之 C_{1-6} 烷基：OH、及 OCH_3；C_{2-6} 烯基；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的一個取代基取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；C_{2-6} 鹵烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6} 環烷基；經一個 C_{1-6} 烷基取代基取代之 C_{3-6} 環烷基；及苯基；

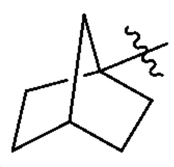
R^2 係  ；其中

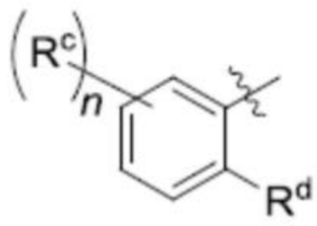
R^a 係選自由下列所組成之群組：C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、及 C_{3-6} 環烷基；

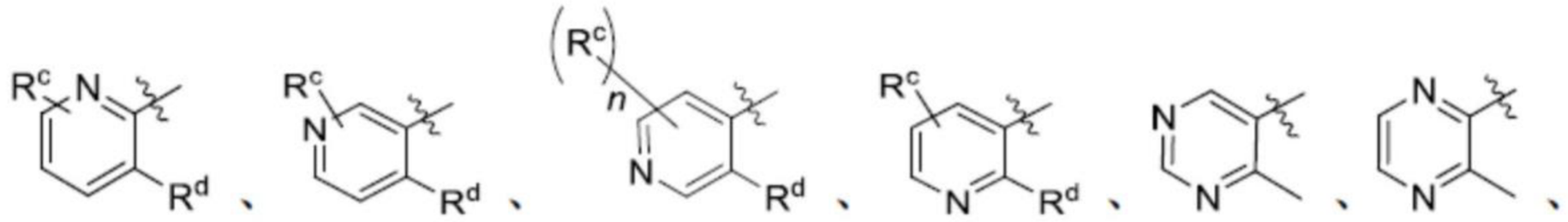
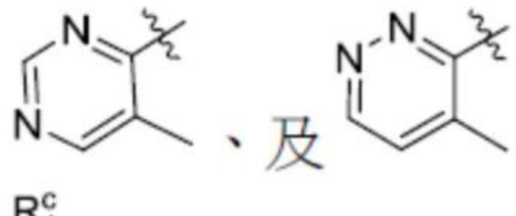
R^b 係 C_{1-6} 烷基或經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、鹵基、CN、OC_{1-6} 烷基、OC_{1-6} 鹵烷基、及 OC_{3-6} 環烷基；

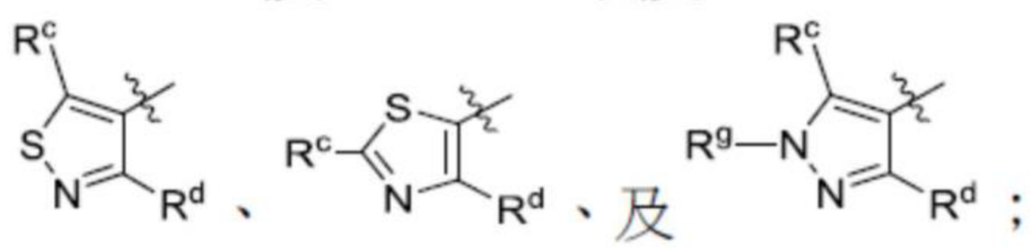
R^3 係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及 OCH_3；

R^4 係選自由下列所組成之群組：

(a)　C_{1-6} 烷基；經一或二個 OCH_3 取代之 C_{1-6} 烷基；C_{3-6} 環烷基；經 CH_3 或 OCH_3 取代之 C_{3-6} 環烷基；CH_2-C_{3-6} 環烷基；及  ；

(b)  ；

(c)  、及  ；以及

(d)  ；

其中

各 R^c 係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；及 OC_{1-6}烷基；

R^d 係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}鹵烷基：OH、及 OCH_3；CN；及 OC_{1-6}烷基；

R^g 係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；及

n 係 1 或 2；

或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物。

【0510】　實施例#2：如以上實施例#1所述之化合物，其中X係CH；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

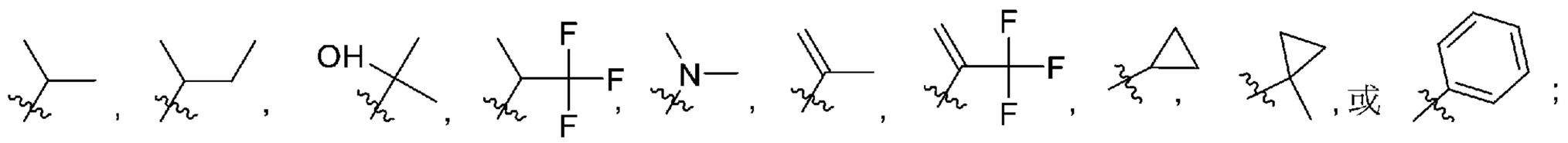
【0511】　實施例#3：如以上實施例#1所述之化合物，其中X係N；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0512】　實施例#4：如以上實施例#1至實施例#3所述之化合物，其中Y係N；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0513】　實施例#5：如以上實施例#1至實施例#3所述之化合物，其中Y係CH；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

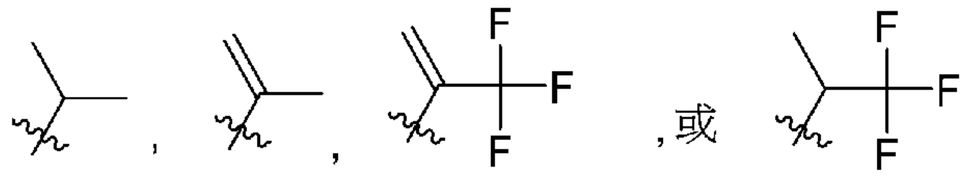
【0514】　實施例#6：如以上實施例#1至實施例#5中任一者所述之化合物，其中R^1係C_{1-4}烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-4}烷基；C_{2-4}烯基；C_{1-4}鹵烷基；經OH、或OCH_3取代之C_{1-4}鹵烷基；C_{2-4}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；環丙基；經C_{1-4}烷基取代之環丙基；或苯基；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0515】　實施例#7：如以上實施例#1至實施例#5中任一者所述之化合物，其中R^1係CH_3、CH_2CH_3、

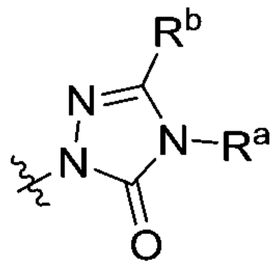


或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0516】　實施例#8：如以上實施例#1至實施例#5中任一者所述之化合物，其中R^1係



；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

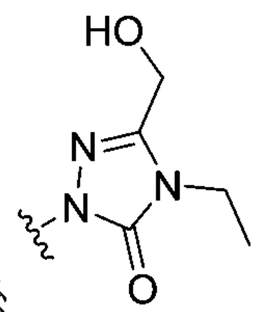
【0517】　實施例#9：如以上實施例#1至實施例#8中任一者所述之化合物，其中R^2係  ；

其中

R^b係經 OH、鹵基、CN、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}鹵烷基、或 OC_{3-6}環烷基取代之 C_{1-4}烷基；及

R^a係 C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或 C_{3-6}環烷基；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0518】　實施例#10：如以上實施例#1至實施例#8中任一者所述之化合物，其中R^2係  ；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

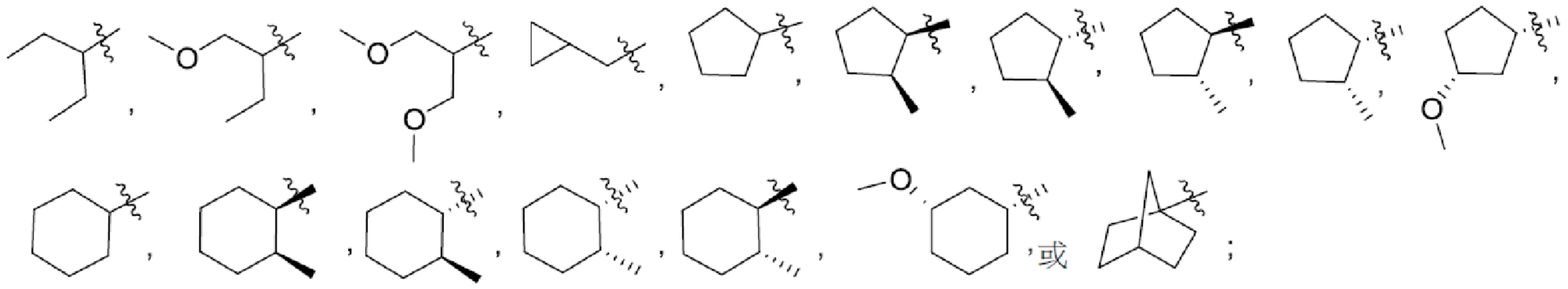
【0519】　實施例#11：如以上實施例#1至實施例#10中任一者所述之化合物，其中R^3係H；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0520】　實施例#12：如以上實施例#1至實施例#10中任一者所述之化合物，其中R^3係F；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0521】　實施例#13：如以上實施例#1至實施例#10中任一者所述之化合物，其中R^3係CH_3；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

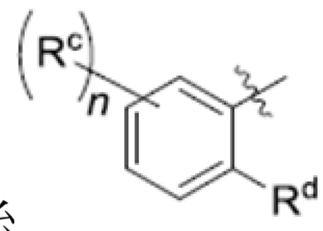
【0522】　實施例#14：如以上實施例#1至實施例#10中任一者所述之化合物，其中R^3係OCH_3；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0523】　實施例#15：如以上實施例#1至實施例#14中任一者所述之化合物，其中R^4係



或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0524】　實施例#16：如實施例#1至實施例#14中任一者所述之化合物，



其中R4係 ；

其中

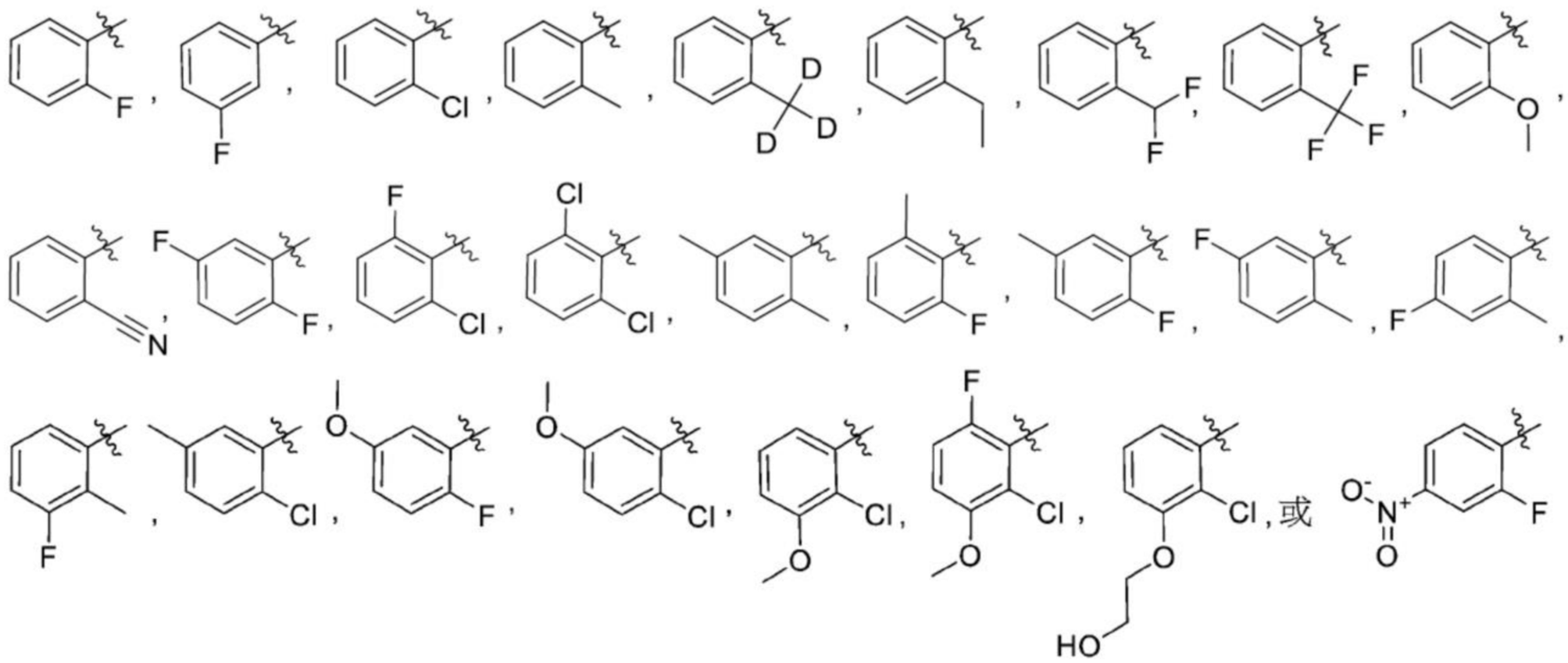
各R^c係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、NO_2、$O\text{-}CH_2CH_2OH$、及OC_{1-4}烷基；

R^d係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、C_{1-4}烷基、CN、及OC_{1-6}烷基；及

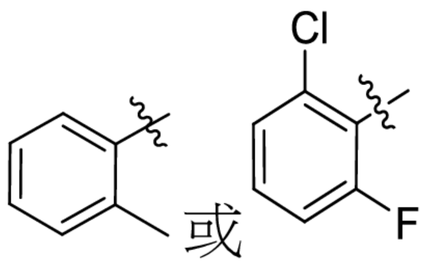
*n*係1或2；

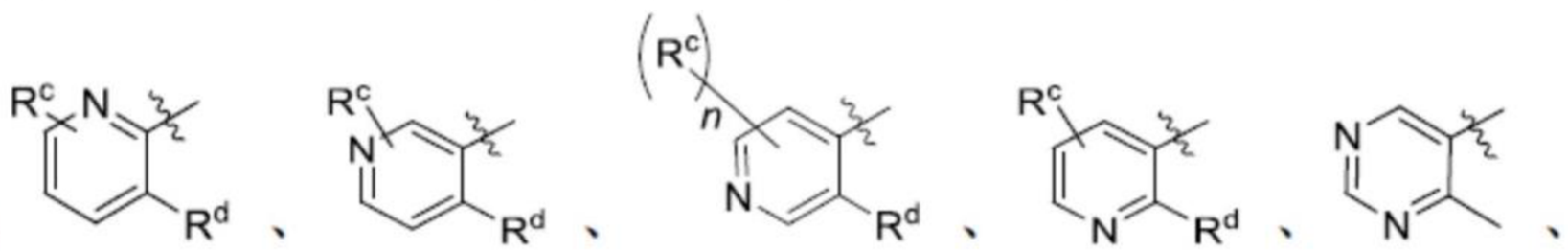
或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0525】　實施例#17：如以上實施例#1至實施例#14中任一者所述之化合物，其中R^4係



、或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0526】　實施例#18：如以上實施例#1至實施例#14中任一者所述之化合物，其中R^4係  或、或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0527】　實施例#19：如以上實施例#1至實施例#14中任一者所述之化合物，其中R^4係  ；

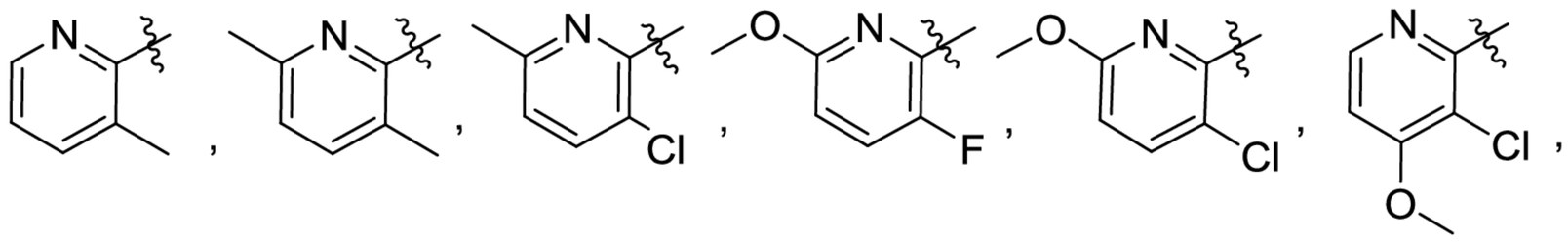
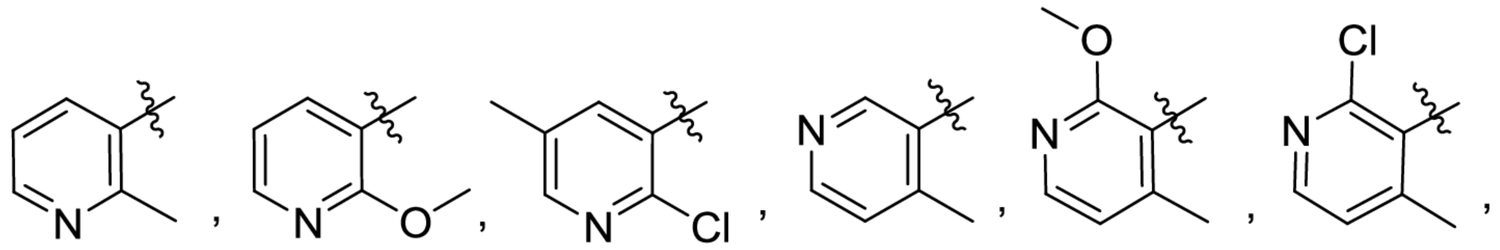
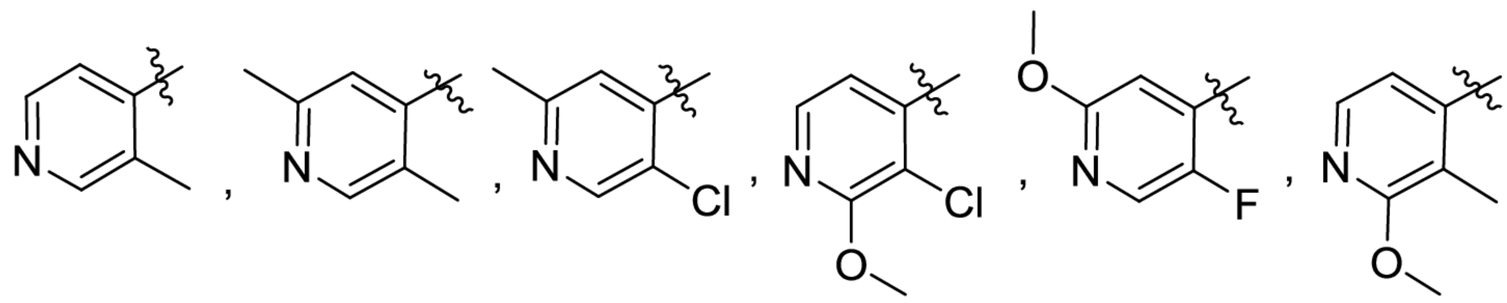
其中

各 R^c 係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、及 OH；

R^d 係選自由下列所組成之群組：鹵基、C_{1-4}烷基、及 OC_{1-4}烷基；及

n 係 1 或 2；

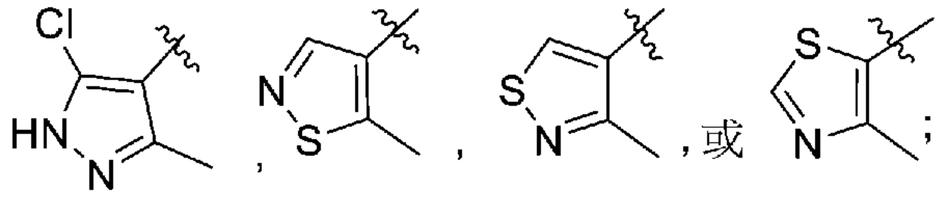
或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【0528】　實施例#20：如以上實施例#1至實施例#14中任一者所述之化合物，其中R^4係  、  、  、

R^g係 H；

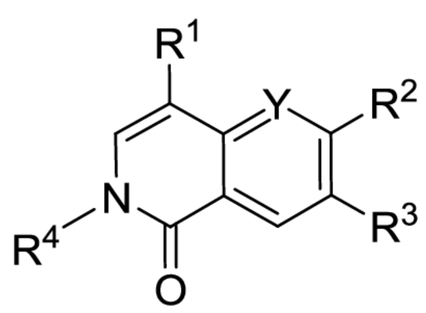
或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【0531】　實施例#23：如以上實施例#1至實施例#14中任一者所述之化合物，其中R^4係：



或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【0532】　實施例#24：如以上實施例#1所述之化合物，其具有式(IA)之結構：



(IA)

其中

Y 係 CH 或 N；

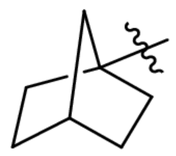
R^1係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基；經 OH、或 OCH_3取代之 C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵烷基；經 OH、或 OCH_3取代之 C_{1-6}鹵烷基；C_{2-6}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經 C_{1-6}烷基取代之 C_{3-6}環烷基；及苯基；

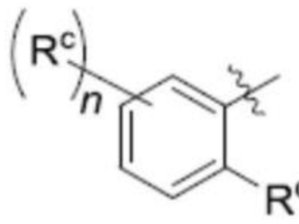
R^2係

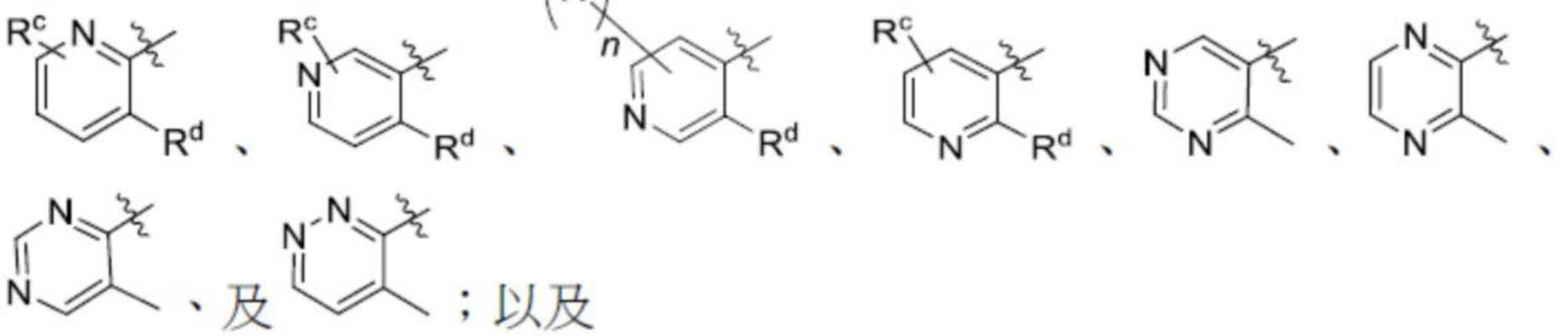
；

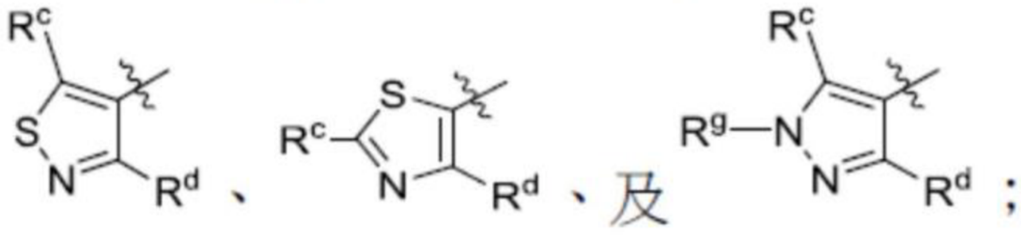
R^3係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及 OCH_3；

R^4係選自由下列所組成之群組：

(a) C_{1-6}烷基；經一或二個 OCH_3 取代之 C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；經 CH_3 或 OCH_3 取代之 C_{3-6}環烷基；CH_2-C_{3-6}環烷基；及  ；

(b)  ；

(c)  ；以及

(d)  ；

其中

各 R^c 係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；及 OC_{1-6}烷基；

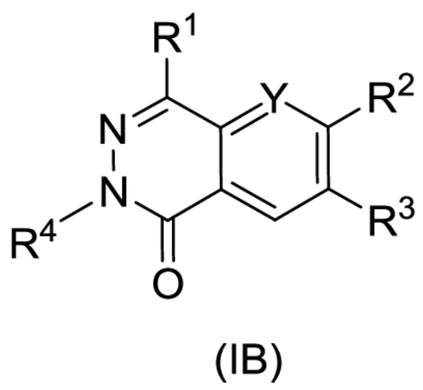
R^d 係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}鹵烷基：OH、及 OCH_3；CN；及 OC_{1-6}烷基；

R^g 係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；及

n 係 1 或 2；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【0533】　實施例#25：如以上實施例#1所述之化合物，其具有式(IB)之結構：

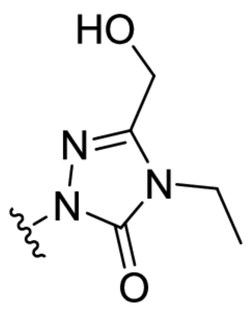


(IB)

其中

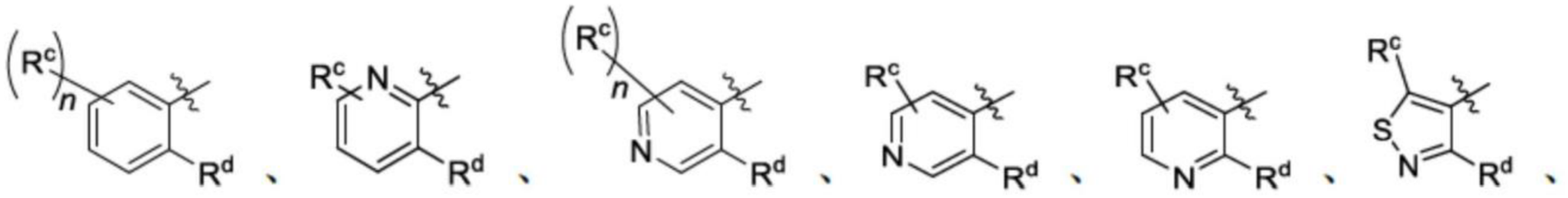
Y 係 CH 或 N；

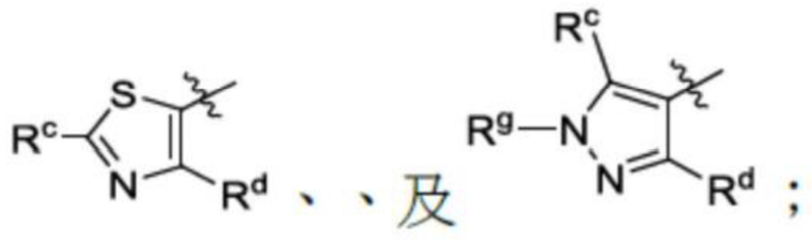
R^1 係選自由下列所組成之群組：C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、及 C_{2-6} 烯基；

R^2 係  ；

R^3 係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、及 OCH_3；

R^4 係選自由下列所組成之群組：





其中

R^c 係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；及 NO_2；

R^d 係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}鹵烷基：OH、及 OCH_3；CN；及 OC_{1-6}烷基；

R^g 係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；及

n 係 1；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【0534】　實施例#26：一種選自由化合物1至142所組成之群組的化合物（如表1所示）；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0535】　實施例#27：一種化合物，其係選自由下列所組成之群組：

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；及

2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0536】　實施例#28：一種醫藥組成物，其包含：(A)如實施例1至實施例27中任一者所述之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物；及(B)至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0537】　實施例#29A：一種醫藥組成物，其包含有效量之選自化合物1至化合物142之化合物（如表1所示）；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物；及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0538】　實施例#29B：一種醫藥組成物，其包含有效量之如以上實施例#27中所列之化合物；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物；及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0539】　實施例#30：一種治療患有或經診斷有疾病、病症、或醫療病況的對象之方法，其包含藉由向該對象投予有效量之至少一種如以上實施例#1至實施例#27中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物以抑制或改變該對象中之二氫乳清酸加氧酶活性。

【0540】　實施例#31：如以上實施例#30所述之方法，其中該病症、疾病、或醫療病況係選自由下列所組成之群組：發炎性病症及自體免疫病症。

【0541】　實施例#32：如以上實施例#30所述之方法，其中該病症、疾病、或醫療病況係癌症。

【0542】　實施例#33：如以上實施例#30所述之方法，其中該病症、疾病、或醫療病況係選自由下列所組成之群組：淋巴瘤、白血病、癌、及肉瘤。

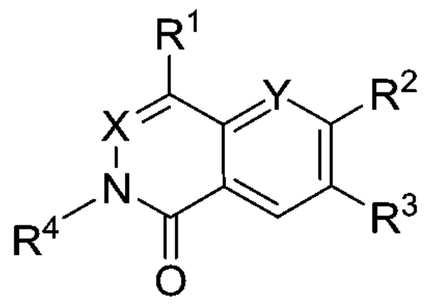
【0543】　實施例#34：如以上實施例#30所述之方法，其中該病症、疾病、或醫療病況係選自由下列所組成之群組：急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、（急性）T細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性淋巴球性白血病、急性單核球性白血病、急性前髓細胞性白血病、雙表型B骨髓單核球性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia)、慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia)、慢性骨髓單核球性白血病、大顆粒淋巴球性白血病、漿細胞白血病、以及會發展成急性骨髓性白血病之骨髓發育不良症候群。

【0544】　實施例#35：如以上實施例#30所述之方法，其中該病症、疾病、或醫療病況係急性骨髓性白血病。

【0545】　實施例#36A：如以上實施例#30至實施例#35中任一者所述之方法，其中該至少一種化合物係選自化合物1至化合物142（如表1所示）、或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0546】　實施例#36B：如以上實施例#30至實施例#35中任一者所述之方法，其中該至少一種化合物係選自以上實施例#27中所列者，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【0547】　本發明之實施例亦包括式(I)之化合物，



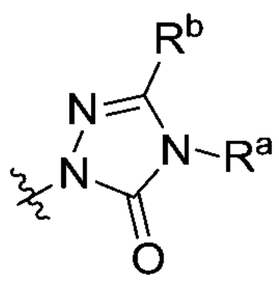
(I)

其中

X 係 CH；

Y 係 CH；

R^1 係選自由下列所組成之群組：$C_{1\text{-}6}$ 烷基；經 OH、或 OCH_3 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；$C_{2\text{-}6}$ 烯基；$C_{1\text{-}6}$ 鹵烷基；經 OH、或 OCH_3 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 鹵烷基；$C_{2\text{-}6}$ 鹵烯基；$N(CH_3)_2$；$C_{3\text{-}6}$ 環烷基；經 $C_{1\text{-}6}$ 烷基取代之 $C_{3\text{-}6}$ 環烷基；及苯基；

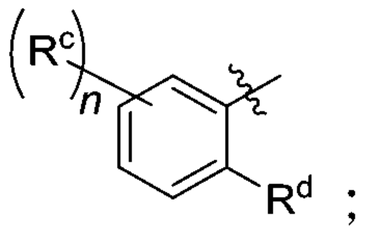
R^2 係  ；其中

R^a 係選自由下列所組成之群組：$C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{1\text{-}6}$ 鹵烷基、及 $C_{3\text{-}6}$ 環烷基；

R^b 係 $C_{1\text{-}6}$ 烷基或經選自由下列所組成之群組的成員取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基：OH、鹵基、CN、$OC_{1\text{-}6}$ 烷基、$OC_{1\text{-}6}$ 鹵烷基、及 $OC_{3\text{-}6}$ 環烷基；

R^3 係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及 OCH_3；

R^4 係



；

其中

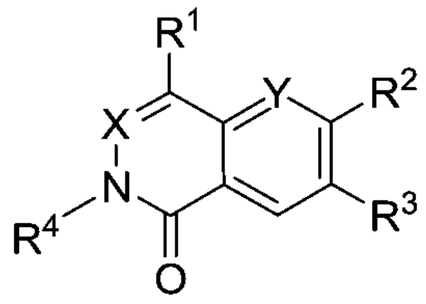
各 R^c 係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH、及 OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；及 OC_{1-6}烷基；

R^d 係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6}鹵烷基：OH、及 OCH_3；CN；及 OC_{1-6}烷基；及

n 係 1 或 2；

或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物。

【0548】　本發明之實施例亦包括式(I)之化合物，



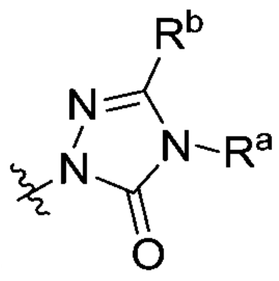
(I)

其中

X 係 CH；

Y 係 CH；

R^1 係 C_{1-6}烷基；

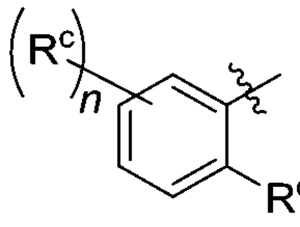
R^2 係  ；其中

R^a係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、及C_{3-6}環烷基；

R^b係C_{1-6}烷基或經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、鹵基、CN、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}鹵烷基、及OC_{3-6}環烷基；

R^3係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及OCH_3；

R^4係



；

其中

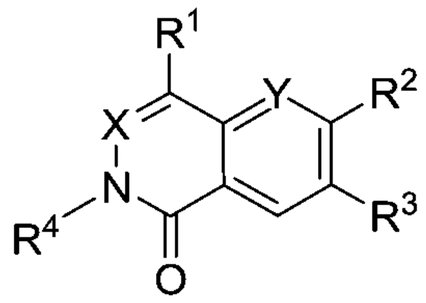
R^c係H；

R^d係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH、及OCH_3；CN；及OC_{1-6}烷基；及

n係1；

或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物。

【0549】　本發明之實施例亦包括式(I)之化合物，



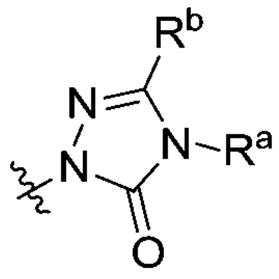
(I)

其中

X係CH；

Y係CH；

R^1係C_{1-6}烷基；



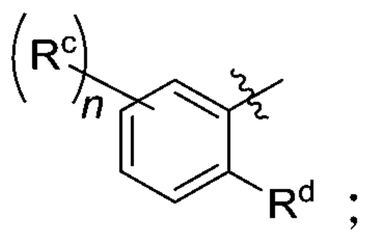
R^2係　　；其中

R^a係C_{1-6}烷基；

R^b係C_{1-6}烷基或經OH取代之C_{1-6}烷基；

R^3係鹵基；

R^4係



；

其中

R^c係H；

R^d係C_{1-6}烷基；及

*n*係1；

或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物。

【0550】　本發明之一額外實施例係式(I)之化合物（其中X係CH）；且其中Y係CH。

【0551】　根據一實施例，式(I)之化合物之上述實施例中之任一者可係游離鹼形式。根據另一實施例，式(I)之化合物之上述實施例中之任一者可係其醫藥上可接受的鹽。

【0552】　在一額外實施例中，本發明係關於如在製備實例中所定義之式(I)之子群。

【0553】　在一額外實施例中，式(I)之化合物係選自由下列所組成之群組：例示性化合物之任一者、其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、及立體異構物。

【0554】　在一額外實施例中，式(I)之化合物係選自由呈游離鹼形式之例示性化合物之任一者所組成之群組。

【0555】　上述實施例的所有可能組合被認為係在本發明之範疇內。

【0556】　此外，本發明關於一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，其用於作為藥劑。

【0557】　此外，本發明關於一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，其用於治療或預防疾病、病症、或醫療病況，其中對於抑制DHODH有優勢，尤其是本文所列之任何疾病、病症、或醫療病況。

【0558】　此外，本發明關於一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，其用於治療或預防癌症，尤其是如本文所列之任何類型的癌症。

【0559】　此外，本發明關於式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，其用於治療或預防免疫疾病，尤其是如本文所列之任何類型的免疫疾病。

【0560】　此外，本發明關於一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，其用於治療或預防本文提及之疾病的任一者。

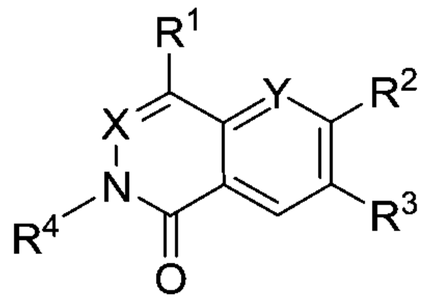
【0561】　此外，本發明關於式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，其用於治療或預防本文提及之疾病的任一者。

【0562】　此外，本發明關於一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，用於製造用於治療或預防本文提及之疾病、病症、或醫療病況中之任一者的藥劑。

【0563】　此外，本發明關於一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物，其用於製造用於治療本文提及之疾病、病症、或醫療病況中之任一者的藥劑。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種化合物，其具有式(I)結構：



(I)

其中

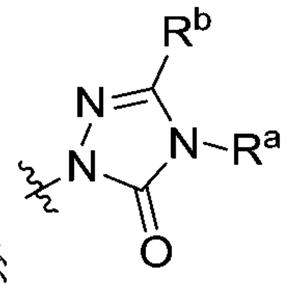
X 係 CH 或 N；

Y 係 CH 或 N；

R^1 係選自由下列所組成之群組：$C_{1\text{-}6}$ 烷基；經 OH 或 OCH_3 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

$C_{2\text{-}6}$ 烯基；$C_{1\text{-}6}$ 鹵烷基；經 OH 或 OCH_3 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 鹵烷基；$C_{2\text{-}6}$ 鹵烯基；

$N(CH_3)_2$；$C_{3\text{-}6}$ 環烷基；經 $C_{1\text{-}6}$ 烷基取代之 $C_{3\text{-}6}$ 環烷基；及苯基；

R^2 係  ；其中

R^a 係選自由下列所組成之群組：$C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{1\text{-}6}$ 鹵烷基、及 $C_{3\text{-}6}$ 環烷基；

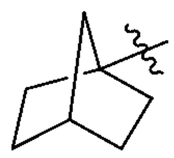
R^b 係 $C_{1\text{-}6}$ 烷基或經選自由下列所組成之群組的成員取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基：OH、

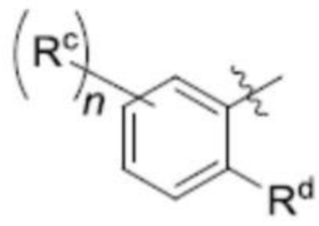
鹵基、CN、$OC_{1\text{-}6}$ 烷基、$OC_{1\text{-}6}$ 鹵烷基、及 $OC_{3\text{-}6}$ 環烷基；

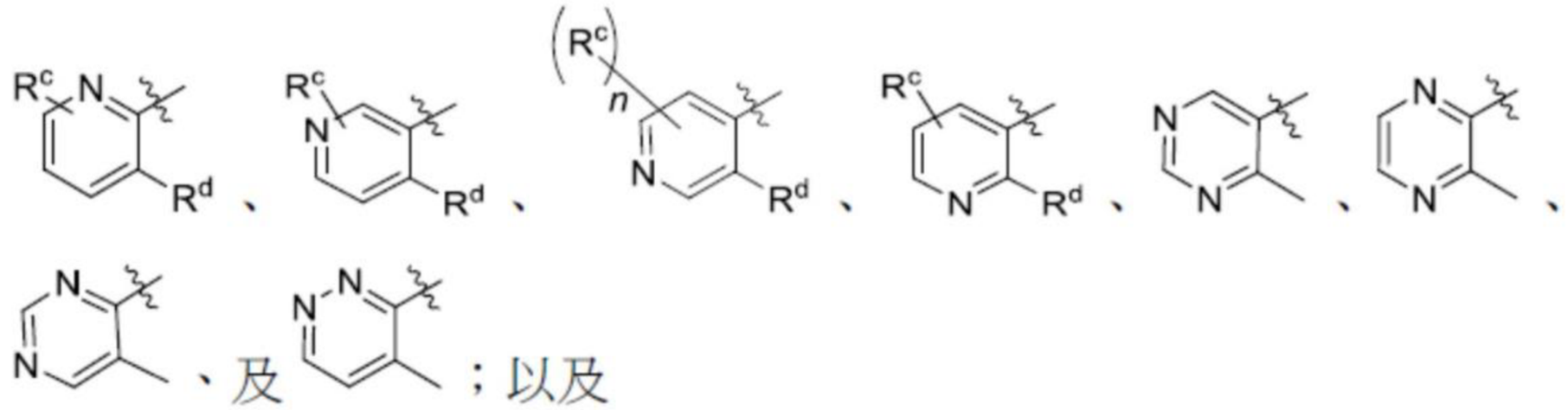
R^3 係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及 OCH_3；

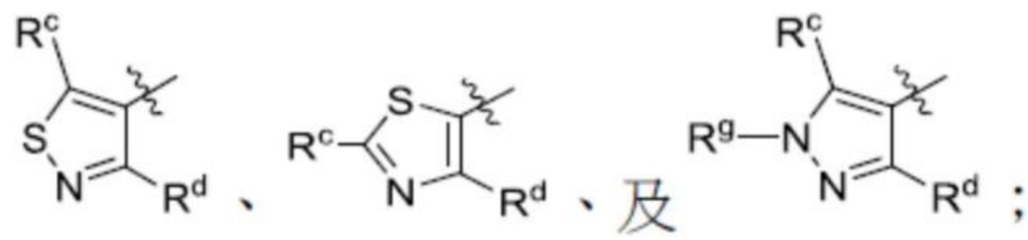
R^4 係選自由下列所組成之群組：

(e)　$C_{1\text{-}6}$ 烷基；經一或二個 OCH_3 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；$C_{3\text{-}6}$ 環烷基；經 CH_3 或

OCH_3 取代之 $C_{3\text{-}6}$ 環烷基；CH_2-$C_{3\text{-}6}$ 環烷基；及  ；

(f)  ；

(g)  、及 ；以及

(h)  ；

其中

各 R^c 係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH 及 OCH_3；NO_2；OH；$O\text{-}CH_2CH_2OH$；及 OC_{1-6} 烷基；

R^d 係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH 及 OCH_3；CN；及 OC_{1-6} 烷基；

R^g 係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH 及 OCH_3；及

n 係 1 或 2；

或其醫藥上可接受的鹽、同位素、N-氧化物、溶劑合物、或立體異構物。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物，其中X係CH；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

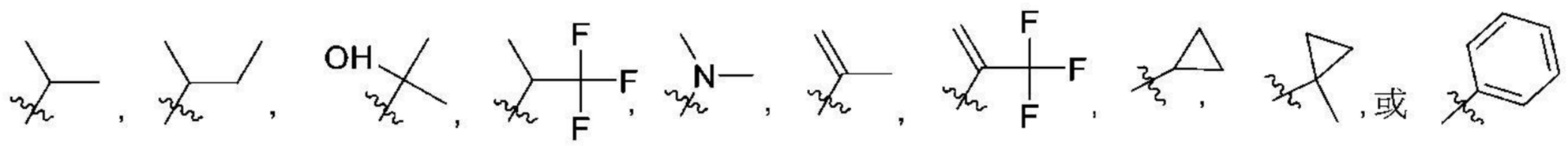
【請求項3】 如請求項1所述之化合物，其中X係N；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之化合物，其中Y係N；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項5】 如請求項1至3中任一項所述之化合物，其中Y係CH；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述之化合物，其中R^1係C_{1-4}烷基；經OH或OCH_3取代之C_{1-4}烷基；C_{2-4}烯基；C_{1-4}鹵烷基；經OH或OCH_3取代之C_{1-4}鹵烷基；C_{2-4}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；環丙基；經C_{1-4}烷基取代之環丙基；或苯基；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項7】 如請求項1至5中任一項所述之化合物，其中R^1係CH_3、CH_2CH_3、

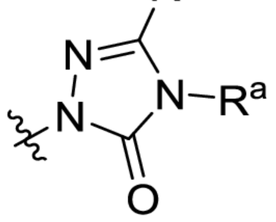


；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、互變異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項8】 如請求項1至5中任一項所述之化合物，其中R^1係



；；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

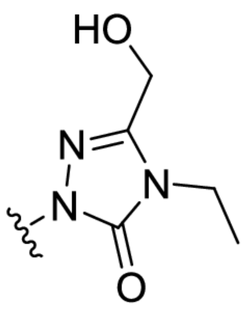
【請求項9】 如請求項1至8中任一項所述之化合物，其中R^2係  ；

其中

R^b係經 OH、鹵基、CN、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}鹵烷基、或 OC_{3-6}環烷基取代之 C_{1-4}烷基；及

R^a係 C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、或 C_{3-6}環烷基；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【請求項10】如請求項1至8中任一項所述之化合物，其中R^2係  ；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

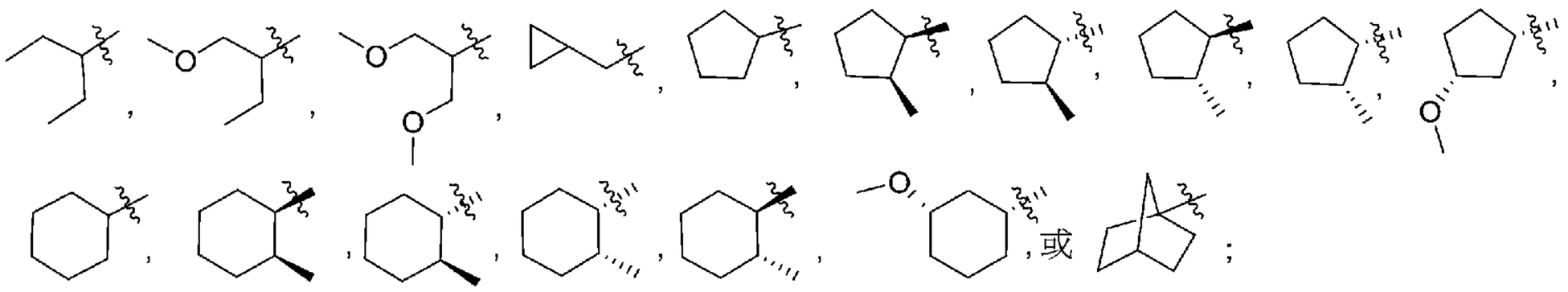
【請求項11】如請求項1至10中任一項所述之化合物，其中R^3係H；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項12】如請求項1至10中任一項所述之化合物，其中R^3係F；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項13】如請求項1至10中任一項所述之化合物，其中R^3係CH_3；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

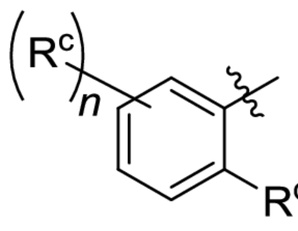
【請求項14】如請求項1至10中任一項所述之化合物，其中R^3係OCH_3；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項15】如請求項1至14中任一項所述之化合物，其中R^4係



或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項16】如請求項1至14中任一項所述之化合物，其中R^4係



其中

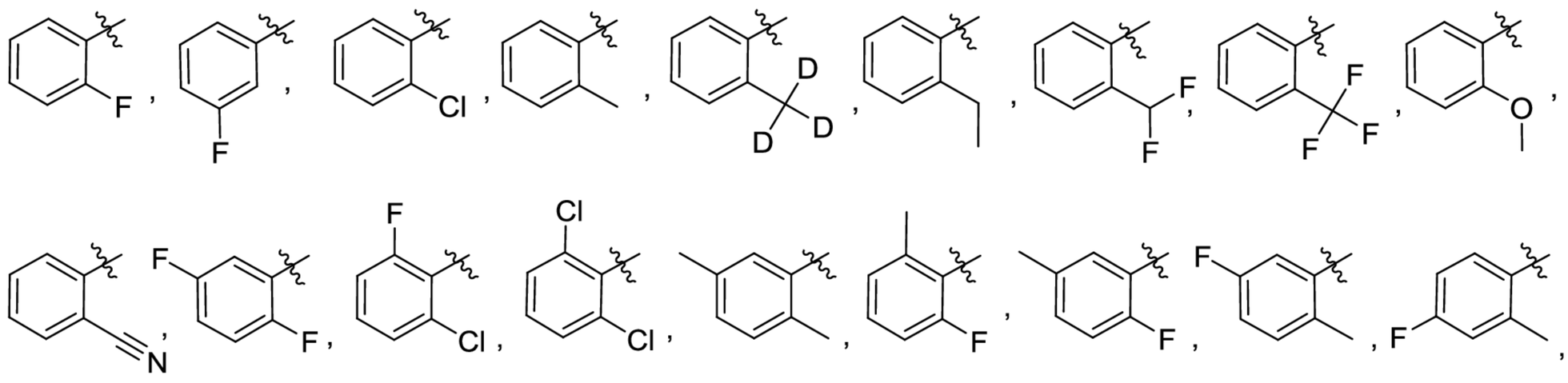
各 R^c 係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、NO_2、$O\text{-}CH_2CH_2OH$、及 OC_{1-4}烷基；

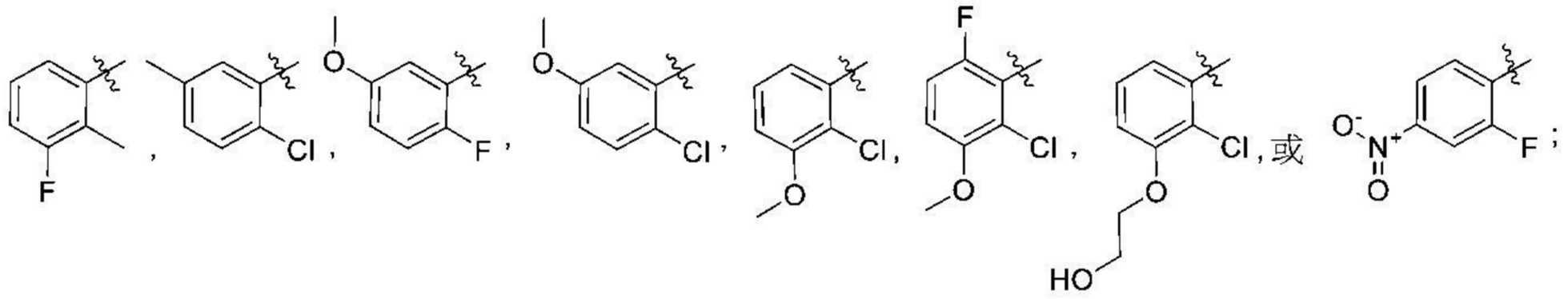
R^d 係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、C_{1-4}烷基、CN、及 OC_{1-6}烷基；及

n 係 1 或 2；

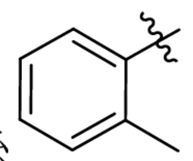
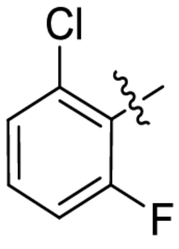
或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

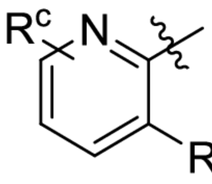
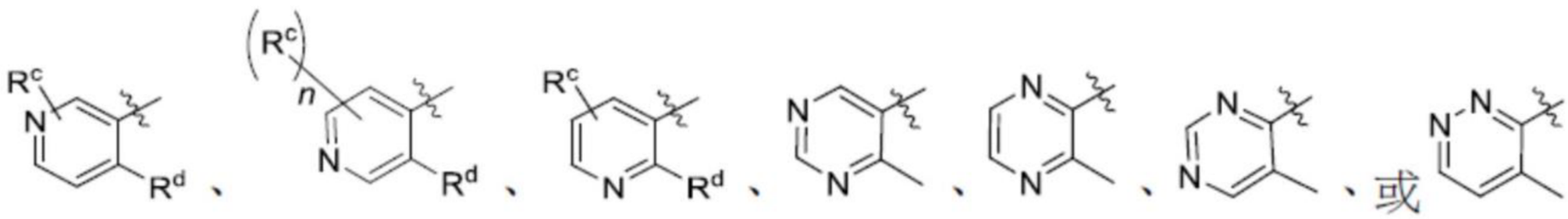
【請求項17】如請求項1至14中任一項所述之化合物，其中R^4係





；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項18】如請求項1至14中任一項所述之化合物，其中R^4係  或  ；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項19】如請求項1至14中任一項所述之化合物，其中R^4係  、  ；其中

其中

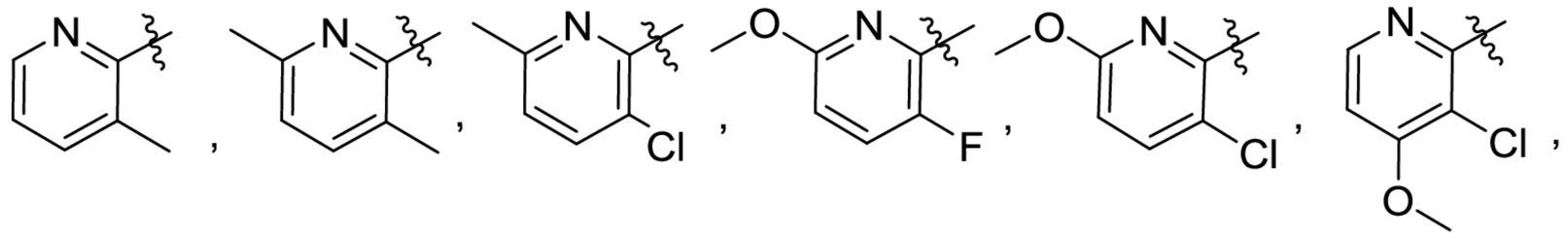
各 R^c 係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、OC_{1-4}烷基、及 OH；

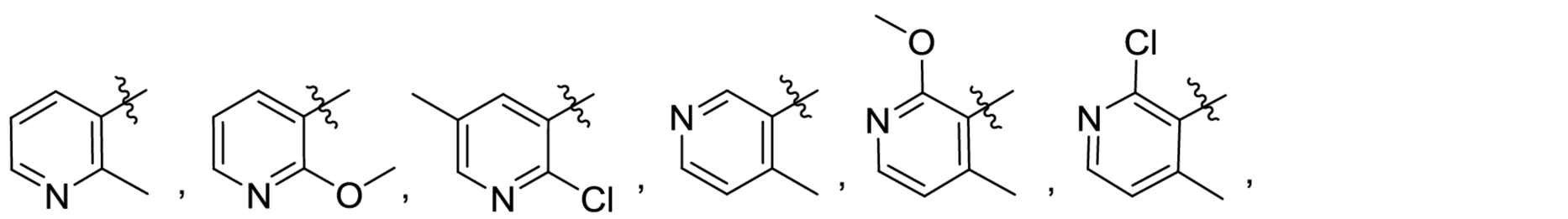
R^d 係選自由下列所組成之群組：鹵基、C_{1-4}烷基、及 OC_{1-4}烷基；及

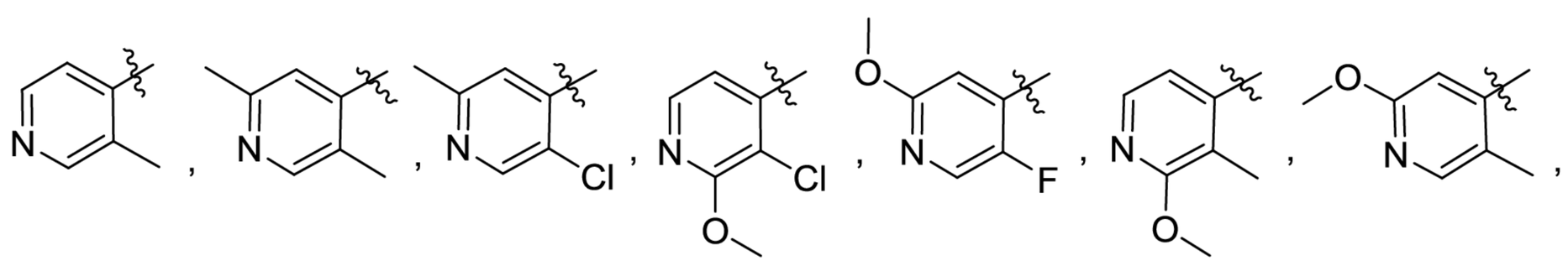
n 係 1 或 2；

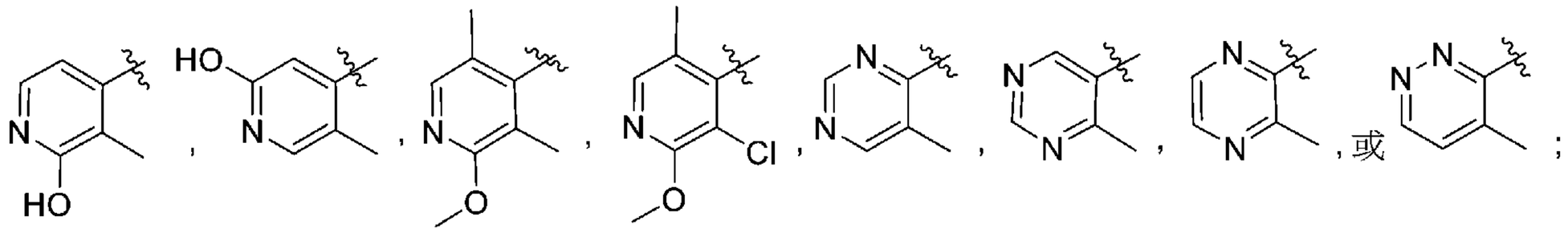
或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【請求項20】如請求項1至14中任一項所述之化合物，其中R^4係

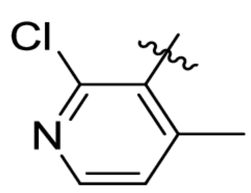


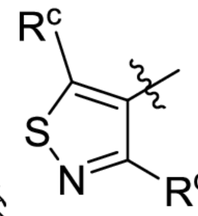


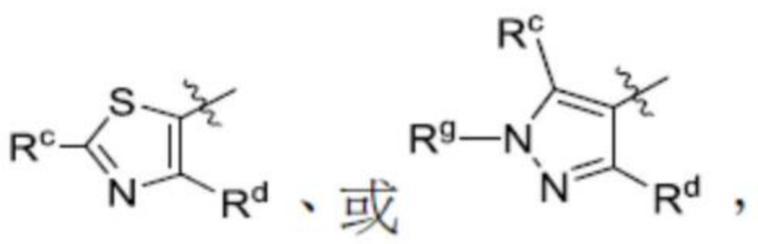




或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項21】如請求項1至14中任一項所述之化合物，其中R^4係  ；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項22】如請求項1至14中任一項所述之化合物，其中R^4係  、



其中

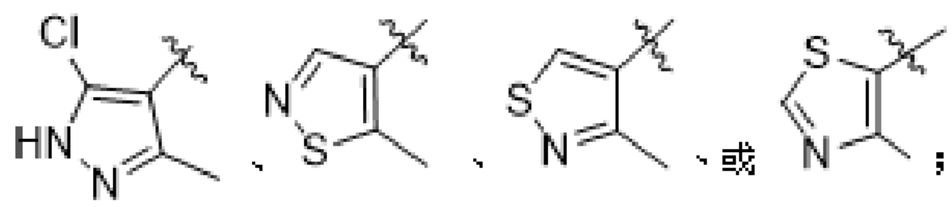
R^c係 H 或鹵基；

R^d係 C_{1-4}烷基；及

R^g係 H；

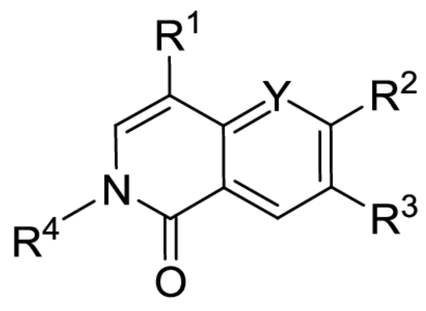
或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【請求項23】如請求項1至14中任一項所述之化合物，其中R^4係：



或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【請求項24】如請求項1所述之化合物，其具有式(IA)之結構：

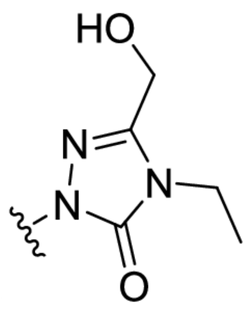


(IA)

其中

Y 係 CH 或 N；

R^1係選自由下列所組成之群組：C_{1-6}烷基；經 OH 或 OCH_3取代之 C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{1-6}鹵烷基；經 OH 或 OCH_3取代之 C_{1-6}鹵烷基；C_{2-6}鹵烯基；$N(CH_3)_2$；C_{3-6}環烷基；經 C_{1-6}烷基取代之 C_{3-6}環烷基；及苯基；

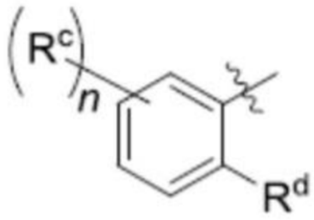
R^2係 

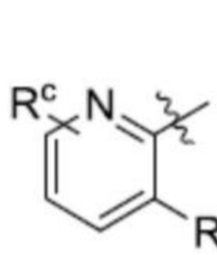
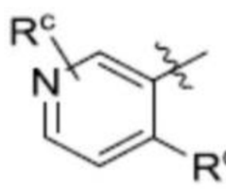
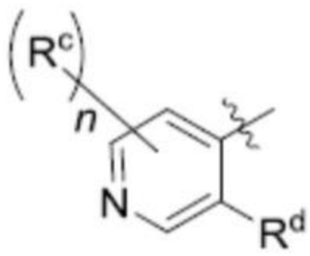
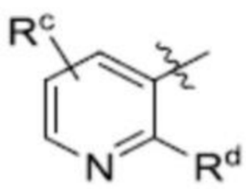
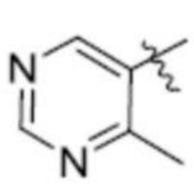
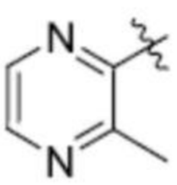
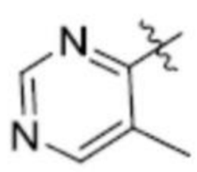
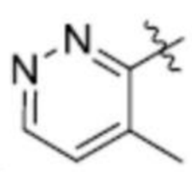
；

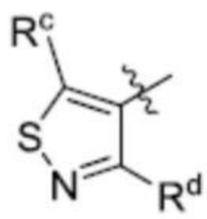
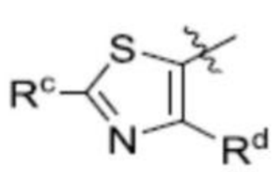
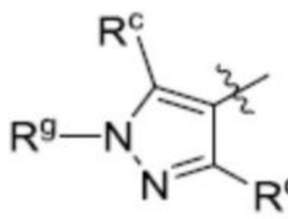
R^3 係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、及 OCH_3；

R^4 係選自由下列所組成之群組：

(e) C_{1-6} 烷基；經一或二個 OCH_3 取代之 C_{1-6} 烷基；C_{3-6} 環烷基；經 CH_3 或 OCH_3 取代之 C_{3-6} 環烷基；CH_2-C_{3-6} 環烷基；及  ；

(f)  ；

(g)  、  、  、  、  、  、  、及  ；以及

(h)  、  、及  ；

其中

各 R^c 係獨立地選自由下列所組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH 及 OCH_3；NO_2；OH；O-CH_2CH_2OH；及 OC_{1-6} 烷基；

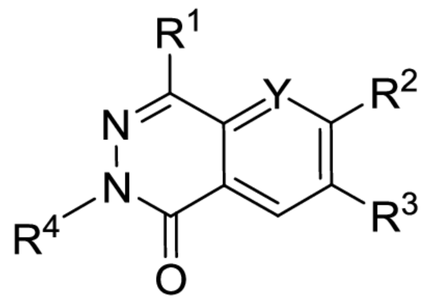
R^d 係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH 及 OCH_3；CN；及 OC_{1-6} 烷基；

R^g 係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6} 烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及 OCF_3；C_{1-6} 鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之 C_{1-6} 鹵烷基：OH 及 OCH_3；及

n 係 1 或 2；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【請求項25】如請求項1所述之化合物，其具有式(IB)之結構：

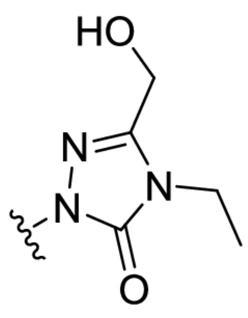


(IB)

其中

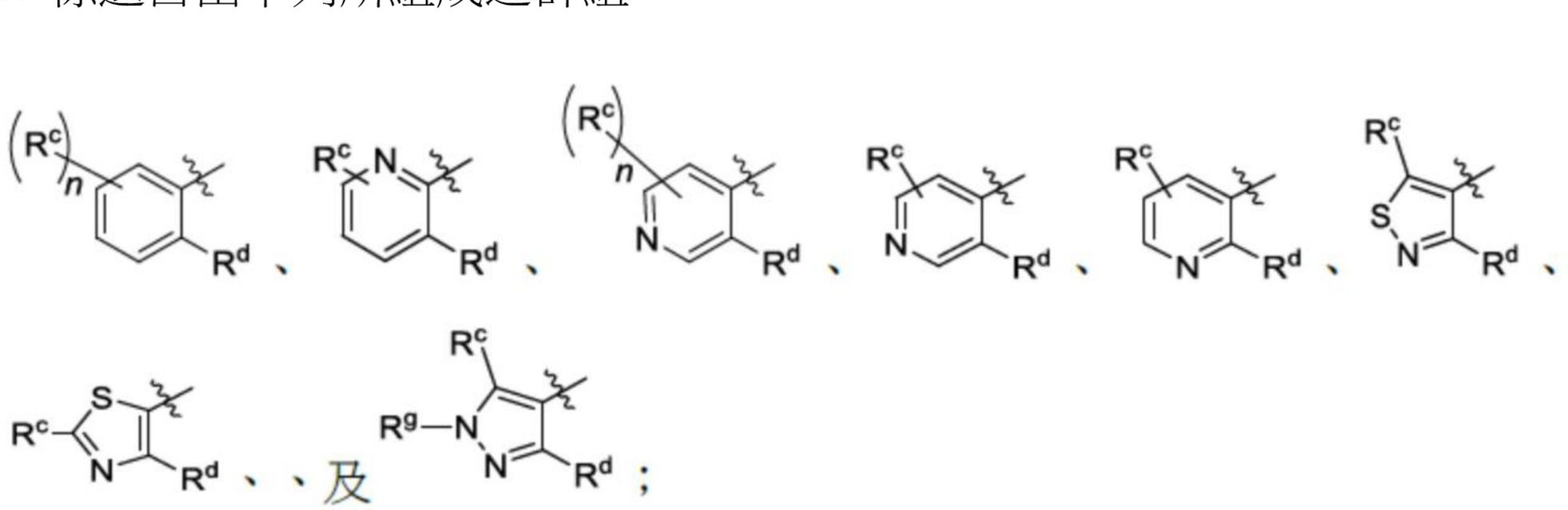
Y 係 CH 或 N；

R^1 係選自由下列所組成之群組：C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、及 C_{2-6} 烯基；

R^2 係  ；

R^3 係選自由下列所組成之群組：H、鹵基、及 OCH_3；

R^4 係選自由下列所組成之群組：



其中

R^c係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH及OCH_3；及NO_2；

R^d係選自由下列組成之群組：H；鹵基；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH及OCH_3；CN；及OC_{1-6}烷基；

R^g係選自由下列組成之群組：H；C_{1-6}烷基；經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}烷基：OH、OCH_3、SCH_3、及OCF_3；C_{1-6}鹵烷基；及經選自由下列所組成之群組的成員取代之C_{1-6}鹵烷基：OH及OCH_3；及

*n*係1；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物。

【請求項26】一種化合物，其係選自由以下所組成之群組：

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苄腈；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氟-4-硝苯基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啩-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔啩-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啩-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)呔啩-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)呔啩-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

4-(二甲胺基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗦啶-5(6H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒呻-5(6H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒呻-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-嗦啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

(S)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

(R)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基噻唑-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

(S*)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

(R*)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙基苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啡-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-嗪啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嗒啡-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(S)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環己基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環戊基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R,2S)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S,2R)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(環丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(戊-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-嗦啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗦啶-5(6H)-酮；

2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-5-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-嗪啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-3-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；及

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰-D_3-甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6H)-酮；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【請求項27】一種化合物，其係選自由以下所組成之群組：

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-嗦啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

®-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；及

2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。

【請求項28】一種醫藥組成物，其包含：(A)如請求項1至27中任一項所述之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物；及(B)至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項29】一種醫藥組成物，其包含有效量之選自由下列所組成之群組的化合物：

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苄腈；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氟-4-硝苯基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)呔啡-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

4-(二甲胺基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吡-5(6H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吡-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

(S)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

(R)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基噻唑-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

(S*)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

(R*)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙基苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡咔-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-嗪啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嗒咔-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(S)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環己基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環戊基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R,2S)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S,2R)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(環丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(戊-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-嗒啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗒啶-5(6H)-酮；

2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-5-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-嗒啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-3-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；及

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰-D_3-甲苯基)-1,6-嗪啶-5(6H)-酮；

或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物；及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項30】一種治療患有或經診斷有疾病、病症或醫療病況的對象之方法，其包含藉由向該對象投予有效量之至少一種如請求項1至27中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或N-氧化物以抑制或改變該對象中之二氫乳清酸加氧酶活性。

【請求項31】如請求項30所述之方法，其中該病症、疾病或醫療病況係選自由下列所組成之群組：發炎性病症及自體免疫病症。

【請求項32】如請求項30所述之方法，其中該病症、疾病或醫療病況係癌症。

【請求項33】如請求項30所述之方法，其中該病症、疾病或醫療病況係選自由下列所組成之群組：淋巴瘤、白血病、癌、及肉瘤。

【請求項34】如請求項30所述之方法，其中該病症、疾病或醫療病況係選自由下列所組成之群組：急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、（急性）T細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性淋巴球性白血病、急性單核球性白血病、急性前髓細胞性白血病、雙表型B骨髓單核球性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia)、慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia)、慢性骨髓單核球性白血病、大顆粒淋巴球

性白血病、漿細胞白血病、以及會發展成急性骨髓性白血病之骨髓發育不良症候群。

【請求項35】如請求項30所述之方法，其中該病症、疾病或醫療病況係急性骨髓性白血病。

【請求項36】如請求項30至35中任一項所述之方法，其中該至少一種化合物係：

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-4-環丙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-2(1H)-基)苄腈；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氟-4-硝苯基)-4-碘異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)呔啡-1(2H)-酮；

4-乙基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

4-(二甲胺基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(鄰甲苯基)-1,6-㗁啶-5(6H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吡-5(6H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)吡啶并[2,3-d]嗒吡-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-㗁啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-㗁啶-5(6H)-酮；

(S)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-㗁啶-5(6H)-酮；

(R)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(鄰甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-㗁啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基噻唑-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰甲苯基)-1,6-㗁啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-4-(二級丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(鄰甲苯基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基呔啡-1(2H)-酮；

外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

(S*)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

(R*)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)呔啡-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基環丙基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-(2-羥基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(鄰甲苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙基苯基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(甲基-d3)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡咔-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-異丙基-1,6-嗪啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基嗒咔-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(S)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

(R)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(鄰甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環己基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-環戊基-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R,2S)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S,2R)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(環丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(戊-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基環戊基)異喹啉-1(2H)-酮；

外消旋 6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-((順)-3-甲氧基環己基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-嗒啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(5-甲基異噻唑-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-嗒啶-5(6H)-酮；

2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-異丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-5-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；

6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-1,6-嗒啶-5(6H)-酮；

6-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羥基-3-甲基吡啶-4-基)-4-異丙基異喹啉-1(2H)-酮；及

2-(4-乙基-3-(羥基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-異丙基-6-(鄰-D_3-甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮；或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、立體異構物、同位素變體、或 N-氧化物。