(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113923988 B
(45)授权公告日 2024.12.13

(21)申请号 201980091236.1
(22)申请日 2019.12.11
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113923988 A
(43)申请公布日 2022.01.11
(30)优先权数据
62/778,471 2018.12.12 US
62/896,237 2019.09.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.04
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/065756 2019.12.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/123674 EN 2020.06.18
(73)专利权人 爱彼特生物制药公司
地址 加拿大不列颠哥伦比亚省
(72)发明人 A·G·科尔 范怡 S·库尔根 E·梅萨罗斯
(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 张全信
(51)Int.Cl.
C07D 217/24(2006.01)
A01N 47/30(2006.01)
C07C 275/28(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)
(56)对比文件
US 4623662 A,1986.11.18
US 6211373 B1,2001.04.03
审查员 孙家祺

权利要求书31页 说明书474页 附图1页

(54)发明名称

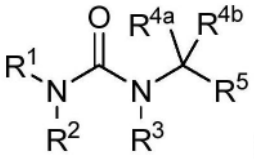
取代的芳甲基脲和杂芳甲基脲、其类似物和使用其的方法

(57)摘要

本发明包括可用于在患者中治疗或预防乙型肝炎病毒(HBV)感染的取代的芳甲基脲和杂芳甲基脲,以及包括其的组合物。

CN 113923988 B

1.一种式(I)的化合物,或其盐、立体异构体或同位素标记物,或其任何混合物:



(I),

其中在(I)中:

R^1选自任选地取代的苯基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的苄基、任选地取代的杂芳基和-(CH_2)(任选地取代的杂芳基);

其中R^1中的杂芳基选自吡啶基和吲哚基;

R^2是H;

R^3选自C_1-C_6烷基和C_3-C_8环烷基,

其中R^3中所述烷基或环烷基被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、卤素、

氰基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_8卤代环烷氧基、任选地取代的哌啶基、任选地取代的三唑基、任选地取代的吡啶基、任选地取代的嘧啶基、任选地取代的噻唑基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、任选地取代的1,3-二噁烷基、-C(=O)OR^6、-S(=O)$_2R^6$、

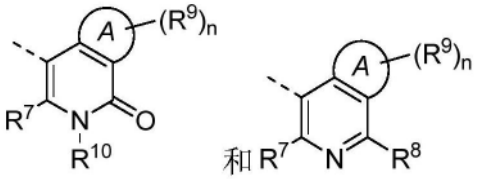
-S(=O)$_2$NR^6R^6、-N(R^6)S(=O)$_2R^6$、-N(R^6)C(=O)R^6、-C(=O)NR^6R^6和-NR^6R^6的至少一个取代基任选地取代;

R^{4a}选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基和苯基,

其中R^{4a}中所述烷基、环烷基或苯基被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、卤素、氰基、-OH、C_1-C_6烷氧基和任选地取代的苯基的至少一个取代基任选地取代;

R^{4b}是H;

R^5选自:



和

,

其中R^5中每个环A独立地选自苯、吡啶和吡嗪;

R^6的每次出现独立地选自H、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基和任选地取代的苯基;

R^7选自H和任选地取代的C_1-C_6烷基;

R^8选自卤素、-CN、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的三唑基、-SO_2(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)OH、-O(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-O(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-NH_2、-NH(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(任选地取代的C_1-C_6烷基)和-C(=O)N(任选地取代的C_1-C_6烷基)(任选地取代的C_1-C_6烷基);

R^9的每次出现独立地选自H、卤素和C_1-C_6烷氧基;

n的每次出现独立地为0、1、2、3或4;并且

R^{10}选自H和任选地取代的C_1-C_6烷基;

其中任选地取代的苯基或任选地取代的杂芳基的每次出现独立地被选自C_1-C_6烷基、

C_3-C_8环烷基、苯基、C_1-C_6羟烷基、(C_1-C_6烷氧基)-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、-CN、-OR^b、-$N(R^b)(R^b)$、-C(=O)$N(R^b)(R^b)$、-C(=O)OR^b、-OC(=O)R^b、-SR^b、-S(=O)R^b、-$N(R^b)S(=O)_2R^b$和-$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$的至少一个取代基任选地取代,

其中R^b的每次出现独立地为H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基,其中在R^b中,所述烷基或环烷基被选自卤素和-OH的至少一个取代基任选地取代;

其中任选地取代的苄基的每次出现独立地被选自C_1-C_6烷基和卤素的至少一个取代基任选地取代;

其中任选地取代的1,3-二噁烷基的每次出现独立地被至少一个C_1-C_6烷基任选地取代;

其中任选地取代的哌啶基的每次出现独立地被C_1-C_6烷基或-C(=O)CH_3任选地取代;

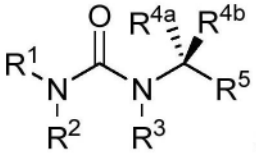
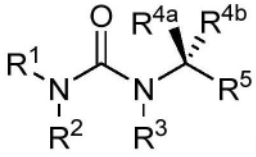
其中任选地取代的烷基或任选地取代的环烷基的每次出现独立地被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、卤素、氰基、-OR^a、任选地取代的苯基、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^a$、-$N(R^a)C(=O)R^a$、-C(=O)NR^aR^a和-$N(R^a)(R^a)$的至少一个取代基任选地取代,

其中R^a的每次出现独立地为H和任选地取代的C_1-C_6烷基。

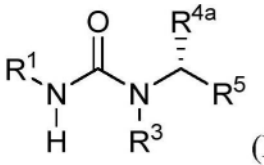
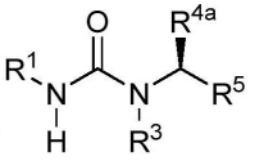
2.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1是被选自C_1-C_6烷基、卤素、C_1-C_3卤代烷基和-CN的至少一个取代基任选地取代的苯基。

3.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1选自苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、4-三氟甲基-3-氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-氰基-4-氟苯基、4-氰基-3-氟苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基和4-二氟甲基-3-氟苯基。

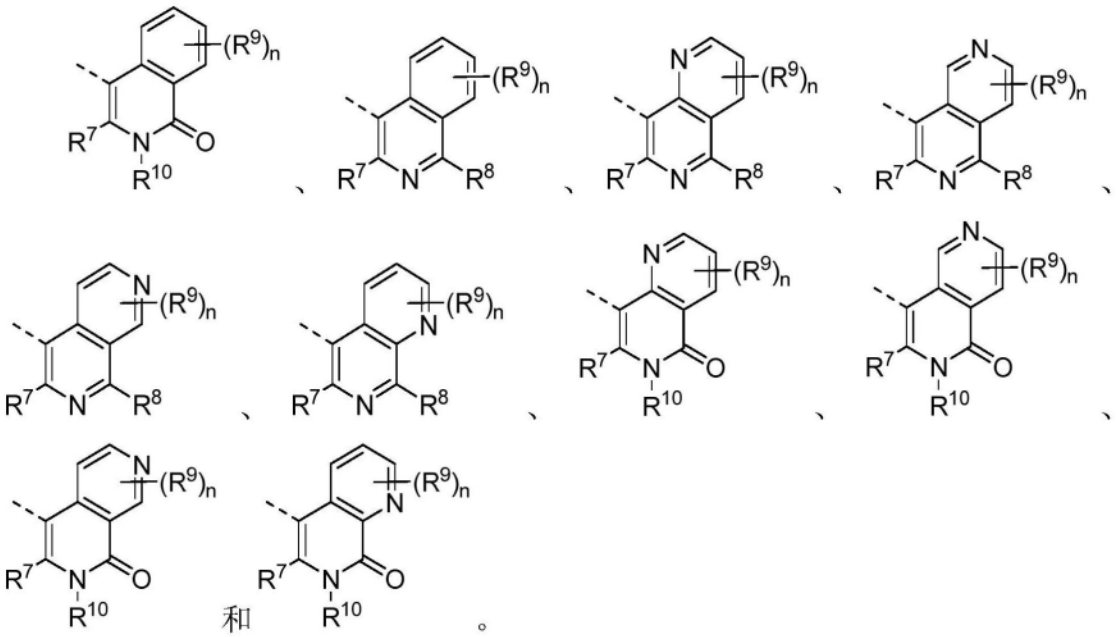
4.根据权利要求1所述的化合物,其选自:


(Id)和

(Ic)。

5.根据权利要求1所述的化合物,其选自:


(Ih)和

(Ig)。

6.根据权利要求1所述的化合物,其中R^5选自:



和 。

7.一种化合物,或其盐、立体异构体或同位素标记物,或其任何混合物,所述化合物选自:

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲;

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲;

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(异喹啉-4-基甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羟基乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;

1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;

1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;

1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;

3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;

3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺;

(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺;

3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺;

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,6-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙酰胺;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹

啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙酰胺;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-氧-5,6-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-氧-7,8-二氢-1,7-二氮杂萘-5-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;

1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)脲;

1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-顺式-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-

基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(7-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲;

1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-

氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲;

1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;

1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺;

4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)

脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲；

4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲；

1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲；

1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)

脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲；

1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲；

1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺；

2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺；

2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺；

2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲；

3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲；

3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;

3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;

3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;

3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲;

3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲;

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲;

3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)

脲；

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；

3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲；

3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲；

3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲；

1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲；

1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲。

8.一种化合物,或其盐、立体异构体或同位素标记物,或其任何混合物,所述化合物选自：

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲；

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；

(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲；

(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲；

(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲；

(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;

(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;

(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙

基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;

(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺;

(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺;

(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺;

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺;

(S)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙

基)乙酰胺;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;

(S)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;

(R)-1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)

脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟丁基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟丁基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟丁基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟丁基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-((S)1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸;

(S)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙基氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-

氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺;

(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺;

(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺;

(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺;

(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;

(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙

基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;

(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;

(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(R)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(S)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(R)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(S)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;

(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯

基)脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;

(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;

(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氰-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氰-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;

(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;

(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;

(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基

脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲;

(R)-3-(3-氰-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氰-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲;

(S)1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(S)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;

(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;和

(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲。

9.一种化合物,或其盐、立体异构体或同位素标记物,或其任何混合物,

所述化合物选自:

1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;

1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;和

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。

10.一种药物组合物,其包括至少一种根据权利要求1和7-9中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

11.根据权利要求10所述的药物组合物,进一步包括用于治疗肝炎感染的至少一种另外的药剂。

12.根据权利要求11所述的药物组合物,其中所述至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂、靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物的至少一种药剂。

13.至少一种根据权利要求1和7-9中任一项所述的化合物在制备用于在受试者中治疗或预防乙型肝炎病毒感染的药物中的用途。

14.根据权利要求13所述的用途,其中所述受试者进一步感染了丁型肝炎病毒。

15.至少一种根据权利要求1和7-9中任一项所述的化合物在制备用于直接或间接抑制

乙型肝炎病毒感染的受试者中病毒衣壳蛋白的表达和/或功能的药物中的用途。

16.根据权利要求15所述的用途,其中所述受试者进一步感染了丁型肝炎病毒。

17.根据权利要求13和15中任一项所述的用途,其中所述受试者是哺乳动物。

18.根据权利要求17所述的用途,其中所述哺乳动物是人。

取代的芳甲基脲和杂芳甲基脲、其类似物和使用其的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35 U.S.C.§119(e),本申请要求2018年12月12日提交的美国临时专利申请号62/778,471和2019年9月5日提交的美国临时专利申请号62/896,237的优先权,其全部通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 乙型肝炎是世界上最流行的疾病之一,被美国国立变态反应传染病研究所(NIAID)列为重点关注领域。尽管大多数人会在出现急性症状后解决感染,但大约30%的病例会变成慢性病。全世界估计有3.5-4亿人患有慢性乙型肝炎,每年导致50-100万人死亡,这主要是由于肝细胞癌、肝硬化和/或其他并发症的发展。

[0004] 目前已批准用于治疗慢性乙型肝炎的药物数量有限,包括抑制α-干扰素的两种制剂(标准和聚乙二醇化的)和抑制乙型肝炎病毒(HBV)DNA聚合酶的五种核苷/核苷酸类似物(拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦)。目前,一线治疗的选择是恩替卡韦、替诺福韦和/或聚乙二醇干扰素α-2a。然而,聚乙二醇干扰素α-2a仅在三分之一的治疗患者中达到了理想的血清学里程碑,并且经常伴有严重的副作用。恩替卡韦和替诺福韦是有效的HBV抑制剂,但需要长期或可能终生施用以持续抑制HBV复制,并可能由于耐药病毒的出现而最终失败。因此,迫切需要为慢性乙型肝炎引入新型、安全和有效的疗法。

[0005] HBV是属于嗜肝病毒科的一种非致细胞病变、嗜肝性DNA病毒。前基因组的(pg)RNA与病毒DNA聚合酶一起衣壳化为核衣壳对于随后的病毒DNA合成至关重要。抑制pg RNA衣壳化可能会阻止HBV复制,并为HBV治疗提供新的治疗方法。衣壳抑制剂通过直接或间接抑制衣壳蛋白的表达和/或功能发挥作用:例如,它可以抑制衣壳装配、诱导非衣壳聚合物形成、促进过量的衣壳装配或衣壳装配方向错误、影响衣壳稳定和/或抑制RNA衣壳化。衣壳抑制剂还可以通过在复制过程中的一个或多个下游事件中抑制衣壳功能来发挥作用,这些事件比如但不限于病毒DNA合成、松环DNA(rcDNA)转运入细胞核中、共价闭合环状DNA(cccDNA)的形成、病毒成熟、出芽和/或释放。

[0006] 在临床上,抑制pg RNA衣壳化或更普遍地抑制核衣壳装配可能提供某些治疗优势。在一方面,抑制pg RNA衣壳化可以通过向无法耐受或无法从当前药物中获益的患者亚群提供选择来补充当前的药物。在另一方面,基于其独特的抗病毒机制,对pg RNA衣壳化的抑制可有效地抵抗对当前可用的DNA聚合酶抑制剂具有抗性的HBV变体。在另一方面,pg RNA衣壳化抑制剂与DNA聚合酶抑制剂的联合治疗可以协同抑制HBV复制并防止耐药性的出现,因此为慢性乙型肝炎感染提供了更有效的治疗。

[0007] 丁型肝炎病毒(HDV)是仅在HBV存在时才能繁殖的一种小的环状包膜RNA病毒。具体而言,HDV需要HBV表面抗原蛋白自我繁殖。与单独感染HBV相比,感染HBV和HDV会导致更严重的并发症。这些并发症包括在急性感染中经历肝衰竭的可能性更大,并迅速发展为肝硬化,并且增加在慢性感染中发展为肝癌的机会。与乙型肝炎结合时,丁型肝炎在所有肝炎感染中死亡率最高。HDV的传播途径与HBV相似。感染主要限于处于HBV感染的高风险人群,

特别是注射吸毒者和接受凝血因子浓缩物的人群。

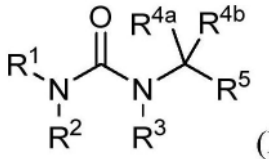
[0008] 当前,没有有效的可用于治疗急性或慢性丁型肝炎的抗病毒疗法。每周给予干扰素-α,持续12至18个月是丁型肝炎的唯一许可疗法。对该疗法的反应有限,因为仅约四分之一的患者在治疗后6个月无法检测到血清HDV RNA。

[0009] 在临床上,抑制pg RNA衣壳化或更普遍地抑制核衣壳装配可能为乙型肝炎和/或丁型肝炎的治疗提供某些治疗优势。在一方面,抑制pg RNA衣壳化可以通过向无法耐受或无法从当前药物中获益的患者亚群提供选择来补充当前的药物。在另一方面,基于其独特的抗病毒机制,对pg RNA衣壳化的抑制可有效地抵抗对当前可用的DNA聚合酶抑制剂具有抗性的HBV和/或HDV变体。在另一方面,pg RNA衣壳化抑制剂与DNA聚合酶抑制剂的联合治疗可以协同抑制HBV和/或HDV复制并防止耐药性的出现,因此为慢性乙型肝炎和/或丁型肝炎感染提供了更有效的治疗。

[0010] 因此,本领域中需要鉴定可用于在受试者中治疗和/或预防HBV和/或HDV感染的新型化合物。在某些实施方式中,新型化合物抑制HBV和/或HDV核衣壳装配。在其他实施方式中,新型化合物可用于HBV和/或HBV-HDV感染的患者、有被HBV和/或HBV-HDV感染的风险的患者和/或感染了耐药性HBV和/或HDV的患者中。本发明解决了这一需求。

发明内容

[0011] 本发明提供了式(I)的化合物,或其盐、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或同位素标记的衍生物,或其任何混合物:

[0012] 
(I),

[0013] 其中R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}和R^5如在本文其他地方所定义。本发明进一步提供了包括至少一种本文所述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明进一步提供了一种在受试者中治疗或预防乙型肝炎病毒(HBV)感染的方法。本发明进一步提供了直接或间接抑制乙型肝炎病毒感染的受试者中病毒衣壳蛋白的表达和/或功能的方法。在某些实施方式中,该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的至少一种本文所述的化合物。

附图说明

[0014] 附图通过示例而非限制的方式大体图解了本发明的各种实施方式。

[0015] 图1是(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物14)的ORTEP表示。

具体实施方式

[0016] 在某些方面,本发明涉及发现可用于治疗和/或预防受试者中乙型肝炎病毒(HBV)和/或丁型肝炎病毒(HDV)感染和相关病症的某些取代的含脲化合物。在某些实施方式中,本发明的化合物是病毒衣壳抑制剂。

[0017] 定义

[0018] 如本文所使用的,以下每个术语在本节中具有与其相关的含义。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语通常具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。通常,本文所用的命名法以及动物药理学、药物科学,分离科学和有机化学中的实验室程序是本领域众所周知的和常用的。应当理解,只要本教导仍然可操作,步骤的顺序或用于执行某些动作的顺序是不重要的。章节标题的任何使用均旨在帮助阅读文件,而不应理解为限制性的;与章节标题相关的信息可能发生在该特定章节之内或之外。该文件中引用的所有出版物、专利和专利文件都通过引用以其整体并入本文,如同通过引用将其单独并入。

[0019] 在本申请中,在叙述元素或组分被包括在所列举的元素或组分的列表中和/或选自所列举的元素或组分的列表的情况下,应当理解,该元素或组分可以是所列举的元素或组分中的任一个并且可以选自所列举的元件或组分中的两个或更多个。

[0020] 在本文描述的方法中,可以以任何顺序执行动作,除非明确地陈述了时间或操作序列。此外,指定的动作可以同时执行,除非明确的声明语言陈述了它们是分开执行的。例如,可以在单个操作中同时进行要求保护的X动作和要求保护的Y动作,并且所得过程将落入要求保护的过程的字面范围内。

[0021] 在本文中,除非上下文另外明确指出,否则术语“一(a)”、“一(an)”或“所述(the)”用于包括一个或多个。除非另有说明,否则术语“或(or)”用于表示非排他性的“或”。陈述“A和B中的至少一个”或“A或B中的至少一个”具有与“A、B或A和B”相同的含义。

[0022] 如本文中所使用的,术语“约(about)”将被本领域普通技术人员理解,并且将在使用它的上下文中在某种程度上变化。如本文中所使用的,当“约”指代可测量值比如量、时间持续时间等时,旨在涵盖与指定值具有±20%、±10%、±5%、±1%或±0.1%的变化,因为这样的变化适合执行所公开的方法。

[0023] 如本文所使用的,除非另有说明,否则单独或与其他术语组合使用的术语“烯基”是指具有规定数目的碳原子的稳定的单不饱和或二不饱和直链或支链烃基。实例包括乙烯基、丙烯基(或烯丙基)、丁烯基(crotyl)、异戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基以及更高的同系物和异构体。代表烯烃的官能团的实例为-CH_2-CH=CH_2。

[0024] 如本文所使用的,除非另有说明,否则单独或与其他术语组合使用的术语“烷氧基(alkoxy)”是指经由氧原子连接到分子的其余部分的如本文其他地方所定义的具有指定数目的碳原子的烷基,诸如例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(或异丙氧基)和更高的同系物和异构体。具体实例是(C_1-C_3)烷氧基,比如,但不限于乙氧基和甲氧基。

[0025] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“烷基(alkyl)”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定数目的碳原子(即,C_1-C_{10}表示1至10个碳原子)的直链或支链烃,并且包括直链、支链或环状取代基。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基和环丙基甲基。具体实施方式是(C_1-C_6)烷基,比如,但不限于乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基、正己基和环丙基甲基。

[0026] 如本文所使用的,除非另有说明,否则单独或与其他术语组合使用的术语“炔基(alkynyl)”是指具有规定数目的碳原子的具有碳-碳三键的稳定的直链或支链烃基。非限制性实例包括乙炔基和丙炔基,以及更高的同系物和异构体。术语“炔丙基(propargylic)”是指以-CH_2-C≡CH为例的基团。术语“均炔丙基(homopropargylic)”是指以-CH_2CH_2-C≡CH

为例的基团。

[0027] 如本文所使用的,术语“芳族”是指具有一个或多个多不饱和环并且具有芳族特征,即具有(4n+2)个离域的π(pi)电子(其中‘n’是整数)的碳环或杂环。

[0028] 如本文所使用的,除非另有说明,否则单独或与其他术语组合使用的术语“芳基”是指含有一个或多个环(通常为一个、两个或三个环)的碳环芳族系统,其中这些环可以以侧链方式连接在一起,比如联苯,或者可以稠合,比如萘。实例包括苯基、蒽基和萘基。芳基还包括例如与一个或多个饱和或部分饱和的碳环(例如,双环[4.2.0]八-1,3,5-三烯基或茚满基)稠合的苯环或萘环,其可以在芳环和/或饱和或部分饱和的环的一个或多个碳原子处被取代。

[0029] 如本文所使用的,术语“芳基-(C_1-C_6)烷基”是指其中1至6个碳亚烷基链连接至芳基的官能团,例如,-CH_2CH_2-苯基或-CH_2-苯基(或苄基)。具体实例是芳基-CH_2-和芳基-CH(CH_3)-。术语“取代的芳基-(C_1-C_6)烷基”是指其中芳基被取代的芳基-(C_1-C_6)烷基官能团。具体实例是取代的芳基(CH_2)-。类似地,术语“杂芳基-(C_1-C_6)烷基”是指其中1至3个碳亚烷基链连接至杂芳基的官能团,例如,-CH_2CH_2-吡啶基。具体实例是杂芳基-(CH_2)-。术语“取代的杂芳基-(C_1-C_6)烷基”是指其中杂芳基被取代的杂芳基-(C_1-C_6)烷基官能团。具体实例是取代的杂芳基-(CH_2)-。

[0030] 在一方面,与受试者有关的术语“共同施用的(co-administered)”和“共同施用(co-administration)”是指向受试者施用本发明的化合物和/或组合物以及也可以治疗或预防本文考虑的疾病或紊乱的化合物和/或组合物。在某些实施方式中,作为单一治疗方法的一部分,共同施用的化合物和/或组合物单独施用或以任何种类的组合施用。可以以任何种类的组合将共同施用的化合物和/或组合物配制成各种固体、凝胶和液体制剂的固体和液体的混合物以及溶液。

[0031] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“环烷基(cycloalkyl)”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定数目的碳原子的环链烃(即,C_3-C_6是指包括由3至6个碳原子组成的环基团的环状基团)并且包括直链、支链或环状取代基。(C_3-C_6)环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基环可以任选地被取代。环烷基的非限制性实例包括:环丙基、2-甲基-环丙基、环丙烯基、环丁基、2,3-二羟基环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、十氢萘基、2,5-二甲基环戊基、3,5-二氯环己基、4-羟基环己基、3,3,5-三甲基环己-1-基、八氢戊烯基、八氢-1H-茚基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-茚-4-基、十氢薁基(azulenyl);双环[6.2.0]癸基、十氢萘基和十二氢-1H-芴基。术语“环烷基”还包括双环烃环,其非限制性实例包括双环[2.1.1]己烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[3.1.1]庚烷基、1,3-二甲基[2.2.1]庚烷-2-基、双环[2.2.2]辛烷基和双环[3.3.3]十一烷酰基(undecanyl)。

[0032] 如本文所使用的,“疾病”是受试者的健康状态,其中受试者不能维持体内稳态,并且如果疾病没有得到改善,则受试者的健康继续恶化。

[0033] 如本文所使用的,受试者中的“紊乱(disorder)”是其中受试者能够维持稳态的健康状态,但是其中受试者的健康状态比没有紊乱时的健康状态不利。如果不及时治疗,紊乱不一定会导致受试者的健康状态进一步下降。

[0034] 如本文所使用的,术语“卤离子(halide)”是指带有负电荷的卤素原子。卤化物阴

离子是氟离子(F^-)、氯离子(Cl^-)、溴离子(Br^-)和碘离子(I^-)。

[0035] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“卤基(halo)”或“卤素(halogen)”单独或作为另一取代基的一部分是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0036] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“杂烯基(heteroalkenyl)”本身或与另一术语组合是指由规定数目的碳原子和选自O、N和S的一个或两个杂原子组成的稳定的直链或支链单不饱和或二不饱和烃基,并且其中氮原子和硫原子可任选地被氧化,和氮杂原子可任选地被季铵化。可以连续放置至多两个杂原子。实例包括-CH=CH-O-CH_3、-CH=CH-CH_2-OH、-CH_2-CH=N-OCH_3、-CH=CH-N(CH_3)-CH_3和-CH_2-CH=CH-CH_2-SH。

[0037] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“杂烷基(heteroalkyl)”本身或与另一术语组合是指由规定数目的碳原子和选自O、N和S的一个或两个杂原子组成的稳定的直链或支链烷基,并且其中氮原子和硫原子可以任选地被氧化,和氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子(一个或多个)可位于杂烷基的任何位置,包括在杂烷基的其余部分和其连接的片段之间,以及连接至杂烷基中最远端的碳原子。实例包括:-$OCH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2SCH_2CH_3$和-$CH_2CH_2S(=O)CH_3$。至多两个杂原子可以是连续的,诸如例如-CH_2NH-OCH_3或-$CH_2CH_2SSCH_3$。

[0038] 如本文所使用的,术语“杂芳基(heteroaryl)”或“杂芳族(heteroaromatic)”是指具有芳族特性的杂环。多环杂芳基可以包括一个或多个部分饱和的环。实例包括四氢喹啉和2,3-二氢苯并呋喃基。

[0039] 如本文所使用的,除非另有说明,否则术语“杂环(heterocycle)”或“杂环基(heterocyclyl)”或“杂环的(heterocyclic)”本身或作为另一取代基的一部分是指包括碳原子和选自N、O和S的至少一个杂原子的未取代或取代的、稳定的单环或多环杂环系统,并且其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化,和氮原子可以任选地被季铵化。除非另有说明,杂环系统可以连接在提供稳定结构的任何杂原子或碳原子上。杂环本质上可以是芳族的或非芳族的。在某些实施方式中,杂环是杂芳基。

[0040] 非芳族杂环的实例包括单环基团,比如氮丙啶、环氧乙烷、硫杂丙环(thiirane)、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、吡唑烷、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、四氢噻吩(thiophane)、哌啶、1,2,3,6-四氢吡啶、1,4-二氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、高哌嗪、高哌啶、1,3-二氧杂环庚烷、4,7-二氢-1,3-二噁庚(dioxepin)和环氧己烷(hexamethyleneoxide)。

[0041] 杂芳基的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基(比如,但不限于2-和4-嘧啶基)、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噻唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0042] 多环杂环的实例包括吲哚基(比如,但不限于2-、3-、4-、5-、6-和7-吲哚基)、二氢吲哚基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基(比如,但不限于1-和5-异喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、喹喔啉基(比如,但不限于2-和5-喹喔啉基)、喹唑啉基、酞嗪基、1,8-萘啶基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素、二氢香豆素、1,5-萘啶基、苯并呋喃基(比如,但不限于3-、4-、5-、6-和7-苯并呋喃基)、2,3-二氢苯并呋喃基、1,2-苯并噁唑基、苯并噻吩

基(比如,但不限于3-、4-、5-、6-和7-苯并噻吩基)、苯并噁唑基、苯并噻唑基(比如,但不限于2-苯并噻唑基和5-苯并噻唑基)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黄嘌呤基(thioxanthinyl)、咔唑基、咔啉基、吖啶基、吡咯啶基(pyrrolizidinyl)和喹嗪啶基(quinolizidinyl)。

[0043] 杂环基和杂芳基部分的上述列举旨在是代表性的,而不是限制性的。

[0044] 如本文所使用的,术语“药物组合物”或“组合物”是指在本发明中有用的至少一种化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物促进将化合物施用至受试者。

[0045] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的”是指不消除本发明中有用的化合物的生物活性或特性并且相对无毒的材料,比如载体或稀释剂,即可以在不引起不良生物效应或不会以有害方式与包含其的组合物的任何组分相互作用的情况下将该材料施用至受试者。

[0046] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”是指参与在受试者中或向受试者携带或运输本发明中有用的化合物使得它可以执行预期的功能的药学上可接受的材料、组合物或载体,比如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或封装材料。典型地,将这种构建体从一个器官或身体的一部分携带或运输到另一器官或身体的一部分。在与制剂的其他成分(包括本发明中有用的化合物)相容的意义上,每种载体必须是“可接受的”,并且对受试者无害。可用作药学上可接受的载体的材料的的一些实例包括:糖,比如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,比如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,比如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,比如可可脂和栓剂蜡;油,比如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,比如丙二醇;多元醇,比如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,比如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,比如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;和药物制剂中使用的其他无毒的相容性物质。如本文所使用的,“药学上可接受的载体”还包括与本发明中有用的化合物的活性相容的并且是受试者生理上可接受的任何和所有包衣、抗细菌和抗真菌剂,以及吸收延迟剂等。补充活性化合物也可以并入组合物中。“药学上可接受的载体”可以进一步包括在本发明中有用的化合物的药学上可接受的盐。在本发明的实践中使用的药物组合物中可以包含的其他另外的成分是本领域已知的,并且在例如《雷明顿药物科学》(Genaro,Ed.,Mack Publishing Co.,1985,Easton,PA)中描述,其通过引用并入本文。

[0047] 如本文所使用的,语言“药学上可接受的盐”是指由包括无机酸、无机碱、有机酸、无机碱、溶剂化物(包括水合物)和其包合物(clathrate)的药学上可接受的无毒酸和/或碱制备的施用化合物的盐。

[0048] 如本文所使用的,化合物的“药学上有效量”、“治疗有效量”或“有效量”是足以向施用化合物的受试者提供有益作用的化合物的量。

[0049] 如本文所使用的,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”是指在开始施用药剂或化合物时在未发展出这种症状的受试者中避免或延迟与疾病或病症相关的症状的发作。疾病、病症和紊乱在本文可互换使用。

[0050] 如本文所使用的术语“特异性结合(specifically bind)”或“特异性结合(specifically binds)”是指第一分子优先结合第二分子(例如,特定受体或酶),但不一定仅结合该第二分子。

[0051] 如本文所使用的,术语“受试者(subject)”和“个体(individual)”和“患者(patient)”可以互换使用,并且可以指人类或非人类哺乳动物或鸟类。非人类哺乳动物包括例如牲畜和宠物,比如绵羊、牛科、猪科、犬科、猫科和鼠科哺乳动物。在某些实施方式中,受试者是人类。

[0052] 如本文所使用的,术语“取代的”是指原子或原子团已取代氢作为连接至另一基团的取代基。

[0053] 如本文所使用的,术语“取代的烷基”、“取代的环烷基”、“取代的烯基”或“取代的炔基”是指如本文其他地方所定义的烷基、环烷基、烯基或炔基,其被独立地选自卤素、-OH、烷氧基、四氢-2-H-吡喃基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、1-甲基-咪唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、三氟甲基、-C≡N、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_6)烷基、-C(=O)N((C_1-C_6)烷基)$_2$、$-SO_2NH_2$、-SO_2NH(C_1-C_6烷基)、-SO_2N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(=NH)NH_2和-NO_2的一个、两个或三个取代基取代,在某些实施方式中含有独立地选自卤素、-OH、烷氧基、$-NH_2$、三氟甲基、-N(CH_3)$_2$和-C(=O)OH的一个或两个取代基,在某些实施方式中独立地选自卤素、烷氧基和-OH。取代的烷基的实例包括但不限于2,2-二氟丙基、2-羧基环戊基和3-氯丙基。

[0054] 对于芳基、芳基-(C_1-C_3)烷基和杂环基,应用于这些基团的环的术语“取代的”是指在允许这种取代的地方的任何取代水平,即单、二、三、四或五取代。取代基是独立选择的,并且取代可以在任何化学可及的位置。在某些实施方式中,取代基的数目在1和4之间变化。在其他实施方式中,取代基的数目在1和3之间变化。在另一个实施方式中,取代基的数目在1和2之间变化。在又其他实施方式中,取代基独立地选自C_1-C_6烷基、-OH、C_1-C_6烷氧基、卤素、氨基、乙酰氨基和硝基。如本文所使用的,当取代基是烷基或烷氧基时,碳链可以是支链、直链或环状的。

[0055] 除非另有说明,当两个取代基一起形成具有指定数目的环原子的环时(例如,R^2和R^3与它们所连接的氮一起形成具有3至7个环成员的环),该环可以具有碳原子和任选地一个或多个(例如,1至3个)独立地选自氮、氧或硫的另外的杂原子。该环可以是饱和的或部分饱和的,并且可以任选地被取代。

[0056] 每当术语或其前缀根中的任一个出现在取代基的名称中时,该名称应解释为包括本文提供的那些限制。例如,每当术语“烷基”或“芳基”或其前缀根中的任一个出现在取代基(例如芳基烷基、烷基氨基)的名称中时,该名称应解释为包括本文其他地方分别对“烷基”和“芳基”给出的那些限制。

[0057] 在某些实施方式中,化合物的取代基以组或范围公开。具体期望该描述包括这些组和范围的成员的每个和每一个单独的子组合。例如,术语“C_{1-6}烷基”明确地旨在单独公开C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6烷基。

[0058] 本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指通过向受试者施用药剂或化合物来降低受试者经历疾病或病症的症状的频率或严重程度。

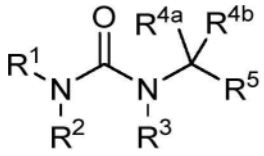
[0059] 本文使用的某些缩写如下:cccDNA,共价闭合的环状DNA;DMSO,二甲基亚砜;HBsAg,HBV表面抗原;HBV,乙型肝炎病毒;HDV,丁型肝炎病毒;HPLC,高压液相色谱法;LCMS,液相色谱质谱法;NARTI或NRTI,逆转录酶抑制剂;NMR,核磁共振;NtARTI或NtRTI,核苷酸类

似物逆转录酶抑制剂;pg RNA,前基因组RNA;rcDNA,松环DNA;RT,保留时间;sAg,表面抗原;TLC,薄层色谱法。

[0060] 范围:在整篇公开内容中,可以以范围格式来呈现本发明的各个方面。应当理解,范围格式的描述仅是为了方便和简洁,而不应被解释为对本发明范围的僵化限制。因此,应该将范围的描述视为已明确公开了所有可能的子范围以及该范围内的各个数值。例如,对范围比如从1至6的描述应视为已明确公开了子范围,比如从1至3、从1至4、从1至5、从2至4、从2至6、从3至6等,以及该范围内的单个数值,例如,1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。例如,“约0.1%至约5%”或“约0.1%至5%”的范围应视为不仅包括约0.1%至约5%,而且还包括指示范围内的单个值(例如,1%、2%、3%和4%)和子范围(例如,0.1%至0.5%、1.1%至2.2%、3.3%至4.4%)。除非另外指出,否则陈述“约X至Y”具有与“约X至约Y”相同的含义。同样,除非另外指出,否则陈述“约X、Y或Z”与“约X、约Y或约Z”具有相同的含义。无论范围的广度如何,这都适用。

[0061] 化合物

[0062] 本发明包括式(I)的化合物,或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的衍生物、立体异构体(比如,在非限制性实例中,对映异构体或非对映异构体和/或其任何混合物,比如,在非限制性实例中,以任何比例的其对映异构体和/或非对映异构体的混合物)、互变异构体和任何混合物,和/或其几何异构体和任何混合物:

[0063]  其中在(I)中:

(I),

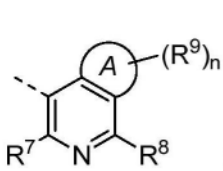
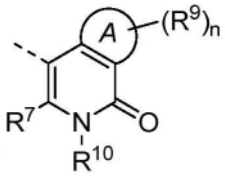
[0064] R^1选自任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的苄基、任选地取代的杂芳基和-(CH_2)(任选地取代的杂芳基);

[0065] R^2的每次出现独立地选自H和C_1-C_6烷基;

[0066] R^3选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_8环烷基,其中烷基或环烷基被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、卤素、氰基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_8卤代环烷氧基、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-SR^6、-S(=O)R^6、-S(=O)$_2R^6$、-S(=O)$_2NR^6R^6$、-N(R^6)S(=O)$_2R^6$、-N(R^6)C(=O)R^6、-C(=O)NR^6R^6和-NR^6R^6的至少一个取代基任选地取代;

[0067] R^{4a}选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基和苯基,其中烷基、环烷基或苯基被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、卤素、氰基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_8卤代环烷氧基、-NR^6R^6和任选地取代的苯基的至少一个取代基任选地取代;

[0068] R^{4b}选自H和任选地取代的C_1-C_6烷基;

[0069] R^5选自:  和  ,

[0070] 其中每个环A独立地选自苯、吡啶、嘧啶、哒嗪和吡嗪;

[0071] R^6的每次出现独立地选自H、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、

任选地取代的苯基和任选地取代的杂芳基;

[0072] R^7的每次出现独立地选自H、卤素、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的C_1-C_6烷氧基和任选地取代的C_3-C_8环烷氧基;

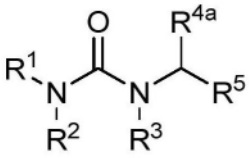
[0073] R^8的每次出现独立地选自H、卤素、-CN、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的C_1-C_6烷氧基、任选地取代的C_3-C_8环烷氧基、杂环基、杂芳基、-S(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-SO(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-SO_2(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)OH、-C(=O)O(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)O(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-O(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-O(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-NH_2、-NH(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-NH(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-N(任选地取代的C_1-C_6烷基)(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-N(任选地取代的C_3-C_8环烷基)(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-N(任选地取代的C_1-C_6烷基)(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)NH(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-C(=O)N(任选地取代的C_1-C_6烷基)(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)N(任选地取代的C_3-C_8环烷基)(任选地取代的C_3-C_8环烷基)和-C(=O)N(任选地取代的C_1-C_6烷基)(任选地取代的C_3-C_8环烷基;

[0074] R^9的每次出现独立地选自H、卤素、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的C_1-C_6烷氧基和任选地取代的C_3-C_8环烷氧基;

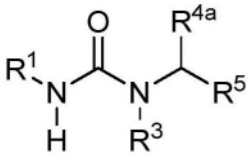
[0075] n的每次出现独立地为0、1、2、3或4;并且

[0076] R^{10}选自H、任选地取代的C_1-C_6烷基和任选地取代的C_3-C_8环烷基。

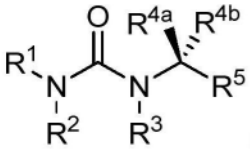
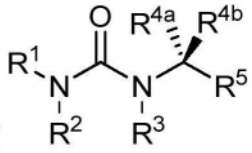
[0077] 在某些实施方式中,式(I)的化合物是式(Ia)的化合物:

[0078]  (Ia)。

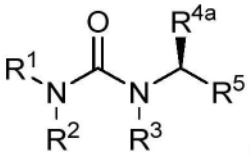
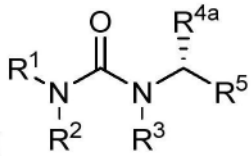
[0079] 在某些实施方式中,式(I)的化合物是式(Ib)的化合物:

[0080]  (Ib)。

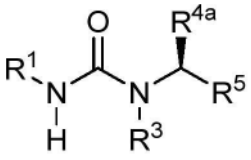
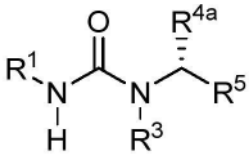
[0081] 在某些实施方式中,式(I)的化合物选自:

[0082]  (Ic)和  (Id)。

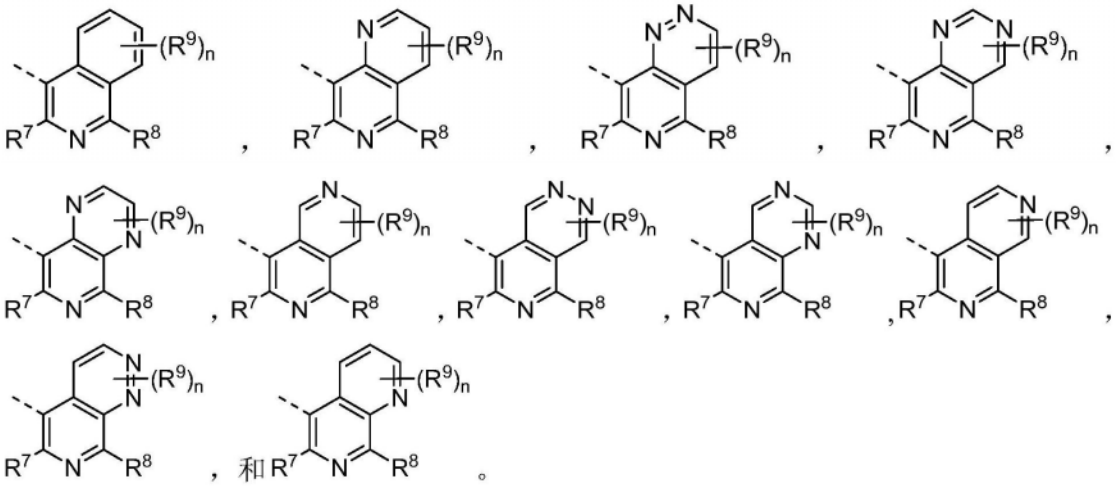
[0083] 在某些实施方式中,式(I)的化合物选自:

[0084]  (Ie)和  (If)。

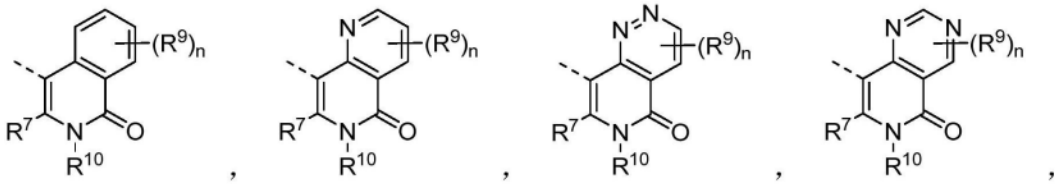
[0085] 在某些实施方式中,式(I)的化合物选自:

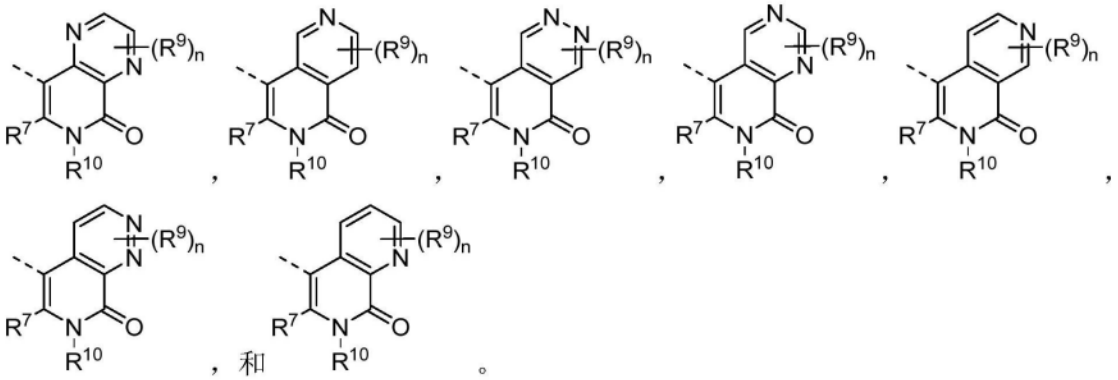
[0086]  (Ig)和  (Ih)。

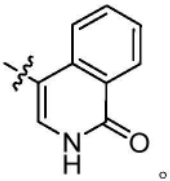
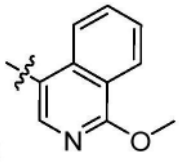
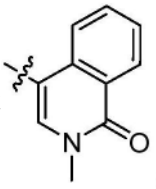
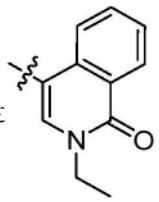
[0087] 在某些实施方式中,R^5选自:

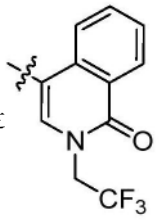
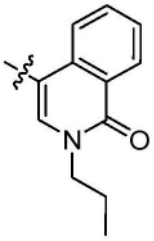
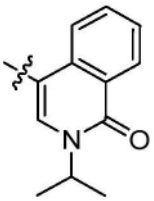
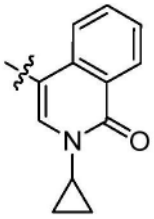
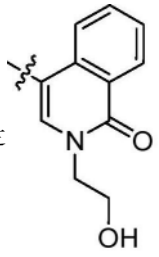
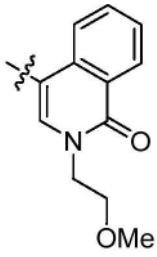
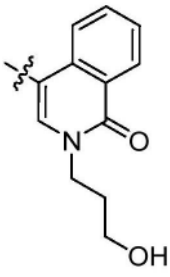
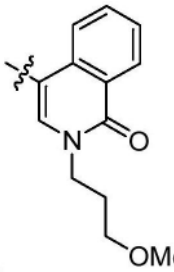
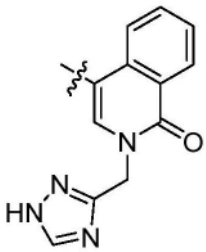
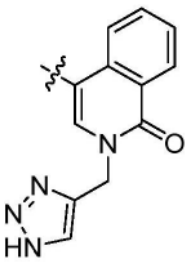
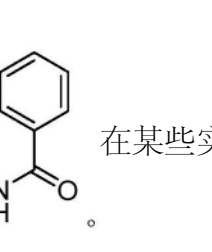
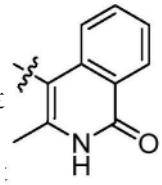
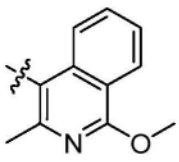
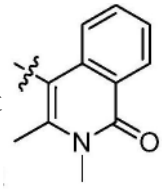
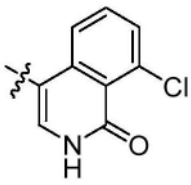
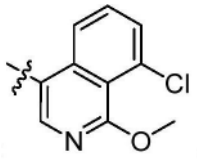
[0088] 

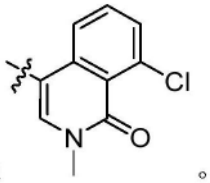
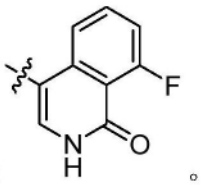
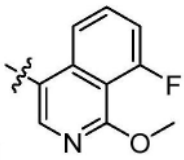
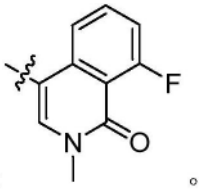
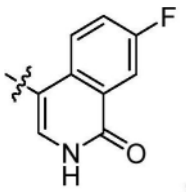
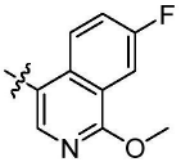
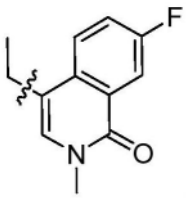
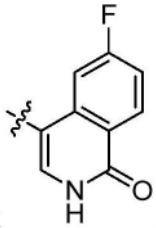
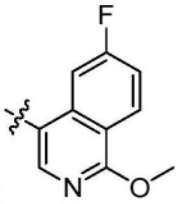
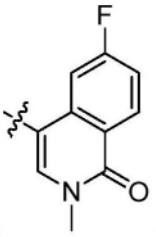
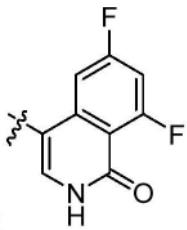
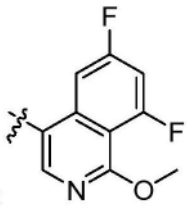
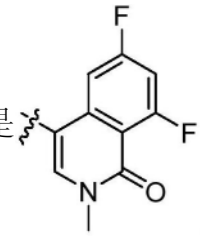
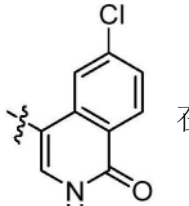
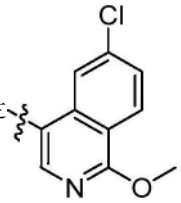
[0089] 在某些实施方式中,R^5选自:

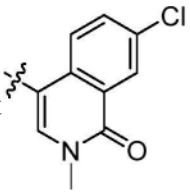
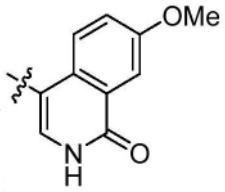
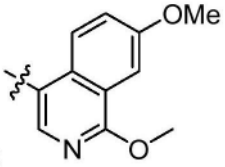
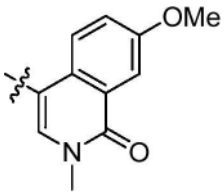
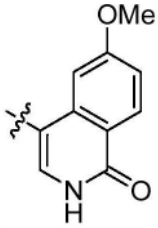
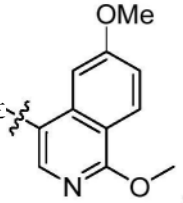
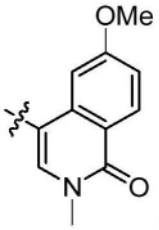
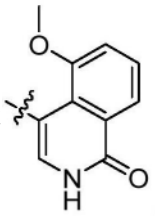
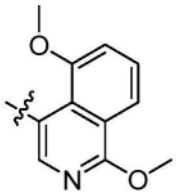
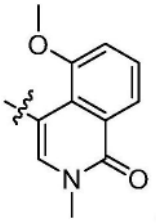
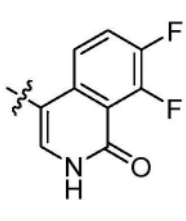
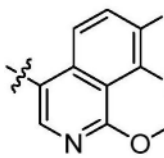
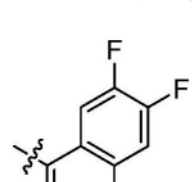
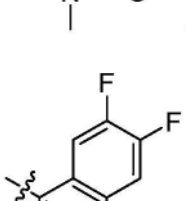
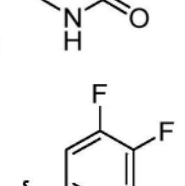
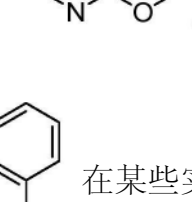
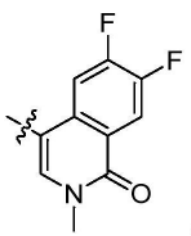
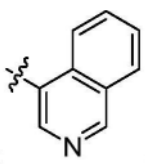
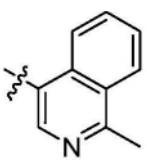


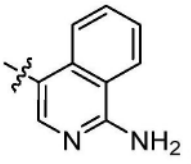
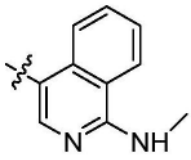
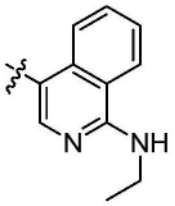
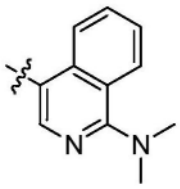
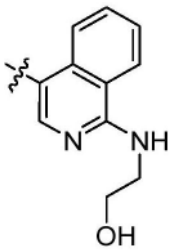
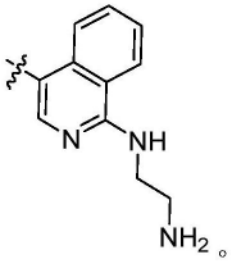
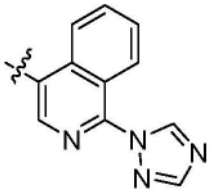
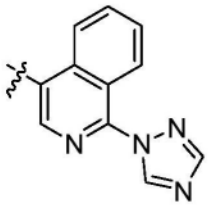
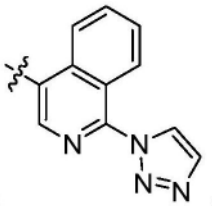
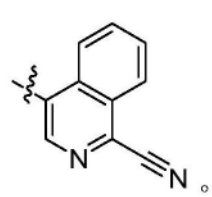
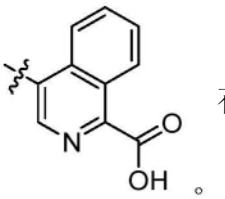
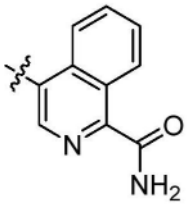
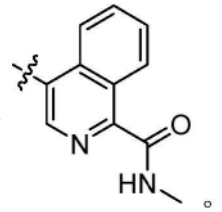
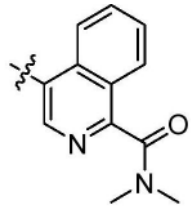
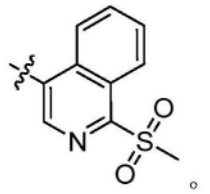
[0090] 

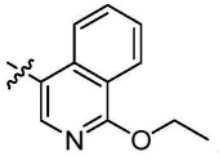
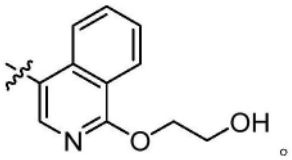
[0091] 在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5

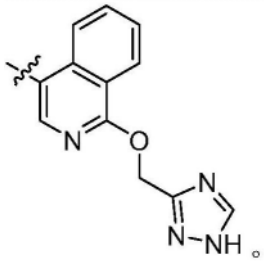
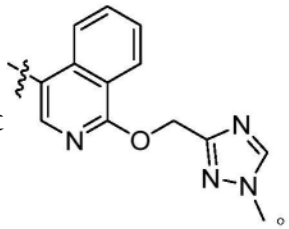
是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是。

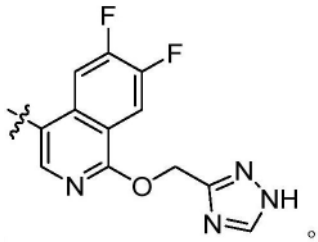
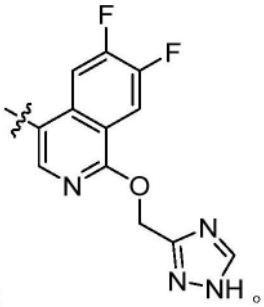
 在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是  在某些实施方式中，R^5是 

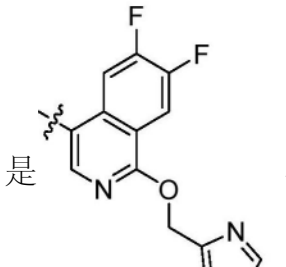
式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是 。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。

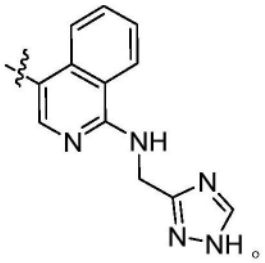
某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是 。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是  。在某些实施方式中,R^5是。在某些实施方式中,R^5是 。

 。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是

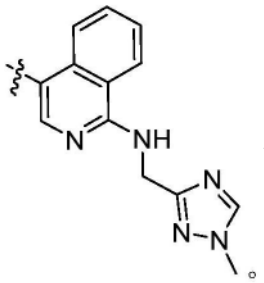
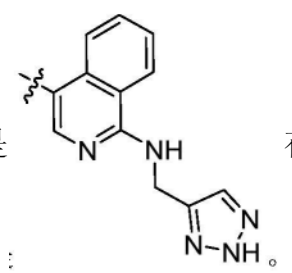
 。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是

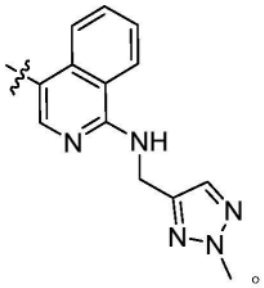
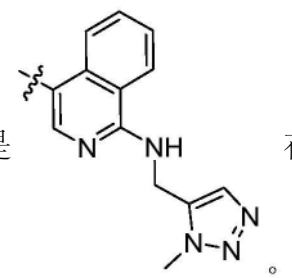
 。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是

 。在某些实施方式中，R^5是。在某些实施方式中，R^5是

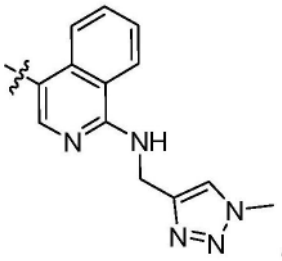
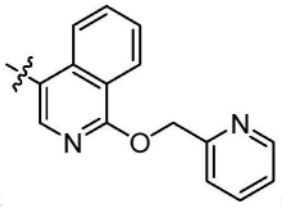
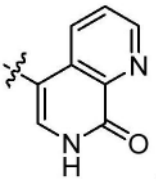
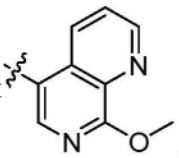
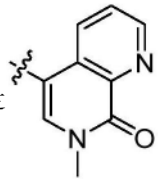
 。

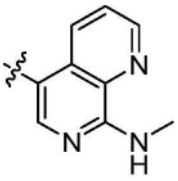
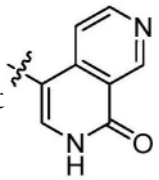
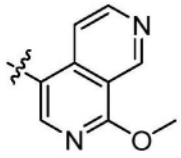
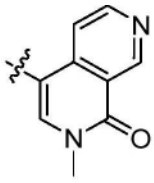
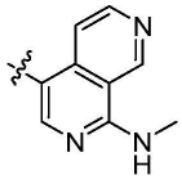
。在某些实施方式中，R^5是。在某些实施方式中，R^5是

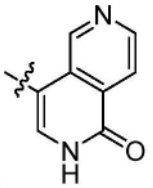
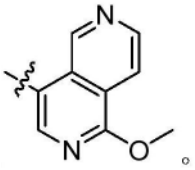
 。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是

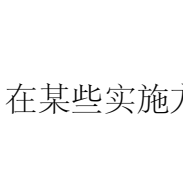
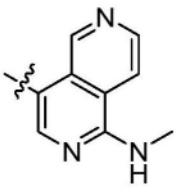
 。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是

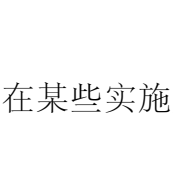
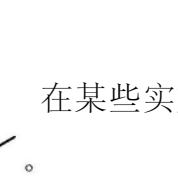
。

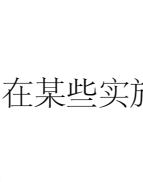

在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。

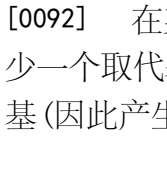
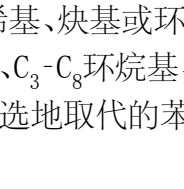
在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。

在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。

在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是 。在某些实施方式中，R^5是  。

在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。

在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是。

在某些实施方式中，R^5是  。在某些实施方式中，R^5是  。

[0092] 在某些实施方式中，烷基、烯基、炔基或环烷基的每次出现独立地被选自以下的至少一个取代基任选地取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、卤素、氰基(-CN)、-OR^a、任选地取代的苯基(因此产生，在非限制性实例中，任选地取代的苯基-(C_1-C_3烷基)，比如，但不限于苄基或

取代的苄基)、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^aR^a$、-N(R^a)S(=O)$_2R^a$、-N(R^a)C(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a和-N(R^a)(R^a),其中R^a的每次出现独立地为H、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基,或两个R^a基团与它们所键合的N结合以形成杂环。

[0093] 在某些实施方式中,芳基或杂芳基的每次出现独立地被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、苯基、C_1-C_6羟烷基、(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、-CN、-OR^b、-N(R^b)(R^b)、-NO_2、-C(=O)N(R^b)(R^b)、-C(=O)OR^b、-OC(=O)R^b、-SR^b、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^b$、-N(R^b)S(=O)$_2R^b$、-S(=O)$_2$N(R^b)(R^b)、酰基和C_1-C_6烷氧基羰基的至少一个取代基任选地取代,其中R^b的每次出现独立地为H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基,其中在R^b中,烷基或环烷基被选自卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基和杂芳基的至少一个取代基任选地取代;或在两个相邻碳原子上的取代基组合以形成-O(CH_2)$_{1-3}$O-。

[0094] 在某些实施方式中,芳基或杂芳基的每次出现独立地被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、苯基、C_1-C_6羟烷基、(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、-OR^b、-C(=O)N(R^b)(R^b)、-C(=O)OR^b、-OC(=O)R^b、-SR^b、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^b$和-N(R^b)S(=O)$_2R^b$的至少一个取代基任选地取代,其中R^b的每次出现独立地为H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基,其中在R^b中,烷基或环烷基被选自卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基和杂芳基的至少一个取代基任选地取代;或在两个相邻碳原子上的取代基组合以形成-O(CH_2)$_{1-3}$O-。

[0095] 在某些实施方式中,烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基、杂环基、芳基或苄基任选地被选自C_1-C_6烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6卤代烷氧基;-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、卤素、-OH;-CN;苯氧基、-NHC(=O)H、-NHC(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、-C(=O)N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、四氢吡喃基、吗啉基、-C(=O)CH_3、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=O)CH_2OMe或其N-氧化物的至少一个基团独立地取代。

[0096] 在某些实施方式中,杂芳基的每次出现独立地选自喹啉基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、吲哚基(比如,但不限于2-、3-、4-、5-、6-和7-吲哚基)、噁二唑基(包括1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-和1,3,4-噁二唑)和三唑基(比如,1,2,3-三唑基和1,2,4-三唑基)。

[0097] 在某些实施方式中,杂环基的每次出现独立地选自四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧桥-硫代吗啉基、1,1-二氧桥-硫代吗啉基、噁唑烷基、氮杂环丁烷基和其相应的氧代类似物(其中亚甲基环基团被羰基取代)。

[0098] 在某些实施方式中,R^1是任选地取代的C_3-C_8环烷基。在其他实施方式中,R^1是环丁基。在又其他实施方式中,R^1是环戊基。在又其他实施方式中,R^1是环己基。在又其他实施方式中,R^1是环庚基。

[0099] 在某些实施方式中,R^1选自任选地取代的苯基、任选地取代的苄基和-(CH_2)(任选地取代的杂芳基),其中苯基、苄基或杂芳基被选自以下的至少一个取代基任选地取代:C_1-C_6烷基(比如,例如,甲基、乙基和异丙基)、卤素(比如,例如,F、Cl、Br和I)、C_1-C_3卤代烷基(比如,例如,一氟甲基、二氟甲基和三氟甲基)和-CN。

[0100] 在某些实施方式中,R^1选自:苄基、1-苯乙基、4-氟苯基甲基、3,4-二氟苯基甲基、

3-氯-4-氟苯基甲基、3,4,5-三氟苯基甲基、苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、4-三氟甲基-3-氟苯基、2,3-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、3,5-二氯-4-氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-氰基-4-氟苯基、4-氰基-3-氟苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基、4-二氟甲基-3-氟苯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基、苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、2-吡啶基、4-甲基-2-吡啶基、5-甲基-2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、3-吡啶基、2-甲基-3-吡啶基、3-甲基-3-吡啶基、4-吡啶基、2-甲基-4-吡啶基、2-氟-4-吡啶基、2-氯-4-吡啶基、2-三氟甲基-4-吡啶基、6-甲基-4-吡啶基和1H-吲哚-6-基。

[0101] 在某些实施方式中,R^1是苯基。在其他实施方式中,R^1是苄基。在又其他实施方式中,R^1是1-苯乙基。在又其他实施方式中,R^1是4-氟苯基甲基。在又其他实施方式中,R^1是3,4-二氟苯基甲基。在又其他实施方式中,R^1是3-氯-4-氟苯基甲基。在又其他实施方式中,R^1是3,4,5-三氟苯基甲基。在又其他实施方式中,R^1是3,4-二氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是3-二氟甲基-4-氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是3-氯苯基。在又其他实施方式中,R^1是3-氯-4-氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是4-氯-3-氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是3-氟-4-甲基苯基。在又其他实施方式中,R^1是4-氟-3-甲基苯基。在又其他实施方式中,R^1是3-氰基-4-氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是3-二氟甲基-4-氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是2-氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是2,3-二氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是3-氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是4-氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是4-氯苯基。在又其他实施方式中,R^1是4-溴苯基。在又其他实施方式中,R^1是3,5-二氯苯基。在又其他实施方式中,R^1是3,5-二氯-4-氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是2,3,4-三氟苯基。在又其他实施方式中,R^1是4-吡啶基。在又其他实施方式中,R^1是2-氯-4-吡啶基。在又其他实施方式中,R^1是2-三氟甲基-4-吡啶基。在又其他实施方式中,R^1是1H-吲哚-6-基。

[0102] 在某些实施方式中,R^2的每次出现独立地选自H和甲基。在其他实施方式中,R^2是H。在又其他实施方式中,R^2是甲基。

[0103] 在某些实施方式中,R^3选自H、甲基、乙基、异丙基、正丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、异丙基甲基、-$(CH_2)_{2-6}OH$、-$(CH_2)_{2-6}O(C_1-C_6$烷基)、任选地取代的苄基和任选地取代的苯基。

[0104] 在某些实施方式中,R^3是H。在其他实施方式中,R^3是甲基。在又其他实施方式中,R^3是三氘化甲基(trideuteromethyl)。在又其他实施方式中,R^3是乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2,2-二氟乙基)。在又其他实施方式中,R^3是1-(2,2,2-三氟乙基)。在又其他实施方式中,R^3是1-五氘化乙基(pentadeuteroethyl)。在又其他实施方式中,R^3是异丙基。在又其他实施方式中,R^3是环丙基。在又其他实施方式中,R^3是1-丙基。在又其他实施方式中,R^3是环丙基甲基。在又其他实施方式中,R^3是1-丁基。在又其他实施方式中,R^3是异丁基。

[0105] 在某些实施方式中,R^3是甲氧基甲基。在某些实施方式中,R^3是乙氧基甲基。在某些实施方式中,R^3是(乙酰氨基)甲基。在某些实施方式中,R^3是(氨基羰基)甲基。在某些实施方

式中,R^3是(甲氨基羰基)甲基。在某些实施方式中,R^3是(二甲氨基羰基)甲基。在某些实施方式中,R^3是氰基甲基。在某些实施方式中,R^3是甲基磺酰基甲基。在某些实施方式中,R^3是氨基磺酰基甲基。在某些实施方式中,R^3是(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基。在某些实施方式中,R^3是(四氢呋喃-2-基)甲基。在某些实施方式中,R^3是(四氢呋喃-3-基)甲基。在某些实施方式中,R^3是环戊基甲基。在某些实施方式中,R^3是环己基甲基。在某些实施方式中,R^3是(1-甲基哌啶-4-基)甲基。在某些实施方式中,R^3是(4-羟基环己基)甲基。在某些实施方式中,R^3是(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基。在某些实施方式中,R^3是(4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基。在某些实施方式中,R^3是(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基。在某些实施方式中,R^3是吡啶-2-基甲基。在某些实施方式中,R^3是吡啶-3-基甲基。在某些实施方式中,R^3是吡啶-4-基甲基。在某些实施方式中,R^3是噻唑-2-基甲基。在某些实施方式中,R^3是噻唑-4-基甲基。在某些实施方式中,R^3是嘧啶-5-基甲基。在某些实施方式中,R^3是嘧啶-4-基甲基。在某些实施方式中,R^3是噻唑-5-基甲基。

[0106] 在某些实施方式中,R^3是1-(2-氨基)乙基。在其他实施方式中,R^3是1-(2-羟基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-甲氧基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-乙氧基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-乙酰氨基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-氨基羰基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-甲氨基羰基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-二甲氨基羰基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-氰基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-甲基磺酰基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-氨基磺酰基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-(2-甲氧基乙氧基))乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-(2,2-二氟乙基)氨基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-(2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(2-羧基)乙基。

[0107] 在某些实施方式中,R^3是1-(3-氨基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-羟基)丙基。在又其他实施方式中,R^3是1-(3-甲氧基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-乙氧基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-乙酰氨基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-氨基羰基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-甲氨基羰基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-二甲氨基羰基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-氰基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-甲基磺酰基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-氨基磺酰基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-羟基-2,2-二甲基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(2-羟基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-羧基)丙基。在其他实施方式中,R^3是1-(3-羟基-2-羟甲基)丙基。

[0108] 在某些实施方式中,R^3是1-(4-氨基)丁基。在其他实施方式中,R^3是1-(4-羟基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-甲氧基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-乙氧基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-乙酰氨基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-氨基羰基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-甲氨基羰基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-二甲氨基羰基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-氰基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-甲基磺酰基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-氨基磺酰基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(3-羟基)丁基。在某些实施方式中,R^3是1-(4-羧基)丁基。在某些实施方式中,R^3是苄基。

[0109] 在某些实施方式中,R^{4a}选自H、甲基、乙基、异丙基、正丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、异丙基甲基、-$(CH_2)_{2-6}OH$、-$(CH_2)_{2-6}O$(C_1-C_6烷基)、任选地取代

的苄基、任选地取代的苯基、氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0110] 在某些实施方式中，R^{4a}是H。在其他实施方式中，R^{4a}是甲基。在又其他实施方式中，R^{4a}是三氟甲基。在某些实施方式中，R^{4a}是乙基。在某些实施方式中，R^{4a}是环丙基。在某些实施方式中，R^{4a}是异丙基。在某些实施方式中，R^{4a}是1-丙基。在某些实施方式中，R^{4a}是苯基。在某些实施方式中，R^{4a}是2-羟乙基。

[0111] 在某些实施方式中，R^{4b}选自H和甲基。在其他实施方式中，R^{4b}是H。在其他实施方式中，R^{4b}是甲基。

[0112] 在某些实施方式中，R^{7}是H。在其他实施方式中，R^{7}是甲基。

[0113] 在某些实施方式中，R^{8}是H。在其他实施方式中，R^{8}是甲氧基。在又其他实施方式中，R^{8}是乙氧基。在又其他实施方式中，R^{8}是甲基。在又其他实施方式中，R^{8}是乙基。在又其他实施方式中，R^{8}是2-羟基乙氧基。在又其他实施方式中，R^{8}是氨基。在又其他实施方式中，R^{8}是甲氨基。在又其他实施方式中，R^{8}是乙氨基。在又其他实施方式中，R^{8}是二甲氨基。在又其他实施方式中，R^{8}是(2-羟乙基)氨基。在又其他实施方式中，R^{8}是2-氨乙基)氨基。在又其他实施方式中，R^{8}是三唑基。在又其他实施方式中，R^{8}是三唑基甲氧基。在又其他实施方式中，R^{8}是(N-甲基三唑基)甲基。在又其他实施方式中，R^{8}是三唑基甲氨基。在又其他实施方式中，R^{8}是(N-甲基三唑基)甲氨基。在又其他实施方式中，R^{8}是CN。在又其他实施方式中，R^{8}是羟甲基。在又其他实施方式中，R^{8}是羧基。在又其他实施方式中，R^{8}是氨基羰基。在又其他实施方式中，R^{8}是甲氨基羰基。在又其他实施方式中，R^{8}是二甲氨基羰基。在又其他实施方式中，R^{8}是甲基磺酰基。在又其他实施方式中，R^{8}是哌啶基甲氧基。

[0114] 在某些实施方式中，R^{9}是H。在其他实施方式中，R^{9}是Cl。在又其他实施方式中，R^{9}是F。在又其他实施方式中，R^{9}是Br。在又其他实施方式中，R^{9}是甲氧基。在又其他实施方式中，R^{9}是乙氧基。

[0115] 在某些实施方式中，R^{10}是H。在其他实施方式中，R^{10}是甲基。在又其他实施方式中，R^{10}是乙基。在又其他实施方式中，R^{10}是1-(2,2,2-三氟乙基)。在又其他实施方式中，R^{10}是1-丙基。在又其他实施方式中，R^{10}是异丙基。在又其他实施方式中，R^{10}是环丙基。在又其他实施方式中，R^{10}是1-(2-羟基)乙基。在又其他实施方式中，R^{10}是1-(2-甲氧基)乙基。在又其他实施方式中，R^{10}是1-(3-羟基)丙基。在又其他实施方式中，R^{10}是1-(3-甲氧基)丙基。在又其他实施方式中，R^{10}是三唑基甲基。

[0116] 在某些实施方式中，本发明的化合物为本文公开的任何化合物，或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的、立体异构体、立体异构体的任何混合物、互变异构体和/或互变异构体的任何混合物。

[0117] 在某些实施方式中，化合物是选自表4的至少一种化合物，或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的、立体异构体、立体异构体的任何混合物、互变异构体和/或互变异构体的任何混合物。

[0118] 在某些实施方式中，化合物是选自以下的至少一种：(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲；(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲；(S)-3-(4-氟-3-

甲基苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲;(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(异喹啉-4-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(异喹啉-4-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羟基乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羟基乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-甲氧基异喹

啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(S)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;(R)-1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙

基)脲;(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(S)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-甲

基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲;(S)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺;(S)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺;(R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;(S)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺;(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺;(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺;(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,6-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,6-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-氧-5,6-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-氧-5,6-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-氧-7,8-二氢-1,7-二氮杂萘-5-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-氧-7,8-二氢-1,7-二氮杂萘-5-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;(R)-1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)

氨基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-3-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-3-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-3-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-3-基)甲基)脲;(R)-1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙

基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸;(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟基丁基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟基丁基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟基丁基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟基丁基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-((S)1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺;(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-顺式-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-顺式-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸;(S)-4-(3-

(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙

基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲;(S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲;(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;

(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺;(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺;(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺;(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲;(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸;(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-

(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺;(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹

啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基

脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-

1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲;(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-乙基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-乙基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲;(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-

二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;1-(1(R)-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲;1-(1(S)-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;1-(1(R)-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲;1-(1(S)-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲;(S)1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲;(S)1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;1-(1(R)-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲;1-(1(S)-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲;1-(1(R)-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲;1-(1(S)-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;(S)1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;(S)1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲;(R)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙

基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的、立体异构体、立体异构体的任何混合物、互变异构体和/或互变异构体的任何混合物。

[0119] 在某些实施方式中,化合物为选自以下的至少一种:(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;和(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的、立体异构体、立体异构体的任何混合物、互变异构体和/或互变异构体的任何混合物。

[0120] 本发明的化合物可以具有一个或多个立构中心,并且每个立构中心可以以(R)或(S)构型独立存在。在某些实施方式中,本文所述的化合物以旋光或外消旋形式存在。本文所述的化合物包括具有本文所述的治疗有用特性的外消旋、旋光、区域异构和立体异构形式或其组合。旋光形式的制备以任何合适的方式实现,作为非限制性实例,包括通过用重结晶技术外消旋形式的拆分、由旋光原材料合成、手性合成或使用手性固定相进行色谱分离。本文由外消旋式说明的化合物进一步代表两种对映异构体或其任何混合物,或者在存在两个或更多个手性中心的情况下,代表所有非对映异构体或其任何混合物。

[0121] 在某些实施方式中,本发明的化合物以互变异构体存在。所有互变异构体均包括在本文所述的化合物的范围内。

[0122] 本文所述的化合物还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或原子质量数不同于通常在自然界发现的原子质量或原子质量数的原子替代。适于包含在本文所述的化合物中的同位素的实例包括但不限于^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、

^{14}C、^{36}Cl、^{18}F、^{123}I、^{125}I、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P和^{35}S。在某些实施方式中，用较重的同位素比如氘取代提供更高的化学稳定性。可通过任何合适的方法或使用合适的同位素标记的试剂代替否则采用未标记的试剂的方法制备同位素标记的化合物。

[0123] 在某些实施方式中，本文所述的化合物通过其他方式标记，包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0124] 在本文提供的所有实施方式中，合适的任选取代基的实例不旨在限制要求保护的发明的范围。本发明的化合物可以包含本文提供的任何取代基或取代基的组合。

[0125] 盐

[0126] 本文所述的化合物可与酸或碱形成盐，并且这种盐包括在本发明中。术语“盐”包括在本发明的方法中有用的游离酸或碱的加成盐。术语“药学上可接受的盐”是指具有在药学应用中有用的范围内的毒性特征的盐。在某些实施方式中，盐是药学上可接受的盐。然而，药学上不可接受的盐可以具有比如高结晶度的性质，其在本发明的实践中具有实用性，诸如例如在本发明的方法中有用的化合物的合成、纯化或配制过程中的实用性。

[0127] 合适的药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。无机酸的实例包括硫酸盐、硫酸氢盐(hydrogen sulfate)、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸(包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐)。合适的有机酸可以选自脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸，其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(或帕莫酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、磺胺酸、2-羟基乙磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、β-羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、甘油膦酸和糖精(例如，糖精盐(saccharinate)、糖酸盐(saccharate))。相对于本发明的任何化合物，盐可以由1摩尔当量、1或多于1摩尔当量的酸或碱的部分组成。

[0128] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括例如铵盐和金属盐，包括碱金属、碱土金属和过渡金属盐，诸如例如钙、镁、钾、钠和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺诸如例如N,N’-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(或N-甲葡糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。所有这些盐可以通过例如使合适的酸或碱与化合物反应而由相应的化合物制备。

[0129] 联合治疗

[0130] 在一个方面，本发明的化合物与用于治疗HBV和/或HDV感染的一种或多种另外的试剂组合用于本发明的方法中。这些另外的试剂可以包括本文鉴定的化合物或组合物，或已知用于治疗、预防或减轻HBV和/或HDV感染的症状的化合物(例如，商业上可获得的化合物)。

[0131] 用于治疗HBV和/或HDV感染的一种或多种另外的试剂的非限制性实例包括：(a)逆转录酶抑制剂；(b)衣壳抑制剂；(c)cccDNA形成抑制剂；(d)RNA去稳定剂；(e)靶向HBV基因组的寡聚核苷酸；(f)免疫刺激剂，比如检查点抑制剂(例如，PD-L1抑制剂)；和(g)靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物。

[0132] (a)逆转录酶抑制剂

[0133] 在某些实施方式中，逆转录酶抑制剂为逆转录酶抑制剂(NARTI或NRTI)。在其他实

施方式中,逆转录酶抑制剂为核苷酸类似物逆转录酶抑制剂(NtARTI或NtRTI)。

[0134] 报道的逆转录酶抑制剂包括但不限于恩替卡韦、克拉夫定、替比夫定、拉米夫定、阿德福韦和替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、替诺福韦艾拉酚胺、阿德福韦酯(adefovir dipovoxil)、(1R,2R,3R,5R)-3-(6-氨基-9H-9-嘌呤基)-2-氟-5-(羟甲基)-4-亚甲基环戊-1-醇(描述于美国专利号8,816,074中,通过引用以其整体并入本文)、恩曲他滨、阿巴卡韦、依维他滨(elvucitabine)、更昔洛韦、洛布卡韦、泛昔洛韦、喷昔洛韦和氨多索韦(amdoxovir)。

[0135] 报道的逆转录酶抑制剂进一步包括但不限于恩替卡韦、拉米夫定和(1R,2R,3R,5R)-3-(6-氨基-9H-9-嘌呤基)-2-氟-5-(羟甲基)-4-亚甲基环戊-1-醇。

[0136] 报道的逆转录酶抑制剂进一步包括但不限于上面提到的逆转录酶抑制剂的共价结合的氨基磷酸酯或膦酰胺部分,或如例如美国专利号8,816,074、美国专利申请公开号US 2011/0245484 A1和US 2008/0286230A1中描述的,所有这些通过引用以其整体并入本文。

[0137] 报道的逆转录酶抑制剂进一步包括但不限于包括氨基磷酸酯部分的核苷酸类似物,诸如例如((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羟基-2-亚甲基环戊基)甲氧基)甲基(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯和((((1R,2R,3R,4R)-3-氟-2-羟基-5-亚甲基-4-(6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)环戊基)甲氧基)甲基(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯。还包括其单独的非对映异构体,其包括例如(R)-(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羟基-2-亚甲基环戊基)甲氧基)甲基(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯和(S)-(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羟基-2-亚甲基环戊基)甲氧基)甲基(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯。

[0138] 报道的逆转录酶抑制剂进一步包括但不限于包括膦酰胺部分的化合物,诸如例如替诺福韦艾拉酚胺,以及在美国专利申请公开号US 2008/0286230 A1中描述的那些,通过引用以其整体并入本文。在例如,美国专利号8,816,074以及美国专利申请公开号US 2011/0245484 A1和US 2008/0286230 A1中描述了用于制备含有立体选择性氨基磷酸酯或膦酰胺的活性物的方法,其全部通过引用以其整体并入本文。

[0139] (b)衣壳抑制剂

[0140] 如本文所描述的,术语“衣壳抑制剂”包括能够直接或间接抑制衣壳蛋白的表达和/或功能的化合物。例如,衣壳抑制剂可以包括但不限于抑制衣壳装配、诱导非衣壳聚合物形成、促进过量的衣壳装配或衣壳装配方向错误、影响衣壳稳定和/或抑制RNA(pgRNA)衣壳化的任何化合物。衣壳抑制剂还包括在复制过程的下游事件(一个或多个)(例如,病毒DNA合成、松环DNA(rcDNA)转运到细胞核、共价闭合环状DNA(cccDNA)形成、病毒成熟、出芽和/或释放等)中抑制衣壳功能的任何化合物。例如,在某些实施方式中,该抑制剂可检测地抑制衣壳蛋白的表达水平或生物活性,例如使用本文所述的测定法所测量的。在某些实施方式中,抑制剂将rcDNA和病毒生命周期下游产物的水平抑制至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少75%或至少90%。

[0141] 报道的衣壳抑制剂包括但不限于在国际专利申请公开号WO 2013006394、WO 2014106019和WO2014089296中描述的化合物,其全部通过引用以其整体并入本文。

[0142] 报道的衣壳抑制剂还包括但不限于下述化合物和其药学上可接受的盐和/或溶剂化物:Bay-41-4109(参见国际专利申请公开号WO 2013144129)、AT-61(参见国际专利申请

公开号WO 1998033501;和King等人,1998,Antimicrob.Agents Chemother.42(12):3179-3186)、DVR-01和DVR-23(参见国际专利申请公开号WO 2013006394;和Campagna等人,2013,J.Virol.87(12):6931,其全部通过引用以其整体并入本文。

[0143] 另外,报道的衣壳抑制剂包括但不限于在美国专利申请公开号US 2015/0225355、US 2015/0132258、US 2016/0083383、US 2016/0052921和国际专利申请公开号WO 2013096744、WO 2014165128、WO 2014033170、WO 2014033167、WO 2014033176、WO 2014131847、WO 2014161888、WO 2014184350、WO 2014184365、WO 2015059212、WO 2015011281、WO 2015118057、WO 2015109130、WO 2015073774、WO 2015180631、WO 2015138895、WO 2016089990、WO 2017015451、WO 2016183266、WO 2017011552、WO 2017048950、WO2017048954、WO 2017048962、WO 2017064156中一般和具体地描述的那些,并通过引用以其整体并入本文。

[0144] (c)cccDNA形成抑制剂

[0145] 共价封闭的环状DNA(cccDNA)在病毒rcDNA的细胞核中产生,并用作病毒mRNA的转录模板。如本文所描述的,术语“cccDNA形成抑制剂”包括能够直接或间接抑制cccDNA的形成和/或稳定性的化合物。例如,cccDNA形成抑制剂可以包括但不限于抑制衣壳解体,rcDNA进入细胞核和/或将rcDNA转化为cccDNA的任何化合物。例如,在某些实施方式中,抑制剂可抑制地抑制cccDNA的形成和/或稳定性,例如使用本文所述的测定法所测量的。在某些实施方式中,抑制剂将cccDNA的形成和/或稳定性抑制至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少75%或至少90%。

[0146] 报道的cccDNA形成抑制剂包括但不限于在国际专利申请公开号WO 2013130703中描述的化合物,并且通过引用以其整体并入本文。

[0147] 另外,报道的cccDNA形成抑制剂包括但不限于在美国专利申请公开号US 2015/0038515 A1中一般和具体描述的那些,并且通过引用以其整体并入本文。

[0148] (d)RNA去稳定剂

[0149] 如本文所使用的,术语“RNA去稳定剂”是指在哺乳动物细胞培养物中或在活的人类受试者中减少HBV RNA总量的分子或其盐或溶剂化物。在非限制性实例中,RNA去稳定剂减少了编码以下一种或多种以下HBV蛋白的RNA转录体(一种或多种)的量:表面抗原,核心蛋白,RNA聚合酶和e抗原。在某些实施方式中,RNA去稳定剂使哺乳动物细胞培养物中或活的人类受试者中的HBV RNA的总量减少至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少75%或至少90%。

[0150] 报道的RNA去稳定剂包括在美国专利号8,921,381中描述的化合物,以及在美国专利申请公开号US 2015/0087659和US 2013/0303552中描述的化合物,其全部通过引用以其整体并入本文。

[0151] 另外,报道的RNA去稳定剂包括但不限于在国际专利申请公开号WO 2015113990、WO 2015173164、US 2016/0122344、WO 2016107832、WO 2016023877、WO 2016128335、WO 2016177655、WO 2016071215、WO 2017013046、WO 2017016921、WO 2017016960、WO 2017017042、WO 2017017043、WO 2017102648、WO 2017108630、WO 2017114812、WO 2017140821、WO 2018085619中一般和具体地描述的那些,并且通过引用以其整体并入本文。

[0152] (e)靶向HBV基因组的寡聚核苷酸

[0153] 报道的靶向HBV基因组的寡聚核苷酸包括但不限于Arrowhead-ARC-520(参见美国专利号8,809,293;和Wooddell等人,2013,Molecular Therapy 21(5):973-985,其全部通过引用以其整体并入本文)。

[0154] 在某些实施方式中,寡聚核苷酸可以设计为靶向HBV基因组的一个或多个基因和/或转录体。靶向HBV基因组的寡聚核苷酸还包括但不限于分离的双链siRNA分子,每个siRNA分子包括有义链和与有义链杂交的反义链。在某些实施方式中,siRNA靶向HBV基因组的一个或多个基因和/或转录体。

[0155] (f)免疫刺激剂

[0156] 检查点抑制剂

[0157] 如本文所描述的,术语“检查点抑制剂”包括能够抑制作为免疫系统调节剂(例如,刺激或抑制免疫系统活性)的免疫检查点分子的任何化合物。例如,一些检查点抑制剂阻断抑制性检查点分子,从而刺激免疫系统功能,比如刺激针对癌细胞的T细胞活性。检查点抑制剂的非限制性实例是PD-L1抑制剂。

[0158] 如本文所描述的,术语“PD-L1抑制剂”包括能够直接或间接抑制程序性死亡配体1(PD-L1)蛋白的表达和/或功能的任何化合物。PD-L1,也称为分化簇274(CD274)或B7同系物1(B7-H1),是在抑制妊娠期间的免疫系统适应性臂、组织同种异体移植、自身免疫性疾病和肝炎中起重要作用的1型跨膜蛋白。PD-L1与其受体、抑制性检查点分子PD-1(在激活的T细胞、B细胞和骨髓细胞上发现)结合,以便调节免疫系统适应性臂的激活或抑制。在某些实施方式中,PD-L1抑制剂将PD-L1的表达和/或功能抑制至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少75%或至少90%。

[0159] 报道的PD-L1抑制剂包括但不限于下述专利申请出版物之一中所述的化合物:US 2018/0057455;US 2018/0057486;WO 2017/106634;WO 2018/026971;WO 2018/045142;WO 2018/118848;WO 2018/119221;WO 2018/119236;WO 2018/119266;WO 2018/119286;WO 2018/121560;WO 2019/076343;WO 2019/087214;并且通过引用以其整体并入本文。

[0160] (g)靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物

[0161] “GalNAc”是N-乙酰基半乳糖胺的缩写,和“siRNA”是小干扰RNA的缩写。在本发明的实践中有用的GalNAc-siRNA缀合物中,将靶向HBV基因转录体的siRNA与GalNAc共价结合。尽管不希望受到理论的束缚,但据信GalNAc与肝细胞上的脱唾液酸糖蛋白受体结合,从而促进siRNA靶向感染HBV的肝细胞。siRNA进入感染的肝细胞,并通过RNA干扰现象刺激HBV基因转录体的破坏。

[0162] 在本发明的这一方面的实践中有用的GalNAc-siRNA缀合物的实例在公开的国际申请PCT/CA2017/050447(2017年10月19日公开的PCT申请公开号WO/2017/177326)中阐述,其通过引用以其整体并入本文。

[0163] 例如,可以使用合适的方法,诸如例如Sigmoid-E_{max}方程式(Holford&Scheiner,1981,Clin.Pharmacokinet.6:429-453)、Loewe可加性方程式(Loewe&Muischnek,1926,Arch.Exp.Pathol Pharmacol.114:313-326)和中值效应方程式(Chou&Talalay,1984,Adv.Enzyme Regul.22:27-55)计算协同效应。本文别处提及的每个方程式可以应用于实验数据以生成相应的曲线,以帮助评估药物组合的效果。与本文其他地方提及的方程式相关

的相应曲线分别是浓度-效果曲线、等效线图曲线和组合指数曲线。

[0164] 合成

[0165] 本发明进一步提供了制备本发明的化合物的方法。本教导的化合物可以通过使用本领域技术人员已知的标准合成方法和程序,根据本文概述的程序,由商业上可获得的起始原料、文献中已知的化合物或容易制备的中间体制备。可从相关的科学文献或本领域的标准教科书中容易地获得用于制备有机分子以及官能团转化和操纵的标准合成方法和程序。

[0166] 应当理解,除非另有说明,在给出典型的或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可以随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但是这种条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。有机合成领域的技术人员将认识到,出于优化本文所述化合物的形成的目的,可以改变所呈现的合成步骤的性质和顺序。

[0167] 可以根据本领域中已知的任何合适的方法来监测本文描述的过程。例如,产物形成可以通过光谱方法(spectroscopic means),比如核磁共振光谱法(例如,^{1}H或^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如紫外可见)、质谱法,或通过色谱法比如高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)、凝胶渗透色谱发的(GPC)或薄层色谱法(TLC)来监测。

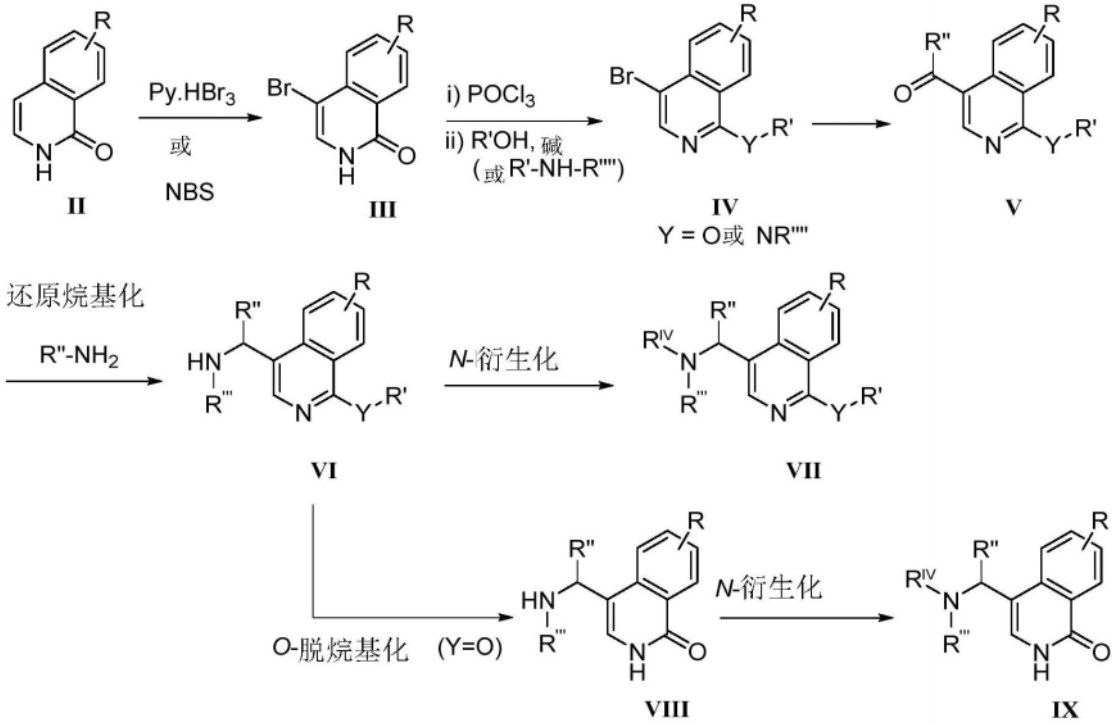
[0168] 化合物的制备可以涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的需要以及合适保护基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。保护基团的化学性质可以在例如Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版(Wiley&Sons,1991)中找到,出于所有目的通过引用将其全部公开内容并入本文。

[0169] 本文所述的反应或方法可以在有机合成领域的技术人员可以容易选择的合适溶剂中进行。在进行反应的温度下,即在溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度的范围内的温度下,合适的溶剂通常与反应物、中间体和/或产物基本上不反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定的反应步骤,可以选择用于特定反应步骤的合适溶剂。

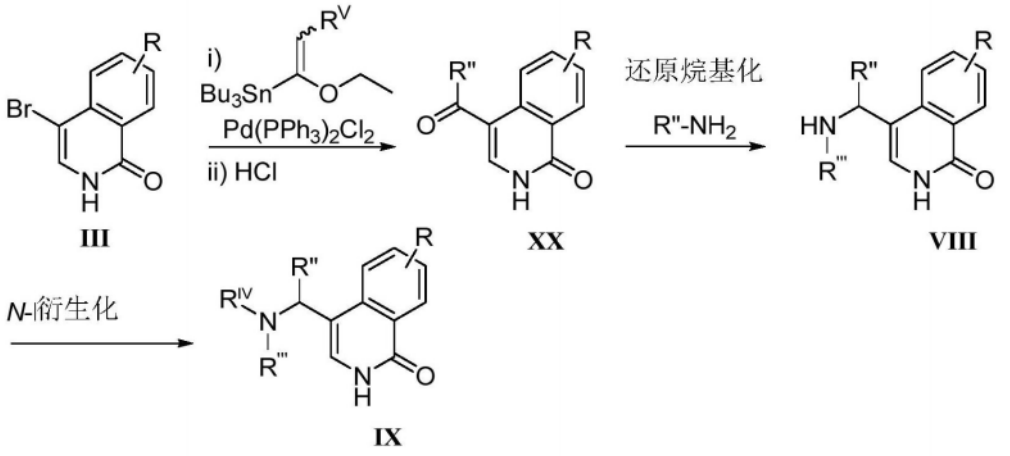
[0170] 式(I)化合物可以根据例如方案1中概述的合成方法从商业上可获得的或先前记录的起始原料制备。(未)取代的异喹啉-1(2H)-酮(II)可以是商业获得或根据例如Tetrahedron,2002,58:5761-5766中概述的方法合成。在非限制性实例中,使用J.Med.Chem.,2014,57:1299-1322中描述的过溴化吡啶鎓氢溴酸盐或Angew.Chem.Int.Ed.,2011,50:8416-8419中描述的N-溴代琥珀酰亚胺溴化II,提供III。在非限制性实例中,如Bioorg.Med.Chem.Lett.,2017,27:217-222中所述,用磷酰氯对III进行氯化,随后在非限制性实例中,如WO200472033中所例举的,在碱(Y=O)存在下用例如醇置换氯化物,提供IV。将卤素金属与IV的杂芳基溴交换,然后用合适的亲电子试剂淬灭所得杂芳基阴离子,合适的亲电子试剂例如但不限于DMF、二氧化碳、二碳酸二烷基酯、酸酐、醛、酮和/或Weinreb酰胺,或使用过渡金属催化偶联技术处理溴,提供V。利用V的还原烷基化随后提供VI。当V是醛或酮时,可以通过使该化合物与伯胺反应形成亚胺,亚胺随后与诸如但不限于硼氢化钠的还原剂或诸如但不限于格氏试剂或烷基/芳基锂的基于碳的亲核试剂反应来实现还原性烷基化。可选地,当V是醛或酮时,可以通过使该化合物与伯亚磺酰胺反应形成亚磺亚胺(sulfinimine),亚磺亚胺随后与诸如但不限于硼氢化钠的还原剂或诸如但

不限于格氏试剂或烷基/芳基锂的基于碳的亲核试剂反应来实现还原性烷基化。在某些实施方式中,伯亚磺酰胺可以是外消旋的、鳞状的或对映纯的(enantiopure),并且可以用于影响亚磺亚胺还原的立体化学结果。在诸如但不限于氢化钠的碱的存在下,可以用亲电子试剂,诸如但不限于烷基卤进一步将所得仲亚磺酰胺官能化,并且可以去除亚磺酰氨基(sulfonamido)以提供VI。在某些条件下,亚磺酰氨基的去除可以伴随R'-脱烷基化以直接提供VIII。可选地,当V是醛或酮时,可使用还原剂比如但不限于硼氢化钠将化合物还原为相应的伯醇或仲醇。伯醇或仲醇可用例如对甲苯磺酰氯官能化以提供相应的甲苯磺酸酯,或使用例如亚硫酰氯转化为烷基卤,并且随后与伯胺反应以提供VI。用各种亲电子试剂(例如异氰酸酯)对VI进行官能化,提供VII。可选地,使用例如盐酸或氢溴酸对VI进行酸介导的O-脱烷基化(Y=O),提供VIII,可以用多种亲电子试剂例如异氰酸酯官能化VIII以提供IX。可选地,酮XX可以由溴异喹啉酮III经由钯催化与乙烯基锡烷偶联然后水解所得烯醇醚合成。使用伯胺的还原烷基化随后可以提供VIII,其可以被官能化以提供IX(方案2)。并入本文其他地方的方案举例说明了本发明的代表性化合物的合成。可以以与使用适当取代的中间体和试剂举例说明的那些类似的方式合成类似的化合物。

[0171]



方案 1.



方案 2.

[0172] 方法

[0173] 本发明提供了在受试者中治疗或预防肝炎病毒感染的方法。在某些实施方式中，感染包括乙型肝炎病毒(HBV)感染。在其他实施方式中，在又其他实施方式中，该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物。在又其他实施方式中，至少一种本发明的化合物是施用至受试者的唯一抗病毒剂。在又其他实施方式中，将至少一种化合物在药学上可接受的组合物中施用至受试者。在又其他实施方式中，进一步向受试者施用用于治疗肝炎感染的至少一种另外的药剂。在又其他实施方式中，至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂;衣壳抑制剂;cccDNA形成抑制剂;RNA去稳定剂;靶向HBV基因组的寡聚核苷酸;免疫增强剂，比如检查点抑制剂(例如，PD-L1抑制剂);和靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物的至少一种药剂。在又其他实施方式中，向受试者共同施用至少一种化合物和至少一种另外的药剂。在又其他实施方式中，至少一种化合物和至少一

种另外的药剂是共同配制的。

[0174] 本发明进一步提供了在受试者中直接或间接抑制病毒衣壳蛋白的表达和/或功能的方法。在某些实施方式中,该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物。在其他实施方式中,将至少一种化合物在药学上可接受的组合物中施用至受试者。在又其他实施方式中,至少一种本发明的化合物是施用至受试者的唯一抗病毒剂。在又其他实施方式中,进一步向受试者施用用于治疗HBV感染的至少一种另外的药剂。在又其他实施方式中,至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂;衣壳抑制剂;cccDNA形成抑制剂;RNA去稳定剂;靶向HBV基因组的寡聚核苷酸;免疫增强剂,比如检查点抑制剂(例如,PD-L1抑制剂);和靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物的至少一种药剂。在又其他实施方式中,向受试者共同施用至少一种化合物和至少一种另外的药剂。在又其他实施方式中,至少一种化合物和至少一种另外的药剂是共同配制的。

[0175] 在某些实施方式中,受试者是哺乳动物。在其他实施方式中,哺乳动物是人。

[0176] 药物组合物和制剂

[0177] 本发明提供了包括至少一种本发明的化合物或其盐或溶剂化物的药物组合物,其用于实践本发明的方法。这样的药物组合物可由适合施用至受试者的形式的至少一种本发明的化合物或盐或溶剂化物组成,或药物组合物可以包括至少一种本发明的化合物或其盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的载体、一种或多种另外的成分或这些的任何组合。如本领域众所周知的,至少一种本发明的化合物可以以生理学上可接受的盐的形式,比如与生理学上可接受的阳离子或阴离子组合存在于药物组合物中。

[0178] 在某些实施方式中,可以施用用于实践本发明的方法的药物组合物以递送在1ng/kg/天和100mg/kg/天之间的剂量。在其他实施方式中,可以施用用于实践本发明的药物组合物以递送在1ng/kg/天和1,000mg/kg/天之间的剂量。

[0179] 本发明的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的载体和任何另外的成分的相对量将变化,这取决于所治疗的受试者的身份、体型(size)和病症,并且进一步取决于该组合物被施用的途径。举例来说,组合物可以包括在0.1%至100%(w/w)之间的活性成分。

[0180] 用于本发明的方法中的药物组合物可以适当地开发用于经鼻、吸入、口服、直肠、阴道、胸膜、腹膜、肠胃外、局部、经皮、经肺、鼻内、含服、眼内、硬膜外、鞘内、静脉内或另一施用途径。可以将在本发明的方法中使用的组合物直接施用至哺乳动物或鸟类的中枢神经系统的大脑、脑干或任何其他部分。其他考虑的制剂包括设计(project)的纳米颗粒、微球、脂质体制剂、包被的颗粒、聚合物缀合物、含有活性成分的重新密封的红细胞以及基于免疫学的制剂。

[0181] 在某些实施方式中,本发明的组合物是药物基质的一部分,其允许处理不溶性材料并改善其生物利用度、开发控释或缓释产品以及产生均质组合物。举例来说,可以使用热熔挤出、固溶体、固体分散体、尺寸减小技术、分子复合物(例如,环糊精等)、微粒以及颗粒和制剂包衣方法来制备药物基质。非晶相或结晶相可用于这种工艺中。

[0182] 施用途径(一种或多种)对技术人员来说是显而易见的,并且将取决于许多因素,包括所治疗的疾病的类型和严重程度、所治疗的兽医或人类患者的类型和年龄等。

[0183] 本文描述的药物组合物的制剂可以通过药理学和制药学领域中已知的或以后开发的任何方法来制备。通常,这种制备方法包括以下步骤:使活性成分与载体或一种或多种

其他辅助成分结合,并且然后,如果必要或期望,将产品成型或包装成所需的单剂量或多剂量单位。

[0184] 如本文所使用的,“单位剂量”是包括预定量的活性成分的离散量的药物组合物。活性成分的量通常等于将被施用至受试者的活性成分的剂量或这样的剂量的方便部分,诸如例如这样的剂量的一半或三分之一。单位剂型可以是单次日剂量或多次日剂量之一(例如,每天约1-4次或更多次)。当使用多次日剂量时,每次给药的单位剂型可以相同或不同。

[0185] 尽管本文提供的药物组合物的描述主要针对适合于对人类进行伦理施用的药物组合物,但是技术人员将理解,这种组合物通常适合于施用至各种动物。为了使组合物适合于向各种动物施用,适合于向人施用的药物组合物的改进是众所周知的,并且普通技术的兽医药理师可以仅通过普通的实验来设计和进行这种改进。预期向其施用本发明的药物组合物的受试者包括但不限于人和其他灵长类动物,哺乳动物,包括与商业相关的哺乳动物,比如牛、猪、马、绵羊、猫和狗。

[0186] 在某些实施方式中,使用一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体配制本发明的组合物。在某些实施方式中,本发明的药物组合物包括治疗有效量的至少一种本发明的化合物和药学上可接受的载体。有用的药学上可接受的载体包括但不限于甘油、水、盐水、乙醇、重组人白蛋白(例如,Recombumin®)、可溶凝胶(例如,Gelofusine®)和其他药学上可接受的盐溶液,比如磷酸盐和有机酸的盐。在Remington's Pharmaceutical Sciences(1991,Mack Publication Co.,New Jersey)中描述了这些和其他药学上可接受的载体的实例。

[0187] 载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、重组人白蛋白、可溶明胶、其合适的混合物和植物油。例如,可以通过使用包衣比如卵磷脂,通过在存在分散体的情况下维持所需的粒径以及通过使用表面活性剂来维持合适的流动性。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等,来防止微生物的作用。在许多情况下,组合物中包括等渗剂,例如糖、氯化钠或多元醇,比如甘露糖醇和山梨糖醇。可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝或明胶来实现可注射组合物的延长吸收。

[0188] 制剂可以与常规赋形剂混合使用,即适合于口服、肠胃外、经鼻、吸入、静脉内、皮下、经皮肠内或本领域已知的任何其他合适的施用方式的药学上可接受的有机或无机载体物质。可以对药物制剂进行灭菌,并且如果需要,可以与辅助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压缓冲剂的盐、着色剂、调味剂和/或赋予香气的物质等混合。在需要时,它们也可以与其他活性剂,例如其他镇痛剂、抗焦虑剂或催眠剂组合。如本文所使用的,“另外的成分”包括但不限于可用作药物载体的一种或多种成分。

[0189] 本发明的组合物可以包括按组合物的总重量计约0.005%至2.0%的防腐剂。在暴露于环境中的污染物的情况下,防腐剂用于防止变质。根据本发明有用的防腐剂的实例包括但不限于选自苄醇、山梨酸、对羟基苯甲酸、咪脲及其任何组合的那些。一种这样的防腐剂是约0.5%至2.0%的苄醇和0.05-0.5%的山梨酸的组合。

[0190] 该组合物可以包括抑制化合物降解的抗氧化剂和螯合剂。对于某些化合物,抗氧化剂是BHT、BHA、α-生育酚和抗坏血酸,按组合物的总重量计,其示例性范围为按重量计约0.01%至0.3%,或BHT范围为按重量计0.03%至0.1%。按组合物的总重量计,螯合剂存在的量可以是按重量计0.01%至0.5%。按组合物的总重量计,示例性螯合剂包括在约0.01%

至0.20％的重量范围内或在按重量计0.02％至0.10％的范围内的乙二胺四乙酸盐(例如乙二胺四乙酸二钠)和柠檬酸。螯合剂可用于螯合组合物中的金属离子,这可能对制剂的保存期限有害。对于某些化合物,尽管BHT和乙二胺四乙酸二钠分别是示例性的抗氧化剂和螯合剂,但是如本领域技术人员所知,可以用其他合适的和等同的抗氧化剂和螯合剂替代。

[0191] 可以使用常规方法制备液体悬浮液,以使活性成分悬浮在水性或油性媒介物中。水性媒介物包括例如水和等渗盐水。油性媒介物包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油比如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏的植物油和矿物油比如液体石蜡。液体悬浮液可以进一步包括一种或多种另外的成分,包括但不限于悬浮剂、分散剂或润湿剂、乳化剂、缓和剂、防腐剂、缓冲剂、盐、调味剂、着色剂和甜味剂。油性悬浮液可以进一步包括增稠剂。已知的悬浮剂包括但不限于山梨糖醇糖浆剂、氢化可食用脂肪、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶、阿拉伯树胶和纤维素衍生物比如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素。已知的分散剂或润湿剂包括但不限于天然存在的磷脂比如卵磷脂,烯化氧与脂肪酸、与长链脂族醇、与源自脂肪酸和己糖醇的偏酯或与源自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯(例如,分别是聚氧乙烯硬脂酸酯、十七碳亚乙氧基鲸蜡醇、聚氧乙烯山梨醇单油酸酯和聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯)的缩合产物。已知的乳化剂包括但不限于卵磷脂、阿拉伯胶和离子或非离子表面活性剂。已知的防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、抗坏血酸和山梨酸。已知的甜味剂包括例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、蔗糖和糖精。

[0192] 可以以与液体悬浮液基本相同的方式制备活性成分在水性或油性溶剂中的液体溶液,主要区别在于活性成分是溶解而不是悬浮在溶剂中。如本文所使用的,“油性”液体是包括含碳液体分子并且展现出比水小的极性的液体。本发明的药物组合物的液体溶液可包含关于液体悬浮液描述的每种组分,应当理解,悬浮剂不一定会帮助活性成分溶解在溶剂中。水性溶剂包括例如水和等渗盐水。油性溶剂包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油比如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏的植物油和矿物油比如液体石蜡。

[0193] 可以使用已知方法制备本发明的药物制剂的粉末状和颗粒制剂。这样的制剂可以直接施用至受试者,例如用于形成片剂、填充胶囊,或通过向其中添加水性或油性媒介物来制备水性或油性悬浮液或溶液。这些制剂中的每一种可以进一步包括分散剂或润湿剂、悬浮剂、离子和非离子表面活性剂和防腐剂中的一种或多种。这些制剂中还可以包括另外的赋形剂,比如填充剂和甜味剂、调味剂或着色剂。

[0194] 本发明的药物组合物也可以水包油乳剂或油包水乳剂的形式制备、包装或出售。油相可以是植物油比如橄榄油或花生油,矿物油比如液体石蜡,或这些的组合。这样的组合物可以进一步包含一种或多种乳化剂,比如天然存在的树胶比如阿拉伯树胶或黄蓍树胶;天然存在的磷脂,例如大豆或卵磷脂;源自脂肪酸和己糖醇酐的组合的酯或偏酯,比如山梨聚糖单油酸酯,以及这种偏酯与环氧乙烷的缩合产物,比如聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯。这些乳剂还可以包含另外的成分,包括例如甜味剂或调味剂。

[0195] 用化学组成物浸渍或涂覆材料的方法在本领域中是已知的,并且包括但不限于将化学组成物沉积或结合到表面上的方法,在合成材料(即,比如使用生理学上可降解的材料)期间将化学组成物结合到材料结构中的方法,以及将水性或油性溶液或悬浮液吸收到吸收性材料中的方法,随后进行干燥或不进行干燥。混合组分的方法包括本领域技术人员

已知的物理研磨、在固体和悬浮液制剂中使用丸粒以及在透皮贴剂中混合。

[0196] 施用/给药

[0197] 给药方案可能会影响有效量的构成。可以在疾病或紊乱发作之前或之后将治疗制剂施用至患者。此外,可以每天或顺序施用几种分开的剂量以及交错剂量,或者可以连续输注该剂量,或者可以是推注注射。此外,治疗制剂的剂量可以根据治疗或预防情况的紧急程度成比例地增加或减少。

[0198] 可以使用已知的程序,以有效治疗本文考虑的疾病或紊乱的剂量和时间段将本发明的组合物施用至患者,比如哺乳动物,比如人。实现治疗效果所必需的治疗化合物的有效量可以根据以下因素而变化,比如所采用的特定化合物的活性;施用时间;该化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与该化合物组合使用的其他药物、化合物或材料;疾病或紊乱的状态,所治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况以及既往病史,以及医学领域众所周知的类似因素。可以调整剂量方案以提供最佳的治疗反应。例如,如治疗状况的紧急情况所指示,可以每天施用数个分开的剂量或可以成比例地减少剂量。本发明的治疗化合物的有效剂量范围的非限制性实例为每天约0.01mg/kg至100mg/kg体重。本领域普通技术人员将能够研究相关因素并确定治疗化合物的有效量而无需过度实验。

[0199] 可以将该化合物每天几次频繁地施用至动物,或者可以更不频繁地施用,比如每天一次、每周一次、每两周一次、每月一次或甚至更不频繁地,比如每几个月一次,甚至一年一次或更低。应当理解,在非限制性实例中,每天给药的化合物的量可以每天、每隔一天、每2天、每3天、每4天或每5天施用一次。例如,每隔一天施用一次,可以在星期一开始5mg的每日剂量,在星期三施用第一个随后5mg的每日剂量,在星期五施用第二个随后5mg的每日剂量,等等。剂量的频率对技术人员而言是显而易见的,并且取决于许多因素,比如但不限于所治疗的疾病的类型和严重程度以及动物的类型和年龄。

[0200] 可以改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平,以便获得有效实现特定患者、组合物和给药方式所需的治疗反应的活性成分的量,而对患者是无毒的。

[0201] 具有本领域普通技术的医生,例如医师或兽医,可以容易地确定和开处方所需的有效量的药物组合物。例如,医师或兽医可以以低于所需要的水平开始在药物组合物中使用的本发明化合物的剂量,以便获得所需的治疗效果并逐渐增加剂量,直到获得所需的效果。

[0202] 在具体实施方式中,以剂量单位形式配制化合物对于施用的容易性和剂量的均匀性是特别有利的。如本文所使用的剂量单位形式是指适合作为待治疗患者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位都包含预定量的治疗化合物,该化合物经计算可与所需的药物媒介物结合以产生所需的治疗效果。本发明的剂量单位形式由以下决定并直接取决于(a)治疗化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果,以及(b)在配制/配制用于治疗患者的疾病或紊乱的这种治疗化合物的领域中固有的局限性。

[0203] 在某些实施方式中,本发明的组合物以每天1-5次或更多次的范围内的剂量施用至患者。在其他实施方式中,本发明的组合物以包括但不限于每天一次、每两天一次、每三天一次至一周一次以及每两周一次的剂量范围施用至患者。对于本领域技术人员而言显而易见的是,本发明的各种组合组合物的施用频率将因受试者而异,这取决于许多因素,包括但不限于年龄、待治疗的疾病或紊乱、性别、整体健康状况和其他因素。因此,本发明不应被

解释为限于任何特定的剂量方案,并且将由主治医师考虑到患者的所有其他因素来确定要施用至任何患者的精确剂量和组成。

[0204] 用于施用的本发明的化合物可以在以下范围内:约1μg至约7,500mg、约20μg至约7,000mg、约40μg至约6,500mg、约80μg至约6,000mg、约100μg至约5,500mg、约200μg至约5,000mg、约400μg至约4,000mg、约800μg至约3,000mg、约1mg至约2,500mg、约2mg至约2,000mg、约5mg至约1,000mg、约10mg至约750mg、约20mg至约600mg、约30mg至约500mg、约40mg至约400mg、约50mg至约300mg、约60mg至约250mg、约70mg至约200mg、约80mg至约150mg和它们之间的任何完整增量和部分增量。

[0205] 在一些实施方式中,本发明的化合物的剂量为约0.5μg和约5,000mg。在一些实施方式中,本文描述的组合物中使用的本发明的化合物的剂量小于约5,000mg、或小于约4,000mg、或小于约3,000mg、或小于约2,000mg、或小于约1,000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约500mg、或小于约200mg、或小于约50mg。类似地,在一些实施方式中,如本文描述的第二化合物的剂量小于约1,000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约500mg、或小于约400mg、或小于约300mg、或小于约200mg、或小于约100mg、或小于约50mg、或小于约40mg、或小于约30mg、或小于约25mg、或小于约20mg、或小于约15mg、或小于约10mg、或小于约5mg、或小于约2mg、或小于约1mg、或小于约0.5mg、以及其任何完全增量和部分增量。

[0206] 在某些实施方式中,本发明涉及包装的药物组合物,其包含单独地或与第二种药物组合地容纳治疗有效量的本发明化合物的容器;以及使用该化合物治疗、预防或减轻患者的疾病或紊乱的一种或多种症状的说明书。

[0207] 术语“容器”包括用于容纳药物组合物或用于管理稳定性或水吸收的任何接受器(receptacle)。例如,在某些实施方式中,容器是包含药物组合物的包装,比如存在于双室中的液体(溶液和悬浮液)、半固体、冻干固体、溶液和粉末或冻干制剂。在其他实施方式中,容器不是包含药物组合物的包装,即,容器是接受器,比如包含包装的药物组合物或未包装的药物组合物以及药物组合物使用说明书的盒子或小瓶。此外,包装技术是本领域众所周知的。应当理解,药物组合物的使用说明书可以包含在含有药物组合物的包装上,并且因此,说明书与包装的产品形成增加的功能关系。然而,应当理解,说明书中可能包含有关该化合物执行其预期功能的能力,例如治疗、预防或减轻患者的疾病或紊乱的信息。

[0208] 施用

[0209] 本发明任何组合物的给药途径包括吸入、口服、经鼻、直肠、肠胃外、舌下、经皮、经粘膜(例如舌下、舌、(经)含服、(经)尿道、阴道(例如,经阴道和阴道周围)、鼻(内)和((经)直肠)、膀胱内、肺内、十二指肠内、胃内、鞘内、硬膜外、胸膜内、腹膜内、皮下、肌内、皮内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入和局部施用。

[0210] 合适的组合物和剂型包括例如片剂、胶囊、囊片、丸剂、软胶囊、锭剂、乳剂、分散剂、悬浮剂、溶液、糖浆剂、颗粒剂、珠剂、透皮贴剂、凝胶剂、粉末、丸粒、乳浆剂(magma)、锭剂、乳膏、糊剂、膏药、洗剂、片剂(discs)、栓剂、用于经鼻或口服施用的液体喷雾剂、用于吸入的干粉或雾化制剂、用于膀胱内施用的组合物和制剂等。应当理解,可用于本发明的制剂和组合物不限于本文描述的特定制剂和组合物。

[0211] 口服施用

[0212] 对于口服施用,特别地合适的是片剂、锭剂、液体、滴剂、胶囊、囊片和软胶囊。其他适合口服施用的制剂包括但不限于粉末或颗粒制剂、水性或油性悬浮剂、水性或油性溶液、糊剂、凝胶剂、牙膏、漱口剂、包衣剂、口腔冲洗剂或乳剂。可以根据本领域已知的任何方法来制备预期用于口服使用的组合物,并且这种组合物可以包含选自适合用于制造片剂的惰性、无毒、通常被认为是安全的(GRAS)药学上的赋形剂的一种或多种试剂。这种赋形剂包括例如惰性稀释剂比如乳糖;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉;粘合剂,比如淀粉;和润滑剂,比如硬脂酸镁。

[0213] 片剂可以是未被涂覆的,或者可以使用已知方法涂覆,以在受试者的胃肠道中实现延迟崩解,从而提供活性成分的持续释放和吸收。举例来说,可以使用比如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料涂覆片剂。进一步举例来说,可以使用在美国专利号4,256,108;4,160,452;和4,265,874中描述的方法涂覆片剂以形成渗透控释片。片剂可以进一步包含甜味剂、调味剂、着色剂、防腐剂或这些的某种组合以提供药学上鲜美(elegant)且可口的制剂。包括活性成分的硬胶囊可以使用生理学上可降解的组合物例如明胶来制备。胶囊包括活性成分,并且可以进一步包括另外的成分,包括例如惰性固体稀释剂,比如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。

[0214] 包括活性成分的硬胶囊可以使用生理学上可降解的组合物比如明胶来制备。这种硬胶囊包括活性成分,并且可以进一步包含另外的成分,包括例如惰性固体稀释剂,比如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。

[0215] 包括活性成分的软胶囊可以使用生理学上可降解的组合物比如来自动物胶原或羟丙甲纤维素(纤维素的改性形式)的明胶来制备,并使用明胶、水和增塑剂比如山梨糖醇或甘油的任选的混合物制造。这样的软胶囊包括可以与水或油介质比如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的活性成分。

[0216] 对于口服施用,本发明的化合物可以是通过常规方法与药学上可接受的赋形剂比如粘合剂;填充剂;润滑剂;崩解剂;或润湿剂制备的片剂或胶囊的形式。如果期望的,可以使用合适的方法和包衣材料比如可获得自Colorcon,West Point,Pa.(例如,OPADRY®OY型、OYC型、有机肠溶型OY-P型、水性肠溶型OY-A型、OY-PM型和OPADRY® White,32K18400)的OPADRY®膜包衣系统涂覆片剂。应当理解,可以使用其他公司的类似类型的膜涂层或聚合产物。

[0217] 包括活性成分的片剂可以例如通过将活性成分任选地与一种或多种另外的成分一起压制或模制来制备。制备压制片剂可以通过在合适的装置中压制自由流动形式的活性成分比如粉末或颗粒制剂,任选地与一种或多种粘合剂、润滑剂、赋形剂、表面活性剂和分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的装置中模制活性成分、药学上可接受的载体和至少足以润湿混合物的液体的混合物来制备。用于制造片剂的药学上可接受的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂、制粒剂和崩解剂、粘合剂和润滑剂。已知的分散剂包括但不限于马铃薯淀粉和羟甲基淀粉钠。已知的表面活性剂包括但不限于月桂基硫酸钠。已知的稀释剂包括但不限于碳酸钙、碳酸钠、乳糖、微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙和磷酸钠。已知的制粒剂和崩解剂包括但不限于玉米淀粉和藻酸。已知的粘合剂包括但不限于明胶、阿拉伯胶、预糊化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素。已知的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅和滑石。

[0218] 制粒技术在制药领域是众所周知的,用于改性活性成分的起始粉末或其他颗粒材料。通常将粉末与粘合剂材料混合成较大的永久性自由流动的附聚物或颗粒,称为“制粒”。例如,使用溶剂的“湿法”制粒工艺的一般特征是,将粉末与粘合剂材料混合,并在一定条件下用水或有机溶剂润湿,形成湿的粒状物料,然后必须将溶剂从中蒸发。

[0219] 熔融制粒通常包括使用在室温下为固体或半固体的材料(即,具有相对较低的软化或熔点范围)在基本上没有添加水或其他液体溶剂的情况下促进粉末或其他材料的制粒。当加热到熔点范围内的温度时,低熔点固体液化以充当粘合剂或制粒介质。液化的固体将其自身散布在与之接触的粉末状材料的表面上,并在冷却后形成固体颗粒状物质,在其中将初始物质粘合在一起。然后可以将所得的熔融制粒提供给压片机或封装以制备口服剂型。熔融制粒通过形成固体分散体或固溶体来改善活性物质(即,药物)的溶解速率和生物利用度。

[0220] 美国专利号5,169,645公开了具有改善的流动特性的可直接压缩的含蜡颗粒。当蜡在熔体中与某些改善流动性的添加剂混合,然后将混合物冷却并制粒时,可得到颗粒。在某些实施方式中,在蜡(一种或多种)和添加剂(一种或多种)的熔融组合物中只有蜡本身熔融,并且在其他情况下,蜡(一种或多种)和添加剂(一种或多种)二者都将熔融。

[0221] 本发明还包括多层片剂,其包括提供用于延迟释放在本发明的方法中有用的一种或多种化合物的层,和提供用于立即释放在本发明的方法中有用的一种或多种化合物的其他层。使用蜡/pH敏感的聚合物混合物,可以获得胃不溶性组合物,其中捕获(entrap)了活性成分,从而确保了其延迟释放。

[0222] 用于口服施用的液体制剂可以是溶液、糖浆剂或悬浮剂的形式。液体制剂可以通过常规方式用药学上可接受的添加剂比如悬浮剂(例如,山梨糖醇糖浆剂、甲基纤维素或氢化可食用脂肪);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非水性媒介物(例如,杏仁油、油性酯或乙醇);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)制备。适用于口服施用的本发明的药物组合物的液体制剂可以以液体形式或干燥产物的形式制备、包装和出售,该干燥产物旨在在使用前用水或另一种合适的载体重构。

[0223] 肠胃外施用

[0224] 如本文所使用的,药物组合物的“肠胃外施用”包括特征在于对受试者的组织进行物理破坏和通过组织中的破坏施用药物组合物的任何施用途径。因此肠胃外施用包括但不限于通过注射组合物施用药物组合物、通过外科切口施用组合物、通过穿透组织的非外科伤口施用组合物等方式施用药物组合物。特别地,预期肠胃外施用包括但不限于皮下、静脉内、腹膜内、肌内、胸骨内注射和肾透析输注技术。

[0225] 适用于肠胃外施用的药物组合物的制剂包括与药学上可接受的载体,比如无菌水或无菌等渗盐水组合的活性成分。这样的制剂可以以适合于推注施用或连续施用的形式制备、包装或出售。可注射制剂可以在单位剂型,比如在含有防腐剂的安瓿或多剂量容器中制备、包装或出售。还可以在装置比如患者自控的镇痛(PCA)装置中制备、包装或出售可注射制剂。肠胃外施用的制剂包括但不限于混悬剂、溶液、在油性或水性媒介物中的乳剂、膏剂和可植入的缓释或生物可降解的制剂。这样的制剂可以进一步包含一种或多种另外的成分,包括但不限于悬浮剂、稳定剂或分散剂。在用于肠胃外施用的制剂的一个实施方式中,活性成分以干燥(即,粉末或颗粒)形式提供,以与合适的媒介物(例如,无菌无热原水)重

构,然后肠胃外施用重构的组合物。

[0226] 药物组合物可以以无菌可注射的水性或油性悬浮液或溶液的形式制备、包装或出售。该悬浮液或溶液可以根据已知技术配制,并且除了活性成分外还可以包含另外的成分,比如本文所述的分散剂、润湿剂或悬浮剂。可以使用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂,诸如例如水或1,3-丁二醇来制备这种无菌可注射制剂。其他可接受的稀释剂和溶剂包括但不限于林格氏溶液、等渗氯化钠溶液和不挥发性油比如合成的甘油单酯或甘油二酯。有用的其他可肠胃外施用的制剂包括包含活性成分的那些,该活性成分为重组人白蛋白、流化明胶、脂质体制剂或生物可降解的聚合物体系的组分中的微晶形式。用于持续释放或植入的组合物可以包括药学上可接受的聚合物或疏水材料,比如乳剂、离子交换树脂、微溶聚合物或微溶盐。

[0227] 局部施用

[0228] 局部施用药物制剂的障碍是表皮的角质层。角质层是由蛋白质、胆固醇、鞘脂、游离脂肪酸和各种其他脂质组成的高抗蚀层,并且包括角质化细胞和活细胞。限制化合物穿过角质层的渗透率(通量)的因素之一是可以负载或施加到皮肤表面上的活性物质的量。每单位皮肤面积施加的活性物质的量越大,皮肤表面与皮肤下层之间的浓度梯度越大,进而活性物质穿过皮肤的扩散力越大。因此,与其他浓度较低的制剂相比,含有较高浓度的活性物质的制剂更可能导致更多的活性物质以更一致的速率渗透穿过皮肤,所有其他内容都是一样的。

[0229] 适用于局部施用的制剂包括但不限于液体或半液体制剂,比如擦剂、洗剂、水包油或油包水乳剂,比如乳膏、药膏或糊剂,以及溶液或悬浮液。尽管活性成分的浓度可以与活性成分在溶剂中的溶解度极限相同,但是可局部施用的制剂可以例如包括约1%至约10%(w/w)的活性成分。用于局部施用的制剂可以进一步包括一种或多种本文所述的另外的成分。

[0230] 可以使用渗透促进剂。这些材料增加了药物穿过皮肤的渗透率。本领域中典型的促进剂包括乙醇、单月桂酸甘油酯、PGML(聚乙二醇单月桂酸酯)、二甲基亚砜等。其他促进剂包括油酸、油醇、乙氧基乙二醇、月桂氮酮、链烷羧酸、二甲基亚砜、极性脂质或N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0231] 用于局部递送本发明的一些组合物的一种可接受的媒介物可以包含脂质体。脂质体的组成及其用途是本领域已知的(即,美国专利号6,323,219)。

[0232] 在可选的实施方式中,局部活性药物组合物可以任选地与其他成分比如佐剂、抗氧化剂、螯合剂、表面活性剂、发泡剂、润湿剂、乳化剂、增粘剂、缓冲剂、防腐剂等组合。在其他实施方式中,渗透或渗透促进剂包括在组合物中,并且相对于缺乏渗透促进剂的组合物,对于改善活性成分渗透到皮肤中和穿过角质层是有效的。各种渗透促进剂,包括油酸、油醇、乙氧基乙二醇、月桂氮酮、链烷羧酸、二甲基亚砜、极性脂质或N-甲基-2-吡咯烷酮是本领域技术人员已知的。在另一方面,所述组合物可以进一步包含水溶助剂,其起到增加角质层结构的紊乱的作用,并因此允许增加穿过角质层的运输。各种水溶助剂比如异丙醇、丙二醇或二甲苯磺酸钠是本领域技术人员已知的。

[0233] 局部活性药物组合物应以有效影响所需变化的量施用。如本文所使用的“有效量”是指足以覆盖需要改变的皮肤表面区域的量。活性化合物应该以按组合物的重量体积计约

0.0001％至约15％的量存在。例如,它应该以组合物的约0.0005％至约5％的量存在;例如,它应该以组合物的约0.001％至约1％的量存在。这样的化合物可以源自合成的或天然的。

[0234] 含服施用

[0235] 本发明的药物组合物可以适合于含服施用的制剂来制备、包装或出售。这样的制剂可以例如为使用常规方法制备的片剂或锭剂的形式,并且可以包含例如0.1至20％(w/w)的活性成分,余量包括口腔可溶解的或可降解的组合物,以及任选地本文所述的一种或多种另外的成分。可选地,适合含服施用的制剂可以包括包含活性成分的粉末状或气雾化(aerosolized)或喷雾化(atomized)溶液或悬浮液。当分散时,这种粉末状、气雾化或喷雾化的制剂可具有在约0.1至约200纳米范围内的平均颗粒或液滴尺寸,并且可以进一步包括一种或多种本文所述的另外的成分。本文描述的制剂的实例不是穷举的,并且应当理解,本发明包括本文未描述但本领域技术人员已知的这些和其他制剂的另外的修改。

[0236] 直肠施用

[0237] 本发明的药物组合物可以以适于直肠施用的制剂制备、包装或出售。这样的组合物可以是例如栓剂、保留灌肠制剂和用于直肠或结肠灌洗的溶液的形式。

[0238] 栓剂制剂可通过将活性成分与无刺激性的药学上可接受的赋形剂混合来制备,该赋形剂在正常室温(即,约20℃)下呈固体,并且在受试者的直肠温度(即,在健康人体内约37℃)下呈液体。合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于可可脂、聚乙二醇和各种甘油酯。栓剂制剂可以进一步包含各种另外的成分,包括但不限于抗氧化剂和防腐剂。

[0239] 用于直肠或结肠灌洗的保留灌肠制剂或溶液可通过将活性成分与药学上可接受的液体载体混合来制备。如本领域中众所周知的,可以使用适合于受试者的直肠解剖结构的递送装置来施用灌肠制剂,并且可以将灌肠制剂包装在递送装置中。灌肠制剂可以进一步包含各种另外的成分,包括但不限于抗氧化剂和防腐剂。

[0240] 另外施用形式

[0241] 本发明的另外的剂型包括如在美国专利号6,340,475、6,488,962、6,451,808、5,972,389、5,582,837和5,007,790中描述的剂型。本发明的另外的剂型还包括如在美国专利申请号20030147952、20030104062、20030104053、20030044466、20030039688和20020051820中描述的剂型。本发明的另外的剂型还包括如在PCT申请号WO 03/35041、WO 03/35040、WO 03/35029、WO 03/35177、WO 03/35039、WO 02/96404、WO 02/32416、WO 01/97783、WO 01/56544、WO 01/32217、WO 98/55107、WO 98/11879、WO 97/47285、WO 93/18755和WO 90/11757中描述的剂型。

[0242] 控释制剂和药物递送系统:

[0243] 在某些实施方式中,本发明的组合物和/或制剂可以是但不限于短期、快速补偿以及受控的例如持续释放、延迟释放和脉冲释放制剂。

[0244] 术语持续释放在其常规意义上是指可在延长的时间段内逐渐释放药物的药物制剂,尽管不一定,但在延长的时间段内可导致药物的血液水平基本恒定。该时间段可以长达一个月或更长时间,并且应该是长于以推注形式施用相同量的释放。

[0245] 为了持续释放,可以将化合物与合适的聚合物或疏水材料一起配制,所述聚合物或疏水材料为化合物提供持续释放特性。这样,用于本发明方法的化合物可以以微粒形式通过例如注射施用,或者以晶片或圆盘形式通过植入施用。

[0246] 在本发明的某些实施方式中,使用缓释制剂将本发明中有用的化合物单独或与另一种药物制剂组合施用至受试者。

[0247] 术语延迟释放在本文中在其常规意义上是指在药物施用后的一定延迟之后提供药物的初始释放的药物制剂,并且尽管不是必须的,但是可以包括从约10分钟直至大约12个小时。

[0248] 术语脉冲释放在本文中在其常规意义上是指以药物施用后产生脉冲血浆分布的方式提供药物释放的药物制剂。

[0249] 术语立即释放在其常规意义上是指在药物施用后立即提供释放药物的药物制剂。

[0250] 如本文所使用的,短期指在药物施用之后的任何时间段,至多并且包括在药物施用之后约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟或约10分钟和其任何或所有完整增量或部分增量。

[0251] 如本文所使用的,快速补偿指在药物施用之后的任何时间段,至多并且包括约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟或约10分钟,以及其任何完整增量和部分增量。

[0252] 仅使用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文所述的具体程序、实施方式、权利要求和实施例的许多等同方案。这样的等同方案被认为在本发明的范围内,并由所附权利要求书涵盖。例如,应当理解,利用本领域公认的替代方案并且仅使用常规实验,包括但不限于反应时间、反应规格(size)/规模(volume)和实验试剂比如溶剂、催化剂、压力、大气条件例如氮气气氛、以及还原剂/氧化剂的反应条件的改进均在本申请的范围内。

[0253] 应当理解,无论在本文何处提供数值和范围,范围格式的描述仅是为了方便和简洁,而不应被解释为对本发明范围的僵化限制。因此,这些值和范围所涵盖的所有值和范围意在被涵盖在本发明的范围内。此外,本申请还考虑了落入这些范围内的所有值以及该值的范围的上限或下限。范围的描述应被认为已明确公开了所有可能的子范围以及该范围内的单个数值,以及在合适时该范围内的数值的部分整数。例如,对范围从1到6的描述应被视为已明确公开了从1到3、从1到4、从1到5、从2到4、从2到6、从3到6等的子范围,以及该范围内的单个数值,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。无论该范围的广度如何,这都适用。

[0254] 以下实施例进一步阐释了本发明的方面。然而,它们决不是对本文所述的本发明的教导或公开内容的限制。

[0255] 实施例

[0256] 现在参考以下实施例描述本发明。提供这些实施例仅出于说明的目的,并且本发明不限于这些实施例,而是涵盖由于本文提供的教导而显而易见的所有变型。

[0257] 材料&方法

[0258] 以下程序可用于评估和选择可抑制乙型肝炎病毒感染的化合物。

[0259] 利用HBV rcDNA的bDNA定量的HepDE19测定:

[0260] HepDE19细胞培养系统是一种HepG2(人类肝癌)衍生的细胞系,它以四环素(Tet)调控方式支持HBV DNA复制和cccDNA形成,并产生HBV rcDNA和依赖于cccDNA产生和维持的可检测报告分子(Guo等人,2007,J.Virol.81:12472-12484)。

[0261] 将HepDE19(50,000个细胞/孔)铺在DMEM/F12培养基中的96孔胶原蛋白包被的组

织培养处理的微量滴定板中,该培养基补充有10%的胎牛血清、1%的青霉素-链霉素和1μg/mL的四环素,并在加湿培养箱中在37℃和5%CO_2下过夜。第二天,将细胞转移至不含四环素的新鲜培养基中,并在37℃和5%CO_2下温育4小时。用新鲜的不含Tet的培养基处理细胞,该化合物的浓度从25μM开始,并且连续的1/2log,8点滴定系列,一式两份。测定中的最终DMSO浓度为0.5%。将板在37℃和5%CO_2下在加湿培养箱中温育7天。在温育7天后,使用Quantigene 2.0bDNA测定试剂盒(Affymetrix,Santa Clara,CA),结合HBV特有的定制探针组和制造商的说明书,测量抑制剂处理过的孔中存在的rcDNA的水平。同时,使用复制板评估化合物对细胞活力的影响,将板以5,000个细胞/孔的密度铺板并温育4天,以按照制造商的说明书使用细胞滴度glo试剂(CTG;Promega Corporation,Madison,WI)确定作为细胞活力的量度的ATP含量。使用Victor发光板读数器(PerkinElmer Model 1420Multilabel计数器)读取板,并将每个孔生成的相对发光单位(RLU)数据计算为未处理的对照孔的抑制百分比,并使用Microsoft Excel中的XL-Fit模块进行分析以使用4参数曲线拟合算法确定EC_{50}和EC_{90}(bDNA)和CC_{50}(CTG)的值。

[0262] LCMS方法:

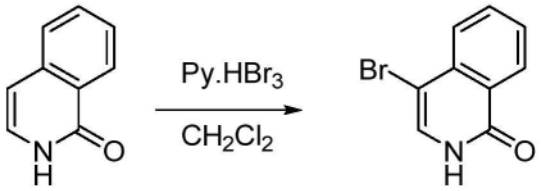
[0263] LCMS方法A:Waters Acquity UPLC系统,采用Waters Acquity UPLC BEH C18,1.7μm,50×2.1mm柱,其中基于乙腈水溶液的溶剂梯度为在9.5min内2-98%的CH_3CN/H_2O(0.05%TFA)。流速=0.8mL/min。

[0264] LCMS方法B:Shimadzu UFLC系统,采用ACE UltraCore Super PhenylHexyl,2.5μm,50×2.1mm柱,其中基于乙腈水溶液的溶剂梯度为在4.0min内5-100%的CH_3CN/H_2O(0.05%甲酸),随后再维持在100%CH_3CN(0.05%甲酸)中1min。流速=1.0mL/min。

[0265] 如本文描述的,"对映异构体I"或"非对映异构体I"是指在针对本文其他地方提供的实例详述的特定手性分析条件下从手性柱上逸出的第一对映异构体或非对映异构体;"对映异构体II"或"非对映异构体II"是指在针对本文其他地方提供的实例详述的特定手性分析条件下从手性柱上逸出的第二对映异构体或非对映异构体。对于这些化合物,这种命名法并不暗示或赋予任何具体的相对和/或绝对的构型。

[0266] 实施例1:化合物

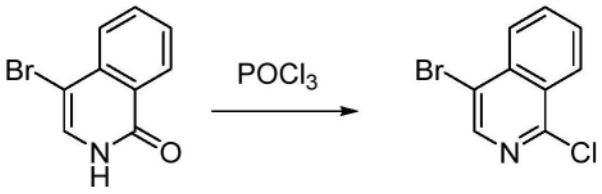
[0267] 4-溴异喹啉-1(2H)-酮(IIIa)

[0268] 

IIa IIIa

[0269] 在室温下,向100.0g(690mmol,1.0eq.)异喹啉-1(2H)-酮(IIa)在2L二氯甲烷中的溶液加入225g(703mmol,1.02eq.)过溴化吡啶鎓氢溴酸盐,并将混合物在室温下搅拌3小时。然后过滤混合物,并将滤液用饱和碳酸氢钠溶液碱化。通过过滤收集沉淀的固体,用4×500mL水、2×400mL石油醚洗涤,并且然后在高真空下干燥,以提供130g(583mmol,84%)4-溴异喹啉-1(2H)-酮(IIIa)。LCMS:m/z实测值223.9/225.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ10.52(bs,1H),8.43(dd,1H),7.89(d,1H),7.78-7.82(m,1H),7.57-7.61(m,1H),7.41(s,1H)。

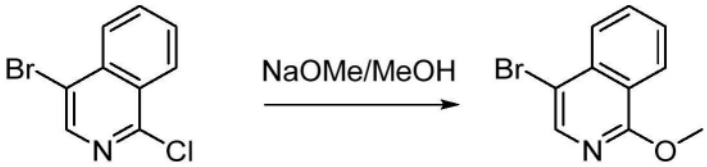
[0270] 4-溴-1-氯异喹啉

[0271] 

IIIa

[0272] 将100.0g(447mmol,1.0eq.)4-溴异喹啉-1(2H)-酮(IIIa)在250mL磷酰氯中的溶液在100℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,并在减压下蒸发挥发物。将残余物悬浮在1L冰冷的水中,并搅拌10min。通过过滤收集沉淀的固体,用500mL水和500mL石油醚洗涤,并在高真空下干燥,以提供96.0g(397mmol,88%)4-溴-1-氯异喹啉。LCMS:m/z实测值241.9/243.9;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.49(s,1H),8.36(d,1H),8.20(d,1H),7.88(dd,1H),7.77(dd,1H)。

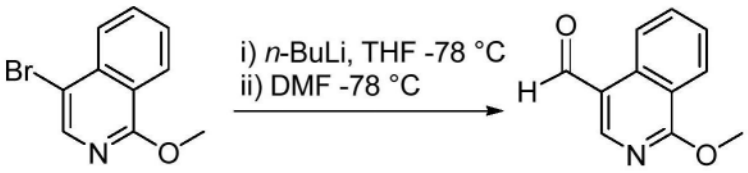
[0273] 4-溴-1-甲氧基异喹啉(IVa)

[0274] 

IVa

[0275] 在0℃下,在约30min内向96.0g(397mmol,1.0eq.)4-溴-1-氯异喹啉在750mL甲醇中的溶液分批加入32.1g(1.19mol,4.0eq.)甲醇钠,并且然后将混合物在回流下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物悬浮在2L冰冷的水中,并搅拌10min。通过过滤收集沉淀的固体,用2×500mL水洗涤,并在高真空下干燥,以提供78g(329mmol,82%)4-溴-1-甲氧基异喹啉(IVa)。LCMS:m/z实测值237.9/239.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.24-8.26(m,1H),8.18(s,1H),8.06(d,1H),7.76-7.95(m,1H),7.59-7.62(m,1H),4.11(s,3H)。

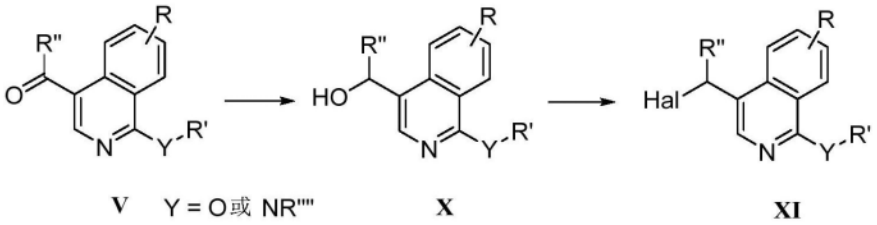
[0276] 1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)

[0277] 

IVa Va

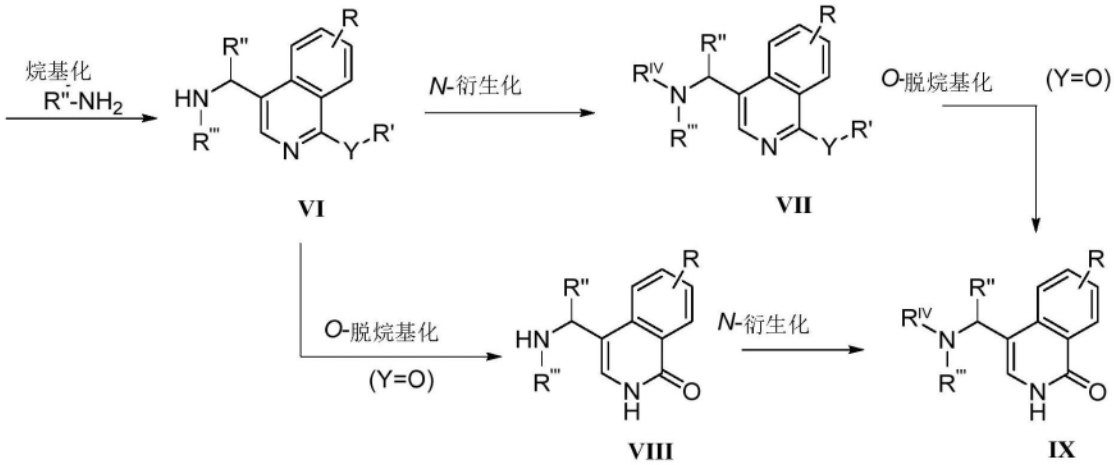
[0278] 在-78℃下在氮气气氛中向5.0g(21.0mmol,1.0eq.)4-溴-1-甲氧基异喹啉(IVa)在50mL无水THF中的溶液加入26mL(42.0mmol,2.0eq.)1.6M的正丁基锂的己烷溶液。将混合物在-78℃下搅拌1小时,并且然后加入6.8mL(98.5mmol,4.7eq.)无水DMF。将混合物在-78℃下再搅拌1.5小时,并且然后通过加入50mL饱和氯化铵溶液淬灭。将混合物用500mL乙酸乙酯稀释,并分离各层。将有机相用200mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-30%的乙酸乙酯/己烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供2.5g(13.4mmol,64%)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)。LCMS:m/z实测值188.2$[M+H]^+$;^{1}H

NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ10.16(s,1H),9.18(d,1H),8.47(s,1H),8.32(d,1H),7.82-7.99(m,1H),7.62-7.68(m,1H),4.24(s,3H)。上述详细反应以5克规模分多个批次进行,结果一致。



V Y = O或 NR'''' X XI

[0279]

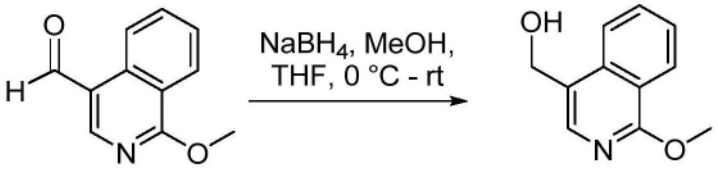


VI VII VIII IX

方案 3.

[0280] (1-甲氧基异喹啉-4-基)甲醇(Xa)

[0281]

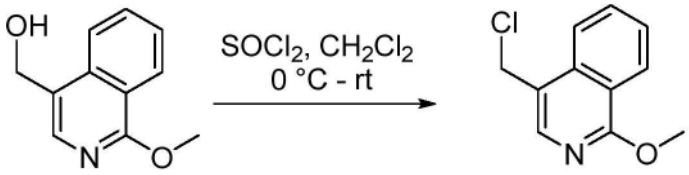


Va Xa

[0282] 在0℃下,向1.0g(5.35mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在20mL 1:1的(v/v)MeOH:THF中的溶液加入0.61g(16.04mmol,3.0eq.)硼氢化钠。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并通过快速色谱法(SiO_2,用0-20%的乙酸乙酯/己烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.60g(3.17mmol,59%)(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲醇(Xa)。LCMS:m/z实测值190.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.29(d,1H),8.08(d,1H),7.97(s,1H),7.72-7.76(m,1H),7.55-7.59(m,1H),4.99(m,2H),4.11(s,3H)。

[0283] 4-(氯甲基)-1-甲氧基异喹啉(XIa)

[0284]

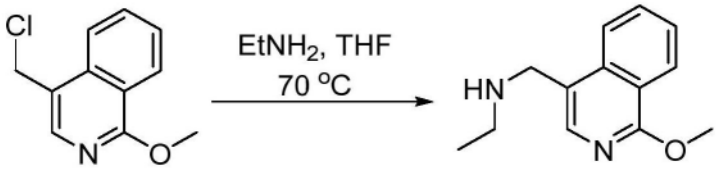


Xa XIa

[0285] 在0℃下,向0.6g(3.17mmol,1.0eq.)(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲醇(Xa)在6mL二氯

甲烷中的溶液加入0.4mL(6.34mmol,2.0eq.)亚硫酰氯。使混合物升温至室温,并搅拌3小时。在真空下除去挥发物,并将残余物在高真空下干燥,以提供0.7g的4-(氯甲基)-1-甲氧基异喹啉(XIa)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.23-8.26(d,1H),8.16(s,1H),8.10(d,1H),7.87-7.91(m,1H),7.61-7.72(m,1H),5.18(s,2H),4.07(s,3H)。

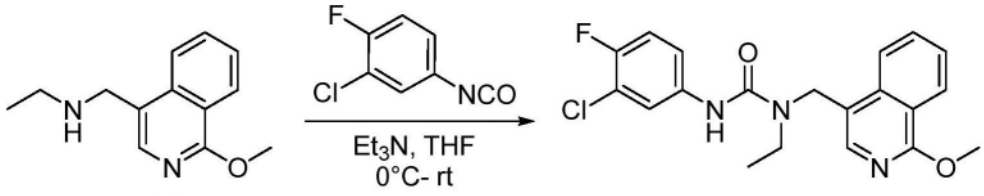
[0286] N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIa)

[0287] 

XIa VIa

[0288] 向压力容器中的0.7g(3.4mmol,1.0eq.)4-(氯甲基)-1-甲氧基异喹啉(XIa)加入14mL2M的乙胺的THF溶液。将容器密封并在70℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,用20mL水稀释,并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.42g(1.9mmol,60%来自Xa)N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIa)。LCMS:m/z实测值217.3$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.26(d,1H),8.15(s,1H),8.12(m,1H),7.82(dd,1H),7.59(dd,1H),4.36(s,2H),4.09(s,3H),2.88(q,2H),1.37(t,3H)。

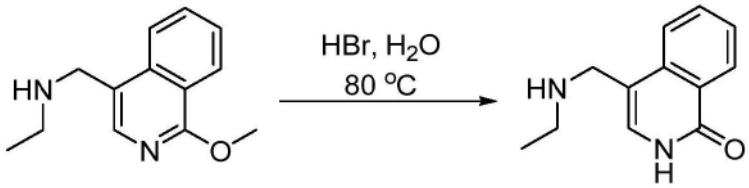
[0289] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物15)

[0290] 

VIa 15

[0291] 在0℃下向0.3g(1.38mmol,1.0eq.)N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIa)在10mL THF中的溶液加入0.38mL(2.77mmol,2.0eq.)三甲胺,随后加入0.24g(1.38mmol,1.0eq.)4-氟-3-氯-苯基异氰酸酯。使混合物升温至室温,并搅拌6小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重新溶解在50mL二氯甲烷中。将有机溶液用20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过半制备型HPLC纯化残余物,以提供90mg(0.23mmol)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物15)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2$[M+H]^+$,RT=5.09min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.57(s,1H),8.32(d,1H),8.08(d,1H),7.73(s,1H),7.79-7.83(m,2H),7.63-7.67(dd,1H),7.47-7.51(m,1H),7.28-7.33(dd,1H),4.88(s,2H),4.06(s,3H),3.22-3.27(q,2H),0.99-1.03(t,3H)。

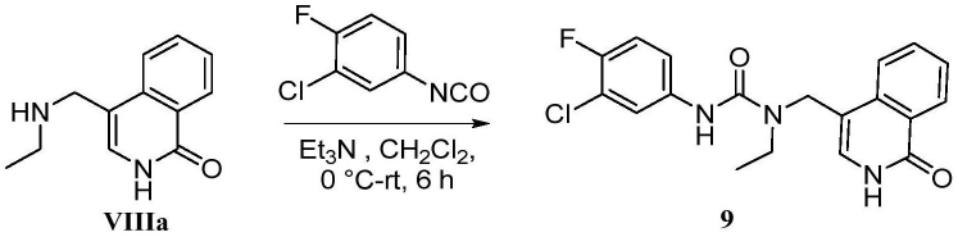
[0292] 4-((乙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIa)

[0293] 

VIa VIIIa

[0294] 在80℃下将0.42g(1.9mmol,1.0eq.)N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIa)在4.2mL 47%的氢溴酸水溶液中的溶液加热6小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂,以提供粗的4-((乙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIa),其无需进一步纯化即可稍后用于下一步。LCMS:m/z实测值203.1[M+H]$^+$。

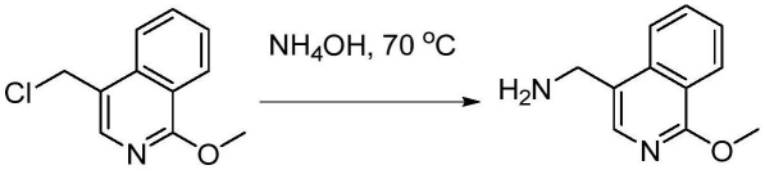
[0295] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物9)

[0296] 

VIIIa 9

[0297] 在0℃下向本文其他地方详细描述的粗的VIIIa在20mL二氯甲烷中的溶液加入1.17mL(8.43mmol)三甲胺,随后加入0.18g(1.05mmol)4-氟-3-氯-苯基异氰酸酯。使混合物升温至室温,并搅拌6小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重新溶解在50mL二氯甲烷中。将有机溶液用20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过半制备型HPLC纯化残余物,以提供75mg(0.20mmol,20%来自VIa)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物9)。LCMS:m/z实测值374.3/376.3[M+H]$^+$,RT=3.91min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.22(d,1H),8.54(s,1H),8.23(d,1H),7.08-7.82(m,2H),7.71-7.75(m,1H),7.47-7.53(m,2H),7.28-7.32(dd,1H),7.13(d,1H),4.63(s,2H),3.30(t,2H),0.99-1.02(t,3H)。

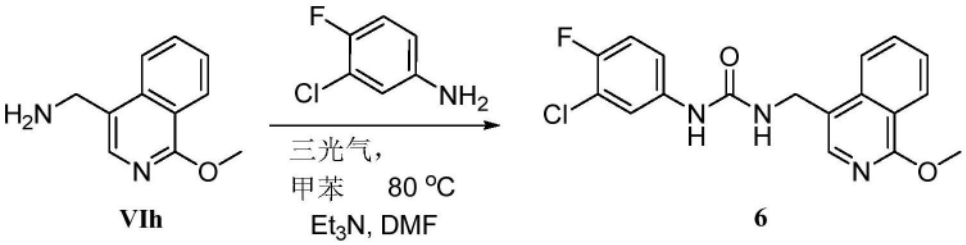
[0298] (1-甲氧基异喹啉-4-基)甲胺(VIh)

[0299] 

XIa VIh

[0300] 在70℃下将0.38g(1.8mmol,1.0eq.)4-(氯甲基)-1-甲氧基异喹啉(XIa)在10mL 35%氨中的溶液加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去挥发物,以提供0.35g粗的(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲胺(VIh),其被直接用于接下来的合成步骤。

[0301] 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物6)

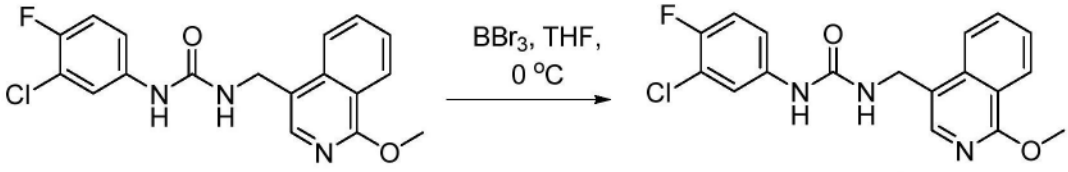
[0302] 

VIh 6

[0303] 向0.33g(2.23mmol,1.2eq.)3-氯-4-氟苯胺在10mL甲苯中的溶液加入0.45g(1.53mmol,0.8eq.)三光气,并将混合物在80℃下加热4小时。使混合物冷却至室温,并且然后加入预冷却的0℃的0.35g粗的(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲胺(VIh)和0.78mL(5.58mmol,

3.0eq.)三乙胺在10mL DMF中的溶液。使所得混合物升温至室温,并搅拌6小时。将反应物用20mL水淬灭,并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用10mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,以提供1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物6)。LCMS:m/z实测值360.0/362.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ1H NMR:9.00(bs,1H),8.22(d,1H),8.09(d,1H),7.98(s,1H),7.81-7.85(m,1H),7.78(dd,1H),7.63-7.67(m,1H),7.22-7.27(m,2H),7.02(bs,1H),4.59(d,2H),4.05(s,3H)。

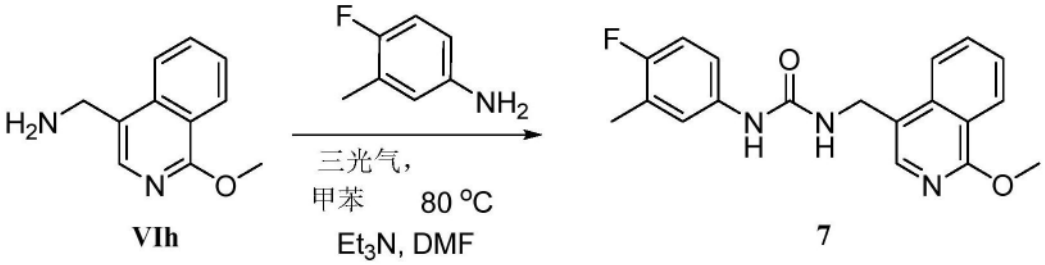
[0304] 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物8)

[0305] 

6 8

[0306] 在0℃下向0.06g(0.17mmol,1.0eq.)1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物6)在5mL无水THF中的溶液加入0.10g(0.42mmol,2.5eq.)三溴化硼。使混合物升温至室温,并且然后在70℃下加热12小时。使混合物冷却至室温,并通过加入5mL冰水淬灭。将混合物用3×20mL乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-10%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.04g(0.12mmol,70%)1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物8)。LCMS:m/z实测值346.0/348.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ^1H NMR:11.23(d,1H),8.92(s,1H),8.23(dd,1H),7.74-7.81(m,3H),7.50-7.53(m,1H),7.22-7.28(m,2H),7.15(d,1H),6.69(s,1H),4.36(d,2H)。

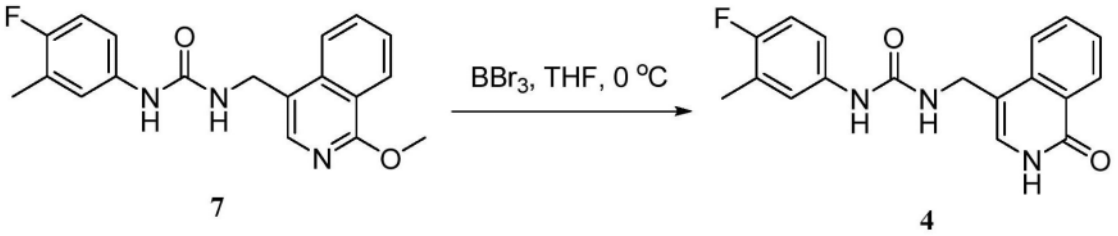
[0307] 1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物7)

[0308] 

7

[0309] 由3-甲基-4-氟苯胺和(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲胺(VIh)以与上述相似的方式合成1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物7)。LCMS:m/z实测值340.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ^1H NMR8.55(s,1H),8.22(d,1H),8.08(d,1H),7.98(s,1H),7.81-7.85(m,1H),7.63-7.67(m,1H),7.29(dd,1H),7.17-7.21(m,1H),6.97(t,1H),6.73(d,1H),4.59(d,2H),4.05(s,3H),2.17(d,3H)。

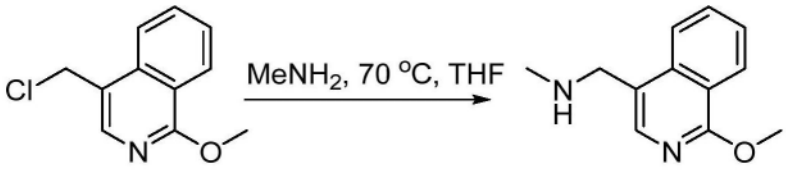
[0310] 1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物4)

[0311] 

7 4

[0312] 由1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物7)和三溴化硼以与上述相似的方式合成1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物4)。LCMS:m/z实测值326.4$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ^{1}H NMR11.21(s,1H),8.38(s,1H),8.23(dd,1H),7.74-7.81(m,2H),7.50-7.53(m,1H),7.27-7.29(m,1H),7.13-7.20(m,2H),6.97(t,1H),6.43(t,1H),4.36(d,2H),2.17(d,3H)。

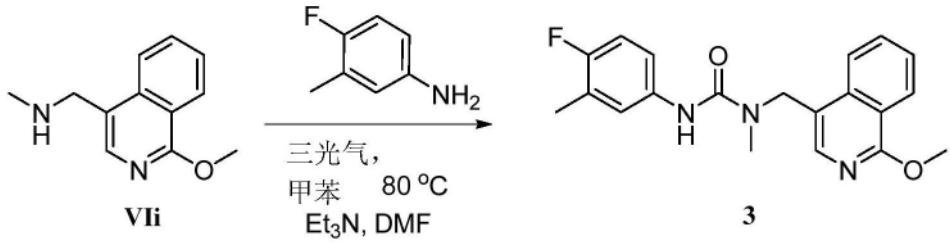
[0313] 1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-甲基甲胺(VIi)

[0314] 

XIa VIi

[0315] 向密封管中0.50g(2.4mmol,1.0eq.)4-(氯甲基)-1-甲氧基异喹啉(XIa)在10mL THF中的溶液加入4.8mL(9.6mmol,4.0eq.)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在70℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去挥发物。将所得固体用10mL二乙醚洗涤,并在高真空下干燥,以提供0.30g(1.5mmol,63%)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-甲基甲胺(VIi)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28(d,1H),8.07(d,2H),7.78(d,1H),7.58(t,1H),4.29(d,2H),4.10(s,3H),2.53(s,3H)。

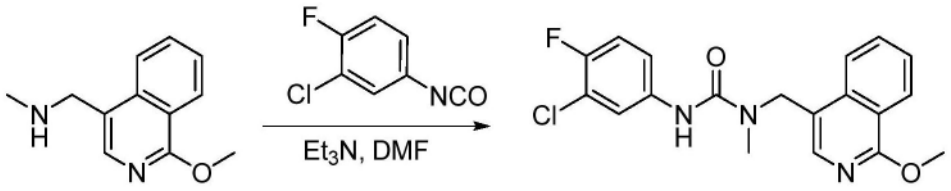
[0316] 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(化合物3)

[0317] 

VIi 3

[0318] 由3-甲基-4-氟苯胺和1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-甲基甲胺(VIi)以与上述相似的方式合成3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(化合物3)。LCMS:m/z实测值354.3$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.34(s,1H),8.22(dd,1H),8.11(d,1H),7.93(s,1H),7.79-7.82(m,1H),7.63-7.66(m,1H),7.40(dd,1H),7.30-7.33(m,1H),7.01(t,1H),4.85(s,2H),4.05(s,3H),2.85(s,3H),2.19(d,3H)。

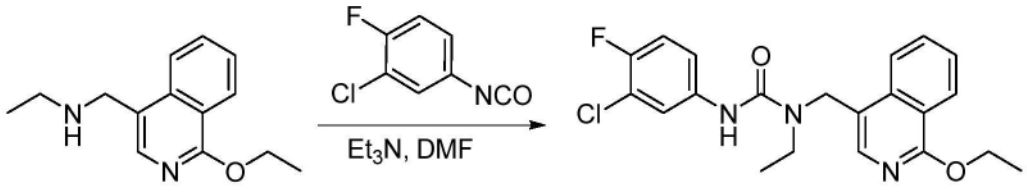
[0319] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(化合物2)

[0320] 

VIi 2

[0321] 向0.05g(0.24mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-甲基甲胺(VIi)在5mL DMF中的溶液加入0.1mL(0.74mmol,3.0eq.)三乙胺,随后加入0.05g(0.29mmol,1.2eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物在室温下搅拌16小时。然后将混合物用10mL水稀释,并用3×15mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用10mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,以提供0.04g(0.11mmol,46%)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(化合物2)。LCMS:m/z实测值374.2/376.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,1H),8.23(d,1H),8.09(d,1H),7.94(s,1H),7.79-7.83(m,2H),7.63-7.69(m,1H),7.46-7.49(s,1H),7.31(t,1H),4.86(s,2H),4.06(s,3H),2.87(s,3H)。

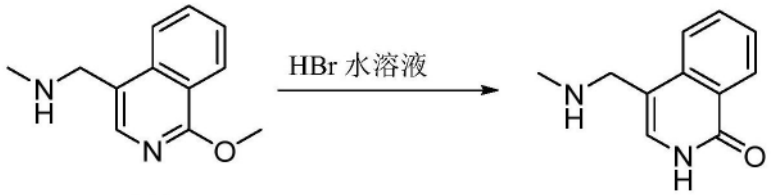
[0322] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲(化合物17)

[0323] 

VIj 17

[0324] 由N-((1-乙氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIj)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲(化合物17)。LCMS:m/z实测值402.2/404.2$[M+H]^+$,RT=5.40min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,1H),8.23-8.25(d,1H),8.05-8.08(d,1H),7.90(s,1H),7.78-7.83(m,2H),7.64-7.68(t,1H),7.46-7.50(m,1H),7.28-7.33(t,1H),4.87(s,2H),4.49-4.54(q,2H),3.27-3.32(q,2H),1.42-1.45(t,3H),0.968-1.02(t,3H)

[0325] 4-((甲氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaf)

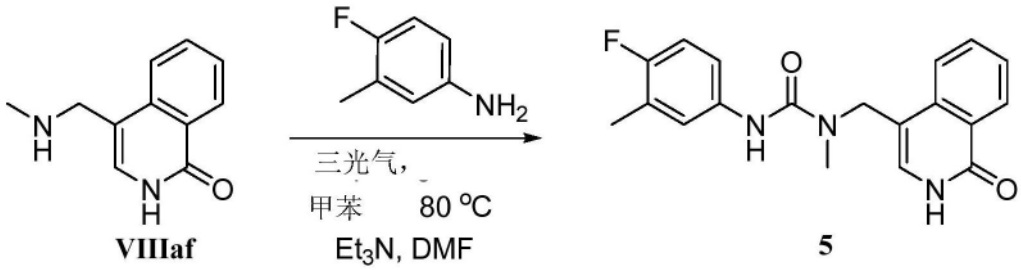
[0326] 

VIi VIIIaf

[0327] 将0.45g(2.2mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-甲基甲胺(VIi)在5mL 47%的HBr水溶液中的溶液在80℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与二乙醚一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.35g(1.9mmol,84%)4-((甲氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaf)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.55(s,1H),8.63(s,1H),8.26(dd,1H),7.95(d,1H),7.80-7.84(m,1H),7.48(d,1H),4.30(t,2H),2.61(d,3H)。

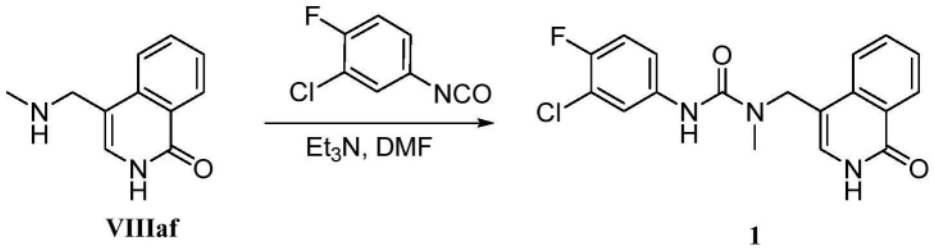
[0328] 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合

物5)

[0329] 

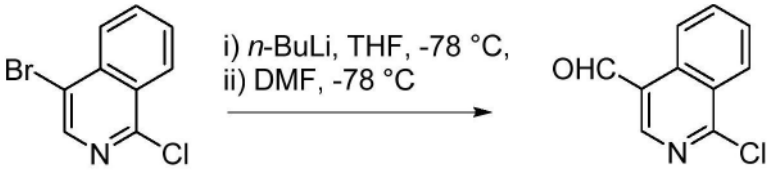
[0330] 由3-甲基-4-氟苯胺和4-((甲氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaf)以与上述相似的方式合成3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物5)。LCMS:m/z实测值340.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.27(d,1H),8.32(s,1H),8.23(dd,1H),7.84(d,1H),7.71-7.74(m,1H),7.50(dd,1H),7.39(dd,1H),7.29-7.32(m,1H),7.13(d,1H),7.01(t,1H),4.60(s,2H),2.84(s,3H),2.19(d,3H)。

[0331] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物1)

[0332] 

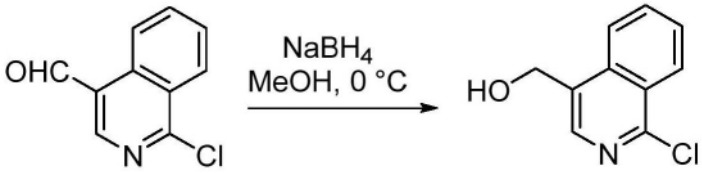
[0333] 由4-((甲氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaf)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物1)。LCMS:m/z实测值360.0/362.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(1H,d),8.56(s,1H),8.23(dd,1H),7.80-7.83(m,2H),7.71-7.75(m,1H),7.45-7.52(m,2H),7.30(t,1H),7.15(d,1H),4.61(s,2H),2.85(s,3H)。

[0334] 1-氯异喹啉-4-甲醛

[0335] 

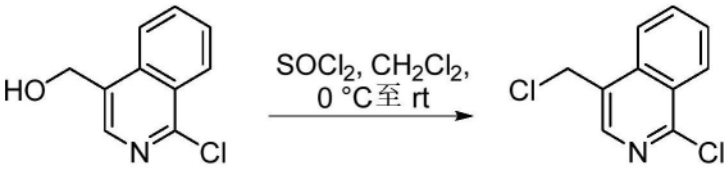
[0336] 在-78℃下在氮气气氛中向3.0g(12.5mmol,1.0eq.)4-溴-1-氯异喹啉在30mL无水THF中的溶液加入15.5mL(24.8mmol,2.0eq.)1.6M的正丁基锂的己烷溶液。将混合物在-78℃下搅拌30min并加入3.62g(49.6mmol,4.0eq.)无水DMF。在-78℃下继续搅拌1小时,并将反应物用50mL饱和氯化铵溶液淬灭。将所得溶液用3×100mL乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-18%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.3g(6.80mmol,55%)1-氯异喹啉-4-甲醛。LCMS:m/z实测值191.9/193.9[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.36(s,1H),9.25-9.27(m,1H),8.71(s,1H),8.47-8.49(m,1H),7.95-7.99(m,1H),7.79-7.84(m,1H)。

[0337] (1-氯异喹啉-4-基)甲醇

[0338] 

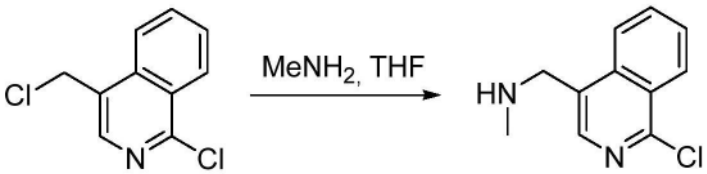
[0339] 在0℃下向1.3g(6.80mmol,1.0eq.)1-氯异喹啉-4-甲醛在13mL甲醇中的溶液加入0.26g(6.80mmol,1.0eq.)硼氢化钠。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。在真空下除去溶剂,并将残余物再悬浮在50mL水中,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.3g(6.71mmol,98%)(1-氯异喹啉-4-基)甲醇。LCMS:m/z实测值194.2/196.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,1H),8.27(s,1H),8.17(d,1H),7.83-7.85(m,1H),7.70-7.71(m,1H),5.09(s,2H),1.96(bs,1H)。

[0340] 1-氯-4-(氯甲基)异喹啉

[0341] 

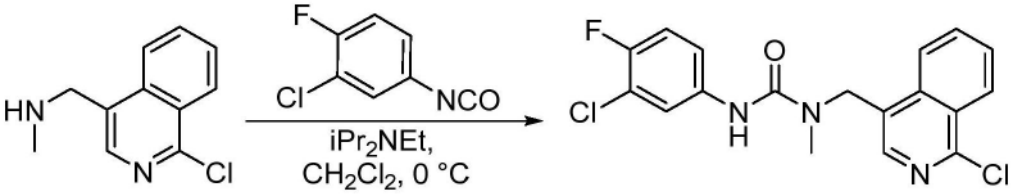
[0342] 在0℃下向1.3g(6.73mmol,1.0eq.)(1-氯异喹啉-4-基)甲醇在13mL二氯甲烷中的溶液加入4.1g(33.67mmol,5.0eq.)亚硫酰氯。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过缓慢加入20mL水淬灭反应物,并用3×30mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.3g(6.13mmol,91%)1-氯-4-(氯甲基)异喹啉。LCMS:m/z实测值212.3/214.3/216.3$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(d,1H),8.31(s,1H),8.15(d,1H),7.86-7.90(m,1H),7.73-7.77(m,1H),4.96(s,2H)。

[0343] 1-(1-氯异喹啉-4-基)-N-甲基甲胺

[0344] 

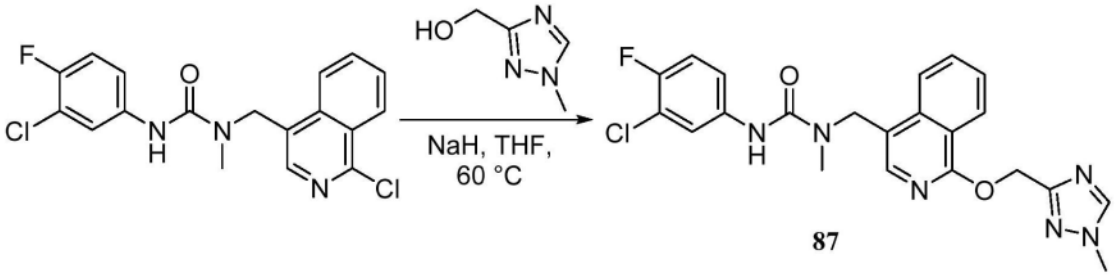
[0345] 向密封管中1.1g(5.19mmol,1.0eq.)1-氯-4-(氯甲基)异喹啉在11mL THF中的溶液加入7.8mL(15.6mmol,3.0eq.)2M的甲胺的THF溶液。将容器密封,并将混合物在室温下搅拌16小时。在真空下除去挥发物,并通过快速色谱法(SiO_2,用0-10%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.9g(4.35mmol,84%)1-(1-氯异喹啉-4-基)-N-甲基甲胺。LCMS:m/z实测值207.2/209.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(d,1H),8.22(s,1H),8.18(d,1H),7.78-7.82(m,1H),7.67-7.71(m,1H),4.12(s,2H),2.54(s,3H),1.69(bs,1H)。

[0346] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲

[0347] 

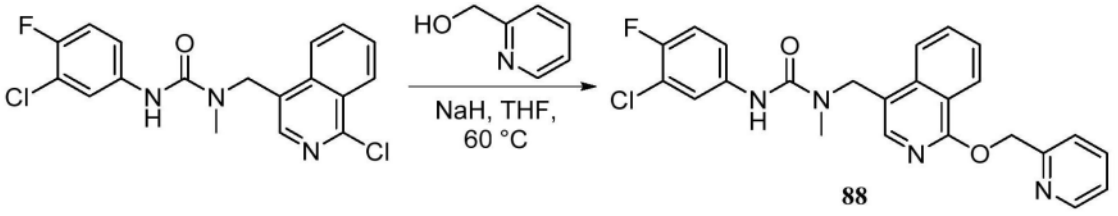
[0348] 在0℃下向0.8g(3.88mmol,1.0eq.)1-(1-氯异喹啉-4-基)-N-甲基甲胺在8mL二氯甲烷中的溶液加入1.51g(11.65mmol,3.0eq.)N,N-二异丙基乙胺,随后加入0.66g(3.88mmol,1.0eq.)4-氟-3-氯-苯基异氰酸酯,并将混合物在0℃下搅拌1小时。然后将混合物用30mL水稀释,并用3×40mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.6g(1.58mmol,41%)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲。LCMS:m/z实测值378.4/380.4$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,1H),8.22(d,1H),8.18(s,1H),7.83(t,1H),7.73(t,1H),7.58-7.61(m,1H),7.19-7.23(m,1H),7.07(t,1H),6.39(s,1H),5.01(s,2H),2.92(s,3H)。

[0349] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物87)

[0350] 

[0351] 在氮气气氛中向0.3g(0.79mmol,1.0eq.)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲在5mL无水THF中的溶液加入64mg(1.59mmol,2.0eq.)60%的氢化钠在矿物油中的分散液,随后加入180mg(1.59mol,2.0eq.)(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇。将混合物在60℃下加热8小时,用25mL冰冷的水淬灭,并用3×40mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-10%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.14g(0.30mmol,38%)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物87)。LCMS:m/z实测值455.1/457.2$[M+H]^+$,RT=5.31min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,1H),8.47(s,1H),8.18(d,1H),8.11(d,1H),7.94(s,1H),7.80-7.85(m,2H),7.65(t,1H),7.46-7.51(m,1H),7.31(t,1H),5.53(s,2H),4.87(s,2H),3.87(s,3H),2.89(s,3H)。

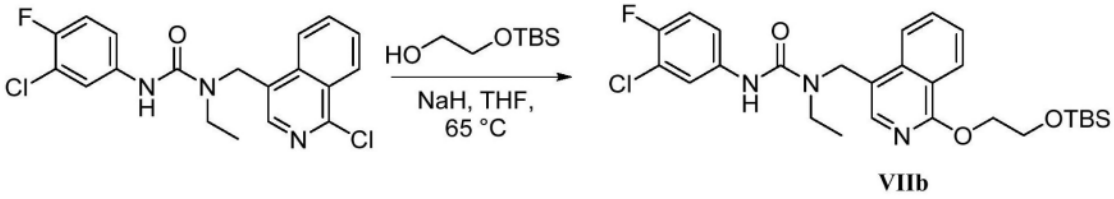
[0352] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物88)

[0353] 

[0354] 由3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲和吡啶-2-基甲醇以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物88)。LCMS:m/z实测值451.1/453.2$[M+H]^+$,RT=5.00min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58-8.61(m,2H),8.36(d,1H),8.13(d,1H),7.93(s,1H),7.80-7.87(m,3H),7.69(t,1H),7.58(d,1H),7.46-7.50(m,1H),7.28-7.37(m,2H),5.65(s,2H),

4.87(s,2H),2.88(s,3H)。

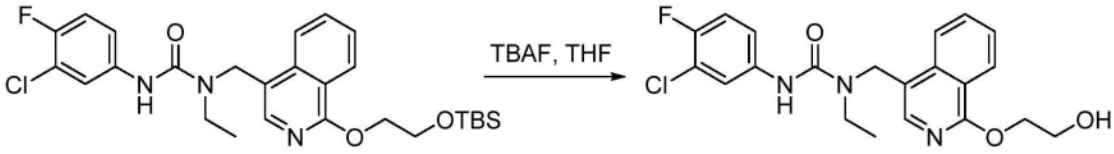
[0355] 1-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲(VIIb)

[0356] 

VIIb

[0357] 由3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氯异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲和2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙-1-醇以与上述相似的方式合成1-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲(VIIb)。LCMS:m/z实测值532.5/534.5[M+H]$^+$。

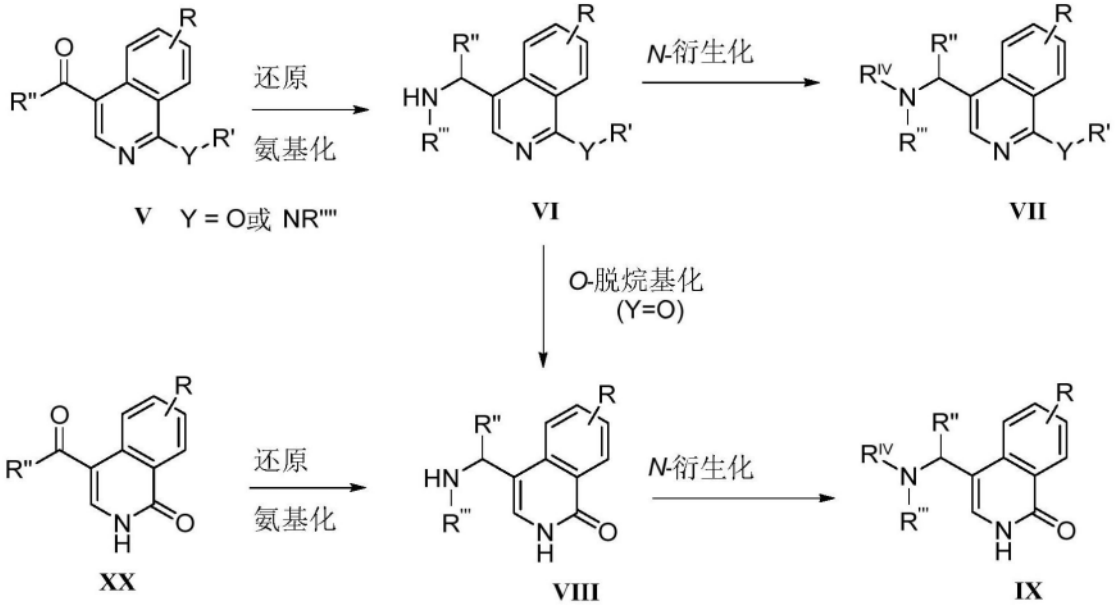
[0358] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羟基乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物29)

[0359] 

VIIb 29

[0360] 向250mg 1-((1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲(VIIb)在4mL THF中的溶液加入2.5mL(2.5mmol)1M四正丁基氟化铵的THF溶液,并将混合物在室温下搅拌16小时。在真空下除去溶剂并通过逆相色谱法(C18,用0-50%[0.1%的甲酸的水溶液]/乙腈的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供45mg 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羟基乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物29)。LCMS:m/z实测值418.2/420.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,1H),8.31(d,1H),8.07(d,1H),7.91(s,1H),7.79-7.84(m,2H),7.65(t,1H),7.49-7.53(m,1H),7.31(t,1H),4.95(t,1H),4.88(s,2H),4.47(t,2H),3.83(q,2H),3.29(q,2H),1.01(t,3H)。

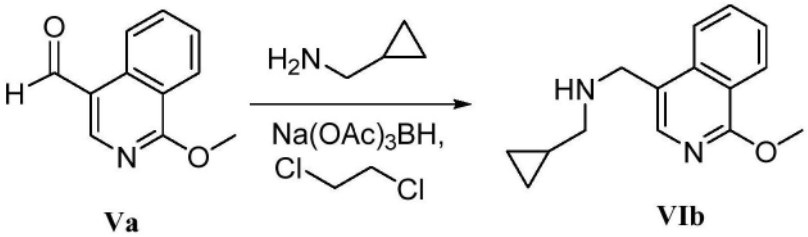
[0361]



方案 4.

[0362] 1-环丙基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)甲胺(VIb)

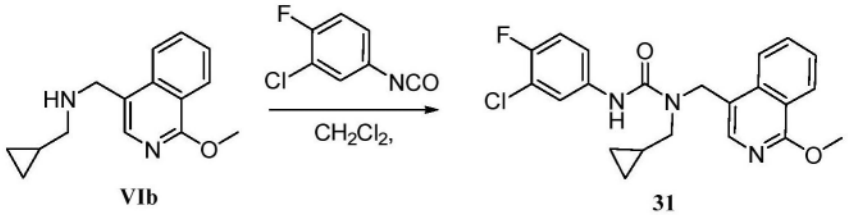
[0363]



[0364] 向0.10g(0.52mmol,11.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在3mL 1,2-二氯乙烷中的溶液加入0.11g(1.55mmol,3.0eq.)环丙基甲胺。将混合物在室温下搅拌10min,并加入0.33g(1.55mmol,3.0eq.)固体三乙酰氧基硼氢化钠。然后将混合物在室温下剧烈搅拌18小时。然后将混合物用5mL二氯甲烷和10mL饱和碳酸钠溶液稀释,并再剧烈搅拌15min。分离各层,并将水相用5mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.11g粗的1-环丙基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)甲胺(VIb),其无需进一步纯化即可使用。LCMS:m/z实测值243.2$[M+H]^+$。

[0365] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物31)

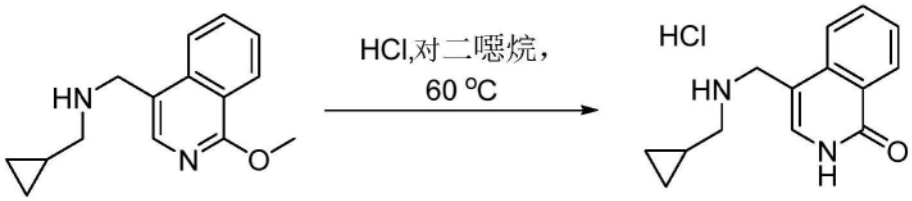
[0366]



[0367] 向0.11g粗的N-(环丙基甲基)-1-(1-甲氧基-4-异喹啉基)甲胺在1.5mL二氯甲烷中的溶液加入0.08g(0.5mmol)4-氟-3-氯苯基异氰酸酯,并将混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去溶剂并通过快速色谱法(在10min内用10-35%的乙酸乙酯/己烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.15g(0.37mmol,71%来自Va)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲

基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物31)。LCMS:m/z实测值414.1/416.1[M+H]$^+$,RT=6.33min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63(s,1H),8.11-8.37(m,1H),7.94-8.07(m,1H),7.72-7.91(m,3H),7.63(m,1H),7.46(m,1H),7.29(t,1H),4.96(s,2H),4.03(d,3H),3.18(d,2H),1.02(td,1H),0.27-0.42(m,2H),0.07-0.23(m,2H)。

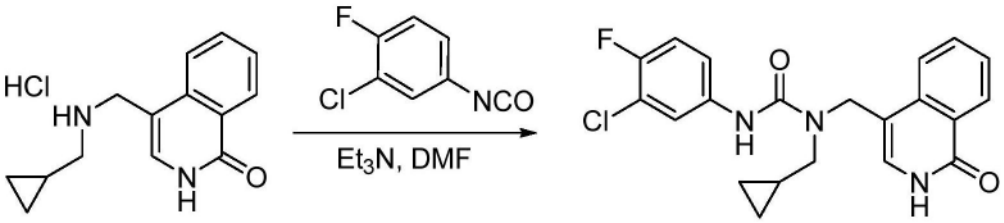
[0368] 4-(((环丙基甲基)氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIam)

[0369] 

VIb VIIIam

[0370] 将0.25g(1.03mmol,1.0eq.)1-环丙基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)甲胺(VIb)在3mL 4M的HCl的对二噁烷溶液中的溶液在60℃下加热2小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.25g(0.94mmol,91%)4-(((环丙基甲基)氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIam)。LCMS:m/z实测值229.3[M+H]$^+$。

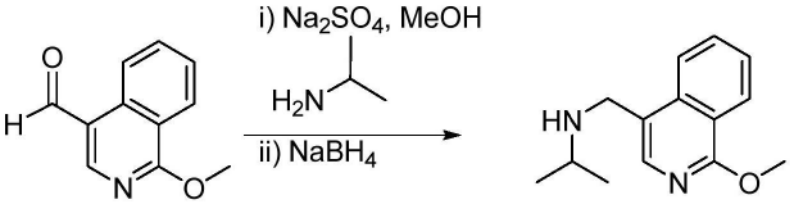
[0371] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物53)

[0372] 

VIIIam 53

[0373] 由4-(((环丙基甲基)氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIam)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物53)。LCMS:m/z实测值400.1/402.1[M+H]$^+$,RT=4.34min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.24(bs,1H),8.61(s,1H),8.24(d,1H),7.72-7.81(m,3H),7.45-7.54(m,2H),7.31(t,1H),7.06(s,1H),4.72(s,2H),3.20(d,2H),1.01-1.07(m,1H),0.36-0.42(m,2H),0.17-0.22(m,2H)。

[0374] N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-2-胺(VIc)

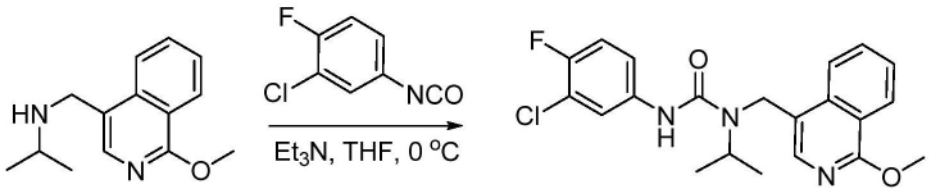
[0375] 

Va VIc

[0376] 在室温下向2.0g(10.69mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在20mL甲醇中的溶液加入2g固体硫酸钠和2.6mL(32.1mmol,3.0eq.)异丙胺。将混合物在室温下搅拌16小时,并分批加入0.61g(16.0mmol,1.5eq.)硼氢化钠。将混合物在室温下再搅拌16小时,并在

真空下除去溶剂。将残余物悬浮在100mL冰冷的水中,并用3×80mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用80mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1g粗的N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-2-胺(VIc),其无需进一步纯化即可使用。LCMS:m/z实测值231.22$[M+H]^+$。

[0377] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物19)

[0378] 

VIc 19

[0379] 在0℃下向1g粗的N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-2-胺(VIc)在10mL THF中的溶液加入1.2mL(8.7mmol)三甲胺,随后加入0.74g(4.6mmol)4-氟-3-氯苯基异氰酸酯。使混合物升温至室温,并搅拌16小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重新溶解在110mL二氯甲烷中。将有机溶液用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,以提供3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物19);LCMS:m/z实测值402.2/404.2$[M+H]^+$,RT=5.18min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.54(s,1H),8.23(d,1H),8.09(d,1H),7.84(t,1H),7.73-7.75(m,2H),7.67(t,1H),7.40-7.44(m,1H),7.24-7.28(m,1H),4.85(s,2H),4.53(q,1H),4.02(s,3H),1.14(d,6H)。

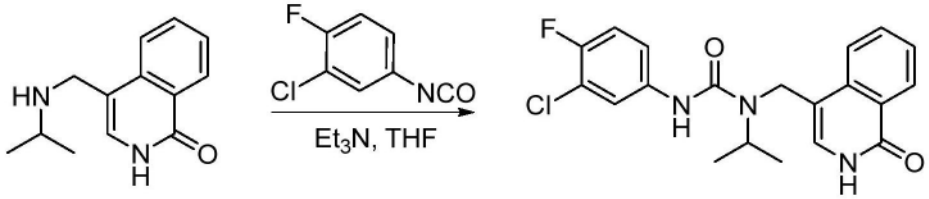
[0380] 4-((异丙基氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIc)

[0381]

VIc VIIIc

[0382] 将0.5g N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-2-胺(VIc)在5mL 48%的氢溴酸水溶液中的的悬浮液在80℃下加热4小时。使混合物冷却至室温,并在减压下蒸发,以提供0.55g粗的4-((异丙基氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIc),其无需进一步纯化即可使用。LCMS:m/z实测值217.19$[M+H]^+$。

[0383] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物26)

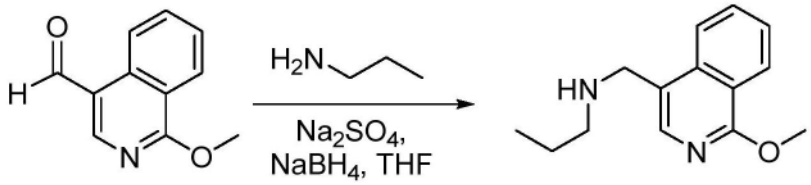
[0384] 

VIIIc 26

[0385] 在0℃下向0.5g粗的4-((异丙基氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIc)在10mL无水THF中的溶液加入0.64mL(4.32mmol)三甲胺,随后加入0.4g(2.31mmol)4-氟-3-氯苯基异氰

酸酯。使混合物升温至室温，并搅拌4小时。在真空下除去溶剂，并将残余物重新溶解在100mL二氯甲烷中。将有机溶液用50mL盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法纯化残余物，以提供0.18g(0.46mmol，21％来自VIc)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物26)。LCMS:m/z实测值388.1/390.1$[M+H]^+$，RT＝4.04min(方法A)；^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ11.13(d,1H)，8.51(s,1H)，8.25(d,1H)，7.73-7.84(m,3H)，7.55(t,1H)，7.40-7.44(m,1H)，7.27(t,1H)，6.78(d,1H)，4.57(s,2H)，4.46-4.49(m,1H)，1.13(d,6H)。

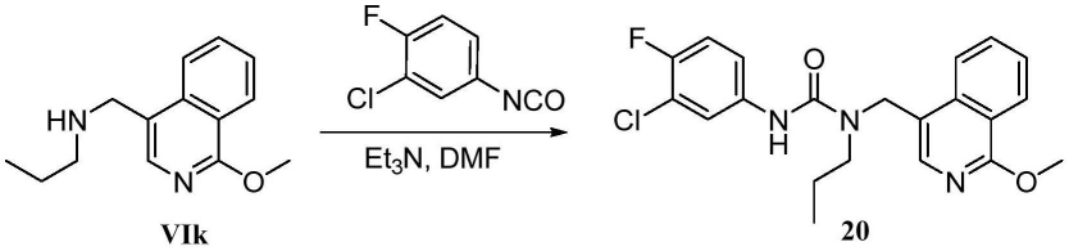
[0386] N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(VIk)

[0387] 

Va VIk

[0388] 向3.8g(20.3mmol，1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在40mL甲醇中的溶液加入1.7g(30.5mmol，1.5eq.)正丙胺，随后加入3.8g硫酸钠。将混合物在室温下搅拌16小时，并加入0.76g(20.3mmol，1.0eq.)硼氢化钠。将混合物在室温下搅拌16小时，并在真空下除去挥发物。将残余物再悬浮在200mL冰冷的水中，并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL水、100mL盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空下除去溶剂，以提供3.8g粗的N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(VIk)，其无需进一步纯化即可使用。LCMS:m/z实测值231.2$[M+H]^+$。

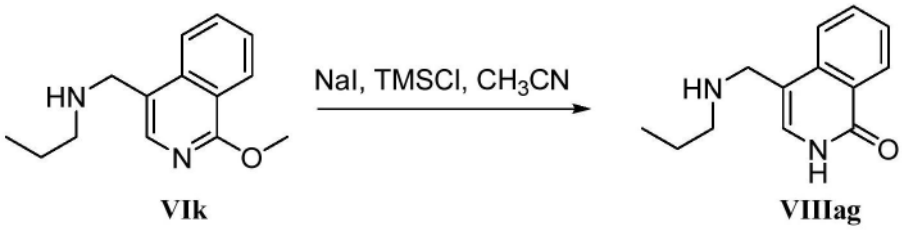
[0389] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲(化合物20)

[0390] 

VIk 20

[0391] 由N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(VIk)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲(化合物20)。LCMS:m/z实测值402.2/404.2$[M+H]^+$，RT＝5.46min(方法A)；^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,1H)，8.21-8.24(d,1H)，8.05-8.07(d,1H)，7.91(s,1H)，7.71-7.83(m,2H)，7.63-7.67(t,1H)，7.45-7.49(m,1H)，7.28-7.33(t,1H)，4.89(s,2H)，4.06(s,3H)，3.18-3.22(m,2H)，1.46-1.51(m,2H)，0.77-0.81(t,3H)。

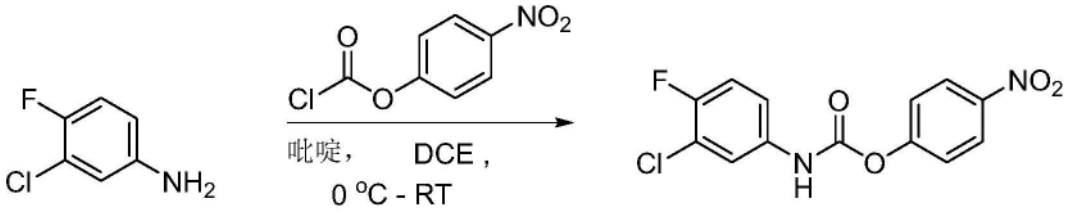
[0392] 4-((丙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIag)

[0393] 

VIk VIIIag

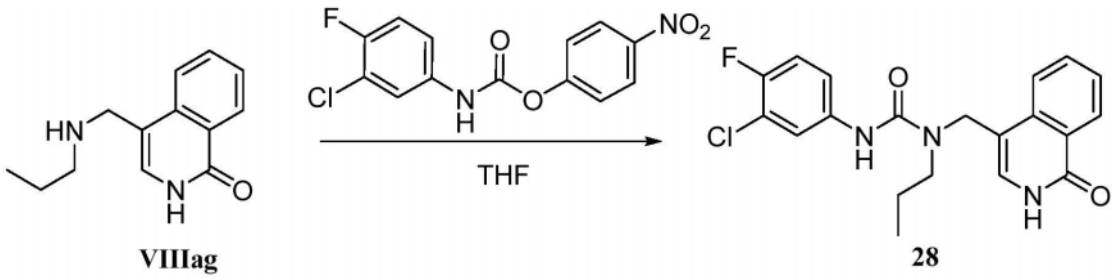
[0394] 在室温下向1.0g(4.35mmol,1.0eq.)N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(VIk)在10mL乙腈中的溶液加入1.9g(13.04mmol,3.0eq.)碘化钠,随后加入2.3g(21.7mmol,5.0eq.)三甲基甲硅烷基氯,并将混合物在室温下搅拌16小时。在真空下除去挥发物,并将残余物悬浮在100mL水中,并用3×80mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过与二乙醚一起研制来纯化残余物,以提供0.5g(2.31mmol,53%)4-((丙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIag)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ10.20-10.80(bs,1H),8.43(dd,1H),7.83(d,1H),7.72(td,1H),7.51(m,1H),7.16(s,1H),3.89(s,2H),2.69(t,2H),1.56(m,2H),0.94(t,3H)。

[0395] (3-氯-4-氟苯基)氨基甲酸4-硝基苯基酯

[0396] 

[0397] 在0℃下向3.0g(20.6mmol,1.0eq.)3-氯-4-氟苯胺在30mL 1,2-二氯乙烷中的溶液加入4.8g(61.8mmol,3.0eq.)吡啶,随后加入5.0g(24.7mmol,1.2eq.)氯甲酸4-硝基苯酯。使混合物升温至室温,并搅拌5小时。在真空下除去溶剂,并将残余物再悬浮在20mL冷水中。通过过滤收集固体,并用250mL水随后用125mL乙酸乙酯洗涤,并在高真空下干燥,以提供3.6g(11.6mmol,57%)(3-氯-4-氟苯基)氨基甲酸4-硝基苯基酯。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.70(s,1H),8.31-8.40(d,2H),7.73-7.75(d,1H),7.55-7.57(d,2H),7.40-7.49(dd,2H)。

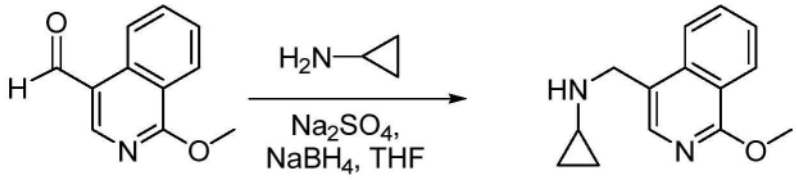
[0398] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲(化合物28)

[0399] 

VIIIag 28

[0400] 向密封管中0.50g(2.31mmol,1.0eq.)4-((丙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIag)在5mL THF中的溶液加入1.0g(3.47mmol,1.5eq.)(3-氯-4-氟苯基)氨基甲酸4-硝基苯基酯。将容器密封,并将混合物在80℃下加热16小时。在真空下除去溶剂并通过半制备型HPLC纯化残余物,以提供101mg(0.26mmol,11%)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲(化合物28)。LCMS:m/z实测值388.3/390.3$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.25(s,1H),8.53(s,1H),8.24(d,1H),7.72-7.81(m,3H),7.52(d,1H),7.45-7.50(m,1H),7.30(t,1H),7.11(d,1H),4.64(s,2H),3.21(t,2H),1.47(m,2H),0.80(t,3H)。

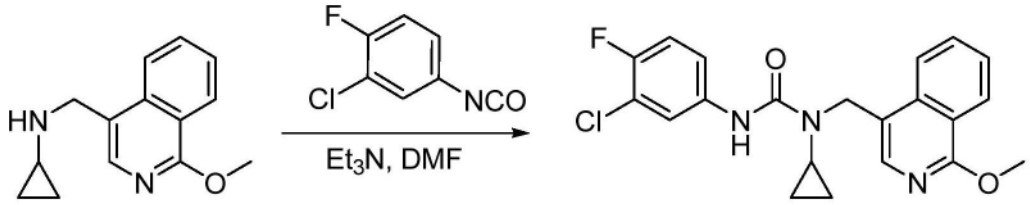
[0401] N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)环丙胺(VIm)

[0402] 

Va VIm

[0403] 向0.2g(1.07mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在4mL甲醇中的溶液加入0.22mL(3.21mmol,3.0eq.)环丙胺,随后加入0.2g硫酸钠。将混合物在室温下搅拌16小时,并加入0.08g(2.13mmol,2.0eq.)硼氢化钠。将混合物在室温下搅拌2小时,并在真空下除去挥发物。将残余物再悬浮在20mL冰冷的水中,并用2×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.2g N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)环丙胺(VIm)。LCMS:m/z实测值229.5$[M+H]^+$。

[0404] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物34)

[0405] 

VIm 34

[0406] 由N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)环丙胺(VIm)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物34)。LCMS:m/z实测值400.2/402.2$[M+H]^+$,RT=5.40min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(bs,1H),8.23(d,1H),8.06(d,1H),7.97(s,1H),7.79-7.85(m,2H),7.62-7.67(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.29-7.35(m,1H),4.84(s,2H),4.06(s,3H),2.27-2.33(m,1H),0.83-0.92(m,4H)。

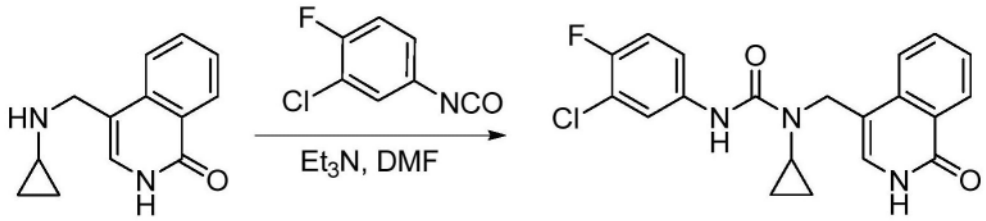
[0407] 4-((环丙基氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮氢溴酸盐(VIIIah)

[0408]

VIm VIIIah

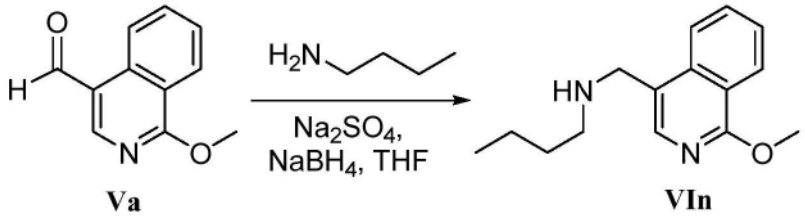
[0409] 将0.5g(2.19mmol,1.0eq)N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)环丙胺(VIm)在5mL 40%的HBr水溶液中的溶液在80℃下搅拌3小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与20mL二乙醚一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.3g 4-((环丙基氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮氢溴酸盐(VIIIah)。LCMS:m/z实测值215.3$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.93(bs,2H),8.27(d,1H),7.97(d,1H),7.82(t,1H),7.53-7.60(m,2H),4.42(t,2H),2.09(bs,1H),1.79(s,1H),0.73-0.91(m,4H)。

[0410] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物42)

[0411] 

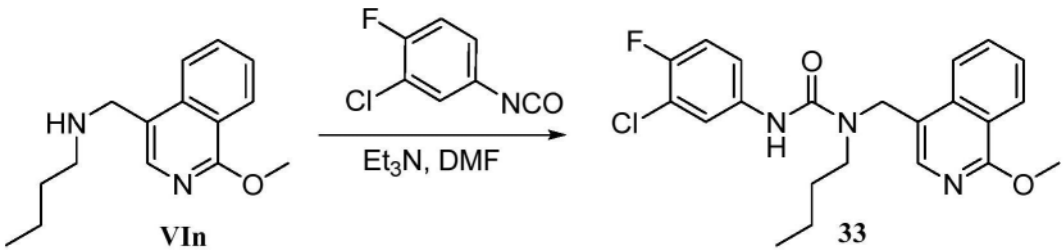
[0412] 由4-((环丙基氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮氢溴酸盐(VIIIah)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物42)。LCMS:m/z实测值386.2/388.2[M+H]$^+$,RT=4.13min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(bd,1H),8.54(bs,1H),8.25(d,1H),7.82-7.86(m,1H),7.71-7.80(m,2H),7.47-7.54(m,2H),7.32(t,1H),7.14(d,1H),4.60(s,2H),2.26-2.32(m,1H),0.77-0.92(m,4H)。

[0413] N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丁-1-胺(VIn)

[0414] 

[0415] 向0.5g(2.67mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在5mL甲醇中的溶液加入0.49g(8.02mmol,3.0eq.)正丁胺,随后加入0.5g硫酸钠。将混合物在室温下搅拌16小时,并加入0.30g(8.02mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物在室温下再搅拌2小时,并在真空下除去挥发物。将残余物再悬浮在50mL冰冷的水中,并用2×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.56g(2.27mmol,85%)N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丁-1-胺(VIn)。LCMS:m/z实测值245.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.27(d,1H),8.03(d,1H),7.93(s,1H),7.68-7.72(m 1H),7.51-7.55(m,1H),4.12(s,3H),4.05(s,2H),2.71(t,2H),1.47-1.53(m,2H),1.32-1.38(m,2H),1.31(bs,1H),0.92(t,3H)。

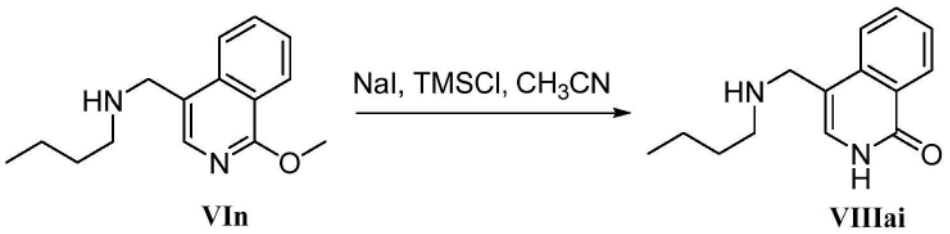
[0416] 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物33)

[0417] 

[0418] 由N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丁-1-胺(VIn)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物33)。LCMS:m/z实测值416.2/418.2[M+H]$^+$,RT=6.02min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.57(s,1H),8.21-8.24(m,1H),8.05-8.06(m,1H),7.91(s,1H),7.77-7.84(m,2H),7.63-7.67(m,1H),7.45-7.49(m,1H),7.28-7.33(m,1H),4.89(s,2H),4.06(s,3H),3.22-

3.26(m,2H),1.44-1.49(m,2H),1.17-1.27(m,2H),0.82(t,3H)。

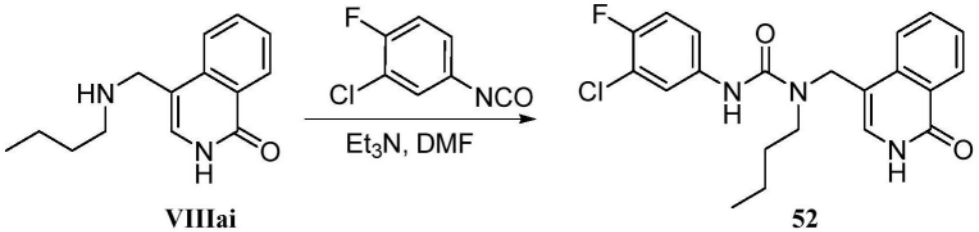
[0419] 4-((丁基氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIai)

[0420] 

VIn VIIIai

[0421] 向0.55g(2.25mmol,1.0eq.)N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丁-1-胺(VIn)在10mL乙腈中的溶液在室温下加入1.22g(11.3mmol,5.0eq.)三甲基甲硅烷基氯,随后加入1.0g(6.76mmol,3.0eq.)碘化钠,并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用15mL饱和碳酸氢钠溶液稀释,并用3×60mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过与二乙醚一起研制来纯化残余物,以提供0.45g 4-((丁基氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIai)。LCMS:m/z实测值230.9$[M+H]^+$。

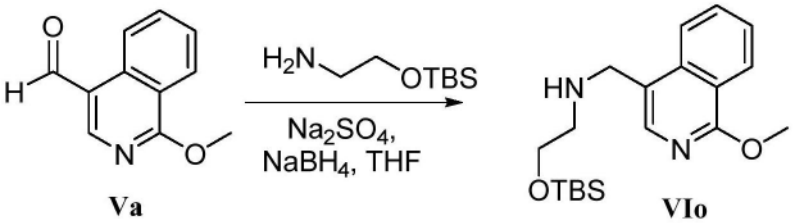
[0422] 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物52)

[0423] 

VIIIai 52

[0424] 由4-((丁基氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIai)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物52)。LCMS:m/z实测值402.1/404.1$[M+H]^+$,RT=4.62min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.25(bs,1H),8.54(s,1H),8.24(dd,1H),7.72-7.80(m,3H),7.47-7.54(m,2H),7.30(t,1H),7.11(s,1H),4.64(s,2H),3.24(t,2H),1.39-1.48(m,2H),1.16-1.27(m,2H),0.82(t,3H)。

[0425] 2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(VIo)

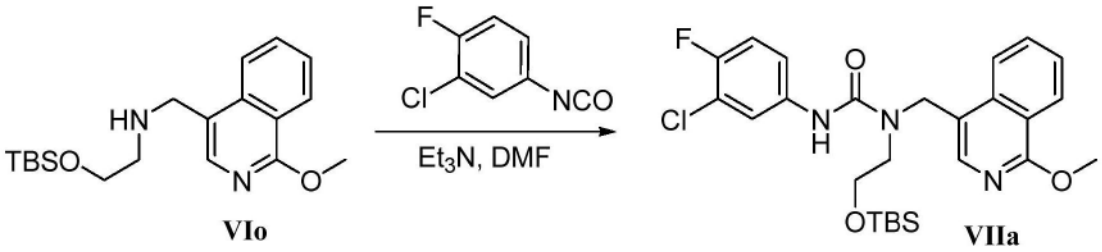
[0426] 

Va VIo

[0427] 向0.4g(2.13mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在5mL甲醇中的溶液加入1.2g(6.38mmol,3.0eq.)2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙-1-胺,随后加入0.4g硫酸钠。将混合物在室温下搅拌16小时,并加入0.12g(3.19mmol,1.0eq.)硼氢化钠。将混合物在室温下再搅拌2小时,并在真空下除去挥发物。将残余物再悬浮在50mL冰冷的水中,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL水、100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,

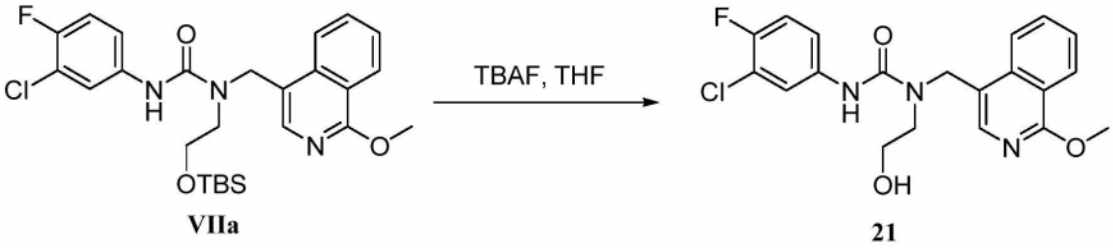
并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-25%的乙酸乙酯/己烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.4g(1.15mmol,54%)2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(VIo)。LCMS:m/z实测值347.3$[M+H]^+$。

[0428] 1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(VIIa)

[0429] 

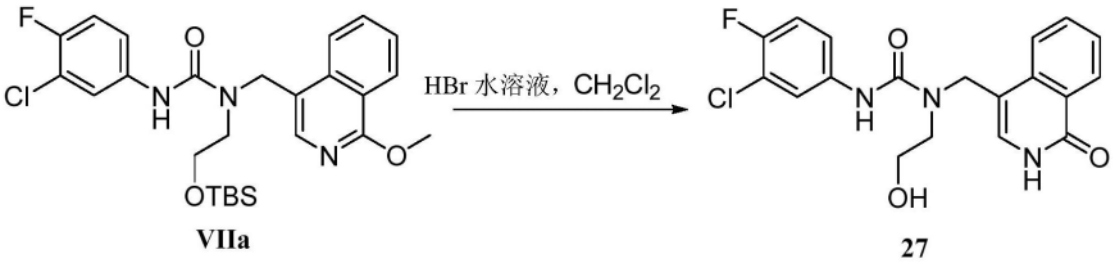
[0430] 由2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(VIo)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(VIIa)。LCMS:m/z实测值518.3/520.3$[M+H]^+$。

[0431] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物21)

[0432] 

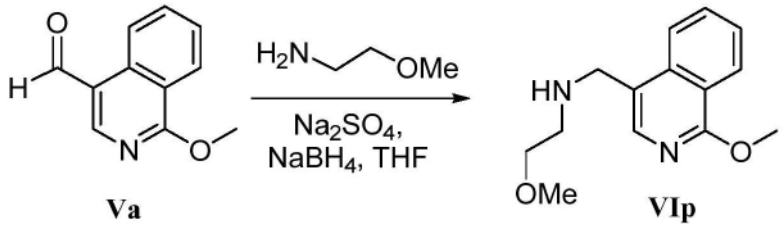
[0433] 向300mg 1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(VIIa)在3mL THF中的溶液加入1.7mL(1.74mmol,3.0eq.)1M的四丁基氟化铵的THF溶液,并将混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去溶剂并通过快速色谱法(SiO_2,用40-70%的乙酸乙酯/己烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供75mg(0.19mmol,21%来自VIo)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物21)。LCMS:m/z实测值404.2/406.2$[M+H]^+$,RT=4.44min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(s,1H),8.23(d,1H),8.06(d,1H),7.93(s,1H),7.82(t,1H),7.76(dd,1H),7.66(t,1H),7.35-7.38(m,1H),7.31(t,1H),5.19-5.21(m,1H),4.93(s,2H),4.06(s,3H),3.46(q,2H),3.33-3.39(m,2H)。

[0434] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物27)

[0435] 

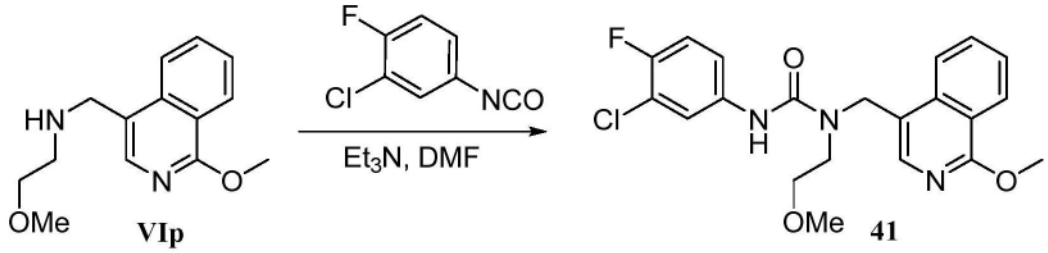
[0436] 向300mg 1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(VIIa)在3mL二氯甲烷中的溶液加入0.24g(2.9mmol,5.0eq.)47%的HBr水溶液,并将混合物在室温下搅拌6小时。然后将混合物用100mL乙酸乙酯稀释,并用50mL饱和碳酸氢钠溶液、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(用10-40%[0.1%的甲酸的水溶液]/乙腈的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.036g(0.09mmol,11%来自VIo)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物27)。LCMS:m/z实测值390.2/392.1$[M+H]^+$,RT=3.39min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(s,1H),8.87(s,1H),8.24(d,1H),7.74-7.81(m,3H),7.52(t,1H),7.35-7.36(m,1H),7.31(t,1H),7.12(d,1H),5.19(bs,1H),4.68(s,2H),3.44-3.47(m,2H),3.32-3.37(m,2H)。

[0437] 2-甲氧基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(VIp)

[0438] 

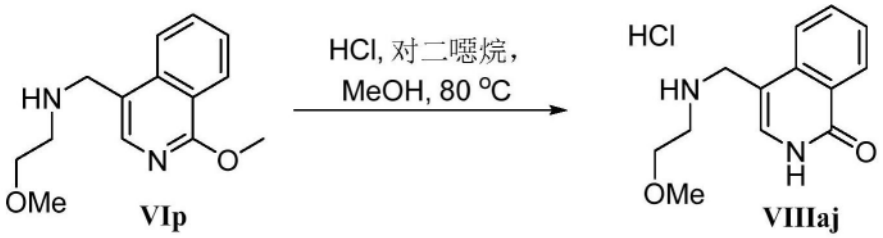
[0439] 向1.0g(5.3mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在10mL甲醇中的溶液加入1.19g(15.9mmol,3.0eq.)2-甲氧基乙-1-胺,随后加入1.0g硫酸钠。将混合物在室温下搅拌16小时,并加入0.47g(12.7mmol,2.4eq.)硼氢化钠。然后将混合物在室温下再搅拌4小时,并在真空下除去挥发物。将残余物再悬浮在50mL冰冷的水中,并用2×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.2g(4.9mmol,91%)2-甲氧基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(VIp)。LCMS:m/z实测值247.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.27(d,1H),8.04(d,1H),7.94(s,1H),7.69-7.73(m 1H),7.51-7.56(m,1H),4.11(s,3H),4.08(s,2H),3.52(t,2H),3.34(s,3H),2.88(t,2H),1.69(bs,1H)。

[0440] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物41)

[0441] 

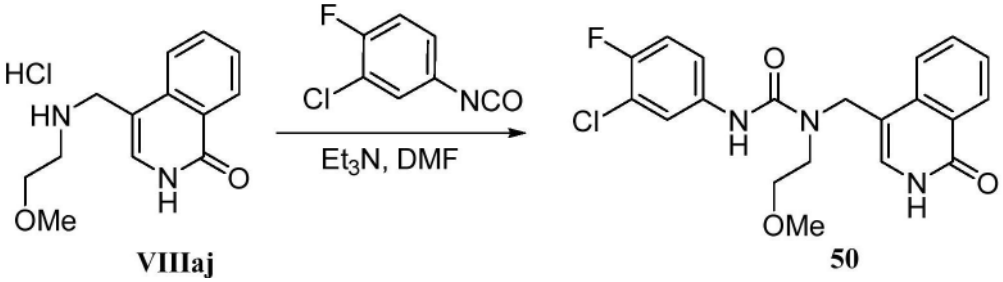
[0442] 由2-甲氧基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(VIp)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物41)。LCMS:m/z实测值418.2/420.2$[M+H]^+$,RT=5.36min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.65(bs,1H),8.23(m,1H),8.04(d,1H),7.90(s,1H),7.76-7.85(m,2H),7.63-7.68(m,1H),7.38-7.44(m,1H),7.31(t,1H),4.94(s,2H),4.06(s,3H),3.41-3.47(m,4H),3.21(s,3H)。

[0443] 4-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIaj)

[0444] 

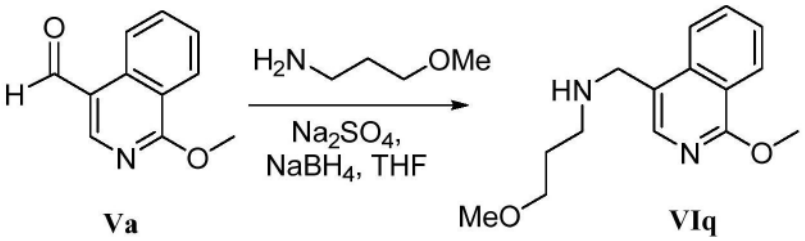
[0445] 向密封管中0.60g(2.44mmol,1.0eq.)2-甲氧基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙-1-胺(VIp)在2.5mL甲醇中的溶液加入5mL 4M的HCl的对二噁烷溶液。将容器密封,并将混合物在80℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.55g(2.0mmol,84%)4-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIaj)。LCMS:m/z实测值233.3$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.57(bd,1H),8.89(bs,2H),8.26(d,1H),7.90-7.92(m,1H),7.80-7.84(m,1H),7.55-7.59(m,1H),7.48(d,1H),4.27-4.30(m,2H),3.61-3.64(m,2H),3.31(s,3H),3.16-3.22(m,2H)。

[0446] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物50)

[0447] 

[0448] 由4-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIaj)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物50)。LCMS:m/z实测值404.1/406.1$[M+H]^+$,RT=4.15min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(d,1H),8.62(bs,1H),8.24(d,1H),7.72-7.78(m,3H),7.50-7.54(m,1H),7.38-7.43(m,1H),7.31(t,1H),7.09(d,1H),4.68(d,2H),3.45-3.48(m,2H),3.38-3.41(m,2H),3.21(s,3H)。

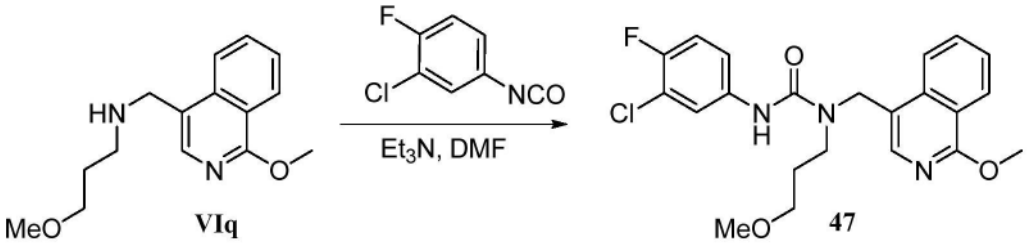
[0449] 2-甲氧基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(VIq)

[0450] 

[0451] 向1.0g(5.3mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在20mL甲醇中的溶液加入1.42g(3.21mmol,3.0eq.)2-甲氧基丙-1-胺,随后加入1.0g硫酸钠。将混合物在室温下搅拌16小时,并加入0.30g(8.0mmol,1.5eq.)硼氢化钠。然后将混合物在室温下再搅拌4小时,并在真空下除去挥发物。将残余物再悬浮在30mL冰冷的水中,并用2×60mL乙酸乙酯萃取。将

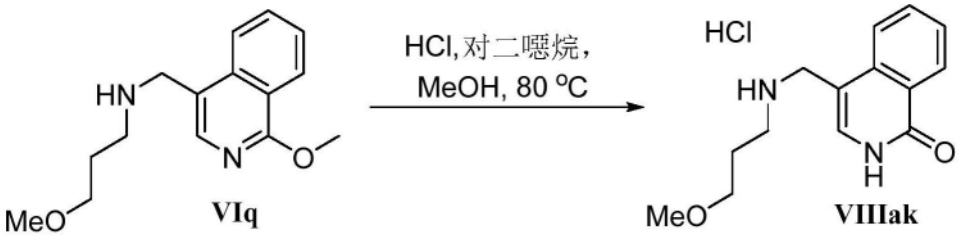
合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空下除去溶剂。将残余物与20mL正戊烷一起研制，以提供1.1g(4.2mmol，79％)2-甲氧基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(VIq)。LCMS：m/z实测值261.4$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.28(dd，1H)，8.05(d，1H)，7.93(s，1H)，7.68-7.72(m，1H)，7.51-7.56(m，1H)，4.11(s，3H)，4.06(d，2H)，3.44(t，2H)，3.30(s，3H)，2.80(t，2H)，1.80(m，2H)，1.68(bs，1H)。

[0452] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲(化合物47)

[0453] 

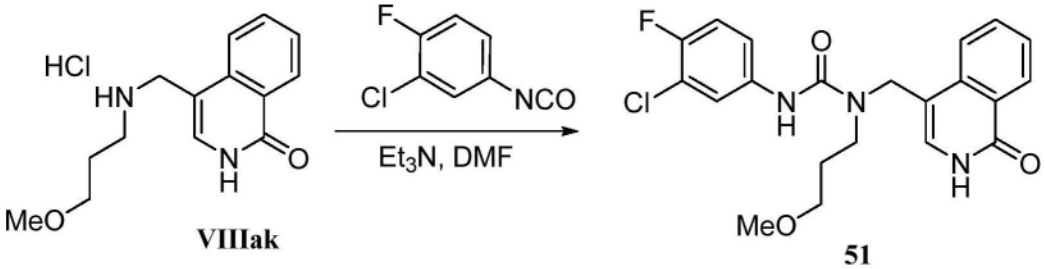
[0454] 由2-甲氧基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(VIq)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲(化合物47)。LCMS：m/z实测值432.3/434.2$[M+H]^+$，RT＝5.52min(方法A)；^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.57(s，1H)，8.23(d，1H)，8.06(d，1H)，7.91(s，1H)，7.78-7.85(m，2H)，7.66(t，1H)，7.42-7.47(m，1H)，7.31(t，1H)，4.89(s，2H)，4.06(s，3H)，3.26-3.31(m，4H)，3.17(s，3H)，1.67-1.74(m，2H)。

[0455] 4-(((2-甲氧基丙基)氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIak)

[0456] 

[0457] 向密封管中0.50g(2.44mmol，1.0eq.)2-甲氧基-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)丙-1-胺(VIq)在5mL甲醇中的溶液加入5mL 4M的HCl的对二噁烷溶液。将容器密封，并将混合物在80℃下加热6小时。使混合物冷却至室温，并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL二乙醚一起研制，并在高真空下干燥，以提供0.4g(1.42mmol，58％)4-(((2-甲氧基丙基)氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIak)。LCMS：m/z实测值247.5$[M+H]^+$。

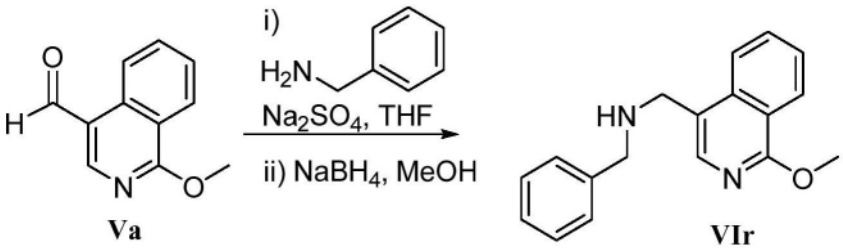
[0458] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基丙基)-1-((1-氧-1，2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物51)

[0459] 

[0460] 由4-(((2-甲氧基丙基)氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIak)和2-氯-1-

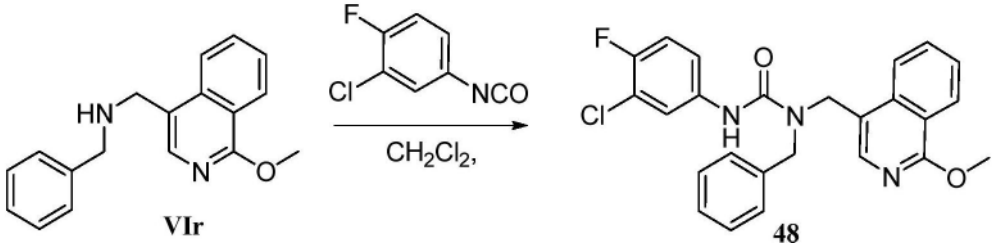
氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基丙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物51)。LCMS:m/z实测值418.2/420.2[M+H]$^+$,RT=4.15min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.14(bd,1H),8.54(bs,1H),8.25(d,1H),7.71-7.81(m,3H),7.42-7.55(m,2H),7.31(t,1H),7.11(d,1H),4.64(s,2H),3.26-3.31(m,4H),3.17(s,3H),1.65-1.72(m,2H)。

[0461] N-苄基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲胺(VIr)

[0462] 

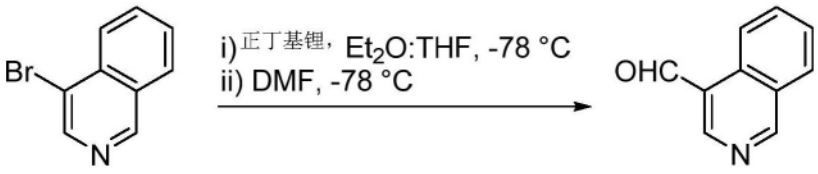
[0463] 向0.05g(0.27mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在3mL 1,2-二氯乙烷中的溶液加入0.32uL(0.29mmol,1.1eq.)苄胺和0.05g硫酸钠。将混合物在室温下搅拌16小时,并且然后加入0.039g(1.03mmol,3.8eq.)硼氢化钠在1mL甲醇中的搅拌溶液。将混合物在室温下搅拌30min,用0.5mL丙酮稀释,并再搅拌20min。在真空下除去溶剂,并将残余物在5mL乙酸乙酯和5mL饱和碳酸钠溶液之间分配(partition)。分离各层,并将水相用5mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.07g N-苄基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲胺(VIr)。LCMS:m/z实测值279.2[M+H]$^+$,RT=2.90min(方法A)。

[0464] 1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物48)

[0465] 

[0466] 由N-苄基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲胺(VIr)和4-氟-3-氯苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物48)。LCMS:m/z实测值450.4.1/452.1[M+H]$^+$,RT=6.11min(方法A)。

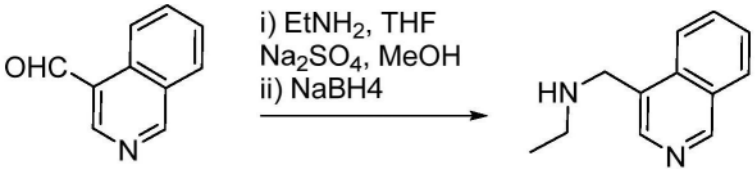
[0467] 异喹啉-4-甲醛

[0468] 

[0469] 在-78℃下在氮气气氛中向5.0g(24.0mmol,1.0eq.)4-溴异喹啉在100mL 1:3v/v的二乙醚:THF中的溶液加入30mL(48.1mmol,2.0eq,)1.6M的正丁基锂的己烷溶液。将混合物在-78℃下搅拌30min,并加入4.5mL(60.1mmol,2.5eq)DMF。将混合物在-78℃下再搅拌30min,用50mL饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭,并用2×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法

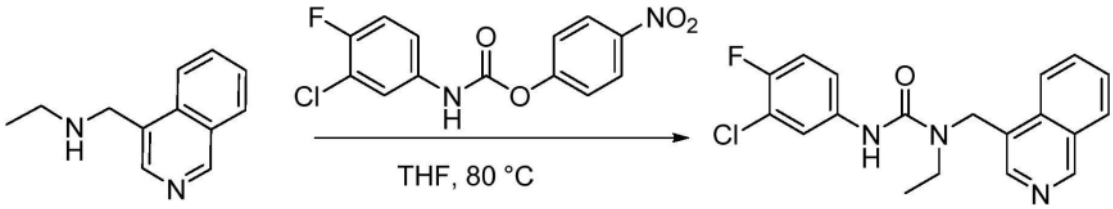
(SiO_2,用10-15%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.0g(6.4mmol,26%)异喹啉-4-甲醛。LCMS:m/z实测值158.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.40(s,1H),9.44(s,1H),9.21(d,1H),9.0(d,1H),8.10(d,1H),7.92(t,1H),7.75(t,1H)。

[0470] N-(异喹啉-4-基甲基)乙胺

[0471] 

[0472] 向1.0g(6.36mmol,1.0eq.)异喹啉-4-甲醛在10mL甲醇中的溶液加入10mL(20.0mmol,3.1eq.)2M的乙胺的THF溶液,随后加入1.0g硫酸钠。将混合物在室温下搅拌16小时,并加入0.24g(6.36mmol,1.0eq.)硼氢化钠。将混合物在室温下再搅拌4小时,并且然后用30mL冰冷的水稀释。将混合物用3×70mL乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.8g(4.30mmol,67%)N-(异喹啉-4-基甲基)乙胺。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.18(s,1H),8.48(s,1H),8.15(d,1H),8.00(d,1H),7.77(t,1H),7.61(t,1H),4.20(s,2H),2.80(q,2H),1.20(t,3H)。

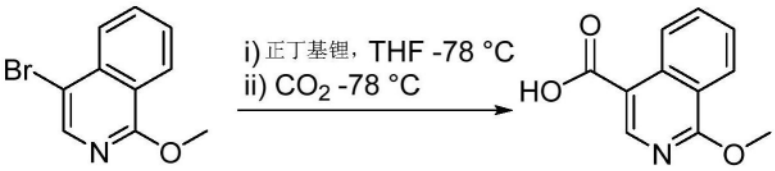
[0473] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(异喹啉-4-基甲基)脲(化合物16)

[0474] 

16

[0475] 向0.5g(2.68mmol,1.0eq.)N-(异喹啉-4-基甲基)乙胺在10mL无水THF中的搅拌溶液加入0.83g(2.68mmol,1.0eq.)4-硝基苯基-(3-氯-4-氟苯基)氨基甲酸酯,并将混合物在80℃下加热16小时。将反应物用50mL水淬灭,并用3×50mL水萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用20-30%的乙酸乙酯/己烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.14g(0.64mmol,26%)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(异喹啉-4-基甲基)脲(化合物16)。LCMS:m/z实测值358.2/360.2$[M+H]^+$,RT=2.86min(方法A);^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.27(s,1H),8.62(s,1H),8.39(s,1H),8.17(d,2H),7.79-7.87(m,2H),7.72(t,1H),7.46-7.52(m,1H),7.30(t,1H),5.02(s,2H),3.33-3.39(q,2H),1.04(t,3H)。

[0476] 1-甲氧基异喹啉-4-羧酸(Vd)

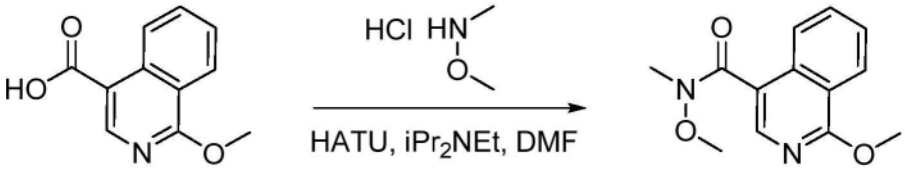
[0477] 

IVa Vd

[0478] 在-78℃下向10.0g(42mmol,1.0eq.)4-溴-1-甲氧基异喹啉(IVa)在600mL无水THF中的溶液加入52.5mL(84mmol,1.5eq.)1.6M的正丁基锂溶液。将混合物在-78℃下搅拌2小

时,并且然后倒入粉碎的干冰并使升温至室温。将混合物用1.5L水稀释,并用10%的柠檬酸溶液酸化。通过过滤收集所得沉淀物,并在高真空下干燥,以提供5.3g(26.1mmol,61%)1-甲氧基异喹啉-4-羧酸(Vd)。LCMS:m/z实测值204.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.02(bs,1H),8.93-8.95(d,1H),8.73(s,1H),8.26-8.29(d,1H),7.86-7.92(dd,1H),7.67-7.72(dd,1H),4.14(s,3H)。上述详细反应以10g规模分多个批次进行,结果一致。

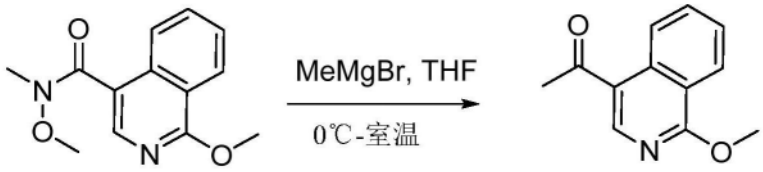
[0479] N,1-二甲氧基-N-甲基异喹啉-4-甲酰胺(Ve)

[0480] 

Vd Ve

[0481] 向10.6g(52.2mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-羧酸(Vd)在50mL无水DMF中的溶液加入14mL(156.6mmol,3.0eq.)N,N-二异丙基乙胺,随后加入3.81g(78.3mmol,1.5eq.)N,O-二甲基羟胺和14.9g(78.3mmol,1.5eq.)HATU,并将混合物在室温下搅拌16小时。然后将混合物用100mL水稀释,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-20%的乙酸乙酯/己烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供9.0g(36.6mmol,70%)N-1-二甲氧基-N-甲基异喹啉-4-甲酰胺(Ve)。LCMS:m/z实测值247.05$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.29(d,1H),8.14(s,1H),7.87(d,1H),7.71(dd,1H),7.57(dd,1H),4.16(s,3H),3.56(s,3H),3.42(s,3H)。

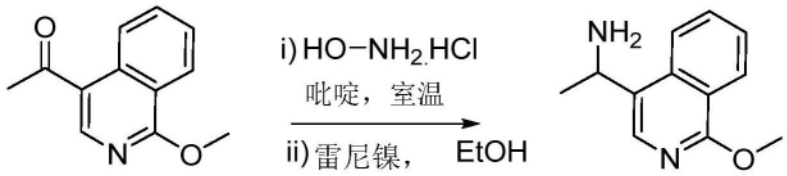
[0482] 1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)

[0483] 

Ve Vf

[0484] 在0℃下向9.0g(36.6mmol,1.0eq.)N-1-二甲氧基-N-甲基异喹啉-4-甲酰胺(Ve)在90mL无水THF中的溶液加入60.9mL(182.9mmol,5eq.)3.0M的甲基溴化镁的THF溶液。使混合物升温至室温,并搅拌16小时。将反应物用750mL饱和氯化铵溶液缓慢淬灭,并用3×250mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用250mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与正戊烷一起研制,以提供6.7g(27.2mmol,91%)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)。LCMS:m/z实测值202.3$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ9.03(d,1H),8.71(s,1H),8.30(d,1H),7.79(dd,1H),7.59(dd,1H),4.20(s,3H),2.71(s,3H)。

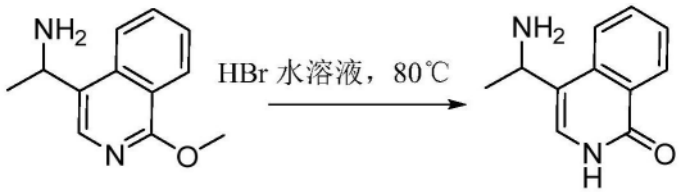
[0485] (1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙胺(VId)

[0486] 

Vf VId

[0487] 向2.4g(11.9mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在24mL吡啶中的溶液加入1.64g(23.7mmol,2.0eq.)羟胺盐酸盐,并将混合物在室温下搅拌4小时。在真空下除去溶剂,并将残余物与正戊烷一起研制,以提供1.2g 1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮肟。LCMS:m/z实测值217.3[M+H]$^+$。将残余物重新溶解在10mL乙醇中,并加入1.0g湿的雷尼镍。然后将混合物在室温下在氢气气氛(1atm)中搅拌16小时。通过CELITE®过滤混合物,并用2×10mL乙醇洗涤该垫。在真空下除去溶剂,以提供0.7g外消旋1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙胺(VId)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.30(d,1H),8.11(s,1H),8.06(d,1H),7.71(t,1H),7.54(t,1H),4.72(q,1H),4.12(s,3H),1.57(d,3H)。

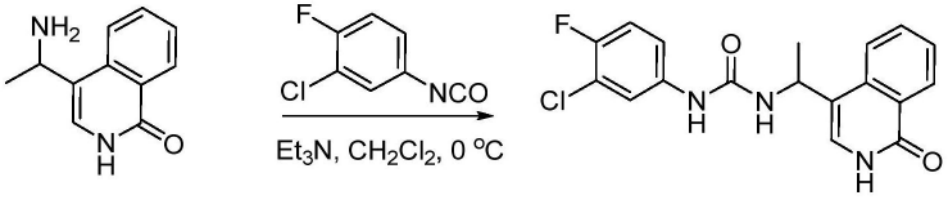
[0488] 4-(1-氨乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIId)

[0489] 

VId VIIId

[0490] 将0.5g(2.47mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VId)在5mL 47%的HBr水溶液中的溶液在80℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物在高真空下干燥,以提供0.5g 4-(1-氨乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIId)。

[0491] 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物10&11)

[0492] 

VIIId 10 & 11

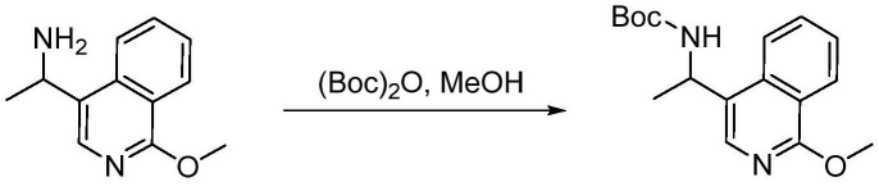
[0493] 在0℃下向0.5g(2.65mmol,1.0eq.)外消旋4-(1-氨乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIId)在20mL二氯甲烷中的溶液加入1.9mL(13.2mmol,3.0eq.)三乙胺,随后加入0.27g(1.59mmol,0.6eq.)4-氟-3-氯苯基异氰酸酯。使混合物升温至室温,搅拌1小时,并在真空下除去溶剂。将残余物重新溶解在50mL二氯甲烷中并用20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过与正戊烷一起研制来纯化残余物,以提供0.51g(1.42mmol,53%)外消旋1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值360.1/362.1[M+H]$^+$。随后通过SFC-Waters SFC-200,柱-Chiralpak IC(30×250mm),5μ,75%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0494] 获得1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物10),92mg。LCMS:m/z实测值360.2/362.2[M+H]$^+$,RT=3.72min(方法A);^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d_6):δ11.25(d,1H),8.53(s,1H),8.25(d,1H),7.76-7.79(m,3H),7.50-7.54(m,1H),7.27(t,1H),7.18-7.22(m,1H),7.11(d,1H),6.62(d,1H),5.17(t,1H),1.47(d,3H);手性分析SFC,RT=2.18min,柱:Chiralpak IC(150×4.6mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[0495] 获得1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物11),93mg。LCMS:m/z实测值360.2/362.2$[M+H]^+$,RT=3.72min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.22(d,1H),8.53(s,1H),8.25(d,1H),7.76-7.79(m,3H),7.50-7.54(m,1H),7.27(t,1H),7.18-7.22(m,1H),7.11(d,1H),6.62(d,1H),5.17(t,1H),1.47(d,3H);手性分析SFC,RT=3.15min,柱:Chiralpak IC(150×4.6mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

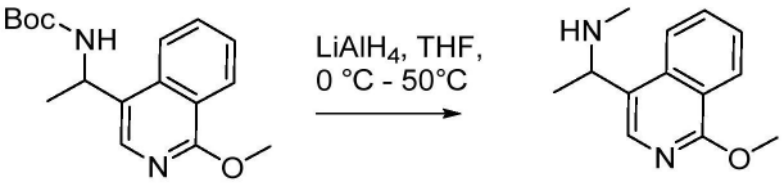
[0496] (1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(VIe)

[0497] 

VId VIe

[0498] 向0.5g(2.46mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(VId)在5mL甲醇中的溶液加入0.54g(2.46mmol,1.0eq.)二叔丁基二碳酸酯,并将混合物在室温下搅拌16小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重新溶解在50mL乙酸乙酯中。将有机溶液用20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.40g(1.32mmol,54%)(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(VIe)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.29(d,1H),7.97-8.01(m,2H),7.72(t,1H),7.56(t,1H),5.41(brs,1H),4.75-4.80(m,1H),4.12(s,3H),1.63(d,3H),1.44(s,9H)。

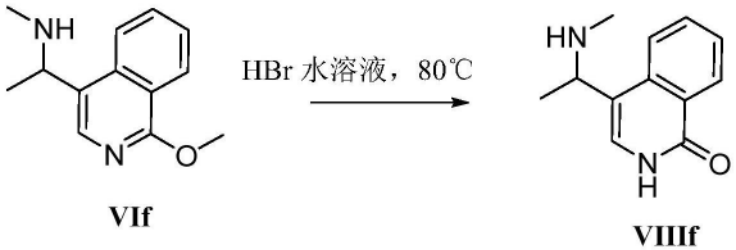
[0499] 1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-甲基乙-1-胺(VIf)

[0500] 

VIe VIf

[0501] 在0℃下在氮气气氛中向0.40g(1.32mmol,1.0eq.)(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(VIe)在10mL THF中的溶液加入0.2g(5.28mmol,4.0eq.)锂铝氢化物。然后将反应混合物加热至50℃,持续16小时。将混合物冷却至0℃,并用硫酸钠水溶液缓慢淬灭,并通过CELITE®过滤。将垫用2×10mL THF洗涤,并在真空下除去溶剂,以提供0.20g(0.92mmol,70%)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-甲基乙-1-胺(VIf)。LCMS:m/z实测值186.0$[M-NHMe]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.30(d,1H),8.15(d,1H),8.06(s,1H),7.69(t,1H),7.53(t,1H),4.26(q,1H),4.12(s,3H),2.41(s,3H),1.52(d,3H)。

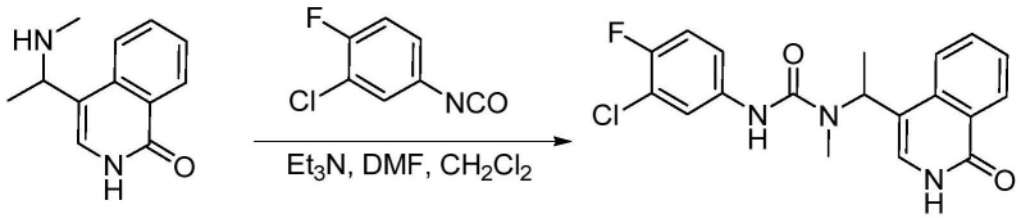
[0502] 4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIf)

[0503] 

VIf VIIIf

[0504] 将0.20g(0.92mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-甲基乙-1-胺(VIf)在2.5mL 47％的氢溴酸水溶液中的溶液在80℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并蒸发至干燥,以提供0.35g粗的4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮氢溴酸盐(VIIIf)。LCMS:m/z实测值172.16[M-NHMe]$^+$。

[0505] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物12、13&14)

[0506] 

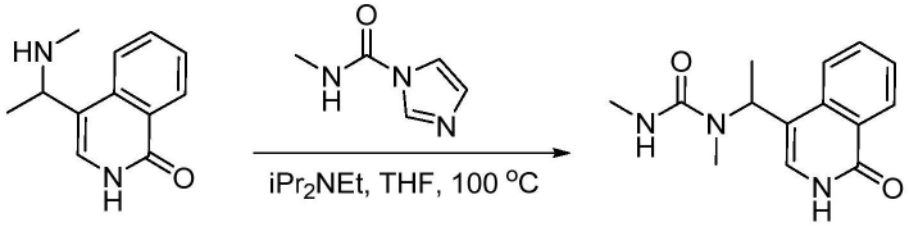
VIIIf 12, 13 & 14

[0507] 在0℃下向0.35g粗的4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮氢溴酸盐(VIIIf)在10mL 1:1(v/v)的二氯甲烷:DMF中的溶液加入1.2mL(8.7mmol)三乙胺,随后加入0.30g(1.73mmol)4-氟-3-氯苯基异氰酸酯。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重新溶解在100mL乙酸乙酯中。将有机溶液用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,以提供90mg外消旋1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物12)。LCMS:m/z实测值374.1/376.1[M+H]$^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱Chiralcel OD-H(21×250mm),5μ,85％CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0508] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物13)。LCMS:m/z实测值374.2/376.2[M+H]$^+$,RT＝3.83min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45(bs,1H),8.48(bs,1H),8.24(d,1H),7.87(dd,1H),7.69-7.73(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.31(t,1H),7.16(s,1H),5.85(q,1H),2.58(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC,RT＝4.13min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm)5μ,70％CO_2:MeOH,流速＝3.0g/min。

[0509] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物14)。LCMS:m/z实测值374.2/376.2[M+H]$^+$,RT＝3.83min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45(bs,1H),8.48(bs,1H),8.24(d,1H),7.87(dd,1H),7.69-7.73(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.31(t,1H),7.16(s,1H),5.85(q,1H),2.58(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC,RT＝5.58min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm)5μ,70％CO_2:MeOH,流速＝3.0g/min。

[0510] 1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物298)

[0511] 

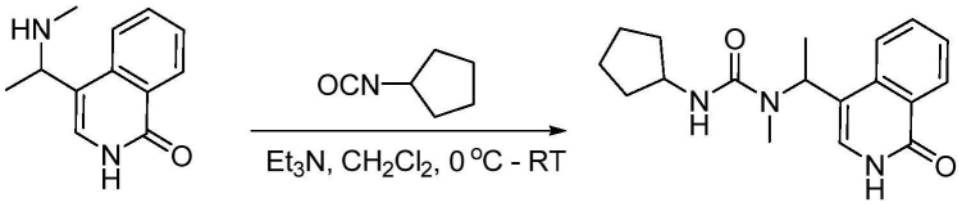
VIIIf 298

[0512] 在氮气气氛中向密封管中0.3g(1.48mmol,1.0eq.)4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIf)在3mL THF中的溶液加入0.8mL(4.45mmol,3.0eq.)N,N-二异丙基乙胺,随后加入0.28g(2.22mmol,1.5eq.)N-甲基-1H-咪唑-1-甲酰胺,并将混合物在100℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,用20mL冰冷的水稀释,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用80mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,以提供120mg(0.46mmol,31%)外消旋1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值260.0$[M+H]^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱Chiralcel OD-H(21×250mm),5μ,75%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0513] 1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物298)。LCMS:m/z实测值260.2$[M+H]^+$,RT=1.64min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.30(bs,1H),8.21-8.23(m,1H),7.75(d,1H),7.67-7.72(m,1H),7.46-7.51(m,1H),7.07(s,1H),6.22(m,1H),5.75-5.80(m,1H),2.65(d,3H),2.37(s,3H),1.32(d,3H);手性分析SFC,RT=2.98min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[0514] 1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II。LCMS:m/z实测值260.2$[M+H]^+$,RT=1.64min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.30(bs,1H),8.21-8.23(m,1H),7.75(d,1H),7.67-7.72(m,1H),7.46-7.51(m,1H),7.07(s,1H),6.22(m,1H),5.75-5.80(m,1H),2.65(d,3H),2.37(s,3H),1.32(d,3H);手性分析SFC,RT=4.28min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[0515] 3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物299)

[0516] 

VIIIf 299

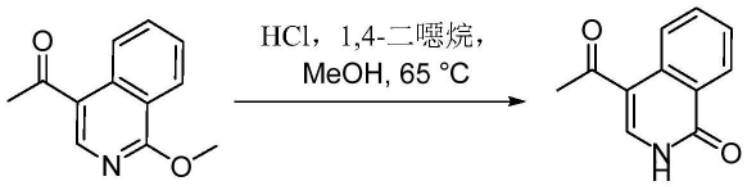
[0517] 由4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIf)和环戊基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱Chiralcel OX-H(21×250mm),5μ,75%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0518] 3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物299)。LCMS:m/z实测值314.1$[M+H]^+$,RT=3.11min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.30(bs,1H),8.22(d,1H),7.75(d,1H),7.65-7.69(m,1H),7.45-7.51(m,1H),7.06(d,1H),5.95(bd,1H),5.75-5.80(m,1H),3.98-4.05(m,1H),2.37(s,3H),1.79-1.89(m,2H),

1.57-1.66(m,2H),1.34-1.51(m,4H),1.33(d,3H);手性分析SFC,RT=3.18min,柱:Chiralcel OX-3(150×4.6mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[0519] 3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II。LCMS:m/z实测值314.1$[M+H]^+$,RT=3.11min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.30(bs,1H),8.22(d,1H),7.75(d,1H),7.65-7.69(m,1H),7.45-7.51(m,1H),7.06(d,1H),5.95(bd,1H),5.75-5.80(m,1H),3.98-4.05(m,1H),2.37(s,3H),1.79-1.89(m,2H),1.57-1.66(m,2H),1.34-1.51(m,4H),1.33(d,3H);手性分析SFC,RT=6.07min,柱:Chiralcel OX-3(150×4.6mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

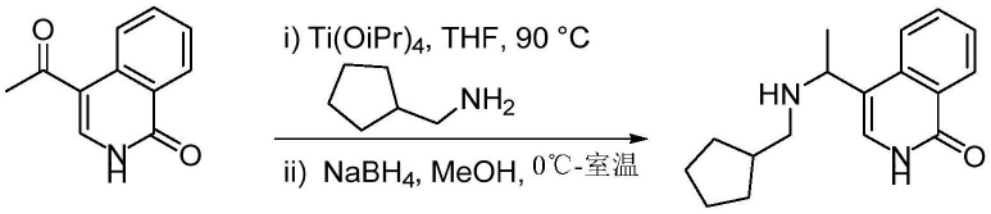
[0520] 4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)

[0521] 

Vf XXa

[0522] 在氮气气氛中向3.0g(14.92mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在30mL甲醇中的溶液加入15mL4 M的HCl的1,4-二噁烷溶液。然后将混合物在70℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与二乙醚一起研制,并在高真空下干燥,以提供2.2g(11.76mmol,78%)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)。LCMS:m/z实测值188.2$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ12.00(bs,1H),8.91(d,1H),8.25(d,1H),8.19(d,1H),7.78(t,1H),7.55(t,1H),2.53(s,3H)。

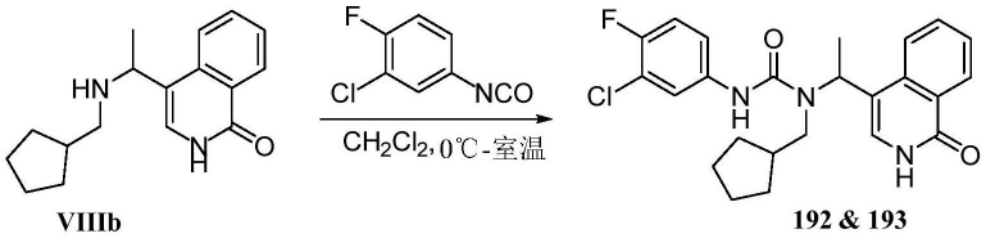
[0523] 4-(1-((环戊基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIb)

[0524] 

XXa VIIIb

[0525] 在氮气气氛中向0.5g(2.67mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL异丙氧基钛(IV)中的溶液加入0.4g(4.01mmol 1.5eq.)环戊基甲胺在5mL无水THF中的溶液,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.20g(5.34mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌1小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×30mL乙酸乙酯萃取两相混合物。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.6g(2.21mmol,82%)4-(1-((环戊基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIb)。LCMS:m/z实测值271.1$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.16(bs,1H),8.21-8.25(m,1H),8.02(d,1H),7.67-7.73(m,1H),7.45-7.49(m,1H),7.15(d,1H),3.99-4.03(m,1H),2.40-2.43(m,1H),2.29-2.33(m,1H),1.87-1.96(m,2H),1.39-1.71(m,6H),1.32(d,3H),1.12-1.19(m,2H)。

[0526] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物192&193)

[0527] 

VIIIb 192 & 193

[0528] 在0℃下在氮气气氛中向0.6g(2.21mmol,1.0eq.)4-(1-((环戊基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIb)在6mL二氯甲烷中的搅拌溶液加入0.27mL(2.22mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。将混合物用10mL水稀释,并用2×20mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物重新溶解在5mL甲醇中,并加入0.61g(4.44mmol,2.0eq.)碳酸钾。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去挥发物,并将残余物悬浮在10mL水中并用2×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过柱色谱法(SiO_2,用0-5%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.30g(0.68mmol,31%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值442.39$[M+H]^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱Lux Cellulose-2(30x250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体,以提供92mg和89mg拆分的对映异构体。

[0529] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物192)。LCMS:m/z实测值442.3/444.3$[M+H]^+$,RT=7.72min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.39(br s,1H),8.45(br s,1H),8.24(d,1H),7.84-7.73(m,3H),7.52-7.47(m,2H),7.32(t,1H),7.22(d,1H),5.81-5.84(m,1H),2.99-3.11(m,2H),1.64-1.69(m,1H),1.46(d,3H),1.33-1.42(m,2H),0.99-1.29(m,5H),0.66-0.72(m,1H);手性分析SFC:RT=7.07min,柱:Lux Cellulose-2(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0530] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物193)。LCMS:m/z实测值442.3/444.3$[M+H]^+$,RT=7.66min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.39(br s,1H),8.45(br s,1H),8.24(d,1H),7.84-7.73(m,3H),7.52-7.47(m,2H),7.32(t,1H),7.22(d,1H),5.81-5.84(m,1H),2.99-3.11(m,2H),1.64-1.69(m,1H),1.46(d,3H),1.33-1.42(m,2H),0.99-1.29(m,5H),0.66-0.72(m,1H);手性分析SFC:RT=11.35min,柱:Lux Cellulose-2(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

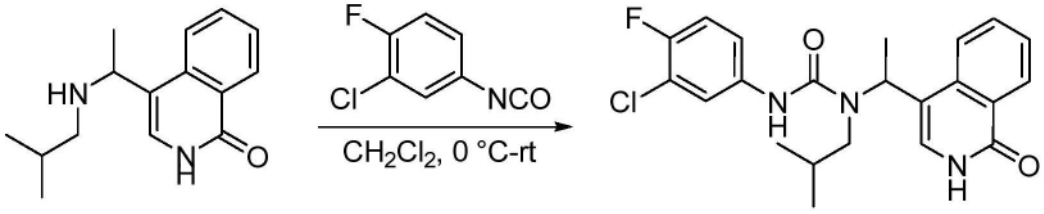
[0531] 4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIe)

[0532]

XXa VIIIe

[0533] 在氮气气氛中向0.2g(1.06mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.12g(1.6mmol,1.5eq.)异丁胺,随后加入2mL异丙氧基钛(IV),并将混合物加热至90℃,持续6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。然后将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.08g(2.13mmol,2.0eq.)硼氢化钠。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×30mL乙酸乙酯萃取两相混合物。将合并的有机萃取物用20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.25g(1.02mmol,96%)4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIe)。LCMS:m/z实测值245.1/247.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ 11.09(br s 1H),8.22-8.25(m,1H),8.02(d,1H),7.68-7.74(m,1H),7.48(t,1H),7.15(d,1H),3.99-4.06(m,2H),2.31-2.37(m,1H),2.16-2.22(m,1H),1.58-1.69(m,1H),1.33(d,3H),0.82-0.87(m,6H)。

[0534] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物135、143&144)

[0535] 

VIIIe 135, 143 & 144

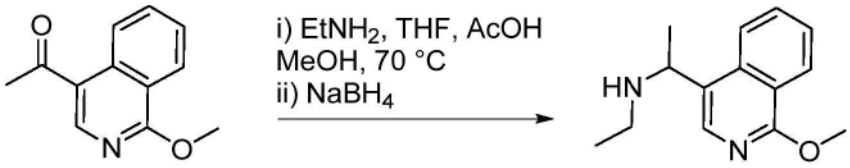
[0536] 在0℃下在氮气气氛中向0.25g(1.02mmol,1.0eq.)外消旋4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIe)在10mL二氯甲烷中的搅拌溶液加入0.18g(1.02mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物用10mL水稀释,并用2×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过与25mL甲基叔丁醚一起研制来纯化残余物,以提供0.37g(0.85mmol,83%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物135)。LCMS:m/z实测值416.1/418.1$[M+H]^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱Lux Cellulose-2(30x250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体,以提供86mg和90mg拆分的对映异构体。

[0537] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物143)。LCMS:m/z实测值416.3/418.3$[M+H]^+$;RT=6.91min,(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.40(bs,1H),8.23(d,1H),7.73-7.83(m,3H),7.47-7.52(m,2H),7.32(t,1H),7.22(d,1H),5.83-5.88(m,1H),2.89-2.93(m,2H),1.47(d,3H),1.32-1.38(m,1H),0.61(d,3H),0.48(d,3H);手性分析SFC:RT=1.09min,柱:

CHIRALCEL OZ-3(150mm×4.6mm)3μm;60%CO_2:MeOH);流速=3.0mL/min。

[0538] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物144)。LCMS:m/z实测值416.3/418.3[M+H]$^+$;RT=6.91min,(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.40(bs,1H),8.23(d,1H),7.73-7.83(m,3H),7.47-7.52(m,2H),7.32(t,1H),7.22(d,1H),5.83-5.88(m,1H),2.89-2.93(m,2H),1.47(d,3H),1.32-1.38(m,1H),0.61(d,3H),0.48(d,3H);手性分析SFC:RT=1.49min,柱:CHIRALCEL OZ-3(150mm×4.6mm)3μm;60%CO_2:MeOH);流速=3.0g/min。

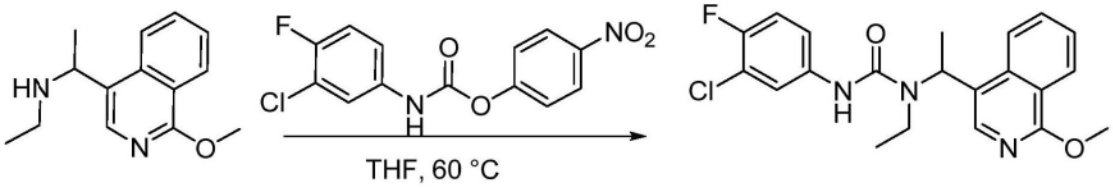
[0539] N-乙基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIw)

[0540] 

Vf VIw

[0541] 向密封管中1.2g(6.0mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在12mL甲醇中的溶液加入15mL(30.0mmol,5.0eq.)2M的乙胺的THF溶液,随后加入0.06mL(1.19mmol,0.2eq.)乙酸。然后将混合物在70℃下加热24小时。使混合物冷却至室温,并加入0.43g(11.9mmol,2.0eq.)硼氢化钠。再继续搅拌2小时,并在真空下除去溶剂。将残余物用70mL冰冷的水稀释,并用3×70mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(中性氧化铝,用0-10%的乙酸乙酯/已烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.78g(3.39mmol,57%)N-乙基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIw)。LCMS:m/z实测值231.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,1H),8.15(d,1H),8.09(s,1H),7.69(t,1H),7.54(t,1H),4.41(q,1H),4.12(s,3H),2.64(q,2H),1.53(d,3H),1.12(t,3H)。

[0542] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物22&23)

[0543] 

VIw 22,23

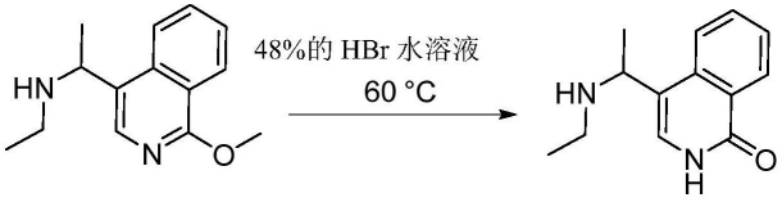
[0544] 向0.7g(3.04mmol,1.0eq.)N-乙基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIw)在7mL无水THF中的溶液加入0.94g(6.08mmol,2.0eq.)4-硝基苯基(3-氯-4-氟苯基)氨基甲酸酯,并将混合物在60℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物重新溶解在100mL乙酸乙酯中,并用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过半制备型HPLC纯化残余物产物,以提供0.39g(0.98mmol,32%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值402.2/404.2[M+H]$^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,85%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体,以提供110mg和105mg拆分的对映异构体。

[0545] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体

I(化合物22)。LCMS:m/z实测值402.2/401.1[M+H]$^+$,RT=5.34min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.39(s,1H),8.23(d,1H),8.16(s,1H),7.99(d,1H),7.88(dd,1H),7.82(t,1H),7.63(t,1H),7.52-7.56(m,1H),7.33(t,1H),6.15(q,1H),4.09(s,3H),3.11-3.16(m,2H),1.60(d,3H),0.55(t,3H);手性分析SFC:RT=2.78min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),5μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0546] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物23)。LCMS:m/z实测值402.2/401.1[M+H]$^+$,RT=5.34min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.39(s,1H),8.23(d,1H),8.16(s,1H),7.99(d,1H),7.88(dd,1H),7.82(t,1H),7.63(t,1H),7.52-7.56(m,1H),7.33(t,1H),6.15(q,1H),4.09(s,3H),3.11-3.16(m,2H),1.60(d,3H),0.55(t,3H);手性分析SFC:RT=3.84min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),5μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

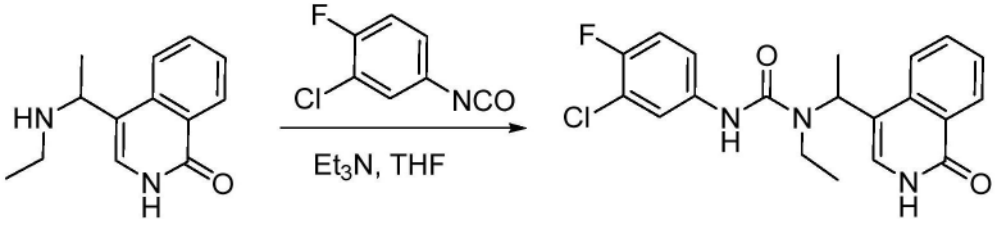
[0547] 4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaq)

[0548] 

VIw VIIIaq

[0549] 将0.78g(3.39mmol,1.0eq.)N-乙基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIw)在8mL 48%的HBr水溶液中的溶液在60℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,用200mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并用3×75mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过与正戊烷和二乙醚一起研制来纯化残余物,以提供0.68g(3.15mmol,92%)4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaq)。LCMS:m/z实测值217.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.19(s,1H),8.23(d,1H),8.01(d,1H),7.71(t,1H),7.48(t,1H),7.15(s,1H),4.05(q,1H),2.42-2.47(m,2H),1.92(bs,1H),1.31(d,3H),1.01(t,3H)。

[0550] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物24&25)

[0551] 

VIIIaq 24, 25

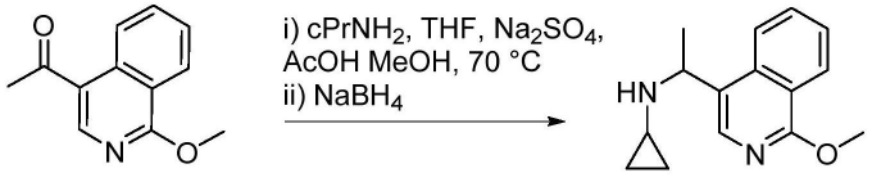
[0552] 在0℃下向0.55g(2.55mmol,1.0eq.)4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaq)在10mL THF中的溶液加入0.7mL(5.09mmol,2.0eq.)三乙胺,随后加入0.43g(2.55mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌3小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重新溶解在100mL乙酸乙酯中,用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(C-18柱,用10-40%[0.1%的甲酸的

水溶液]/乙腈的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.33g(0.84mmol,33%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值388.2[M+H]$^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体,以提供110mg和93mg拆分的对映异构体。

[0553] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物24)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2[M+H]$^+$,RT=4.05min(方法:A);1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.41(s,1H),8.36(s,1H),8.24(d,1H),7.87(dd,1H),7.71-7.74(m,2H),7.48-7.56(m,2H),7.32(t,1H),7.22(d,1H),5.87(q,1H),3.10-3.17(m,2H),1.45(d,3H),0.66(t,3H);手性分析SFC:RT=2.74min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm),5μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0554] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物25)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2[M+H]$^+$,RT=4.06min(方法:A);1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.41(s,1H),8.36(s,1H),8.24(d,1H),7.87(dd,1H),7.71-7.74(m,2H),7.48-7.56(m,2H),7.32(t,1H),7.22(d,1H),5.87(q,1H),3.10-3.17(m,2H),1.45(d,3H),0.66(t,3H);手性分析SFC:RT=3.91min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm),5μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

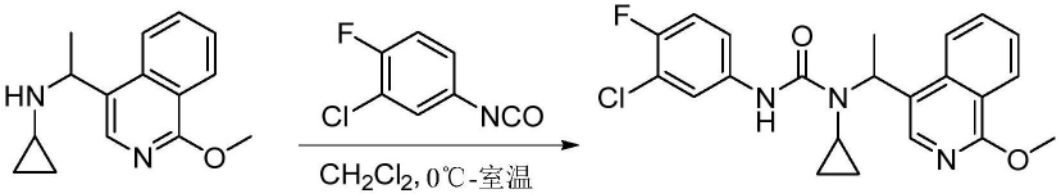
[0555] N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)环丙胺(VIx)

[0556] 

Vf VIx

[0557] 向密封管中0.2g(1.0mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在5mL甲醇中的溶液加入0.17g(3.0mmol,3.0eq.)环丙胺,随后加入0.01mL(0.2mmol,0.2eq.)乙酸和0.2g硫酸钠。然后将混合物在50℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并加入0.08g(2.0mmol,2.0eq.)硼氢化钠。再继续搅拌30min,并在真空下除去溶剂。将残余物用20mL冰冷的水稀释,并用3×40mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.2g(0.82mmol,82%)N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)环丙胺(VIx)。LCMS:m/z实测值243.5[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,1H),8.17(d,1H),8.05(s,1H),7.66-7.70(m,1H),7.51-7.55(m,1H),4.46-4.51(q,1H),4.12(s,3H),2.09-2.14(m,1H),1.68(bs,1H),1.55(d,3H),0.30-0.41(m,4H)。

[0558] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物56&57)

[0559] 

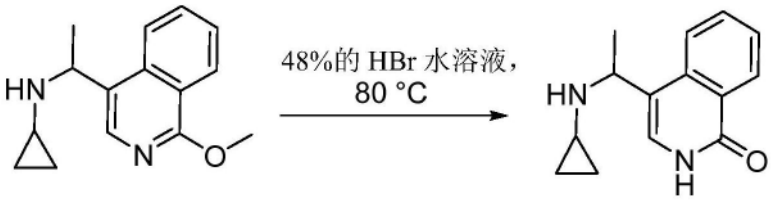
VIx 56, 57

[0560] 在0℃下向0.2g(0.82mmol,1.0eq)N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)环丙胺(VIx)在5mL二氯甲烷中的搅拌溶液加入0.14g(0.82mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌16小时。在真空下除去溶剂并通过逆相色谱法(柱:Reveleris® C18,用10-70%[0.1%甲酸的乙腈溶液]/[0.1%甲酸的水溶液])的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.64g(0.64mmol,77%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值414.5/416.5$[M+H]^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,85%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体,以提供40mg和69mg拆分的对映异构体。

[0561] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物56)。LCMS:m/z实测值414.2/416.1$[M+H]^+$,RT=5.61min(方法:A);1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.51(bs,1H),8.24(d,1H),8.15(s,1H),7.87-7.92(dd,2H),7.79-7.85(m,1H),7.60-7.66(m,1H),7.52-7.57(m,1H),7.33(t,1H),5.94(q,1H),4.09(s,3H),1.95-1.98(m,1H),1.70(d,3H),0.57-0.73(m,3H),0.11-0.16(m,1H);手性分析SFC:RT=5.55min,柱:Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0562] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物57)。LCMS:m/z实测值414.2/416.1$[M+H]^+$,RT=5.61min(方法:A);1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.51(bs,1H),8.24(d,1H),8.15(s,1H),7.87-7.92(dd,2H),7.79-7.85(m,1H),7.60-7.66(m,1H),7.52-7.57(m,1H),7.33(t,1H),5.94(q,1H),4.09(s,3H),1.95-1.98(m,1H),1.70(d,3H),0.57-0.73(m,3H),0.11-0.16(m,1H);手性分析SFC:RT=7.27min,柱:Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

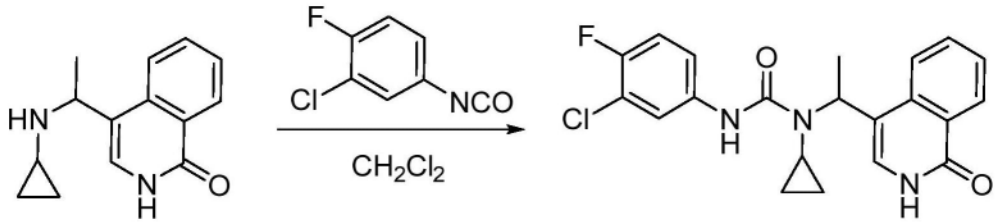
[0563] 4-(1-(环丙基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIar)

[0564] 

VIx VIIIar

[0565] 将0.40g(1.65mmol,1.0eq.)N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)环丙胺(VIx)在10mL 48%的HBr水溶液中的溶液在80℃下加热4小时。使混合物冷却至室温,用20mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并用3×40mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过与正戊烷一起研制来纯化残余物,以提供0.35 4-(1-(环丙基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIar)。LCMS:m/z实测值229.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.91(bs,1H),8.47(dd,1H),7.92(d,1H),7.69-7.74(m,1H),7.49-7.54(m,1H),7.25(d,1H),4.26-4.32(m,1H),2.10-2.18(m,1H),1.67(bs,1H),1.48(d,3H),0.32-0.46(m,4H)。

[0566] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物67&68)

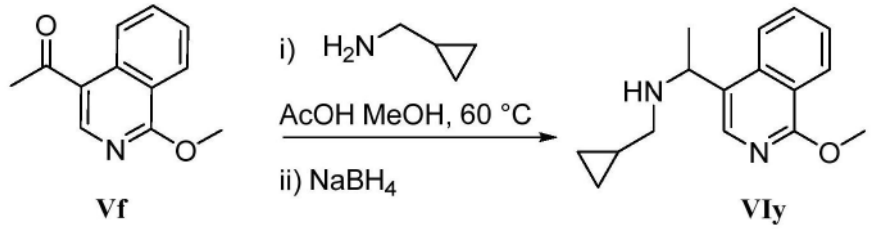
[0567] 

[0568] 向0.35g 4-(1-(环丙基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIar)在10mL二氯甲烷中的溶液加入0.24g(1.4mmol,0.9eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物在室温下搅拌3小时。在真空下除去溶剂并通过半制备型HPLC纯化残余物,以提供0.32g(0.80mmol,48%来自VIx)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值400.2/402.2[M+H]$^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱:Chiralpak AD-H(30×250mm)5μ,90%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体,以提供121mg和78mg拆分的对映异构体。

[0569] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物67)。LCMS:m/z实测值400.2/402.2[M+H]$^+$,RT=5.28min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.37(d,1H),8.49(s,1H),8.24-8.27(m,1H),7.88-7.91(m,1H),7.73-7.77(m,1H),7.63(d,1H),7.48-7.56(m,2H),7.30-7.35(m,1H),7.18-7.19(m,1H),5.63-5.69(m,1H),1.98-2.02(m,1H),1.55(d,3H),0.66-0.71(m,3H),0.23-0.26(m,1H);手性分析SFC:RT=3.18min,柱:Chiralpak AD-3(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0570] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物68)。LCMS:m/z实测值400.2/402.2[M+H]$^+$,RT=5.28min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.37(d,1H),8.49(s,1H),8.24-8.27(m,1H),7.88-7.91(m,1H),7.73-7.77(m,1H),7.63(d,1H),7.48-7.56(m,2H),7.30-7.35(m,1H),7.18-7.19(m,1H),5.63-5.69(m,1H),1.98-2.02(m,1H),1.55(d,3H),0.66-0.71(m,3H),0.23-0.26(m,1H);手性分析SFC:RT=4.69min,柱:Chiralpak AD-3(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

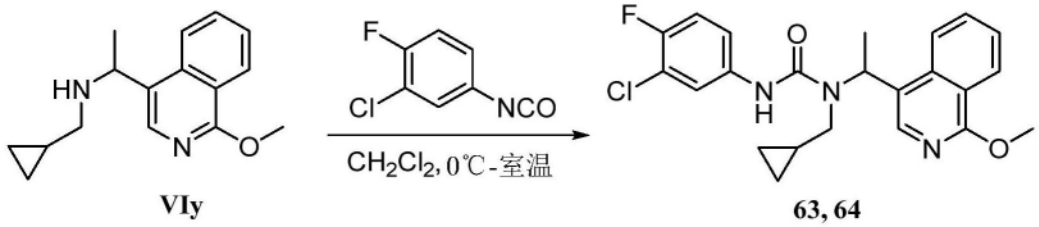
[0571] N-(环丙基甲基)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIy)

[0572] 

[0573] 向0.5g(2.5mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在20mL甲醇中的溶液加入0.53g(3.0mmol,3.0eq.)环丙基甲胺,随后加入0.03g(0.5mmol,0.2eq.)乙酸,并将混合物在60℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并加入0.19g(5.0mmol,2.0eq.)硼氢化钠。再继续搅拌30min,并在真空下除去溶剂。将残余物用20mL冰冷的水稀释,并用3×40mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱,用10-70%乙腈/水的线性梯度洗

脱)纯化残余物,以提供0.4g(1.56mmol,82%)N-(环丙基甲基)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIy)。LCMS:m/z实测值257.5[M+H]$^+$。

[0574] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物63&64)

[0575] 

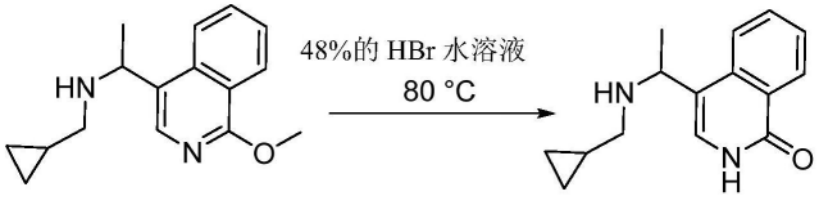
VIy 63,64

[0576] 由N-(环丙基甲基)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIy)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,85%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0577] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物63)。LCMS:m/z实测值428.1/430.1[M+H]$^+$,RT=6.22min(方法:A);1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.51(bs,1H),8.23(d,1H),8.11(s,1H),7.99(d,1H),7.86-7.90(m,1H),7.79-7.85(m,1H),7.60-7.66(m,1H),7.51-7.57(m,1H),7.30-7.36(m,1H),6.07-6.15(m,1H),4.08(s,3H),3.03(dd,1H),2.88(dd,1H),1.63(d,3H),0.49-0.56(m,1H),0.15-0.23(m,1H),0.01-0.041(m,1H),-0.14--0.19(m,1H),-0.62--0.67(m,1H);手性分析SFC:RT=5.55min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0578] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物64)。LCMS:m/z实测值428.2/430.2[M+H]$^+$,RT=6.25min(方法:A);1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.51(bs,1H),8.23(d,1H),8.11(s,1H),7.99(d,1H),7.86-7.90(m,1H),7.79-7.85(m,1H),7.60-7.66(m,1H),7.51-7.57(m,1H),7.30-7.36(m,1H),6.07-6.15(m,1H),4.08(s,3H),3.03(dd,1H),2.88(dd,1H),1.63(d,3H),0.49-0.56(m,1H),0.15-0.23(m,1H),0.01-0.041(m,1H),-0.14--0.19(m,1H),-0.62--0.67(m,1H);手性分析SFC:RT=7.37min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0579] 4-(1-((环丙基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIas)

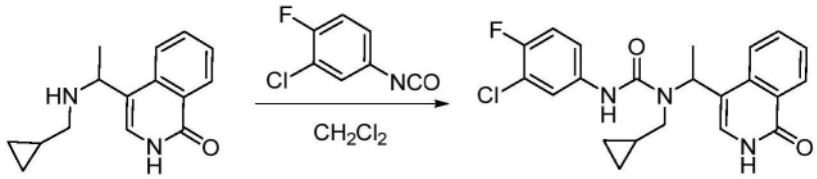
[0580] 

VIy VIIIas

[0581] 将0.30g(1.17mmol,1.0eq.)N-(环丙基甲基)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIy)在3mL 48%的HBr水溶液中的溶液在80℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,用20mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并用3×40mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.28 4-(1-((环丙基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIas)。LCMS:m/z实测值243.4[M+H]$^+$。

[0582] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)

脲(化合物85&86)

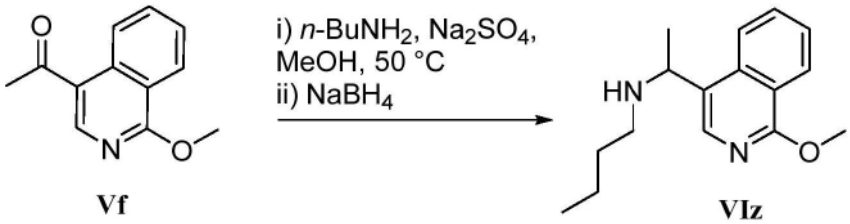
[0583] 

[0584] 由4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIas)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[0585] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物85)。LCMS:m/z实测值414.2/416.1$[M+H]^+$,RT=5.56min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(d,1H),8.46(bs,1H),8.23(d,1H),7.85-7.88(m,1H),7.72-7.75(m,2H),7.46-7.55(m,2H),7.33(t,1H),7.17(d,1H),5.82-5.85(m,1H),3.01-3.07(m,1H),2.88-2.94(m,1H),1.47(d,3H),0.54-0.60(m,1H),0.19-0.25(m,1H),-0.02-0.08(m,1H),-0.02--0.08(m,1H),-0.34--0.38(m,1H);手性分析SFC:RT=1.76min,柱:Chiralpak AD-3(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0586] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物86)。LCMS:m/z实测值414.2/416.1$[M+H]^+$,RT=5.56min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(d,1H),8.46(bs,1H),8.23(d,1H),7.85-7.88(m,1H),7.72-7.75(m,2H),7.46-7.55(m,2H),7.33(t,1H),7.17(d,1H),5.82-5.85(m,1H),3.01-3.07(m,1H),2.88-2.94(m,1H),1.47(d,3H),0.54-0.60(m,1H),0.19-0.25(m,1H),-0.02-0.08(m,1H),-0.02--0.08(m,1H),-0.34--0.38(m,1H);手性分析SFC:RT=2.36min,柱:Chiralpak AD-3(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

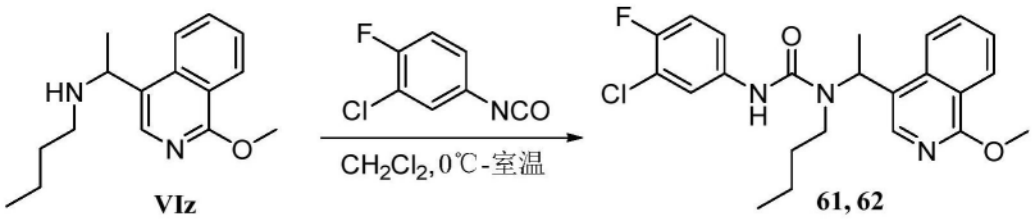
[0587] N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丁-1-胺(VIz)

[0588] 

[0589] 向0.5g(2.5mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在10mL甲醇中的溶液加入0.17g(3.0mmol,3.0eq.)正丁胺,随后加入0.5g硫酸钠,并且然后将混合物在50℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并加入0.28g(7.5mmol,3.0eq.)硼氢化钠。再继续搅拌1小时,并在真空下除去溶剂。将残余物用20mL冰冷的水稀释,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用10-40%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.3g(1.16mmol,47%)N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丁-1-胺(VIz)。LCMS:m/z实测值259.0$[M+H]^+$。

[0590] 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物61&

62)

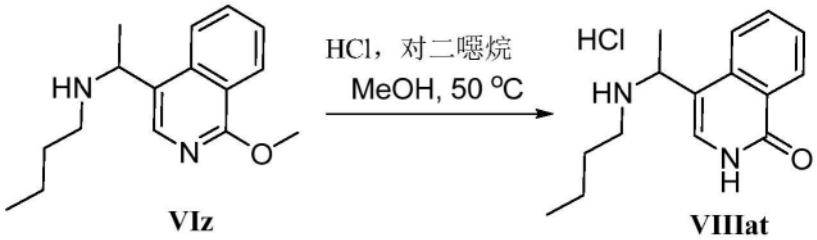
[0591] 

[0592] 由N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丁-1-胺(VIz)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,85%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0593] 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物61)。LCMS:m/z实测值430.2/432.2$[M+H]^+$,RT=6.60min(方法:A);1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.38(bs,1H),8.23(d,1H),8.16(s,1H),7.99(d,1H),7.79-7.86(m,2H),7.61-7.67(m,1H),7.49-7.54(m,1H),7.30-7.35(m,1H),6.11-6.18(m,1H),4.08(s,3H),2.98-3.07(m,2H),1.61(d,3H),1.12-1.23(m,1H),0.85-0.90(m,2H),0.53-0.61(m,1H),0.52(t,3H);手性分析SFC:RT=2.03min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

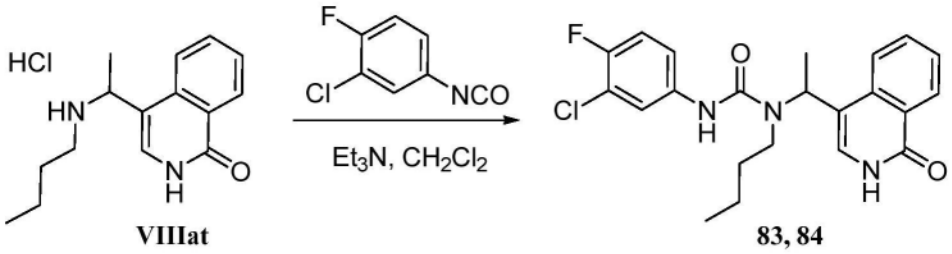
[0594] 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物62)。LCMS:m/z实测值430.2/432.0$[M+H]^+$,RT=6.44min(方法:A);1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.38(bs,1H),8.23(d,1H),8.16(s,1H),7.99(d,1H),7.79-7.86(m,2H),7.61-7.67(m,1H),7.49-7.54(m,1H),7.30-7.35(m,1H),6.11-6.18(m,1H),4.08(s,3H),2.98-3.07(m,2H),1.61(d,3H),1.12-1.23(m,1H),0.85-0.90(m,2H),0.53-0.61(m,1H),0.52(t,3H);手性分析SFC:RT=2.61min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0595] 4-(1-(丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIat)

[0596] 

[0597] 向0.30g(1.16mmol,1.0eq.)N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丁-1-胺(VIz)在10mL甲醇中的溶液加入1mL 4M的HCl的对二噁烷溶液,并将混合物在50℃下加热4小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL石油醚一起研制,并将所得固体在高真空下干燥,以提供0.30(1.07mmol,92%)4-(1-(丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIat)。LCMS:m/z实测值245.1$[M+H]^+$。

[0598] 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物83&84)

[0599] 

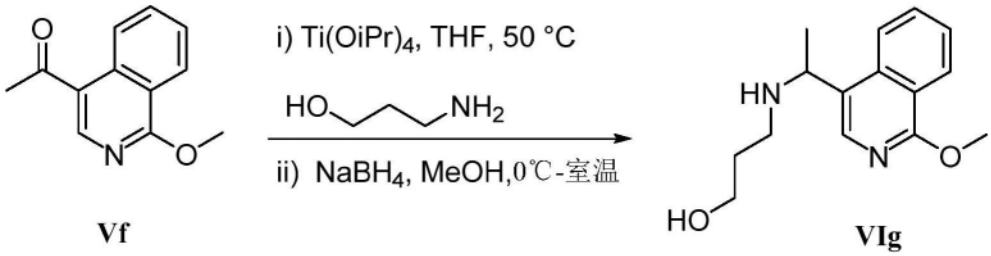
VIIIat 83, 84

[0600] 在0℃下向0.3g(1.07mmol,1.0eq.)4-(1-(丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIat)在10mL二氯甲烷中的搅拌溶液加入0.25g(2.46mmol,2.3eq.)三乙胺,随后加入0.17g(1.22mmol,1.1eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用10mL冰冷的水稀释,并用3×10mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用20-70%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.27g(0.65mmol,60%)外消旋1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,85%CO_2:MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[0601] 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物83)。LCMS:m/z实测值416.1/418.1$[M+H]^+$,RT=5.71min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(d,1H),8.34(bs,1H),8.24(d,1H),7.82-7.84(m,1H),7.71-7.75(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.32(t,1H),7.22(d,1H),5.85-5.87(m,1H),2.94-3.12(m,2H),1.45(d,3H),1.19-1.23(m,1H),0.95-1.05(m,2H),0.68-0.72(m,1H),0.59(t,3H);手性分析SFC:RT=3.10min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0602] 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物84)。LCMS:m/z实测值416.1/418.1$[M+H]^+$,RT=5.71min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(d,1H),8.34(bs,1H),8.24(d,1H),7.82-7.84(m,1H),7.71-7.75(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.32(t,1H),7.22(d,1H),5.85-5.87(m,1H),2.94-3.12(m,2H),1.45(d,3H),1.19-1.23(m,1H),0.95-1.05(m,2H),0.68-0.72(m,1H),0.59(t,3H);手性分析SFC:RT=3.80min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0603] 3-((1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙-1-醇(VIg)

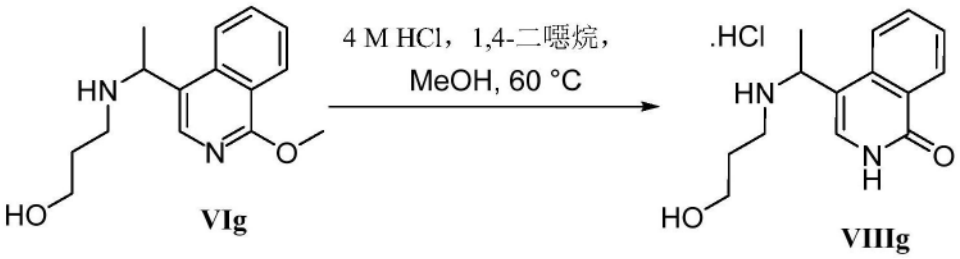
[0604] 

Vf VIg

[0605] 在氮气气氛中向1.0g(5.0mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在10mL无水THF中的溶液加入0.56g(7.5mmol,1.5eq.)3-氨基丙-1-醇,随后加入14.1g(50.0mmol,10.0eq.)异丙氧基钛(IV),并将混合物加热至50℃,持续16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。然后将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.38g(10.0mmol,2.0eq.)硼氢化钠。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入50mL水淬灭反

应物,并通过CELITE®过滤。用20mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×60mL乙酸乙酯萃取两相混合物。将合并的有机萃取物用60mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过与20%的乙醇的戊烷溶液一起研制来纯化残余物,以提供0.86g(3.3mmol,66%)3-((1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙-1-醇(VIg)。LCMS:m/z实测值261.4/263.4$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.24-8.28(m,3H),7.82-7.86(m,1H),7.65-7.69(m,1H),4.76-4.83(m,1H),4.07(s,3H),3.33(bs,2H),3.42(t,2H),2.78-2.83(m,1H),2.67-2.71(m,1H),1.67-1.71(m,2H),1.57(d,3H)。

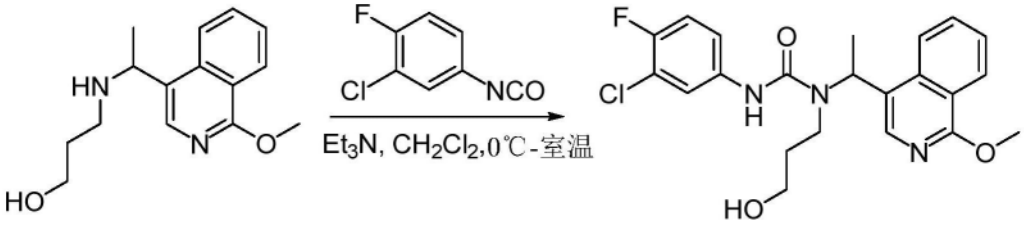
[0606] 4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIg)

[0607] 

VIg VIIIg

[0608] 向压力容器中0.4g(1.54mmol,1.0eq.)3-((1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙-1-醇(VIg)在15mL甲醇中的搅拌溶液加入13mL 4M的HCl的1,4-二噁烷溶液。将容器密封,并将混合物在60℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下浓缩,并将残余物在高真空下干燥,以提供0.36g(1.27mmol,82%)4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIg)。LCMS:m/z实测值247.06$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.60(bs,1H),9.06(bs,1H),8.29(d,1H),7.98(d,1H),7.77-7.83(m,1H),7.69(d,1H),7.54-7.59(m,1H),4.82-4.89(m,1H),4.69(bs,1H),3.43(t,2H),2.97-3.04(m,1H),2.84-2.91(m,1H),1.75-1.85(m,2H),1.63(d,3H)。

[0609] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物140)

[0610] 

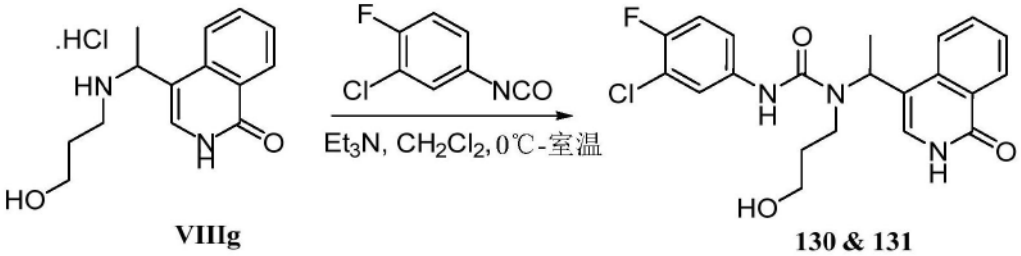
VIg 140

[0611] 在0℃下在氮气气氛中向0.4g(1.53mmol,1.0eq.)3-((1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙-1-醇(VIg)在5mL二氯甲烷中的搅拌溶液加入0.7mL(7.69mmol,5.0eq.)三乙胺,随后加入0.26g(1.53mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物悬浮在10mL水中并搅拌20min。通过过滤收集沉淀并在真空下干燥。将获得的固体与20mL二乙醚一起研制,并在真空下干燥,以提供0.35g(0.81mmol,53%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值432.4/434.4$[M+H]^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱-(R,R)Whelk-01(30x250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体,以提供103mg和108mg拆分的对映异构体。

[0612] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I。LCMS:m/z实测值432.2/434.3[M+H]$^+$;RT=7.17min,(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(br s,1H),8.22(d,1H),8.14(s,1H),7.93(d,1H),7.85-7.79(m,2H),7.63(t,1H),7.45-7.40(m,1H),7.33(t,1H),6.16-6.11(m,1H),5.04(br s,1H),4.08(s,3H),3.17-3.08(m,4H),1.61(d,3H),1.04-0.89(m,2H);手性分析SFC:RT=3.20min,柱-(R,R)Whelk-01(4.6×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速4.0g/min。

[0613] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物140)。LCMS:m/z实测值432.2/434.3[M+H]$^+$;RT=7.17min,(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(br s,1H),8.22(d,1H),8.14(s,1H),7.93(d,1H),7.85-7.79(m,2H),7.63(t,1H),7.45-7.40(m,1H),7.33(t,1H),6.16-6.11(m,1H),5.04(br s,1H),4.08(s,3H),3.17-3.08(m,4H),1.61(d,3H),1.04-0.89(m,2H);手性分析SFC:RT=5.46min,柱-(R,R)Whelk-01(4.6×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速4.0g/min。

[0614] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物130&131)

[0615] 

VIIIg 130 & 131

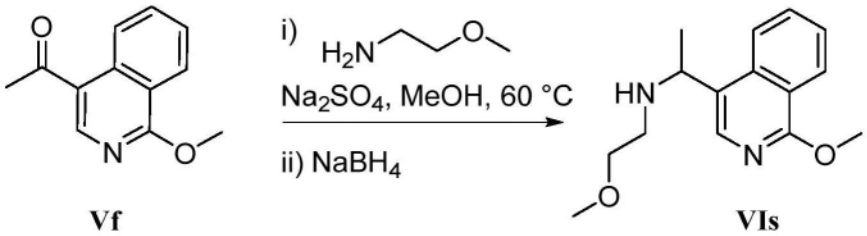
[0616] 在0℃下在氮气气氛中向0.3g(1.06mmol,1.0eq.)4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIg)在10mL二氯甲烷中的搅拌溶液加入0.7mL(5.32mmol,5.0eq.)三乙胺,随后加入0.18g(1.06mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物用30mL水稀释,并搅拌20min。通过过滤收集所得沉淀物,用15mL二乙醚洗涤,并在高真空下干燥,以提供0.25g(0.60mmol,56%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值418.3/420.3[M+H]$^+$;随后通过SFC(Waters SFC-80),柱:Chiralcel OD-H(250×30mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体,以提供83mg和78mg拆分的对映异构体。

[0617] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物130)。LCMS:m/z实测值418.2/420.2[M+H]$^+$;RT=6.24min,(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.75(bs,1H),8.23(d,1H),7.79-7.82(m,1H),7.72-7.76(m,1H),7.66(d,1H),7.49(t,1H),7.40-7.44(m,1H),7.32(t,1H),7.20(d,1H),5.84-5.89(m,1H),5.05(bs,1H),3.12-3.19(m,4H),1.46(d,3H),1.06-1.18(m,2H);手性分析SFC:RT=1.74min,柱:Chiralcel OD-3(4.6×150mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速3.0g/min。

[0618] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物131)。LCMS:m/z实测值418.2/420.2[M+H]$^+$;RT=6.24min,(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.75(bs,1H),8.23(d,1H),7.79-7.82(m,

1H),7.72-7.76(m,1H),7.66(d,1H),7.49(t,1H),7.40-7.44(m,1H),7.32(t,1H),7.20(d,1H),5.84-5.89(m,1H),5.05(bs,1H),3.12-3.19(m,4H),1.46(d,3H),1.06-1.18(m,2H);手性分析SFC:RT=2.49min,柱:Chiralcel OD-3(4.6×150mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速3.0g/min。

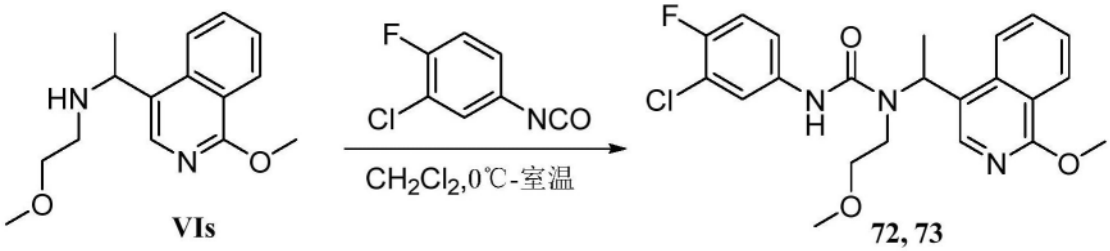
[0619] 2-甲氧基-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIs)

[0620] 

Vf VIs

[0621] 向0.5g(2.5mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在10mL甲醇中的溶液加入0.92g(12.4mmol,5.0eq.)2-甲氧基乙-1-胺,随后加入0.5g硫酸钠,并且然后将混合物在60℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并加入0.28g(7.5mmol,3.0eq.)硼氢化钠。再继续搅拌1小时,并在真空下除去溶剂。将残余物用20mL冰冷的水稀释,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.3g(1.15mmol,47%)2-甲氧基-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIs)。LCMS:m/z实测值261.4$[M+H]^+$。

[0622] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物72&73)

[0623] 

VIs 72, 73

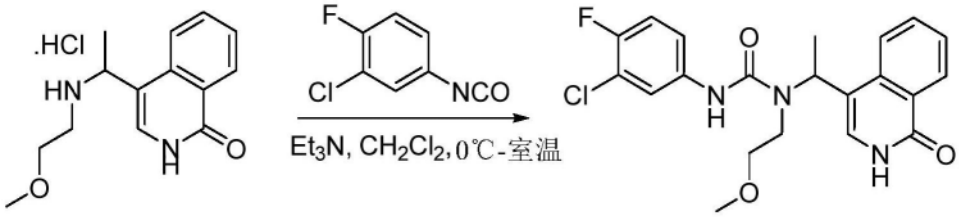
[0624] 由2-甲氧基-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIs)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,80%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0625] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物72)。LCMS:m/z实测值432.2/434.2$[M+H]^+$,RT=6.32min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.65(bs,1H),8.24(d,1H),8.14(s,1H),7.90(d,1H),7.80-7.85(m,2H),7.63-7.67(m,1H),7.30-7.39(m,2H),6.08-6.12(m,1H),4.08(s,3H),3.24-3.30(m,2H),2.90(s,3H),2.82-2.85(m,1H),2.61-2.68(m,1H),1.61(d,3H);手性分析SFC:RT=3.11min,Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0626] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物73)。LCMS:m/z实测值432.2/434.2$[M+H]^+$,RT=6.32min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.65(bs,1H),8.24(d,1H),8.14(s,1H),7.90(d,1H),7.80-7.85(m,2H),7.63-7.67(m,1H),7.30-7.39(m,2H),6.08-6.12(m,1H),4.08(s,3H),3.24-3.30

(m,2H),2.90(s,3H),2.82-2.85(m,1H),2.61-2.68(m,1H),1.61(d,3H);手性分析SFC:RT＝4.62min,Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0627] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物65&66)

[0628] 

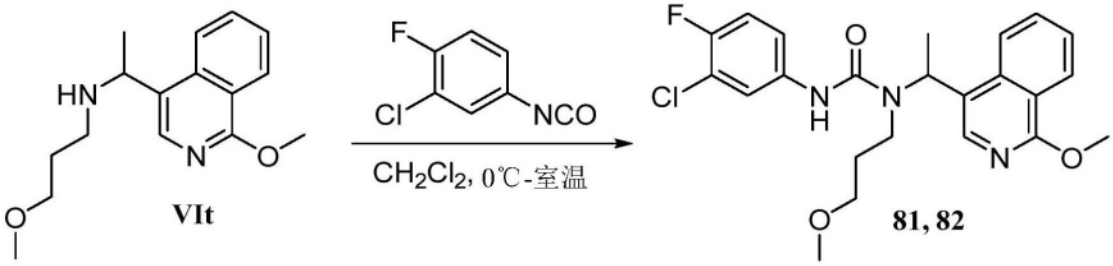
VIIIh 65 & 66

[0629] 由外消旋4-(1-((2-甲氧基乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIh)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0630] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物65)。LCMS:m/z实测值418.1/420.1$[M+H]^+$;RT＝5.04min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(d,1H),8.62(br s,1H),8.24-8.26(m,1H),7.79-7.82(m,1H),7.73-7.77(m,1H),7.63(d,1H),7.49-7.53(m,1H),7.29-7.37(m,2H),7.20(d,1H),5.81-5.84(m,1H),3.31-3.34(m,2H),2.95-2.97(m,1H),2.94(s,3H),2.81-2.85(m,1H),1.46(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.28min,柱:Chiralpak IG(4.6×250mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速＝4.0mL/min。

[0631] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物66)。LCMS:m/z实测值418.1/420.1$[M+H]^+$;RT＝5.04min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(d,1H),8.62(br s,1H),8.24-8.26(m,1H),7.79-7.82(m,1H),7.73-7.77(m,1H),7.63(d,1H),7.49-7.53(m,1H),7.29-7.37(m,2H),7.20(d,1H),5.81-5.84(m,1H),3.31-3.34(m,2H),2.95-2.97(m,1H),2.94(s,3H),2.81-2.85(m,1H),1.46(d,3H);手性分析SFC:RT＝5.18min,柱:Chiralpak IG(4.6×250mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速＝4.0mL/min。

[0632] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲(化合物81&82)

[0633] 

VIt 81, 82

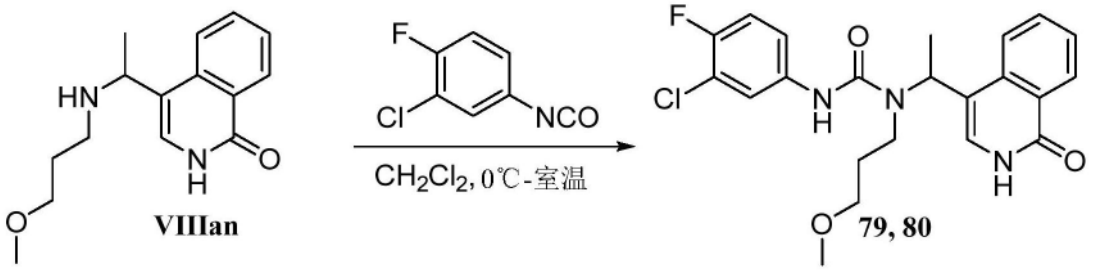
[0634] 由3-甲氧基-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙-1-胺(VIt)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲。随后通过SFC,柱:R,R Whelk-01(30×250mm)5μ,70%CO_2:

MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0635] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲:对映异构体I(化合物81)。LCMS:m/z实测值446.3/448.2[M+H]$^+$,RT=7.12min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.39(s,1H),8.23(d,1H),8.14(s,1H),7.97(d,1H),7.80-7.85(m,2H),7.64(t,1H),7.44-7.48(m,1H),7.33(t,1H),6.11-6.14(m,1H),4.08(s,3H),3.05-3.14(m,2H),2.89-3.03(m,5H),1.60(d,3H),1.23-1.30(m,1H),0.93-0.98(m,1H);手性分析SFC:RT=6.31min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0636] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲:对映异构体II(化合物82)。LCMS:m/z实测值446.3/448.2[M+H]$^+$,RT=7.12min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.39(s,1H),8.23(d,1H),8.14(s,1H),7.97(d,1H),7.80-7.85(m,2H),7.64(t,1H),7.44-7.48(m,1H),7.33(t,1H),6.11-6.14(m,1H),4.08(s,3H),3.05-3.14(m,2H),2.89-3.03(m,5H),1.60(d,3H),1.23-1.30(m,1H),0.93-0.98(m,1H);手性分析SFC:RT=8.70min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0637] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲(化合物79&80)

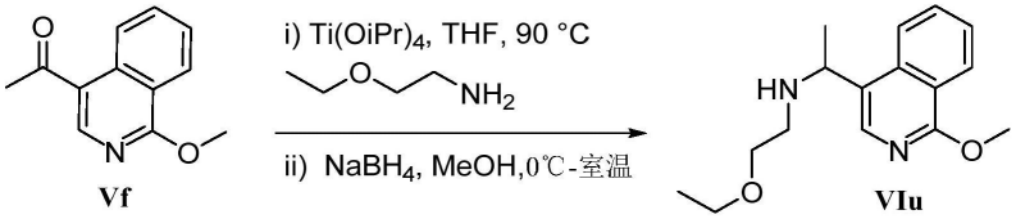
[0638] 

[0639] 由4-(1-((3-甲氧基丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIan)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,80%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0640] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲:对映异构体I(化合物79)。LCMS:m/z实测值432.2/434.2[M+H]$^+$,RT=5.38min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.36(s,1H),8.24(d,1H),7.82-7.86(3,1H),7.69-7.75(m,2H),7.44-7.52(m,2H),7.33(t,1H),7.21(d,1H),5.85-5.87(m,1H),2.98-3.15(m,7H),1.45(d,3H),1.32-1.39(m,1H),1.05-1.11(m,1H);手性分析SFC:RT=10.85min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),5μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

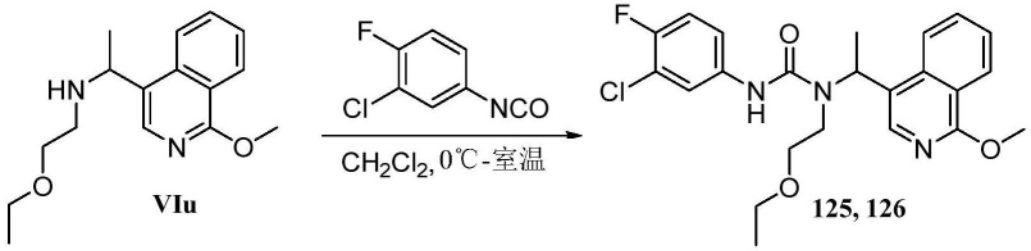
[0641] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲:对映异构体II(化合物80)。LCMS:m/z实测值432.2/434.2[M+H]$^+$,RT=5.38min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.36(s,1H),8.24(d,1H),7.82-7.86(3,1H),7.69-7.75(m,2H),7.44-7.52(m,2H),7.33(t,1H),7.21(d,1H),5.85-5.87(m,1H),2.98-3.15(m,7H),1.45(d,3H),1.32-1.39(m,1H),1.05-1.11(m,1H);手性分析SFC:RT=14.54min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),5μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0642] 2-乙氧基-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIu)

[0643] 

[0644] 在氮气气氛中向1.0g(5.0mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在5mL THF中的溶液加入0.66g(7.5mmol 1.5eq.)2-乙氧基乙-1-胺,随后加入14.1g(49.8mmol,10.0eq.)异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.38g(10.0mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×30mL乙酸乙酯萃取两相混合物。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-4%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.3g(4.06mmol,82%)2-乙氧基-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIu)。LCMS:m/z实测值275.3$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.31(d,1H),8.19-8.22(m,1H),8.06(s,1H),7.74-7.79(m,1H),7.58-7.64(m,1H),4.32-4.39(m,1H),4.04(s,3H),3.32-3.44(m,4H),2.50-2.67(m,2H),2.08(bs,1H),1.40(d,3H),1.08(t,3H)。

[0645] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物125&126)

[0646] 

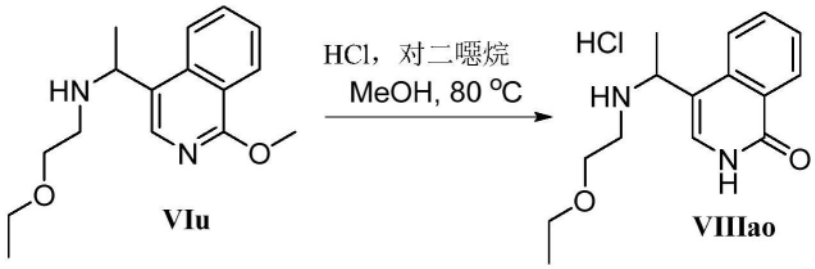
[0647] 由2-乙氧基-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIu)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,Chiralpak IG(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0648] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物125)。LCMS:m/z实测值446.3/448.2$[M+H]^+$,RT=7.70min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.68(bs,1H),8.24(d,1H),8.13(s,1H),7.90(d,1H),7.79-7.85(m,2H),7.65(t,1H),7.32-7.34(m,2H),6.08-6.13(m,1H),4.08(s,3H),3.22-3.31(m,2H),3.07-3.11(m,1H),2.85-2.91(m,2H),2.53-2.59(m,1H),1.61(d,3H),0.84(t,3H);手性分析SFC:RT=1.18min,柱:Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0649] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物126)。LCMS:m/z实测值446.3/448.2$[M+H]^+$,RT=7.70min(方法:A);^1H

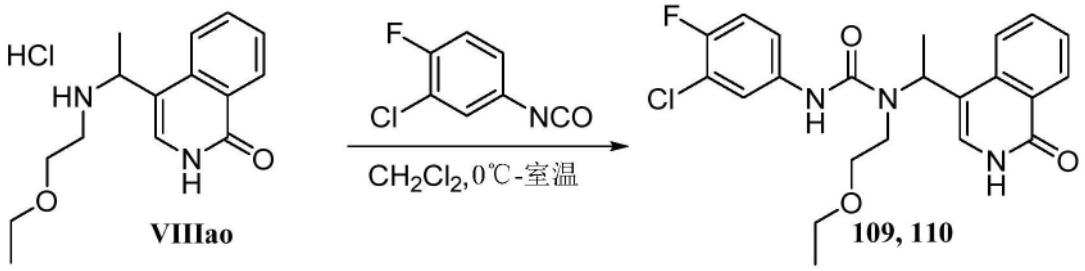
NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.68(bs,1H),8.24(d,1H),8.13(s,1H),7.90(d,1H),7.79-7.85(m,2H),7.65(t,1H),7.32-7.34(m,2H),6.08-6.13(m,1H),4.08(s,3H),3.22-3.31(m,2H),3.07-3.11(m,1H),2.85-2.91(m,2H),2.53-2.59(m,1H),1.61(d,3H),0.84(t,3H);手性分析SFC:RT＝1.57min,柱:Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0650] 4-(1-((2-乙氧基乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIao)

[0651] 

[0652] 向密封管中0.7g(2.55mmol,1.0eq.)2-乙氧基-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIu)在5mL甲醇中的溶液加入15mL 4M的HCl的对二噁烷溶液,并将混合物在80℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL石油醚一起研制,并将所得固体在高真空下干燥,以提供0.68g(2.29mmol,89%)4-(1-((2-乙氧基乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIao)。LCMS:m/z实测值261.4$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.63(bd,1H),9.45(bs,1H),8.90(bs,1H),8.27-8.30(m,1H),7.95(d,1H),7.78-7.83(m,1H),7.55-7.61(m,2H),4.87-4.92(m,1H),3.60-3.64(m,2H),3.48(q,2H),3.13-3.18(m,1H),3.01-3.06(m,1H),1.63(d,3H),1.13(t,3H)。

[0653] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物109&110)

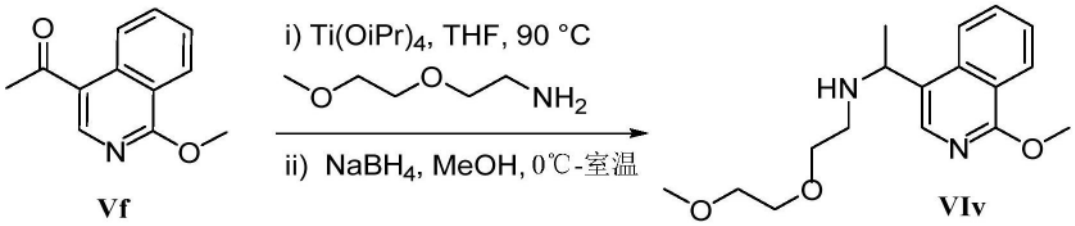
[0654] 

[0655] 由4-(1-((2-乙氧基乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIao)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,50%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0656] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物109)。LCMS:m/z实测值432.3/434.2$[M+H]^+$,RT＝6.38min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.67(bs,1H),8.25(d,1H),7.73-7.80(m,2H),7.63(d,1H),7.51(t,1H),7.31-7.34(m,2H),7.19-7.21(m,1H),5.81-5.84(m,1H),3.22-3.32(m,2H),3.11-3.18(m,1H),2.90-3.02(m,2H),2.72-2.79(m,1H),1.46(d,3H),0.88(t,3H);手性分析SFC:RT＝1.46min,柱:Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0657] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物110)。LCMS:m/z实测值432.3/434.2[M+H]$^+$,RT=6.32min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.67(bs,1H),8.25(d,1H),7.73-7.80(m,2H),7.63(d,1H),7.51(t,1H),7.31-7.34(m,2H),7.19-7.21(m,1H),5.81-5.84(m,1H),3.22-3.32(m,2H),3.11-3.18(m,1H),2.90-3.02(m,2H),2.72-2.79(m,1H),1.46(d,3H),0.88(t,3H);手性分析SFC:RT=2.99min,柱:Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0658] 2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIv)

[0659] 

Vf VIv

[0660] 在氮气气氛中向1.0g(5.0mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在5mL THF中的溶液加入0.88g(7.5mmol 1.5eq.)2-(2-甲氧基乙氧基)乙-1-胺,随后加入14.1g(49.8mmol,10.0eq.)异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.38g(10.0mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×30mL乙酸乙酯萃取两相混合物。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-5%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.4g(4.59mmol,92%)2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIv)。LCMS:m/z实测值305.5[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.31(d,1H),8.21(d,1H),8.06(s,1H),7.74-7.79(m,1H),7.58-7.64(m,1H),4.32-4.39(m,1H),4.04(s,3H),3.39-3.49(m,6H),3.22(s,3H),2.51-2.68(m,2H),2.10(bs,1H),1.40(d,3H)。

[0661] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物121&122)

[0662]

VIv 121, 122

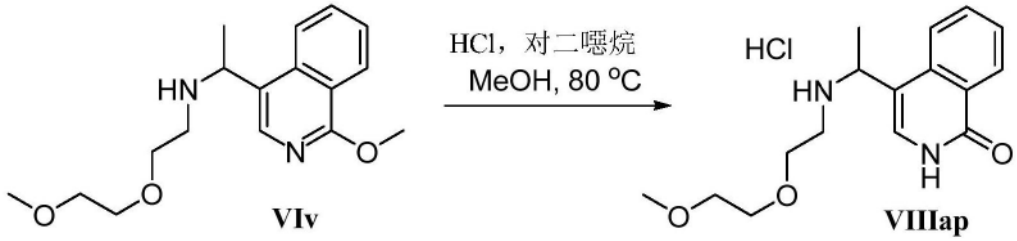
[0663] 由2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIv)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,Chiralpak IG(30×250mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0664] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物121)。LCMS:m/z实测值476.3/478.2[M+H]$^+$,RT=7.54min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.68(bs,1H),8.24(d,1H),8.13(s,1H),7.90(m,1H),

7.83(m,1H),7.74(m,1H),7.65(t,1H),7.31-7.41(m,2H),6.08-6.13(m,1H),4.08(s,3H),3.19-3.28(m,6H),3.17(s,3H),2.92-2.99(m,2H),1.61(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.62min,柱:Chiralpak IG-3(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

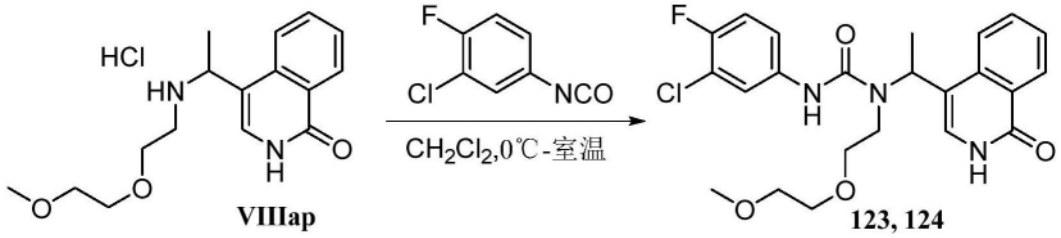
[0665] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物122)。LCMS:m/z实测值476.3/478.2[M+H]$^+$,RT＝7.46min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.68(bs,1H),8.24(d,1H),8.13(s,1H),7.90(m,1H),7.83(m,1H),7.74(m,1H),7.65(t,1H),7.31-7.41(m,2H),6.08-6.13(m,1H),4.08(s,3H),3.19-3.28(m,6H),3.17(s,3H),2.92-2.99(m,2H),1.61(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.01min,柱:Chiralpak IG-3(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0666] 4-(1-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIap)

[0667] 

[0668] 向密封管中0.7g(2.55mmol,1.0eq.)2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙-1-胺(VIv)在5mL甲醇中的溶液加入15mL 4M的HCl的对二噁烷溶液,并将混合物在80℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL石油醚一起研制,并将所得固体在高真空下干燥,以提供0.65g(2.0mmol,86%)4-(1-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIap)。LCMS:m/z实测值291.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),9.11(bs,1H),8.28-8.30(m,1H),7.95(d,1H),7.79-7.84(m,1H),7.56-7.60(m,1H),7.51(d,1H),4.89-4.94(m,1H),3.65-3.67(m,2H),3.55-3.58(m,2H),3.44-3.49(m,2H),3.23(s,3H),3.17-3.21(m,1H),3.04-3.11(m,1H),1.61(d,3H)。

[0669] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物123&124)

[0670] 

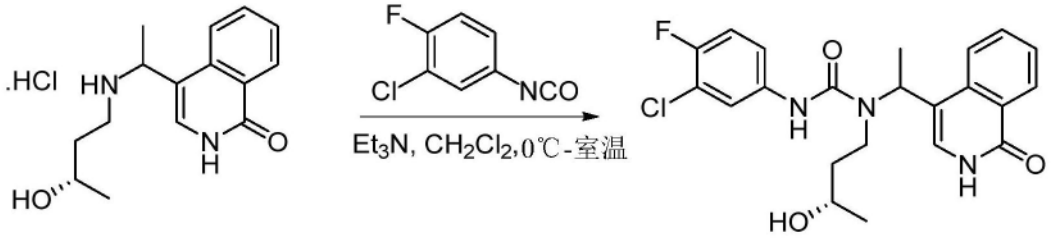
[0671] 由4-(1-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIap)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0672] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物123)。LCMS:m/z实测值462.3/464.4[M+H]$^+$,RT＝6.90min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.67(bs,1H),8.25(d,1H),

7.71-7.77(m,2H),7.62(d,1H),7.49-7.53(m,1H),7.30-7.40(m,2H),7.20(d,1H),5.79-5.83(m,1H),3.18-3.38(m,5H),3.14(s,3H),3.13-3.15(m,1H),2.96-3.01(m,1H),2.68-2.63(m,1H),1.46(d,3H);手性分析SFC:RT=1.62min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0673] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物124)。LCMS:m/z实测值462.2/464.4[M+H]$^+$,RT=6.78min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.67(bs,1H),8.25(d,1H),7.71-7.77(m,2H),7.62(d,1H),7.49-7.53(m,1H),7.30-7.40(m,2H),7.20(d,1H),5.79-5.83(m,1H),3.18-3.38(m,5H),3.14(s,3H),3.13-3.15(m,1H),2.96-3.01(m,1H),2.68-2.63(m,1H),1.46(d,3H);手性分析SFC:RT=2.33min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0674] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物213&214)

[0675] 

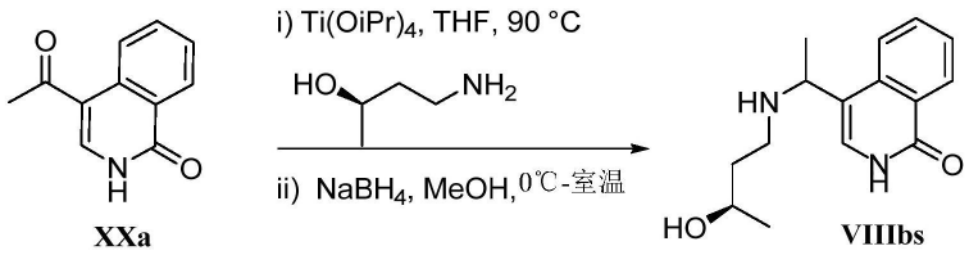
VIIIi **213 & 214**

[0676] 由非对映异构体4-(1-(((S)-3-羟基丁基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIi)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm),5μ,75%CO_2:MeOH,流速100g/min分离非对映异构体。

[0677] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:非对映异构体I(化合物213)。LCMS:m/z实测值432.3/434.3[M+H]$^+$,RT=7.21min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.39(bs,1H),8.73(s,1H),8.22-8.25(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.72-7.76(m,1H),7.67(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.42-7.46(m,1H),7.32(t,1H),7.20(s,1H),5.84-5.87(m,1H),5.10(bs,1H),3.41-3.48(m,1H),3.06-3.14(m,2H),1.45(d,3H),1.02-1.14(m,2H),0.86(d,3H);手性分析SFC:RT=3.12min,柱:Chiralcel OD-3(4.6×250mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

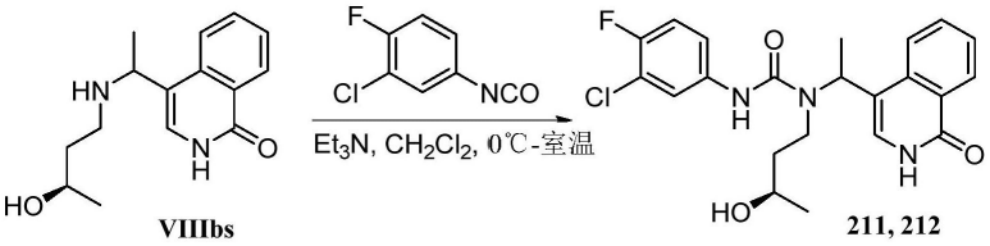
[0678] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:非对映异构体II(化合物214)。LCMS:m/z实测值432.3/434.3[M+H]$^+$,RT=7.21min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.39(bs,1H),8.73(s,1H),8.22-8.25(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.72-7.76(m,1H),7.67(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.42-7.46(m,1H),7.32(t,1H),7.20(s,1H),5.84-5.87(m,1H),5.10(bs,1H),3.41-3.48(m,1H),3.06-3.14(m,2H),1.45(d,3H),1.02-1.14(m,2H),0.86(d,3H);手性分析SFC:RT=4.79min,柱:CHIRALCEL OD-3(4.6×250mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0679] 4-(1-(((R)-3-羟基丁基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbs)

[0680] 

[0681] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在3mL THF中的溶液加入0.29g(3.2mmol,2.0eq.)(R)-4-氨基丁-2-醇,随后3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×100mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-6%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.28g(0.63mmol,17%)4-(1-(((R)-3-羟基丁基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbs)。LCMS:m/z实测值261.2$[M+H]^+$。

[0682] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物211&212)

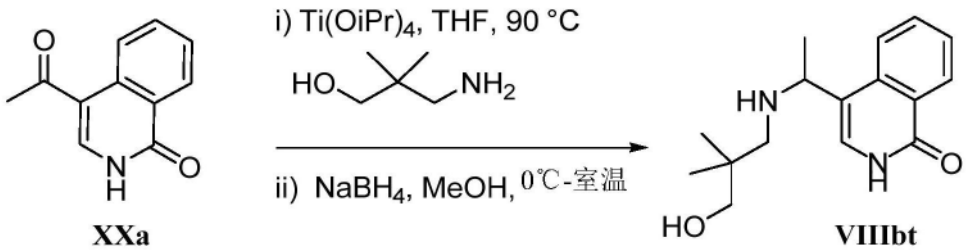
[0683] 

[0684] 由4-(1-(((R)-3-羟基丁基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbs)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:(R,R)Whelk-01(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0685] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物211)。LCMS:m/z实测值432.3/434.3$[M+H]^+$,RT=7.26min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.39(bd,1H),9.02(s,1H),8.24(d,1H),7.72-7.80(m,2H),7.62(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.30-7.41(m,2H),7.19(d,1H),5.81-5.87(m,1H),5.29(bs,1H),3.10-3.30(m,3H),1.46(d,3H),0.78-0.97(m,2H),0.64(d,3H);手性分析SFC:RT=5.77min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

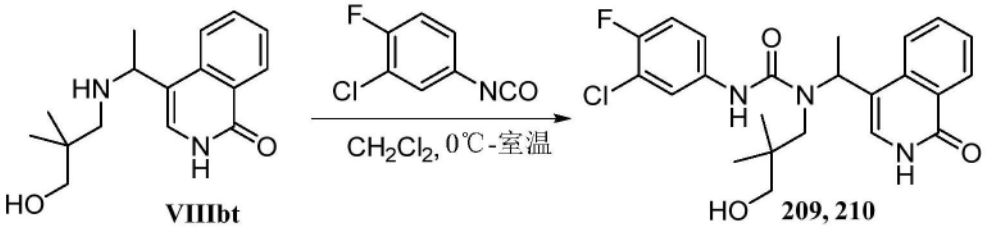
[0686] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物212)。LCMS:m/z实测值432.3/434.3$[M+H]^+$,RT=7.23min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.39(bd,1H),9.02(s,1H),8.24(d,1H),7.72-7.80(m,2H),7.62(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.30-7.41(m,2H),7.19(d,1H),5.81-5.87(m,1H),5.29(bs,1H),3.10-3.30(m,3H),1.46(d,3H),0.78-0.97(m,2H),0.64(d,3H);手性分析SFC:RT=5.85min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0687] 4-(1-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbt)

[0688] 

[0689] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.55g(5.3mmol,2.0eq.)3-氨基-2,2-二甲基丙-1-醇,随后加入5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.31g(8.0mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用20mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用3×30mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用60mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-6%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.35g(1.3mmol,47%)4-(1-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbt)。LCMS:m/z实测值275.3$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)11.15(bd,1H),8.21-8.24(m,1H),7.98(d,1H),7.68-7.73(m,1H),7.45-7.49(m,1H),7.14(d,1H),4.53(t,1H),4.06-4.10(m,1H),3.11-3.16(m,2H),2.31-2.37(m,1H),2.22-2.29(m,1H),1.55(bs,1H),1.33(d,3H),0.79(s,3H),0.78(s,3H)。

[0690] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物209&210)

[0691] 

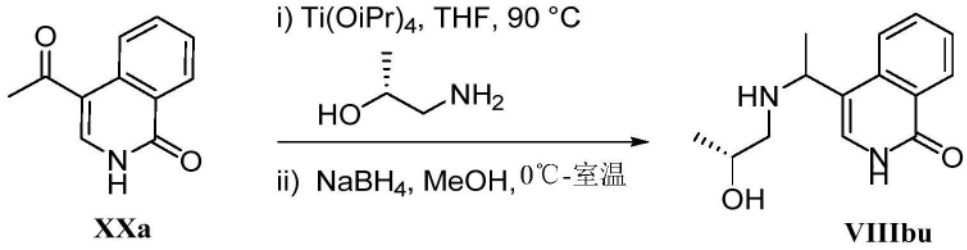
[0692] 由4-(1-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbt)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:(R,R)Whelk-01(30×250mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0693] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物209)。LCMS:m/z实测值446.3/448.3$[M+H]^+$,RT=7.51min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.38(bs,1H),9.36(bs,1H),8.23(d,1H),7.83-7.86(m,1H),7.73-7.79(m,2H),7.48-7.52(m,1H),7.40-7.44(m,1H),7.33(t,1H),7.21(s,1H),5.93-5.99(m,2H),3.13(d,1H),3.01(s,2H),2.93(d,1H),1.46(d,3H),0.52(s,3H),0.17(s,3H);手性分析SFC:RT=10.83min,柱:(R,R)-Whelk-01(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0694] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物210)。LCMS:m/z实测值446.3/448.3$[M+H]^+$,RT=7.47min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.38(bs,1H),9.36(bs,1H),8.23(d,1H),

7.83-7.86(m,1H),7.73-7.79(m,2H),7.48-7.52(m,1H),7.40-7.44(m,1H),7.33(t,1H),7.21(s,1H),5.93-5.99(m,2H),3.13(d,1H),3.01(s,2H),2.93(d,1H),1.46(d,3H),0.52(s,3H),0.17(s,3H);手性分析SFC:RT＝13.48min,柱:(R,R)-Whelk-01(250×4.6mm),5μ,70％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

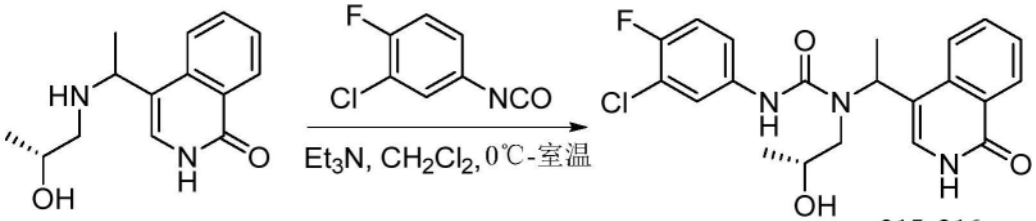
[0695] 4-(1-(((R)-2-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbu)

[0696] 

XXa VIIIbu

[0697] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.3g(4.0mmol,1.5eq.)(R)-1-氨基丙-2-醇,随后加入5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用10mL甲醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用50mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×50mL10％的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用60mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL 9:1v/v的二乙醚/乙醇一起研制,以提供0.43g(1.7mmol,65％)4-(1-(((R)-2-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbu)。LCMS:m/z实测值247.4$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)11.15(bs,1H),8.26(d,1H),7.98-8.03(m,1H),7.73-7.77(m,1H),7.50-7.54(m,1H),7.18(s,1H),4.45-4.49(m,1H),4.02-4.07(m,1H),3.65-3.68(m,1H),2.33-2.50(m,2H),1.98(bs,1H),1.32(d,3H),1.02(d,3H)。

[0698] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物215&216)

[0699] 

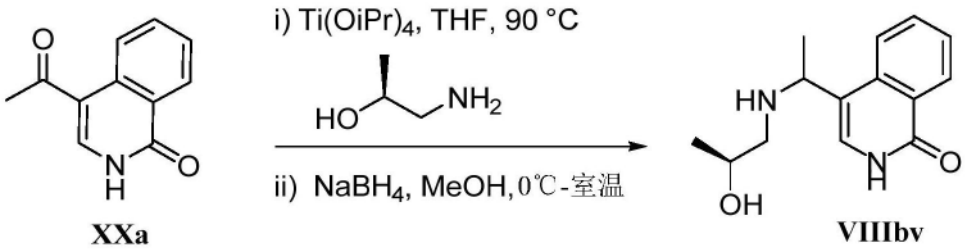
VIIIbu 215, 216

[0700] 由4-(1-(((R)-2-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbu)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:(R,R)Whelk-01(30×250mm)5μ,60％CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0701] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物215)。LCMS:m/z实测值418.3/420.3$[M+H]^+$,RT＝7.19min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),9.62(bs,1H),8.24(d,1H),7.71-7.79(m,2H),7.58(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.31(t,1H),7.23(s,1H),7.15-7.19(m,1H),5.76-5.82(m,2H),3.07-3.10(m,2H),2.73-2.77(m,1H),1.45(d,3H),0.76(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.22min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,50％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0702] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物216)。LCMS:m/z实测值418.3/420.3[M+H]$^+$,RT=7.19min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),9.62(bs,1H),8.24(d,1H),7.71-7.79(m,2H),7.58(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.31(t,1H),7.23(s,1H),7.15-7.19(m,1H),5.76-5.82(m,2H),3.07-3.10(m,2H),2.73-2.77(m,1H),1.45(d,3H),0.76(d,3H);手性分析SFC:RT=4.61min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,50%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

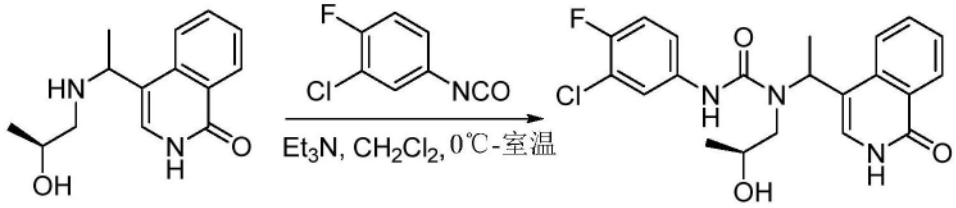
[0703] 4-(1-(((S)-2-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbv)

[0704] 

XXa VIIIbv

[0705] 在氮气气氛中向0.4g(2.1mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.48g(6.4mmol,3.0eq.)(S)-1-氨基丙-2-醇随后5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用10mL甲醇稀释,并加入0.15g(4.3mmol,1.5eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用50mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×100mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL二乙醚一起研制,以提供0.5g(2.0mmol,95%)4-(1-(((S)-2-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbv)。LCMS:m/z实测值247.4[M+H]$^+$。

[0706] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物217&218)

[0707] 

VIIIbv 217, 218

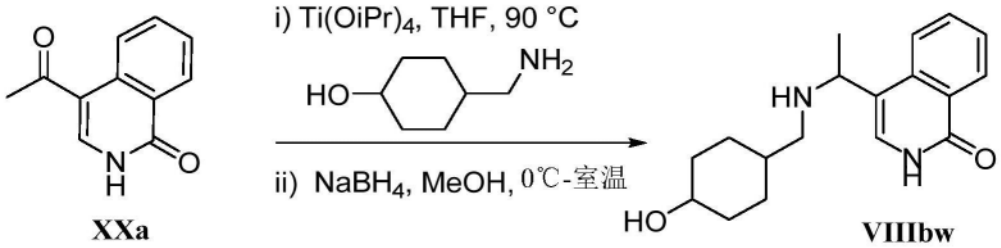
[0708] 由4-(1-(((S)-2-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbv)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,85%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0709] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物217)。LCMS:m/z实测值418.3/420.3[M+H]$^+$,RT=7.17min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.39(s,1H),9.62(s,1H),8.23(d,1H),7.72-7.80(m,3H),7.50(t,1H),7.25-7.35(m,2H),7.18(d,1H),5.88-5.96(m,2H),3.69(bs,1H),3.02-3.14(m,2H),1.45(d,3H),0.63(d,3H);手性分析SFC:RT=7.66min,柱:Chiralcel-OD-H(250×4.6mm),5μ,50%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0710] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙

基)脲:对映异构体II(化合物218)。LCMS:m/z实测值418.3/420.3[M+H]$^+$,RT=7.15min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.39(s,1H),9.62(s,1H),8.23(d,1H),7.72-7.80(m,3H),7.50(t,1H),7.25-7.35(m,2H),7.18(d,1H),5.88-5.96(m,2H),3.69(bs,1H),3.02-3.14(m,2H),1.45(d,3H),0.63(d,3H);手性分析SFC:RT=10.09min,柱:Chiralcel-OD-H(250×4.6mm),5μ,50%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

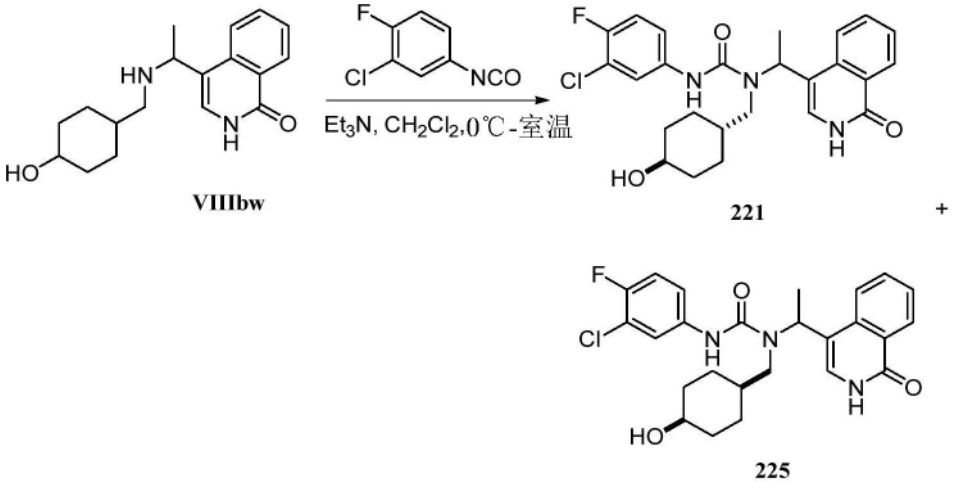
[0711] 4-(1-(((4-羟基环己基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbw)

[0712] 

XXa VIIIbw

[0713] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.62g(4.7mmol,3.0eq.)4-(氨甲基)环己-1-醇,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用3mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×10mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.5g粗的4-(1-(((4-羟基环己基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbw)。LCMS:m/z实测值301.4[M+H]$^+$。

[0714] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物221&225)

[0715] 

VIIIbw 221 +

225

[0716] 由4-(1-(((4-羟基环己基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbw)以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过半制备型HPLC分离顺式和反式异构体。

[0717] 外消旋反式3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:(化合物221)。LCMS:m/z实测值472.3/474.3[M+H]$^+$,RT=7.07min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.37(bd,1H),8.37(bs,1H),8.25(d,1H),7.80-7.83(m,1H),7.73-7.76(m,2H),7.46-7.53(m,2H),7.32(t,1H),7.21(d,1H),5.85-5.89(m,1H),

4.29(d,1H),3.03-3.13(m,1H),2.87-3.01(m,2H),2.48-2.58(m,2H),1.46(d,3H),1.14-1.31(m,2H),0.58-0.80(m,4H),0.36-0.43(m,1H)。

[0718] 外消旋顺式3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:(化合物225)。LCMS:m/z实测值472.3/474.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.36(bd,1H),8.43(bs,1H),8.24(d,1H),7.72-7.83(m,3H),7.46-7.52(m,2H),7.32(t,1H),7.21(d,1H),5.84-5.87(m,1H),4.10(d,1H),3.53-3.56(m,1H),2.89-3.01(m,2H),1.47(d,3H),1.31-1.38(m,2H),1.15-1.22(m,1H),0.87-1.06(m,5H),0.71-.080(m,1H)。

[0719] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物272&273)

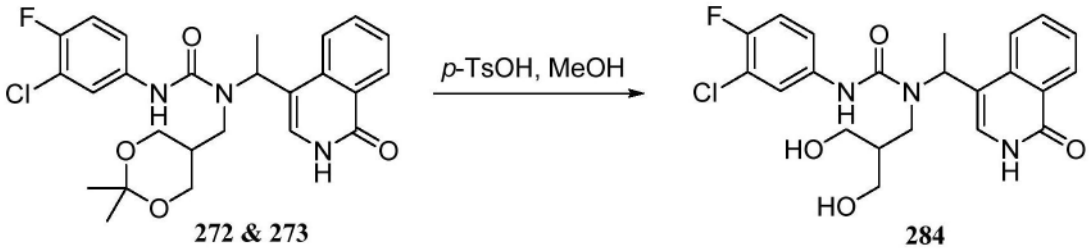
[0720]

[0721] 由4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcm)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0722] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物272):LCMS:m/z实测值488.1/490.1[M+H]$^+$,RT=4.98min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.39(bs,1H),8.47(s,1H),8.22-8.24(m,1H),7.73-7.79(m,2H),7.66(d,1H),7.49-7.53(m,1H),7.31-7.40(m,2H),7.20(d,1H),5.84-5.88(m,1H),3.56-3.63(m,2H),3.27-3.33(m,2H),3.13-3.20(m,2H),1.49(d,3H),1.26(s,3H),1.23(s,3H),1.05-1.09(m,1H);手性分析SFC:RT=1.80min,柱:Chiralcel OD-3(4.6×150mm),5μ,70%CO_2/MeOH,流速=4.0g/min。

[0723] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物273):LCMS:m/z实测值488.1/490.1[M+H]$^+$,RT=4.98min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.39(bs,1H),8.47(s,1H),8.22-8.24(m,1H),7.73-7.79(m,2H),7.66(d,1H),7.49-7.53(m,1H),7.31-7.40(m,2H),7.20(d,1H),5.84-5.88(m,1H),3.56-3.63(m,2H),3.27-3.33(m,2H),3.13-3.20(m,2H),1.49(d,3H),1.26(s,3H),1.23(s,3H),1.05-1.09(m,1H);手性分析SFC:RT=3.00min,柱:Chiralcel OD-3(4.6×150mm),5μ,70%CO_2/MeOH,流速=4.0g/min。

[0724] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物284)

[0725] 

272 & 273 284

[0726] 向0.2g(0.41mmol,1.0eq.)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物272&273)在5mL甲醇中的溶液加入8mg(0.04mml,0.1eq.)对甲苯磺酸一水化物,并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用10mL饱和碳酸氢钠溶液稀释,并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并在真空下除去溶剂。通过MPLC(REVELERIS®硅胶柱,用0-10%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.13g(0.29mmol,70%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0727] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I:LCMS:m/z实测值448.2/450.2$[M+H]^+$,RT=3.78min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.35(bs,1H),9.29(s,1H),8.22-8.24(m,1H),7.72-7.80(m,2H),7.62(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.30-7.37(m,2H),7.15(d,1H),5.89(d,1H),5.42(bs,1H),4.58(bs,1H),3.10-3.18(m,3H),2.99-3.05(m,3H),1.46(d,3H),0.94-0.99(m,1H);手性分析SFC:RT=3.39min,柱:Chiralcel OZ-3(4.6×150mm),3μ,75%CO_2/MeOH,流速=4.0g/min。

[0728] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物284):LCMS:m/z实测值448.2/450.2$[M+H]^+$,RT=3.78min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.35(bs,1H),9.29(s,1H),8.22-8.24(m,1H),7.72-7.80(m,2H),7.62(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.30-7.37(m,2H),7.15(d,1H),5.89(d,1H),5.42(bs,1H),4.58(bs,1H),3.10-3.18(m,3H),2.99-3.05(m,3H),1.46(d,3H),0.94-0.99(m,1H);手性分析SFC:RT=5.67min,柱:Chiralcel OZ-3(4.6×150mm),3μ,75%CO_2/MeOH,流速=4.0g/min。

[0729] 3-(4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物274)

[0730]

VIIIcm 274

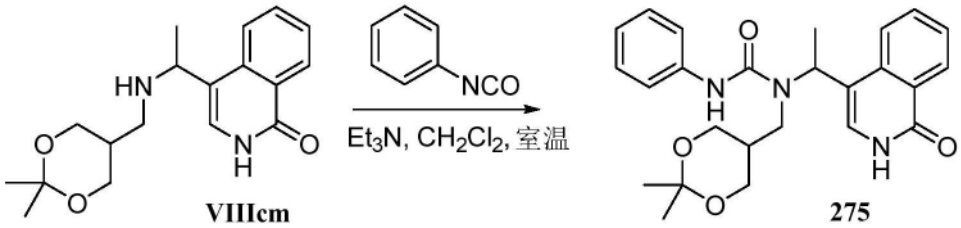
[0731] 由4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcm)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过

SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0732] 3-(4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I:LCMS:m/z实测值454.3$[M+H]^+$,RT=4.28min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.40(bs,1H),8.33(bs,1H),8.22(m,1H),7.67-7.77(m,2H),7.43-7.53(m,3H),7.19(d,1H),7.10-7.15(m,2H),5.84-5.90(m,1H),3.58-3.62(m,2H),3.26-3.34(m,2H),3.14-3.20(m,2H),1.49(d,3H),1.26(s,3H),1.24(s,3H),1.01-1.05(m,1H);手性分析SFC:RT=2.31min,柱:Chiralpak AD-3(4.6×150mm),3μ,70%CO_2/MeOH,流速=4.0g/min。

[0733] 3-(4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物274):LCMS:m/z实测值454.3$[M+H]^+$,RT=4.28min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.40(bs,1H),8.33(bs,1H),8.22(m,1H),7.67-7.77(m,2H),7.43-7.53(m,3H),7.19(d,1H),7.10-7.15(m,2H),5.84-5.90(m,1H),3.58-3.62(m,2H),3.26-3.34(m,2H),3.14-3.20(m,2H),1.49(d,3H),1.26(s,3H),1.24(s,3H),1.01-1.05(m,1H);手性分析SFC:RT=4.13min,柱:Chiralpak AD-3(4.6×150mm),3μ,70%CO_2/MeOH,流速=4.0g/min。

[0734] 1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲(化合物275)

[0735] 

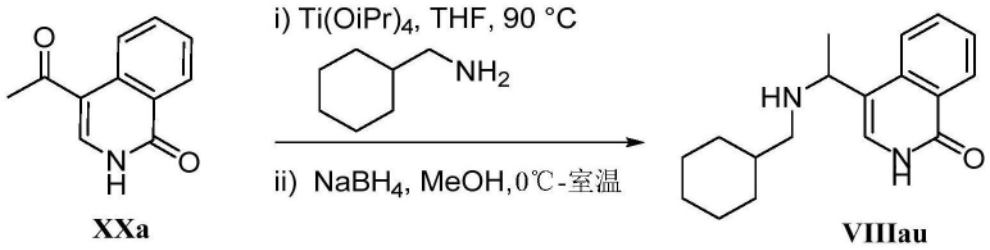
[0736] 由4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcm)和苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0737] 1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲-对映异构体I:LCMS:m/z实测值436.1$[M+H]^+$,RT=4.16min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.38(bd,1H),8.31(bs,1H),8.23(dd,1H),7.68-7.77(m,2H),7.45-7.53(m,3H),7.25-7.30(m,2H),7.20(d,1H),6.96-7.00(m,1H),5.87-5.91(m,1H),3.57-3.65(m,2H),3.28-3.38(m,2H),3.16-3.22(m,2H),1.49(d,3H),1.27(s,3H),1.24(s,3H),0.97-1.02(m,1H);手性分析SFC:RT=2.75min,柱:ChiralpakIC-3(4.6×150mm),3μ,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[0738] 1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲-对映异构体II(化合物275):LCMS:m/z实测值436.1$[M+H]^+$,RT=4.16min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.38(bd,1H),8.31(bs,1H),8.23(dd,1H),7.68-7.77(m,2H),7.45-7.53(m,3H),7.25-7.30(m,2H),7.20(d,1H),6.96-7.00(m,1H),5.87-5.91(m,1H),3.57-3.65(m,2H),3.28-3.38(m,2H),3.16-3.22(m,2H),1.49(d,3H),1.27(s,3H),1.24(s,3H),0.97-1.02(m,1H);手性分析SFC:RT=4.77min,柱:ChiralpakIC-3(4.6×

150mm),3μ,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

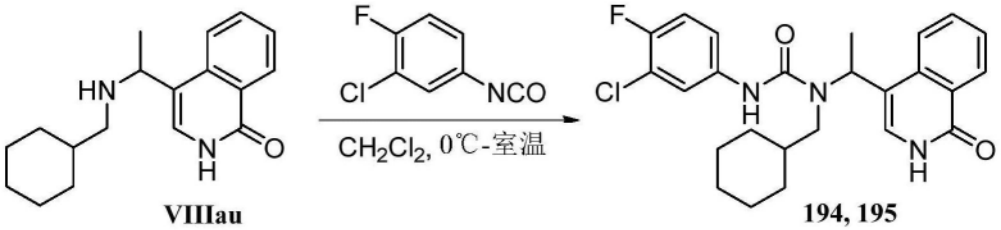
[0739] 4-(1-((环己基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIau)

[0740] 

XXa VIIIau

[0741] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.45g(4.0mmol 1.5eq.)环己基甲胺,随后加入5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤反应物,并用5mL甲醇洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并将残余物与15mL正戊烷一起研制,以提供0.65g(2.28mmol,52%)4-(1-((环己基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIau)。LCMS:m/z实测值285.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):10.73(bs,1H),8.49(d,1H),7.91-7.94(m,1H),7.68-7.73(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.33(s,1H),4.08-4.14(m,1H),2.37-2.49(m,2H),1.63-1.81(m,6H),1.42(d,3H),1.12-1.29(m,4H),0.85-0.95(m,2H)。

[0742] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物194&195)

[0743] 

VIIIau 194, 195

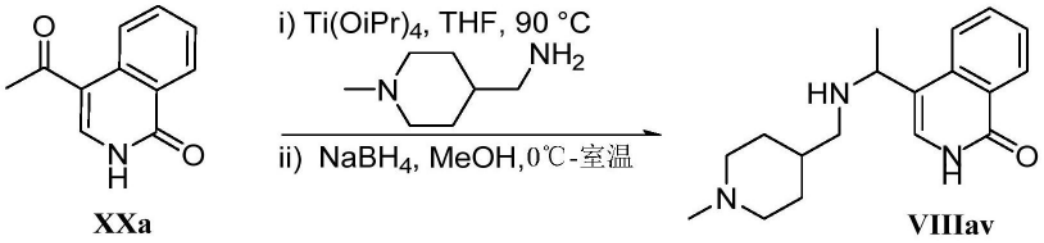
[0744] 由4-(1-((环己基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIau)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0745] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物194)。LCMS:m/z实测值456.3/458.3$[M+H]^+$,7.71min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.39(bs,1H),8.38(bs,1H),8.24(d,1H),7.81-7.84(m,1H),7.72-7.78(m,2H),7.46-7.52(m,2H),7.32(t,1H),7.21(d,1H),5.85-5.88(m,1H),2.86-3.00(m,2H),1.31-1.48(m,7H),1.18-1.23(m,1H),0.81-0.92(m,2H),0.69-0.80(m,2H),0.49-0.60(m,2H);手性分析SFC:RT=2.97min,柱:Chiralcel OZ-3(150×4.6mm),3μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0746] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物195)。LCMS:m/z实测值456.3/458.3$[M+H]^+$,7.68min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.39(bs,1H),8.38(bs,1H),8.24(d,1H),7.81-7.84(m,1H),7.72-

7.78(m,2H),7.46-7.52(m,2H),7.32(t,1H),7.21(d,1H),5.85-5.88(m,1H),2.86-3.00(m,2H),1.31-1.48(m,7H),1.18-1.23(m,1H),0.81-0.92(m,2H),0.69-0.80(m,2H),0.49-0.60(m,2H);手性分析SFC:RT＝5.11min,柱:Chiralcel OZ-3(150×4.6mm),3μ,75％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

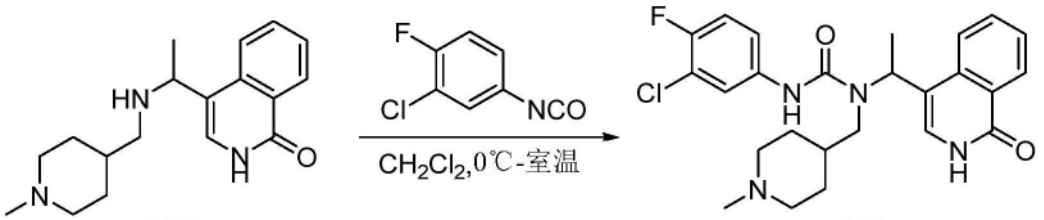
[0747] 4-(1-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIav)

[0748] 

XXa VIIIav

[0749] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入1.7g(13.3mmol 5.0eq.)(1-甲基哌啶-4-基)甲胺,随后加入5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.19g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入50mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×50mL 10％的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.26g(0.79mmol,37％)4-(1-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIav)。LCMS:m/z实测值300.3$[M+H]^+$。

[0750] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物207)

[0751] 

VIIIav 207

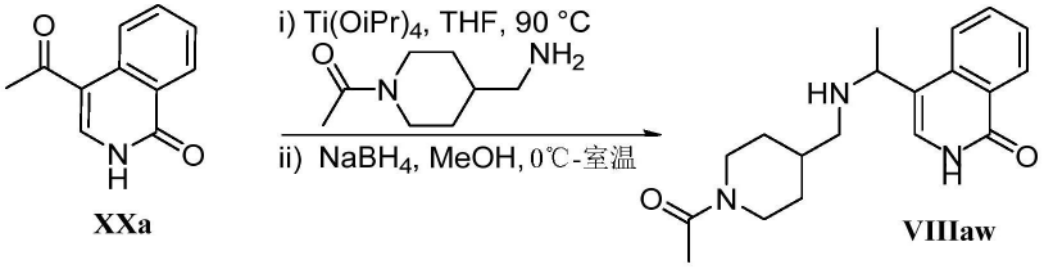
[0752] 由4-(1-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIav)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,60％CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0753] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I。LCMS:m/z实测值471.4/473.4$[M+H]^+$,RT＝5.25min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.37(bs,1H),8.41(bs,1H),8.24(d,1H),7.72-7.83(m,3H),7.47-7.52(m,2H),7.32(t,1H),7.21(s,1H),5.86-5.88(m,1H),3.02-3.06(m,1H),2.89-2.94(m,1H),2.42-2.50(m,2H),1.93(s,3H),1.45-1.47(m,3H),1.20-1.33(m,3H),0.97-1.04(m,2H),0.72-0.83(m,2H);手性分析SFC:RT＝3.92min,柱:Lux Cellulose-2(250×4.6mm),5μ,60％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0754] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹

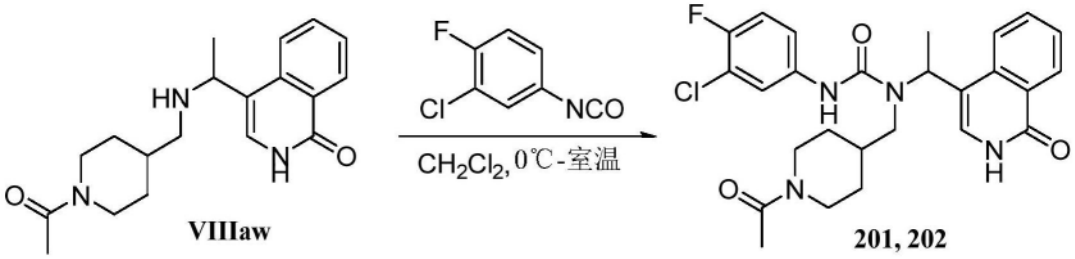
啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物207)。LCMS:m/z实测值471.4/473.4[M+H]$^+$,RT=5.24min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.37(bs,1H),8.41(bs,1H),8.24(d,1H),7.72-7.83(m,3H),7.47-7.52(m,2H),7.32(t,1H),7.21(s,1H),5.86-5.88(m,1H),3.02-3.06(m,1H),2.89-2.94(m,1H),2.42-2.50(m,2H),1.93(s,3H),1.45-1.47(m,3H),1.20-1.33(m,3H),0.97-1.04(m,2H),0.72-0.83(m,2H);手性分析SFC:RT=7.29min,柱:Lux Cellulose-2(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0755] 4-(1-(((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaw)

[0756] 

[0757] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在4mL THF中的溶液加入0.5g(3.2mmol 1.5eq.)1-(4-(氨甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮,随后加入4mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.16g(4.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.26g(0.79mmol,37%)4-(1-(((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaw)。LCMS:m/z实测值328.5[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.16(bs,1H),8.21-8.25(m,1H),8.02(d,1H),7.67-7.73(m,1H),7.45-7.49(m,1H),7.14(d,1H),4.28-4.34(m,1H),3.98-4.04(m,1H),3.69-3.77(m,1H),2.91-2.99(m,1H),2.22-2.49(m,3H),1.95(s,3H),1.54-1.79(m,4H),1.32(d,3H),0.86-1.05(m,2H)。

[0758] 1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物201&202)

[0759] 

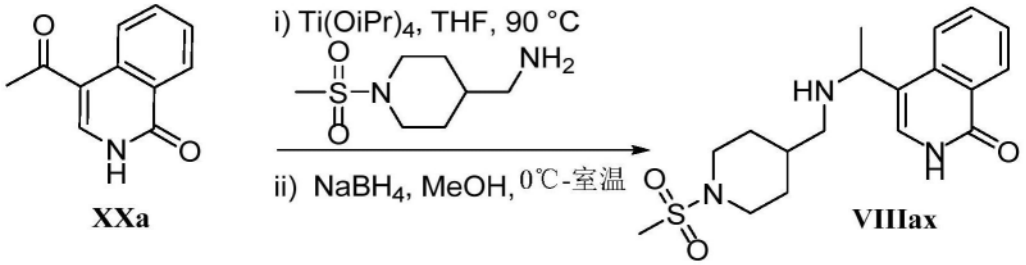
[0760] 由4-(1-(((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaw)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:ChiralpakIG(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0761] 1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物201)。LCMS:m/z实测值499.4/501.4[M+H]$^+$,RT=

7.06min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.42(bs,1H),8.46(bs,1H),8.22(d,1H),7.77-7.80(m,1H),7.66-7.72(m,2H),7.45-7.50(m,2H),7.29(t,1H),7.20(s,1H),5.80-5.85(m,1H),4.05-4.17(m,1H),3.51-3.58(m,1H),2.91-2.99(m,2H),2.29-2.54(m,1H),1.81-2.01(m,4H),1.44-1.45(m,3H),1.07-1.31(m,3H),0.70-0.94(m,2H);手性分析SFC:RT=1.31min,柱:ChiralpakIG-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

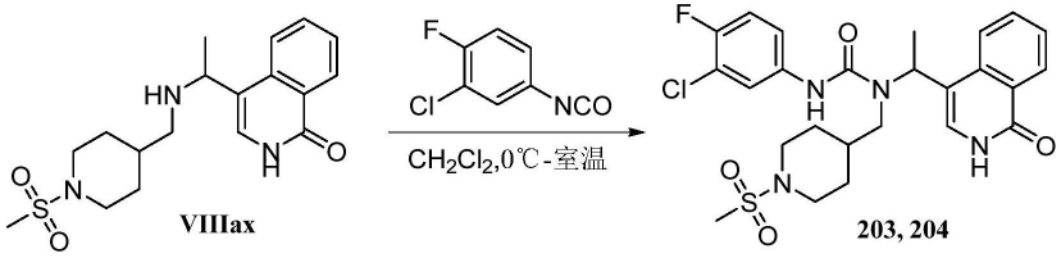
[0762] 1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物202)。LCMS:m/z实测值499.4/501.4[M+H]$^+$,RT=7.06min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.42(bs,1H),8.46(bs,1H),8.22(d,1H),7.77-7.80(m,1H),7.66-7.72(m,2H),7.45-7.50(m,2H),7.29(t,1H),7.20(s,1H),5.80-5.85(m,1H),4.05-4.17(m,1H),3.51-3.58(m,1H),2.91-2.99(m,2H),2.29-2.54(m,1H),1.81-2.01(m,4H),1.44-1.45(m,3H),1.07-1.31(m,3H),0.70-0.94(m,2H);手性分析SFC:RT=1.99min,柱:ChiralpakIG-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0763] 4-(1-(((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIax)

[0764] 

[0765] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在3mL THF中的溶液加入0.46g(2.4mmol 1.5eq.)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲胺,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL正戊烷一起研制,以提供0.40g(1.1mmol,68%)4-(1-(((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIax)。LCMS:m/z实测值364.4[M+H]$^+$。

[0766] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物203&204)

[0767] 

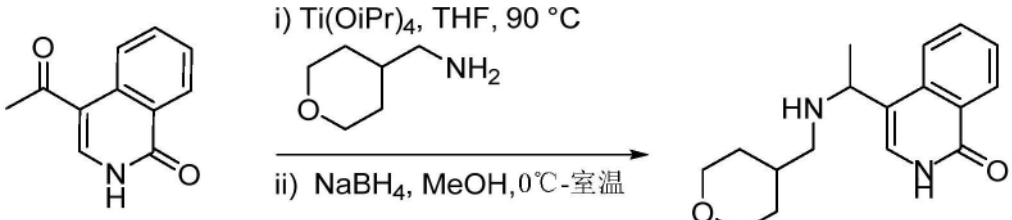
[0768] 由4-(1-(((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIax)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-

1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0769] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物203)。LCMS:m/z实测值535.4/537.4[M+H]$^+$,RT=7.19min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(bs,1H),8.47(bs,1H),8.26(d,1H),7.81-7.84(m,1H),7.73-7.77(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.34(t,1H),7.24(s,1H),5.84-5.87(m,1H),3.33-3.39(m,1H),3.21-3.27(m,1H),2.97-3.02(m,2H),2.71(s,3H),2.24-2.30(m,1H),2.14-2.20(m,1H),1.46-1.50(m,4H),1.06-1.22(m,3H),0.74-0.80(m,1H);手性分析SFC:RT=1.42min,柱:Chiralcel OD-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0770] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物204)。LCMS:m/z实测值535.4/537.4[M+H]$^+$,RT=7.10min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(bs,1H),8.47(bs,1H),8.26(d,1H),7.81-7.84(m,1H),7.73-7.77(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.34(t,1H),7.24(s,1H),5.84-5.87(m,1H),3.33-3.39(m,1H),3.21-3.27(m,1H),2.97-3.02(m,2H),2.71(s,3H),2.24-2.30(m,1H),2.14-2.20(m,1H),1.46-1.50(m,4H),1.06-1.22(m,3H),0.74-0.80(m,1H);手性分析SFC:RT=1.95min,柱:Chiralcel OD-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

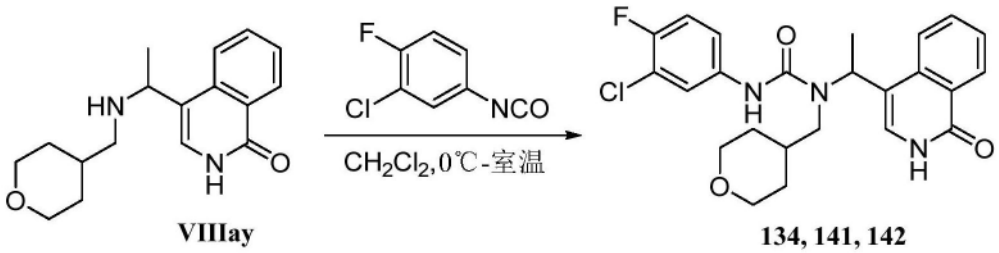
[0771] 4-(1-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIay)

[0772] 

XXa VIIIay

[0773] 在氮气气氛中向0.2g(1.1mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在2mL THF中的溶液加入0.18g(1.6mmol 1.5eq.)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺,随后加入2mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.08g(2.1mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×30mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.25g(0.87mmol,82%)4-(1-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIay)。LCMS:m/z实测值287.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.18(bs 1H),8.21-8.25(m,1H),8.01(d,1H),7.68-7.74(m,1H),7.47(t,1H),7.14(bs,1H),3.99-4.04(m,1H),3.77-3.83(m,2H),3.19-3.28(m,2H),2.36-2.42(m,1H),2.24-2.30(m,1H),1.53-1.69(m,4H),1.31(d,3H),1.02-1.15(m,2H)。

[0774] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲(化合物134、141&142)

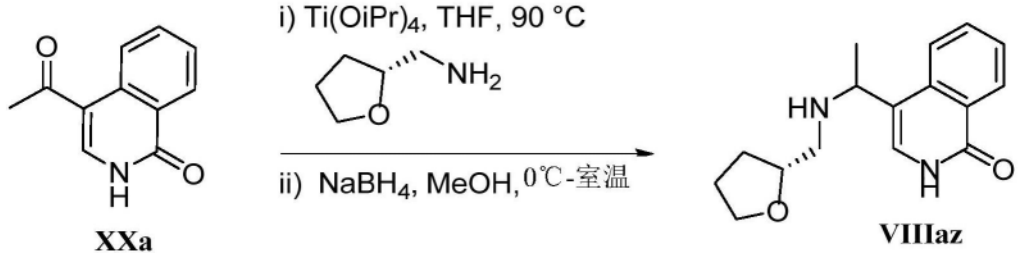
[0775] 

[0776] 由4-(1-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIay)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲(化合物134)。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0777] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲:对映异构体I(化合物141)。LCMS:m/z实测值458.3/460.3$[M+H]^+$,RT=6.59min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),8.45(bs,1H),8.25(d,1H),7.81-7.84(m,1H),7.71-7.75(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.33(t,1H),7.23(d,1H),5.84-5.88(m,1H),3.54-3.63(m,2H),2.91-3.06(m,2H),2.80-2.86(m,1H),2.67-2.71(m,1H),1.48(d,3H),1.15-1.23(m,2H),0.98-1.10(m,2H),0.76-0.82(m,1H);手性分析SFC:RT=1.56min,柱:Chiralcel OZ-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0778] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲:对映异构体II(化合物142)。LCMS:m/z实测值458.3/460.3$[M+H]^+$,RT=6.58min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),8.45(bs,1H),8.25(d,1H),7.81-7.84(m,1H),7.71-7.75(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.33(t,1H),7.23(d,1H),5.84-5.88(m,1H),3.54-3.63(m,2H),2.91-3.06(m,2H),2.80-2.86(m,1H),2.67-2.71(m,1H),1.48(d,3H),1.15-1.23(m,2H),0.98-1.10(m,2H),0.76-0.82(m,1H);手性分析SFC:RT=2.55min,柱:Chiralcel OZ-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

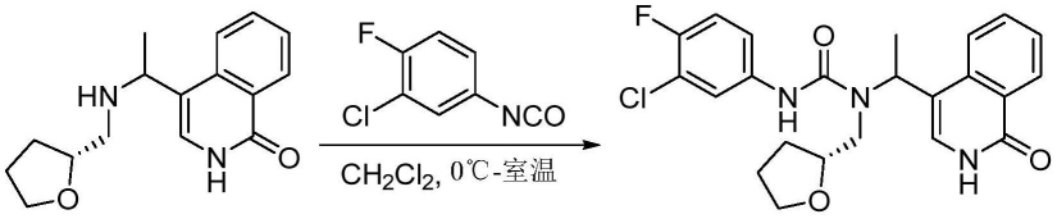
[0779] 4-(1-((((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaz)

[0780] 

[0781] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在3mL THF中的溶液加入0.24g(2.4mmol 1.5eq.)(R)-(四氢呋喃-2-基)甲胺,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用3mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×30mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.32g(1.17mmol,73%)4-(1-((((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaz)。LCMS:m/z实测值273.1$[M+H]^+$;^1H

NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.16(bs,1H),8.22-8.24(m,1H),8.01(t,1H),7.68-7.74(m,1H),7.45-7.51(m,1H),7.14(d,1H),4.04-4.10(m,1H),3.82-3.87(m,1H),3.66-3.74(m,1H),3.54-3.62(m,1H),2.44-2.54(m,2H),1.71-1.88(m,4H),1.48-1.54(m,1H),1.32(d,3H)。

[0782] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲(化合物155&156)

[0783] 

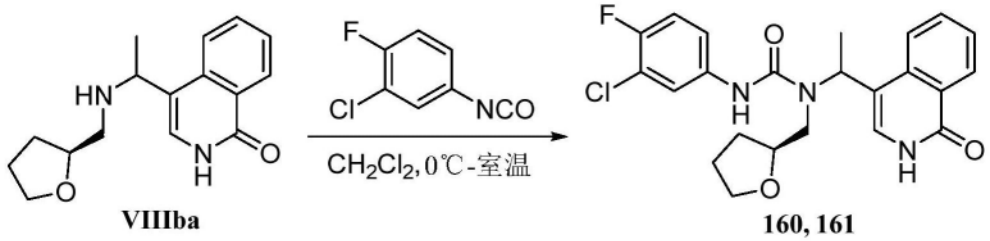
VIIIaz 155, 156

[0784] 由4-(1-((((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIaz)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成非对映异构3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲。随后通过半制备型HPLC分离非对映异构体。

[0785] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲:非对映异构体I(化合物155)。LCMS:m/z实测值444.1/446.1[M+H]$^+$,RT=7.41min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.40(bs,1H),8.94(bs,1H),8.24(d,1H),7.79-7.82(m,1H),7.72-7.76(m,1H),7.59(d,1H),7.50(t,1H),7.32(t,1H),7.21-7.25(m,2H),5.78-5.83(m,1H),3.76-3.81(m,1H),3.50-3.56(m,1H),3.16-3.26(m,2H),2.98-3.04(m,1H),1.68-1.75(m,1H),1.50-1.60(m,2H),1.46(d,3H),1.27-1.33(m,1H);手性分析SFC:RT=2.06min,柱:Chiralcel OZ-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0786] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲:非对映异构体II(化合物156)。LCMS:m/z实测值444.1/446.1[M+H]$^+$,RT=7.11min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.39(bs,1H),8.97(bs,1H),8.24(d,1H),7.79-7.82(m,1H),7.72-7.76(m,2H),7.48-7.52(m,1H),7.30-7.35(m,2H),7.18-7.20(m,1H),5.90-5.93(m,1H),3.74-3.78(m,1H),3.63-3.68(m,1H),3.53-3.59(m,1H),3.17-3.22(m,2H),1.60-1.66(m,2H),1.46-1.55(m,4H),1.15-1.23(m,1H);手性分析SFC:RT=3.50min,柱:Chiralcel OZ-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0787] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲(化合物160&161)

[0788] 

VIIIba 160, 161

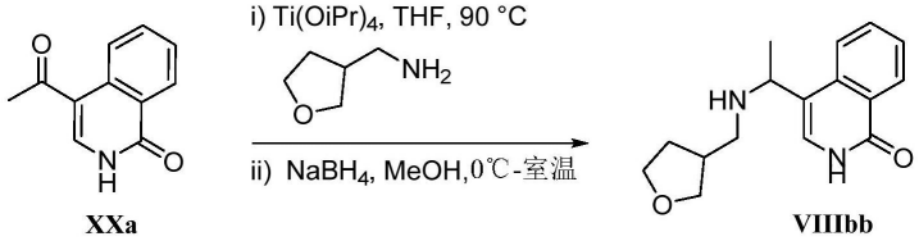
[0789] 由4-(1-((((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIba,由4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)和(S)-(四氢呋喃-2-基)甲胺合成)和2-氯-1-氟-4-异氰

酸苯以与上述相似的方式合成非对映异构3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲。随后通过半制备型HPLC分离非对映异构体。

[0790] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲:非对映异构体I(化合物160)。LCMS:m/z实测值444.1/446.1[M+H]$^+$,RT=7.60min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.39(bs,1H),8.97(bs,1H),8.24(d,1H),7.79-7.82(m,1H),7.72-7.76(m,2H),7.48-7.52(m,1H),7.30-7.35(m,2H),7.18-7.20(m,1H),5.90-5.93(m,1H),3.74-3.78(m,1H),3.63-3.68(m,1H),3.53-3.59(m,1H),3.17-3.22(m,2H),1.60-1.66(m,2H),1.46-1.55(m,4H),1.15-1.23(m,1H);手性分析SFC:RT=5.02min,柱:Lux Cellulose-2(250×4.6mm),5μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0791] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲:非对映异构体II(化合物161)。LCMS:m/z实测值444.1/446.1[M+H]$^+$,RT=7.47min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.40(bs,1H),8.94(bs,1H),8.24(d,1H),7.79-7.82(m,1H),7.72-7.76(m,1H),7.59(d,1H),7.50(t,1H),7.32(t,1H),7.21-7.25(m,2H),5.78-5.53(m,1H),3.76-3.81(m,1H),3.50-3.56(m,1H),3.16-3.26(m,2H),2.98-3.04(m,1H),1.68-1.75(m,1H),1.50-1.60(m,2H),1.46(d,3H),1.27-1.33(m,1H);手性分析SFC:RT=8.51min,柱:Lux Cellulose-2(250×4.6mm),5μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

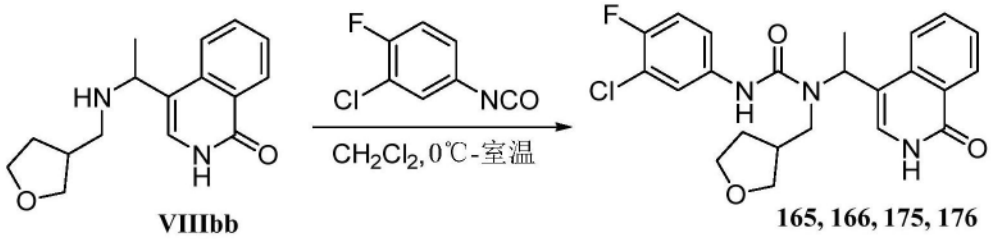
[0792] 4-(1-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbb)

[0793] 

XXa VIIIbb

[0794] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在15mL THF中的溶液加入0.41g(4.0mmol 1.5eq.)外消旋(四氢呋喃-3-基)甲胺,随后加入7mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用10mL甲醇稀释,并加入0.20g(5.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用20mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×100mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用70-10%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.35g(1.28mmol,48%)4-(1-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbb),为外消旋非对映异构体的混合物。LCMS:m/z实测值273.1[M+H]$^+$。

[0795] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲(化合物165、166、175&176)

[0796] 

VIIIbb 165, 166, 175, 176

[0797] 由4-(1-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbb)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成非对映异构3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲。随后通过逆相色谱法(REVELERIS®C18柱,用30-70%乙腈与水的线性梯度洗脱)分离非对映异构体,以提供非对映异构对A和B。随后通过SFC,柱:(R,R)Whelk-01(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min将每个非对映异构体拆分为单个的对映异构体。

[0798] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲:非对映异构体IA(化合物165)。LCMS:m/z实测值444.1/446.1[M+H]$^+$,RT=7.34min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(bd,1H),8.54(bs,1H),8.25(d,1H),7.81-7.83(m,1H),7.75-7.78(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.34(t,1H),7.23(bd,1H),5.79-5.83(m,1H),3.55-3.60(m,1H),3.33-3.40(m,1H),3.17-3.21(m,1H),3.00-3.06(m,2H),2.71-2.76(m,1H),2.03-2.09(m,1H),1.61-1.70(m,1H),1.47(d,3H),1.38-1.43(m,1H);手性分析SFC:RT=6.54min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0799] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲:非对映异构体IIA(化合物166)。LCMS:m/z实测值444.1/446.1[M+H]$^+$,RT=7.34min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(bd,1H),8.54(bs,1H),8.25(d,1H),7.81-7.83(m,1H),7.75-7.78(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.34(t,1H),7.23(bd,1H),5.79-5.83(m,1H),3.55-3.60(m,1H),3.33-3.40(m,1H),3.17-3.21(m,1H),3.00-3.06(m,2H),2.71-2.76(m,1H),2.03-2.09(m,1H),1.61-1.70(m,1H),1.47(d,3H),1.38-1.43(m,1H);手性分析SFC:RT=9.27min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0800] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲:非对映异构体IB(化合物175)。LCMS:m/z实测值444.1/446.1[M+H]$^+$,RT=7.55min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(bd,1H),8.48(bs,1H),8.24(d,1H),7.80-7.83(m,1H),7.74-7.78(m,2H),7.45-7.53(m,2H),7.34(t,1H),7.24(bd,1H),5.80-5.84(m,1H),3.42-3.47(m,1H),3.31-3.37(m,1H),3.22-3.27(m,2H),3.07-3.16(m,2H),1.85-1.91(m,1H),1.47(d,3H),1.34-1.40(m,1H),1.01-1.06(m,1H);手性分析SFC:RT=3.30min,柱:Chiralpak IC-3(250×4.6mm),5μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0801] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲:非对映异构体IIB(化合物176)。LCMS:m/z实测值444.1/446.1[M+H]$^+$,RT=7.55min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(bd,1H),8.48(bs,1H),8.24(d,1H),7.80-7.83(m,1H),7.74-7.78(m,2H),7.45-7.53(m,2H),7.34(t,1H),7.24(bd,1H),5.80-5.84(m,1H),3.42-3.47(m,1H),3.31-3.37(m,1H),3.22-3.27(m,2H),3.07-3.16(m,2H),

1.85-1.91(m,1H),1.47(d,3H),1.34-1.40(m,1H),1.01-1.06(m,1H);手性分析SFC:RT=4.68min,柱:Chiralpak IC-3(250×4.6mm),5μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

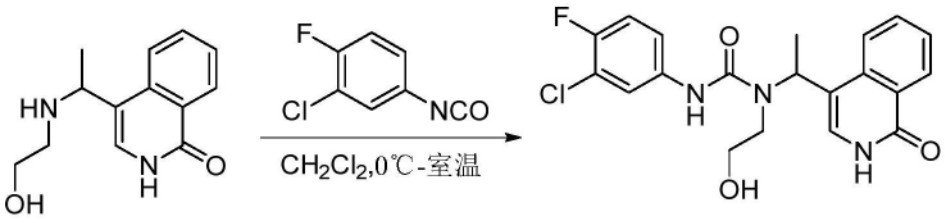
[0802] 4-(1-((2-羟乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbc)

[0803]

XXa VIIIbc

[0804] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在3mL THF中的溶液加入0.14g(2.4mmol 1.5eq.)2-氨基乙-1-醇,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.26g(1.1mmol,70%)4-(1-((2-羟乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbc)。LCMS:m/z实测值222.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(bs,1H),8.22-8.25(m,1H),8.00(d,1H),7.69-7.74(m,1H),7.46-7.50(m,1H),7.15(s,1H),4.48(bs,1H),4.07-4.14(m,1H),3.40-3.46(m,2H),3.37(bs,1H),2.51-2.59(m,2H),1.32(d,3H)。

[0805] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物196&197)

[0806] 

VIIIbc 196, 197

[0807] 由4-(1-((2-羟乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbc)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,80%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0808] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物196)。LCMS:m/z实测值404.2/406.2$[M+H]^+$,RT=4.90min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),9.20(bs,1H),8.24(d,1H),7.73-7.79(m,2H),7.65(d,1H),7.51(t,1H),7.30-7.35(m,2H),7.19(d,1H),5.80-5.84(m,1H),5.37(bs,1H),3.11-3.21(m,3H),2.85-2.91(m,1H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=3.21min,柱:Chiralcel OD-H(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0809] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物197)。LCMS:m/z实测值404.2/406.2$[M+H]^+$,RT=4.90min(方法:

A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),9.20(bs,1H),8.24(d,1H),7.73-7.79(m,2H),7.65(d,1H),7.51(t,1H),7.30-7.35(m,2H),7.19(d,1H),5.80-5.84(m,1H),5.37(bs,1H),3.11-3.21(m,3H),2.85-2.91(m,1H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=5.81min,柱:Chiralcel OD-H(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

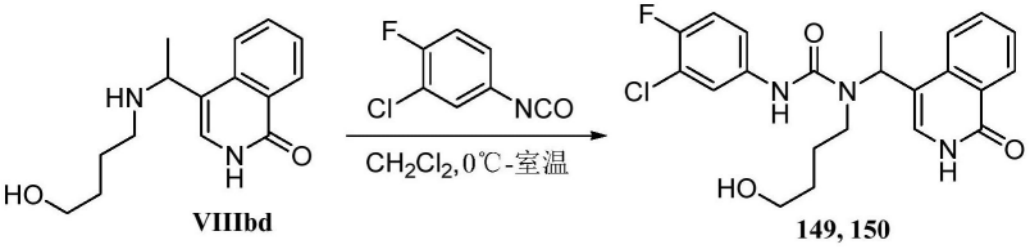
[0810] 4-(1-((4-羟基丁基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbd)

[0811]

XXa VIIIbd

[0812] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在3mL THF中的溶液加入0.21g(2.4mmol 1.5eq.)4-氨基丁-1-醇,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与30mL叔丁基甲醚一起研制,以提供0.2g(0.76mmol,48%)4-(1-((4-羟基丁基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbd)。LCMS:m/z实测值261.5 $[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.38(bs 1H),8.48(d,1H),7.81(d,1H),7.72(t,1H),7.52(t,1H),7.26(s,1H),4.18-4.23(m,1H),3.61-3.64(m,2H),2.67-2.70(m,2H),1.74(bs,1H),1.53-1.68(m,5H),1.47(d,3H)。

[0813] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物149&150)

[0814] 

VIIIbd 149, 150

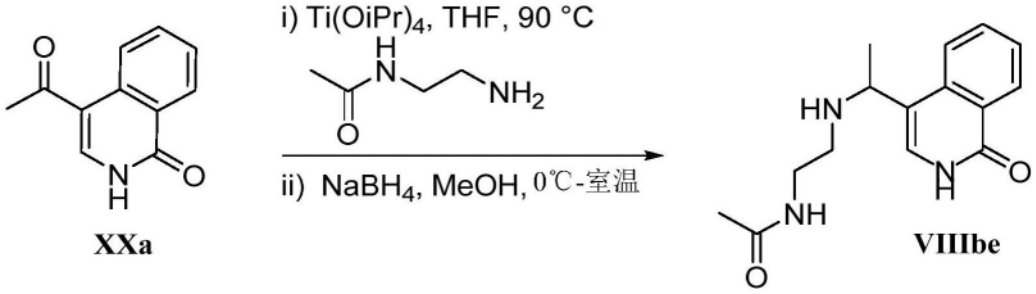
[0815] 由4-(1-((4-羟基丁基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbd)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,80%CO_2:MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[0816] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物149)。LCMS:m/z实测值432.2/434.2$[M+H]^+$,RT=6.80min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),8.39(bs,1H),8.23(d,1H),7.82-7.85(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.47-7.52(m,2H),7.32(t,1H),7.22(s,1H),5.84-5.87(m,1H),4.46(bs,1H),3.11-3.19(m,2H),3.02-3.10(m,2H),1.45(d,3H),1.16-1.24(m,3H),0.81-0.87(m,1H);手性分析SFC:RT=1.59min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,

流速＝3.0mL/min。

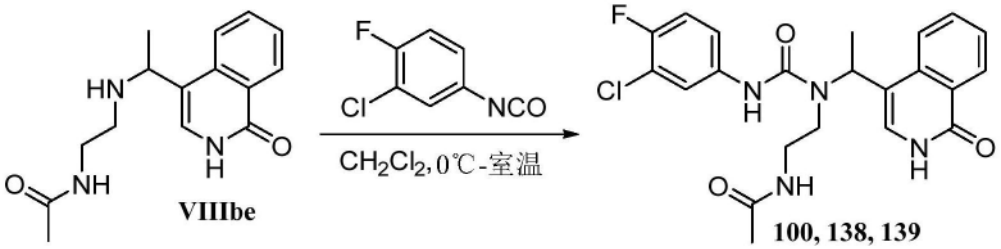
[0817] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物150)。LCMS:m/z实测值432.2/434.2[M+H]$^+$,RT＝6.80min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),8.39(bs,1H),8.23(d,1H),7.82-7.85(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.47-7.52(m,2H),7.32(t,1H),7.22(s,1H),5.84-5.87(m,1H),4.46(bs,1H),3.11-3.19(m,2H),3.02-3.10(m,2H),1.45(d,3H),1.16-1.24(m,3H),0.81-0.87(m,1H);手性分析SFC:RT＝2.07min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0818] N-(2-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)乙基)乙酰胺(VIIIbe)

[0819] 

[0820] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.41g(4.0mmol 1.5eq.)N-(2-氨乙基)乙酰胺,随后加入5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤反应物,并用5mL乙酸乙酯洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱,用10-60%甲醇/水的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.4g(1.46mmol,54%)N-(2-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)乙基)乙酰胺(VIIIbe)。

[0821] N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺(化合物100、138&139)

[0822] 

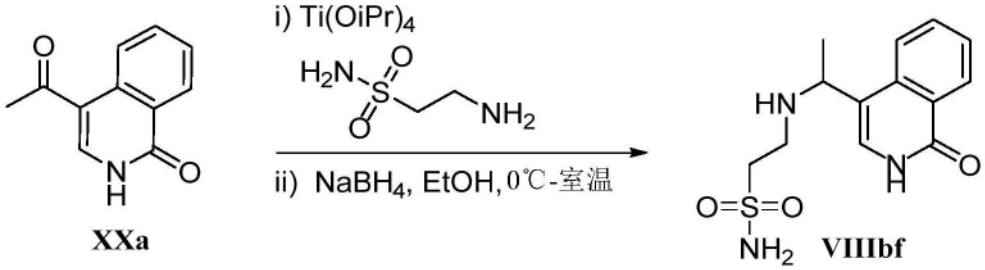
[0823] 由N-(2-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)乙基)乙酰胺(VIIIbe)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺(化合物100)。随后通过SFC,柱:Chiralpak IA(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0824] N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺:对映异构体I(化合物138)。LCMS:m/z实测值445.0/447.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(s,1H),9.31(s,1H),8.25(d,2H),8.05(d,1H),7.76(t,1H),7.60-7.65(m,2H),7.52(t,1H),7.37(t,1H),7.23(d,1H),5.84(q,1H),3.08(t,2H),2.67

(s,1H),2.09(s,1H),1.78(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.13min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0825] N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺:对映异构体II(化合物139)。LCMS:m/z实测值445.0/447.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(s,1H),9.31(s,1H),8.25(d,2H),8.05(d,1H),7.76(t,1H),7.60-7.65(m,2H),7.52(t,1H),7.37(t,1H),7.23(d,1H),5.84(q,1H),3.08(t,2H),2.67(s,1H),2.09(s,1H),1.78(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.64min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

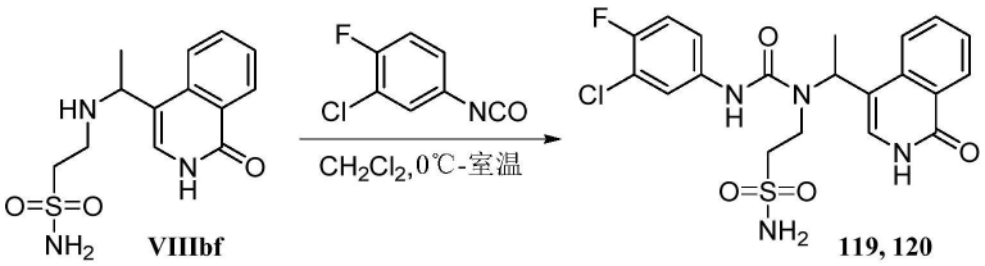
[0826] 2-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙氨基)乙基磺酰胺(VIIIbf)

[0827] 

XXa VIIIbf

[0828] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL异丙氧基钛(IV)中的溶液加入0.49g(4.0mmol 1.5eq.)2-氨基乙基磺酰胺,并将混合物在室温下搅拌6小时。将混合物冷却至0℃,用5mL乙醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤反应物,并用5mL乙醇洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱,用10-60％甲醇和水的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.4g(1.35mmol,50％)2-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙氨基)乙基磺酰胺(VIIIbf)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.20(s,1H),8.25(d,1H),8.03(d,1H),7.74(t,1H),7.51(t,1H),7.17(d,1H),4.12(q,1H),3.12(m,2H),2.86(m,2H),2.36(s,1H),1.43(d,3H)。

[0829] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基磺酰胺(化合物119&120)

[0830] 

VIIIbf 119, 120

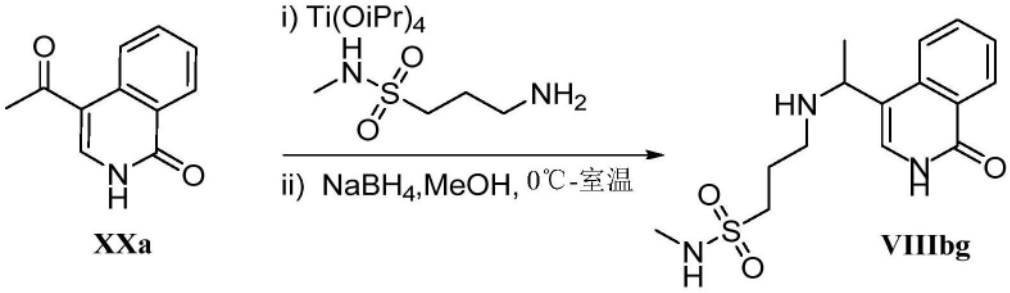
[0831] 由2-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙氨基)乙基磺酰胺(VIIIbf)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基磺酰胺。随后通过SFC,柱:Chiralpak IA(30×250mm)5μ,50％CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0832] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基磺酰胺:对映异构体I(化合物119)。LCMS:m/z实测值467.3/469.2[M+H]$^+$,RT＝6.16min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.22(bs,1H),8.70(bs,1H),8.27(d,1H),7.83(dd,1H),7.77

(t,1H),7.61(d,1H),7.47-7.54(m,2H),7.37(t,1H),7.23(s,1H),6.84(bs,2H),5.75(m,1H),3.46(t,2H),3.03(m,1H),2.66(m,1H),1.52(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.16min,ChiralpakIG-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

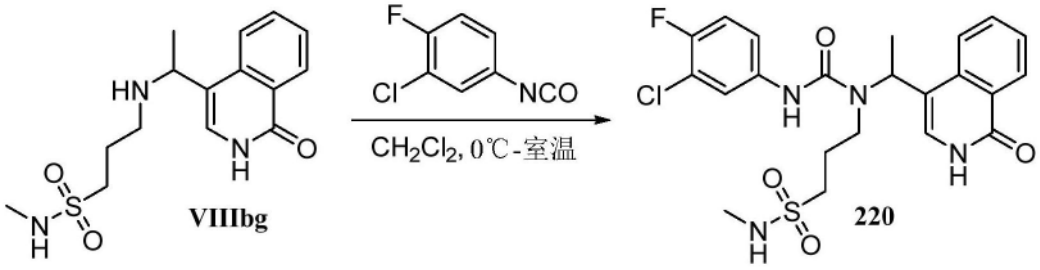
[0833] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基磺酰胺:对映异构体II(化合物120)。LCMS:m/z实测值467.2/469.2$[M+H]^+$,RT＝6.07min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.22(bs,1H),8.70(bs,1H),8.27(d,1H),7.83(dd,1H),7.77(t,1H),7.61(d,1H),7.47-7.54(m,2H),7.37(t,1H),7.23(s,1H),6.84(bs,2H),5.75(m,1H),3.46(t,2H),3.03(m,1H),2.66(m,1H),1.52(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.29min,ChiralpakIG-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0834] N-甲基-3-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙烷-1-磺酰胺(VIIIbg)

[0835] 

[0836] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在3mL THF中的溶液加入0.49g(3.2mmol,2.0eq.)3-氨基-N-甲基丙烷-1-磺酰胺,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物冷却至0℃,用3mL乙醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。然后将混合物用15mL水稀释,并通过CELITE®过滤。用15mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×30mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用15mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱,用40%的甲醇的水溶液洗脱)纯化残余物,以提供0.14g(0.43mmol,27%)N-甲基-3-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙烷-1-磺酰胺(VIIIbg)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.19(bs,1H),8.92(d,1H),8.23-8.27(m,1H),8.18(s,1H),9.97-8.01(m,1H),7.85-7.81(m,1H),7.53-7.58(m,1H),6.82(bs,1H),4.02-4.07(m,1H),2.99-3.12(m,4H),2.53-2.54(m,3H),1.71-1.82(m,2H),1.31-1.36(m,3H)。

[0837] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺(化合物220)

[0838] 

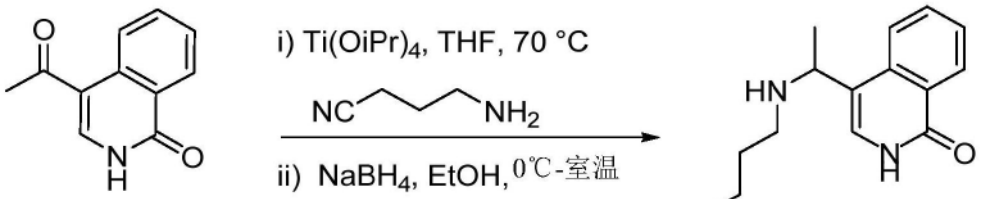
[0839] 由N-甲基-3-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙烷-1-磺酰胺(VIIIbg)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-(3-氯-4-氟苯

基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0840] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺:对映异构体I。LCMS:m/z实测值495.1/497.1[M+H]$^+$,RT=7.20min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.41(bs,1H),8.41(bs,1H),8.24(d,1H),7.82-7.85(m,1H),7.68-7.76(m,2H),7.48-7.52(m,2H),7.35(t,1H),7.22(s,1H),6.79(bs,1H),5.82-5.86(m,1H),3.14-3.18(m,2H),2.75-2.81(m,2H),2.37(d,3H),1.53-1.61(m,1H),1.47(d,3H),1.36-1.40(m,1H);手性分析SFC:RT=5.26min,柱:Lux Cellulose-2(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0841] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺:对映异构体II(化合物220)。LCMS:m/z实测值495.1/497.1[M+H]$^+$,RT=7.17min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.41(bs,1H),8.41(bs,1H),8.24(d,1H),7.82-7.85(m,1H),7.68-7.76(m,2H),7.48-7.52(m,2H),7.35(t,1H),7.22(s,1H),6.79(bs,1H),5.82-5.86(m,1H),3.14-3.18(m,2H),2.75-2.81(m,2H),2.37(d,3H),1.53-1.61(m,1H),1.47(d,3H),1.36-1.40(m,1H);手性分析SFC:RT=8.12min,柱:Lux Cellulose-2(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

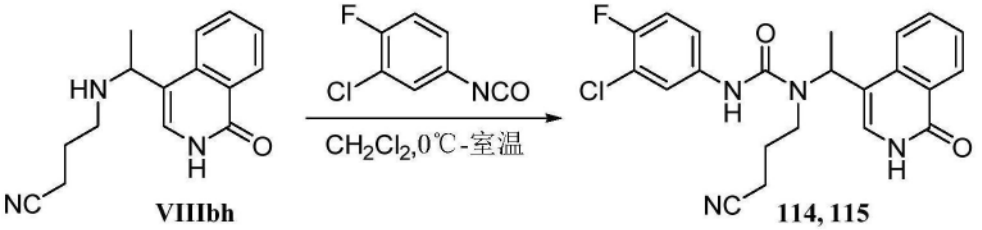
[0842] 4-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)丁腈(VIIIbh)

[0843] 

XXa VIIIbh

[0844] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.32g(2.7mmol 1.0eq.)4-氨基丁腈,随后加入5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在70℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL乙醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤反应物,并用5mL乙醇洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱,用10-60%甲醇和水的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.47g(1.39mmol,52%)4-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)丁腈(VIIIbh)。

[0845] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物114&115)

[0846] 

VIIIbh 114, 115

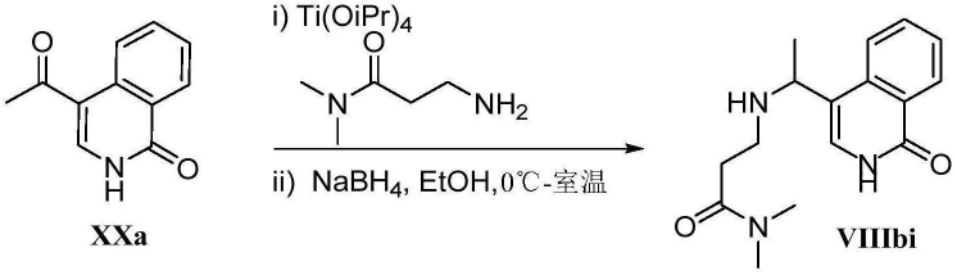
[0847] 由4-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)丁腈(VIIIbh)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢

异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IA(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0848] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物114)。LCMS:m/z实测值427.2/429.2$[M+H]^+$,6.44min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(s,1H),8.46(s,1H),8.26(d,1H),7.82(d,1H),7.76(t,1H),7.68(d,1H),7.52(t,2H),7.36(t,1H),7.22(s,1H),5.83(q,1H),3.16(m,2H),2.26(t,2H),1.55(m,1H),1.48(d,3H),1.12(m,1H);手性分析SFC:RT=1.75min,柱:Chiralcel IG-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0849] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物115)。LCMS:m/z实测值427.2/429.2$[M+H]^+$,6.44min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(s,1H),8.46(s,1H),8.26(d,1H),7.82(d,1H),7.76(t,1H),7.68(d,1H),7.52(t,2H),7.36(t,1H),7.22(s,1H),5.83(q,1H),3.16(m,2H),2.26(t,2H),1.55(m,1H),1.48(d,3H),1.12(m,1H);手性分析SFC:RT=2.56min,柱:Chiralcel IG-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

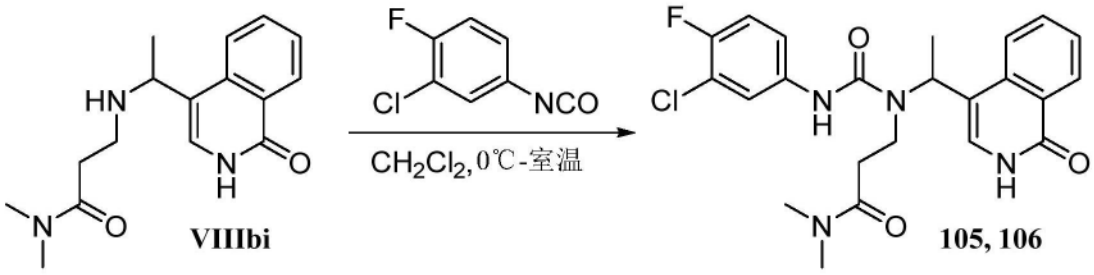
[0850] 3-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)-N,N-二甲基丙酰胺(VIIIbi)

[0851] 

XXa VIIIbi

[0852] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL异丙氧基钛(IV)中的溶液加入0.46g(4.0mmol 1.5eq.)3-氨基-N,N-二甲基丙酰胺,并将混合物在室温下搅拌16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL乙醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤反应物,并用5mL乙醇洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱,用10-60%甲醇/水的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.4g(1.39mmol,52%)3-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)-N,N-二甲基丙酰胺(VIIIbi)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.18(s,1H),8.25(d,1H),8.01(d,1H),7.73(t,1H),7.50(t,1H),7.17(d,1H),4.10(q,1H),2.95(s,3H),2.80(s,3H),2.69(t,2H),2.50(t,2H),1.34(d,3H)。

[0853] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺(化合物105&106)

[0854] 

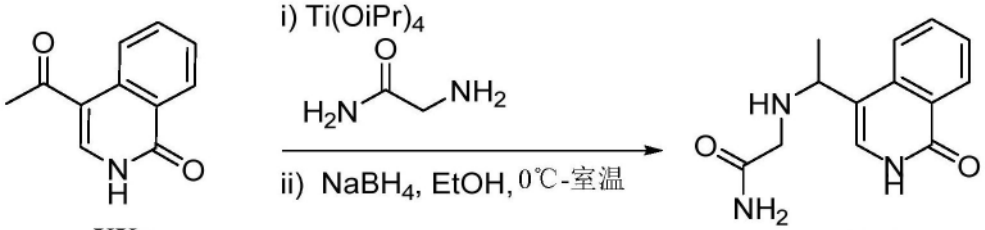
VIIIbi 105, 106

[0855] 由3-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)-N,N-二甲基丙酰胺(VIIIbi)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺。随后通过SFC,柱:Chiralpak IA(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0856] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺:对映异构体I(化合物105)。LCMS:m/z实测值459.3/461.3$[M+H]^+$,5.89min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):11.22(s,1H),9.50(s,1H),8.26(d,1H),7.87(dd,1H),7.77(t,1H),7.61(d,1H),7.54(t,1H),7.45(t,1H),7.35(t,1H),7.23(s,1H),5.84(q,1H),3.44(t,2H),2.69(s,3H),2.39(t,3H),1.93-2.07(m,2H),1.47(d,3H);手性分析SFC:RT=1.29min,柱:Chiralcel OD(150×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0857] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺:对映异构体II(化合物106)。LCMS:m/z实测值459.3/461.3$[M+H]^+$,5.86min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.22(s,1H),9.50(s,1H),8.26(d,1H),7.87(dd,1H),7.77(t,1H),7.61(d,1H),7.54(t,1H),7.45(t,1H),7.35(t,1H),7.23(s,1H),5.84(q,1H),3.44(t,2H),2.69(s,3H),2.39(t,3H),1.93-2.07(m,2H),1.47(d,3H);手性分析SFC:RT=1.84min,柱:Chiralcel OD(150×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

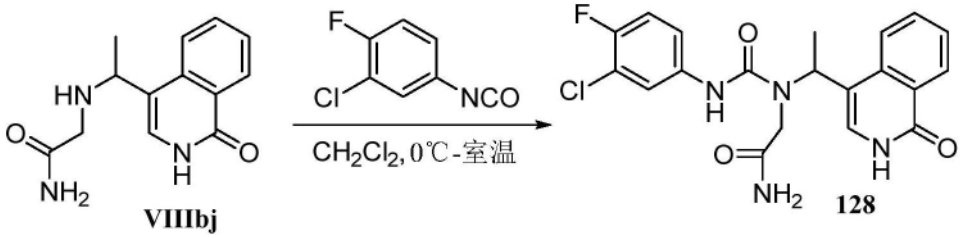
[0858] 2-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙酰胺(VIIIbj)

[0859] 

XXa VIIIbj

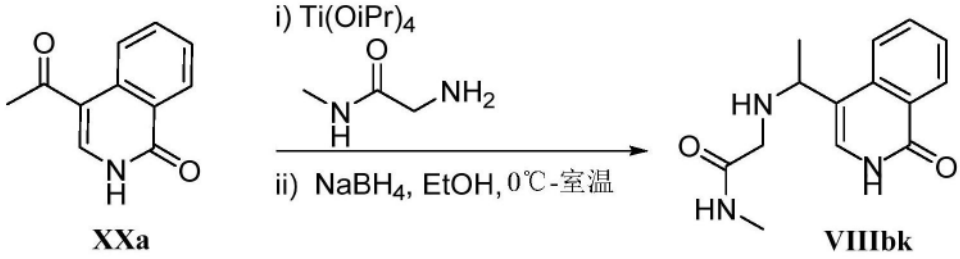
[0860] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL异丙氧基钛(IV)中的溶液加入0.29g(4.0mmol 1.5eq.)2-氨基乙酰胺,并将混合物在室温下搅拌16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL乙醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤反应物,并用5mL乙醇洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过逆相色谱法(Reveleris® C18柱,用10-60%甲醇和水的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.29g(1.1mmol,44%)2-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙酰胺(VIIIbj)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(bs,1H),8.25(d,1H),7.99(d,1H),7.74(t,1H),7.51(t,2H),7.27(s,1H),7.16(d,1H),7.04(s,1H),4.06(q,1H),2.95-3.09(m,2H),1.35(d,3H)。

[0861] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙酰胺(化合物128)

[0862] 

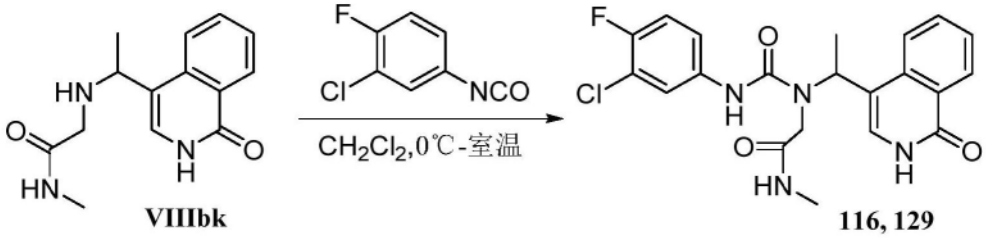
[0863] 由2-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙酰胺(VIIIbj)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙酰胺(化合物128)。LCMS:m/z实测值417.1/419.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(bs,1H),8.76(s,1H),8.23(d,1H),7.79(d,1H),7.65-7.73(m,2H),7.50(t,1H),7.70(s,1H),7.32(t,1H),7.17(s,1H),7.11(d,1H),6.96(s,1H),5.85(d,1H),3.85(d,1H),3.56(d,1H),1.41(d,3H)。

[0864] N-甲基-2-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙酰胺(VIIIbk)

[0865] 

[0866] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL异丙氧基钛(IV)中的溶液加入0.35g(4.0mmol 1.5eq.)2-氨基-N-甲基乙酰胺盐酸盐,并将混合物在室温下搅拌16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL乙醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤反应物,并用5mL乙醇洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱,用10-60%甲醇和水的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.46g(1.4mmol,52%)N-甲基-2-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙酰胺(VIIIbk)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(bs,1H),8.25(d,1H),7.97(d,1H),7.75(t,1H),7.52(t,1H),7.23(d,1H),7.18(s,1H),4.10(q,1H),3.07(t,2H),2.58(d,3H),1.36(d,3H)。

[0867] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺(化合物116&129)

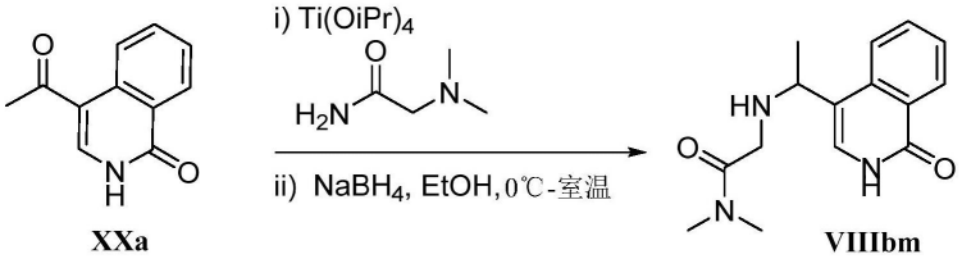
[0868] 

[0869] 由N-甲基-2-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙酰胺(VIIIbk)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺(化合物116)。随后通过SFC,柱:Chiralpak IA(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0870] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺:对映异构体I。LCMS:m/z实测值431.3/433.3[M+H]$^+$,RT=6.29min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(s,1H),8.90(s,1H),8.23(d,1H),7.79(dd,1H),7.73(t,1H),7.59-7.66(d,2H),7.50(t,1H),7.40(t,1H),7.33(t,1H),7.11(s,1H),5.84(q,1H),3.81(d,1H),3.60(d,1H),2.36(d,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=1.66min,柱:Chiralcel OD-3(150×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0871] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺:对映异构体II(化合物129)。LCMS:m/z实测值431.3/433.3[M+H]$^+$,RT=6.29min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(s,1H),8.90(s,1H),8.23(d,1H),7.79(dd,1H),7.73(t,1H),7.59-7.66(d,2H),7.50(t,1H),7.40(t,1H),7.33(t,1H),7.11(s,1H),5.84(q,1H),3.81(d,1H),3.60(d,1H),2.36(d,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=4.03min,柱:Chiralcel OD-3(150×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

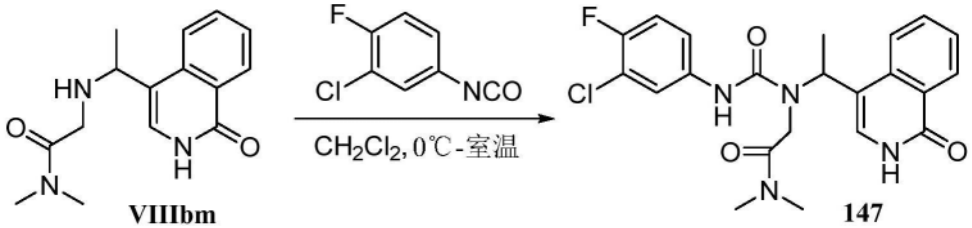
[0872] N,N-二甲基-2-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙氨基)乙酰胺(VIIIbm)

[0873] 

XXa VIIIbm

[0874] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL异丙氧基钛(IV)中的溶液加入0.4g(4.0mmol 1.5eq.)2-氨基-N,N-二甲基乙酰胺,并将混合物在室温下搅拌16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL乙醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤反应物,并用5mL乙醇洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱,用10-60%甲醇和水的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.2g(0.7mmol,27%)N,N-二甲基-2-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙氨基)乙酰胺(VIIIbm)。LCMS:m/z实测值274.5[M+H]$^+$。

[0875] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙酰胺(化合物147)

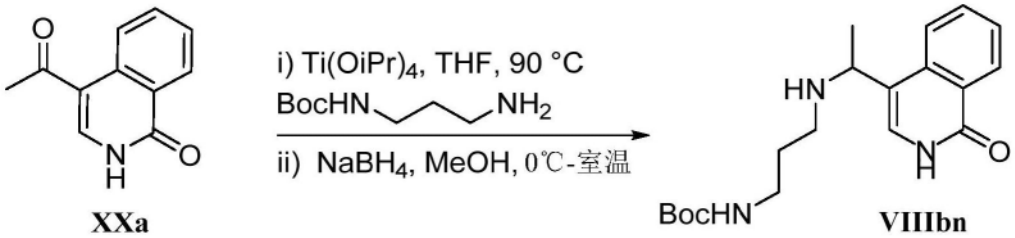
[0876] 

VIIIbm 147

[0877] 由N,N-二甲基-2-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙氨基)乙酰胺(VIIIbm)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙酰胺(化合物147)。LCMS:m/z实测值445.1/447.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.40(s,1H),8.51(s,1H),8.22(d,1H),7.65-7.74(m,3H),7.49(t,1H),7.27-7.35(m,2H),7.16(d,1H),5.86(q,1H),4.13(d,1H),

3.75(d,1H),2.83(s,3H),2.63(s,3H),1.40(d,3H)。

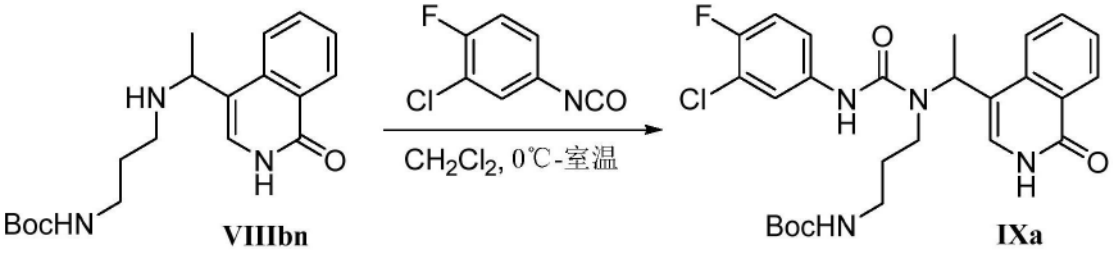
[0878] (3-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(VIIIbn)

[0879] 

XXa VIIIbn

[0880] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在3mL THF中的溶液加入0.42g(2.4mmol 1.5eq.)(3-氨丙基)氨基甲酸叔丁酯,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.39g(1.1mmol,70%)(3-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(VIIIbn)。LCMS:m/z实测值346.4[M+H]$^+$。

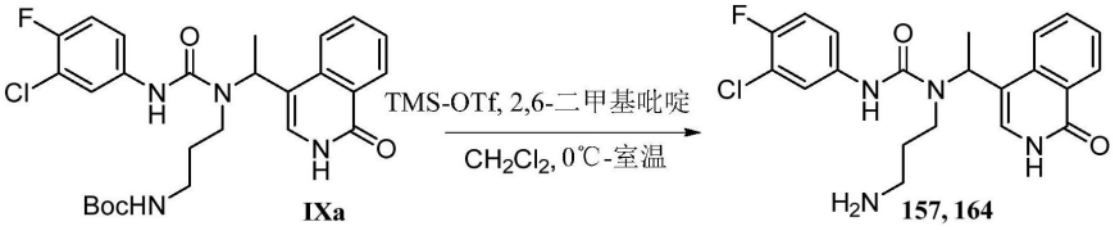
[0881] (3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(IXa)

[0882] 

VIIIbn IXa

[0883] 由(3-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(VIIIbn)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋(3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(IXa)。LCMS:m/z实测值517.1/519.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bd,1H),6.34(bs,1H),8.23(d,1H),7.79-7.83(m,1H),7.66-7.75(m,2H),7.46-7.55(m,2H),7.33(t,1H),7.17(d,1H),6.64(bt,1H),5.80-5.84(m,1H),3.01-3.08(m,2H),2.68-2.75(m,2H),1.45(d,3H),1.29-1.36(m,10H),1.11-1.16(m,1H)。

[0884] 1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物157&164)

[0885] 

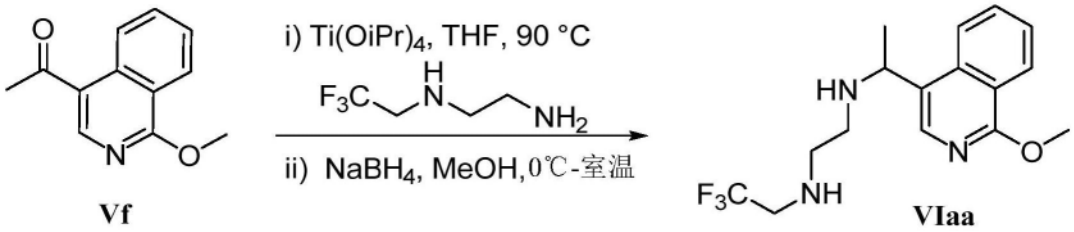
IXa 157, 164

[0886] 在0℃下向0.9g(1.7mmol,1.0eq.)(3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(IXa)在10mL二氯甲烷中的溶液加入2.48mL(20.9mmol,12.0eq.)2,6-二甲基吡啶,随后在约10min内缓慢加入1.9mL(10.5mmol,6.0eq.)甲硅烷基三氟甲基磺酸三甲酯。使混合物升温至室温,并搅拌16小时。将反应物用20mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并用3×30mL 20%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相柱色谱法(Reverlis®C18柱,用10-20%[0.1%甲酸的乙腈溶液]/[0.1%的甲酸的水溶液]的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.35g(0.84mmol,48%)外消旋1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物157)。LCMS:m/z实测值417.4/419.4$[M+H]^+$。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0887] 1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I。LCMS:m/z实测值417.4/419.4$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),8.23(d,1H),7.81-7.83(m,1H),7.72-7.76(m,2H),7.62(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.38-7.42(m,1H),7.28(t,1H),7.20(s,1H),5.85-5.89(m,1H),3.17-3.20(m,2H),2.21-2.26(m,1H),2.08-2.12(m,1H),1.46(d,3H),1.08-1.12(m,1H),0.69-0.76(m,1H);手性分析SFC:RT=1.35min,柱:Chiralcel OZ-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0888] 1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物164)。LCMS:m/z实测值417.4/419.4$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(bs,1H),8.23(d,1H),7.81-7.83(m,1H),7.72-7.76(m,2H),7.62(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.38-7.42(m,1H),7.28(t,1H),7.20(s,1H),5.85-5.89(m,1H),3.17-3.20(m,2H),2.21-2.26(m,1H),2.08-2.12(m,1H),1.46(d,3H),1.08-1.12(m,1H),0.69-0.76(m,1H);手性分析SFC:RT=2.03min,柱:Chiralcel OZ-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0889] N^1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺(VIaa)

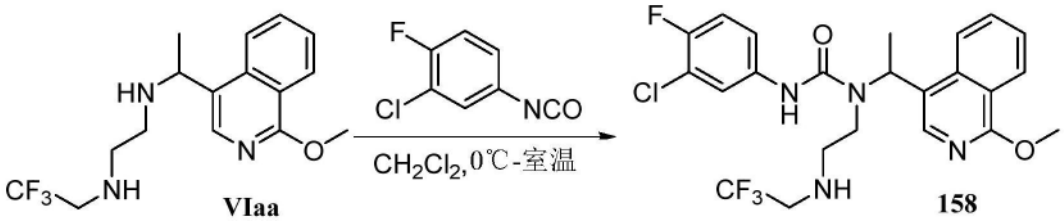
[0890] 

Vf VIaa

[0891] 在氮气气氛中向2.0g(10.0mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在20mL THF中的溶液加入1.1g(7.5mmol 1.5eq.)N^1-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺,随后加入20mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用10mL甲醇稀释,并加入0.76g(20.0mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用25mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×50mL乙酸乙酯萃取两相混合物。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用30-45%的乙酸乙

酯/己烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.0g(3.1mmol,30%)N^1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺(VIaa)。LCMS:m/z实测值328.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.32(d,1H),8.21(d,1H),8.07(s,1H),7.73-7.79(m,1H),7.58-7.64(m,1H),4.28-4.35(m,1H),4.04(s,3H),3.11-3.21(m,2H),2.61-2.69(m,3H),2.43-2.54(m,2H),2.33(bs,1H),1.41(d,3H)。

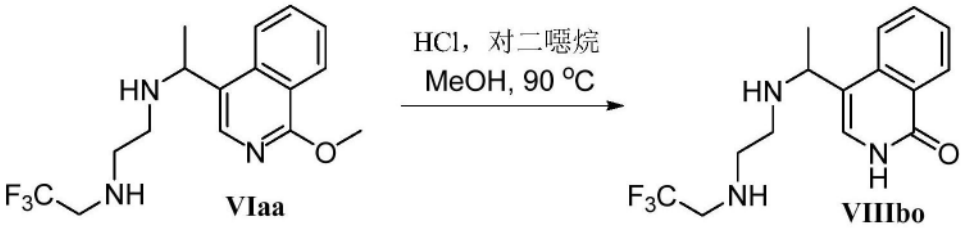
[0892] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲(化合物158)

[0893] 

[0894] 由N^1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺(VIaa)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲(化合物158)。

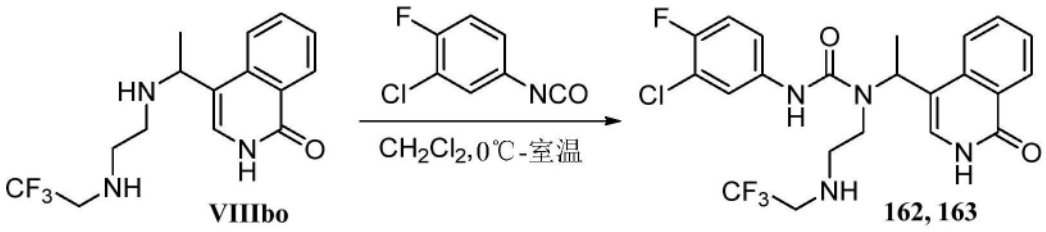
[0895] LCMS:m/z实测值499.1/501.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.50(bs,1H),8.23(d,1H),8.15(s,1H),7.92(d,1H),7.74-7.83(m,2H),7.62-7.66(m,1H),7.38-7.43(m,1H),7.33(t,1H),6.07-6.11(m,1H),4.08(s,3H),3.10-3.14(m,2H),2.76-2.93(m,2H),2.67-2.73(m,1H),2.08-2.14(m,1H),1.90-1.98(m,1H),1.60(d,3H)。

[0896] 4-(1-((2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbo)

[0897] 

[0898] 向密封管中0.5g(1.52mmol,1.0eq.)N^1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)乙烷-1,2-二胺(VIaa)在2mL甲醇中的溶液加入5mL 4M的HCl的对二噁烷溶液,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL正戊烷一起研制,并将所得固体在高真空下干燥。将残余物重新溶解在5mL甲醇中,并加入2.5g Amberlyst A-21碱性树脂。将混合物在室温下搅拌2小时,过滤,并将树脂用2×5mL甲醇洗涤。将滤液在真空下浓缩,并将残余物在高真空下干燥,以提供0.5g 4-(1-((2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbo)。LCMS:m/z实测值314.4$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),8.25-8.28(m,1H),7.96-7.99(m,1H),7.72-7.79(m,1H),7.54(t,1H),7.45(bs,1H),4.51-4.57(m,1H),3.17-3.27(m,4H),2.72-2.87(m,4H),1.52(d,3H)。

[0899] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲(化合物162&163)

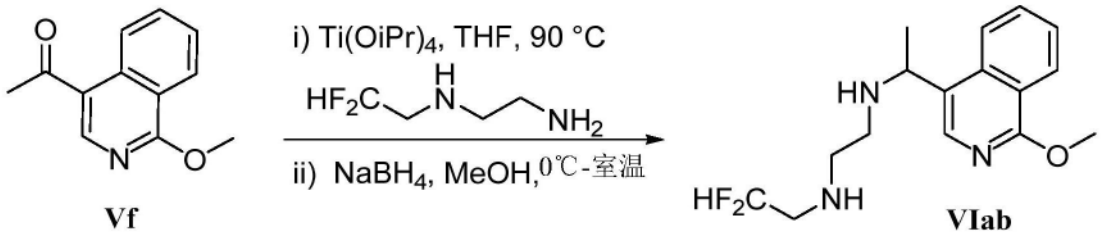
[0900] 

[0901] 由4-(1-((2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbo)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0902] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲:对映异构体I(化合物162)。LCMS:m/z实测值485.3/487.4[M+H]$^+$,RT=6.68min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bs,1H),9.51(s,1H),8.23-8.25(m,1H),7.71-7.78(m,2H),7.63-7.65(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.36-7.41(m,1H),7.32(t,1H),7.19-7.21(m,1H),5.80-5.83(m,1H),3.12-3.16(m,2H),2.83-3.01(m,2H),2.76-2.81(m,1H),2.30-2.36(m,1H),2.04-2.09(m,1H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=2.72min,柱:ChiralpakIG-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0903] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲:对映异构体II(化合物163)。LCMS:m/z实测值485.3/487.4[M+H]$^+$,RT=6.68min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bs,1H),9.51(s,1H),8.23-8.25(m,1H),7.71-7.78(m,2H),7.63-7.65(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.36-7.41(m,1H),7.32(t,1H),7.19-7.21(m,1H),5.80-5.83(m,1H),3.12-3.16(m,2H),2.83-3.01(m,2H),2.76-2.81(m,1H),2.30-2.36(m,1H),2.04-2.09(m,1H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=4.05min,柱:ChiralpakIG-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

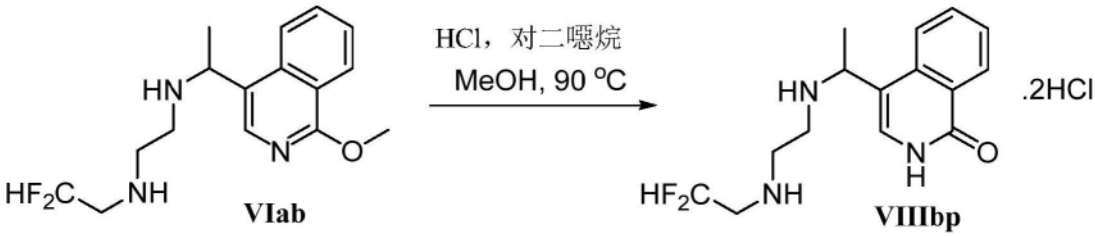
[0904] N^1-(2,2-二氟乙基)-N^2-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙烷-1,2-二胺(VIab)

[0905] 

[0906] 在氮气气氛中向1.5g(7.5mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vf)在15mL THF中的溶液加入0.9g(7.5mmol 1.5eq.)N^1-(2,2-二氟乙基)乙烷-1,2-二胺,随后加入15mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用10mL甲醇稀释,并加入0.57g(14.9mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用25mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×50mL乙酸乙酯萃取两相混合物。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-3%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.45g(1.51mmol,20%)N^1-(2,2-二氟乙基)-N^2-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙烷-1,2-二胺(VIab)。LCMS:m/z实测值310.3[M+H]$^+$

;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.31(d,1H),8.21(d,1H),8.07(s,1H),7.74-7.79(m,1H),7.59-7.63(m,1H),5.95(m,1H),4.31-4.37(m,1H),4.05(s,3H),2.77-2.87(m,2H),2.44-2.65(m,4H),2.34(bs,2H),1.41(d,3H)。

[0907] 4-(1-((2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮二盐酸盐(VIIIbp)

[0908] 

[0909] 向密封管中0.45g(1.45mmol,1.0eq.)N^1-(2,2-二氟乙基)-N^2-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)乙烷-1,2-二胺(VIab)在5mL甲醇中的溶液加入5mL 4M的HCl的对二噁烷溶液,并将混合物在90℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL正戊烷一起研制,并将所得固体在高真空下干燥,以提供0.45g 4-(1-((2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮二盐酸盐(VIIIbp)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.67(bd,1H),9.85(bs,2H),8.30(d,1H),7.97(d,1H),7.79-7.84(m,1H),7.71(d,1H),7.55-7.61(m,1H),6.44(m,1H),4.93-4.98(m,1H),3.59-3.61(m,1H),3.37-3.46(m,4H),3.21-3.30(m,1H),1.67(d,3H)。

[0910] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物198&199)

[0911]

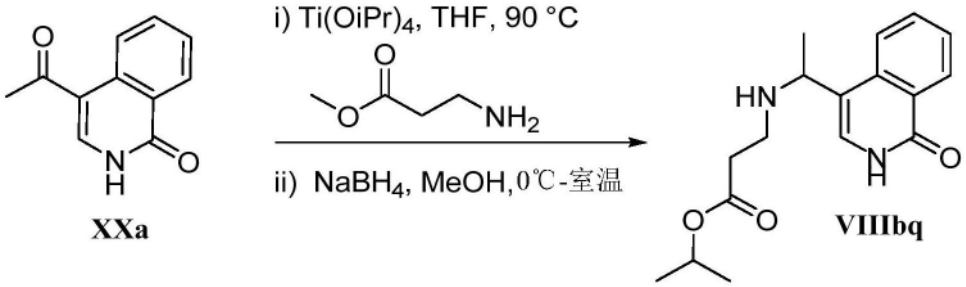
[0912] 由4-(1-((2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮二盐酸盐(VIIIbp)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,85%CO_2:MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[0913] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物198)。LCMS:m/z实测值467.3/469.3[M+H]$^+$,RT=7.06min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.41(d,1H),10.04(bs,1H),8.25(d,1H),7.72-7.78(m,2H),7.64(d,1H),7.49-7.53(m,1H),7.31-7.38(m,2H),7.19(d,1H),5.62-5.90(m,2H),3.12-3.15(m,2H),2.61-2.67(m,2H),2.32-4.40(m,1H),1.92-1.98(m,1H),1.44(d,3H);手性分析SFC:RT=4.13min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm),5μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0914] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物199)。LCMS:m/z实测值467.3/469.3[M+H]$^+$,

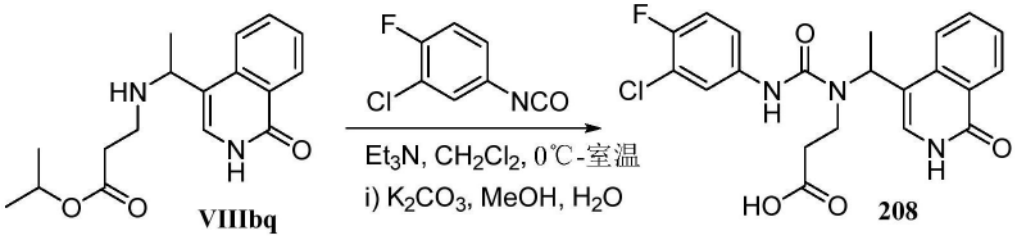
RT＝7.06min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.41(d,1H),10.04(bs,1H),8.25(d,1H),7.72-7.78(m,2H),7.64(d,1H),7.49-7.53(m,1H),7.31-7.38(m,2H),7.19(d,1H),5.62-5.90(m,2H),3.12-3.15(m,2H),2.61-2.67(m,2H),2.32-4.40(m,1H),1.92-1.98(m,1H),1.44(d,3H);手性分析SFC:RT＝5.74min,柱:Chiralcel OD-H(250×4.6mm),5μ,75% CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0915] 3-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙酸异丙酯(VIIIbq)

[0916] 

[0917] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.54g(5.3mmol,2.0eq.)3-氨基丙酸甲酯,随后5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.20g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用5mL乙酸乙酯洗涤该垫。用2×30mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,并将残余物与15mL正戊烷一起研制,以提供0.48g(1.58mmol,59%)3-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙酸异丙酯(VIIIbq)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)9.89(bs,1H),8.46-8.49(m,1H),7.90(d,1H),7.69-7.73(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.31(s,1H),4.99-5.05(m,1H),4.11-4.18(m,1H),2.81-2.89(m,2H),2.45-2.49(m,2H),1.61(bs,1H),1.43(d,3H),1.23(d,6H)。

[0918] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸(化合物208)

[0919] 

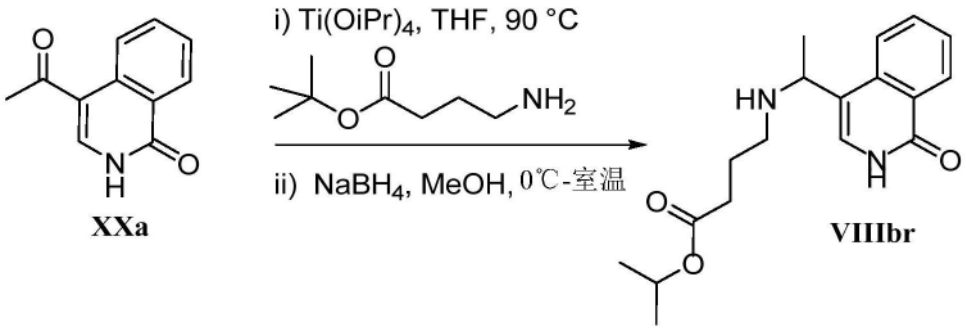
[0920] 在0℃下在氮气气氛中向0.48g(1.58mmol,1.0eq.)3-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙酸异丙酯(VIIIbq)在5mL二氯甲烷中的搅拌溶液加入1.0mL(4.76mmol,3.0eq.)三乙胺,随后加入0.28mL(1.58mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。将混合物用20mL冰冷的水稀释,并用2×30mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物重新溶解在6mL 5:1v/v的甲醇:水中并加入0.4g碳酸钾。在真空下除去溶剂,并将残余物用10mL水稀释,并用20mL 10%的甲醇的亚甲基氯溶液洗涤。用2M的HCl水溶液将水性层酸化至pH～4并通过过滤收集沉淀的固体,用5mL二乙醚洗涤,并在真空下干燥,以提供

0.40g(0.92mmol,58%)外消旋3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸。随后通过SFC,柱:(R,R)Whelk-01(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0921] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸:对映异构体I。LCMS:m/z实测值432.4/434.4[M+H]$^+$,7.27min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.20(bs,1H),11.39(bs,1H),9.72(bs,1H),8.23-8.44(m,1H),7.83-7.85(m,1H),7.72-7.76(m,1H),7.65(d,1H),7.49-7.54(m,2H),7.31(t,1H),7.23(d,1H),5.83-5.86(m,1H),3.23-3.31(m,2H),1.89-1.96(m,1H),1.69-1.77(m,1H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=7.57min,柱:(R,R)Whelk-01(150×4.6mm),5μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0922] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸:对映异构体II(化合物208)LCMS:m/z实测值432.4/434.4[M+H]$^+$,7.27min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.20(bs,1H),11.39(bs,1H),9.72(bs,1H),8.23-8.44(m,1H),7.83-7.85(m,1H),7.72-7.76(m,1H),7.65(d,1H),7.49-7.54(m,2H),7.31(t,1H),7.23(d,1H),5.83-5.86(m,1H),3.23-3.31(m,2H),1.89-1.96(m,1H),1.69-1.77(m,1H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=10.50min,柱:(R,R)Whelk-01(150×4.6mm),5μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

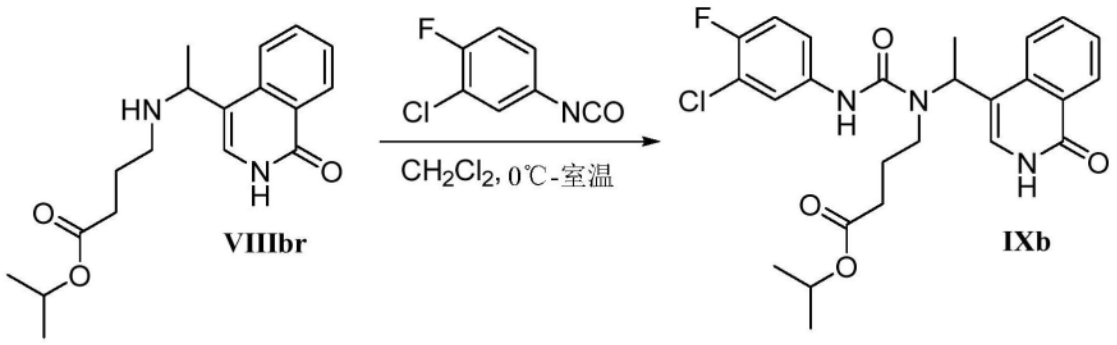
[0923] 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸异丙酯(VIIIbr)

[0924] 

XXa VIIIbr

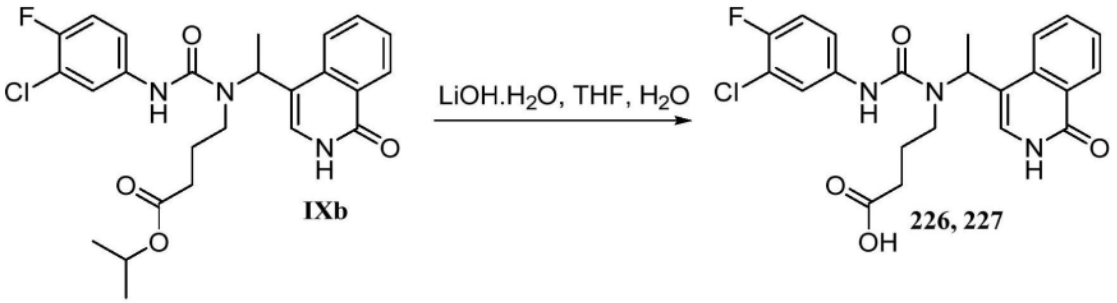
[0925] 在氮气气氛中向0.7g(3.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在7mL THF中的溶液加入1.2g(7.5mmol,2.0eq.)4-氨基丁酸叔丁酯,随后加入7mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.28g(7.5mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用5mL乙酸乙酯洗涤该垫。用2×30mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-6%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.28g(0.63mmol,17%)4-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丁酸异丙酯(VIIIbr)。LCMS:m/z实测值317.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)11.26(bs,1H),8.25(d,1H),7.98(d,1H),7.71-7.76(m,1H),7.47-7.53(m,1H),7.25(bs,1H),4.80-4.87(m,1H),4.18-4.24(m,1H),2.42-2.64(m,3H),2.26-2.32(m,2H),1.65-1.73(m,2H),1.39(d,3H),1.12(d,6H)。

[0926] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸(IXb)

[0927] 

[0928] 在0℃下在氮气气氛中向0.17g(0.53mmol,1.0eq.)4-((1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)丁酸异丙酯(VIIIbr)在2mL二氯甲烷中的搅拌溶液加入0.05mL(0.45mmol,0.8eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。将混合物用20mL冰冷的水稀释,并用2×30mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-3%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.15g(0.30mmol,57%)4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸异丙酯(IXb)。LCMS:m/z实测值488.34$[M+H]^+$。

[0929] 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸(化合物226&227)

[0930] 

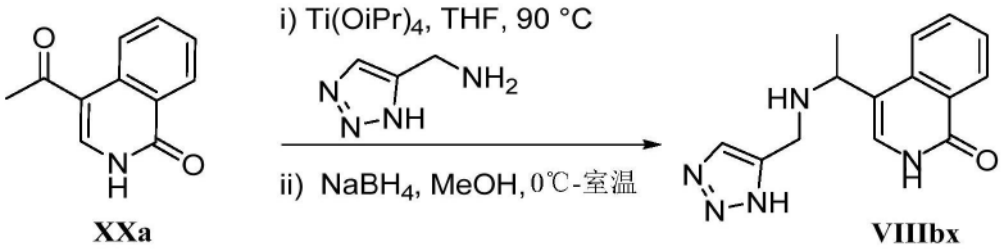
[0931] 向0.11g(0.22mmol,1.0eq.)4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸异丙酯(IXb)在1mL THF中的搅拌溶液加入0.09g(2.25mmol,10.0eq.)氢氧化锂一水化物在1mL水中的溶液,并将混合物在室温下搅拌16小时。用5mL水稀释混合物并用20mL二乙醚洗涤。用2M的HCl水溶液将水相酸化至pH~3,并通过过滤收集沉淀的固体,用5mL二乙醚洗涤,并在真空下干燥,以提供0.09g(0.20mmol,91%)外消旋4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0932] 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸:对映异构体I(化合物226)LCMS:m/z实测值446.3/448.3$[M+H]^+$,5.81min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.41(bs,1H),11.39(bd,1H),8.85(bs,1H),8.23(d,1H),7.92-7.94(m,1H),7.68-7.76(m,2H),7.58-7.63(m,1H),7.47-7.51(m,1H),7.33(t,1H),7.19(d,1H),5.85-5.89(m,1H),2.98-3.04(m,2H),1.96-2.03(m,2H),1.44(d,3H),1.32-1.41(m,1H),0.91-1.01(m,1H);手性分析SFC:RT=2.40min,柱:Chiralcel OD-3(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0933] 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸:对

映异构体II(化合物227)LCMS:m/z实测值446.3/448.3[M+H]$^+$,5.81min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.41(bs,1H),11.39(bd,1H),8.85(bs,1H),8.23(d,1H),7.92-7.94(m,1H),7.68-7.76(m,2H),7.58-7.63(m,1H),7.47-7.51(m,1H),7.33(t,1H),7.19(d,1H),5.85-5.89(m,1H),2.98-3.04(m,2H),1.96-2.03(m,2H),1.44(d,3H),1.32-1.41(m,1H),0.91-1.01(m,1H);手性分析SFC:RT=3.64min,柱:Chiralcel OD-3(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

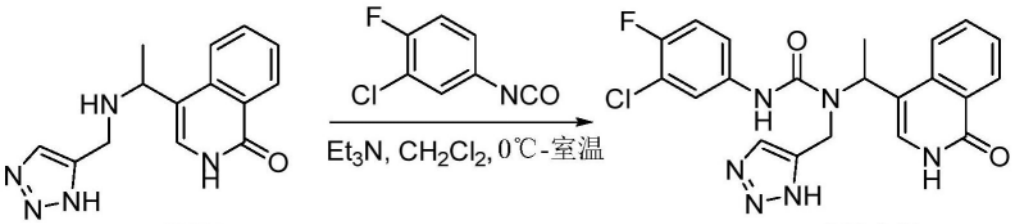
[0934] 4-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbx)

[0935] 

XXa VIIIbx

[0936] 在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.4g(4.0mmol,1.5eq.)(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲胺,随后加入5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.2g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用50mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×100mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.5g粗的4-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbx)。LCMS:m/z实测值270.1[M+H]$^+$。

[0937] 1-((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物266&267)

[0938] 

VIIIbx 266, 267

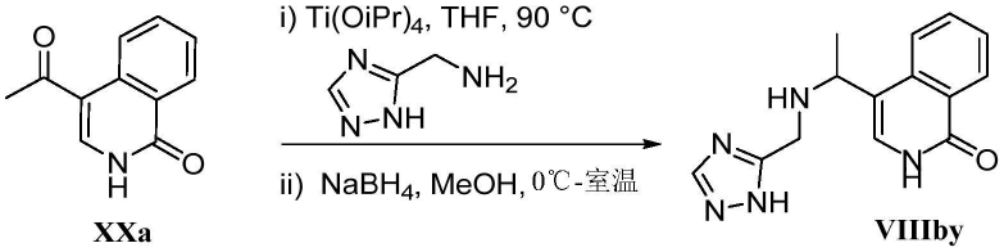
[0939] 由4-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbx)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,85%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0940] 1-((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物266)。LCMS:m/z实测值441.1/443.1[M+H]$^+$,RT=8.11min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.38(bs,1H),9.27(bs,1H),8.18(d,2H),7.82-7.84(m,1H),7.60-7.67(m,2H),7.42-7.47(m,2H),7.33(t,1H),7.25(d,1H),6.88(s,1H),5.88-5.91(m,1H),4.39(d,1H),4.32(d,1H),1.46(d,3H);手性分析SFC:RT=2.13min,柱:Chiralcel-OD-3(250×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0941] 1-((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异

喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物267)。LCMS:m/z实测值441.1/443.1[M+H]$^+$,RT=8.14min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.38(bs,1H),9.27(bs,1H),8.18(d,2H),7.82-7.84(m,1H),7.60-7.67(m,2H),7.42-7.47(m,2H),7.33(t,1H),7.25(d,1H),6.88(s,1H),5.88-5.91(m,1H),4.39(d,1H),4.32(d,1H),1.46(d,3H);手性分析SFC:RT=2.86min,柱:Chiralcel-OD-3(250×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

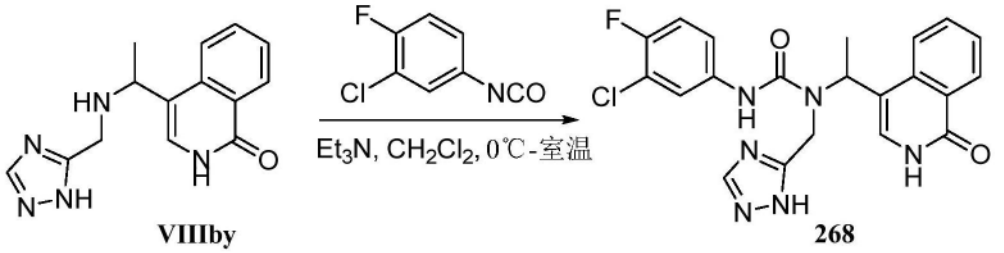
[0942] 4-(1-(((1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIby)

[0943] 

XXa VIIIby

[0944] 在氮气气氛中向0.45g(2.4mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在5mL THF中的溶液加入0.47g(4.0mmol,1.5eq.)(1H-1,2,4-三唑-5-基)甲胺,随后加入5mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.33g(8.7mmol,3.6eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用50mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×100mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(C-18,用10-60%的乙腈的水溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.12g(0.44mmol,19%)4-(1-(((1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIby)。LCMS:m/z实测值270.2[M+H]$^+$。

[0945] 1-((1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物268)

[0946] 

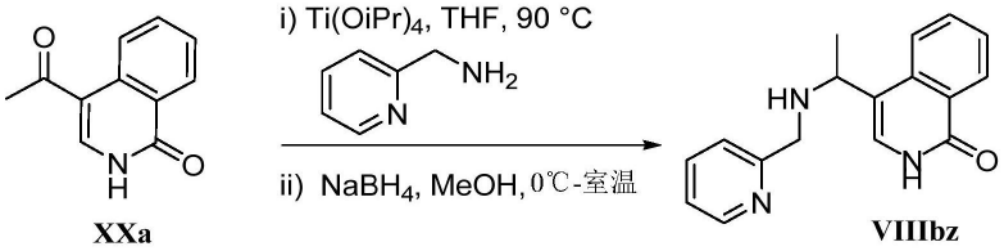
VIIIby 268

[0947] 由4-(1-(((1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIby)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-((1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:(R,R)Whelk-01(30×250mm)5μ,80%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0948] 1-((1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I。LCMS:m/z实测值441.1/443.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.60(bs,1H),11.34(bs,1H),9.23(bs,1H),8.12-8.17(m,2H),7.81-7.83(m,1H),7.60-7.64(m,1H),7.53-7.55(m,1H),7.40-7.44(m,2H),7.33(t,1H),7.18(s,1H),5.85-5.88(m,1H),4.43(d,1H),4.27(d,1H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=5.53min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0949] 1-((1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物268)。LCMS:m/z实测值441.1/443.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.60(bs,1H),11.34(bs,1H),9.23(bs,1H),8.12-8.17(m,2H),7.81-7.83(m,1H),7.60-7.64(m,1H),7.53-7.55(m,1H),7.40-7.44(m,2H),7.33(t,1H),7.18(s,1H),5.85-5.88(m,1H),4.43(d,1H),4.27(d,1H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=10.00min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

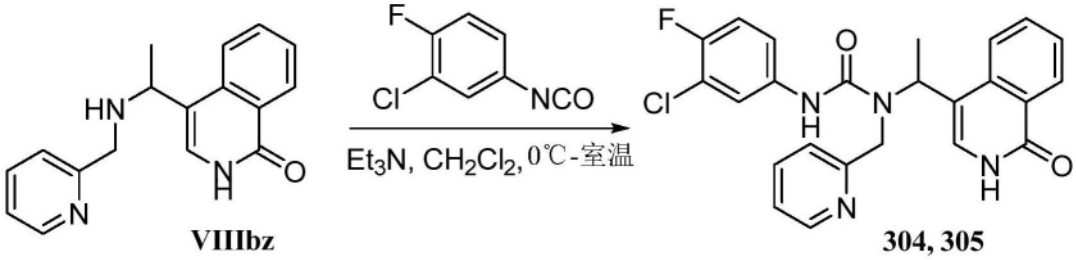
[0950] 4-(1-((吡啶-2-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbz)

[0951] 

XXa VIIIbz

[0952] 在氮气气氛中向0.2g(1.1mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在2mL THF中的溶液加入0.23g(2.1mmol,2.0eq.)吡啶-2-基甲胺,随后加入2mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×100mL10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL二乙醚,随后与10mL正戊烷一起研制,以提供0.2g(0.71mmol,66%)4-(1-((吡啶-2-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbz)。LCMS:m/z实测值280.2[M+H]$^+$。

[0953] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲(化合物304&305)

[0954] 

VIIIbz 304, 305

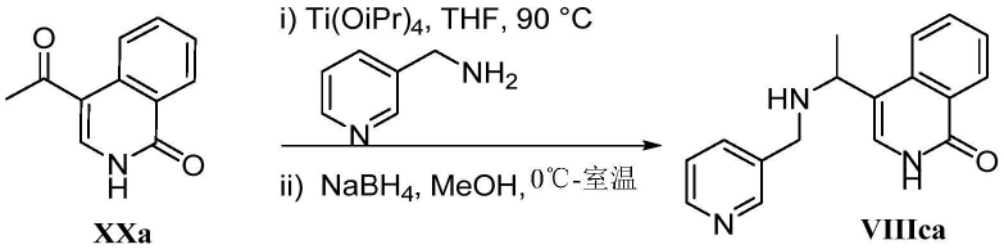
[0955] 由4-(1-((吡啶-2-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIbz)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0956] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲:对映异构体I(化合物304)。LCMS:m/z实测值451.2/453.1[M+H]$^+$,RT=3.50min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.30(bs,1H),9.78(bs,1H),8.25-8.28(m,1H),8.03-8.06(m,1H),7.82-7.85(m,1H),7.54-7.59(m,1H),7.48(d,1H),7.28-7.42(m,4H),7.21(s,1H),6.95-6.99(m,1H),6.65(d,1H),5.85-5.90(m,1H),4.50(d,1H),4.38(d,1H),1.50(d,3H);

手性分析SFC:RT＝4.90min,柱:Chiralcel-OZ-3(250×4.6mm),3μ,70％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

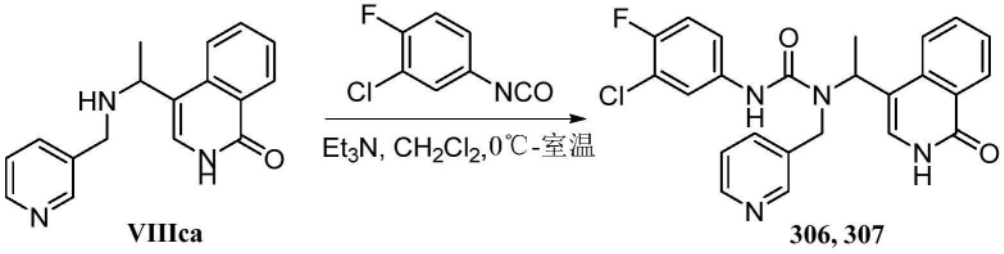
[0957] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲:对映异构体II(化合物305)。LCMS:m/z实测值451.2/453.1[M+H]$^+$,RT＝3.50min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.30(bs,1H),9.78(bs,1H),8.25-8.28(m,1H),8.03-8.06(m,1H),7.82-7.85(m,1H),7.54-7.59(m,1H),7.48(d,1H),7.28-7.42(m,4H),7.21(s,1H),6.95-6.99(m,1H),6.65(d,1H),5.85-5.90(m,1H),4.50(d,1H),4.38(d,1H),1.50(d,3H);手性分析SFC:RT＝9.21min,柱:Chiralcel-OZ-3(250×4.6mm),3μ,70％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0958] 4-(1-((吡啶-3-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIca)

[0959] 

[0960] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在10mL THF中的溶液加入0.35g(3.2mmol,2.0eq.)吡啶-3-基甲胺,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.18g(4.8mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×50mL10％的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL二乙醚,随后与10mL正戊烷一起研制,以提供0.15g(0.53mmol,34％)4-(1-((吡啶-3-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIca)。LCMS:m/z实测值280.1[M+H]$^+$。

[0961] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲(化合物306&307)

[0962] 

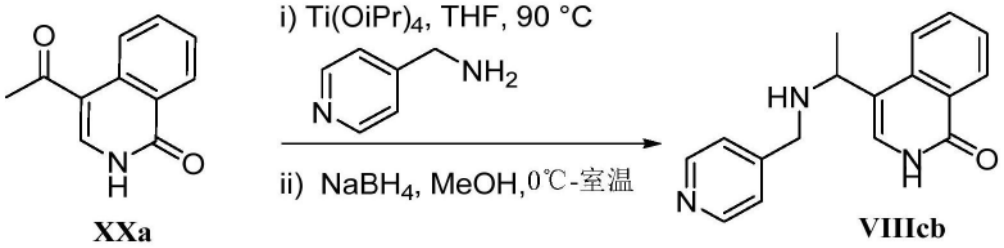
[0963] 由4-(1-((吡啶-3-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIca)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,70％CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0964] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲:对映异构体I(化合物306)。LCMS:m/z实测值451.1/453.2[M+H]$^+$,RT＝3.22min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(bs,1H),8.76(bs,1H),8.04-8.10(m,3H),7.82-7.84

(m,1H),7.65-7.69(m,2H),7.45-7.50(m,1H),7.39-7.44(m,1H),7.32(t,1H),7.17-7.21(m,2H),6.86-6.90(m,1H),5.92-5.96(m,1H),4.54(d,1H),4.34(d,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.39min,柱:Chiralpak-IG-3(250×4.6mm),3μ,70％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

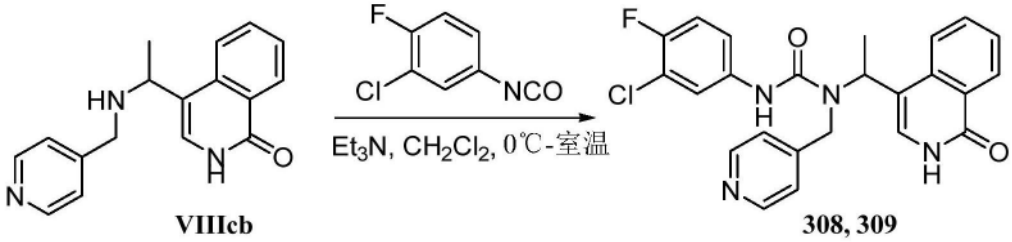
[0965] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲:对映异构体II(化合物307)。LCMS:m/z实测值451.1/453.2$[M+H]^+$,RT＝3.22min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(bs,1H),8.76(bs,1H),8.04-8.10(m,3H),7.82-7.84(m,1H),7.65-7.69(m,2H),7.45-7.50(m,1H),7.39-7.44(m,1H),7.32(t,1H),7.17-7.21(m,2H),6.86-6.90(m,1H),5.92-5.96(m,1H),4.54(d,1H),4.34(d,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.91min,柱:Chiralpak-IG-3(250×4.6mm),3μ,70％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[0966] 4-(1-((吡啶-4-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcb)

[0967] 

[0968] 在氮气气氛中向0.6g(3.2mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在10mL THF中的溶液加入0.7g(6.4mmol,2.0eq.)吡啶-4-基甲胺,随后加入6mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.36g(9.6mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×60mL 10％的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用60mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(SiO_2,用0-6％的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.2g(0.72mmol,34％)4-(1-((吡啶-4-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcb)。LCMS:m/z实测值280.1$[M+H]^+$。

[0969] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲(化合物308&309)

[0970] 

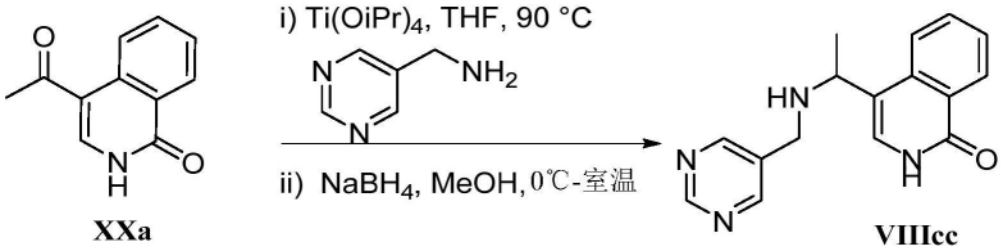
[0971] 由4-(1-((吡啶-4-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcb)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,70％CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[0972] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲

基)脲:对映异构体I(化合物308)。LCMS:m/z实测值451.1/453.2[M+H]$^+$,RT=3.22min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.27(bs,1H),8.70(bs,1H),8.06-8.11(m,3H),7.79-7.82(m,1H),7.70-7.73(m,2H),7.42-7.47(m,2H),7.31(t,1H),7.14(d,1H),6.84(d,2H),5.96-6.00(m,1H),4.51(d,1H),4.35(d,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=2.11min,柱:Chiralpak-IG-3(250×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

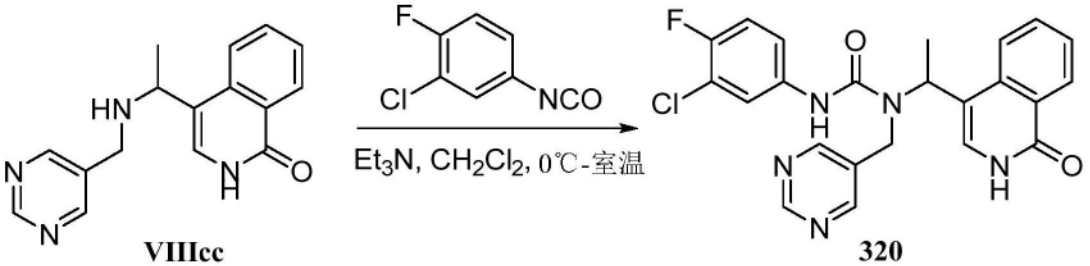
[0973] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲:对映异构体II(化合物309)。LCMS:m/z实测值451.1/453.2[M+H]$^+$,RT=3.22min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.27(bs,1H),8.70(bs,1H),8.06-8.11(m,3H),7.79-7.82(m,1H),7.70-7.73(m,2H),7.42-7.47(m,2H),7.31(t,1H),7.14(d,1H),6.84(d,2H),5.96-6.00(m,1H),4.51(d,1H),4.35(d,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=4.94min,柱:Chiralpak-IG-3(250×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0974] 4-(1-((嘧啶-5-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcc)

[0975] 

[0976] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在10mL THF中的溶液加入0.35g(3.2mmol,2.0eq.)嘧啶-5-基甲胺,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.18g(4.8mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×50mL10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(SiO_2,用0-6%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.06g(0.21mmol,13%)4-(1-((嘧啶-5-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcc)。LCMS:m/z实测值281.1[M+H]$^+$。

[0977] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲(化合物320)

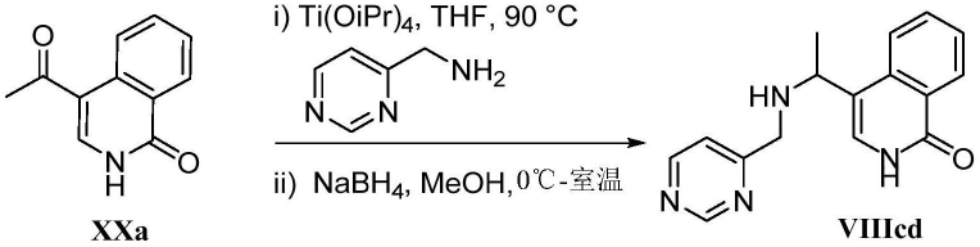
[0978] 

[0979] 由4-(1-((嘧啶-5-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcc)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[0980] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲:对映异构体I(化合物320)。LCMS:m/z实测值452.2/454.1[M+H]$^+$,RT=3.66min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(bs,1H),8.89(bs,1H),8.63(s,1H),8.18(s,2H),8.03(d,1H),7.82-7.86(m,1H),7.66-7.70(m,1H),7.58-7.62(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.36-7.42(m,1H),7.32(t,1H),7.22(s,1H),5.87-5.90(m,1H),4.62(d,1H),4.28(d,1H),1.56(d,3H);手性分析SFC:RT=1.16min,柱:Chiralpak-IG-3(250×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0981] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲:对映异构体II。LCMS:m/z实测值452.2/454.1[M+H]$^+$,RT=3.67min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(bs,1H),8.89(bs,1H),8.63(s,1H),8.18(s,2H),8.03(d,1H),7.82-7.86(m,1H),7.66-7.70(m,1H),7.58-7.62(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.36-7.42(m,1H),7.32(t,1H),7.22(s,1H),5.87-5.90(m,1H),4.62(d,1H),4.28(d,1H),1.56(d,3H);手性分析SFC:RT=2.60min,柱:Chiralpak-IG-3(250×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

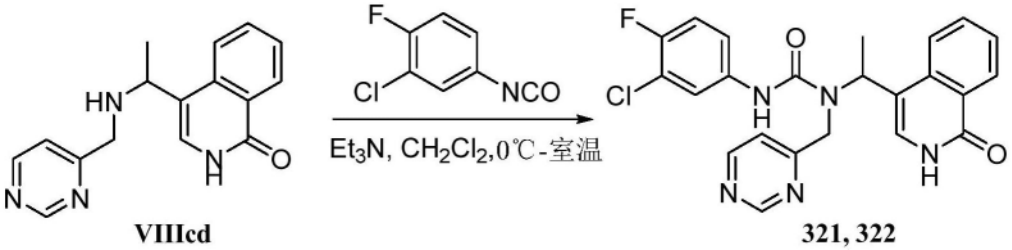
[0982] 4-(1-((嘧啶-4-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcd)

[0983] 

XXa VIIIcd

[0984] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在10mL THF中的溶液加入0.31g(2.7mmol,1.7eq.)嘧啶-4-基甲胺,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用3mL甲醇稀释,并加入0.12g(4.8mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×50mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(SiO_2,用0-6%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.2g(0.71mmol,44%)4-(1-((嘧啶-4-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcd)。LCMS:m/z实测值281.1[M+H]$^+$。

[0985] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲(化合物321&322)

[0986] 

VIIIcd 321, 322

[0987] 由4-(1-((嘧啶-4-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcd)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异

喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0988] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲:对映异构体I(化合物321)。LCMS:m/z实测值452.2/454.2[M+H]$^+$,RT=4.01min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(bs,1H),8.94(bs,1H),8.76(d,1H),8.24(d,1H),8.05(d,1H),7.80-7.83(m,1H),7.62-7.70(m,2H),7.40-7.48(m,2H),7.32(t,1H),7.17(s,1H),6.86(d,1H),5.93-5.97(m,1H),4.59(d,1H),4.38(d,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=4.21min,柱:Chiralpak-IC-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

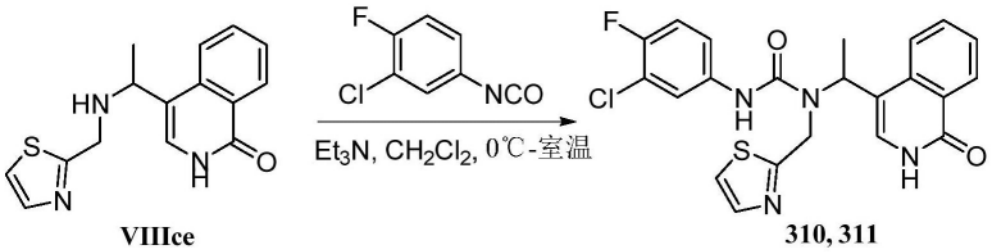
[0989] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲:对映异构体II(化合物322)。LCMS:m/z实测值452.2/454.2[M+H]$^+$,RT=4.01min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(bs,1H),8.94(bs,1H),8.76(d,1H),8.24(d,1H),8.05(d,1H),7.80-7.83(m,1H),7.62-7.70(m,2H),7.40-7.48(m,2H),7.32(t,1H),7.17(s,1H),6.86(d,1H),5.93-5.97(m,1H),4.59(d,1H),4.38(d,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=6.78min,柱:Chiralpak-IC-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0990] 4-(1-((噻唑-2-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIce)

[0991]

[0992] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在10mL THF中的溶液加入0.3g(2.4mmol,2.0eq.)噻唑-2-基甲胺,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用3mL甲醇稀释,并加入0.12g(4.8mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用3×50mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL二乙醚,随后与10mL正戊烷一起研制,以提供0.3g 4-(1-((噻唑-2-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIce)。LCMS:m/z实测值286.0[M+H]$^+$。

[0993] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲(化合物310&311)

[0994] 

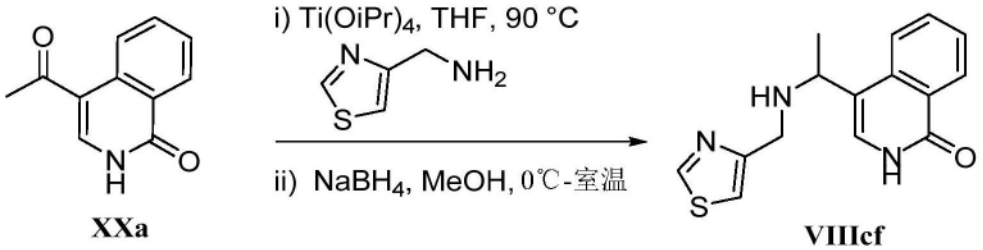
[0995] 由4-(1-((噻唑-2-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIce)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5

μ,75%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[0996] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲:对映异构体I(化合物310)。LCMS:m/z实测值457.1/459.1[M+H]$^+$,RT=4.50min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.36(bs,1H),9.11(bs,1H),8.12-8.15(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.59-7.66(m,2H),7.40-7.48(m,3H),7.32-7.37(m,2H),7.26(s,1H),5.88-5.92(m,1H),4.64-4.74(m,2H),1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=2.92min,柱:Chiralcel-OD-3(250×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

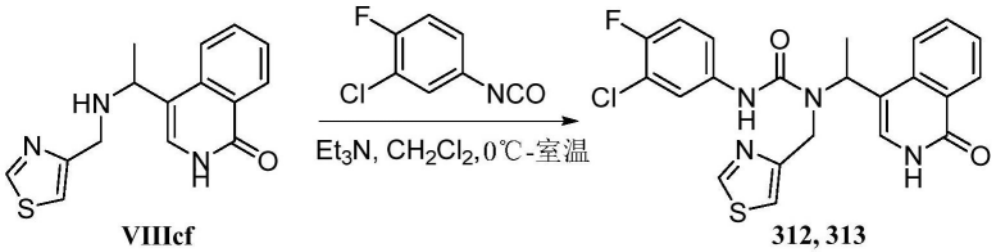
[0997] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲:对映异构体II(化合物311)。LCMS:m/z实测值457.1/459.1[M+H]$^+$,RT=4.50min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.36(bs,1H),9.11(bs,1H),8.12-8.15(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.59-7.66(m,2H),7.40-7.48(m,3H),7.32-7.37(m,2H),7.26(s,1H),5.88-5.92(m,1H),4.64-4.74(m,2H),1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=3.66min,柱:Chiralcel-OD-3(250×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[0998] 4-(1-((噻唑-4-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcf)

[0999] 

[1000] 在氮气气氛中向0.3g(1.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在10mL THF中的溶液加入0.3g(2.4mmol,2.0eq.)噻唑-4-基甲胺,随后加入3mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用3mL甲醇稀释,并加入0.12g(4.8mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用3×50mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL二乙醚,随后与10mL正戊烷一起研制,以提供0.3g 4-(1-((噻唑-4-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcf)。LCMS:m/z实测值286.0[M+H]$^+$。

[1001] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲(化合物312&313)

[1002] 

[1003] 由4-(1-((噻唑-4-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcf)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralcel OD-H(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[1004] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲:对映异构体I(化合物312)。LCMS:m/z实测值457.1/459.1[M+H]$^+$,RT=4.56min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.36(bs,1H),9.17(bs,1H),8.81(d,1H),8.10-8.13(m,1H),7.82-7.85(m,1H),7.59-7.63(m,1H),7.52(d,1H),7.38-7.45(m,2H),7.32(t,1H),7.21(s,1H),6.82(d,1H),5.85-5.90(m,1H),4.43-4.53(m,2H),1.47(d,3H);手性分析SFC:RT=1.72min,柱:Chiralcel-OD-3(250×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

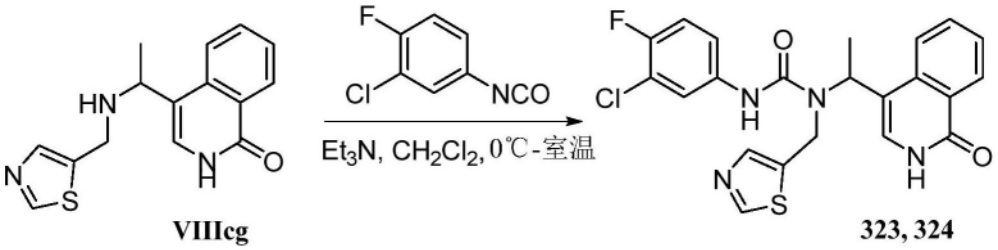
[1005] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲:对映异构体II(化合物313)。LCMS:m/z实测值457.1/459.1[M+H]$^+$,RT=4.56min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.36(bs,1H),9.17(bs,1H),8.81(d,1H),8.10-8.13(m,1H),7.82-7.85(m,1H),7.59-7.63(m,1H),7.52(d,1H),7.38-7.45(m,2H),7.32(t,1H),7.21(s,1H),6.82(d,1H),5.85-5.90(m,1H),4.43-4.53(m,2H),1.47(d,3H);手性分析SFC:RT=2.61min,柱:Chiralcel-OD-3(250×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1006] 4-(1-((噻唑-5-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcg)

[1007]

[1008] 在氮气气氛中向0.16g(0.9mmol,1.0eq.)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在1.6mL THF中的溶液加入0.2g(1.7mmol,2.0eq.)噻唑-5-基甲胺,随后加入1.6mL异丙氧基钛(IV),并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用1.6mL甲醇稀释,并加入0.07g(1.7mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应物用10mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用3×50mL10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂以提供0.25g粗的4-(1-((噻唑-5-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcg)。LCMS:m/z实测值286.0[M+H]$^+$。

[1009] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲(化合物323&324)

[1010] 

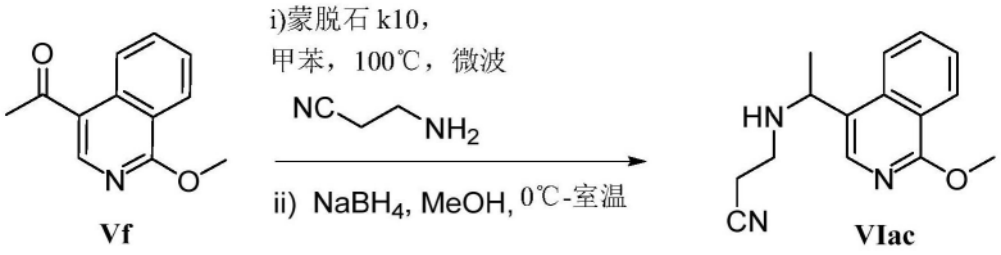
[1011] 由4-(1-((噻唑-5-基甲基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcg)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,80%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1012] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲

基)脲:对映异构体I(化合物323)。LCMS:m/z实测值457.1/459.1[M+H]$^+$,RT=3.90min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.40(bs,1H),8.82(bs,1H),8.61(s,1H),8.15(d,1H),7.81-7.83(m,1H),7.59-7.66(m,2H),7.46-7.51(m,1H),7.40-7.45(m,1H),7.35(t,1H),7.31(s,1H),7.28(s,1H),5.82-5.86(m,1H),4.54-4.65(m,2H),1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=1.50min,柱:Chiralpak-IG-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1013] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲:对映异构体II(化合物324)。LCMS:m/z实测值457.1/459.1[M+H]$^+$,RT=3.90min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.40(bs,1H),8.82(bs,1H),8.61(s,1H),8.15(d,1H),7.81-7.83(m,1H),7.59-7.66(m,2H),7.46-7.51(m,1H),7.40-7.45(m,1H),7.35(t,1H),7.31(s,1H),7.28(s,1H),5.82-5.86(m,1H),4.54-4.65(m,2H),1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=2.46min,柱:Chiralpak-IG-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

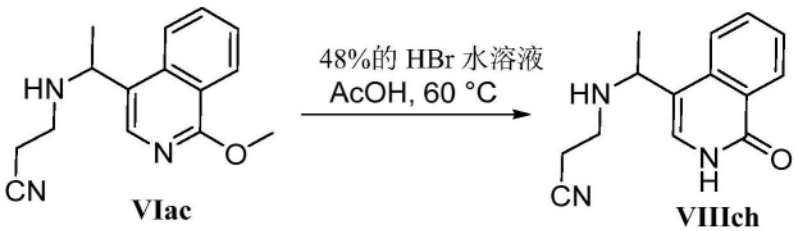
[1014] 3-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙氨基)丙腈(VIac)

[1015] 

Vf VIac

[1016] 在氮气气氛中向0.5g(2.5mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙酮(Vf)在5mL甲苯中的溶液加入0.19g(2.7mmol 1.1eq.)3-氨基丙腈,随后加入0.5g蒙脱土-K10,并使混合物经历微波照射,维持反应温度为100℃,持续36小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.18g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤混合物,并用5mL乙酸乙酯洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过色谱法(Reveleris®SiO_2柱,用20-60%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.2g(0.78mmol,31%)3-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙氨基)丙腈(VIac)。LCMS:m/z实测值256.5[M+H]$^+$。

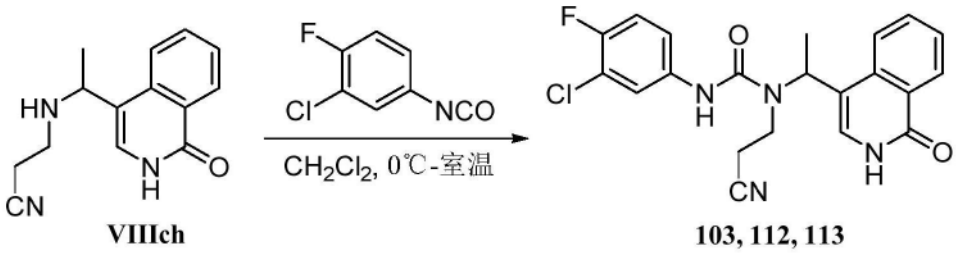
[1017] 3-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)丙腈(VIIIch)

[1018] 

VIac VIIIch

[1019] 在0℃下向0.2g(0.78mmol,1.0eq.)3-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙氨基)丙腈(VIac)在1mL乙酸中的溶液加入5mL 48%的HBr水溶液。使混合物升温至室温,并搅拌72小时。通过缓慢加入20mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应物,并用3×75mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱-40g;用10-50%水/甲醇的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.13g(0.53mmol,68%)3-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)丙腈(VIIIch)。LCMS:m/z实测值242.4[M+H]$^+$。

[1020] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物103、112&113)

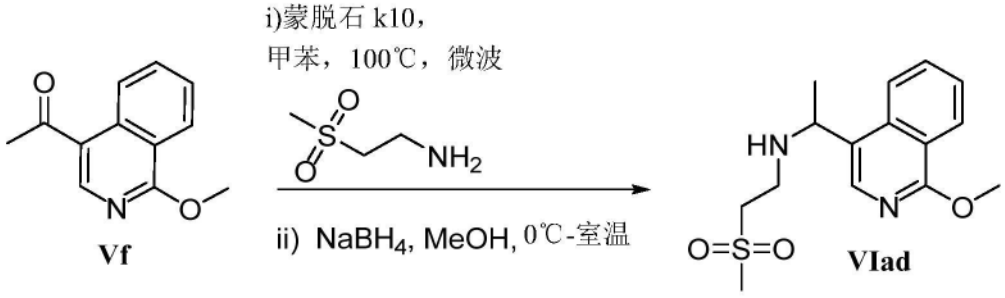
[1021] 

[1022] 由3-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)丙腈(VIIIch)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物103)。随后通过SFC,柱:Chiralpak IA(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1023] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物112)。LCMS:m/z实测值413.20/415.2$[M+H]^+$,6.46min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.45(s,1H),8.71(s,1H),8.26(d,1H),7.82(dd,1H),7.76(t,1H),7.64(d,1H),7.53(t,2H),7.37(t,1H),7.30(s,1H),5.81(q,1H),3.41(t,2H),2.50(m,1H),2.11(m,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=0.89min,Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1024] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物113)。LCMS:m/z实测值413.2/415.2$[M+H]^+$,6.46min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.45(s,1H),8.71(s,1H),8.26(d,1H),7.82(dd,1H),7.76(t,1H),7.64(d,1H),7.53(t,2H),7.37(t,1H),7.30(s,1H),5.81(q,1H),3.41(t,2H),2.50(m,1H),2.11(m,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=1.93min,Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

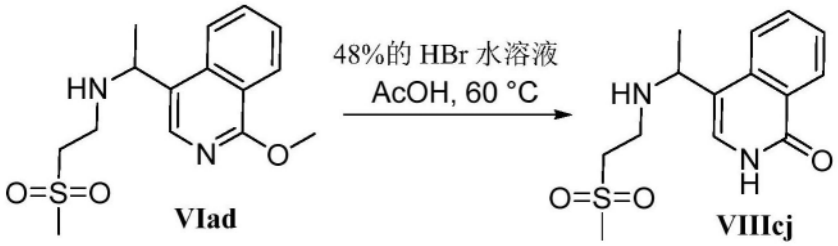
[1025] 1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)乙胺(VIad)

[1026] 

[1027] 在氮气气氛中向0.5g(2.5mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙酮(Vf)在5mL甲苯中的溶液加入0.19g(2.7mmol 1.1eq.)2-(甲基磺酰基)乙胺,随后加入0.5g蒙脱土-K10,并使混合物经历微波照射,维持反应温度为100℃,持续36小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.18g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤混合物,并用5mL乙酸乙酯洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过色谱法(Reveleris®SiO_2柱,用20-60%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.2g(0.64mmol,26%)1-(1-甲氧基异喹

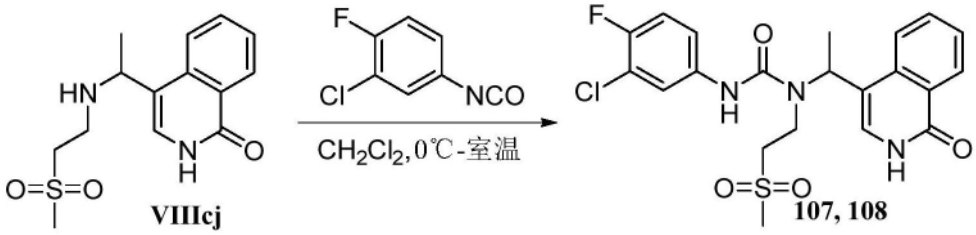
啉-4-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)乙胺(VIad)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.32(d,1H),8.29(d,1H),8.05(s,1H),7.71(t,1H),7.57(t,1H),4.41(q,1H),4.16(s,3H),3.18(m,4H),2.94(s,3H),1.54(d,3H)。

[1028] 4-(1-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcj)

[1029] 

[1030] 在0℃下向0.2g(0.65mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)乙胺(VIad)在1mL乙酸中的溶液加入5mL 48%的HBr水溶液。使混合物升温至室温,并搅拌72小时。通过缓慢加入20mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应物,并用3×75mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(REVELERIS®C18柱-40g;用10-50%水/甲醇的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.13g(0.53mmol,68%)4-(1-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcj)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.2(s,1H),8.24(d,1H),8.02(d,1H),7.90(s,1H),7.68-7.76(m,2H),7.50(t,1H),4.06(q,1H),3.04-3.11(m,7H),1.33(d,3H)。

[1031] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物107&108)

[1032] 

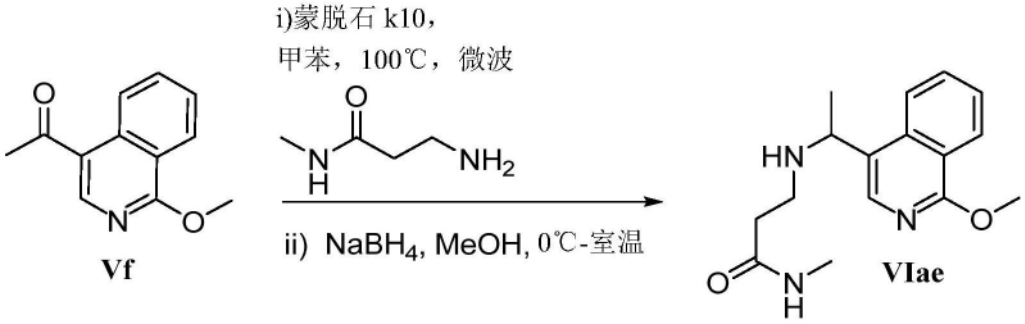
[1033] 由4-(1-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcj)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IA(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1034] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物107)。LCMS:m/z实测值466.2/468.2$[M+H]^+$,5.66min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.22(bs,1H),8.72(bs,1H),8.27(d,1H),7.83(dd,1H),7.78(t,1H),7.62(d,1H),7.49-7.55(m,2H),7.38(t,1H),7.27(s,1H),5.77(q,1H),3.47(t,2H),3.21(t,1H),2.97(s,3H),2.48-2.60(m,1H),1.53(d,3H);手性分析SFC:RT=1.29min,Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1035] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物108)。LCMS:m/z实测值466.2/468.2$[M+H]^+$,5.64min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.22(bs,1H),8.72(bs,1H),8.27(d,1H),7.83(dd,1H),7.78(t,1H),7.62(d,1H),7.49-7.55(m,2H),7.38(t,1H),7.27(s,1H),5.77(q,1H),3.47

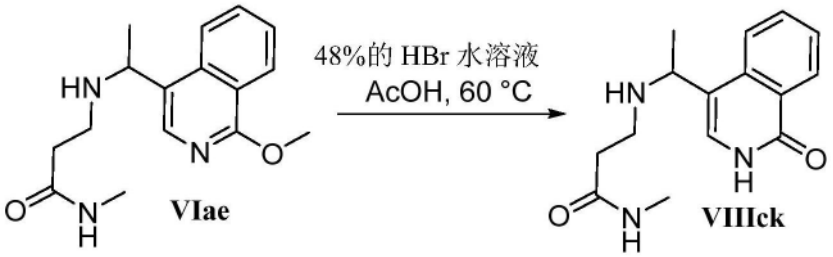
(t,2H),3.21(t,1H),2.97(s,3H),2.48-2.60(m,1H),1.53(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.95min,Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[1036] 3-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙氨基)-N-甲基丙酰胺(VIae)

[1037] 

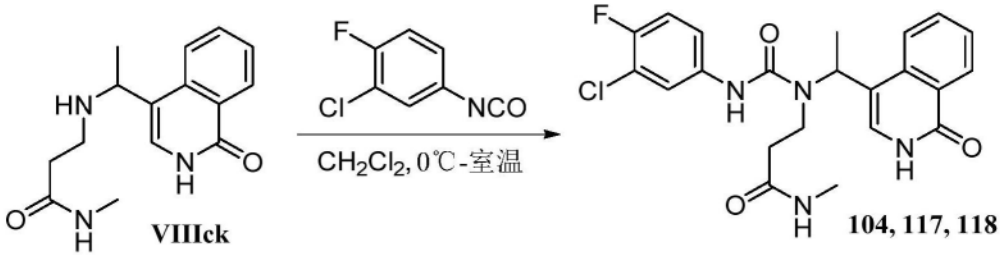
[1038] 在氮气气氛中向0.5g(2.5mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙酮(Vf)在5mL甲苯中的溶液加入0.28g(2.7mmol 1.1eq.)3-氨基-N-甲基丙酰胺,随后加入0.5g蒙脱土-K10,并使混合物经历微波照射,维持反应温度为100℃,持续36小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.18g(5.3mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过CELITE®过滤混合物,并用5mL乙酸乙酯洗涤该垫。在真空下浓缩滤液,并通过色谱法(Reveleris®SiO_2柱,用20-60％的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.2g(0.69mmol,28％)3-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙氨基)-N-甲基丙酰胺(VIae)。LCMS:m/z实测值288.4$[M+H]^+$。

[1039] 3-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)-N-甲基丙酰胺(VIIIck)

[1040] 

[1041] 在0℃下向0.2g(0.78mmol,1.0eq.)3-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙氨基)-N-甲基丙酰胺(VIae)在1mL乙酸中的溶液加入5mL 48％的HBr水溶液。使混合物升温至室温,并搅拌72小时。通过缓慢加入20mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应物,并用3×75mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(Reveleris®C18柱-40g;用10-50％水/甲醇的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.13g(0.48mmol,62％)3-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)-N-甲基丙酰胺(VIIIck)。LCMS:m/z实测值274.4$[M+H]^+$。

[1042] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺(化合物104、117&118)

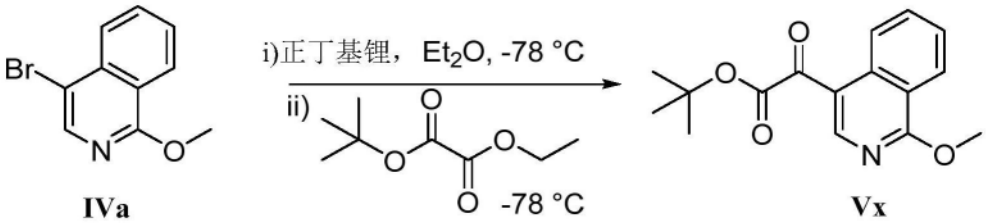
[1043] 

[1044] 由3-(1-(1-羟基异喹啉-4-基)乙氨基)-N-甲基丙酰胺(VIIIck)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺(化合物104)。随后通过SFC,柱:Chiralpak IA(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1045] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺-对映异构体I(化合物117)。LCMS:m/z实测值445.1/447.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(s,1H),9.50(s,1H),8.25(d,1H),7.88(dd,1H),7.68-7.80(m,2H),7.63(d,1H),7.45-7.51(m,2H),7.36(t,1H),7.20(m,1H),5.84(m,1H),3.40(t,2H),2.46(m,3H),1.89(m,2H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=1.88min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

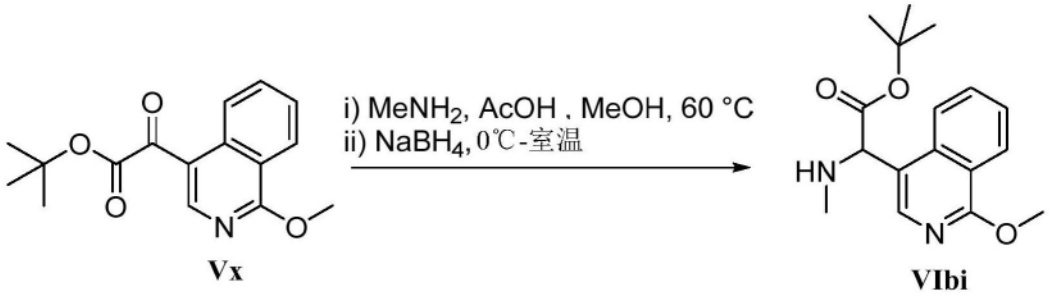
[1046] 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺-对映异构体II(化合物118)。LCMS:m/z实测值445.1/447.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.40(s,1H),9.50(s,1H),8.25(d,1H),7.88(dd,1H),7.68-7.80(m,2H),7.63(d,1H),7.45-7.51(m,2H),7.36(t,1H),7.20(m,1H),5.84(m,1H),3.40(t,2H),2.46(m,3H),1.89(m,2H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=2.47min,柱:Chiralcel OD-3(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1047] 2-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-氧代乙酸叔丁酯(Vx)

[1048] 

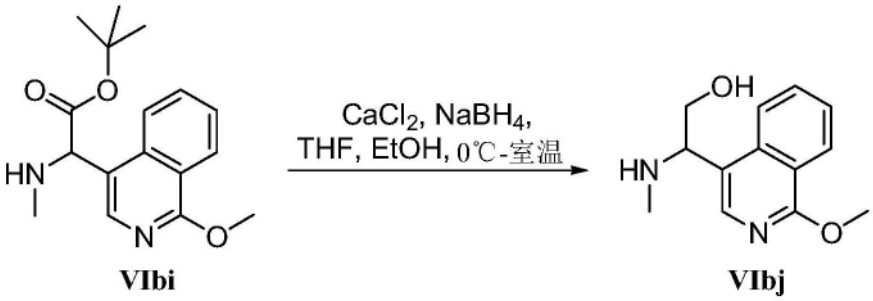
[1049] 在-78℃下在氮气气氛中在约15min内向1.3g(5.48mmol,1.0eq.)4-溴-1-甲氧基异喹啉(IVa)在55mL无水二乙醚中的溶液逐滴加入6.85mL(10.9mmol,2.0eq.)1.6M的正丁基锂的己烷溶液。将混合物在-78℃下搅拌30min,并加入4.8g(27.38mmol,5.0eq.)叔丁基乙基草酸盐。在-78℃下搅拌3小时之后,将反应物用25mL饱和氯化铵水溶液淬灭,并用2×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(SiO_2,用15-20%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.3g(4.52mmol,82%)2-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-氧代乙酸叔丁酯(Vx)。LCMS:m/z实测值288.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.11(d,1H),8.58(s,1H),8.32(d,1H),7.82-7.86(m,1H),7.61-7.65(m,1H),4.23(s,3H),1.65(s,9H)。

[1050] 2-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-(甲氨基)乙酸叔丁酯(VIbi)

[1051] 

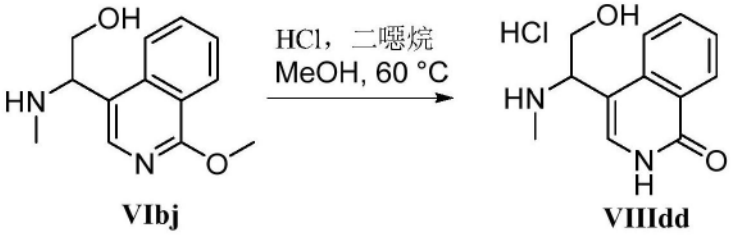
[1052] 在0℃下在氮气气氛中向密封管中1.3g(4.52mmol)2-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-(甲氨基)乙酸叔丁酯(Vx)在60mL甲醇中的溶液加入0.54ml(9.05mmol,2.0eq.)冰乙酸,随后加入9.1mL(18.1mmol,4.0eq.)2M的甲胺的THF溶液。将容器密封,并将混合物在60℃下加热52小时。使混合物冷却至室温,进一步冷却至0℃,并加入0.34g(9.0mmol,2.0eq.)硼氢化钠。在升温至室温时,将混合物再搅拌30min。将反应物用100mL冰冷的水淬灭,并用3×100mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC(硅胶柱,用50-60%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.45g(1.48mmol)2-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-(甲氨基)乙酸叔丁酯(VIbi)。LCMS:m/z实测值303.1$[M+H]^+$,RT=1.45min;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.26-8.29(m,1H),8.08(d,1H),7.93(s,1H),7.67-7.71(m,1H),7.51-7.56(m,1H),4.55(s,1H),4.14(s,3H),2.45(s,3H),1.78(bs,1H),1.37(s,9H)。

[1053] 2-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-(甲氨基)乙-1-醇(VIbj)

[1054] 

[1055] 在0℃下向0.43g(1.48mmol,1.0eq.)2-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-(甲氨基)乙酸叔丁酯(VIbi)在12mL 1:1v/v的THF:乙醇中的溶液加入0.52g(4.70mmol,3.0eq.)氯化钙,随后加入0.30g(7.84mmol,5.0eq.)硼氢化钠。使混合物升温至室温,并搅拌4小时。然后将混合物用50mL水稀释,并用2×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC(硅胶柱,用15-20%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.16g(0.69mmol,46%)2-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-(甲氨基)乙醇(VIbj)。LCMS:m/z实测值233.1$[M+H]^+$,RT=1.18min;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31-8.33(m,1H),8.12(s,1H),8.06(d,1H),7.71-7.75(m,1H),7.55-7.59(m,1H),4.44-4.47(m,1H),4.12(s,3H),3.92-3.96(m,1H),3.80-3.85(m,1H),2.48(s,3H),2.32(bs,2H)。

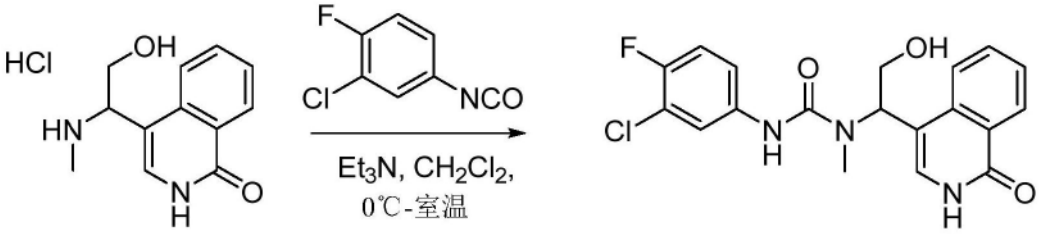
[1056] 4-(2-羟基-1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIdd)

[1057] 

VIbj VIIIdd

[1058] 在0℃下向密封管中0.16g(0.69mmol,1.0eq.)2-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-(甲氨基)乙醇(VIbj)在0.8mL甲醇中的溶液加入0.96mL 4M的HCl的1,4-二噁烷溶液。将容器密封,并将混合物在60℃下加热8小时。使混合物冷却至室温,并在真空下浓缩。将残余物与5mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.16g 4-(2-羟基-1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIdd)。LCMS:m/z实测值219.2$[M+H]^+$。

[1059] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物379&380)

[1060] 

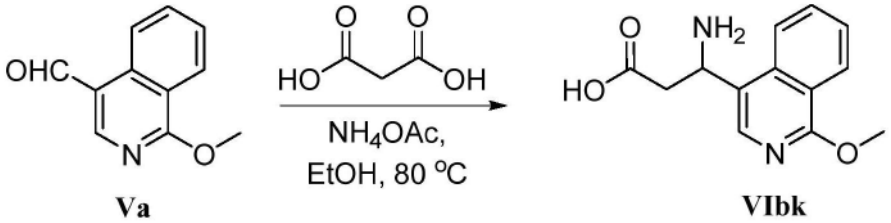
VIIIdd 379, 380

[1061] 由4-(2-羟基-1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIdd)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIG(250×30mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1062] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物379)。LCMS:m/z实测值390.2/392.2$[M+H]^+$;RT=3.76min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bs,1H),8.44(bs,1H),8.24(d,1H),7.85-7.87(m,1H),7.71-7.79(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.31(t,1H),7.23(bd,1H),5.70-5.73(m,1H),5.00(bt,1H),3.83-3.91(m,2H),2.66(s,3H);手性分析SFC:RT=3.75min,柱:Chiralpak IG(4.6×250mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[1063] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物380)。LCMS:m/z实测值390.2/392.2$[M+H]^+$;RT=3.76min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bs,1H),8.44(bs,1H),8.24(d,1H),7.85-7.87(m,1H),7.71-7.79(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.31(t,1H),7.23(bd,1H),5.70-5.73(m,1H),5.00(bt,1H),3.83-3.91(m,2H),2.66(s,3H);手性分析SFC:RT=6.89min,柱:Chiralpak IG(4.6×250mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

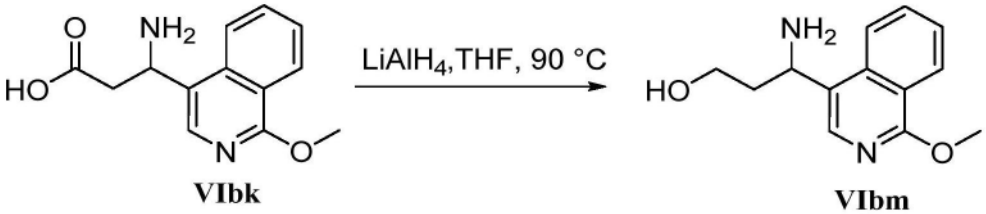
[1064] 3-氨基-3-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙酸(VIbk)

[1065] 

Va VIbk

[1066] 向3.0g(16.0mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛(Va)在60mL乙醇中的溶液加入1.66g(16.0mmol,1.0eq.)丙二酸,随后加入2.5g(32.1mmol,2.0eq.)乙酸铵,并将混合物在80℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,进一步冷却至0℃,并搅拌10分钟。通过过滤收集所得固体,并通过逆相色谱法(C-18,用0-50%[0.1%甲酸的乙腈溶液]/水的线性梯度洗脱)纯化,以提供0.5g(2.03mmol,13%)3-氨基-3-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙酸(VIbk)。LCMS:m/z实测值247.3$[M+H]^+$,RT=1.21min。

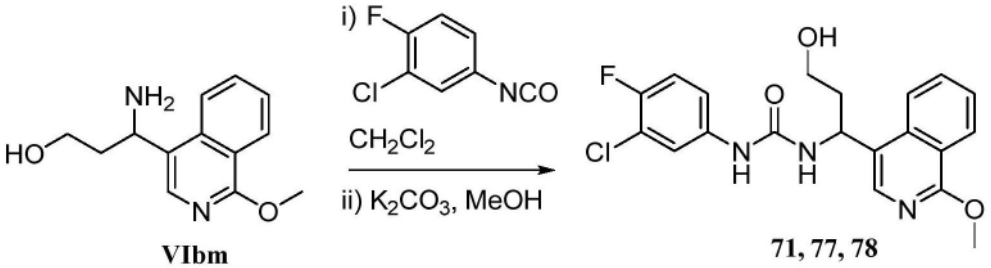
[1067] 3-氨基-3-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙-1-醇(VIbm)

[1068] 

VIbk VIbm

[1069] 在0℃下在氮气气氛中向0.45g(1.83mmol,1.0eq.)3-氨基-3-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙酸(VIbk)在9mL THF中的溶液加入2.7mL(5.49mmol,3.0eq.)2M的锂铝氢化物的THF溶液。使混合物升温至室温,并且然后在90℃下加热3小时。在冷却至室温时,将反应物用20mL水淬灭,并且然后用30mL THF稀释。通过CELITE®过滤混合物,并在真空下蒸发滤液,以提供0.29g粗的3-氨基-3-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙-1-醇(VIbm)。LCMS:m/z实测值233.42$[M+H]^+$。

[1070] 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲(化合物71、77&78)

[1071] 

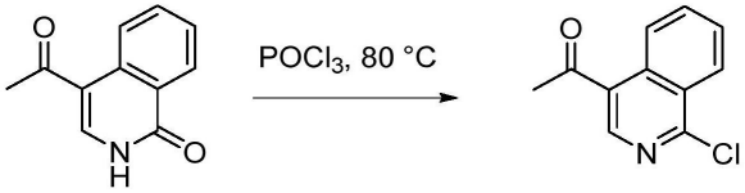
VIbm 71, 77, 78

[1072] 在0℃下向0.29g粗的3-氨基-3-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙-1-醇(VIbm)在3mL二氯甲烷中的溶液加入0.32g(1.87mmol,1.5eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物再悬浮在5mL甲醇中并加入0.1g(3.08mmol,3.0eq.)氢氧化钠在5mL水中的溶液。将混合物在室温下搅拌16小时,并在真空下除去甲醇。通过过滤收集沉淀的固体,并通过逆相色谱法(C-18,用0-50%[0.1%甲酸的乙腈溶液]/水的线性梯度洗脱)纯化,以提供50mg(0.12mmol)外消旋1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲(化合物71)。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak AD-H(250×30mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[1073] 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体I(化合物77)。LCMS:m/z实测值404.1/406.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.71(s,1H),8.23(d,1H),8.14(d,1H),8.01(s,1H),7.83(t,1H),7.72-7.74(m,1H),7.66(t,1H),7.16-7.27(m,2H),6.93(d,1H),5.48(m,1H),4.72(t,1H),4.04(s,3H),3.31-3.55(m,2H),1.95-2.05(m,2H);手性分析SFC:RT=1.58min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[1074] 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体II(化合物78)。LCMS:m/z实测值404.1/406.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.71(s,1H),8.23(d,1H),8.14(d,1H),8.01(s,1H),7.83(t,1H),7.72-7.74(m,1H),7.66(t,1H),7.16-7.27(m,2H),6.93(d,1H),5.48(m,1H),4.72(t,1H),4.04(s,3H),3.31-3.55(m,2H),1.95-2.05(m,2H);手性分析SFC:RT=3.02min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

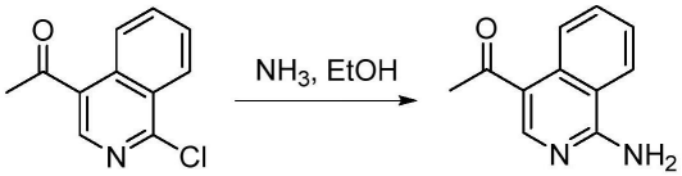
[1075] 1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮

[1076] 

XXa

[1077] 将2.40g(12.83mmol,1.0eq)4-乙酰基异喹啉-1(2H)-酮(XXa)在24mL磷酰氯中的溶液在80℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,并倒入100mL冰冷的水中。通过过滤收集沉淀的固体,并用30mL冷冻水,随后用30mL二乙醚洗涤,并且然后在高真空下干燥,以提供1.6g(7.78mmol,61%)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮。LCMS:m/z实测值206.1/208.1[M+H]$^+$。

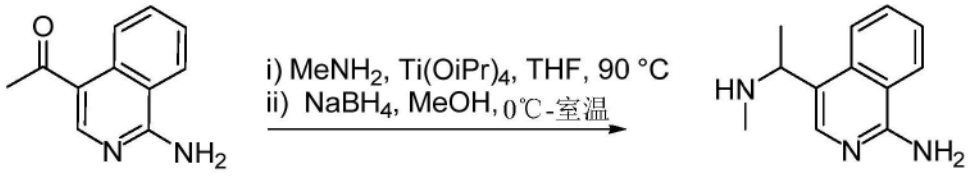
[1078] 1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vh)

[1079] 

Vh

[1080] 将密封容器中0.5g(2.43mmol,1.0eq)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮在5mL饱和乙醇氨中的溶液在室温下搅拌22小时。然后将混合物用20mL水稀释,并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过与10mL正戊烷一起研制来纯化残余物,并在高真空下干燥,以提供0.35g(1.88mmol,77%)1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vh)。LCMS:m/z实测值187.0[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(d,1H),8.68(s,1H),8.27(d,1H),7.69-7.80(m,3H),7.50-7.55(m,1H),2.57(s,3H)。

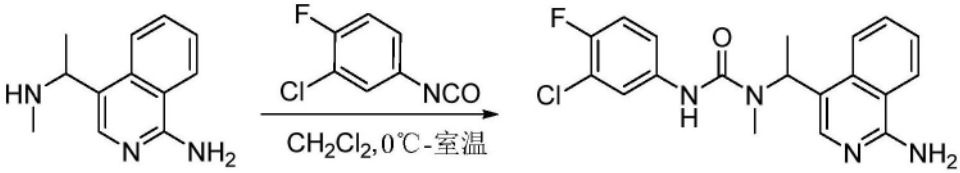
[1081] 4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIaf)

[1082] 

Vh VIaf

[1083] 在氮气气氛中向密封管中0.3g(1.6mmol,1.0eq.)1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vh)在3mL异丙氧基钛中的溶液加入5mL(10mmol,6.3eq.)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用3mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用10mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×30mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(SiO_2,用70-100%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.2g 4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIaf)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 8.19-8.14(m,2H),7.83(s,1H),7.64-7.59(m,1H),7.46-7.42(m,1H),7.60(br s,2H),4.09-4.03(m,1H),2.20(s,3H),2.19(br s,1H),1.35(d,3H)。

[1084] 1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物238&239)

[1085] 

VIaf 238, 239

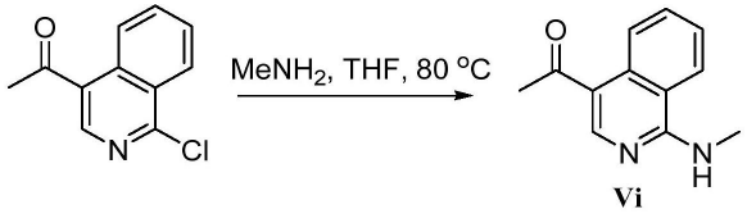
[1086] 在0℃下在氮气气氛中向0.15g粗的4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIaf)在2mL二氯甲烷中的溶液加入64mg(0.37mmol)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。将反应混合物升温至室温,并搅拌1小时。然后将反应混合物用10mL水稀释,并用2×30mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物经(Na_2SO_4)干燥,过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.2g外消旋1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。LCMS:m/z实测值373.1/375.1$[M+H]^+$。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,50%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体,以分别提供48mg和53mg拆分的对映异构体。

[1087] 1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物238)。LCMS:m/z实测值373.3/375.3$[M+H]^+$,RT=7.03min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.42(bs,1H),8.22(d,1H),7.85-7.88(m,2H),7.80(d,1H),7.62-7.67(m,1H),7.44-7.53(m,2H),7.31(t,1H),6.84(bs,2H),5.99-6.03(m,1H),2.53(s,3H),1.52(d,3H);手性分析SFC:RT=3.98min,柱:Chiralpak IC-3(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1088] 1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物239)。LCMS:m/z实测值373.3/375.3$[M+H]^+$,RT=7.03min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.42(bs,1H),8.22(d,1H),7.85-7.88(m,2H),7.80(d,1H),7.62-7.67(m,1H),7.44-7.53(m,2H),7.31(t,1H),6.84(bs,2H),5.99-6.03(m,1H),2.53(s,3H),1.52(d,3H);

手性分析SFC:RT＝8.29min,柱:Chiralpak IC-3(150×4.6mm),3μ,70％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

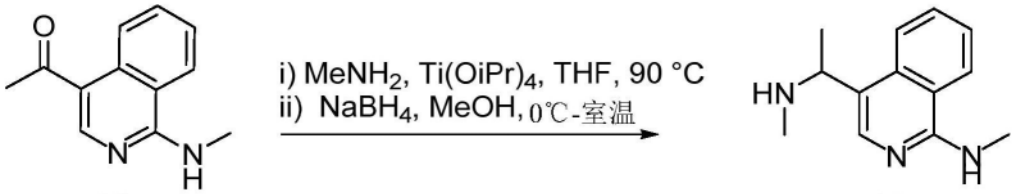
[1089] 1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vi)

[1090] 

Vi

[1091] 将密封容器中0.6g(2.92mmol,1.0eq)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮在5mL(10mmol,3.4eq.)2M的甲胺的THF溶液中的溶液在80℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.52g(2.60mmol,89％)1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vi)。LCMS:m/z实测值201.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.05-9.08(m,1H),8.78(s,1H),8.36(m,1H),8.24-8.26(m,1H),7.70-7.74(m,1H),7.52-7.57(m,1H),3.06(d,3H),2.57(s,3H)。

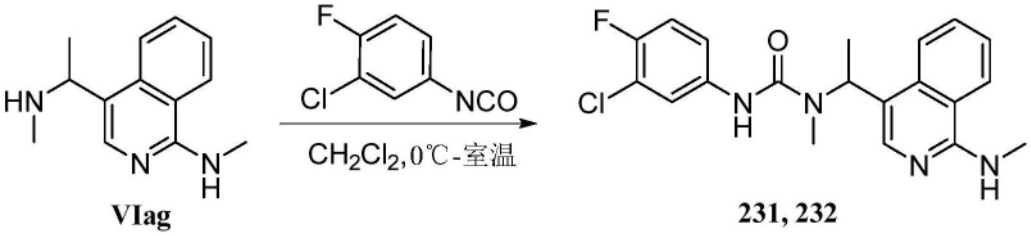
[1092] N-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIag)

[1093] 

Vi VIag

[1094] 在氮气气氛中向密封管中0.52g(2.6mmol,1.0eq.)1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vi)在5mL异丙氧基钛中的溶液加入10mL(20mmol,7.7eq.)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.20g(5.2mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用30mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×20mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.16g N-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIag)。LCMS:m/z实测值216.4$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13-8.20(m,2H),7.92(s,1H),7.58-7.65(m,1H),7.43-7.49(m,1H),7.30(m,1H),4.04-4.10(m,1H),3.32(bs,1H),2.95(d,3H),2.21(s,3H),1.37(d,3H)。

[1095] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物231&232)

[1096] 

VIag 231, 232

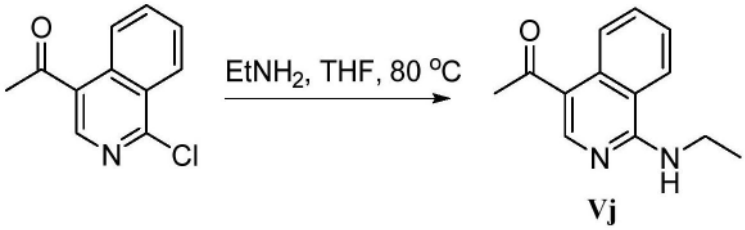
[1097] 由N-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIag)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-

基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1098] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物231)。LCMS:m/z实测值387.2/389.2[M+H]$^+$,RT=7.04min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(bs,1H),8.20(d,1H),7.98(s,1H),7.85-7.88(m,1H),7.81(d,1H),7.62-7.66(m,1H),7.46-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.97-6.02(m,1H),2.98(d,3H),2.53(s,3H),1.53(d,3H);手性分析SFC:RT=1.88min,柱:Chiralpak IC(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1099] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物232)。LCMS:m/z实测值387.2/389.2[M+H]$^+$,RT=7.00min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(bs,1H),8.20(d,1H),7.98(s,1H),7.85-7.88(m,1H),7.81(d,1H),7.62-7.66(m,1H),7.46-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.97-6.02(m,1H),2.98(d,3H),2.53(s,3H),1.53(d,3H);手性分析SFC:RT=3.12min,柱:Chiralpak IC(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

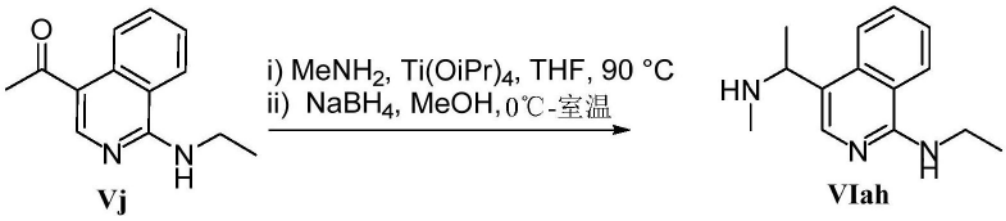
[1100] 1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vj)

[1101] 

Vj

[1102] 将密封容器中0.5g(2.4mmol,1.0eq)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮在5mL(10mmol,4eq.)2M乙胺的THF溶液中的溶液在80℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(SiO_2,用2-6%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.28g(1.31mmol,53%)1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vj)。LCMS:m/z实测值215.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06-9.08(m,1H),8.77(s,1H),8.27-8.30(m,2H),7.69-7.74(m,1H),7.52-7.56(m,1H),3.59-3.66(m,2H),2.57(d,3H),1.25(t,3H)。

[1103] N-乙基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIah)

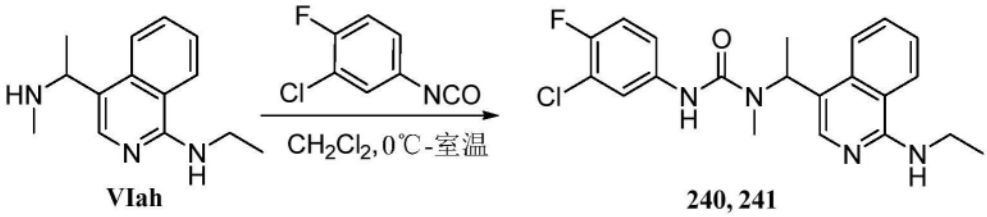
[1104] 

Vj VIah

[1105] 在氮气气氛中向密封管中0.28g(1.3mmol,1.0eq.)1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vj)在3mL异丙氧基钛中的溶液加入5mL(10mmol,7.7eq.)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.10g(2.6mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用30mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×20mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.30g N-乙基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIah)。

LCMS:m/z实测值230.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16-8.22(m,2H),7.89(s,1H),7.58-7.63(m,1H),7.43-7.47(m,1H),7.21(bt,1H),4.04-4.08(m,1H),3.45-3.53(m,2H),2.21(s,3H),1.36(d,3H),1.22(t,3H)。

[1106] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物240&241)

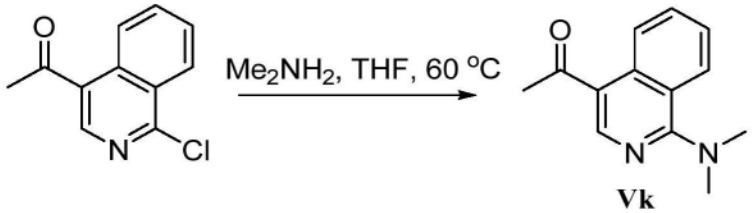
[1107] 

[1108] 由N-乙基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIah)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1109] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物240)。LCMS:m/z实测值401.3/403.3[M+H]$^+$,RT=7.45min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(bs,1H),8.25(d,1H),7.96(s,1H),7.84-7.88(m,1H),7.80(d,1H),7.61-7.67(m,1H),7.41-7.54(m,3H),7.31(t,1H),5.97-6.01(m,1H),3.50-3.57(m,2H),2.54(s,3H),1.52(d,3H),1.24(t,3H);手性分析SFC:RT=4.60min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),3μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

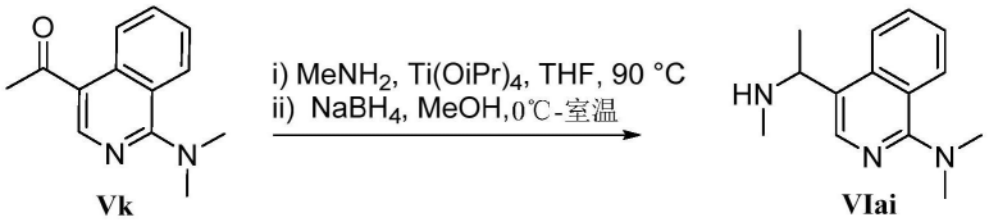
[1110] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物241)。LCMS:m/z实测值401.3/403.3[M+H]$^+$,RT=7.45min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(bs,1H),8.25(d,1H),7.96(s,1H),7.84-7.88(m,1H),7.80(d,1H),7.61-7.67(m,1H),7.41-7.54(m,3H),7.31(t,1H),5.97-6.01(m,1H),3.50-3.57(m,2H),2.54(s,3H),1.52(d,3H),1.24(t,3H);手性分析SFC:RT=7.27min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),3μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1111] 1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vk)

[1112] 

[1113] 将密封容器中0.5g(2.4mmol,1.0eq)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮在5mL(10mmol,4eq.)2M的二甲胺的THF溶液中的溶液在60℃下加热8小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.50g(2.33mmol,96%)1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vk)。LCMS:m/z实测值215.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.99(d,1H),8.77(s,1H),8.14(d,1H),7.71-7.77(m,1H),7.51-7.55(m,1H),3.25(s,6H),2.61(s,3H)。

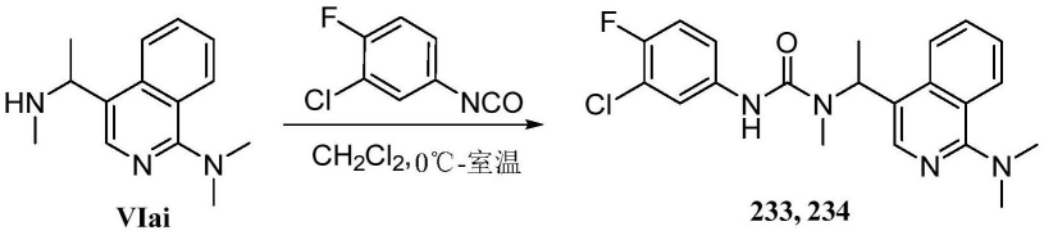
[1114] N,N-二甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIai)

[1115] 

Vk VIai

[1116] 在氮气气氛中向密封管中0.5g(2.3mmol,1.0eq.)1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vk)在5mL异丙氧基钛中的溶液加入10mL(20mmol,8.7eq.)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.18g(4.7mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用30mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×30mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.36g(1.57mmol,67%)N,N-二甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIai)。LCMS:m/z实测值230.4$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.27(d,1H),8.15(d,1H),8.12(s,1H),7.66-7.71(m,1H),7.53-7.57(m,1H),4.18-4.23(m,1H),3.30(bs,1H),2.97(s,6H),2.22(s,3H),1.38(d,3H)。

[1117] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物233&234)

[1118] 

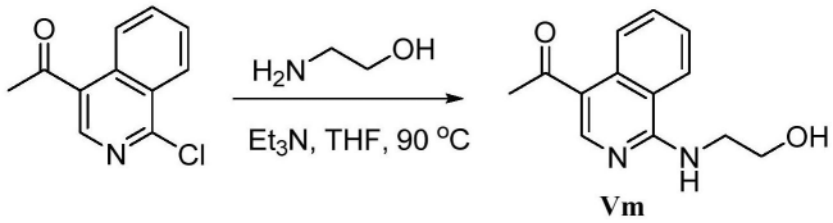
VIai 233, 234

[1119] 由N,N-二甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIai)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:(R,R)Whelk-01(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1120] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物233)。LCMS:m/z实测值401.3/403.3$[M+H]^+$,RT=6.90min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(bs,1H),8.14-8.17(m,2H),7.95(d,1H),7.85-7.88(m,1H),7.69-7.73(m,1H),7.54-7.58(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.31(t,1H),6.07-6.11(m,1H),3.04(s,6H),2.56(s,3H),1.57(d,3H);手性分析SFC:RT=5.88min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),3μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1121] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物234)。LCMS:m/z实测值401.3/403.3$[M+H]^+$,RT=6.90min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(bs,1H),8.14-8.17(m,2H),7.95(d,1H),7.85-7.88(m,1H),7.69-7.73(m,1H),7.54-7.58(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.31(t,1H),6.07-6.11(m,1H),3.04(s,6H),2.56(s,3H),1.57(d,3H);手性分析SFC:RT=8.16min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),3μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

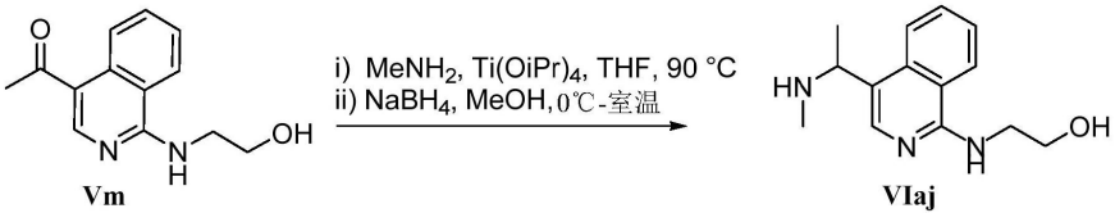
[1122] 1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vm)

[1123] 

Vm

[1124] 向密封容器中0.5g(2.5mmol,1.0eq)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮在4mL THF中的溶液加入1.0g三乙胺,随后加入0.24g(3.9mmol,1.6eq.)2-氨基乙-1-醇,并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,用30mL水稀释,并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.45g(1.95mmol,80%)1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vm)。LCMS:m/z实测值231.1$[M+H]^+$。

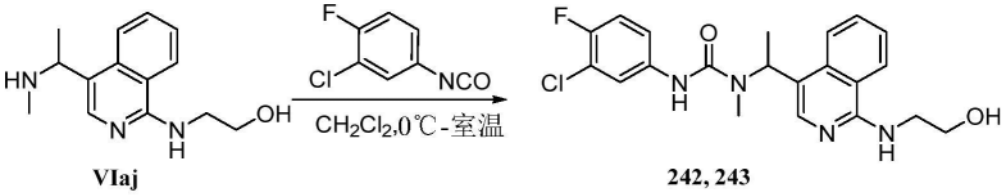
[1125] 2-((4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-基)氨基)乙-1-醇(VIaj)

[1126] 

Vm VIaj

[1127] 在氮气气氛中向密封管中0.45g(1.95mmol,1.0eq.)1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vm)在4.5mL异丙氧基钛中的溶液加入5mL(10mmol,5eq.)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用30mL甲醇稀释,并加入0.22g(5.9mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用30mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×30mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.4g 2-((4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-基)氨基)乙-1-醇(VIaj)。LCMS:m/z实测值246.2$[M+H]^+$。

[1128] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物242&243)

[1129] 

VIaj 242, 243

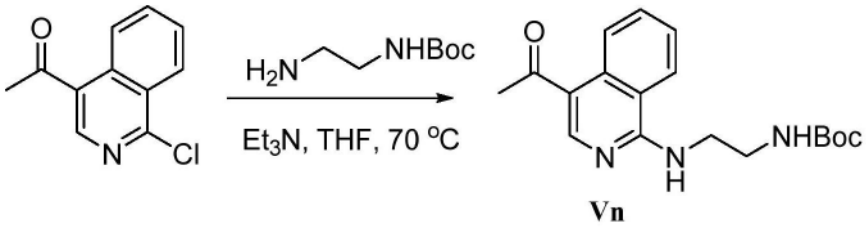
[1130] 由2-((4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-基)氨基)乙-1-醇(VIaj)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak AD-H(30×250mm)5μ,85% CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1131] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物242)。LCMS:m/z实测值417.2/419.2$[M+H]^+$,RT=7.34min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(bs,1H),8.25(d,1H),7.95(s,1H),7.85-7.88(m,1H),7.81(d,1H),7.63-7.67(m,1H),7.46-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.98-6.01(m,1H),4.86(t,1H),

3.54-3.67(m,4H),2.54(s,3H),1.52(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.72min,柱:Chiralpak AD-3(150×4.6mm),3μ,75%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[1132] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物243)。LCMS:m/z实测值417.2/419.2[M+H]$^+$,RT＝7.34min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(bs,1H),8.25(d,1H),7.95(s,1H),7.85-7.88(m,1H),7.81(d,1H),7.63-7.67(m,1H),7.46-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.98-6.01(m,1H),4.86(t,1H),3.54-3.67(m,4H),2.54(s,3H),1.52(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.67min,柱:Chiralpak AD-3(150×4.6mm),3μ,75%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

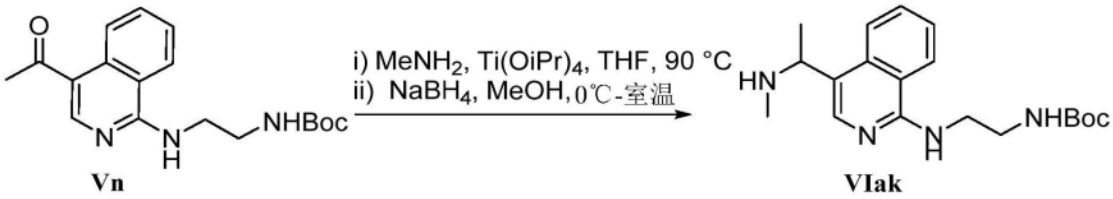
[1133] (2-((4-乙酰基异喹啉-1-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(Vn)

[1134] 

Vn

[1135] 向密封容器中0.7g(3.4mmol,1.0eq)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮在7mL THF中的溶液加入2.3mL(17.1mmol,5.0eq.)三乙胺,随后加入1.1g(6.8mmol,2.0eq.)(2-氨乙基)氨基甲酸叔丁酯,并将混合物在70℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,用40mL水稀释,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与20mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.7g(2.1mmol,62%)(2-((4-乙酰基异喹啉-1-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(Vn)。LCMS:m/z实测值330.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.18(d,1H),8.73(s,1H),7.88-7.91(m,1H),7.68-7.73(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.27(bs,1H),5.09(bt,1H),3.73-3.76(m,2H),3.55-3.59(m,2H),2.65(s,3H),1.45(s,9H)。

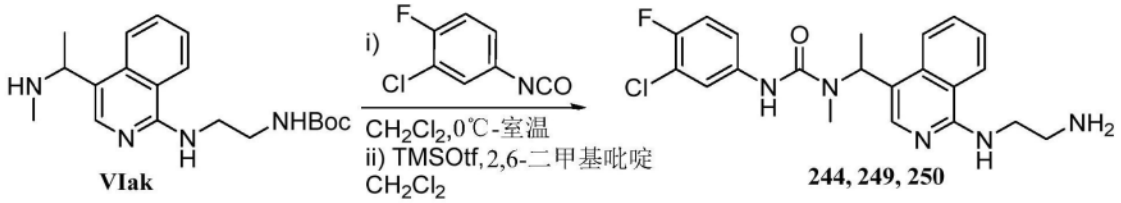
[1136] (2-((4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(VIak)

[1137] 

Vn VIak

[1138] 在氮气气氛中向密封管中0.7g(2.1mmol,1.0eq.)(2-((4-乙酰基异喹啉-1-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(Vn)在10mL THF中的溶液加入10mL异丙氧基钛,随后加入15mL(30mmol,14eq.)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用10mL甲醇稀释,并加入0.16g(4.25mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用30mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用50mL乙酸乙酯萃取滤液。将有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.4g(2-((4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(VIak)。LCMS:m/z实测值345.2[M+H]$^+$。

[1139] 1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物244、249&250)

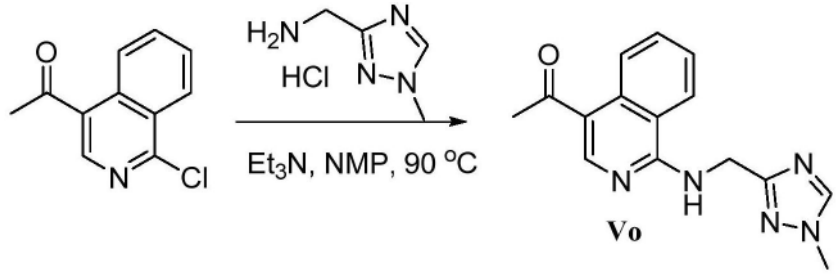
[1140] 

[1141] 由(2-((4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(VIak)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物244),随后是TMS三氟甲磺酸盐介导的Boc脱保护。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1142] 1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物249)。LCMS:m/z实测值416.2/418.2$[M+H]^+$,RT=6.13min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(bs,1H),8.27(d,1H),7.95(s,1H),7.85-7.88(m,1H),7.80(d,1H),7.62-7.66(m,1H),7.46-7.53(m,2H),7.40(m,1H),7.31(t,1H),5.98-6.01(m,1H),3.49-3.54(m,2H),2.79-2.83(m,2H),2.53(s,3H),1.52(d,3H);手性分析SFC:RT=3.97min,柱Chiralpak IC-3(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

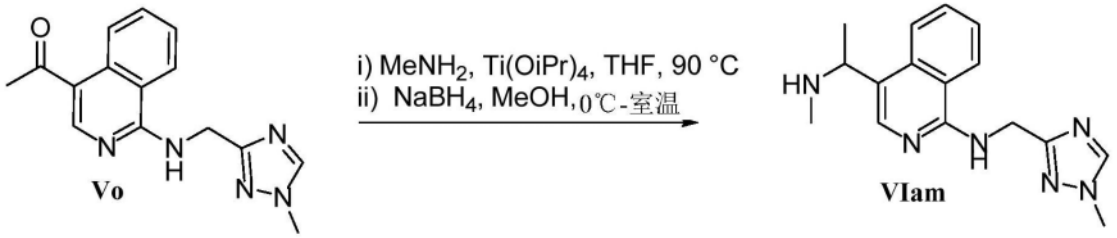
[1143] 1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物250)。LCMS:m/z实测值416.2/418.2$[M+H]^+$,RT=6.13min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(bs,1H),8.27(d,1H),7.95(s,1H),7.85-7.88(m,1H),7.80(d,1H),7.62-7.66(m,1H),7.46-7.53(m,2H),7.40(m,1H),7.31(t,1H),5.98-6.01(m,1H),3.49-3.54(m,2H),2.79-2.83(m,2H),2.53(s,3H),1.52(d,3H);手性分析SFC:RT=5.64min,柱:Chiralpak IC-3(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1144] 1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vo)

[1145] 

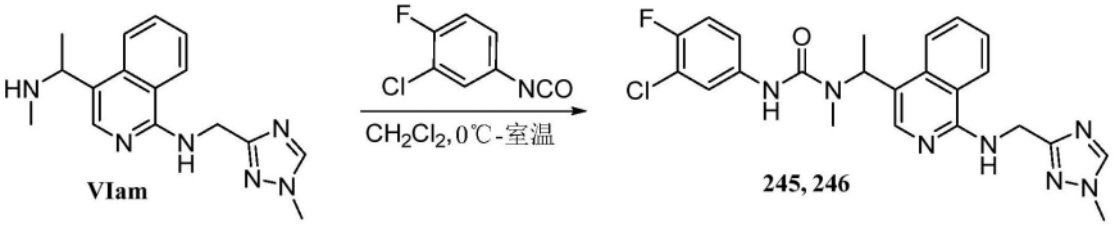
[1146] 向0.4g(1.95mmol,1.0eq)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮在5mL NMP中的溶液加入1.3mL(9.75mmol,5.0eq.)三乙胺,随后加入0.58g(3.9mmol,2.0eq.)(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲胺盐酸盐,并将混合物在90℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,用40mL水稀释,并用3×30mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过柱色谱法(SiO_2,用30-65%的乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.45g1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vo)。LCMS:m/z实测值282.3$[M+H]^+$。

[1147] N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIam)

[1148] 

[1149] 在氮气气氛中向密封管中0.45g(2.1mmol,1.0eq.)1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vo)在5mL THF中的溶液加入5mL异丙氧基钛,随后加入5mL(10mmol)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用30mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用50mL乙酸乙酯萃取滤液。将有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.36gN-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIam)。LCMS:m/z实测值297.3[M+H]$^+$。

[1150] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物245&246)

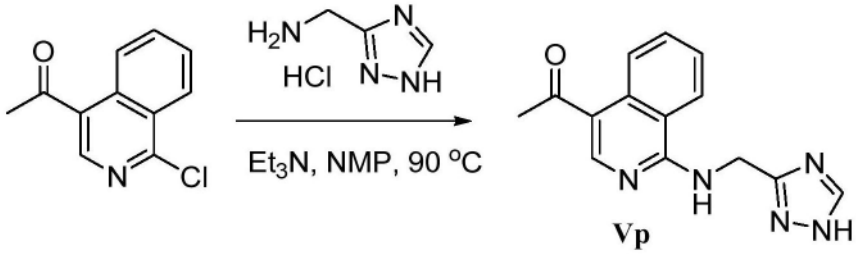
[1151] 

[1152] 由N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIam)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1153] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物245)。LCMS:m/z实测值468.3/470.3[M+H]$^+$,RT=7.34min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(bs,1H),8.31-8.34(m,2H),7.81-7.94(m,4H),7.64-7.69(m,1H),7.48-7.53(m,2H),7.31(t,1H),5.98-6.01(m,1H),4.68-4.81(m,2H),3.80(s,3H),2.54(s,3H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=5.16min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

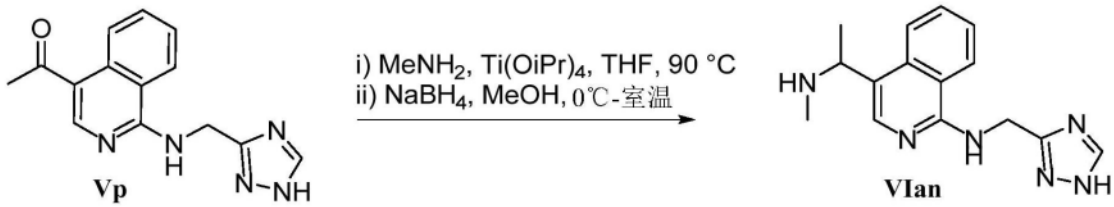
[1154] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物246)。LCMS:m/z实测值468.3/470.3[M+H]$^+$,RT=7.34min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(bs,1H),8.31-8.34(m,2H),7.81-7.94(m,4H),7.64-7.69(m,1H),7.48-7.53(m,2H),7.31(t,1H),5.98-6.01(m,1H),4.68-4.81(m,2H),3.80(s,3H),2.54(s,3H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=9.12min,柱:Chiralpak IC(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1155] 1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vp)

[1156] 

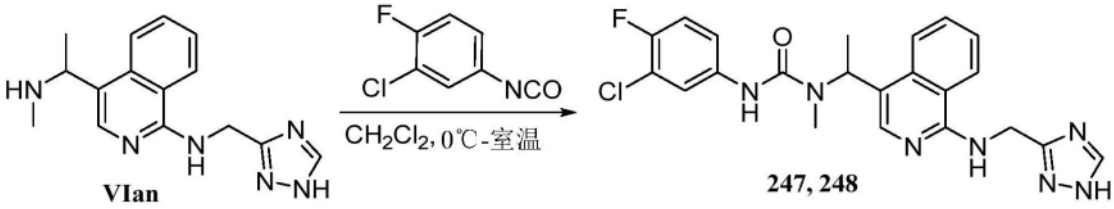
[1157] 向0.4g(1.95mmol,1.0eq)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮在5mL NMP中的溶液加入1.3mL(9.75mmol,5.0eq.)三乙胺,随后加入0.52g(3.9mmol,2.0eq.)(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲胺盐酸盐,并将混合物在90℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,用40mL水稀释,并用3×30mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.5g粗的1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vp)。LCMS:m/z实测值268.2$[M+H]^+$。

[1158] N-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIan)

[1159] 

[1160] 在氮气气氛中向密封管中0.3g粗的1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vp)在3mL THF中的溶液加入3mL异丙氧基钛,随后加入5mL(10mmol)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在90℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用5mL甲醇稀释,并加入0.12g(3.2mmol)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用30mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用50mL乙酸乙酯萃取滤液。将有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.39g N-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIan)。LCMS:m/z实测值283.2$[M+H]^+$。

[1161] 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物247&248)

[1162] 

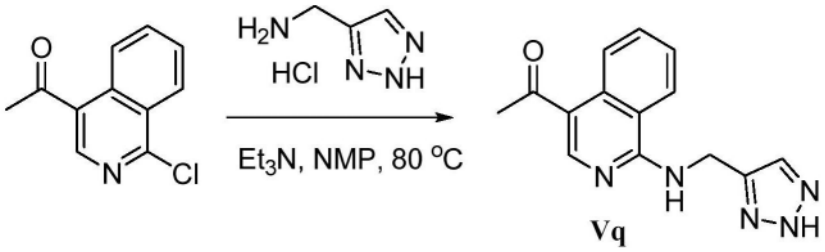
[1163] 由N-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIan)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak AD-H(30×250mm)5μ,80%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1164] 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物247)。LCMS:m/z实测值454.2/456.2$[M+H]^+$,RT=7.19min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.69(bs,1H),8.43(bs,1H),8.31-8.34(m,

1H),8.12(bs,1H),7.94(s,1H),7.81-7.88(m,3H),7.65-7.70(m,1H),7.49-7.56(m,2H),7.31(t,1H),5.98-6.01(m,1H),4.78-4.83(m,2H),2.54(s,3H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=1.75min,柱:Chiralpak AD-H(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

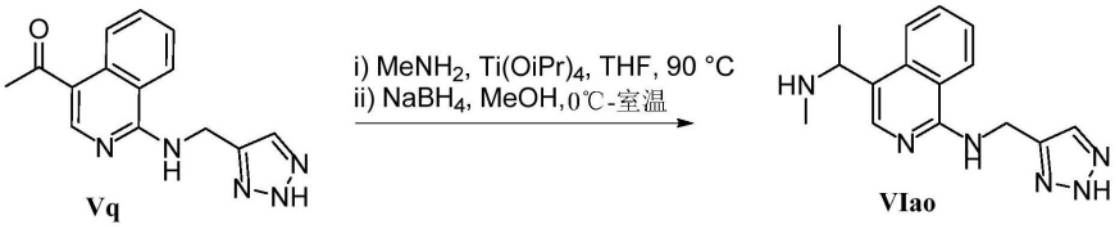
[1165] 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物248)。LCMS:m/z实测值454.2/456.2[M+H]$^+$,RT=7.21min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.69(bs,1H),8.43(bs,1H),8.31-8.34(m,1H),8.12(bs,1H),7.94(s,1H),7.81-7.88(m,3H),7.65-7.70(m,1H),7.49-7.56(m,2H),7.31(t,1H),5.98-6.01(m,1H),4.78-4.83(m,2H),2.54(s,3H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=5.57min,柱:Chiralpak AD-H(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1166] 1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vq)

[1167] 

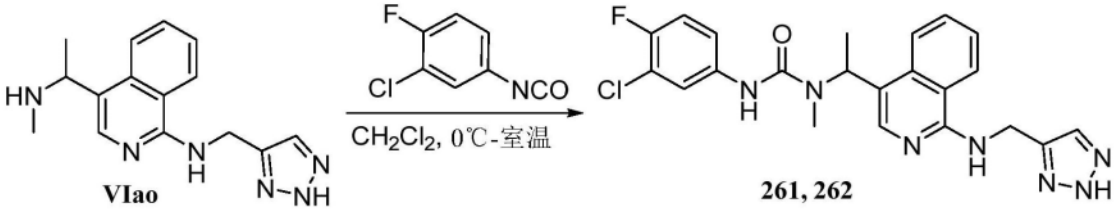
[1168] 向0.6g(2.92mmol,1.0eq.)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮在8mLNMPP中的溶液加入1.8mL(13.2mmol,4.5eq.)三乙胺,随后加入0.78g(5.8mmol,2.0eq.)(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲胺盐酸盐,并将混合物在90℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,用40mL水稀释,并用3×30mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过柱色谱法(SiO_2,用0-3%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.4g(1.49mmol,51%)1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vq)。LCMS:m/z实测值268.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.76(bs,1H),9.07(d,1H),8.77-8.81(m,2H),8.33(d,1H),7.71-7.77(m,2H),7.54-7.59(m,1H),4.88(d,2H),2.59(s,3H)。

[1169] N-((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIao)

[1170] 

[1171] 在氮气气氛中向密封管中0.35g(1.31mmol,1.0eq.)1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vq)在3mL THF中的溶液加入3mL异丙氧基钛,随后加入5mL(10mmol,7.6eq.)2M的甲胺的THF溶液,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用3mL甲醇稀释,并加入0.10g(2.6mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用30mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用50mL乙酸乙酯萃取滤液。将有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.4g N-((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIao)。LCMS:m/z实测值283.4[M+H]$^+$。

[1172] 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物261&262)

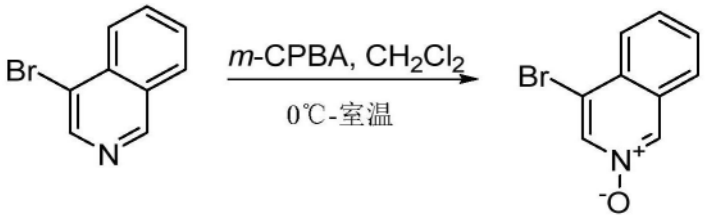
[1173] 

[1174] 由N-((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-胺(VIao)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:(R,R)Whelk-01(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1175] 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物261)。LCMS:m/z实测值454.1/456.1$[M+H]^+$,RT=6.27min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.72(bs,1H),8.43(bs,1H),8.29(d,1H),7.91-8.00(m,2H),7.82-7.88(m,2H),7.65-7.69(m,2H),7.48-7.53(m,2H),7.31(t,1H),5.98-6.03(m,1H),4.72-4.83(m,2H),2.54(s,3H),1.53(d,3H);手性分析SFC:RT=4.58min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

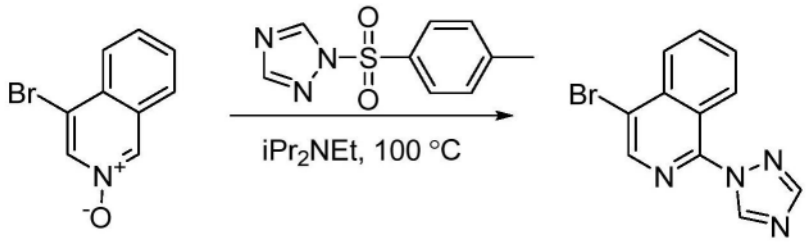
[1176] 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物262)。LCMS:m/z实测值454.1/456.1$[M+H]^+$,RT=6.25min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.72(bs,1H),8.43(bs,1H),8.29(d,1H),7.91-8.00(m,2H),7.82-7.88(m,2H),7.65-7.69(m,2H),7.48-7.53(m,2H),7.31(t,1H),5.98-6.03(m,1H),4.72-4.83(m,2H),2.54(s,3H),1.53(d,3H);手性分析SFC:RT=6.10min,柱:(R,R)Whelk-01(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1177] 4-溴异喹啉2-氧化物

[1178] 

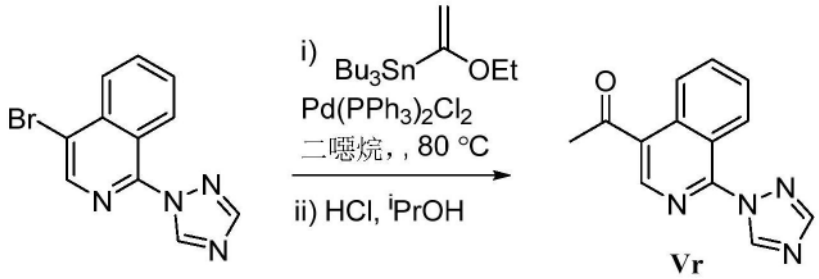
[1179] 在0℃下向2.0g(9.61mmol,1.0eq.)4-溴异喹啉在50mL二氯甲烷中的溶液加入2.49g(14.4mmol,1.5eq.)77%的间氯过氧苯甲酸。使混合物升温至室温,并搅拌4小时。加入另外一份0.30g(1.74mmol,0.2eq.)77%的间氯过氧苯甲酸,并将混合物在室温下再搅拌72小时。然后用50mL饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应物,并用3×80mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供2.13g(9.6mmol,99%)4-溴异喹啉2-氧化物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(m,1H),8.44(d,1H),8.04-8.13(m,1H),7.63-7.78(m,3H)。

[1180] 4-溴-1-(1,2,4-三唑-1-基)异喹啉

[1181] 

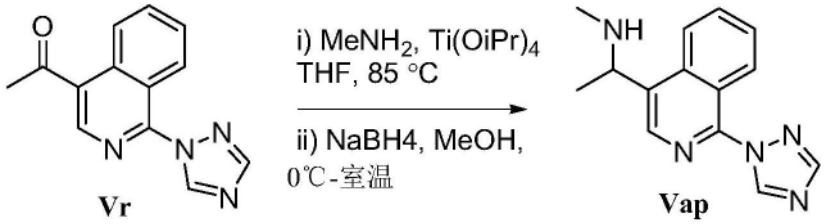
[1182] 向密封管中的0.3g(1.34mmol,1.0eq.)4-溴异喹啉2-氧化物加入0.7mL(4.02mmol,3.0eq.)N,N-二异丙基乙胺,随后加入0.45g(2.01mmol,1.5eq.)1-(对甲苯磺酰基)-1,2,4-三唑。将容器密封并在100℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,用4mL二氯甲烷稀释,并通过快速色谱法(SiO_2,用15-100%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化,以提供0.13g(0.48mmol,36%)4-溴-1-(1,2,4-三唑-1-基)异喹啉。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.04(s,1H),8.92(m,1H),8.60(s,1H),8.23-8.33(m,2H),7.92(m,1H),7.78(m,1H)。

[1183] 1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-异喹啉基]乙烯酮(Vr)

[1184] 

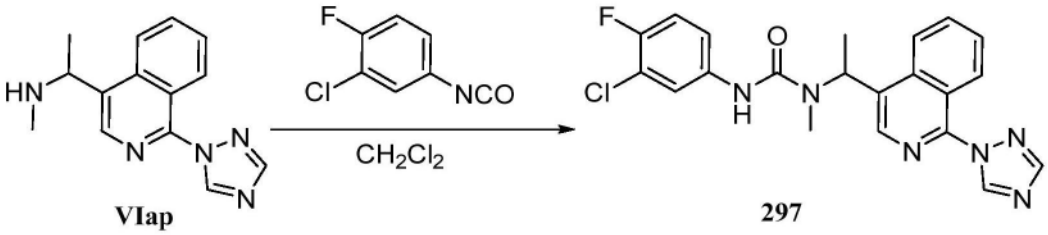
[1185] 将密封管中0.14g(0.51mmol,1.0eq.)4-溴-1-(1,2,4-三唑-1-基)异喹啉在4mL 1,4-二噁烷中的溶液用氮气脱气,并加入0.22mL(0.66mmol,1.3eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷,随后加入29mg(0.04mmol,0.08eq.)二氯双(三苯基膦)钯(II)。将容器密封,并将混合物在80℃下加热70min。使混合物冷却至室温,用25mL乙酸乙酯稀释,并通过CELITE®过滤。用15mL乙酸乙酯洗涤该垫,并将合并的滤液在真空下浓缩,并通过快速色谱法(SiO_2,用10%-60%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化,以提供0.13g(0.49mmol,96%)4-(1-乙氧基乙烯基)-1-(1,2,4-三唑-1-基)异喹啉。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02(s,1H),8.81(m,1H),8.44(s,1H),8.20-8.28(m,2H),7.79(m,1H),7.69(m,1H),4.62(d,1H),4.50(d,1H),4.07(q,2H),1.45(t,3H)。将纯化的4-(1-乙氧基乙烯基)-1-(1,2,4-三唑-1-基)异喹啉溶解在10mL异丙醇中,并加入0.73mL(1.46mmol,3.0eq.)2M的HCl水溶液。将混合物在室温下搅拌50min,并在真空下除去挥发物。将所得固体在高真空下干燥,以提供0.11g(0.48mmol,98%)1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-异喹啉基]乙烯酮(Vr)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(d,1H),9.11(s,1H),8.77(m,1H),8.67(m,1H),8.49(d,1H),8.03(m,1H),7.86(m,1H),2.83(s,3H)。

[1186] 1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)-N-甲基乙-1-胺(VIap)

[1187] 

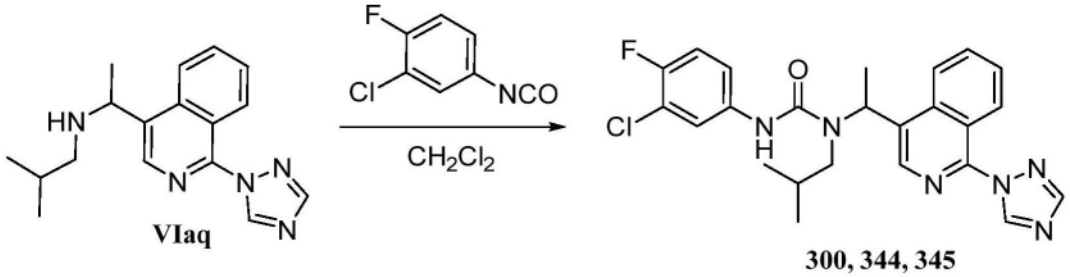
[1188] 向微波小瓶中56mg(0.24mmol,1.0eq.)1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-异喹啉基]乙酮(Vr)在1.2mL(2.4mmol,10.0eq.)2M的甲胺的THF溶液中的混合物加入0.28mL(0.94mmol,4.0eq.)四异丙氧基钛。使混合物经历微波照射,维持反应温度为85℃,持续30min。使混合物冷却至室温,进一步冷却至0℃,用0.7mL甲醇稀释并加入13mg(0.35mmol,1.5eq.)硼氢化钠。将混合物在0℃下搅拌30min,使其升温至室温,并再搅拌1小时。然后将反应混合物缓慢加入0.5mL快速搅拌的盐水溶液中,并用20mL 9:1v/v的乙酸乙酯:乙腈稀释。通过CELITE®过滤混合物,并用15mL乙酸乙酯洗涤该垫。将合并的滤液在真空下蒸发,并将残余物在高真空下干燥,以提供71mg粗的1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)-N-甲基乙-1-胺(VIap)。

[1189] 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物297)

[1190] 

[1191] 在0℃下向71mg粗的N-甲基-1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-异喹啉基]乙胺(VIap)在2mL二氯甲烷中加入31μL(0.25mmol)2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯在0.5mL二氯甲烷中的溶液,并将混合物在0℃下搅拌15min。将混合物用2mL二氯甲烷和50μL MeOH稀释,直接上样到预平衡的硅胶柱上,并通过快速色谱法(SiO_2,用0.5-10%的甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱)纯化,以提供12.5mg(11%来自Vr)外消旋3-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-1-[1-[1-(1,2,4-三唑-1-基)-4-异喹啉基]乙基]脲(化合物297)。LCMS:m/z实测值425.2/427.2$[M+H]^+$,RT=4.57min(方法A);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.04(s,1H),8.83(d,1H),8.45(s,1H),8.27(d,2H),7.85(m,1H),7.70(m,2H),7.24(m,1H),7.10(t,1H),6.52(q,1H),6.31(s,1H),2.66(s,3H),1.76(d,3H)。

[1192] 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲(化合物300、344&345)

[1193] 

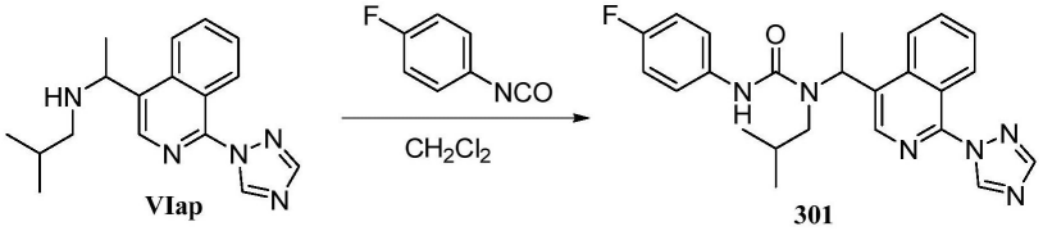
[1194] 由N-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙-1-胺(VIaq)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲(化合物300)。LCMS:m/z实测值467.2/469.2$[M+H]^+$,RT=5.41min(方法A);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.06(s,1H),8.87(m,1H),8.44(d,1H),8.24-8.32(m,2H),7.86(m,1H),7.72(m,1H),7.64(m,1H),7.22(m,1H),

7.10(t,1H),6.57(q,1H),6.37(s,1H),2.80-2.97(m,2H),1.77(d,3H),1.29(m,1H),0.75(d,3H),0.39(d,3H)。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱:Diacel IG(250×10mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速9g/min分离对映异构体。

[1195] 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲:对映异构体I(化合物344)。LCMS:m/z实测值467.2/469.2[M+H]$^+$,RT=5.48min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.06(s,1H),8.87(m,1H),8.44(d,1H),8.24-8.32(m,2H),7.86(m,1H),7.72(m,1H),7.64(m,1H),7.22(m,1H),7.10(t,1H),6.57(q,1H),6.37(s,1H),2.80-2.97(m,2H),1.77(d,3H),1.29(m,1H),0.75(d,3H),0.39(d,3H)。手性分析SFC:RT=3.69min,柱:Diacel IG(250×4.6mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

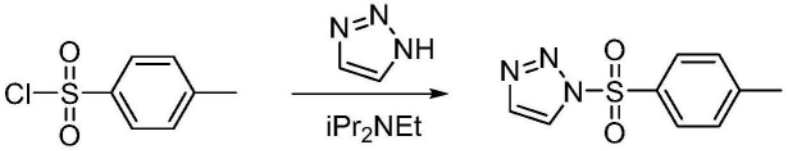
[1196] 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲:对映异构体II(化合物345)。LCMS:m/z实测值467.2/469.2[M+H]$^+$,RT=5.48min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.06(s,1H),8.87(m,1H),8.44(d,1H),8.24-8.32(m,2H),7.86(m,1H),7.72(m,1H),7.64(m,1H),7.22(m,1H),7.10(t,1H),6.57(q,1H),6.37(s,1H),2.80-2.97(m,2H),1.77(d,3H),1.29(m,1H),0.75(d,3H),0.39(d,3H)。手性分析SFC:RT=4.10min,柱:Diacel IG(250×4.6mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[1197] 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲(化合物301)

[1198] 

[1199] 由N-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙-1-胺(VIaq)和1-氟-4-异氰氧基-苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲(化合物301)。LCMS:m/z实测值433.2[M+H]+,RT=4.76min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.86(dd,1H),8.44(d,1H),8.32(d,1H),8.26(s,1H),7.85(ddd,1H),7.72(ddd,1H),7.34-7.44(m,2H),7.00-7.10(m,2H),6.59(q,1H),6.35(s,1H),2.81-2.97(m,2H),1.77(d,3H),1.30(td,1H),0.76(d,3H),0.37(d,3H)。

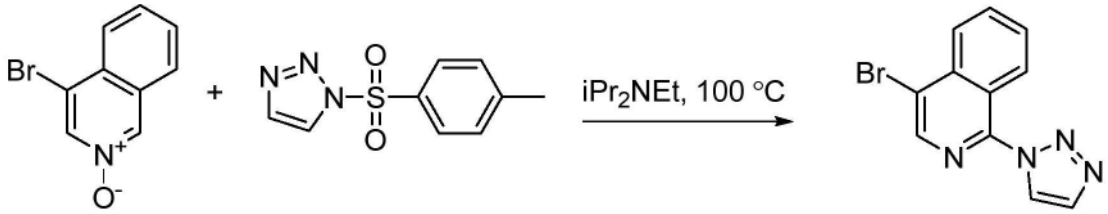
[1200] 1-(对甲苯磺酰基)三唑

[1201] 

[1202] 在氮气气氛中向0.8g(11.6mmol,1.0eq.)1H-三唑在80mL二氯甲烷中的溶液加入3.09g(16.2mmol,1.4eq.)4-甲苯磺酰氯,随后加入8.7mL(49.8mmol,4.3eq.)N,N-二异丙基乙胺。将混合物用氮气脱气,并且然后在室温下搅拌16小时。在真空下除去挥发物,并通过快速色谱法(SiO_2,用0-30%的乙酸乙酯/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供2.0g(8.9mmol,77%)1-(对甲苯磺酰基)三唑。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,1H),7.94-

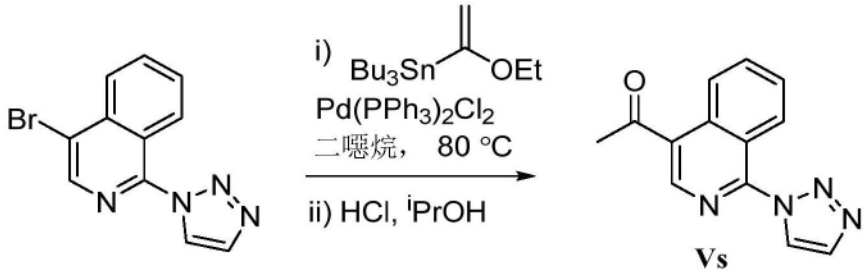
8.04(m,2H),7.70(d,1H),7.35-7.43(m,2H),2.45(s,3H)。

[1203] 4-溴-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉

[1204] 

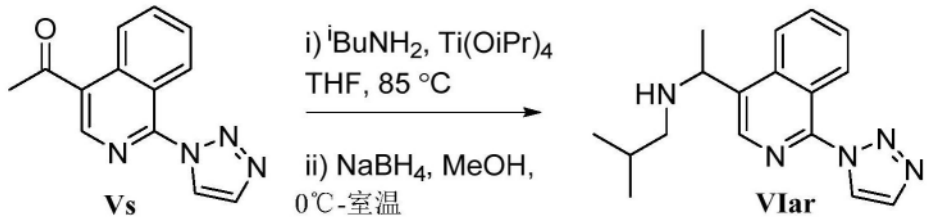
[1205] 将密封管中0.54mL(3.08mmol,3.0eq.)N,N-二异丙基乙胺、0.34g(1.54mmol,1.5eq.)1-(对甲苯磺酰基)三唑和0.23g(1.03mmol,1.0eq.)的混合物在100℃下加热16小时。在冷却至室温之后,将混合物用3mL二氯甲烷稀释,并通过快速色谱法(SiO_2,用15-100%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化,以提供0.1g(0.12mmol,34%)4-溴-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.86(m,1H),8.65(s,1H),8.48(m,1H),8.32(m,1H),7.86-78.02(m,2H),7.75-7.86(m,1H)。

[1206] 1-[1-(1,2,3-三唑-1-基)-4-异喹啉基]乙-1-酮(Vs)

[1207] 

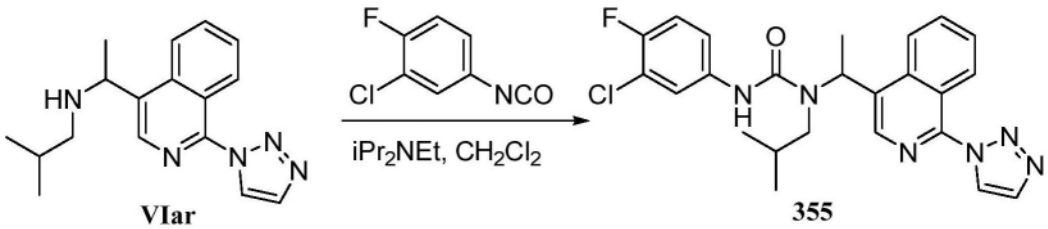
[1208] 将密封管中0.13g(0.46mmol,1.0eq.)4-溴-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉在4mL 1,4-二噁烷中的溶液用氮气脱气,并加入0.20mL(0.60mmol,1.3eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷,随后加入26mg(0.04mmol,0.09eq.)二氯双(三苯基膦)钯(II)。将容器密封,并将混合物在80℃下加热70min。使混合物冷却至室温,用25mL乙酸乙酯稀释,并通过CELITE®过滤。用15mL乙酸乙酯洗涤该垫,并将合并的滤液在真空下浓缩,并通过快速色谱法(SiO_2,用10%-60%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化,以提供0.11g(89%)4-(1-乙氧基乙烯基)-1-(1,2,3-三唑-1-基)异喹啉。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76(m,1H),8.44-8.51(m,2H),8.26(m,1H),7.93(d,1H),7.81(m,1H),7.71(m,1H),4.63(d,1H),4.52(d,1H),4.08(q,2H),1.45(t,3H)。将纯化的4-(1-乙氧基乙烯基)-1-(1,2,3-三唑-1-基)异喹啉溶解在10mL异丙醇中,并加入0.61mL(1.22mmol,3.0eq.)2M的HCl水溶液。将混合物在室温下搅拌3小时,并在真空下除去挥发物。将所得固体在高真空下干燥,以提供0.11g 1-[1-(1,2,3-三唑-1-基)-4-异喹啉基]乙烯酮(Vs)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),8.92(d,1H),8.78(m,1H),8.37(m,1H),8.14(d,1H),8.05(m,1H),7.88(m,1H),2.85(s,3H)。

[1209] 1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)-N-甲基乙-1-胺(VIar)

[1210] 

[1211] 向微波小瓶中37mg(0.16mmol,1.0eq.)1-[1-(三唑-1-基)-4-异喹啉基]乙烯酮(Vs)和17μL(0.17mmol,1.1eq.)2-甲基丙-1-胺在0.85mL THF中的混合物加入0.18mL(0.62mmol,4.0eq.)四异丙氧基钛。使混合物经历微波照射,维持反应温度为85℃,持续30min。使混合物冷却至室温,进一步冷却至0℃,用0.7mL甲醇稀释并加入9mg(0.23mmol,1.5eq.)硼氢化钠。将混合物在0℃下搅拌30min,使其升温至室温,并再搅拌1小时。然后将反应混合物缓慢加入0.5mL快速搅拌的盐水溶液中,并用20mL 9:1v/v的乙酸乙酯:乙腈稀释。通过CELITE®过滤混合物,并用15mL乙酸乙酯洗涤该垫。将合并的滤液在真空下蒸发,并将残余物在高真空下干燥,以提供50mg粗的N-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙-1-胺(VIar)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.66(m,2H),8.49(d,1H),8.29(m,1H),8.03(t,1H),7.94(m,1H),7.77(m,1H),4.74(q,1H),3.38-3.28(m,3H),2.53(m,1H),2.32(m,1H),1.80(m,1H),1.60(m,3H),0.93(m,6H)。

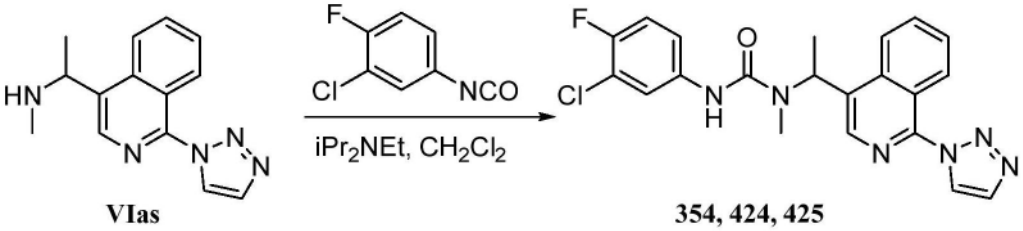
[1212] 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲(化合物355)

[1213] 

VIar 355

[1214] 由N-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙-1-胺(VIar)和2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲(化合物355)。LCMS:m/z实测值467.2/469.2[M+H]+,RT=5.54min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,1H),8.69(s,1H),8.52(s,1H),8.36(d,1H),8.23(m 1H),8.11(d,1H),8.01(m,1H),7.77-7.86(m,2H),7.50(m,1H),7.34(t,1H),6.37(q,1H),3.02(d,2H),1.73(d,3H),1.21-1.36(m,1H),0.63(d,3H),0.38(d,3H)。

[1215] 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物354、424&425)

[1216] 

VIas 354, 424, 425

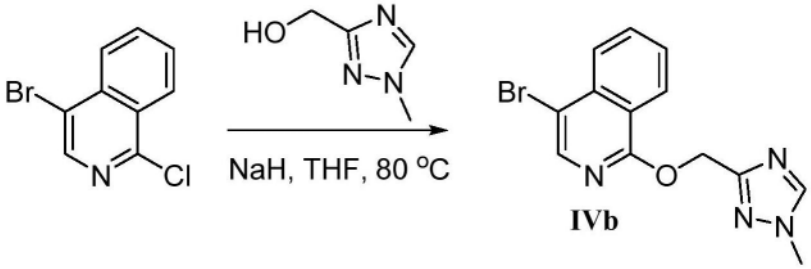
[1217] 由1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)-N-甲基乙-1-胺(VIas)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物354)。LCMS:m/z实测值425.1/427.1[M+H]$^+$,RT=4.78min。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱:Chiralcel OX-3(250×10mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速9g/min分离对映异构体,以提供13.8mg和14.1mg拆分的对映异构体。

[1218] 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物424)。LCMS:m/z实测值425.2/427.1[M+H]+,RT=4.48min(方法

A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(d,1H),8.65(d,1H),8.56(s,1H),8.28(d,1H),8.17-8.24(m,1H),8.11(d,1H),7.99(m,1H),7.88(m,1H),7.81(m,1H),7.52(m,1H),7.33(t,1H),6.36(q,1H),2.67(s,3H),1.70(d,3H);手性分析SFC:RT=2.70min,柱:Chiralcel OX-3(150×4.6mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

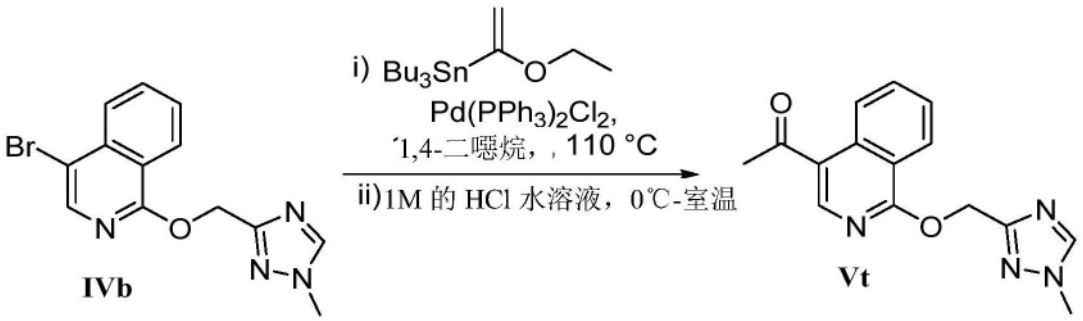
[1219] 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物425)。LCMS:m/z实测值425.2/427.1[M+H]+,RT=4.48min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(d,1H),8.65(d,1H),8.56(s,1H),8.28(d,1H),8.17-8.24(m,1H),8.11(d,1H),7.99(m,1H),7.88(m,1H),7.81(m,1H),7.52(m,1H),7.33(t,1H),6.36(q,1H),2.67(s,3H),1.70(d,3H);手性分析SFC:RT=3.70min,柱:Chiralcel OX-3(150×4.6mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[1220] 4-溴-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉(IVb)

[1221] 

[1222] 在0℃下在氮气气氛中向0.61g(5.37mmol,1.3eq.)(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇在25mL THF中的溶液加入0.25g(6.19mmol,1.5eq.)60%的氢化钠在矿物油中的分散液。将混合物在0℃下搅拌20min,并加入1.0g(4.13mmol,1.0eq)4-溴-1-氯异喹啉。然后将混合物在80℃下加热6小时。在冷却至室温时,将反应物用30mL冰冷的水淬灭,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-10%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.9g(2.82mmol,68%)4-溴-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉(IVb)。LCMS:m/z实测值319.3/321.3[M+H]$^+$,RT=1.87min;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30-8.32(m,1H),8.20(s,1H),8.04-8.06(m,2H),7.74-7.78(t,1H),7.26-7.59(t,1H),5.63(s,2H),3.94(s,3H)。

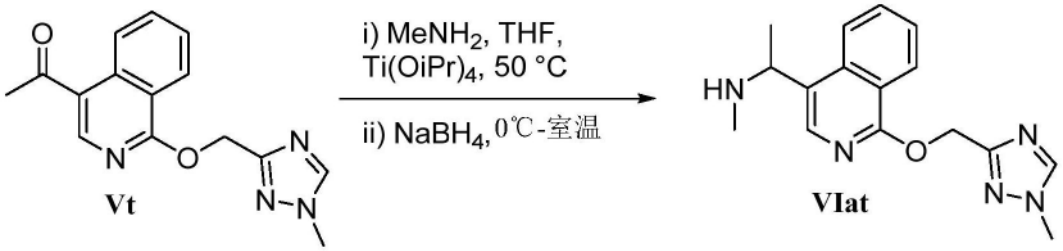
[1223] 1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙酮(Vt)

[1224] 

[1225] 向0.90g(2.8mmol,1.0eq.)4-溴-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉(IVb)在3mL 1,4-二噁烷中的溶液加入2.6g(7.0mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡。通过用氩气清洗将混合物脱气5min,并加入0.10g(0.14mmol,0.05eq.)双(三苯基膦)二氯化钯(II)。然后将混合物在110℃下在氩气气氛中加热16小时。使混合物冷却至室温,并

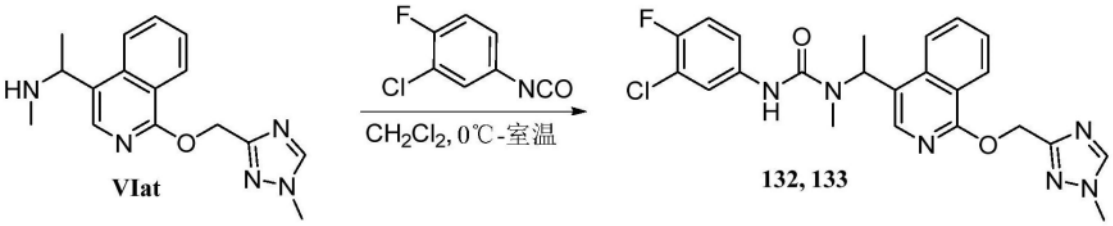
进一步冷却至0℃。然后将混合物用15mL 1M的HCl水溶液稀释,并将所得溶液在室温下搅拌3小时。将混合物用40mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并通过CELITE®垫过滤。用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-10%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.68g(2.4mmol,85%)1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙酮(Vt)。LCMS:m/z实测值283.1$[M+H]^+$,RT=1.58min;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02(d,1H),8.73(s,1H),8.34-8.37(m,1H),8.06(s,1H),7.75-7.78(m,1H),7.54-7.56(m,1H),5.73(s,2H),3.95(s,3H),2.84(s,3H)。

[1226] N-甲基-1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIat)

[1227] 

[1228] 在氮气气氛中向密封管中0.68g(2.4mmol,1.0eq.)1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙酮(Vt)在25mL THF中的溶液加入6mL(12mmol,5eq.)2M的甲胺的THF溶液,随后加入6.8mL异丙氧基钛,并将混合物在50℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.27g(7.2mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入30mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用10mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(SiO_2,用0-10%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.37g(1.24mmol,51%)N-甲基-1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙胺(VIat)。LCMS:m/z实测值298.1$[M+H]^+$,RT=1.15min;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.92(bs,1H),8.48(s,1H),8.29(s,1H),8.23(d,2H),7.86-7.92(m,1H),7.68-7.73(m,1H),5.55(s,2H),4.97-5.01(m,1H),3.87(s,3H),2.53(s,3H),1.64(d,3H)。

[1229] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物132&133)

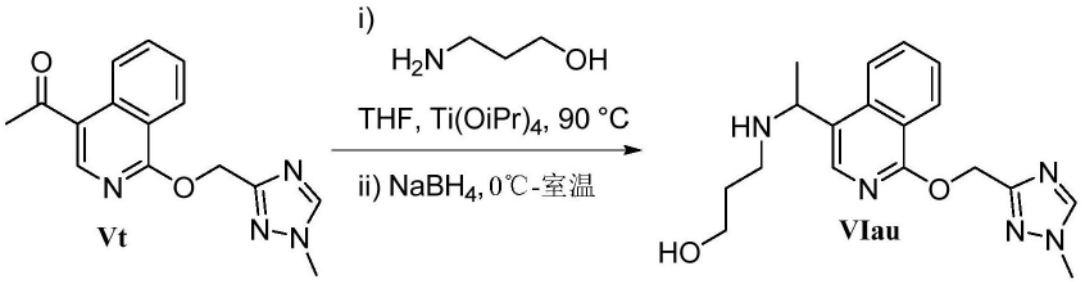
[1230] 

[1231] 由N-甲基-1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙胺(VIat)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak AD-H(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1232] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物132)。LCMS:m/z实测值469.3/471.3[M+H]$^+$,RT=6.73min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48(bs,2H),8.18(d,1H),8.11(bs,1H),7.99(d,1H),7.79-7.87(m,2H),7.61-7.65(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.11-6.15(m,1H),5.51-5.58(m,2H),3.88(s,3H),2.57(s,3H),1.59(d,3H);手性分析SFC:RT=1.49min,柱:Chiralpak AD-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

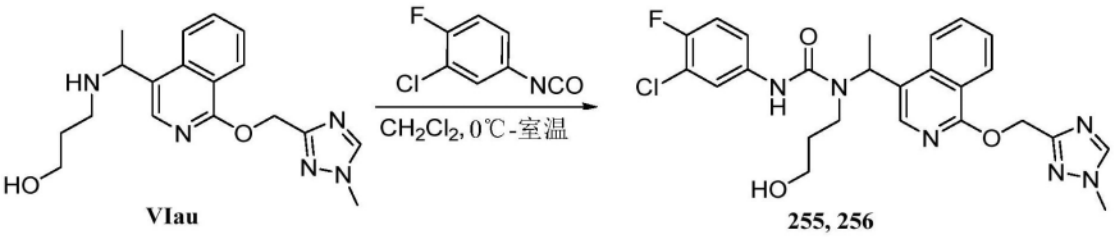
[1233] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物133)。LCMS:m/z实测值469.3/471.3[M+H]$^+$,RT=6.69min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48(bs,2H),8.18(d,1H),8.11(bs,1H),7.99(d,1H),7.79-7.87(m,2H),7.61-7.65(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.11-6.15(m,1H),5.51-5.58(m,2H),3.88(s,3H),2.57(s,3H),1.59(d,3H);手性分析SFC:RT=2.74min,柱:Chiralpak AD-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1234] 3-((1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙-1-醇(VIau)

[1235] 

[1236] 在氮气气氛中向密封管中0.22g(0.78mmol,1.0eq.)1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vt)在2mL THF中的溶液加入0.12g(1.56mmol,2.0eq.)3-氨基丙-1-醇,随后加入2mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.06g(1.56mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入5mL水和40mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用10mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫,并分离各层。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.17g粗的3-((1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙-1-醇(VIau)。LCMS:m/z实测值298.1[M+H]$^+$。

[1237] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物255&256)

[1238] 

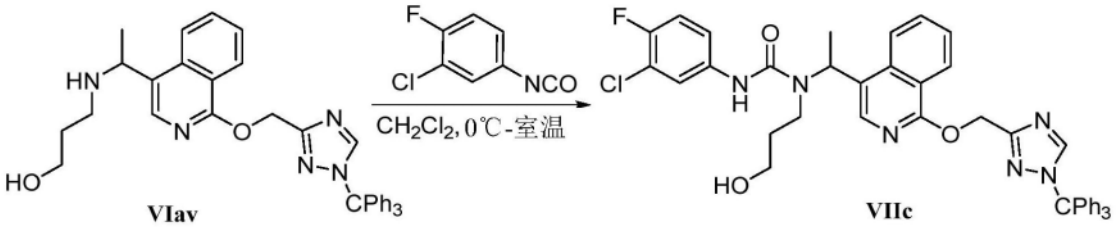
[1239] 由3-((1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙-1-醇(VIau)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯

基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:(R,R)Whelk-01(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1240] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物255)。LCMS:m/z实测值513.3/515.3[M+H]$^+$,RT=7.51min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(bs,1H),8.48(s,1H),8.15-8.19(m,2H),7.94(d,1H),7.80-7.85(m,2H),7.61-7.65(m,1H),7.40-7.46(m,1H),7.33(t,1H),6.13-6.17(m,1H),5.54(q,2H),5.04(bs,1H),3.87(s,3H),3.09-3.17(m,4H),1.62(d,3H),0.90-1.05(m,2H);手性分析SFC:RT=7.02min,柱:(R,R)Whelk-01(150×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=4.0mL/min。

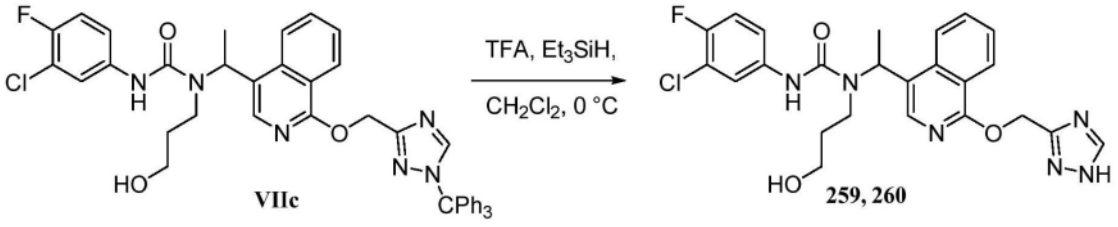
[1241] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物256)。LCMS:m/z实测值513.3/515.3[M+H]$^+$,RT=7.51min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(bs,1H),8.48(s,1H),8.15-8.19(m,2H),7.94(d,1H),7.80-7.85(m,2H),7.61-7.65(m,1H),7.40-7.46(m,1H),7.33(t,1H),6.13-6.17(m,1H),5.54(q,2H),5.04(bs,1H),3.87(s,3H),3.09-3.17(m,4H),1.62(d,3H),0.90-1.05(m,2H);手性分析SFC:RT=9.51min,柱:(R,R)Whelk-01(150×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=4.0mL/min。

[1242] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲(VIIc)

[1243] 

[1244] 由3-((1-(1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙-1-醇(VIav)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲。通过MPLC(REVELERS®柱,用0-5%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化获得的粗产物。LCMS:m/z实测值741.3/743.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),8.15-8.19(m,3H),7.94(d,1H),7.80-7.85(m,2H),7.62-7.66(m,1H),7.31-7.44(m,11H),7.05-7.09(m,6H),6.13-6.17(m,1H),5.63(d,1H),5.56(d,1H),5.05(bt,1H),3.05-3.17(m,4H),1.62(d,3H),0.74-1.02(m,2H)。

[1245] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲(化合物259&260)

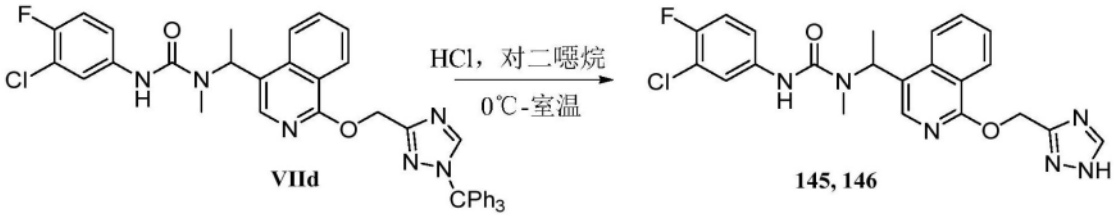
[1246] 

[1247] 在0℃下向0.15g(0.20mmol,1.0eq.)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲(VIIc)在3mL二氯甲烷中的溶液加入14uL(0.20mmol,1.0eq.)三氟乙酸酸,随后加入0.1mL(0.60mmol,3.0eq.)三乙基硅烷,并将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用5mL水稀释,并用10mL二氯甲烷萃取。将有机萃取物用5mL饱和碳酸氢钠溶液、5mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与5mL 1:1v/v的二乙醚:正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供80mg(0.16mmol,80%)外消旋1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲。LCMS:m/z实测值499.12$[M+H]^+$。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1248] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体I(化合物259)。LCMS:m/z实测值499.1/501.1$[M+H]^+$,RT=6.78min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.13(bs,1H),8.79(bs,1H),8.53(s,1H),8.24(s,1H),8.16(s,1H),7.95(d,1H),7.80-7.86(m,2H),7.62-7.66(m,1H),7.40-7.46(m,1H),7.33(t,1H),6.13-6.17(m,1H),5.58-5.63(m,2H),5.06(bt,1H),3.09-3.17(m,4H),1.62(d,3H),0.91-1.04(m,2H);手性分析SFC:RT=1.68min,柱:Chiralcel OZ-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=4.0mL/min。

[1249] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体II(化合物260)。LCMS:m/z实测值499.1/501.1$[M+H]^+$,RT=6.78min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.13(bs,1H),8.79(bs,1H),8.53(s,1H),8.24(s,1H),8.16(s,1H),7.95(d,1H),7.80-7.86(m,2H),7.62-7.66(m,1H),7.40-7.46(m,1H),7.33(t,1H),6.13-6.17(m,1H),5.58-5.63(m,2H),5.06(bt,1H),3.09-3.17(m,4H),1.62(d,3H),0.91-1.04(m,2H);手性分析SFC:RT=3.04min,柱:Chiralcel OZ-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=4.0mL/min。

[1250] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物145&146)

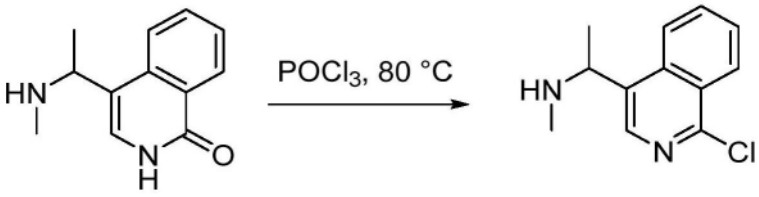
[1251] 

[1252] 在0℃下向0.4g(0.58mmol,1.0eq.)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲(VIId)在4mL 1,4-二噁烷中的溶液逐滴加入4mL 1M的HCl水溶液。使混合物升温至室温,并搅拌3小时。然后将混合物用饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH~9,并用3×40mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用60mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过柱色谱法(REVELERIS®SiO_2柱,用0-5%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供120mg(0.268mmol,46%)外消旋1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。LCMS:m/z实测值455.1/457.1$[M+H]^+$。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1253] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物145)。LCMS:m/z实测值455.3/457.3[M+H]$^+$,RT=6.52min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.05(bs,1H),8.47(bs,1H),8.38(bs,1H),8.25(d,1H),8.12(s,1H),7.99(d,1H),7.80-7.88(m,2H),7.62-7.66(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.12-6.16(m,1H),5.63(s,2H),2.57(s,3H),1.59(d,3H);手性分析SFC:RT=3.26min,柱:Chiralcel OZ-3(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1254] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物146)。LCMS:m/z实测值455.3/457.3[M+H]$^+$,RT=6.51min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.05(bs,1H),8.47(bs,1H),8.38(bs,1H),8.25(d,1H),8.12(s,1H),7.99(d,1H),7.80-7.88(m,2H),7.62-7.66(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.12-6.16(m,1H),5.63(s,2H),2.57(s,3H),1.59(d,3H);手性分析SFC:RT=5.01min,柱:Chiralcel OZ-3(150×4.6mm),3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

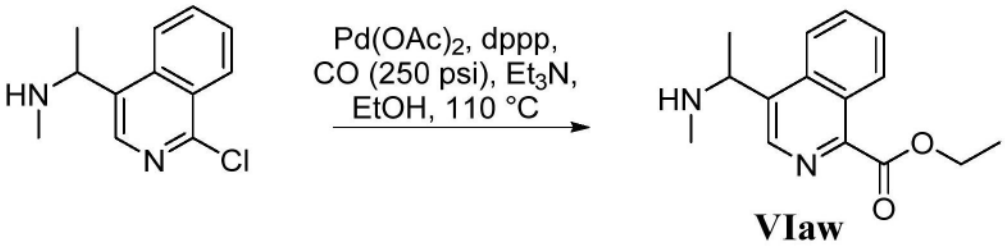
[1255] 1-(1-氯异喹啉-4-基)-N-甲基乙-1-胺

[1256] 

VIIIf

[1257] 将2.5g(12.4mmol,1.0eq.)4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIf)在25mL磷酰氯中的溶液在80℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,并用100mL冰水淬灭,用10%的碳酸钠水溶液碱化,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供2.0g 1-(1-氯异喹啉-4-基)-N-甲基乙胺。LCMS:m/z实测值221.1/224.1[M+H]$^+$,RT=1.53min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,1H),8.38(s,1H),8.32(d,1H),7.88-7.94(m,1H),7.79-7.85(m,1H),4.32-4.39(m,1H),2.38(bs,1H),2.22(s,3H),1.40(d,3H)。

[1258] 4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯(VIaw)

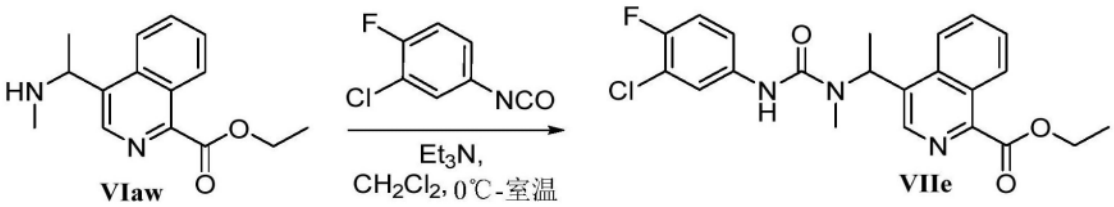
[1259] 

VIaw

[1260] 向钢制压力容器中2.0g(9.1mmol,1.0eq.)1-(1-氯异喹啉-4-基)-N-甲基乙胺在20mL乙醇中的溶液加入1.87g(4.54mmol,0.5eq.)1,3-双(二苯基膦)丙烷(dppp),随后加入6.4mL(45.5mmol,5.0eq.)三乙胺。将混合物用氮气吹扫5min,并加入1.02g(4.55mmol,0.5eq.)乙酸钯(II)。将容器密封,用250psi的一氧化碳加压,并在110℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,通过CELITE®过滤,并用20mL乙醇洗涤该垫。将滤液在真空下浓缩,并通过色谱法(REVELERIS®硅胶柱,用0-10%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.3g(5.03mmol,40%来自VIIIf)4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯

(VIaw)。LCMS:m/z实测值259.2[M+H]$^+$。

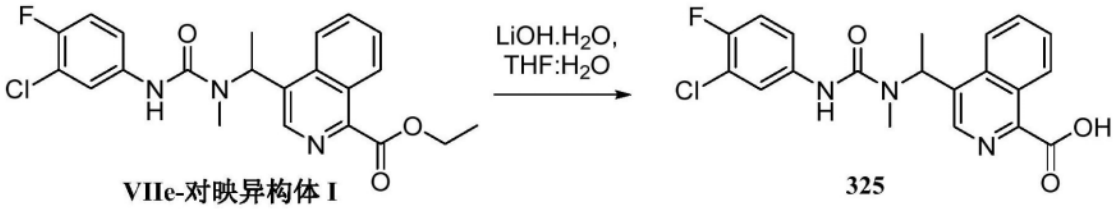
[1261] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯(VIIe)

[1262] 

[1263] 在0℃下在氮气气氛中向0.5g(1.93mmol,1.0eq)4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯(VIaw)在5mL二氯甲烷中的溶液加入0.82mL(5.81mmol,3.0eq)三乙胺,随后加入0.3g(1.74mmol,0.9eq)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。将混合物用50mL水稀释,并用3×50mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用35mL水、35mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(REVELERIS®硅胶柱,用0-5%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.6g(1.39mmol,72%)4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯(VIIe)。LCMS:m/z实测值430.5/432.5[M+H]$^+$,RT=2.40min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.68(s,1H),8.52(bs,1H),8.41(d,1H),8.20(d,1H),7.87-7.94(m,1H),7.84-7.87(m,1H),7.75-7.81(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.29-6.34(m,1H),4.49(q,2H),2.61(s,3H),1.67(d,3H),1.39(t,3H)。

[1264] 随后通过手性SFC,柱:Chiralpak AD-H(250×30mm)5μ,90%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体,以提供130mg 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯-对映异构体I(VIIe-对映异构体I)和100mg 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯-对映异构体II(VIIe-对映异构体II)。

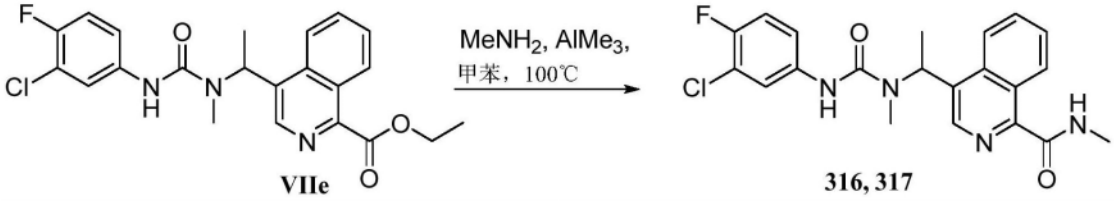
[1265] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸对映异构体I(化合物325)

[1266] 

[1267] 向130mg(0.303mmol,1.0eq)4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯(VIIe-对映异构体I)在2mL THF中的溶液加入26mg(0.606mmol,2.0eq)氢氧化锂一水化物在2mL水中的溶液,并将混合物在室温下搅拌6小时。在真空下除去挥发物,并将残余物再悬浮在5mL水中,并用1M HCl酸化至pH~2。通过过滤收集所得沉淀物,用5mL水,随后用5mL正戊烷洗涤,并在高真空下干燥,以提供89mg(0.221mmol,73%)4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸对映异构体I(化合物325)。LCMS:m/z实测值402.0/404.0[M+H]$^+$;RT=3.49min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.65(s,1H),8.52-8.54(m,2H),8.19(d,1H),7.85-7.93(m,2H),7.75-7.79(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.28-6.34(m,1H),2.62(s,3H),1.67(d,3H);手性分析SFC:RT=6.00min,柱:Chiralpak IE(4.6×250mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1268] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺(化合物

316&317)

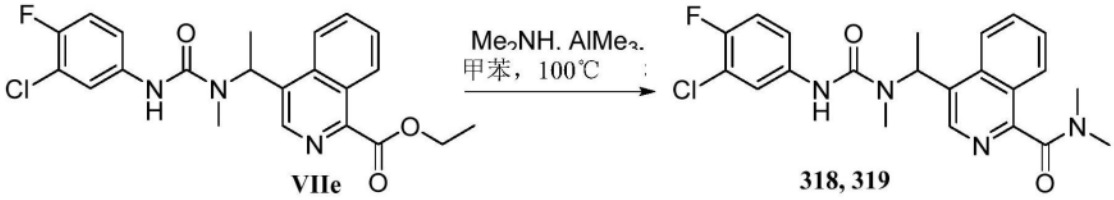
[1269] 

[1270] 在氮气气氛中向0.35g(0.82mmol,1.0eq.)外消旋4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯(VIIe)在8mL甲苯中的溶液加入0.62mL(1.22mmol,1.5eq.)2M的甲胺的THF溶液,随后0.82mL(1.63mmol,2.0eq.)2M的三甲基铝的甲苯溶液,并将混合物在100℃下加热2小时。使混合物冷却至室温,用10mL饱和氯化铵溶液淬灭,并用2×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(REVELERIS®硅胶柱,用0-10%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.25g(0.60mmol,74%)外消旋4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺。LCMS:m/z实测值415.3/417.3$[M+H]^+$。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,75%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1271] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺-对映异构体I(化合物316)。LCMS:m/z实测值415.1/417.1$[M+H]^+$;RT=4.32min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.91(d,1H),8.80(m,1H),8.59(s,1H),8.52(s,1H),8.15(d,1H),7.84-7.88(m,2H),7.70-7.74(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.32(t,1H),6.26-6.32(m,1H),2.89(d,3H),2.60(s,3H),1.67(d,3H);手性分析SFC:RT=2.86min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1272] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺-对映异构体II(化合物317)。LCMS:m/z实测值415.1/417.1$[M+H]^+$;RT=4.32min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.91(d,1H),8.80(m,1H),8.59(s,1H),8.52(s,1H),8.15(d,1H),7.84-7.88(m,2H),7.70-7.74(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.32(t,1H),6.26-6.32(m,1H),2.89(d,3H),2.60(s,3H),1.67(d,3H);手性分析SFC:RT=4.10min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1273] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺(化合物318&319)

[1274] 

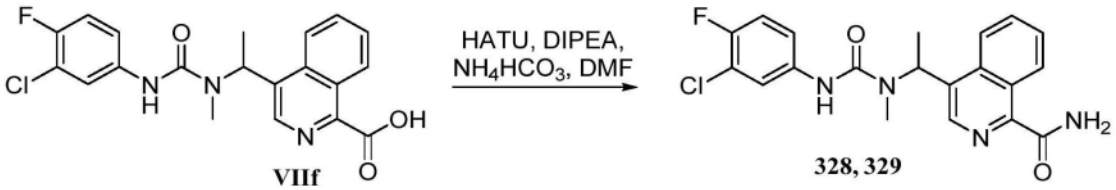
[1275] 在氮气气氛中向0.35g(0.82mmol,1.0eq.)4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯(VIIe)在8mL甲苯中的溶液加入0.62mL(1.22mmol,1.5eq.)2M二甲胺的THF溶液,随后加入0.82mL(1.63mmol,2.0eq.)2M的三甲基铝的甲苯溶液,并将混合物在100℃下加热2小时。使混合物冷却至室温,用15mL饱和氯化铵溶液淬灭,并用2×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(REVELERIS®硅胶柱,用0-10%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余

物,以提供0.15g(0.35mmol,43%)外消旋4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺。LCMS:m/z实测值429.1/431.1[M+H]$^+$。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1276] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺-对映异构体I(化合物318)。LCMS:m/z实测值429.2/431.2[M+H]$^+$;RT=4.13min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.59(s,1H),8.51(s,1H),8.16(d,1H),7.85-7.92(m,3H),7.69-7.73(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.26-6.31(m,1H),3.15(s,3H),2.74(s,3H),2.61(s,3H),1.66(d,3H);手性分析SFC:RT=2.16min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1277] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺-对映异构体II(化合物319)。LCMS:m/z实测值429.2/431.2[M+H]$^+$;RT=4.15min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.59(s,1H),8.51(s,1H),8.16(d,1H),7.85-7.92(m,3H),7.69-7.73(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.26-6.31(m,1H),3.15(s,3H),2.74(s,3H),2.61(s,3H),1.66(d,3H);手性分析SFC:RT=3.04min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1278] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺(化合物328&329)

[1279] 

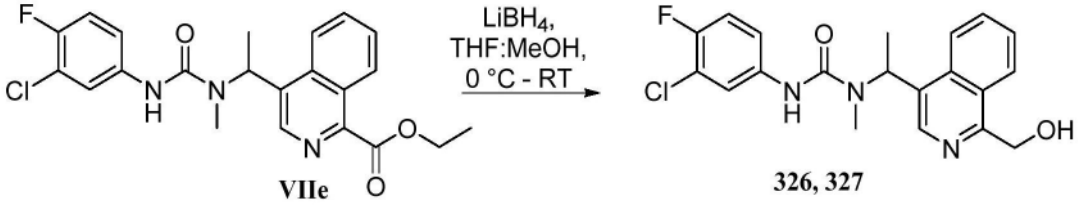
[1280] 向0.3g(0.74mmol,1.0eq.)外消旋4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸(VIIf)在5mL DMF中的溶液加入0.52mL(3.0mmol,4.0eq.)N,N-二异丙基乙胺,随后加入0.56g(1.5mmol,2.0eq.)(1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐和0.59g(7.5mmol,10eq.)碳酸氢铵,并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用30mL冰冷的水稀释,并通过过滤收集固体,用10mL水,随后用5mL正戊烷洗涤,以提供0.2g(0.5mmol,67%)外消旋4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,75%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1281] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺-对映异构体I(化合物328)。LCMS:m/z实测值401.1/403.2[M+H]$^+$;RT=4.17min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.89(d,1H),8.60(s,1H),8.52(s,1H),8.22(bs,1H),8.14(d,1H),7.84-7.89(m,2H),7.80(bs,1H),7.70-7.74(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.26-6.32(m,1H),2.61(s,3H),1.67(d,3H);手性分析SFC:RT=2.42min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1282] 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺-对映异构体II(化合物329)。LCMS:m/z实测值401.1/403.2[M+H]$^+$;RT=4.16min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.89(d,1H),8.60(s,1H),8.52(s,1H),8.22(bs,1H),8.14(d,1H),7.84-7.89(m,2H),7.80(bs,1H),7.70-7.74(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.26-6.32(m,

1H),2.61(s,3H),1.67(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.57min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,60％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1283] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物326&327)

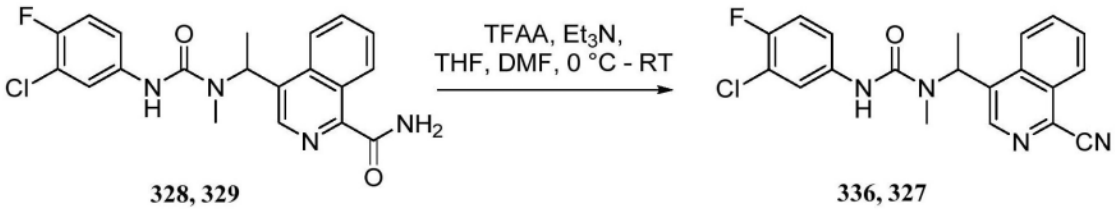
[1284] 

[1285] 在0℃下向0.15g(0.35mmol,1.0eq.)外消旋4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸乙酯(VIIe)在4mL 1:1v/v的甲醇:THF中的溶液加入31mg(1.40mmol,4.0eq.)硼氢化锂。使混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应物用20mL冰冷的水淬灭,并通过CELITE®过滤。用5mL THF和5mL甲醇洗涤该垫,并将滤液在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,以提供95mg(0.24mmol,70％)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,70％CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1286] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物326)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2$[M+H]^+$;RT＝3.31min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.48-8.52(m,2H),8.39(d,1H),8.09(d,1H),7.80-7.87(m,2H),7.67-7.71(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.22-6.28(m,1H),5.42(bs,1H),5.06(s,2H),2.57(s,3H),1.63(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.42min,柱:Chiralpak IG-3(4.6×150mm)3μm,70％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1287] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物327)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2$[M+H]^+$;RT＝3.33min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.48-8.52(m,2H),8.39(d,1H),8.09(d,1H),7.80-7.87(m,2H),7.67-7.71(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.22-6.28(m,1H),5.42(bs,1H),5.06(s,2H),2.57(s,3H),1.63(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.98min,柱:Chiralpak IG-3(4.6×150mm)3μm,70％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1288] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物336&337)

[1289] 

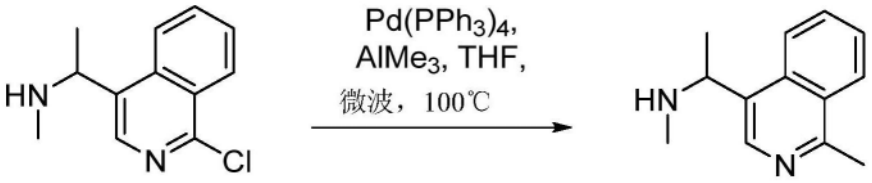
[1290] 在0℃下在氮气气氛中向0.15g(0.38mmol,1.0eq.)外消旋4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺(化合物328&329)在6mL 1:1v/v的THF:DMF中的溶液加入0.26mL(1.88mmol,5.0eq.)三乙胺,随后加入0.16g(0.75mmol,2.0eq.)三氟乙酸酐。使混合物升温至室温,搅拌1小时。将反应物用10mL饱和氯化铵溶液淬灭,并用2×30mL乙酸

乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(用10-30％的乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.08g(0.21mmol,55％)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,60％CO_2/MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1291] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物336)。LCMS:m/z实测值383.1/385.1[M+H]$^+$;RT＝5.21min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.82(s,1H),8.53(bs,1H),8.28-8.32(m,2H),8.01-8.05(m,1H),7.93-7.97(m,1H),7.83-7.86(m,1H),7.47-7.52(m,1H),7.32(t,1H),6.32-6.37(m,1H),2.64(s,3H),1.67(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.69min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,60％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1292] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物337)。LCMS:m/z实测值383.1/385.1[M+H]$^+$;RT＝5.21min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.82(s,1H),8.53(bs,1H),8.28-8.32(m,2H),8.01-8.05(m,1H),7.93-7.97(m,1H),7.83-7.86(m,1H),7.47-7.52(m,1H),7.32(t,1H),6.32-6.37(m,1H),2.64(s,3H),1.67(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.32min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,60％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

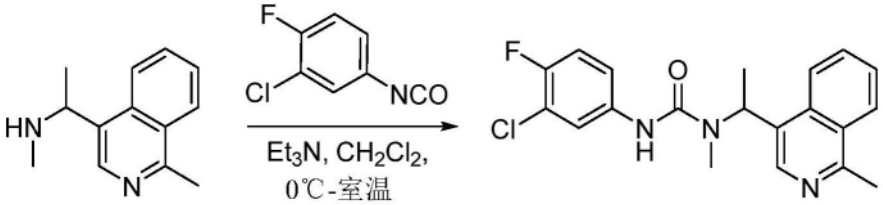
[1293] N-甲基-1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIax)

[1294] 

VIax

[1295] 向0.3g(1.36mmol,1.0eq.)1-(1-氯异喹啉-4-基)-N-甲基乙-1-胺在5mL THF中微波小瓶中的溶液加入0.08g(0.07mmol,0.05eq.)四(三苯基膦)钯(0),随后加入0.8mL(1.6mmol,1.2eq.)2M的三甲基铝的甲苯溶液。将混合物用氮气吹扫5min,并且然后经历微波照射,维持反应温度为100℃,持续1小时。使混合物冷却至室温,并用15mL冰冷的水淬灭。通过CELITE®过滤所得非均相混合物,用60mL乙酸乙酯萃取滤液,并将有机萃取物干燥(Na_2SO4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.3g N-甲基-1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIax)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,1H),8.26-8.33(m,2H),7.86-7.92(m,1H),7.73-7.79(m,1H),5.11-5.14(m,1H),2.92(s,3H),2.55(s,3H),1.65(d,3H)。

[1296] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物352&353)

[1297] 

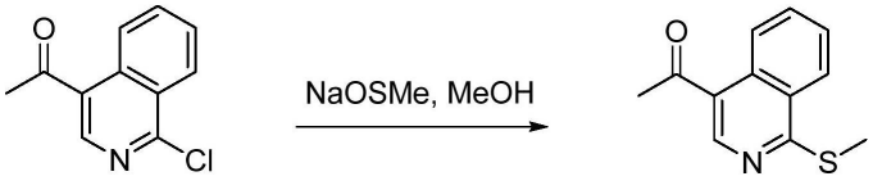
VIax **352, 353**

[1298] 由N-甲基-1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIax)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1299] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物352)。LCMS:m/z实测值372.2/374.4$[M+H]^+$;RT=3.54min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.48(s,1H),8.44(s,1H),8.25(d,1H),8.06(d,1H),7.85-7.87(m,1H),7.79-7.83(m,1H),7.66-7.70(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.20-6.25(m,1H),2.90(s,3H),2.55(s,3H),1.61(d,3H);手性分析SFC:RT=3.26min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1300] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物353)。LCMS:m/z实测值372.2/374.4$[M+H]^+$;RT=3.54min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.48(s,1H),8.44(s,1H),8.25(d,1H),8.06(d,1H),7.85-7.87(m,1H),7.79-7.83(m,1H),7.66-7.70(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.32(t,1H),6.20-6.25(m,1H),2.90(s,3H),2.55(s,3H),1.61(d,3H);手性分析SFC:RT=4.83min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

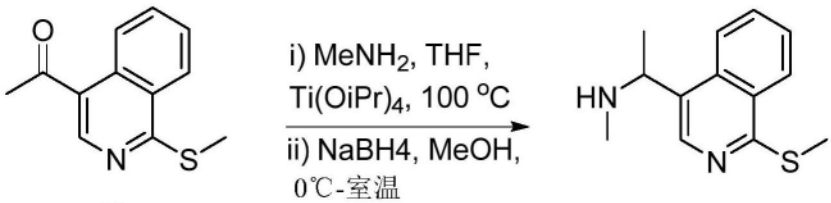
[1301] 1-(1-(甲硫基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vu)

[1302] 

Vu

[1303] 向0.55g(7.80mmol,2.0eq.)甲硫醇钠在10mL甲醇中的溶液加入0.8g(3.90mmol,1.0eq.)1-(1-氯异喹啉-4-基)乙-1-酮,并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用10mL 10%的碳酸钾水溶液稀释,并用2×40mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.7g(3.22mmol,82%)1-(1-(甲硫基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vu)。LCMS:m/z实测值218.1$[M+H]^+$;RT=2.46min;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.99(d,1H),8.90(s,1H),8.26(d,1H),7.77-7.81(m,1H),7.59-7.63(m,1H),2.77(s,6H)。

[1304] N-甲基-1-(1-(甲硫基)异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIay)

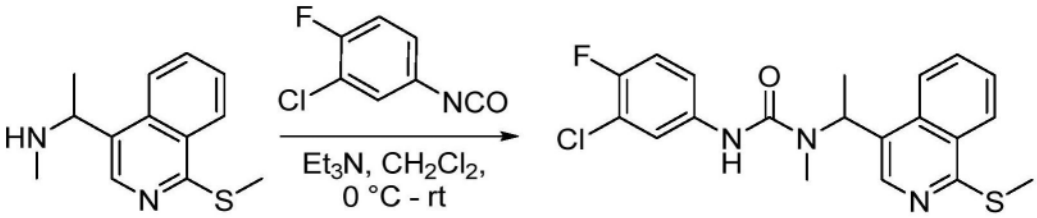
[1305] 

Vu **VIay**

[1306] 在室温下在氮气气氛中向密封管中0.2g(0.92mmol,1.0eq.)1-(1-(甲硫基)异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vu)在2mL THF中的溶液加入2.0mL(4.0mmol,4.3eq.)2M的甲胺溶液的THF溶液,随后加入2mL异丙氧基钛,并将混合物加热至100℃,持续4小时。使混合物冷却至

室温,并进一步冷却至0℃。然后将冷却的溶液用2mL甲醇稀释,并分批加入0.07g(1.84mmol,2eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将混合物用10mL盐水和50mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液稀释,通过CELITE®过滤,并用20mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫。分离有机层,用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.25g N-甲基-1-(1-(甲硫基)异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIay)。LCMS:m/z实测值233.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(s,1H),8.37(d,1H),8.16(d,1H),7.76-7.82(m,1H),7.64-7.69(m,1H),4.24-4.30(m,1H),2.64(s,3H),2.16-2.18(m,4H),1.39(d,3H)。

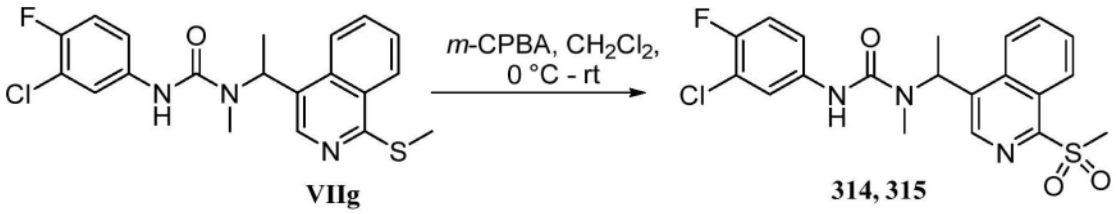
[1307] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲硫基)异喹啉-4-基)乙基)脲(VIIg)

[1308] 

VIay VIIg

[1309] 在0℃下在氮气气氛中向0.25g N-甲基-1-(1-(甲硫基)异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIay)在5mL二氯甲烷中的溶液加入0.45mL(3.23mmol)三乙胺,随后加入0.13mL(1.07mmol)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。将反应混合物升温至室温,并搅拌1小时。将混合物用15mL水稀释,并用2×40mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(REVELERIS®硅胶柱,用0-6%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.26g(0.64mmol,70%来自Vu)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲硫基)异喹啉-4-基)乙基)脲(VIIg)。LCMS:m/z实测值404.3$[M+H]^+$,RT=2.78min;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.45-8.49(m,2H),8.19(d,1H),8.06(d,1H),7.81-7.89(m,2H),7.66-7.72(m,1H),7.68-7.72(m,1H),7.31(t,1H),6.17-6.21(m,1H),2.67(s,3H),2.58(s,3H),1.61(d,3H)。

[1310] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物314&315)

[1311] 

VIIg 314,315

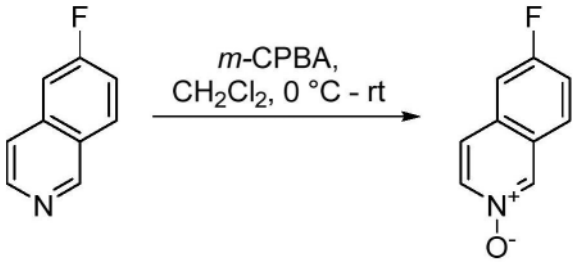
[1312] 在0℃下向0.26g(0.64mmol,1.0eq.)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲硫基)异喹啉-4-基)乙基)脲(VIIg)在3mL二氯甲烷中的溶液加入0.38g(1.55mmol,2.0eq.)70%的间氯过氧苯甲酸。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。然后将混合物用30mL饱和碳酸氢钠溶液稀释,并用2×30mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。纯化残余物通过色谱法(REVELERIS®硅胶柱,用2%的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱),以提供0.16g(0.36mmol,57%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1313] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物314)。LCMS:m/z实测值436.1/438.1[M+H]$^+$;RT=4.84min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.85(d,1H),8.69(s,1H),8.54(s,1H),8.30(d,1H),7.99-8.03(m,1H),7.84-7.91(m,2H),7.48-7.52(m,1H),7.32(t,1H),6.30-6.34(m,1H),3.60(s,3H),2.65(s,3H),1.68(d,3H);手性分析SFC:RT=2.45min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1314] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物315)。LCMS:m/z实测值436.1/438.1[M+H]$^+$;RT=4.84min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.85(d,1H),8.69(s,1H),8.54(s,1H),8.30(d,1H),7.99-8.03(m,1H),7.84-7.91(m,2H),7.48-7.52(m,1H),7.32(t,1H),6.30-6.34(m,1H),3.60(s,3H),2.65(s,3H),1.68(d,3H);手性分析SFC:RT=4.67min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

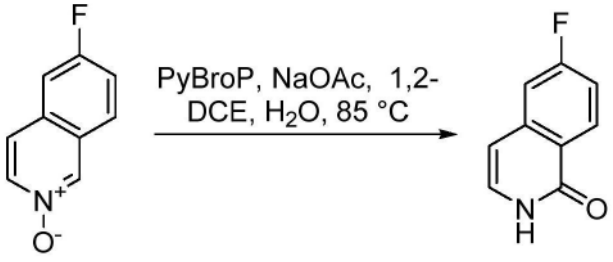
[1315] 6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIb)的合成-路径I:

[1316] 6-氟代异喹啉2-氧化物

[1317] 

[1318] 在0℃下向2.0g(13.6mmol,1.0eq.)6-氟代异喹啉在20mL二氯甲烷中的搅拌溶液分批加入4.6g(27.2mmol,2.0eq.)间氯过氧化苯甲酸,持续15min。在添加完成之后,使混合物升温至室温,并搅拌16小时。然后将混合物倒入50mL冰冷的水中,并用5×60mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用30mL 10%的NaOH水溶液,随后用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将所得残余物与40mL二乙醚一起研制,过滤,并在真空下干燥所得固体,以提供1.8g(11.0mmol,81%)6-氟代异喹啉2-氧化物。LCMS:m/z实测值164.15[M+H]$^+$,RT=1.37min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.97(s,1H),8.19-8.16(m,1H),8.00-7.95(m,1H),7.91(d,1H),7.81-7.74(m,1H),7.62-7.56(m,1H)。

[1319] 6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIb)

[1320] 

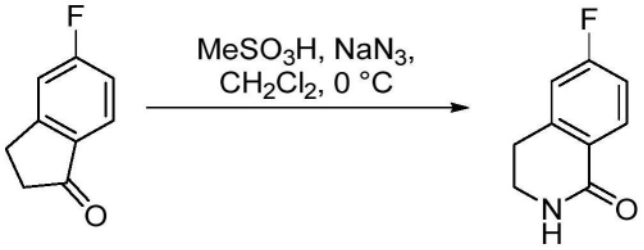
IIb

[1321] 在室温下向1.7g(10.4mmol,1.0eq.)6-氟代异喹啉2-氧化物在17mL 1,2-二氯乙烷中的搅拌悬浮液加入2.6g(31.3mmol,3.0eq.)乙酸钠,随后加入9.7g(20.9mmol,2.0eq.)苯并三唑-1-基-氧代三吡咯烷磷鎓六氟磷酸盐(PyBroP)和2mL水。然后将混合物在85℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并用50mL乙酸乙酯和50mL水稀释。分离各层并将有机相

用30mL水,随后用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用30-60%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.8g(4.9mmol,47%)6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIb)。LCMS:m/z实测值164.0$[M+H]^+$,RT=1.38min;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.29(bs,1H),8.25-8.20(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.34-7.27(m,1H),7.24-7.20(m,1H),6.54(d,1H)。

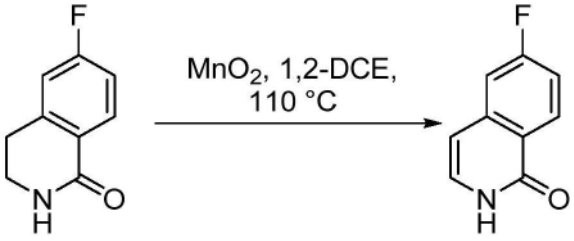
[1322] 6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIb)的合成-路径II:

[1323] 6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

[1324] 

[1325] 向15.0g(100mmol,1.0eq.)5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮在150mL二氯甲烷中的溶液加入120mL甲烷磺酸。将混合物冷却至0℃,并分批加入13.0g(200mmol,2.0eq.)叠氮化钠,持续20min。然后将所得混合物在0℃下搅拌2小时。在完成之后,通过在0℃下在30min内缓慢加入350mL 20%的NaOH水溶液将反应混合物碱化(pH>10),并且然后在0℃下再搅拌30min。将所得溶液用2×500mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用500mL水、500mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速柱色谱法(SiO_2,用0-30%的乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,以提供7.0g(42.4mmol,42%)6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮。LCMS:m/z实测值166.3$[M+H]^+$,RT=1.74min;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8-06-8.10(m,1H),7.00-7.05(m,1H),6.90-6.93(m,1H),6.47(bs,1H),3.56-3.60(m,2H),2.98-3.02(m,2H)。

[1326] 6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIb)

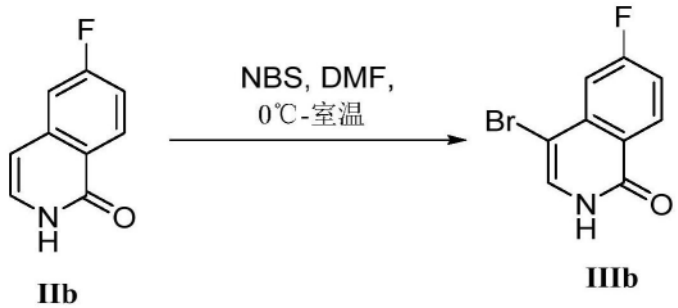
[1327] 

IIb

[1328] 在室温下向7.0g(42.4mmol,1.0eq.)6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮在150mL 1,2-二氯乙烷中的溶液加入22.1g(254mmol,6.0eq.)活化的二氧化锰。然后将混合物在110℃下加热24小时。使混合物冷却至室温,并通过CELITE®过滤。用50mL 1,2-二氯乙烷洗涤该垫,并用14.8g(170mmol,4.0eq.)活化的二氧化锰进一步处理滤液,并在110℃下再加热48小时。使混合物冷却至室温,并通过CELITE®再次过滤,并用2×25mLDMSO洗涤该垫。在真空下除去1,2-二氯乙烷,并将所得DMSO溶液用650mL冰冷的水稀释。通过过滤收集沉淀的固体,并在真空下干燥,以提供3.0g(18.4mmol 43%)6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIb)。LCMS:m/z实测值163.9$[M+H]^+$,RT=1.39min;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.29(bs,1H),8.20-8.23

(m,1H),7.45-7.50(m,1H),7.27-7.34(m,1H),7.20-7.24(m,1H),6.54(d,1H)。

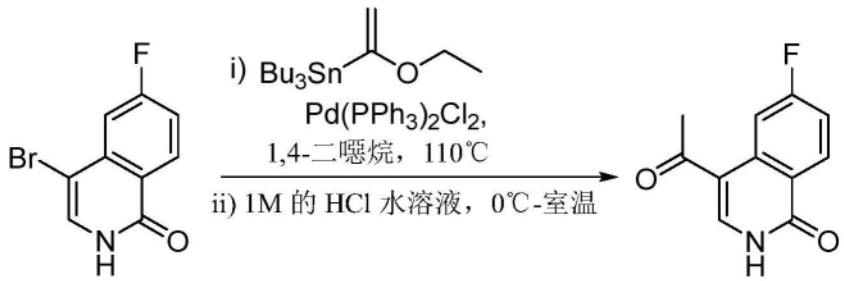
[1329] 4-溴-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIIb)

[1330] 

IIb IIIb

[1331] 向0.8g(4.9mmol,1.0eq.)6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIb)在8mL DMF中的溶液加入0.88g(5.1mmol,1.05eq.)N-溴代琥珀亚胺,并将混合物搅拌16小时。然后将混合物用80mL水稀释,并通过过滤收集所得沉淀的固体,用2×40mL水洗涤,并在真空下干燥。将收集的固体与10mL甲基叔丁醚一起研制,过滤,并在真空下干燥,以提供1.0g(4.13mmol,84%)4-溴-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIIb)。LCMS:m/z实测值242.1[M+H]$^+$,RT=2.08min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.65(bs,1H),8.33-8.27(m,1H),7.65-7.62(m,1H),7.49-7.42(m,2H)。

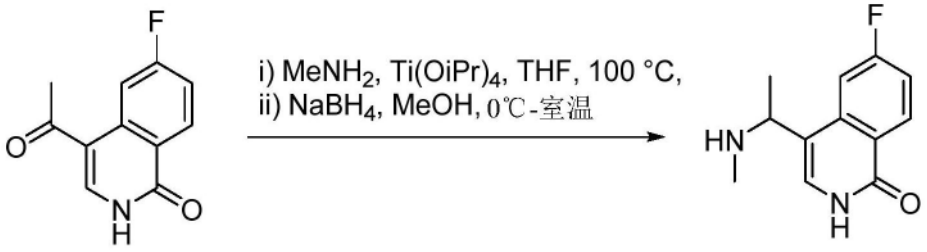
[1332] 4-乙酰基-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXb)

[1333] 

IIIb XXb

[1334] 向1.0g(4.1mmol,1.0eq.)4-溴-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIIb)在10mL 1,4-二噁烷中的溶液加入3.7g(10.3mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡。通过用氩气清洗将混合物脱气5min,并加入0.29g(0.41mmol,0.1eq.)双(三苯基膦)二氯化钯(II)。然后将混合物在110℃下在氩气气氛中加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将混合物用15mL 1M的HCl水溶液稀释,并将所得溶液在室温下搅拌3小时。将混合物用40mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并通过CELITE®垫过滤。用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用50-70%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.4g(1.95mmol,47%)4-乙酰基-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXb)。LCMS:m/z实测值206.2[M+H]$^+$,RT=1.86min。

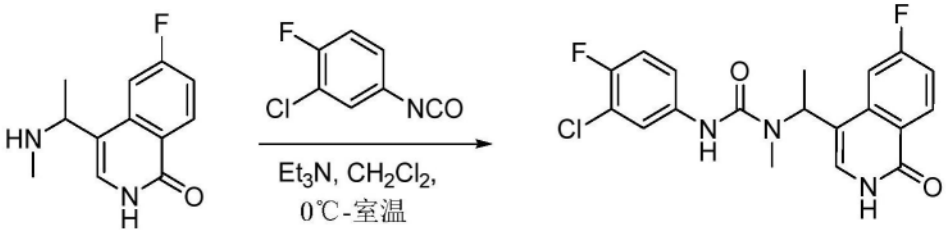
[1335] 6-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIn)

[1336] 

XXb VIIIn

[1337] 在室温下在氮气气氛中向0.4g(1.95mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXb)在10mL THF中的溶液加入4.88mL(9.76mmol,5.0eq.)2M的甲胺溶液的THF溶液,随后加入4mL异丙氧基钛,并将混合物加热至100℃,持续16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将冷却的溶液用5mL甲醇稀释,并分批加入0.15g(3.90mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应混合物用20mL水稀释,通过CELITE®过滤,并用6×20mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用60mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(REVELERIS®C-18:40g柱;用5-15%的0.1%的甲酸的水溶液与乙腈的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.2g(0.90mmol,46%)6-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIn)。LCMS:m/z实测值221.23$[M+H]^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.36(bs,1H),8.32-8.26(m,1H),8.18(s,1H),7.84-7.79(m,1H),7.37-7.31(m,1H),7.23(s,1H),4.09-4.03(m,1H),2.28(s,3H),1.35(d,3H)。

[1338] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物169&170)

[1339] 

VIIIn 169,170

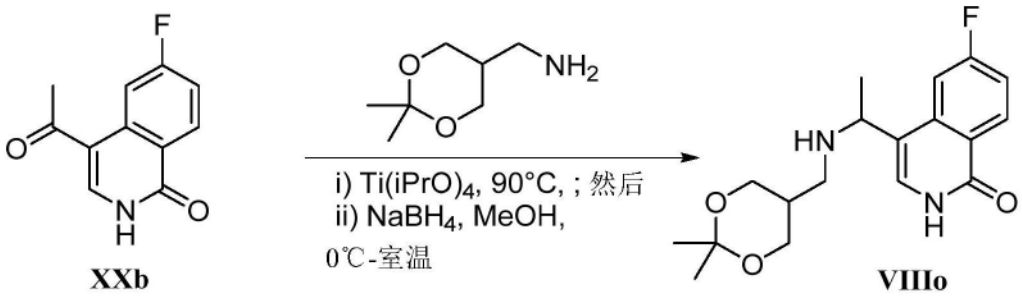
[1340] 在0℃下向160mg(0.72mmol,1.0eq.)6-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIn)在20mL二氯甲烷中的溶液加入0.3mL(2.18mmol,3.0eq.)三乙胺,随后加入0.12g(0.72mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。然后将反应混合物用30mL水稀释,并用3×30mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(REVELERIS®C-18:40g柱;用10-22%的[0.1%的甲酸的水溶液]/乙腈的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供235mg(0.59mmol mmol,83%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。LCMS:m/z实测值392.29$[M+H]^+$。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,85%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1341] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物169)LCMS:m/z实测值392.2/394.2$[M+H]^+$,RT=7.09min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45(bs,1H),8.48(bs,1H),8.28-8.32(m,1H),7.81-7.83(m,

1H),7.46-7.51(m,2H),7.30-7.39(m,2H),7.20-7.23(m,1H),5.76-5.80(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=3.47min,柱:Chiralpak IG(4.6×150mm)5μm,70.0% CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

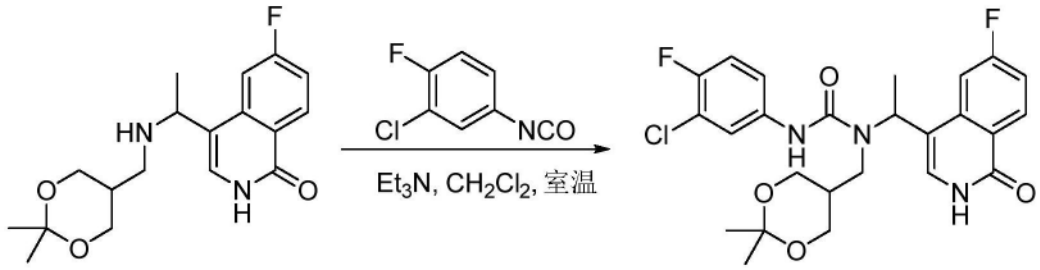
[1342] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物170)LCMS:m/z实测值392.2/394.2[M+H]$^+$,RT=7.09min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45(bs,1H),8.48(bs,1H),8.28-8.32(m,1H),7.81-7.83(m,1H),7.46-7.51(m,2H),7.30-7.39(m,2H),7.20-7.23(m,1H),5.76-5.80(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=5.45min,柱:Chiralpak IG(4.6×150mm)5μm,70.0% CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1343] 4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)氨基)乙基)-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(VIIIo)

[1344] 

[1345] 在室温下向密封管中0.8g(3.9mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXb)和1.13g(7.8mmol,2.0eq.)(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲胺在10mL THF中的溶液加入11.0g(39.0mmol,10eq.)异丙氧基钛。将反应容器密封,并将混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃,用20mL甲醇稀释,并且然后在约10min内分批加入0.3g(7.8mmol,2.0eq.)硼氢化钠。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应混合物用20mL盐水和100mL 20%的甲醇的二氯甲烷溶液稀释。将所得非均相混合物搅拌30min,通过CELITE®过滤,并用50mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫。将合并的有机滤液干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC(SiO_2,用0-5%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.2g(3.59mmol,92%)4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)氨基)乙基)-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(VIIIo)。LCMS:m/z实测值335.3[M+H]$^+$,RT=1.59min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.24(bs,1H),8.25-8.31(m,1H),7.82-7.85(m,1H),7.28-7.35(m,1H),7.15-7.17(m,1H),3.89-3.93(m,1H),3.79-3.82(m,2H),3.53-3.59(m,2H),2.40-2.51(m,2H),1.69-1.78(m,2H),1.25-1.30(m,9H)。

[1346] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物282&283)

[1347] 

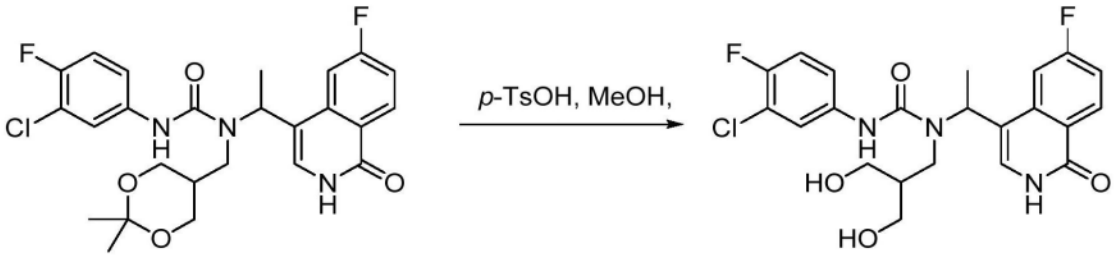
VIIIo 282, 283

[1348] 在氮气气氛中向1.2g(3.59mmol,1.0eq.)4-(1-(((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)氨基)乙基)-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(VIIIo)在30mL二氯甲烷中的溶液加入1.8g(17.9mmol,5.0eq.)三乙胺,随后加入0.62g(3.59mmol,1.0eq)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物在室温下搅拌2小时。然后将混合物用50mL水稀释,并用3×50mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用2×35mL水、35mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC(REVELERIS®硅胶柱,用0-5%的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.55g(1.08mmol,30%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值506.1/508.1$[M+H]^+$。随后通过手性SFC,柱Lux Cellulose-2(250×30mm)5μ,50%CO_2/MeOH,流速70g/min分离70mg的外消旋物部分。

[1349] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物282):LCMS:m/z实测值506.1/508.1$[M+H]^+$,RT=5.12min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),8.48(bs,1H),8.27-8.31(m,1H),7.73-7.76(m,1H),7.32-7.46(m,4H),7.27(s,1H),5.76-5.80(m,1H),3.66-3.70(m,1H),3.53-3.57(m,1H),3.27-3.33(m,2H),3.09-3.27(m,2H),1.49(d,3H),1.18-1.26(m,7H);手性分析SFC:RT=3.03min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250)mm,5μ,60%CO_2/MeOH,流速=4.0g/min。

[1350] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物283):LCMS:m/z实测值506.1/508.1$[M+H]^+$,RT=5.12min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),8.48(bs,1H),8.27-8.31(m,1H),7.73-7.76(m,1H),7.32-7.46(m,4H),7.27(s,1H),5.76-5.80(m,1H),3.66-3.70(m,1H),3.53-3.57(m,1H),3.27-3.33(m,2H),3.09-3.27(m,2H),1.49(d,3H),1.18-1.26(m,7H);手性分析SFC:RT=10.96min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250)mm,5μ,60%CO_2/MeOH,流速=4.0g/min。

[1351] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲(化合物295&296)

[1352] 

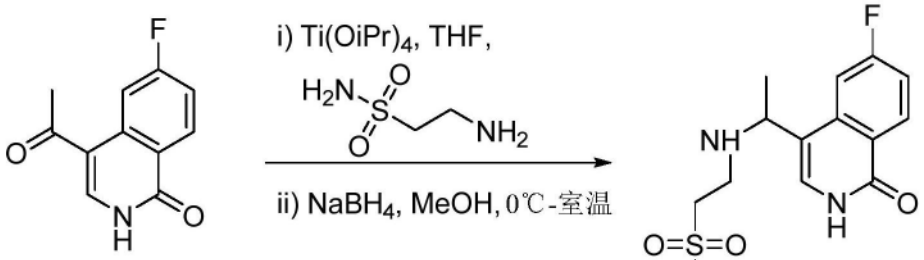
282 & 283 **295 & 296**

[1353] 向0.48g(0.95mmol,1.0eq.)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物282&283)在25mL甲醇中的溶液加入21mg(0.11mml,0.1eq)对甲苯磺酸一水化物,并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用20mL饱和碳酸氢钠溶液和35mL水稀释。将所得混合物搅拌30min,并通过过滤收集沉淀的固体,用20mL戊烷洗涤,并在真空下干燥,以提供380mg(0.81mmol,85%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲。LCMS:m/z实测值466.5/468.5[M+H]$^+$。随后通过手性SFC,Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1354] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲-对映异构体I(化合物295):LCMS:m/z实测值466.5/468.5[M+H]$^+$,RT=4.02min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),9.26(bs,1H),8.27-8.31(m,1H),7.75-7.78(m,1H),7.31-7.39(m,4H),7.23(d,1H),5.81-5.84(m,1H),5.43(t,1H),4.61(t,1H),2.97-3.23(m,6H),1.46(d,3H),1.01-1.06(m,1H);手性分析SFC:RT=7.94min,柱:Chiralpak IC(4.6×250)mm,5μ,80%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1355] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲-对映异构体II(化合物296):LCMS:m/z实测值466.5/468.5[M+H]$^+$,RT=4.02min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),9.26(bs,1H),8.27-8.31(m,1H),7.75-7.78(m,1H),7.31-7.39(m,4H),7.23(d,1H),5.81-5.84(m,1H),5.43(t,1H),4.61(t,1H),2.97-3.23(m,6H),1.46(d,3H),1.01-1.06(m,1H);手性分析SFC:RT=12.82min,柱:Chiralpak IC(4.6×250)mm,5μ,80%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1356] 2-((1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIp)

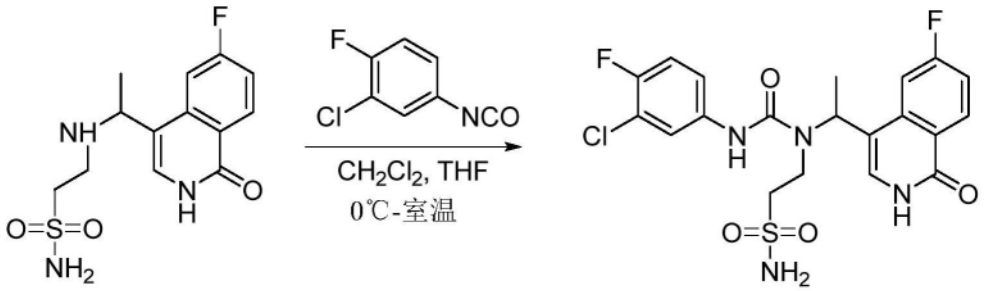
[1357] 

XXb **VIIIp**

[1358] 在氮气气氛中向0.5g(2.43mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXb)在10mL THF中的溶液加入0.45g(3.66mmol,1.5eq.)2-氨基乙烷-1-磺酰胺,随后加入5mL异丙氧基钛,并将混合物在室温下搅拌48小时。然后将混合物冷却至0℃,用2mL甲醇稀释,并分批加入0.37g(9.72mmol,4.0eq.)硼氢化钠,持续约10分钟。在0℃下搅拌4小时之

后,将混合物用50mL盐水和100mL乙酸乙酯稀释。通过CELITE®过滤所得的非均相混合物,并用25mL乙酸乙酯洗涤该垫。分离各层,并用2×50mL乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.4g 2-((1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIp),其无需进一步纯化即可继续用于下一步。LCMS:m/z实测值314.0$[M+H]^+$。

[1359] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺(化合物381&382)

[1360] 

VIIIp 381 & 382

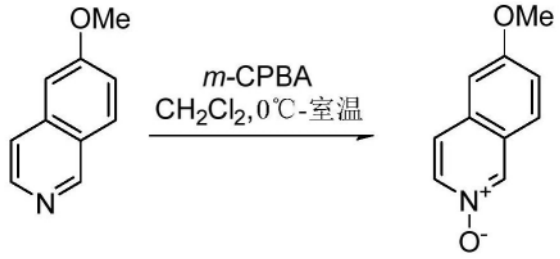
[1361] 在0℃下向0.4g粗的2-((1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIp)在10mL 1:1(v/v)的二氯甲烷:THF中的悬浮液加入0.1mL(0.6mmol)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。然后将混合物用100mL水稀释,并通过过滤收集所得沉淀。将粗产物与10mL甲基叔丁醚一起研制,并在真空下干燥,以提供0.36g(0.74mmol,30%,经两步)外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺。LCMS:m/z实测值485.0/487.0$[M+H]^+$。随后通过手性SFC,Chiralpak IC(250×30mm)5μ,75%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1362] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体I(化合物381):LCMS:m/z实测值485.2/487.2$[M+H]^+$,RT=4.10min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.30-8.34(m,1H),8.02(m,4H),7.76-7.79(m,1H),7.44-7.49(m,1H),7.33-7.38(m,3H),7.29(s,1H),5.68-5.72(m,1H),3.39-3.47(m,2H),2.95-3.02(m,1H),2.53-2.67(m,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=3.85min,柱:Chiralpak IC(4.6×250)mm,5μ,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1363] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体II(化合物382):LCMS:m/z实测值485.2/487.2$[M+H]^+$,RT=4.10min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.30-8.34(m,1H),8.02(m,4H),7.76-7.79(m,1H),7.44-7.49(m,1H),7.33-7.38(m,3H),7.29(s,1H),5.68-5.72(m,1H),3.39-3.47(m,2H),2.95-3.02(m,1H),2.53-2.67(m,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=4.95min,柱:Chiralpak IC(4.6×250)mm,5μ,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

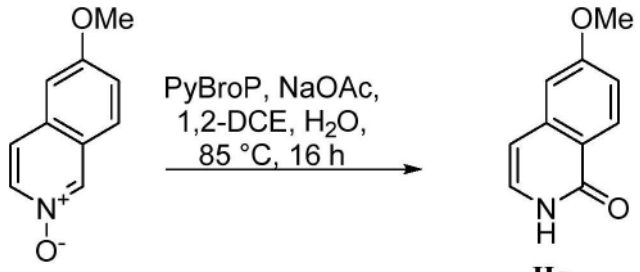
[1364] 6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIg)的合成

[1365] 6-甲氧基异喹啉2-氧化物

[1366] 

[1367] 在0℃下在约15min内向2.0g(12.6mmol,1.0eq)6-甲氧基异喹啉在20mL二氯甲烷中的溶液分批加入4.3g(25.1mmol,2.0eq.)间氯过氧苯甲酸。然后将混合物升温至室温,并搅拌16小时。将混合物倒入20mL冰冷的水中,并用4×50mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用80mL 10%的氢氧化钠水溶液、80mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与30mL甲基叔丁醚一起研制并在高真空下干燥,以提供2.0g(11.4mmol,90%)6-甲氧基异喹啉2-氧化物。LCMS:m/z实测值176.1$[M+H]^+$,RT=1.53min;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.86(s,1H),8.12-8.09(m,1H),7.84-7.80(m,2H),7.40(d,1H),7.34-7.29(m,1H),3.89(s,3H)。

[1368] 6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIg)

[1369] 

IIg

[1370] 向1.9g(10.9mmol,1.0eq.)6-甲氧基异喹啉2-氧化物在30mL 1,2-二氯乙烷中的悬浮液加入2.6g(32.6mmol,3.0eq.)乙酸钠,随后加入10.1g(21.71mmol,2.0eq.)溴代三吡咯烷磷**馓**六氟磷酸盐和5mL水,并将混合物was加热at85℃,持续16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物再悬浮在20mL水中,并用3×50mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用80mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用70%的乙酸乙酯/石油醚的二氯甲烷溶液洗脱)纯化残余物,以提供1.5g(8.57mmol,78%)6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIg)。LCMS:m/z实测值176.1$[M+H]^+$,RT=1.74min;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.04(bs,1H),8.07(d,1H),7.02-7.15(m,3H),6.47(d,1H),3.83(s,3H)。

[1371] 4-溴-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIIg)

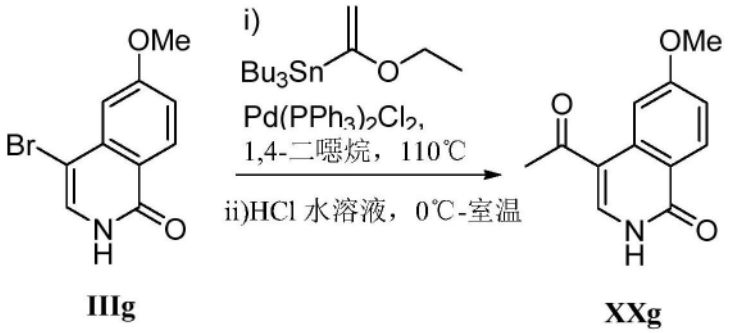
[1372]

IIg IIIg

[1373] 向1.0g(5.7mmol,1.0eq.)6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIg)在5mL DMF中的溶液加

入0.82g(4.6mmol,0.8eq.)N-溴代琥珀亚胺,并将混合物在室温下搅拌24小时。将混合物用20mL水稀释,并通过过滤收集沉淀的固体,并在高真空下干燥。然后通过快速色谱法(SiO_2,用30-50%的乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化固体,以提供0.9g(3.5mmol,62%)4-溴-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIIg)。LCMS:m/z实测值253.9/255.9$[M+H]^+$,RT=1.61min;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.42(bs,1H),8.15(d,1H),7.53(bd,1H),7.16-7.19(m,1H),7.11(d,1H),3.92(s,3H)。

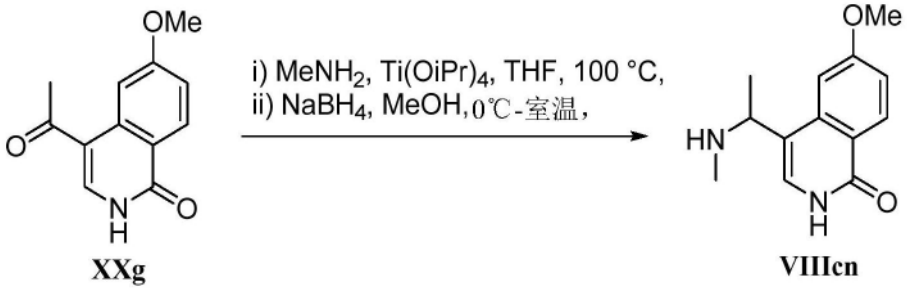
[1374] 4-乙酰基-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(XXg)

[1375] 

IIIg XXg

[1376] 向0.80g(3.16mmol,1.0eq.)4-溴-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIIg)在20mL 1,4-二噁烷中的溶液加入2.81g(7.0mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡。通过用氩气清洗将混合物脱气5min,并加入0.22g(0.31mmol,0.1eq.)双(三苯基膦)二氯化钯(II)。然后将混合物在110℃下在氩气气氛中加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将混合物用5mL 1M的HCl水溶液稀释,并将所得溶液在室温下搅拌3小时。将混合物用40mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并通过CELITE®过滤。用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用40%的乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,以提供0.55g 4-乙酰基-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(XXg)。LCMS:m/z实测值218.2$[M+H]^+$,RT=1.73min。

[1377] 6-甲氧基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcn)

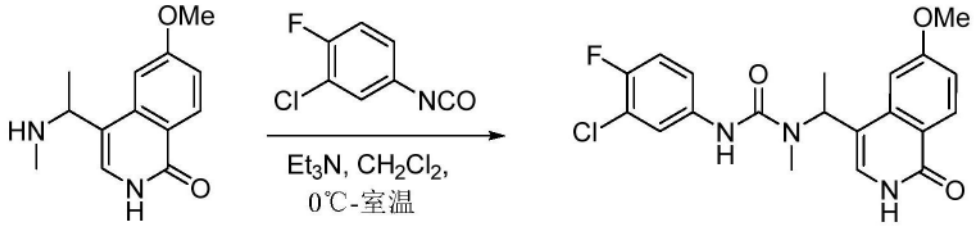
[1378] 

XXg VIIIcn

[1379] 在氮气气氛中向密封管中0.55g 4-乙酰基-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(XXg)在20mL THF中的溶液加入6.3mL(12.6mmol,5eq.)2M的甲胺溶液的THF溶液,随后加入5.5mL异丙氧基钛,并将混合物加热至100℃,持续4小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将冷却的溶液用10mL甲醇稀释,并分批加入0.19g(5.3mmol,2eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应混合物用30mL水稀释,并用2×60mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(C18,用10-20%[0.1%的甲酸的水溶液]/乙腈的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.25g(1.07mmol)6-甲氧基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcn)。LCMS:

m/z实测值233.1[M+H]$^+$,RT＝1.05min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(bs,1H),8.14-8.17(m,2H),7.34(d,1H),7.08-7.16(m,2H),4.07-4.10(m,1H),3.89(s,3H),2.30(s,3H),1.36(d,3H)。

[1380] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物179&180)

[1381] 

VIIIcn 179 & 180

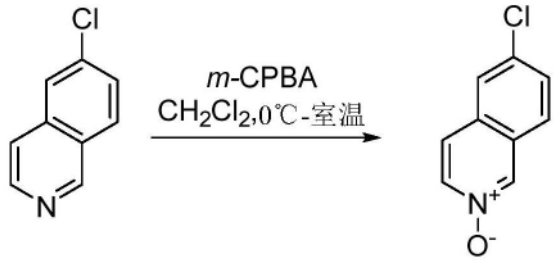
[1382] 由6-甲氧基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcn)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1383] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物179)LCMS:m/z实测值404.3/406.3[M+H]$^+$,RT＝7.36min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(bs,1H),8.46(bs,1H),8.14(d,1H),7.82-7.85(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.31(t,1H),7.20(d,1H),7.13(d,1H),7.05-7.08(m,1H),5.81-5.84(m,1H),3.73(s,3H),2.58(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.93min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1384] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物180)LCMS:m/z实测值404.3/406.3[M+H]$^+$,RT＝7.37min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(bs,1H),8.46(bs,1H),8.14(d,1H),7.82-7.85(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.31(t,1H),7.20(d,1H),7.13(d,1H),7.05-7.08(m,1H),5.81-5.84(m,1H),3.73(s,3H),2.58(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.66min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1385] 6-氯异喹啉-1(2H)-酮(IIh)的合成

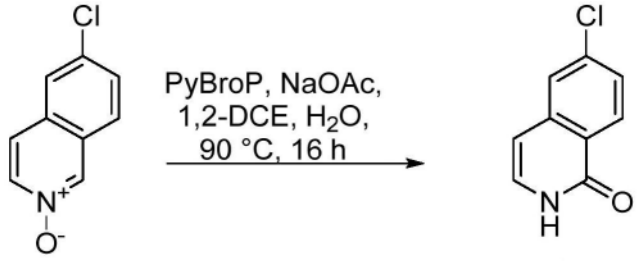
[1386] 6-氯异喹啉2-氧化物

[1387] 

[1388] 在0℃下在约15min内向3.0g(18.4mmol,1.0eq)6-氯异喹啉在30mL二氯甲烷中的溶液分批加入6.3g(36.8mmol,2.0eq.)间氯过氧苯甲酸。然后将混合物升温至室温,并搅拌6小时。将混合物倒入50mL冰冷的水中,并用5×60mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用30mL 10%的氢氧化钠水溶液、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将

残余物与30mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供3.4g 6-氯异喹啉2-氧化物。LCMS:m/z实测值180.1/182.1[M+H]$^+$,RT=1.53min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.99(s,1H),8.19-8.22(m,1H),8.11(d,1H),7.90-7.93(m,2H),7.67-7.71(m,1H)。

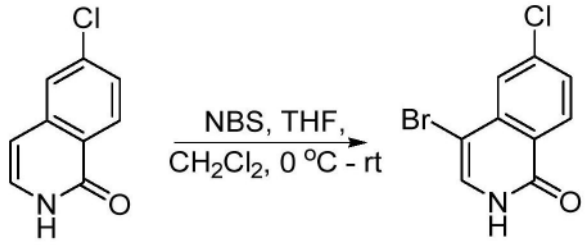
[1389] 6-氯异喹啉-1(2H)-酮(IIh)

[1390] 

IIh

[1391] 向3.4g 6-氯异喹啉2-氧化物在35mL 1,2-二氯乙烷中的悬浮液加入4.6g(57.0mmol)乙酸钠,随后加入17.7g(38.01mmol)溴代三吡咯烷磷**鎓**六氟磷酸盐和5mL水,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物再悬浮在20mL水中,并用3×50mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与2×20mL二乙醚一起研制,以提供1.2g(6.7mmol,35%来自6-氯异喹啉)6-氯异喹啉-1(2H)-酮(IIh)。LCMS:m/z实测值180.1/182.1[M+H]$^+$,RT=1.974min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.34(bs,1H),8.16(d,1H),7.79(d,1H),7.47-7.50(m,1H),7.21-7.25(m,1H),6.53(d,1H)。

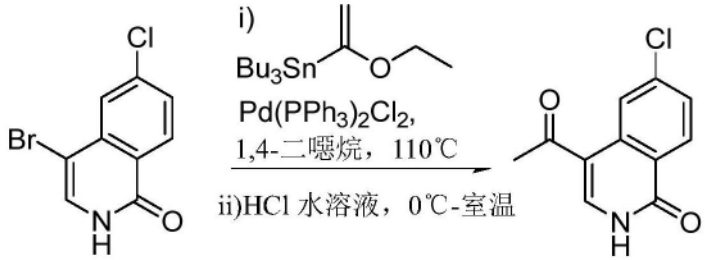
[1392] 4-溴-6-氯异喹啉-1(2H)-酮(IIIh)

[1393] 

IIh IIIh

[1394] 在0℃下向0.6g(3.4mmol,1.0eq.)6-氯异喹啉-1(2H)-酮(IIh)在15mL 3:2v/v的THF:二氯甲烷中的溶液加入0.6g(3.4mmol,1.0eq.)N-溴代琥珀亚胺。使混合物升温至室温,并搅拌24小时。将混合物用20mL水稀释,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将所得固体与5mL冷冻的二氯甲烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.6g(2.3mmol,69%)4-溴-6-氯异喹啉-1(2H)-酮(IIIh)。LCMS:m/z实测值258.0/260.1/262.0[M+H]$^+$,RT=1.94min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(bs,1H),8.23(d,1H),7.72(d,1H),7.61-7.65(m,2H)。

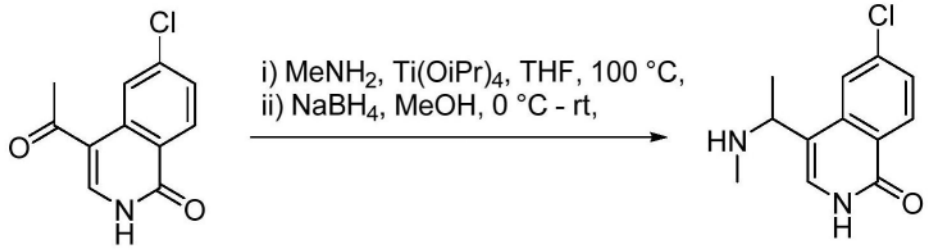
[1395] 4-乙酰基-6-氯异喹啉-1(2H)-酮(XXh)

[1396] 

IIIh XXh

[1397] 向0.80g(3.1mmol,1.0eq.)4-溴-6-氯异喹啉-1(2H)-酮(IIIh)在5mL 1,4-二噁烷中的溶液加入2.81g(7.0mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡。通过用氩气清洗将混合物脱气5min,并加入0.22g(0.31mmol,0.1eq.)双(三苯基膦)二氯化钯(II)。然后将混合物在110℃下在氩气气氛中加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将混合物用5mL 1M的HCl水溶液稀释,并将所得溶液在室温下搅拌3小时。将混合物用40mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并通过CELITE®垫板过滤。用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用60%的乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,以提供0.58g 4-乙酰基-6-氯异喹啉-1(2H)-酮(XXh)。LCMS:m/z实测值222.1/224.12$[M+H]^+$,RT=1.73min。

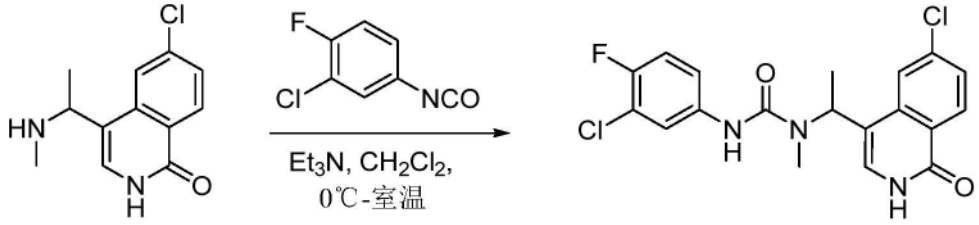
[1398] 6-氯-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIco)

[1399] 

XXh VIIIco

[1400] 在室温下在氮气气氛中向密封管中0.5g(2.26mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6-氯异喹啉-1(2H)-酮(XXh)在5mL THF中的溶液加入5.6mL(11.2mmol,5eq.)2M的甲胺溶液的THF溶液,随后加入5mL异丙氧基钛,并将混合物加热至100℃,持续16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将冷却的溶液用10mL甲醇稀释,并分批加入0.17g(4.5mmol,2eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应混合物用30mL水稀释,并用2×60mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL二乙醚一起研制,以提供0.3g(1.26mmol,56%)6-氯-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIco)。LCMS:m/z实测值237.1/239.1$[M+H]^+$,RT=1.11min;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.31(bs,1H),8.22(d,1H),8.13(d,1H),7.48-7.52(m,1H),7.16(s,1H),3.84-3.90(m,1H),2.20(bs,4H),1.30(d,3H)。

[1401] 1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物171&172)

[1402] 

VIIIco 171 & 172

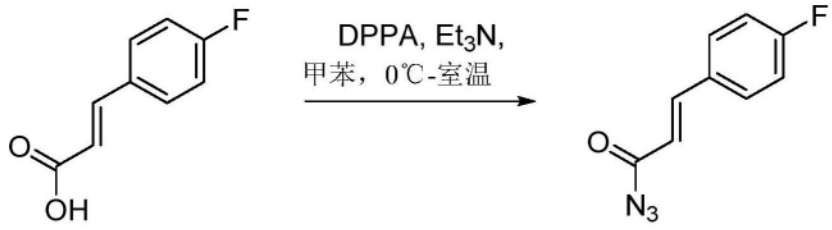
[1403] 由6-氯-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIco)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1404] 1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物171)LCMS:m/z实测值408.2/410.2/412.2$[M+H]^+$,RT=7.19min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.53(bs,1H),8.49(bs,1H),8.23(d,1H),7.80-7.83(m,2H),7.52-7.55(m,1H),7.45-7.50(m,1H),7.20(t,1H),7.21(s,1H),5.78-5.83(m,1H),2.58(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=4.43min,柱:Chiralpak IG-3(4.6×150mm)3μm,80.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1405] 1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物172)LCMS:m/z实测值408.2/410.2/412.2$[M+H]^+$,RT=7.19min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.53(bs,1H),8.49(bs,1H),8.23(d,1H),7.80-7.83(m,2H),7.52-7.55(m,1H),7.45-7.50(m,1H),7.20(t,1H),7.21(s,1H),5.78-5.83(m,1H),2.58(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=7.16min,柱:Chiralpak IG-3(4.6×150mm)3μm,80.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

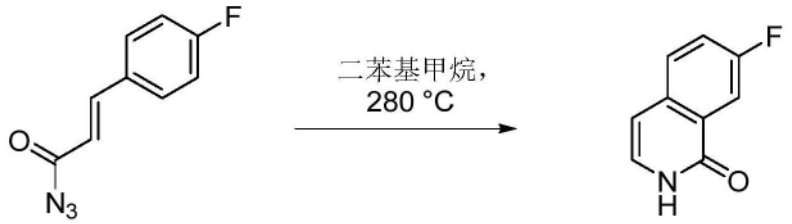
[1406] 7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIc)的合成

[1407] (E)-3-(4-氟苯基)丙烯酰叠氮化物

[1408] 

[1409] 在0℃下在氩气气氛中向20.0g(120.5mmol,1.0eq.)(E)-3-(4-氟苯基)丙烯酸在100mL甲苯中的溶液加入25mL(180mmol,1.5eq.)三乙胺,随后加入29.8g(108.4mmol,0.9eq.)二苯基磷酰基叠氮化物。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并通过MPLC(REVELERIS®硅胶柱,用10-20%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供13.0g(62.2mmol,51%)(E)-3-(4-氟苯基)丙烯酰叠氮化物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.71(d,1H),7.51-7.55(m,2H),7.07-7.12(m,2H),6.34(d,1H)。

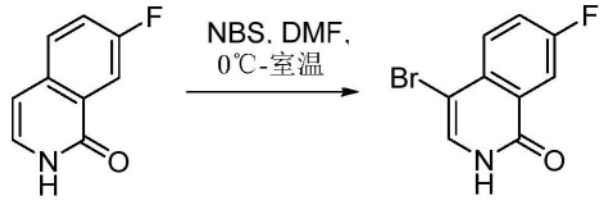
[1410] 7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIc)

[1411] 

IIc

[1412] 将13.0g(73.4mmol,1.0eq.)(E)-3-(4-氟苯基)丙烯酰叠氮化物在50mL二苯基甲烷中的溶液加热至100℃,持续30min。随后将温度增加至280℃,并将混合物再搅拌3小时。使混合物冷却至室温,并将所得非均相混合物用200mL正庚烷稀释,并搅拌30min。通过过滤收集固体,并在真空下干燥。一式两份进行上述详细反应并将从两批中获得的固体合并,与100mL正庚烷一起研制,过滤,并在真空下干燥,以提供13.0g(79.8mmol,54%)7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIc)。LCMS:m/z实测值164.12$[M+H]^+$,RT=1.74min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.27(bs,1H),7.74-7.85(m,2H),7.56-7.63(m,1H),7.14-7.21(m,1H),6.59(d,1H)。

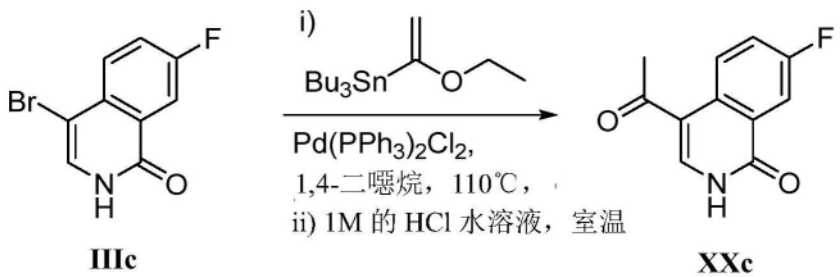
[1413] 4-溴-7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIIc)

[1414] 

IIc IIIc

[1415] 在0℃下在约15min内向2.0g(12.2mmol,1.0eq.)7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIc)在20mL DMF中的溶液分批加入2.4g(13.5mmol,1.1eq.)N-溴琥珀酰亚胺。使所得混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入50mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应物,并在真空下浓缩。将所得残余物用80mL水稀释,并通过过滤收集所得固体,用50mL石油醚洗涤,并在高真空下干燥,以提供1.5g(6.2mmol,51%)4-溴-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIIc)。LCMS:m/z实测值241.9/243.9$[M+H]^+$,RT=2.04min;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ10.5(bs,1H),8.07-8.10(m,1H),7.89-7.93(m,1H),7.50-7.55(m,1H),7.37(s,1H)。

[1416] 4-乙酰基-7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXc)

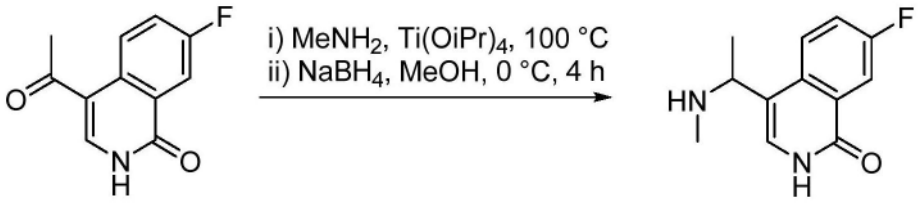
[1417] 

IIIc XXc

[1418] 向1.5g(6.2mmol,1.0eq.)7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIIc)在15mL 1,4-二噁烷中的溶液加入6.73g(18.7mmol,3.0eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷。将混合物用氮气吹扫5min,并加入0.22g(0.31mmol,0.05eq.)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$,并且然后加热至110℃,持续16小时。将反应混合物冷却至室温,并加入30mL 1M的HCl水溶液,并再继续搅拌30min。然后将反应混合物用50mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物

用100mL水、100mL盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空下除去溶剂。通过MPLC(REVELERIS®硅胶柱，用30-50％的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物，以提供1.0g(4.87mmol，78％)4-乙酰基-7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXc)。LCMS：m/z实测值206.1[M+H]$^+$，^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ11.5(bs，1H)，9.09-9.13(m，1H)，8.02-8.09(m，2H)，7.45-7.55(m，1H)，2.60(s，3H)。

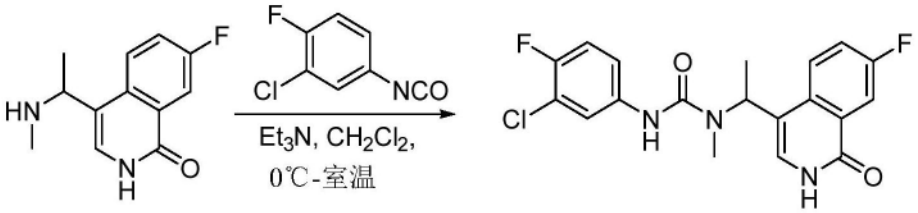
[1419] 7-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIq)

[1420] 

XXc VIIIq

[1421] 在氩气气氛中向1.0g(4.9mmol，1.0eq.)4-乙酰基-7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXc)在10mL THF中的溶液加入10mL(20.0mmol，4.1eq.)2M的甲胺的THF溶液，随后加入10mL异丙氧基钛，并将混合物在100℃下加热16小时。将混合物冷却至室温，并进一步冷却至0℃。在用3mL甲醇稀释之后，在约10min内分批加入0.74g(19.48mmol，4.0eq.)硼氢化钠，并继续搅拌4小时。将反应混合物用100mL水稀释，并用4×80mL 5％的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空下除去溶剂，以提供800mg7-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIq)。LCMS：m/z实测值221.0[M+H]$^+$。

[1422] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1，2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物257、263&264)

[1423] 

VIIIq 257, 263 & 264

[1424] 在0℃下向0.6g7-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIq)在10mL二氯甲烷中的溶液加入1.1mL(8.16mmol)三乙胺，随后加入0.37g(2.18mmol)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯，并将混合物在室温下搅拌1小时。然后将混合物用100mL水稀释，并用3×150mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空下除去溶剂。通过MPLC(REVELERIS®硅胶柱，用15-20％的[30％的甲醇的二氯甲烷溶液]/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物，以提供150mg(0.51mmol)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1，2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物257)。LCMS：m/z实测值392.2/394.2[M+H]$^+$，RT＝6.77min(方法A)；^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ11.54(bs，1H)，8.46(s 1H)，7.85-7.91(m，2H)，7.76-7.80(m，1H)，7.65-7.71(m，1H)，7.48-7.52(m，1H)，7.31(t，1H)，7.14(d，1H)，5.82-5.87(m，1H)，2.58(s，3H)，1.43(d，3H)。

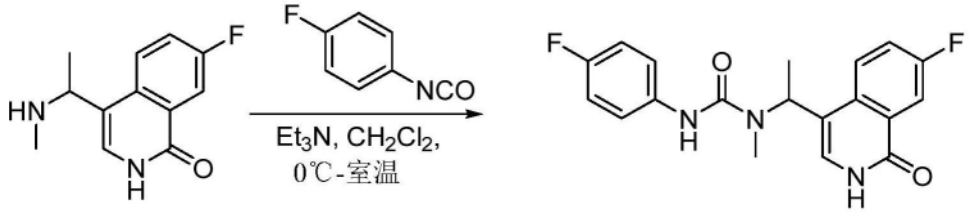
[1425] 随后通过手性SFC，Chiralpak IC(250×30mm)5μ，90％CO_2/MeOH，流速100g/min分

离对映异构体。

[1426] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物263):LCMS:m/z实测值392.2/394.2[M+H]$^+$,RT=6.77min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.54(bs,1H),8.46(s 1H),7.85-7.91(m,2H),7.76-7.80(m,1H),7.65-7.71(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.31(t,1H),7.14(d,1H),5.82-5.87(m,1H),2.58(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=1.86min,柱:Chiralpak IC(4.6×250)mm,5μ,70% CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1427] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物264):LCMS:m/z实测值392.2/394.2[M+H]$^+$,RT=6.77min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.54(bs,1H),8.46(s 1H),7.85-7.91(m,2H),7.76-7.80(m,1H),7.65-7.71(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.31(t,1H),7.14(d,1H),5.82-5.87(m,1H),2.58(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.57min,柱:Chiralpak IC(4.6×250)mm,5μ,70% CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

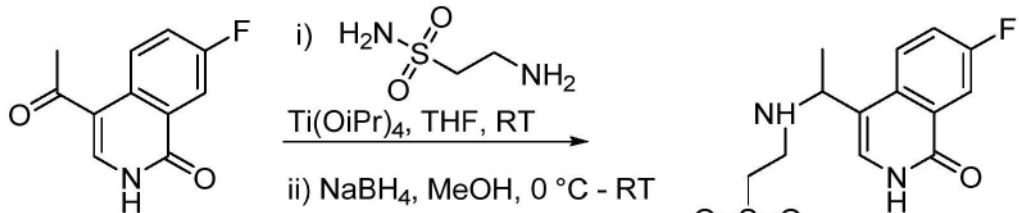
[1428] 3-(4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物258)

[1429] 

VIIIq 258

[1430] 由7-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIq)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物258)。LCMS:m/z实测值358.2/360.2[M+H]$^+$,RT=7.54min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.99(dd,1H),7.91(dd,1H),7.55(ddd,1H),7.37-7.47(m,2H),7.23(d,1H),6.97-7.10(m,2H),5.93-6.03(m,1H),2.65(s,3H),1.54(d,3H)。

[1431] 2-((1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIr)

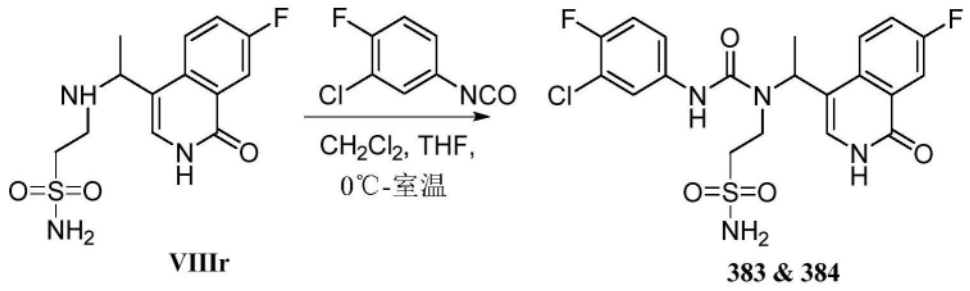
[1432] 

XXc VIIIr

[1433] 在氮气气氛中向0.5g(2.4mmol,1.0eq.)4-乙酰基-7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXc)在10mL THF中的溶液加入0.45g(3.65mmol,1.5eq.)2-氨基乙烷-1-磺酰胺,随后加入5mL异丙氧基钛,并将混合物在室温下搅拌48小时。将混合物冷却至0℃,用1mL甲醇稀释,并在约10min内分批加入0.37g(9.72mmol,4.0eq.)硼氢化钠。在0℃下搅拌4小时之后,将混合物用100mL盐水和200mL乙酸乙酯稀释。通过CELITE®过滤所得非均相混合物,并用40mL乙酸乙酯洗涤该垫。分离各层,并将水相用2×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL

盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供350mg 2-((1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIr)。LCMS:m/z实测值314.2$[M+H]^+$。

[1434] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺(化合物383&384)

[1435] 

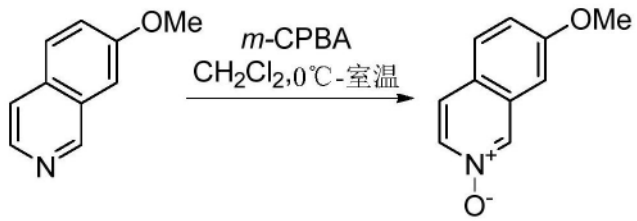
[1436] 由2-((1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIr)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺。随后通过手性SFC,R,R(Whelk-01)(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1437] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体I(化合物383):LCMS:m/z实测值485.2/487.2$[M+H]^+$,RT=4.13min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(bs,1H),8.71(bs,1H),7.90-7.93(m,1H),7.81-7.83(m,1H),7.66-7.75(m,2H),7.47-7.51(m,1H),7.35(t,1H),7.22(s,1H),6.84(bs,2H),5.73-5.78(m,1H),3.40-3.47(m,2H),2.98-3.05(m,1H),2.54-2.62(m,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=3.13min,柱:R,R(Whelk-01)(4.6×250)mm,5μ,65%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1438] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体II(化合物384):LCMS:m/z实测值485.2/487.2$[M+H]^+$,RT=4.13min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(bs,1H),8.71(bs,1H),7.90-7.93(m,1H),7.81-7.83(m,1H),7.66-7.75(m,2H),7.47-7.51(m,1H),7.35(t,1H),7.22(s,1H),6.84(bs,2H),5.73-5.78(m,1H),3.40-3.47(m,2H),2.98-3.05(m,1H),2.54-2.62(m,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT=4.25min,柱:R,R(Whelk-01)(4.6×250)mm,5μ,65%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1439] 7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIi)的合成

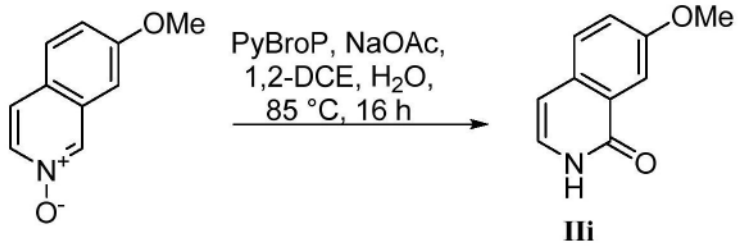
[1440] 7-甲氧基异喹啉2-氧化物

[1441] 

[1442] 在0℃下在约15min内向5.0g(31.4mmol,1.0eq)7-甲氧基异喹啉在50mL二氯甲烷中的溶液分批加入10.8g(62.9mmol,2.0eq.)间氯过氧苯甲酸。然后将混合物升温至室温,并搅拌16小时。将混合物倒入50mL冰冷的水中,并用4×50mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用30mL 10%的氢氧化钠水溶液、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除

去溶剂。将残余物与40mL二乙醚一起研制,并在高真空下干燥,以提供4.4g(25.1mmol,82%)7-甲氧基异喹啉2-氧化物。LCMS:m/z实测值176.1[M+H]$^+$,RT=1.59min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,1H),8.03(d,1H),7.68(d,1H),7.58(d,1H),7.22(d,1H),6.96(s,1H),3.94(s,3H)。

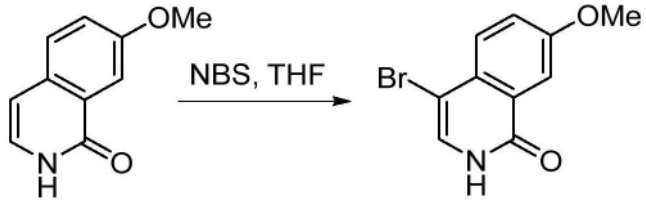
[1443] 7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIi)

[1444] 

IIi

[1445] 向4.4g(25.1mmol,1.0eq.)7-甲氧基异喹啉2-氧化物在40mL 1,2-二氯乙烷中的悬浮液加入6.1g(75.4mmol,2.0eq.)乙酸钠,随后加入23.4g(50.3mmol,2.0eq.)溴代三吡咯烷磷**鎓**六氟磷酸盐和5mL水,并将混合物在85℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物再悬浮在50mL水中,并用3×50mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用80mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与50mL甲基叔丁醚一起研制,以提供2.0g(11.4mmol,78%)7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIi)。LCMS:m/z实测值176.1[M+H]$^+$,RT=1.78min;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.19(bs,1H),7.59-7.62(m,2H),7.30-7.33(m,1H),7.04(t,1H),6.51(d,1H),3.85(s,3H)。

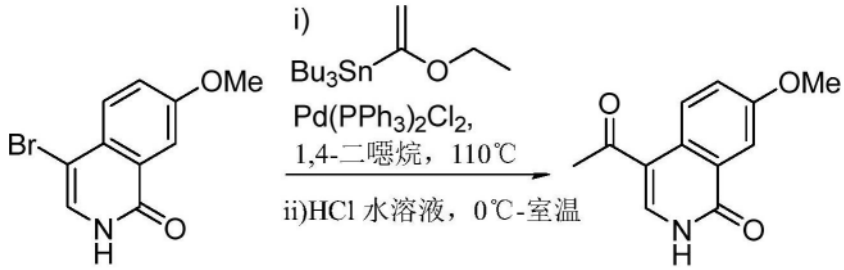
[1446] 4-溴-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIIi)

[1447] 

IIi IIIi

[1448] 在0℃下向1.9g(10.9mmol,1.0eq.)7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIi)在40mL THF中的溶液加入1.7g(9.8mmol,0.9eq.)N-溴代琥珀亚胺,并将混合物在0℃下搅拌24小时。将混合物用60mL水稀释,并通过过滤收集沉淀的固体,并在高真空下干燥。然后将固体与20mL乙醇一起研制,以提供1.8g(7.1mmol,62%)4-溴-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIIi)。LCMS:m/z实测值253.9/255.9[M+H]$^+$,RT=1.65min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.52(bs,1H),7.71(d,1H),7.66(d,1H),7.45-7.48(m,1H),7.41(s,1H),3.90(s,3H)。

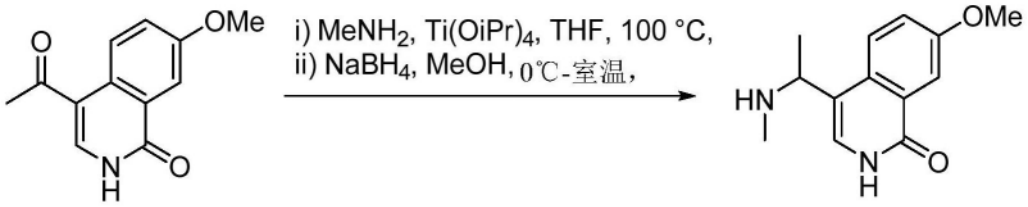
[1449] 4-乙酰基-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(XXi)

[1450] 

IIIi XXi

[1451] 向1.3g(5.13mmol,1.0eq.)4-溴-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(IIIi)在15mL 1,4-二噁烷中的溶液加入4.6g(12.8mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡。通过用氩气清洗将混合物脱气5min,并加入0.36g(0.51mmol,0.1eq.)双(三苯基膦)二氯化钯(II)。然后将混合物在110℃下在氩气气氛中加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将混合物用15mL 1M的HCl水溶液稀释,并将所得溶液在室温下搅拌3小时。将混合物用40mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并通过CELITE®过滤。用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与正戊烷一起研制,以提供0.8g(3.68mmol,72%)4-乙酰基-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(XXi)。LCMS:m/z实测值218.2$[M+H]^+$,RT=1.84min。

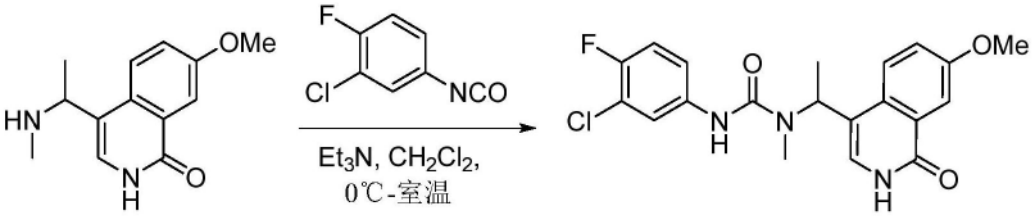
[1452] 7-甲氧基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcp)

[1453] 

XXi VIIIcp

[1454] 在氮气气氛中向密封管中0.28g(1.3mmol,1.0eq.)4-乙酰基-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(XXi)在10mL THF中的溶液加入3.2mL(6.4mmol,5.0eq.)2M的甲胺的THF溶液,随后加入3mL异丙氧基钛,并将混合物加热至100℃,持续4小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将冷却的溶液用10mL甲醇稀释,并分批加入0.09g(2.6mmol,2eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应混合物用30mL水稀释,并用2×60mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(C18,用5-15%[0.1%的甲酸的水溶液]/乙腈的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.15g(0.64mmol,93%)7-甲氧基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcp)。LCMS:m/z实测值233.1$[M+H]^+$,RT=1.43min;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(bs,1H),8.24(bs,1H),7.82(d,1H),7.67(d,1H),7.33-7.36(m,1H),7.07(s,1H),3.86-4.12(m,1H),3.86(s,3H),2.28(s,3H),1.35(d,3H)。

[1455] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物173、177&178)

[1456] 

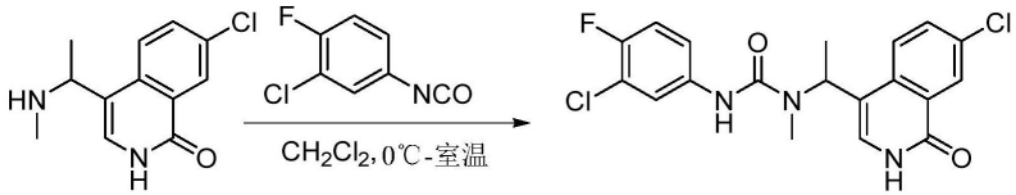
VIIIcp 173, 177, 178

[1457] 由7-甲氧基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcp)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物173)。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1458] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物177)LCMS:m/z实测值404.2/406.2[M+H]$^+$,RT=7.19min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(s,1H),8.46(bs,1H),7.85-7.87(m,1H),7.65(d,2H),7.48-7.52(m,1H),7.36-7.39(m,1H),7.33(s,1H),7.31(t,1H),5.82(d,1H),3.84(s,3H),2.57(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=5.18min,柱:Chiralpak IC(4.6×250mm)5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1459] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物178)LCMS:m/z实测值404.2/406.2[M+H]$^+$,RT=7.19min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(s,1H),8.46(bs,1H),7.85-7.87(m,1H),7.65(d,2H),7.48-7.52(m,1H),7.36-7.39(m,1H),7.33(s,1H),7.31(t,1H),5.82(d,1H),3.84(s,3H),2.57(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=9.36min,柱:Chiralpak IC(4.6×250mm)5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1460] 1-(1-(7-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物271)

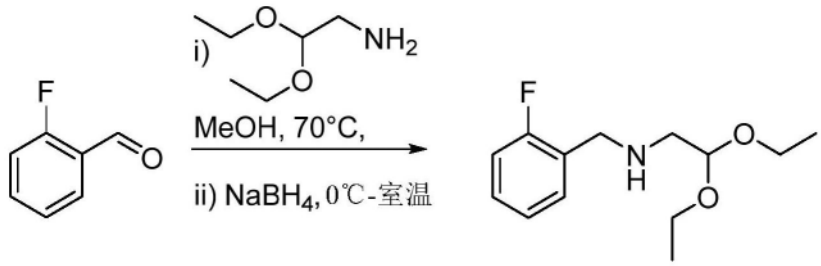
[1461] 

VIIIcq 271

[1462] 由7-氯-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcq,源自7-氯异喹啉)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋1-(1-(7-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物271)。LCMS:m/z实测值408.1/410.1[M+H]$^+$,RT=4.53min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.60(m,1H),8.46(s,1H),8.17(d,1H),7.79-7.90(m,2H),7.73(d,1H),7.49(m,1H),7.31(t,1H),7.19(m,1H),5.83(q,1H),2.58(s,3H),1.42(d,3H)。

[1463] 8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIk)的合成

[1464] 2,2-二乙氧基-N-(2-氟苄基)乙-1-胺

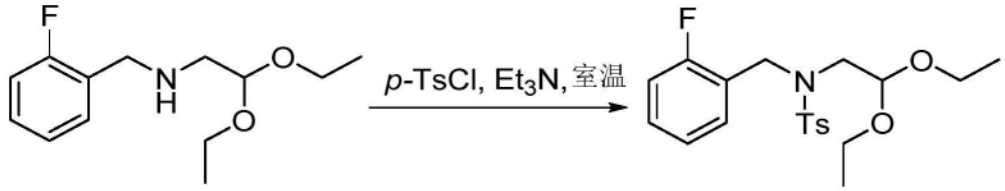
[1465] 

[1466] 向25.0g(201.6mmol,1.0eq.)2-氟苯甲醛在250mL甲醇中的溶液加入26.8g(201.6mmol,1.0eq.)2,2-二乙氧基乙胺,并将混合物在70℃下加热2小时。使混合物冷却至室温,进一步冷却至0℃,并分批加入7.65g(201.6mmol,1.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌16小时。在真空下除去溶剂,并将残余物再悬浮在250mL冰冷的水中,并用2×500mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用250mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供40.0g(165.7mmol,82%)2,2-二乙氧基-N-(2-氟苄基)乙-1-胺。

LCMS:m/z实测值242.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.31-7.35(m,1H),7.20-7.25(m,1H),7.07-7.11(m,1H),7.00-7.04(m,1H),4.61(t,1H),3.86(s,2H),3.64-3.72(m,2H),3.48-3.56(m,2H),2.73-2.75(d,2H),1.56(bs,1H),1.18-1.22(m,6H)。

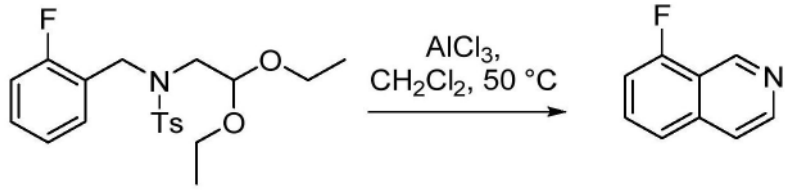
[1467] 上述详细反应如上所述分多批进行,结果一致。

[1468] N-(2,2-二乙氧基乙基)-N-(2-氟苄基)-4-甲苯磺酰胺

[1469] 

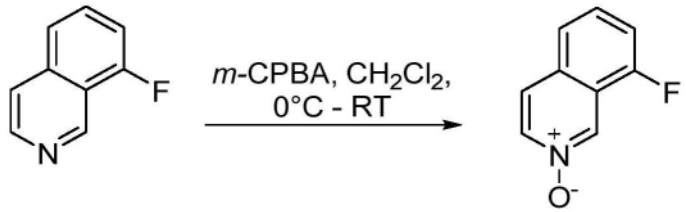
[1470] 向40.0g(165.7mmol,1.0eq.)2,2-二乙氧基-N-(2-氟苄基)乙-1-胺在400mL二氯甲烷中的溶液加入69.8mL(497.1mmol,3.0eq.)三乙胺,随后加入49.2g(248.6mmol,1.5eq.)对甲苯磺酰氯,并将混合物在室温下搅拌16小时。然后将混合物用400mL冰冷的水稀释,并用2×800mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用500mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。一式两份重复上述详细反应,并将来自三个批次的粗产物合并,并随后通过快速柱色谱法(SiO_2,用30-50%的乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化,以提供130.0g(328.69mmol,65%)N-(2,2-二乙氧基乙基)-N-(2-氟苄基)-4-甲苯磺酰胺.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.65-7.68(m,2H),7.35-7.38(m,1H),7.25-7.27(m,2H),7.20-7.22(m,1H),7.04-7.09(m,1H),6.92-6.97(m,1H),4.55-4.58(m,3H),3.57-3.65(m,2H),3.34-3.42(m,2H),3.26(d,2H),2.41(s,3H),1.11(t,6H)。

[1471] 8-氟代异喹啉

[1472] 

[1473] 在约15min内向50.0g(126.4mmol,1.0eq.)N-(2,2-二乙氧基乙基)-N-(2-氟苄基)-4-甲苯磺酰胺在500mL二氯甲烷中的溶液分批加入67.4g(505.7mmol,4.0eq)$AlCl_3$,并将混合物在50℃下加热4小时。使混合物冷却至室温,并倒入1L冰冷的水中,并用2×1L的二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用500mL饱和碳酸氢钠溶液、500mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。一式两份进行上述详细反应,并将来自各批次的粗产物合并,并随后通过快速柱色谱法(SiO_2,用5-10%的乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化,以提供13.0g(88.43mmol,35%)8-氟代异喹啉。LCMS:m/z实测值148.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.55(s,1H),8.61(d,1H),7.60-7.67(m,3H),7.22-7.25(m,1H)。

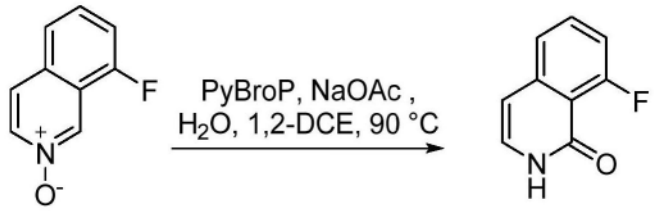
[1474] 8-氟代异喹啉2-氧化物

[1475] 

[1476] 在0℃下在约20min内向13.0g(88.4mmol,26%)8-氟代异喹啉在130mL二氯甲烷中

的溶液分批加入43.5g(176.6mmol,2.0eq.)间氯过氧苯甲酸。然后将混合物升温至室温,并搅拌16小时。将混合物用500mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并用2×500mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用400mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与一起研制50mL二乙醚,并在高真空下干燥,以提供10.0g(61.34mmol,69%)8-氟代异喹啉2-氧化物。LCMS:m/z实测值164.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(s,1H),8.23-8.25(m,1H),8.02-8.05(m,1H),7.82(d,1H),7.59-7.64(m,1H),7.49-7.53(m,1H)。

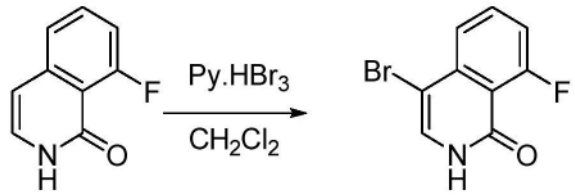
[1477] 8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIk)

[1478] 

IIk

[1479] 向5.0g(30.6mmol,1.0eq.)8-氟代异喹啉2-氧化物在100mL 1,2-二氯乙烷中的悬浮液加入7.5g(91.9mmol,3.0eq.)乙酸钠,随后加入28.2g(61.2mmol,2.0eq.)溴代三吡咯烷磷**鎓**六氟磷酸盐(PyBroP)和8.2mL(459.6mmol,15eq.)水,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,用2×40mL二氯甲烷萃取,并将合并的有机萃取物在真空下浓缩。一式两份进行上述详细反应,并将来自各批次的粗产物合并,并随后通过快速柱色谱法(SiO_2,用60-70%的乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化,以提供8.0g(49.07mmol,79%)8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIk)。LCMS:m/z实测值164.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.20(bs,1H),7.63-7.68(m,1H),7.44(d,1H),7.14-7.20(m,2H),6.52-6.54(m,1H)。

[1480] 4-溴-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIIk)

[1481] 

IIk IIIk

[1482] 在0℃下向1.6g(9.80mmol,1.0eq)8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIk)在100mL二氯甲烷中的溶液加入1.88g(5.80mmol,0.6eq.)过溴化吡啶**鎓**氢溴酸盐。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。将反应物用5mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并在真空下除去挥发物。将所得残余物再悬浮在10mL水中,并通过过滤收集沉淀的固体,用50mL石油醚洗涤,并在高真空下干燥,以提供0.7g(2.9mmol,50%)4-溴-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIIk)。LCMS:m/z实测值242.2/244.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.57(bs,1H),7.81-7.86(m,1H),7.57-7.60(m,2H),7.32-7.38(m,1H)。

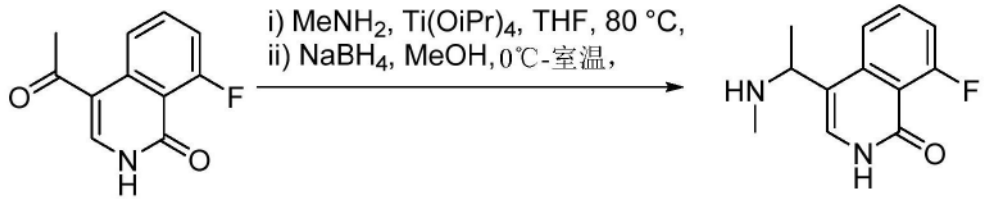
[1483] 4-乙酰基-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXk)

[1484]

IIIk XXk

[1485] 向1.4g(5.7mmol,1.0eq.)4-溴-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIIk)在20mL 1,4-二噁烷中的溶液加入5.2g(14.4mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡。通过用氩气清洗将混合物脱气5min,并加入0.41g(0.57mmol,0.1eq.)双(三苯基膦)二氯化钯(II)。然后将混合物在110℃下在氩气气氛中加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将混合物用10mL 1M的HCl水溶液稀释,并将所得溶液在室温下搅拌2小时。将混合物用40mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并通过CELITE®过滤。用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL正戊烷一起研制,以提供0.5g(1.95mmol,47%)4-乙酰基-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXk)。LCMS:m/z实测值206.3[M+H]+,RT=1.86min。

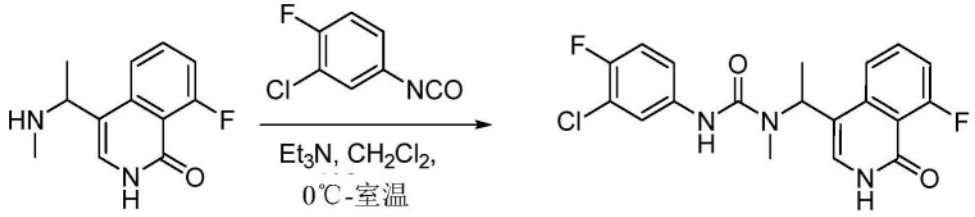
[1486] 8-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcr)

[1487] 

XXk VIIIcr

[1488] 在室温下在氮气气氛中向0.25g(1.22mmol,1.0eq.)4-乙酰基-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXk)在2.5mL THF中的溶液加入1.2mL(2.4mmol,2.0eq.)2M的甲胺的THF溶液,随后加入1.25mL异丙氧基钛,并将混合物加热至80℃,持续4小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将冷却的溶液用2mL甲醇稀释,并分批加入0.14g(3.65mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。将反应混合物用50mL水稀释,并用4×60mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.25g粗的8-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcr)。LCMS:m/z实测值221.4$[M+H]^+$。

[1489] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物356&357)

[1490] 

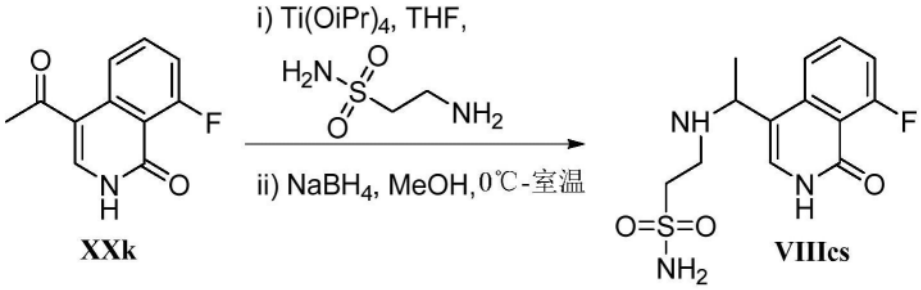
VIIIcr 356 & 357

[1491] 由8-氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcr)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1492] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物356)LCMS:m/z实测值392.2/394.2$[M+H]^+$,RT=4.16min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.50(bs 1H),7.84-7.87(m,1H),7.68-7.74(m,1H),7.46-7.51(m,2H),7.30(t,1H),7.17-7.23(m,2H),5.75-5.80(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=2.01min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

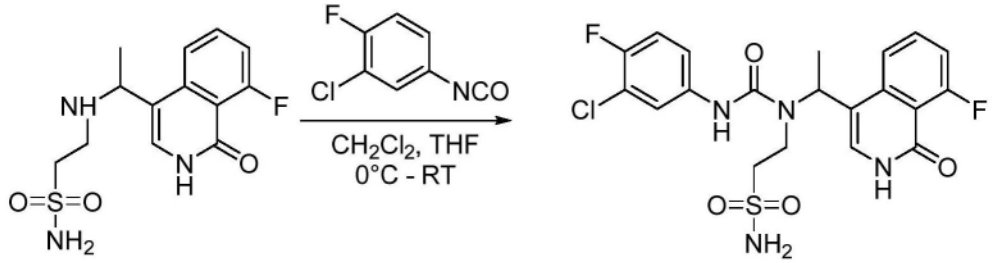
[1493] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物357)LCMS:m/z实测值392.2/394.2$[M+H]^+$,RT=4.16min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.50(bs 1H),7.84-7.87(m,1H),7.68-7.74(m,1H),7.46-7.51(m,2H),7.30(t,1H),7.17-7.23(m,2H),5.75-5.80(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=2.93min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1494] 2-((1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIcs)

[1495] 

[1496] 在氮气气氛中向0.4g(1.9mmol,1.0eq.)4-乙酰基-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXk)在2mL THF中的溶液加入0.29g(2.3mmol,1.5eq.)2-氨基乙烷-1-磺酰胺,随后加入2mL异丙氧基钛,并将混合物在室温下搅拌24小时。然后将混合物冷却至0℃,用4mL甲醇稀释,并分批加入0.22g(5.8mmol,3.0eq.)硼氢化钠,持续约10分钟。在0℃下搅拌4小时之后,将混合物用4mL盐水和100mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液稀释。通过CELITE®过滤所得的非均相混合物,并用40mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫。分离各层,并将有机相用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.3g2-((1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIcs),其无需进一步纯化即可继续用于下一步。LCMS:m/z实测值314.4$[M+H]^+$。

[1497] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺(化合物396&397)

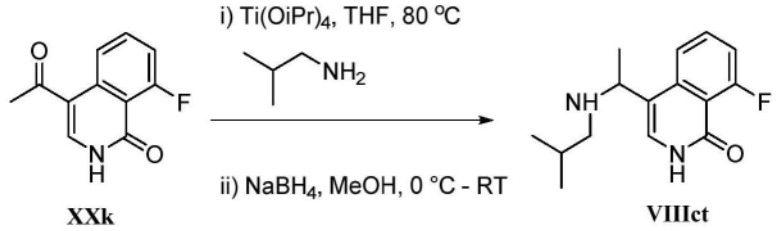
[1498] 

[1499] 由2-((1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIcs)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1500] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体I(化合物396)LCMS:m/z实测值485.2/487.2$[M+H]^+$,RT=3.95min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.39(bs,1H),8.52(bs,1H),7.79-7.82(m,1H),7.71-7.77(m,1H),7.46-7.50(m,1H)7.32-7.40(m,2H),7.20-7.26(m,2H),6.81(bs,2H),5.65-5.70(d,1H),3.39-3.50(m,2H),2.97-3.04(m,1H),2.51-2.59(m,1H)1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=1.96min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1501] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体II(化合物397)LCMS:m/z实测值485.2/487.2$[M+H]^+$,RT=3.95min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.39(bs,1H),8.52(bs,1H),7.79-7.82(m,1H),7.71-7.77(m,1H),7.46-7.50(m,1H)7.32-7.40(m,2H),7.20-7.26(m,2H),6.81(bs,2H),5.65-5.70(d,1H),3.39-3.50(m,2H),2.97-3.04(m,1H),2.51-2.59(m,1H)1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=2.74min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

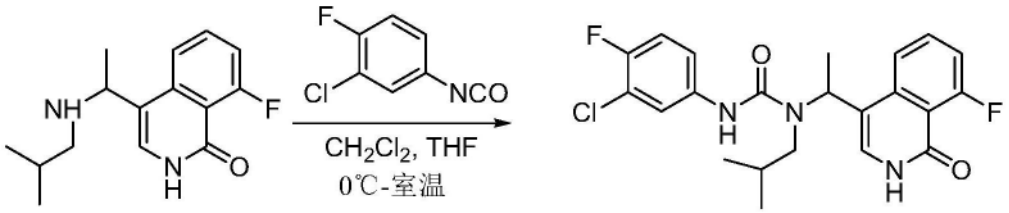
[1502] 8-氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIct)

[1503] 

[1504] 在氮气气氛中向0.4g(1.9mmol,1.0eq.)4-乙酰基-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXk)在4mL THF中的溶液加入0.21g(2.9mmol,1.5eq.)异丁胺,随后加入2mL异丙氧基钛,并将混合物在80℃下加热5小时。使混合物冷却至室温,进一步冷却至0℃,用4mL甲醇稀释,并加入0.22g(5.8mmol,3.0eq.)硼氢化钠。在0℃下搅拌4小时之后,将混合物用50mL水稀释,并用3×150mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.3g 8-氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIct),其无需进一步纯化即可继续用于下一步。LCMS:m/z实测值263.4$[M+H]^+$。

[1505] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基

脲(化合物360&361)

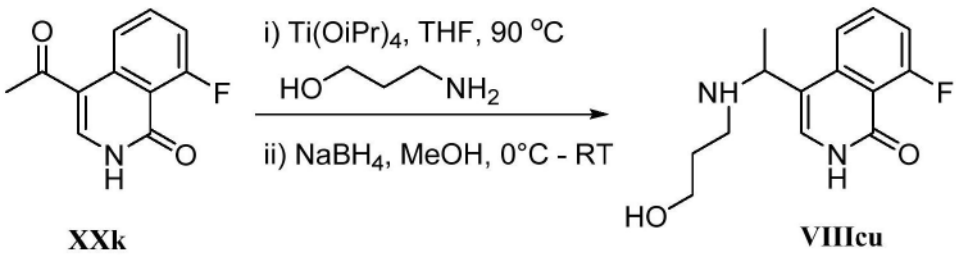
[1506] 

[1507] 由8-氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIct)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,70% CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1508] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体I(化合物360)LCMS:m/z实测值434.2/436.2[M+H]$^+$,RT=4.81min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45(bs,1H),8.39(s,1H),7.79-7.82(m,1H),7.72-7.77(m,1H),7.59(d,1H),7.46-7.50(m,1H),7.31(t,1H),7.19-7.24(m,2H),5.79-5.81(m,1H),2.84-2.98(m,2H),1.45(d,3H),1.33-1.37(m,1H),0.62(d,3H),0.49(d,3H);手性分析SFC:RT=2.75min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,70.0% CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1509] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体II(化合物361)LCMS:m/z实测值434.2/436.2[M+H]$^+$,RT=4.81min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45(bs,1H),8.39(s,1H),7.79-7.82(m,1H),7.72-7.77(m,1H),7.59(d,1H),7.46-7.50(m,1H),7.31(t,1H),7.19-7.24(m,2H),5.79-5.81(m,1H),2.84-2.98(m,2H),1.45(d,3H),1.33-1.37(m,1H),0.62(d,3H),0.49(d,3H);手性分析SFC:RT=3.60min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,70.0% CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

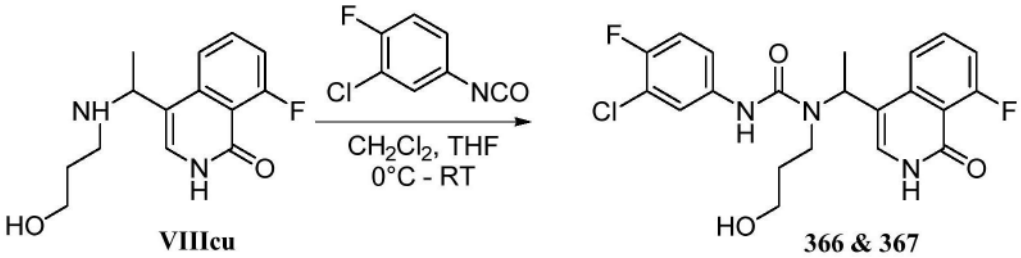
[1510] 8-氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcu)

[1511] 

[1512] 在氮气气氛中向0.5g(2.4mmol,1.0eq.)4-乙酰基-8-氟代异喹啉-1(2H)-酮(XXk)在5mL THF中的溶液加入0.21g(2.9mmol,1.5eq.)3-氨基丙-1-醇,随后加入2.5mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热4小时。使混合物冷却至室温,进一步冷却至0℃,用2.5mL甲醇稀释,并加入0.28g(7.3mmol,3.0eq.)硼氢化钠。在0℃下搅拌3小时之后,将混合物用5mL盐水稀释,通过CELITE®过滤,并用2×80mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.6g 8-氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcu),其无需进一步纯化即可继续用于下一步。LCMS:m/z实测值263.4[M+H]$^+$。

[1513] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙

基)脲(化合物366&367)

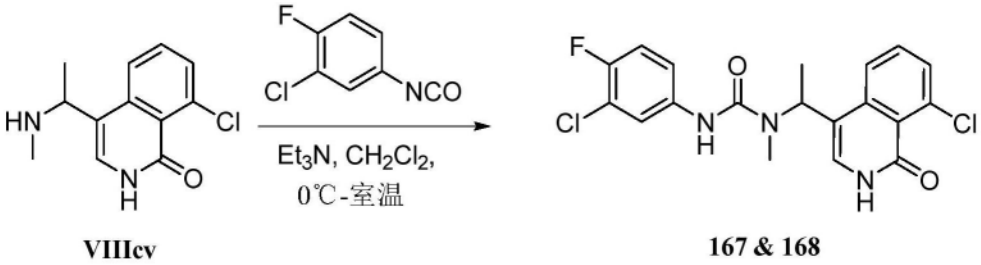
[1514] 

[1515] 由8-氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcu)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-2(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1516] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体I(化合物366)LCMS:m/z实测值436.1/438.1[M+H]$^+$,RT=5.09min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.39(bs,1H),8.78(bs 1H),7.79-7.81(m,1H),7.70-7.76(m,1H),7.39-7.46(m,2H),7.32(t,1H),7.19-7.24(m,2H),5.77-5.81(m,1H),5.16(bs,1H),3.11-3.21(m,4H)1.44(d,3H),1.07-1.14(m,2H);手性分析SFC:RT=1.39min,柱:Chiralcel OZ-3(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1517] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体II(化合物367)LCMS:m/z实测值436.1/438.1[M+H]$^+$,RT=5.09min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.39(bs,1H),8.78(bs 1H),7.79-7.81(m,1H),7.70-7.76(m,1H),7.39-7.46(m,2H),7.32(t,1H),7.19-7.24(m,2H),5.77-5.81(m,1H),5.16(bs,1H),3.11-3.21(m,4H)1.44(d,3H),1.07-1.14(m,2H);手性分析SFC:RT=1.89min,柱:Chiralcel OZ-3(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1518] 1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物167&168)

[1519] 

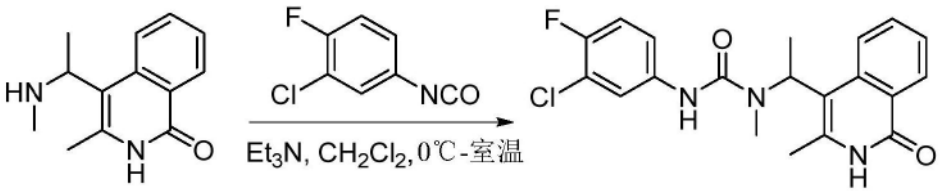
[1520] 由8-氯-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcv,源自8-氯异喹啉)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1521] 1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物167)LCMS:m/z实测值408.2/410.2[M+H]$^+$,RT=7.25min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.45(bs,1H),8.46(bs,1H),7.84-7.86(m,1H),7.63-7.68(m,2H),7.48-7.51(m,2H),7.31(t,1H),7.18(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.57(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=2.61min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,70.0%CO_2/MeOH,流速

＝3.0g/min。

[1522] 1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物168)LCMS:m/z实测值408.2/410.2[M+H]$^+$,RT＝7.25min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.45(bs,1H),8.46(bs,1H),7.84-7.86(m,1H),7.63-7.68(m,2H),7.48-7.51(m,2H),7.31(t,1H),7.18(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.57(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.77min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,70.0%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1523] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物222&223)

[1524] 

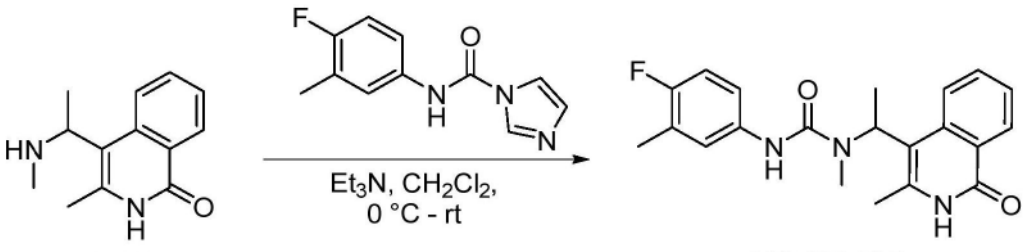
VIIIcw 222, 223

[1525] 由3-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcw,源自3-甲基异喹啉)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IG(30×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1526] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物222)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2[M+H]$^+$,RT＝5.65min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.18(bs,1H),8.47(s,1H),8.19-8.22(m,1H),7.76-7.82(m,2H),7.66-7.71(m,1H),7.40-7.48(m,2H),7.28(t,1H),5.76-5.82(m,1H),2.84(s,3H),2.43(s,3H),1.57(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.36min,柱:Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[1527] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物223)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2[M+H]$^+$,RT＝5.61min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.18(bs,1H),8.47(s,1H),8.19-8.22(m,1H),7.76-7.82(m,2H),7.66-7.71(m,1H),7.40-7.48(m,2H),7.28(t,1H),5.76-5.82(m,1H),2.84(s,3H),2.43(s,3H),1.57(d,3H);手性分析SFC:RT＝10.21min,柱:Chiralpak IG(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[1528] 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物230、236&237)

[1529] 

VIIIcw 230, 236, 237

[1530] 在0℃下在氮气气氛中向120mg(0.55mmol,1.0eq.)3-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)

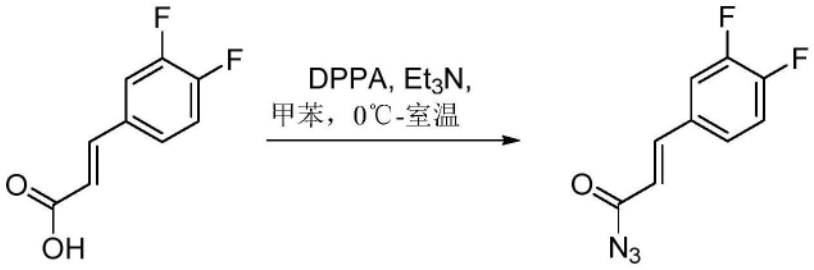
异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcw)在5mL二氯甲烷中的溶液加入0.28g(2.77mmol,5.0eq.)三乙胺,随后加入0.24g(1.11mmol,2.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌6小时。将混合物用10mL水稀释,并用2×20mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用70-100%的乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供76mg(0.21mmol,37%)外消旋3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物230)。LCMS:m/z实测值366.4[M-H]$^-$;随后通过SFC,柱:Chiralpak AD-H(30×250mm)5μ,50%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1531] 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物236)。LCMS:m/z实测值368.4[M+H]$^+$,RT=7.26min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(bs,1H),8.22(s,1H),8.19(d,1H),7.80(d,1H),7.66-7.70(m,1H),7.36-7.44(m,2H),7.26-7.31(m,1H),6.99(t,1H),5.76-5.82(m,1H),2.83(s,3H),2.43(s,3H),2.18(d,3H),1.56(d,3H);手性分析SFC:RT=2.90min,柱:Chiralpak AD-H(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1532] 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物237)。LCMS:m/z实测值368.4[M+H]$^+$,RT=7.27min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(bs,1H),8.22(s,1H),8.19(d,1H),7.80(d,1H),7.66-7.70(m,1H),7.36-7.44(m,2H),7.26-7.31(m,1H),6.99(t,1H),5.76-5.82(m,1H),2.83(s,3H),2.43(s,3H),2.18(d,3H),1.56(d,3H);手性分析SFC:RT=9.91min,柱:Chiralpak AD-H(250×4.6mm),5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

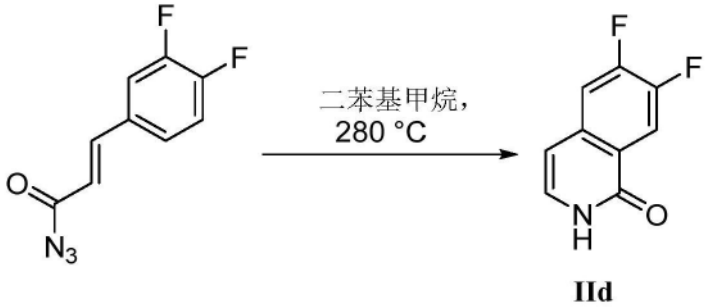
[1533] 6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IId)的合成

[1534] (E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酰叠氮化物

[1535] 

[1536] 在0℃下在氮气气氛中向20.0g(108.1mmol,1.0eq.)(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酸在100mL甲苯中的溶液加入45mL(324.1mmol,3.0eq.)三乙胺,随后加入26.8g(97.8mmol,0.9eq.)二苯基磷酰基叠氮化物。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并通过MPLC(REVELERIS®硅胶柱;用10-20%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)分离产物,以提供10.0g(47.84mmol,44%)(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酰叠氮化物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.65(d,1H),7.33-7.39(m,1H),7.25-7.30(m,1H),7.19-7.23(m,1H),6.34(d,1H)。

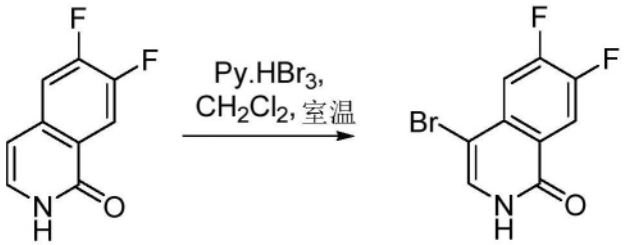
[1537] 6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IId)

[1538] 

IId

[1539] 将10.0g(47.8mmol,1.0eq.)(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酰叠氮化物在50mL二苯基甲烷中的搅拌溶液加热至100℃,持续30min。随后将温度增加至280℃,并继续搅拌3小时。使混合物冷却至室温,并用200mL正庚烷稀释,并再搅拌30min。通过过滤收集固体,并与100mL正庚烷一起研制,并在真空下干燥,以提供6.0g(33.1mmol,69%)6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IId)。LCMS:m/z实测值182.4$[M+H]^+$,RT=1.45min;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ10.11(bs,1H),8.15-8.21(m,1H),7.30-7.35(m,1H),7.11-7.14(m,1H),6.48(d,1H)。

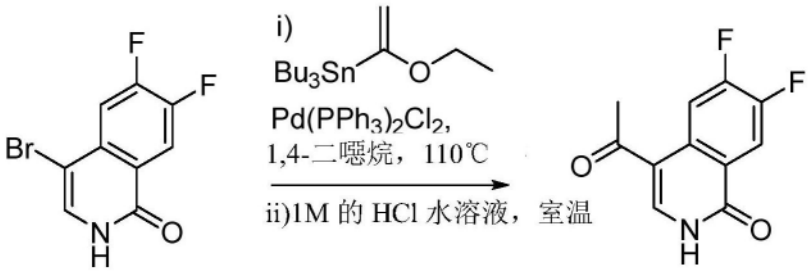
[1540] 4-溴-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIId)

[1541] 

IId IIId

[1542] 向3.0g(16.6mmol,1.0eq.)6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IId)在30mL二氯甲烷中的溶液加入5.3g(16.6mmol,1.0eq.)过溴化吡啶鎓氢溴酸盐,并将混合物在室温下搅拌4小时。将反应物用50mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并在真空下除去溶剂。将残余物悬浮在80mL水中,并通过过滤收集固体,用50mL石油醚洗涤,并在真空下干燥,以提供3.5g(13.5mmol,81%)4-溴-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIId)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.81(bs,1H),8.11-8.18(m,1H),7.68-7.75(m,1H),7.64(s,1H)。

[1543] 4-乙酰基-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXd)

[1544] 

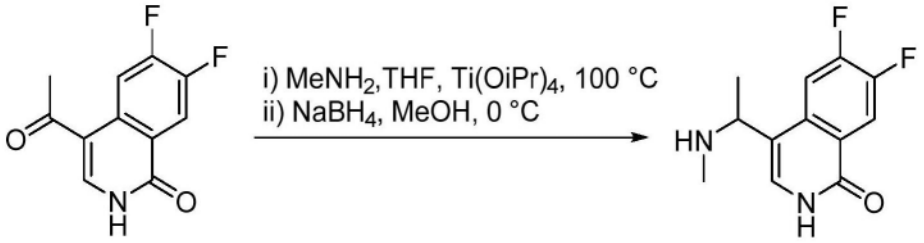
IIId XXd

[1545] 向3.5g(13.5mmol,1.0eq.)4-溴-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIId)在35mL 1,4-二噁烷中的搅拌溶液加入12.2g(33.8mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷。将混合物用氮气吹扫5min,并加入0.95g(1.35mmol,0.1eq.)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$,并且然后加热至110℃,持续16小时。将反应混合物冷却至室温,并加入60mL 1M的HCl水溶液,并再继续搅拌1小时。

然后将反应混合物用50mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并用3×200mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL水、100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC(REVELERIS®硅胶柱,用30-50%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.7g(7.6mmol,56%)4-乙酰基-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXd)。LCMS:m/z实测值224.0$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ12.20(bs,1H),8.87-8.95(m,1H),8.27(s,1H),8.09-8.16(m,1H),2.53(s,3H)。

[1546] 上述反应顺序分多个批次进行,结果一致。

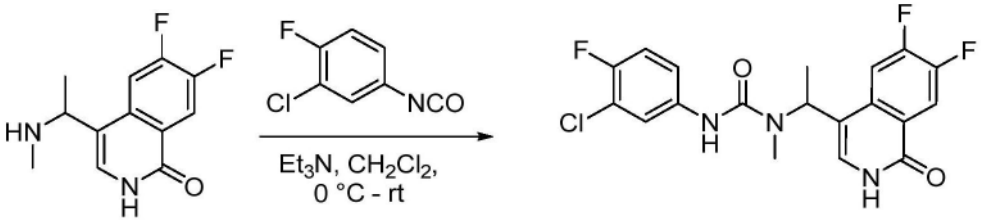
[1547] 6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)

[1548] 

XXd VIIIs

[1549] 向400mg(1.8mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXd)在4mL THF中的溶液加入4mL(8.0mmol,4.4eq.)2M的甲胺溶液的THF溶液,随后加入4mL异丙氧基钛,并将混合物在100℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。在用3mL甲醇稀释之后,在约10min内分批加入0.21g(5.4mmol,3.0eq.)硼氢化钠,并继续搅拌4小时。将反应混合物用100mL水稀释,并用4×60mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.4g 6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)。LCMS:m/z实测值239.0$[M+H]^+$。

[1550] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物278&279)

[1551] 

VIIIs 278 & 279

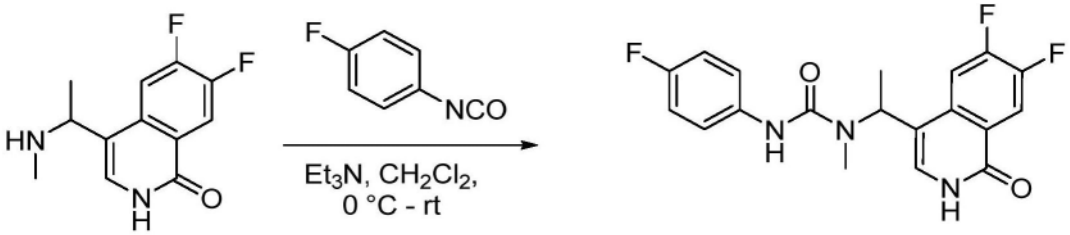
[1552] 在0℃下向400mg 6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)在4mL二氯甲烷中的溶液加入0.7mL(5.04mmol)三乙胺,随后加入0.17mL(1.0mmol)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。然后将反应混合物用100mL水稀释,并用3×100mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(REVELERIS®C-18:40g柱;用10-22%的[0.1%的甲酸的水溶液]/乙腈的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供280mg(0.68mmol)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)Whelk-01(250×30mm)5μ,85%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1553] (3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基

脲-对映异构体I(化合物278),LCMS:m/z实测值410.2/412.2[M+H]$^+$,RT=4.33min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.48(s 1H),8.08-8.14(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.70-7.76(m,1H),7.47-7.52(m,1H),7.33(t,1H),7.22(s,1H),5.75-5.81(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.12min,柱:(R,R)Whelk-01(4.6×150mm)5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1554] (3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物279),LCMS:m/z实测值410.2/412.2[M+H]$^+$,RT=4.33min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.48(s 1H),8.08-8.14(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.70-7.76(m,1H),7.47-7.52(m,1H),7.33(t,1H),7.22(s,1H),5.75-5.81(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.64min,柱:(R,R)Whelk-01(4.6×150mm)5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1555] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物285&286)

[1556] 

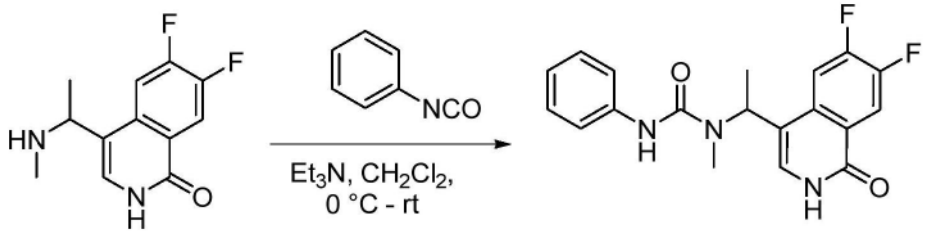
VIIIs 285 & 286

[1557] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,90%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1558] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物285),LCMS:m/z实测值376.2[M+H]$^+$,RT=3.81min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.32(s,1H),8.08-8.13(m,1H),7.75-7.80(m,1H),7.50-7.54(m,2H),7.21(s,1H),7.09-7.13(m,2H),5.76-5.82(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=1.48min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1559] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物286),LCMS:m/z实测值376.2[M+H]$^+$,RT=3.81min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.32(s,1H),8.08-8.13(m,1H),7.75-7.80(m,1H),7.50-7.54(m,2H),7.21(s,1H),7.09-7.13(m,2H),5.76-5.82(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=2.11min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1560] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲(化合物398&399)

[1561] 

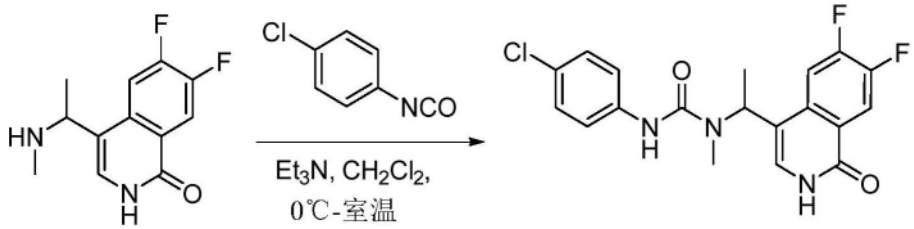
VIIIs 398 & 399

[1562] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,75%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1563] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲-对映异构体I(化合物398),LCMS:m/z实测值358.3$[M+H]^+$,RT=3.53min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.26(s,1H),8.08-8.13(m,1H),7.76-7.81(m,1H),7.52(d,2H),7.24-7.29(m,2H),7.22(s,1H),6.95-6.99(m,1H),5.77-5.83(m,1H),2.61(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=2.89min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1564] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲-对映异构体II(化合物399),LCMS:m/z实测值358.3$[M+H]^+$,RT=3.53min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.26(s,1H),8.08-8.13(m,1H),7.76-7.81(m,1H),7.52(d,2H),7.24-7.29(m,2H),7.22(s,1H),6.95-6.99(m,1H),5.77-5.83(m,1H),2.61(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=4.60min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1565] 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物400&401)

[1566] 

VIIIs 400 & 401

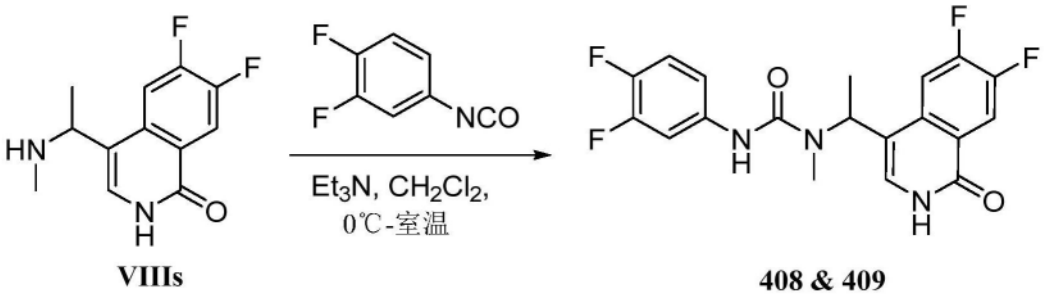
[1567] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和4-氯苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1568] 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物400),LCMS:m/z实测值392.1/394.1$[M+H]^+$,RT=3.21min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.41(s,1H),8.08-8.13(m,1H),7.72-7.78(m,1H),7.57(d,2H),7.32(d,2H),7.22(s,1H),5.76-5.82(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=1.95min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/

min。

[1569] 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物401),LCMS:m/z实测值392.1/394.1[M+H]$^+$,RT=3.21min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.41(s,1H),8.08-8.13(m,1H),7.72-7.78(m,1H),7.57(d,2H),7.32(d,2H),7.22(s,1H),5.76-5.82(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=3.53min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1570] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲(化合物408&409)

[1571] 

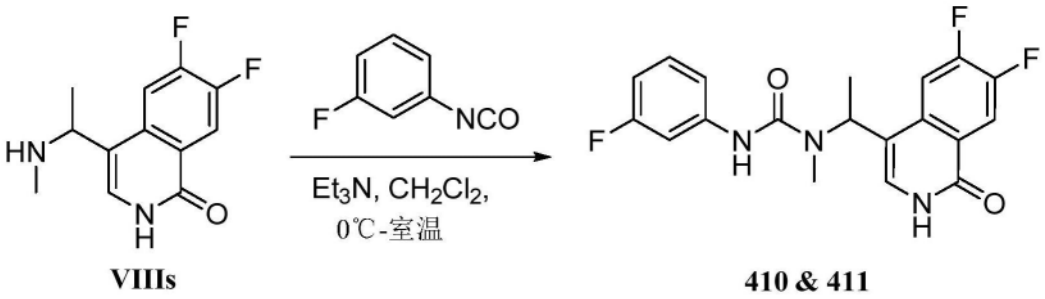
VIIIs 408 & 409

[1572] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和3,4-二氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm,5μm)75%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1573] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物409),LCMS:m/z实测值394.2[M+H]$^+$,RT=4.03min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.48(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.66-7.75(m,2H),7.30-7.36(m,2H),7.22(s,1H),5.75-5.80(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=4.36min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1574] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物409),LCMS:m/z实测值394.2[M+H]$^+$,RT=4.03min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.48(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.66-7.75(m,2H),7.30-7.36(m,2H),7.22(s,1H),5.75-5.80(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=7.92min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1575] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲(化合物410&411)

[1576] 

VIIIs 410 & 411

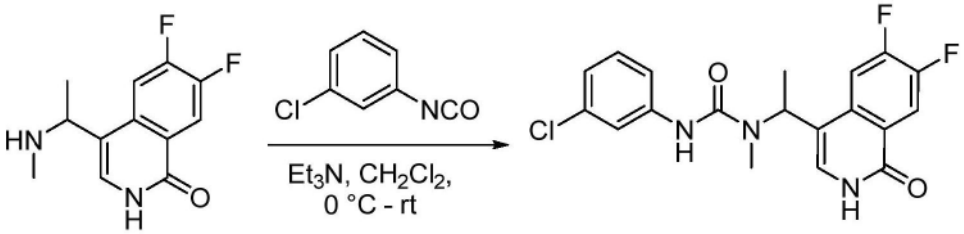
[1577] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和3-氟苯基异氰酸酯

以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm,5μm)75%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1578] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物410),LCMS:m/z实测值376.3$[M+H]^+$,RT=3.85min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.65(bs,1H),8.47(s,1H),8.08-8.13(m,1H),7.71-7.76(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.25-7.35(m,2H),7.22(s,1H),6.76-6.80(m,1H),5.76-5.81(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.09min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1579] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物411),LCMS:m/z实测值376.3$[M+H]^+$,RT=3.84min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.65(bs,1H),8.47(s,1H),8.08-8.13(m,1H),7.71-7.76(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.25-7.35(m,2H),7.22(s,1H),6.76-6.80(m,1H),5.76-5.81(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=3.43min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1580] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲(化合物412&413)

[1581] 

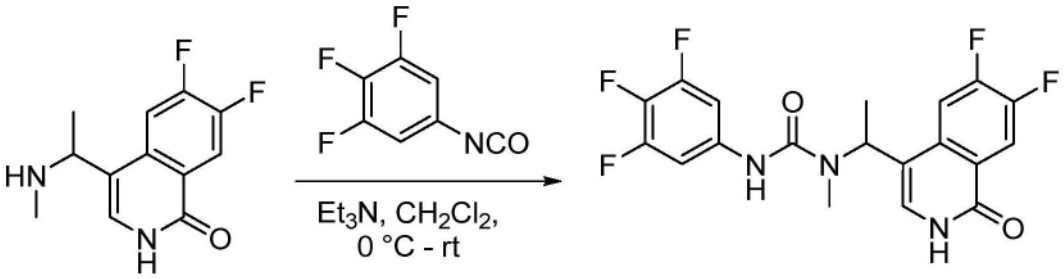
VIIIs 412 & 413

[1582] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和3-氯苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)Whelk-01(250×30mm,5μm)60%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1583] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物412),LCMS:m/z实测值392.2/394.2$[M+H]^+$,RT=4.27min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.71(bs,1H),8.46(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.71-7.76(m,2H),7.46-7.49(m,1H),7.29(t,1H),7.22(s,1H),7.00-7.03(m,1H),5.76-5.81(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.95min,柱:(R,R)Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1584] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物413),LCMS:m/z实测值392.2/394.2$[M+H]^+$,RT=4.27min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.71(bs,1H),8.46(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.71-7.76(m,2H),7.46-7.49(m,1H),7.29(t,1H),7.22(s,1H),7.00-7.03(m,1H),5.76-5.81(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=4.07min,柱:(R,R)Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1585] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-1-甲基脲(化合物414&415)

[1586] 

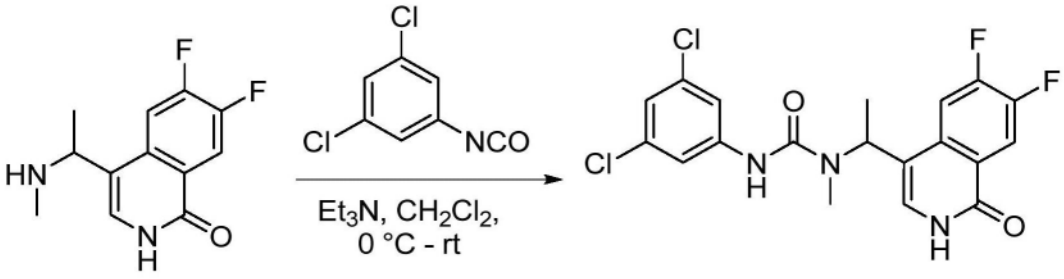
VIIIs 414 & 415

[1587] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和3,4,5-三氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak AD-H(250×30mm,5μm)75%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1588] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物414),LCMS:m/z实测值412.2$[M+H]^+$,RT=4.49min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.63(bs,1H),8.62(bs,1H),8.09-8.14(m,1H),7.66-7.71(m,1H),7.50-7.55(m,2H),7.22(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=1.45min,柱:Chiralpak AD-H,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1589] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物415),LCMS:m/z实测值412.1$[M+H]^+$,RT=4.49min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.63(bs,1H),8.62(bs,1H),8.09-8.14(m,1H),7.66-7.71(m,1H),7.50-7.55(m,2H),7.22(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=3.64min,柱:Chiralpak AD-H,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1590] 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物416&417)

[1591] 

VIIIs 416 & 417

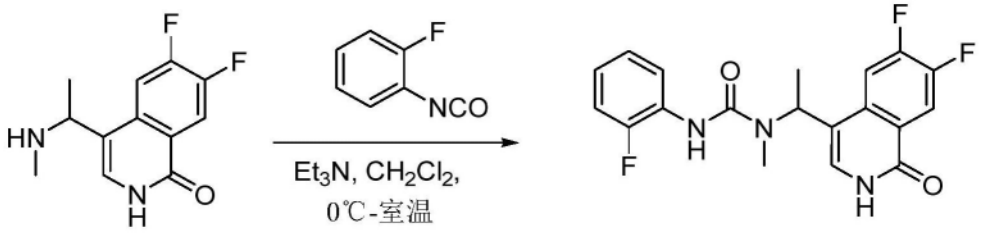
[1592] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和3,5-二氯苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)Whelk-01(250×30mm,5μm)70%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1593] 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基

脲-对映异构体I(化合物416),LCMS:m/z实测值426.1/428.0/430.0[M+H]$^+$,RT=5.05min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.52(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.65-7.71(m,3H),7.24(s,1H),7.16(t,1H),5.74-5.79(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.84min,柱:(R,R)Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1594] 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物417),LCMS:m/z实测值426.1/428.0/430.0[M+H]$^+$,RT=5.05min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.52(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.65-7.71(m,3H),7.24(s,1H),7.16(t,1H),5.74-5.79(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=4.11min,柱:(R,R)Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1595] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲(化合物420&421)

[1596] 

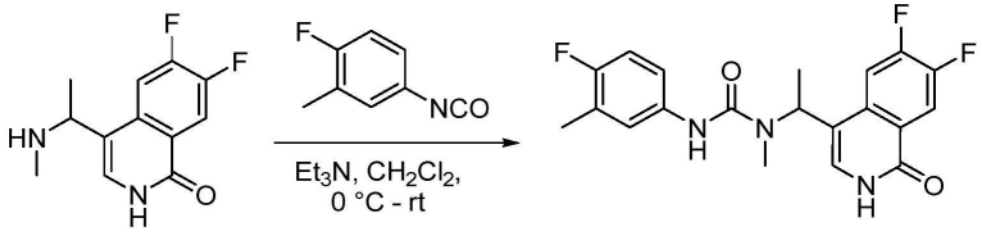
VIIIs 420 & 421

[1597] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和2-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralcel OX-H(250×30mm,5μm)75%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1598] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物420),LCMS:m/z实测值376.2[M+H]$^+$,RT=3.50min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.08-8.13(m,2H),7.76-7.81(m,1H),7.42-7.47(m,1H),7.13-7.25(m,4H),5.72-5.77(m,1H),2.59(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=1.73min,柱:Chiralcel OX-H,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1599] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物421),LCMS:m/z实测值376.2[M+H]$^+$,RT=3.50min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.08-8.13(m,2H),7.76-7.81(m,1H),7.42-7.47(m,1H),7.13-7.25(m,4H),5.72-5.77(m,1H),2.59(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=2.22min,柱:Chiralcel OX-H,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1600] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲(化合物426&427)

[1601] 

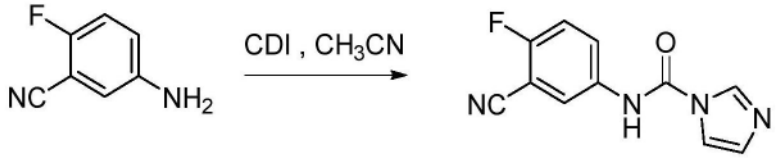
VIIIs 426 & 427

[1602] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和1-氟-4-异氰氧基-2-甲苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm,5μm)70%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1603] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物426),LCMS:m/z实测值390.3$[M+H]^+$,RT=4.07min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.60(bs,1H),8.24(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.74-7.79(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.30-7.35(m,1H),7.20(s,1H),7.03(t,1H),5.60-5.76(m,1H),2.58(s,3H),2.21(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=2.09min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

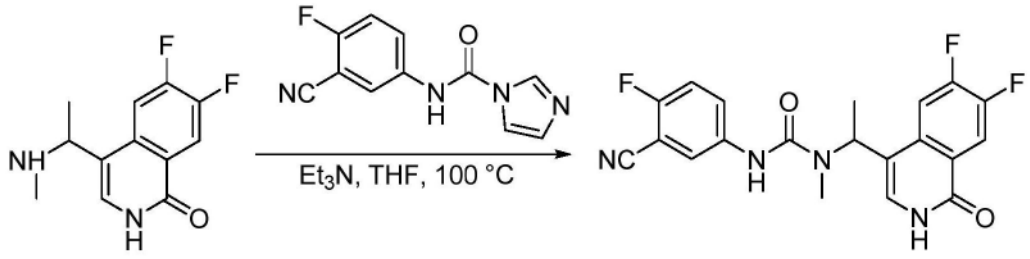
[1604] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物427),LCMS:m/z实测值390.3$[M+H]^+$,RT=4.07min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.60(bs,1H),8.24(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.74-7.79(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.30-7.35(m,1H),7.20(s,1H),7.03(t,1H),5.60-5.76(m,1H),2.58(s,3H),2.21(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=3.22min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1605] N-(3-氰基-4-氟苯基)-1H-咪唑-1-甲酰胺

[1606] 

[1607] 向0.15g(1.0mmol,1.0eq.)5-氨基-2-氟代苄腈在5mL乙腈中的溶液加入0.20g(1.2mmol,1.2eq.)1,1'-羰二咪唑,并将混合物在室温下搅拌4小时。然后将混合物用20mL水稀释,通过过滤收集沉淀的固体,并在高真空下干燥,以提供0.22g N-(3-氰基-4-氟苯基)-1H-咪唑-1-甲酰胺。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.33(s,1H),7.86-7.90(m,2H),7.61(s,1H),7.32-7.35(m,1H),7.22-7.25(m,1H),7.10-7.13(m,1H)。

[1608] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物428&429)

[1609] 

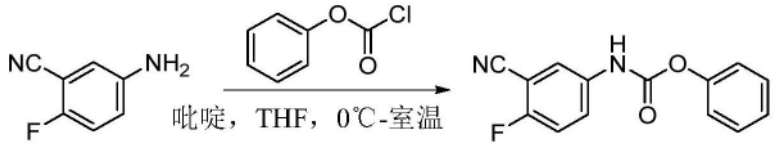
VIIIs 428 & 429

[1610] 在氮气气氛中向密封管中0.15g(0.63mmol,1.0eq.)6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)在5mL THF中的悬浮液加入0.19g(1.89mmol,3.0eq.)三乙胺,随后加入0.22g(0.94mmol,1.5eq.)N-(3-氰基-4-氟苯基)-1H-咪唑-1-甲酰胺,并将混合物在100℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,用20mL水稀释,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC(SiO_2,用15-18%的[30%的甲醇的二氯甲烷溶液]/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.11g(0.27mmol,43%)外消旋3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。LCMS:m/z实测值401.06$[M+H]^+$。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm,5μm)60%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1611] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物428),LCMS:m/z实测值401.2$[M+H]^+$,RT=3.81min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.65(bs,1H),8.09-8.14(m,1H),8.00-8.03(m,1H),7.85-7.89(m,1H),7.68-7.73(m,1H),7.46(t,1H),7.23(d,1H),5.76-5.81(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=0.88min,柱:Chiralpak IG,(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1612] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物429),LCMS:m/z实测值401.2$[M+H]^+$,RT=3.81min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.65(bs,1H),8.09-8.14(m,1H),8.00-8.03(m,1H),7.85-7.89(m,1H),7.68-7.73(m,1H),7.46(t,1H),7.23(d,1H),5.76-5.81(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.93min,柱:Chiralpak IG,(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

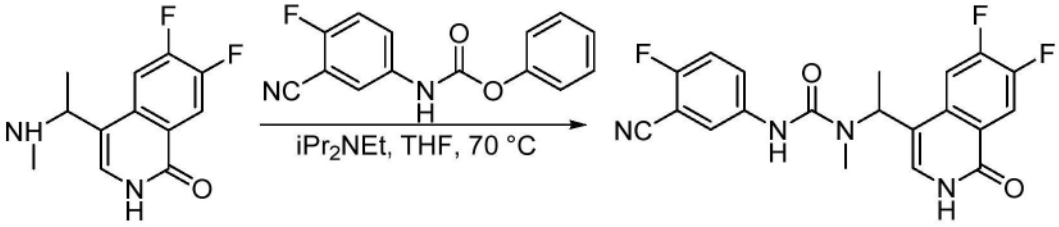
[1613] (3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酸苯酯

[1614] 

[1615] 在0℃下在氮气气氛中向1.0g(7.35mmol,1.0eq.)5-氨基-2-氟代苄腈在10mL THF中的溶液加入0.85mL(11.02mmol,1.5eq.)吡啶,随后加入0.8mL(6.6mmol,0.9eq.)氯甲酸苯酯。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。将混合物用30mL水稀释,并用2×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用20mL水、20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL水一起研制,过滤所得固体,在高真空下干燥,以提供1.3g(5.07mmol,68%)(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酸苯酯。LCMS:m/z实测值257.10$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.78-7.82(m,1H),7.63-7.66(m,1H),7.41(t,2H),7.23-7.30(m,2H),

7.18(d,2H),7.01(bs,1H)。

[1616] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物428&429)

[1617] 

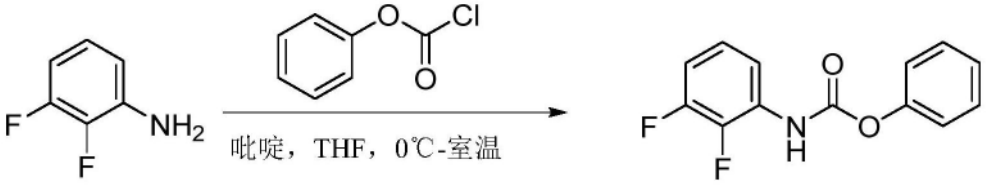
VIIIs 428 & 429

[1618] 在室温下向0.5g(2.10mmol,1.0eq.)6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)在5mL DMF中的溶液加入0.9mL(5.25mmol,2.5eq)N,N-二异丙基乙胺,随后加入0.65g(2.52mmol,1.2eq.)(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酸苯酯。将混合物加热至70℃,并搅拌2小时。将混合物倒入40mL冰冷的水中,并通过过滤收集沉淀的固体,用10mL水洗涤,并在高真空下干燥,以提供650mg(1.6mmol,77%)外消旋3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。LCMS:m/z实测值401.22$[M+H]^+$。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,50%CO_2/MeOH,流速70g/min分离对映异构体,以提供0.14g 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物428)和0.14g 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物429)。

[1619] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物428),LCMS:m/z实测值401.2$[M+H]^+$,RT=3.81min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.65(bs,1H),8.09-8.14(m,1H),8.00-8.03(m,1H),7.85-7.89(m,1H),7.68-7.73(m,1H),7.46(t,1H),7.23(d,1H),5.76-5.81(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=0.88min,柱:Chiralpak IG,(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1620] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物429),LCMS:m/z实测值401.2$[M+H]^+$,RT=3.81min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.65(bs,1H),8.09-8.14(m,1H),8.00-8.03(m,1H),7.85-7.89(m,1H),7.68-7.73(m,1H),7.46(t,1H),7.23(d,1H),5.76-5.81(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.93min,柱:Chiralpak IG,(4.6×150mm)3μm,60.0%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

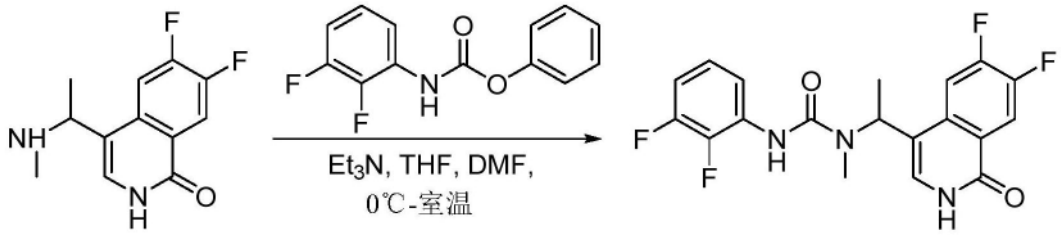
[1621] 2,3-二氟苯基氨基甲酸苯酯

[1622] 

[1623] 在0℃下向0.5g(3.9mmol,1.0eq.)2,3-二氟苯胺在5mLTHF中的溶液加入1.2mL(15.5mmol,4.0eq.)吡啶,随后加入0.53mL(4.2mmol,1.1eq.)氯甲酸苯酯,并将混合物在室温下搅拌2小时。然后将混合物用30mL水稀释,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机

萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC(SiO_2,用30%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化残余物,以提供0.38g(1.5mmol,39%)2,3-二氟苯基氨基甲酸苯酯。LCMS:m/z实测值250.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.88-7.93(t,1H),7.39-7.43(m,2H),7.24-7.32(m,2H),7.17-7.22(m,2H),7.06-7.11(m,1H),6.87-6.93(m,1H)。

[1624] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲(化合物430&431)

[1625] 

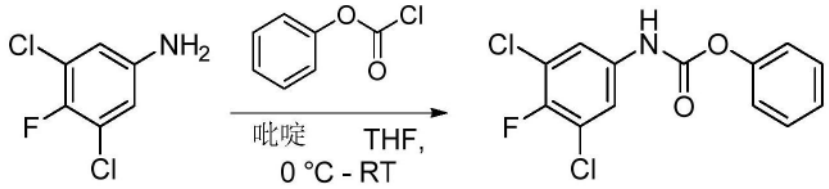
VIIIs 430 & 431

[1626] 在0℃下向0.1g(0.42mmol,1.0eq.)6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)在2mL 2:1v/v的THF:DMF中的溶液加入0.14mL(1.05mmol,2.5eq.)三乙胺,随后加入94mg(0.37mmol,0.9eq.)2,3-二氟苯基氨基甲酸苯酯,并将混合物在室温下搅拌16小时。然后在真空下除去溶剂,并通过MPLC(SiO_2,用8%的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化残余物,以提供60mg(0.15mmol,36%)外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲。LCMS:m/z实测值394.1$[M+H]^+$。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm,5μm)85%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1627] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物430),LCMS:m/z实测值394.1;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),8.44(bs,1H),8.09-8.14(m,1H),7.55-7.80(m,1H),7.14-7.22(m,4H),5.73-5.76(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=5.02min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)5μm,85%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1628] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物431),LCMS:m/z实测值394.1;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),8.44(bs,1H),8.09-8.14(m,1H),7.55-7.80(m,1H),7.14-7.22(m,4H),5.73-5.76(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=5.92min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)5μm,85%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

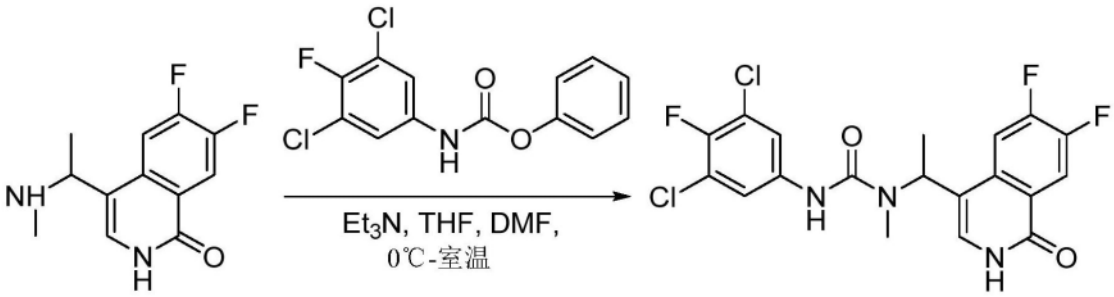
[1629] 3,5-二氯-4-氟苯基氨基甲酸苯酯

[1630] 

[1631] 在0℃下在氮气气氛中向0.5g(2.7mmol,1.0eq.)3,5-二氯-4-氟苯胺在15mL THF中的溶液加入0.8mL(11.1mmol,4.0eq.)吡啶,随后加入0.52g(3.3mmol,1.2eq.)氯甲酸苯酯。使混合物升温至室温,并搅拌16小时。然后将混合物用100mL水稀释,并用2×100mL乙酸

乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空下除去溶剂。将残余物与30mL正戊烷一起研制，过滤，并在真空下干燥固体，以提供0.45g(1.5mmol，55％)3,5-二氯-4-氟苯基氨基甲酸苯酯。LCMS:m/z实测值300.3$[M+H]^+$，^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$):δ7.47(d,2H)，7.38-7.42(m,2H)，7.25-7.28(m,1H)，7.16-7.19(m,2H)，6.88(bs，1H)。

[1632] 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物438&439)

[1633] 

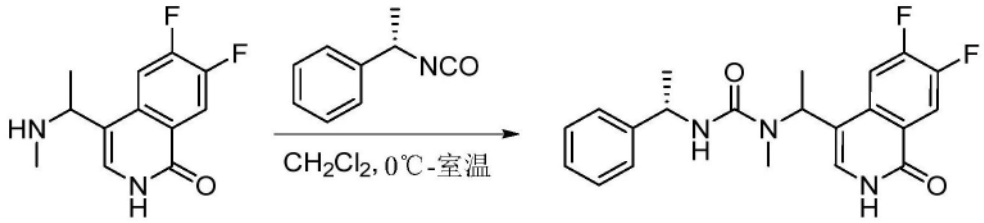
VIIIs 438 & 439

[1634] 在0℃下向100mg(0.42mmol，1.0eq.)6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)在6mL THF中的溶液加入0.15mL(1.4mmol，2.5eq.)三乙胺，随后加入0.12g(0.42mmol，1.0eq.)3,5-二氯-4-氟苯基氨基甲酸苯酯。使混合物升温至室温，并搅拌16小时。然后将混合物用20mL水稀释，并用3×50mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空下除去溶剂。将残余物与30mL正戊烷一起研制，以提供130mg(0.29mmol，69％)外消旋3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。LCMS:m/z实测值443.97$[M+H]^+$。随后通过手性SFC，柱:(R,R)Whelk-01(250×30mm，5μm)60％CO_2/MeOH，流速90g/min分离对映异构体。

[1635] 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物438)，LCMS:m/z实测值444.1/446.1/448.1，RT＝5.19min(方法A)；^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6):δ11.63(bs,1H)，8.60(bs 1H)，8.09-8.14(m,1H)，7.80(d,2H)，7.66-7.71(m,1H)，7.22(s,1H)，5.74-5.79(m,1H)，2.60(s,3H)，1.43(d,3H)；手性分析SFC:RT＝2.17min，柱:(R,R)Whelk-01，(4.6×150mm)5μm，60％CO_2/MeOH，流速＝3.0g/min。

[1636] 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物439)，LCMS:m/z实测值444.1/446.1/448.1，RT＝5.19min(方法A)；^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6):δ11.63(bs,1H)，8.60(bs 1H)，8.09-8.14(m,1H)，7.80(d,2H)，7.66-7.71(m,1H)，7.22(s,1H)，5.74-5.79(m,1H)，2.60(s,3H)，1.43(d,3H)；手性分析SFC:RT＝2.84min，柱:(R,R)Whelk-01，(4.6×150mm)5μm，60％CO_2/MeOH，流速＝3.0g/min。

[1637] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲(化合物475)

[1638] 

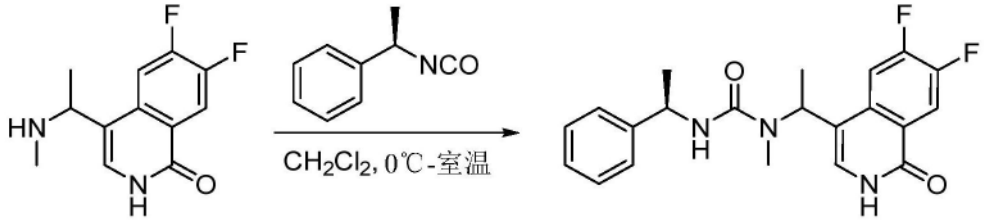
VIIIs 475

[1639] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和(S)-(1-异氰氧基乙基)苯以与上述相似的方式合成非对映异构1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速100g/min分离非对映异构体。

[1640] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲-非对映异构体I(化合物475),LCMS:m/z实测值386.3$[M+H]^+$,RT=3.71min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.59(bs,1H),8.05-8.10(m,1H),7.53-7.58(m,1H),7.17-7.29(m,5H),7.13(s,1H),6.57(bd,1H),5.64-5.70(m,1H),4.92-4.99(m,1H),2.48(s,3H),1.41(d,3H),1.35(d,3H);手性分析SFC:RT=2.80min,柱:(R,R)-Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1641] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲-非对映异构体II,LCMS:m/z实测值386.3$[M+H]^+$,RT=3.71min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.59(bs,1H),8.05-8.10(m,1H),7.53-7.58(m,1H),7.17-7.29(m,5H),7.13(s,1H),6.57(bd,1H),5.64-5.70(m,1H),4.92-4.99(m,1H),2.48(s,3H),1.41(d,3H),1.35(d,3H);手性分析SFC:RT=4.05min,柱:(R,R)-Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1642] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲(化合物479)

[1643] 

VIIIs 479

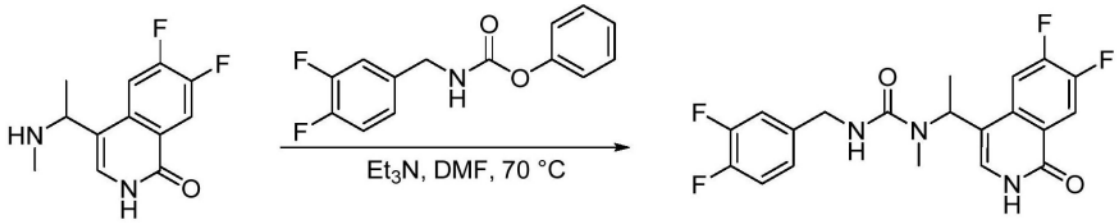
[1644] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和(S)-(1-异氰氧基乙基)苯以与上述相似的方式合成非对映异构1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速100g/min分离非对映异构体。

[1645] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲-非对映异构体I。LCMS:m/z实测值386.3$[M+H]^+$,RT=3.71min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.57(bs,1H),8.05-8.10(m,1H),7.53-7.59(m,1H),7.17-7.29(m,5H),7.13(s,1H),6.57(bd,1H),5.65-5.70(m,1H),4.92-4.99(m,1H),2.50(s,3H),1.41(d,3H),1.35(d,3H);手性分析SFC:RT=2.21min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,70%CO_2/

MeOH,流速＝3.0g/min。

[1646] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲-非对映异构体II(化合物479),LCMS:m/z实测值386.3[M+H]$^+$,RT＝3.80min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.59(bs,1H),8.07-8.12(m,1H),7.74-7.79(m,1H),7.29-7.38(m,4H),7.19-7.22(m,1H),7.15(s,1H),6.57(bd,1H),5.66-5.71(m,1H),4.95-5.01(m,1H),2.47(s,3H),1.38(d,3H),1.31(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.45min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,70%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1647] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲(化合物476&477)

[1648] 

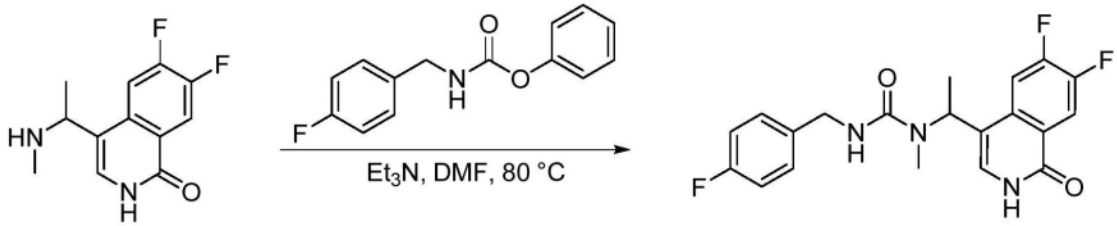
VIIIs 476 & 477

[1649] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和苯基(3,4-二氟苄基)氨基甲酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1650] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物476),LCMS:m/z实测值408.3[M+H]$^+$,RT 3.72min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(bs,1H),8.06-8.11(m,1H),7.68-7.73(m,1H),7.30-7.37(m,1H),7.22-7.27(m,1H),7.15(s,1H),7.05-7.12(m,1H),7.03(bt,1H),5.68-5.74(m,1H),4.36-4.41(m,1H),4.16-4.21(m,1H),2.45(s,3H),1.35(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.47min,柱:(R,R)-Whelk-01,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1651] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物477),LCMS:m/z实测值408.3[M+H]$^+$,RT 3.71min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(bs,1H),8.06-8.11(m,1H),7.68-7.73(m,1H),7.30-7.37(m,1H),7.22-7.27(m,1H),7.15(s,1H),7.05-7.12(m,1H),7.03(bt,1H),5.68-5.74(m,1H),4.36-4.41(m,1H),4.16-4.21(m,1H),2.45(s,3H),1.35(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.13min,柱:(R,R)Whelk-01,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1652] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲(化合物478)

[1653] 

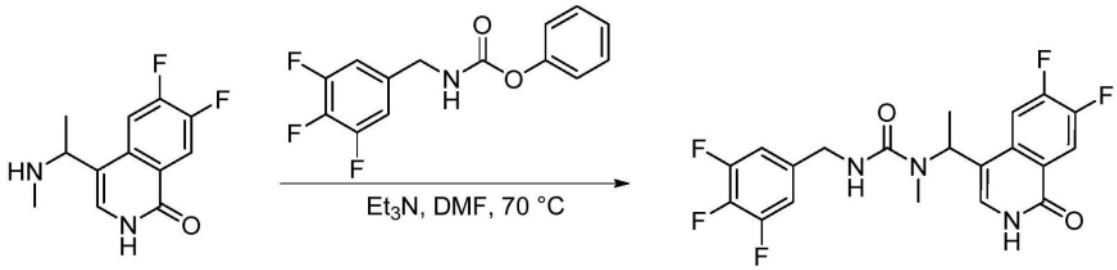
VIIIs 478

[1654] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和(4-氟苄基)氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1655] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物478),LCMS:m/z实测值390.3$[M+H]^+$,RT=3.58min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(bs,1H),8.06-8.11(m,1H),7.70-7.76(m,1H),7.28-7.32(m,2H),7.16(s,1H),7.08-7.12(m,2H),6.99(bt,1H),5.70-5.75(m,1H),4.36-4.41(m,1H),4.18-4.24(m,1H),2.44(s,3H),1.35(d,3H);手性分析SFC:RT=2.71min,柱:(R,R)-Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1656] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物479),LCMS:m/z实测值390.3$[M+H]^+$,RT=3.58min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(bs,1H),8.06-8.11(m,1H),7.70-7.76(m,1H),7.28-7.32(m,2H),7.16(s,1H),7.08-7.12(m,2H),6.99(bt,1H),5.70-5.75(m,1H),4.36-4.41(m,1H),4.18-4.24(m,1H),2.44(s,3H),1.35(d,3H);手性分析SFC:RT=3.49min,柱:(R,R)-Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1657] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲(化合物481&482)

[1658] 

VIIIs 481 & 482

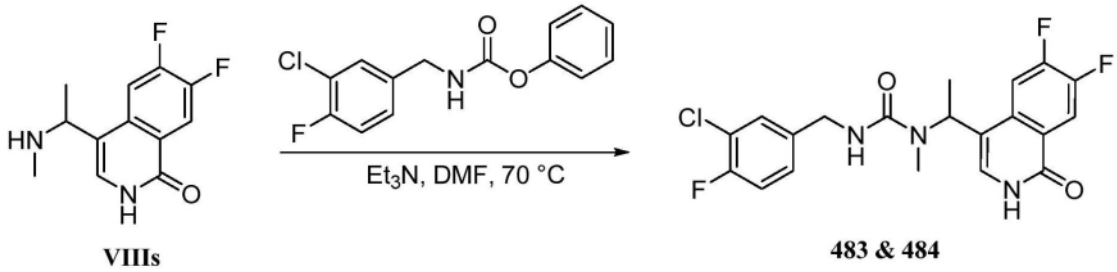
[1659] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[1660] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲-对映异构体I(化合物481),LCMS:m/z实测值426.3$[M+H]^+$,RT=3.90min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.57(bs,1H),8.06-8.11(m,1H),7.65-7.70(m,1H),7.12-7.16(m,3H),7.06(bt,1H),5.68-5.73(m,1H),4.36-4.42(m,1H),4.13-4.19(m,1H),2.47(s,3H),1.36(d,3H);手性分析SFC:RT=3.16min,柱:(R,R)-Whelk-01,(4.6×250mm)3.5μm,80%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1661] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲-对映异构体II(化合物482),LCMS:m/z实测值426.3$[M+H]^+$,RT=3.91min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.57(bs,1H),8.06-8.11(m,1H),7.65-7.70(m,1H),7.12-7.16(m,3H),7.06(bt,1H),5.68-5.73(m,1H),4.36-4.42(m,1H),4.13-4.19(m,1H),2.47(s,3H),

1.36(d,3H);手性分析SFC:RT＝4.01min,柱:(R,R)-Whelk-01,(4.6×250mm)3.5μm,80%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1662] 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物483&484)

[1663] 

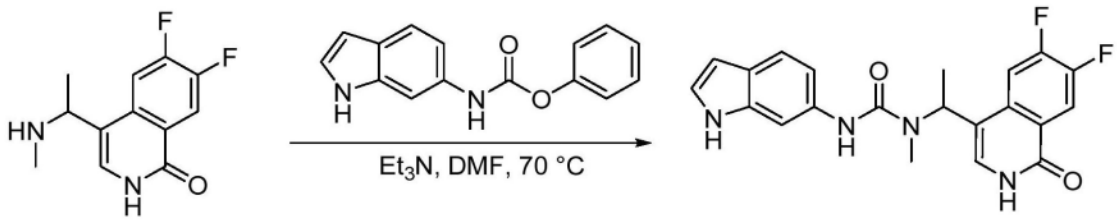
VIIIs 483 & 484

[1664] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和3-氯-4-氟苄基氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[1665] 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物483),LCMS:m/z实测值424.2/426.2$[M+H]^+$,RT＝3.99min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.06-8.11(m,1H),7.67-7.73(m,1H),7.39-7.42(m,1H),7.25-7.35(m,2H),7.16(s,1H),7.03(bt,1H),5.69-5.74(m,1H),4.35-4.41(m,1H),4.17-4.22(m,1H),2.46(s,3H),1.35(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.33min,柱:(R,R)-Whelk-01,(4.6×250mm)3.5μm,75%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1666] 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物484),LCMS:m/z实测值424.2/426.2$[M+H]^+$,RT＝3.99min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.06-8.11(m,1H),7.67-7.73(m,1H),7.39-7.42(m,1H),7.25-7.35(m,2H),7.16(s,1H),7.03(bt,1H),5.69-5.74(m,1H),4.35-4.41(m,1H),4.17-4.22(m,1H),2.46(s,3H),1.35(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.00min,柱:(R,R)-Whelk-01,(4.6×250mm)3.5μm,75%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1667] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲(化合物485&486)

[1668] 

VIIIs 485 & 486

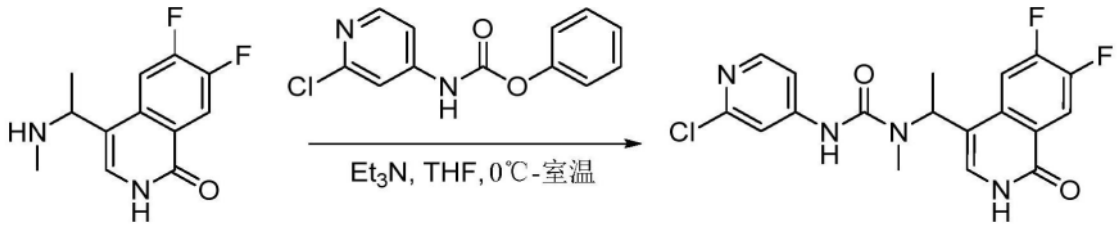
[1669] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和1H-吲哚-6-基氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,50%CO_2/MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[1670] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基

脲-对映异构体I(化合物485),LCMS:m/z实测值397.3[M+H]$^+$,RT=3.37min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.60(bs,1H),10.93(s,1H),8.08-8.13(m,2H),7.83-7.88(m,1H),7.72(s,1H),7.39(d,1H),7.21-7.23(m,2H),7.03-7.06(m,1H),6.33(bs,1H),5.81-5.86(m,1H),2.62(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.30min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1671] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物486),LCMS:m/z实测值397.3[M+H]$^+$,RT=3.37min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.60(bs,1H),10.93(s,1H),8.08-8.13(m,2H),7.83-7.88(m,1H),7.72(s,1H),7.39(d,1H),7.21-7.23(m,2H),7.03-7.06(m,1H),6.33(bs,1H),5.81-5.86(m,1H),2.62(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=4.21min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1672] 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物418&419)

[1673] 

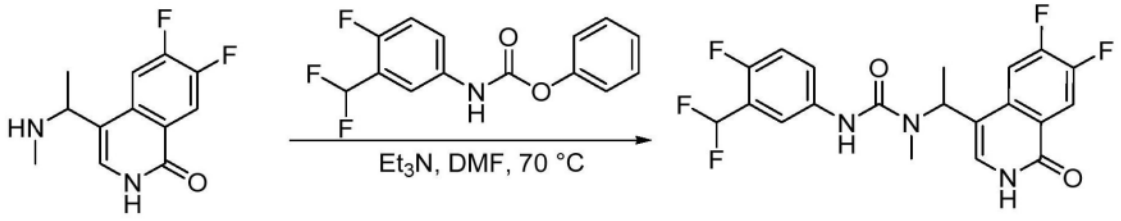
VIIIs 418 & 419

[1674] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和2-氯吡啶-4-基氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Lux Cellulose-2(250×30mm)5μ,50%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1675] 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物418),LCMS:m/z实测值393.2/395.2[M+H]$^+$,RT=3.22min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.60(bs,1H),9.11(bs,1H),8.16(d,1H),8.09-8.14(m,1H),7.73-7.74(m,1H),7.63-7.68(m,1H),7.53-7.55(m,1H),7.24(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.63(s,3H),1.44(d,3H);手性分析SFC:RT=1.82min,柱:ChiralcelOZ-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1676] 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物419),LCMS:m/z实测值393.2/395.2[M+H]$^+$,RT=3.22min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.60(bs,1H),9.11(bs,1H),8.16(d,1H),8.09-8.14(m,1H),7.73-7.74(m,1H),7.63-7.68(m,1H),7.53-7.55(m,1H),7.24(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.63(s,3H),1.44(d,3H);手性分析SFC:RT=3.06min,柱:ChiralcelOZ-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1677] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物501&502)

[1678] 

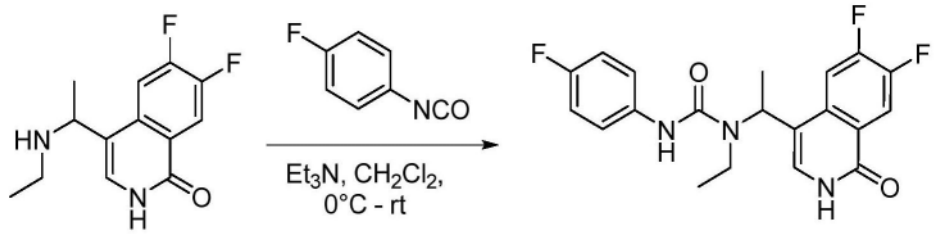
VIIIs 501 & 502

[1679] 由6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs)和3-(二氟甲基)-4-氟苯基氨基甲酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1680] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物501),LCMS:m/z实测值426.2$[M+H]^+$,RT=4.07min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.61(bs,1H),8.53(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.83-7.86(m,1H),7.69-7.76(m,2H),7.06-7.34(m,3H),5.76-5.82(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.03min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,65%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1681] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物502),LCMS:m/z实测值426.2$[M+H]^+$,RT=4.07min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.61(bs,1H),8.53(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.83-7.86(m,1H),7.69-7.76(m,2H),7.06-7.34(m,3H),5.76-5.82(m,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.86min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,65%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1682] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲(化合物402&403)

[1683] 

VIIIt 402 & 403

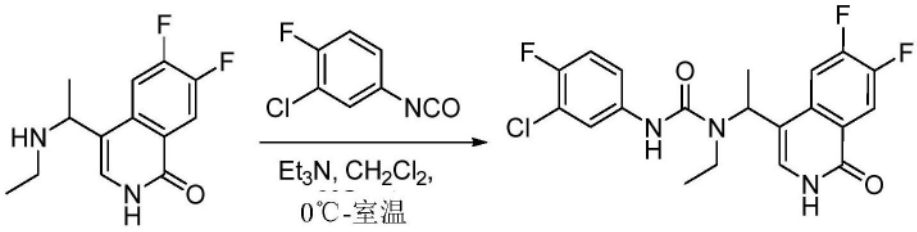
[1684] 由6,7-二氟-4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIt)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,85%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1685] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲-对映异构体I(化合物402),LCMS:m/z实测值390.3$[M+H]^+$,RT=3.86min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.24(bs,1H),8.08-8.11(m,1H),7.76-7.81(m,1H),7.50-7.54(m,2H),7.27(s,1H),7.09-7.14(m,2H),5.79-5.83(m,1H),3.20-3.30(m,1H),3.07-3.15(m,1H),1.44(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT=4.47min,柱:Chiralpak

IC,(4.6×150mm)5μm,80%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1686] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲-对映异构体II(化合物403),LCMS:m/z实测值390.3$[M+H]^+$,RT=3.86min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.24(bs,1H),8.08-8.11(m,1H),7.76-7.81(m,1H),7.50-7.54(m,2H),7.27(s,1H),7.09-7.14(m,2H),5.79-5.83(m,1H),3.20-3.30(m,1H),3.07-3.15(m,1H),1.44(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT=6.72min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,80%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1687] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲(化合物406&407)

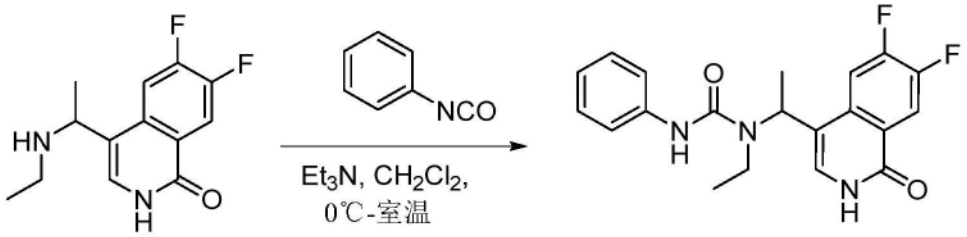
[1688] 

[1689] 由6,7-二氟-4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIt)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1690] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲-对映异构体I(化合物406),LCMS:m/z实测值424.2/426.2$[M+H]^+$,RT=4.53min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(bs,1H),8.38(bs,1H),8.08-8.14(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.71-7.77(m,1H),7.50-7.55(m,1H),7.28-7.35(m,2H),5.78-5.81(m,1H),3.21-3.31(m,1H),3.06-3.18(m,1H),1.45(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT=2.74min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1691] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲-对映异构体II(化合物407),LCMS:m/z实测值424.2/426.2$[M+H]^+$,RT=4.53min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(bs,1H),8.38(bs,1H),8.08-8.14(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.71-7.77(m,1H),7.50-7.55(m,1H),7.28-7.35(m,2H),5.78-5.81(m,1H),3.21-3.31(m,1H),3.06-3.18(m,1H),1.45(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT=4.33min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1692] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲(化合物404&405)

[1693] 

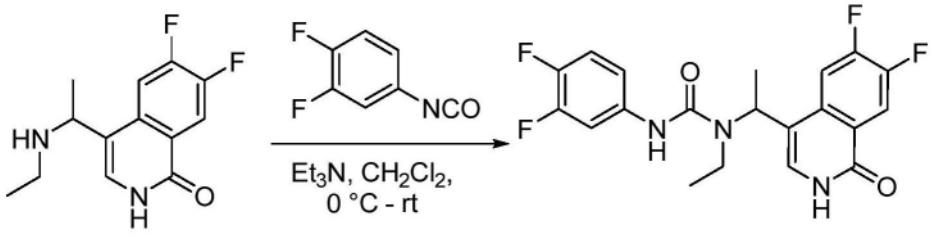
VIIIt 404 & 405

[1694] 由6,7-二氟-4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIt)和异氰酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)Whelk-01(250×30mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1695] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲-对映异构体I(化合物404),LCMS:m/z实测值372.3$[M+H]^+$,RT=3.74min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.18(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.78-7.83(m,1H),7.51-7.54(m,2H),7.25-7.29(m,3H),6.96-7.00(m,1H),5.80-5.84(m,1H),3.23-3.30(m,1H),3.07-3.15(m,1H),1.44(d,3H),0.68(t,3H);手性分析SFC:RT=2.48min,柱:(R,R)Whelk-01,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1696] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲-对映异构体II(化合物405),LCMS:m/z实测值372.3$[M+H]^+$,RT=3.74min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(bs,1H),8.18(bs,1H),8.08-8.13(m,1H),7.78-7.83(m,1H),7.51-7.54(m,2H),7.25-7.29(m,3H),6.96-7.00(m,1H),5.80-5.84(m,1H),3.23-3.30(m,1H),3.07-3.15(m,1H),1.44(d,3H),0.68(t,3H);手性分析SFC:RT=3.44min,柱:(R,R)Whelk-01,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1697] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲(化合物422&423)

[1698] 

VIIIt 422 & 423

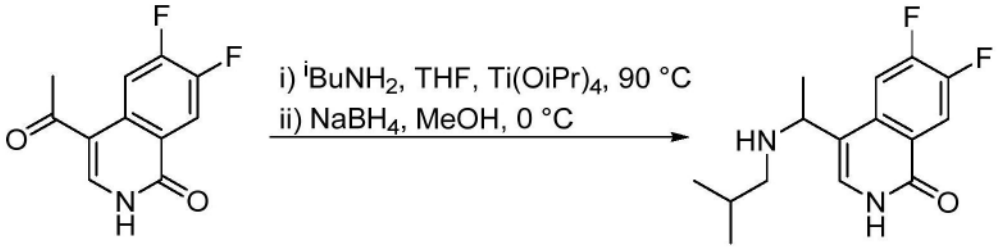
[1699] 由6,7-二氟-4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIt)和3,4-二氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1700] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲-对映异构体I(化合物422),LCMS:m/z实测值408.2$[M+H]^+$,RT=4.26min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(bs,1H),8.39(bs,1H),8.08-8.14(m,1H),7.67-7.77(m,2H),7.28-7.37(m,3H),5.77-5.83(m,1H),3.20-3.27(m,1H),3.08-3.14(m,1H),1.44(d,3H),

0.67(t,3H);手性分析SFC:RT＝2.07min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,70％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1701] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲-对映异构体II(化合物423),LCMS:m/z实测值408.2[M+H]$^+$,RT＝4.26min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(bs,1H),8.39(bs,1H),8.08-8.14(m,1H),7.67-7.77(m,2H),7.28-7.37(m,3H),5.77-5.83(m,1H),3.20-3.27(m,1H),3.08-3.14(m,1H),1.44(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT＝3.02min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,70％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

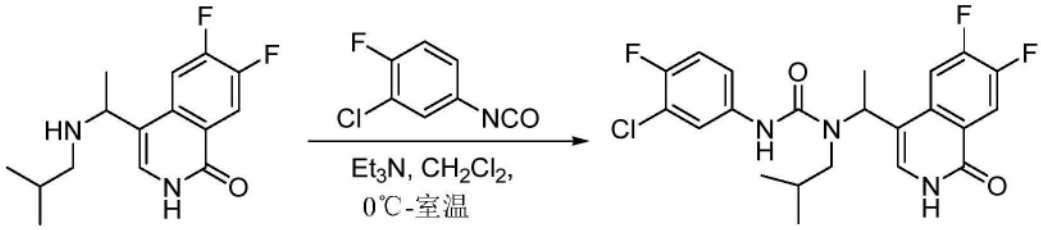
[1702] 6,7-二氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIu)

[1703] 

XXd VIIIu

[1704] 在氮气气氛中向0.4g(1.8mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXd)在4mL THF中的溶液加入0.34mL(3.58mmol,2.0eq.)异丁胺,随后加入4mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物达到室温,并进一步冷却至0℃。在用3mL甲醇稀释之后,在约10min内分批加入0.20g(5.4mmol,3.0eq.)硼氢化钠,并继续搅拌4小时。将反应混合物用40mL水稀释,并用50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空下除去溶剂,以提供420mg 6,7-二氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIu)。LCMS:m/z实测值281.10[M+H]$^+$。

[1705] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲(化合物280&281)

[1706] 

VIIIu 280 & 281

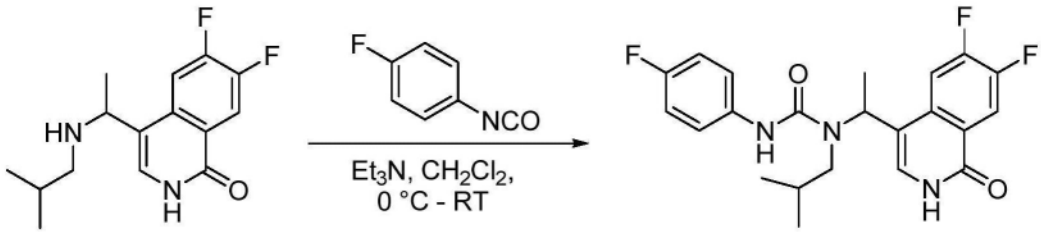
[1707] 由6,7-二氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIu)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,90％CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1708] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体I(化合物280),LCMS:m/z实测值452.1/454.1[M+H]$^+$,RT＝5.15min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(bs,1H),8.43(s,1H),8.09-8.14(m,1H),7.84-7.89(m,1H),7.75-7.78(m,1H),7.44-7.49(m,1H),7.34(t,1H),7.28(s,1H),5.78-5.81(m,1H),

3.02-3.08(m,1H),2.82-2.88(m,1H),1.46(d,3H),1.33-1.40(m,1H),0.63(d,3H),0.42(d,3H);手性分析SFC:RT＝6.33min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,85％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1709] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体II(化合物281),LCMS:m/z实测值452.1/454.1$[M+H]^+$,RT＝5.19min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(bs,1H),8.43(s,1H),8.09-8.14(m,1H),7.84-7.89(m,1H),7.75-7.78(m,1H),7.44-7.49(m,1H),7.34(t,1H),7.28(s,1H),5.78-5.81(m,1H),3.02-3.08(m,1H),2.82-2.88(m,1H),1.46(d,3H),1.33-1.40(m,1H),0.63(d,3H),0.42(d,3H);手性分析SFC:RT＝9.10min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,85％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1710] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲(化合物287&288)

[1711] 

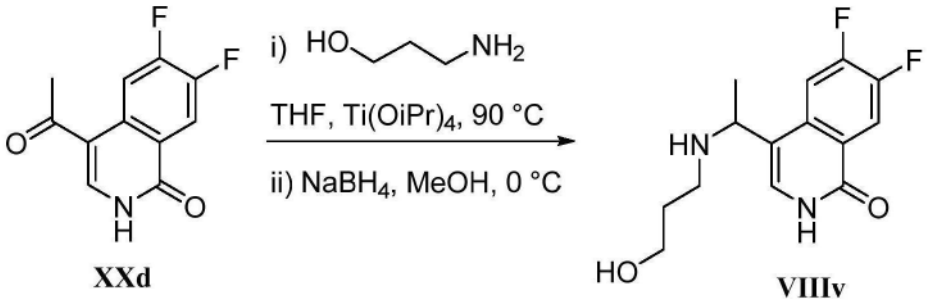
VIIIu **287 & 288**

[1712] 由6,7-二氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIu)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲。随后通过手性SFC,柱:Lux Cellulose-2(250×30mm)5μ,85％CO_2/MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1713] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲-对映异构体I(化合物287),LCMS:m/z实测值418.2$[M+H]^+$,RT＝4.59min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.27(s,1H),8.08-8.14(m,1H),7.89-7.94(m,1H),7.46-7.50(m,2H),7.27(s,1H),7.09-7.14(m,2H),5.79-5.83(m,1H),3.03-3.09(m,1H),2.80-2.86(m,1H),1.45(d,3H),1.33-1.39(m,1H),0.64(d,3H),0.41(d,3H);手性分析SFC:RT＝4.36min,柱:Lux Cellulose-2,(4.6×150mm)5μm,85％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

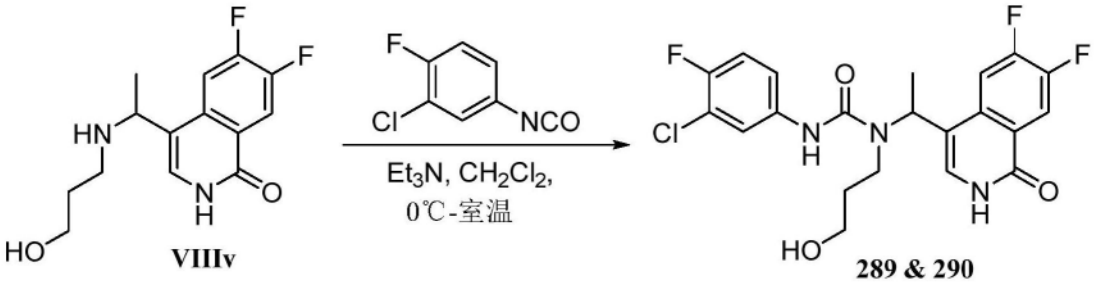
[1714] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲-对映异构体II(化合物288),LCMS:m/z实测值418.2$[M+H]^+$,RT＝4.59min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.27(s,1H),8.08-8.14(m,1H),7.89-7.94(m,1H),7.46-7.50(m,2H),7.27(s,1H),7.09-7.14(m,2H),5.79-5.83(m,1H),3.03-3.09(m,1H),2.80-2.86(m,1H),1.45(d,3H),1.33-1.39(m,1H),0.64(d,3H),0.41(d,3H);手性分析SFC:RT＝7.60min,柱:Lux Cellulose-2,(4.6×150mm)5μm,85％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1715] 6,7-二氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIv)

[1716] 

[1717] 在氮气气氛中向0.8mg(3.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXd)在8mL THF中的溶液加入0.81g(10.8mmol,3.0eq.)3-氨基丙-1-醇,随后加入8mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。在用4mL甲醇稀释之后,在约10min内分批加入0.40g(10.8mmol,3.0eq.)硼氢化钠,并继续搅拌4小时。将反应混合物用100mL水稀释,并通过CELITE®过滤。用50mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用3×100mL乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.0g 6,7-二氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIv)。LCMS:m/z实测值283.0$[M+H]^+$。

[1718] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲(化合物289&290)

[1719] 

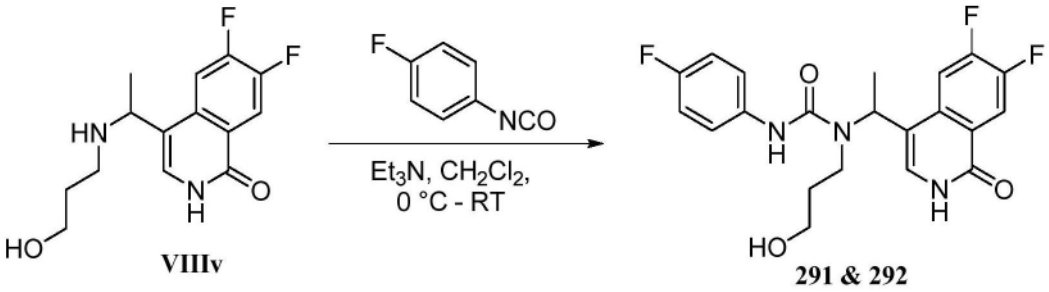
[1720] 向0.5g 6,7-二氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIv)在5mL二氯甲烷中的溶液加入0.54mg(5.31mmol)三乙胺,随后加入0.18g(1.06mmol)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物在室温下搅拌4小时。通过过滤收集所得沉淀物,用10mL水洗涤,并在真空下干燥。然后将固体与5mL二乙醚和20mL和正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.4g(0.88mmol)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)Whelk-001(250×30mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1721] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体I(化合物289),LCMS:m/z实测值454.1/456.1$[M+H]^+$,RT=4.37min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.63(bs,1H),8.71(s,1H),8.09-8.14(m,1H),7.75-7.78(m,1H),7.65-7.70(m,1H),7.41-7.45(m,1H),7.34(t,1H),7.26(s,1H),5.77-5.82(m,1H),4.99(t,1H),3.12-3.21(m,4H),1.45(d,3H),1.13-1.24(m,2H);手性分析SFC:RT=6.00min,柱:(R,R)Whelk-001,(4.6×150mm)5μm,65%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1722] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体II(化合物290),LCMS:m/z实测值454.1/456.1$[M+H]^+$,RT=4.37min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.63(bs,1H),8.71(s,1H),8.09-8.14(m,1H),7.75-

7.78(m,1H),7.65-7.70(m,1H),7.41-7.45(m,1H),7.34(t,1H),7.26(s,1H),5.77-5.82(m,1H),4.99(t,1H),3.12-3.21(m,4H),1.45(d,3H),1.13-1.24(m,2H);手性分析SFC:RT＝8.82min,柱:(R,R)Whelk-001,(4.6×150mm)5μm,65％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1723] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲(化合物291&292)

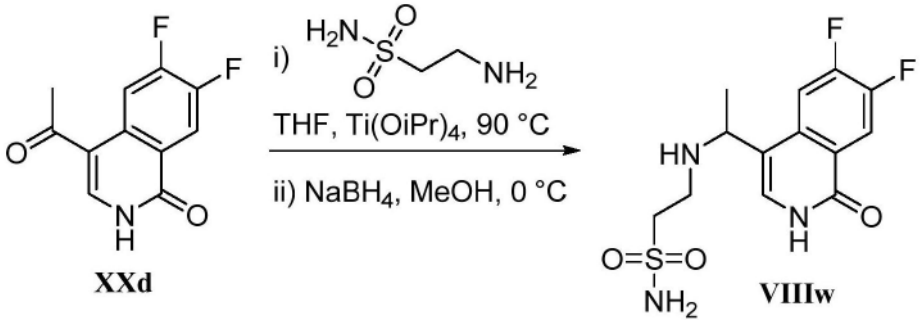
[1724] 

[1725] 由6,7-二氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIv)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲。随后通过手性SFC,柱:Lux Celulose-2(250×30mm)5μ,80％CO_2/MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[1726] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体I(化合物291),LCMS:m/z实测值420.1$[M+H]^+$,RT＝3.71min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.55(s,1H),8.08-8.14(m,1H),7.69-7.74(m,1H),7.46-7.51(m,2H),7.25(s,1H),7.09-7.15(m,2H),5.78-5.84(m,1H),4.95(t,1H),3.11-3.22(m,4H),1.45(d,3H),1.14-1.24(m,2H);手性分析SFC:RT＝7.72min,柱:(R,R)Whelk-001,(4.6×150mm)5μm,80％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1727] 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体II(化合物292),LCMS:m/z实测值420.1$[M+H]^+$,RT＝3.71min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.55(s,1H),8.08-8.14(m,1H),7.69-7.74(m,1H),7.46-7.51(m,2H),7.25(s,1H),7.09-7.15(m,2H),5.78-5.84(m,1H),4.95(t,1H),3.11-3.22(m,4H),1.45(d,3H),1.14-1.24(m,2H);手性分析SFC:RT＝11.79min,柱:(R,R)Whelk-001,(4.6×150mm)5μm,80％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

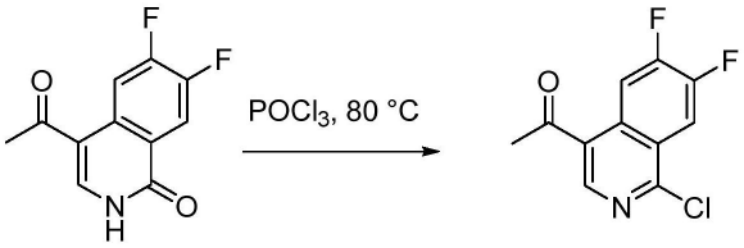
[1728] 2-((1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIw)

[1729] 

[1730] 在氮气气氛中向0.5g(2.2mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXd)在5mL THF中的溶液加入0.42mg(3.4mmol,1.5eq.)2-氨基乙基磺酰胺,随后加入5mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。

在用5mL甲醇稀释之后,在约10min内分批加入0.17g(4.48mmol,2.0eq.)硼氢化钠,并继续搅拌2小时。将反应混合物用5mL盐水和100mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液稀释,并通过CELITE®过滤混合物。用40mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫,并分离各层。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC(SiO_2,用10-20%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供150mg 2-((1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIw)。LCMS:m/z实测值332.4$[M+H]^+$。

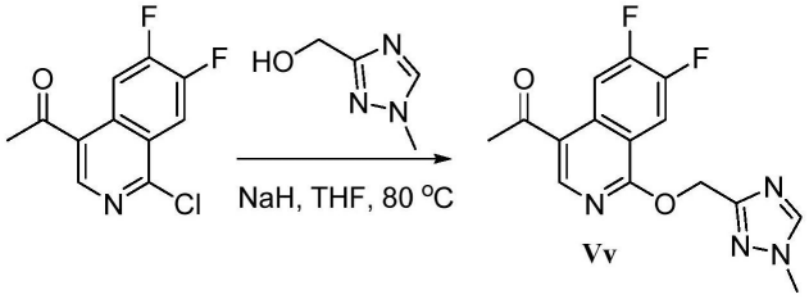
[1731] 1-(1-氯-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙酮

[1732] 

XXd

[1733] 将1.0g(4.48mmol,1.0eq)4-乙酰基-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXd)在10mL磷酰氯中的溶液在80℃下加热4小时。使混合物冷却至室温,并倒入200mL冰冷的水中。通过过滤收集沉淀的固体,并用20mL冷冻水,随后用20mL二乙醚洗涤,并且然后在高真空下干燥,以提供0.8g(3.32mmol,86%)1-(1-氯-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙酮。LCMS:m/z实测值242.0/244.0$[M+H]^+$。

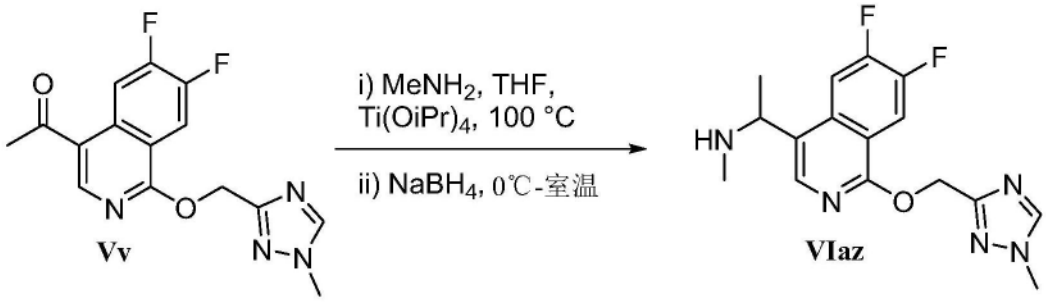
[1734] 1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙酮(Vv)

[1735] 

Vv

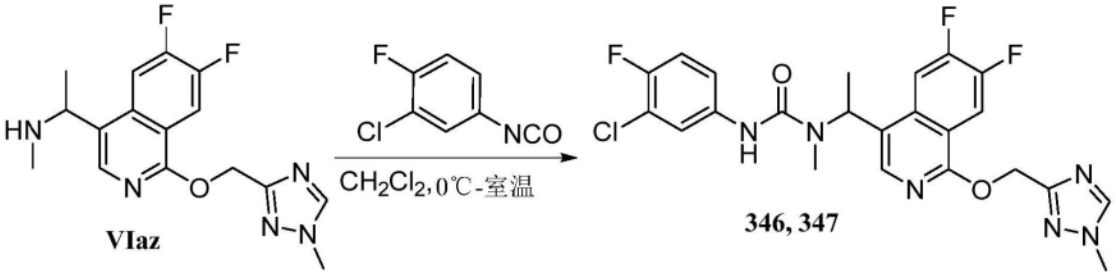
[1736] 在0℃下在氮气气氛中向0.56g(4.97mmol,1.5eq.)(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇在10mL THF中的溶液加入0.20g(4.97mmol,1.5eq.)60%的氢化钠在矿物油中的分散液。将混合物在0℃下搅拌20min,并加入0.8g(3.31mmol,1.0eq)1-(1-氯-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙酮在2mL THF中的溶液。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。然后用20mL冰冷的水淬灭反应物,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(REVELERIS®SiO_2柱,用0-6%的甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.32g(1.01mmol,30%)1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙酮(Vv)。LCMS:m/z实测值319.2$[M+H]^+$,RT=2.13min;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.94(s,1H),8-87-8.93(m,1H),8.48(s,1H),8.07-8.12(m,1H),5.66(s,2H),3.87(s,3H),2.71(s,3H)。

[1737] 1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)-N-甲基乙胺(VIaz)

[1738] 

[1739] 在氮气气氛中向密封管中0.1g(0.31mmol,1.0eq.)1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙酮(Vv)在2mL THF中的溶液加入1.0mL(2.0mmol,6.5eq.)2M的甲胺的THF溶液,随后加入1mL异丙氧基钛,并将混合物在100℃下加热2小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.024g(0.63mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入10mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用10mL 20%的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫,并用3×50mL 20%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取滤液。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.15g粗的1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)-N-甲基乙胺(VIaz)。LCMS:m/z实测值334.1$[M+H]^+$,RT=1.23min。

[1740] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物346&347)

[1741] 

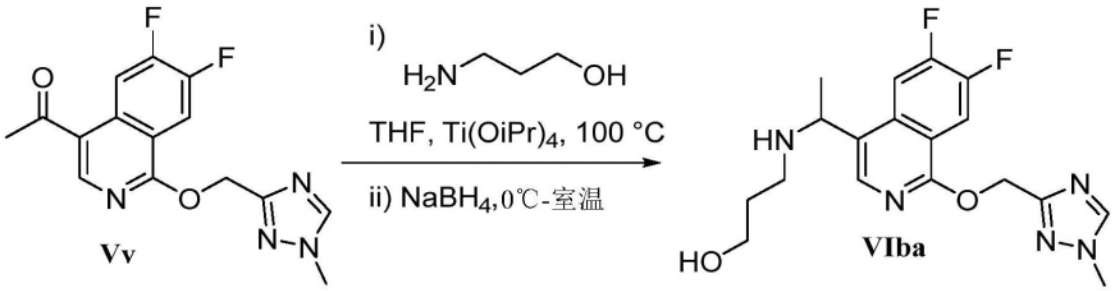
[1742] 由1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)-N-甲基乙胺(VIaz)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1743] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物346)。LCMS:m/z实测值505.2/507.2$[M+H]^+$,RT=5.05min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48-8.50(m,2H),8.16(s,1H),8.00-8.05(m,2H),7.81-7.83(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.33(t,1H),6.04-6.09(m,1H),5.52-5.59(m,2H),3.87(s,3H),2.59(s,3H),1.58(d,3H);手性分析SFC:RT=3.45min,Chiralpak IC-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1744] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物347)。LCMS:m/z实测值505.2/507.2$[M+H]^+$,RT=5.05min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48-8.50(m,2H),8.16(s,

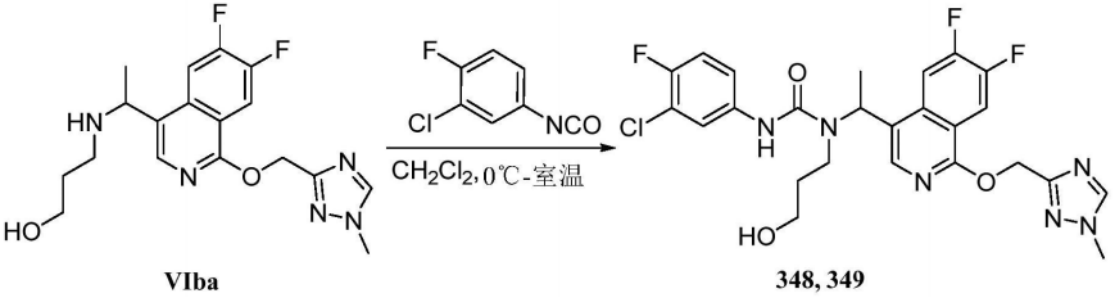
1H),8.00-8.05(m,2H),7.81-7.83(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.33(t,1H),6.04-6.09(m,1H),5.52-5.59(m,2H),3.87(s,3H),2.59(s,3H),1.58(d,3H);手性分析SFC:RT=5.62min,Chiralpak IC-3(150×4.6mm),3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0mL/min。

[1745] 3-((1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)氨基)丙-1-醇(VIba)

[1746] 

[1747] 在氮气气氛中向密封管中0.2g(0.63mmol,1.0eq.)1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙酮(Vv)在2mL THF中的溶液加入0.07g(0.94mmol,1.5eq.)3-氨基丙-1-醇,随后加入2mL异丙氧基钛,并将混合物在100℃下加热2小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.05g(1.25mmol,2.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入5mL水和20mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用20mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫,并分离各层。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.2g粗的3-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙氨基)丙-1-醇(VIba)。LCMS:m/z实测值378.3$[M+H]^+$。

[1748] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲(化合物348&349)

[1749] 

[1750] 由3-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙氨基)丙-1-醇(VIba)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(30×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1751] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体I(化合物348)。LCMS:m/z实测值549.2/515.3$[M+H]^+$,RT=4.91min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),8.48(s,1H),8.19(s,1H),7.93-8.05(m,2H),7.76-7.78(m,1H),7.42-7.45(m,1H),7.33(t,1H),6.08-6.10(m,1H),5.50-5.60(m,2H),5.02(bs,1H),3.87(s,3H),3.13-3.17(m,4H),1.60

(d,3H),1.01-1.06(m,2H);手性分析SFC:RT＝3.83min,Chiralpak IC-3(150×4.6mm),3μ,60％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

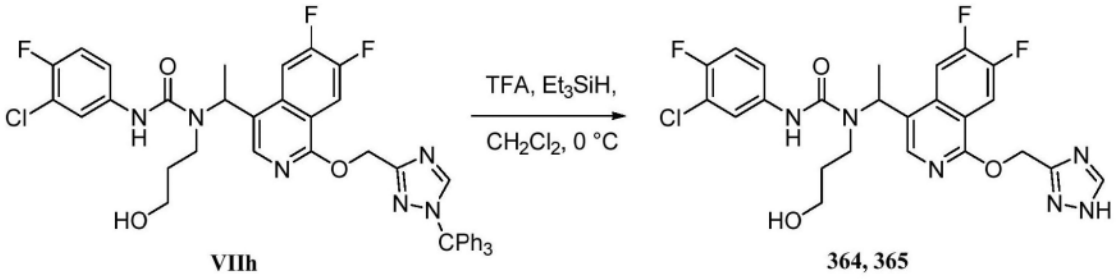
[1752] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体II(化合物349)。LCMS:m/z实测值549.2/515.3$[M+H]^+$,RT＝4.91min(方法:A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),8.48(s,1H),8.19(s,1H),7.93-8.05(m,2H),7.76-7.78(m,1H),7.42-7.45(m,1H),7.33(t,1H),6.08-6.10(m,1H),5.50-5.60(m,2H),5.02(bs,1H),3.87(s,3H),3.13-3.17(m,4H),1.60(d,3H),1.01-1.06(m,2H);手性分析SFC:RT＝6.06min,Chiralpak IC-3(150×4.6mm),3μ,60％CO_2:MeOH,流速＝3.0mL/min。

[1753] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲(VIIh)

[1754]

[1755] 由3-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙氨基)丙-1-醇(VIbb)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲(VIIh)。LCMS:m/z实测值777.5/779.5$[M+H]^+$。

[1756] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲(化合物364&365)

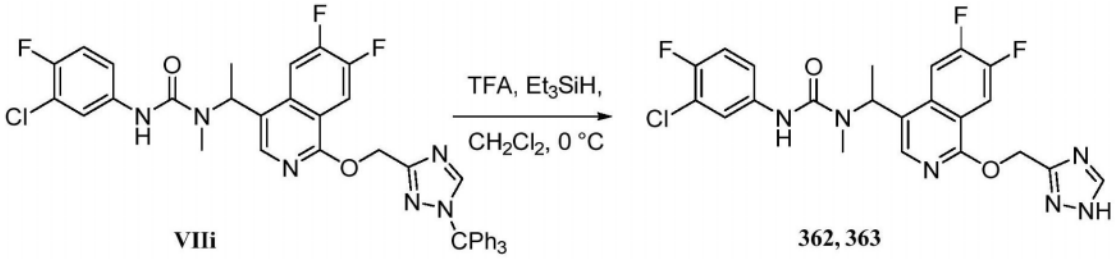
[1757] 

[1758] 在0℃下向0.6g(0.77mmol,1.0eq.)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲(VIIh)在6mL二氯甲烷中的溶液加入0.09g(0.77mmol,1.0eq.)三氟乙酸酸,随后加入0.27g(2.32mmol,3.0eq.)三乙基硅烷,并将混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物用3mL饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH～9,并用3×50mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用60mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0-5％的甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.3g(0.56mmol,72％)外消旋1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲。LCMS:m/z实测值535.1/537.1$[M+H]^+$。随后通过SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(30×250mm)5μ,60％CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1759] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲:对映异构体I(化合物364)。LCMS:m/z实测值535.3/537.3[M+H]$^+$,RT=4.66min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.06(bs,1H),8.75(s,1H),8.36(s,1H),8.16-8.20(m,2H),7.93-7.98(m,1H),7.76-7.79(m,1H),7.42-7.47(m,1H),7.34(t,1H),6.08-6.10(m,1H),5.59-5.68(m,2H),5.02(bs,1H),3.09-3.16(m,4H),1.61(d,3H),1.01-1.10(m,2H);手性分析SFC:RT=2.20min,(R,R)-Whelk-01(150×4.6mm),3.5μ,60%CO_2:MeOH,流速=4.0mL/min。

[1760] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲:对映异构体II(化合物365)。LCMS:m/z实测值535.3/537.3[M+H]$^+$,RT=4.66min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.06(bs,1H),8.75(s,1H),8.36(s,1H),8.16-8.20(m,2H),7.93-7.98(m,1H),7.76-7.79(m,1H),7.42-7.47(m,1H),7.34(t,1H),6.08-6.10(m,1H),5.59-5.68(m,2H),5.02(bs,1H),3.09-3.16(m,4H),1.61(d,3H),1.01-1.10(m,2H);手性分析SFC:RT=3.78min,(R,R)-Whelk-01(150×4.6mm),3.5μ,60%CO_2:MeOH,流速=4.0mL/min。

[1761] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物362&363)

[1762] 

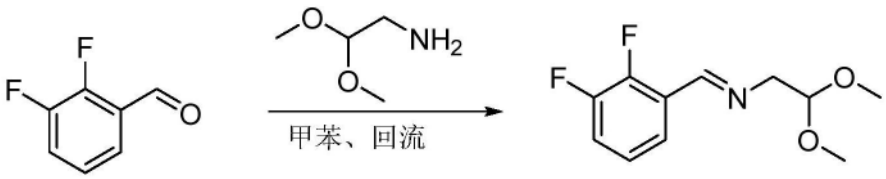
[1763] 由3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(VIIi)和三氟乙酸酸/三乙基硅烷以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(30×250mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1764] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物362)。LCMS:m/z实测值491.2/493.2[M+H]$^+$,RT=4.77min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.0(bs,1H),8.50(s,1H),8.34(s,1H),8.15-8.21(m,2H),8.00-8.05(m,1H),7.81-7.84(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.33(t,1H),6.04-6.10(m,1H),5.60-5.67(m,2H),2.59(s,3H),1.58(d,3H);手性分析SFC:RT=3.84min,(R,R)-Whelk-01(150×4.6mm),3.5μ,70%CO_2:MeOH,流速=4.0mL/min。

[1765] 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物363)。LCMS:m/z实测值491.2/493.2[M+H]$^+$,RT=4.77min(方法:A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.0(bs,1H),8.50(s,1H),8.34(s,1H),8.15-8.21(m,2H),8.00-8.05(m,1H),7.81-7.84(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.33(t,1H),6.04-6.10(m,1H),5.60-5.67(m,2H),2.59(s,3H),1.58(d,3H);手性分析SFC:RT=5.70min,(R,R)-Whelk-01(150×4.6mm),3.5μ,70%CO_2:MeOH,流速=4.0mL/min。

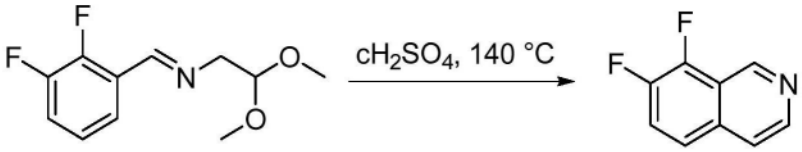
[1766] 6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIf)的合成

[1767] 1-(2,3-二氟苯基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)甲胺

[1768] 

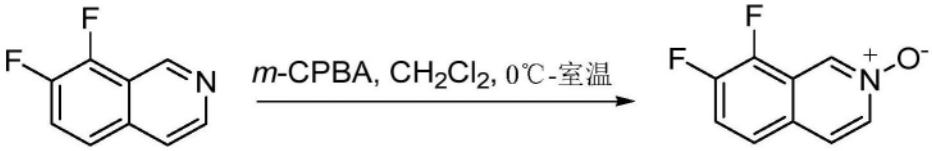
[1769] 向配备Dean-Stark阱的装置中25.0g(176.1mmol,1.0eq.)2,3-二氟苯甲醛在200mL甲苯中的溶液加入18.5g(176.1mmol,1.0eq.)2,2-二甲氧基乙胺,并将混合物加热至共沸回流,持续16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂,以提供35g粗的(E)-1-(2,3-二氟苯基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)甲胺,其无需进一步纯化即可使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.57(s,1H),7.72-7.77(m,1H),7.18-7.25(m,1H),7.07-7.13(m,1H),4.69(t,1H),3.81(d,2H),3.43(s,6H)。

[1770] 7,8-二氟异喹啉

[1771] 

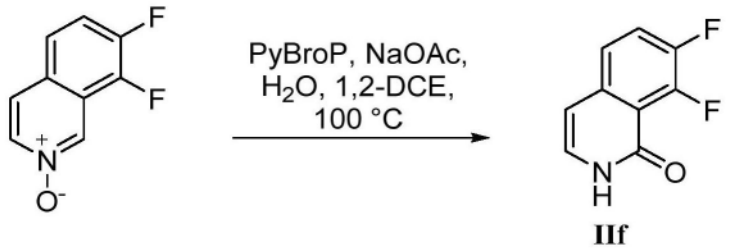
[1772] 将35.0g(152.8mmol,1.0eq.)(E)-1-(2,3-二氟苯基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)甲胺和250mL冷冻的浓H_2SO_4的混合物在140℃下搅拌30min。使混合物冷却至室温,并缓慢倒入中600mL冰冷的水。然后通过CELITE®过滤混合物,并用100mL水洗涤该垫。将滤液用2×500mL二氯甲烷洗涤,并将水性层用500mL 10M的氢氧化钠水溶液碱化,并用3×500mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供5.0g(30.30mmol,17%)7,8-二氟异喹啉。LCMS:m/z实测值166.0$[M+H]^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.51(s,1H),8.63(d,1H),7.89-7.97(m,3H)。

[1773] 7,8-二氟异喹啉2-氧化物

[1774] 

[1775] 在0℃下在约15min内向5.0g(30.3mmol,1.0eq.)7,8-二氟异喹啉在100mL二氯甲烷中的搅拌溶液分批加入10.4g(60.6mmol,2.0eq.)间氯过氧化苯甲酸。使混合物升温至室温,并搅拌7小时。将反应混合物再次冷却至0℃,并通过加入200mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并且然后用3×200mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与2×100mL正戊烷一起研制,过滤,并在高真空下干燥,以提供4.5g(24.8mmol,90%)7,8-二氟异喹啉2-氧化物。LCMS:m/z实测值181.9$[M+H]^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.89(s,1H),8.21-8.24(m,1H),8.03-8.06(m,1H),7.87-7.90(m,1H),7.68-7.76(m,1H)。

[1776] 7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIf)

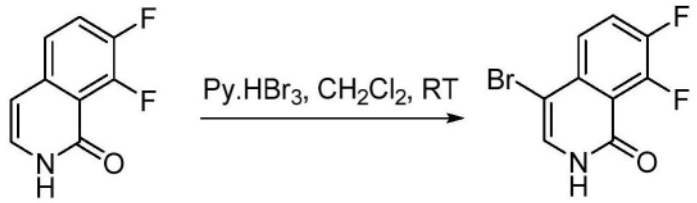
[1777] 

IIf

[1778] 向2.5g(13.8mmol,1.0eq.)7,8-二氟异喹啉2-氧化物在25mL 1,2-二氯乙烷中的悬浮液加入3.4g(41.4mmol,3.0eq.)乙酸钠,随后加入12.9g(27.6mmol,2.0eq.)溴代三吡咯烷磷鎓六氟磷酸盐(PyBroP)和3.7mL(207.2mmol,15eq.)水,并将混合物在100℃下加热12小时。使混合物冷却至室温,并用30mL二氯甲烷和50mL水稀释。过滤所得悬浮液,并将固体溶解在200mL 50%的甲醇的二氯甲烷溶液中,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.3g(7.2mmol,52%)7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIf)。LCMS:m/z实测值182.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.34(bs,1H),7.74-7.82(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.14-7.17(m,1H),6.53-6.54(m,1H)。

[1779] 上述详细反应顺序分多个批次进行,结果一致。

[1780] 4-溴-7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIIf)

[1781] 

IIf IIIf

[1782] 向3.8g(21.0mmol,1.0eq)7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIf)在10mL二氯甲烷中的悬浮液加入5.26g(16.6mmol,0.8eq.)过溴化吡啶鎓溴化物(pyridinium bromide perbromide),并将混合物在室温下搅拌3小时。然后通过加入100mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应物,并在真空下除去溶剂。将残余物悬浮在150mL水中,过滤,并将固体用60mL正戊烷洗涤,并在高真空下干燥,以提供4.0g(15.38mmol,93%)4-溴-7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIIf)。LCMS:m/z实测值260.0/262.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.67(bs,1H),7.90-7.97(m,1H),7.57-7.63(m,2H)。

[1783] 4-乙酰基-7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXf)

[1784]

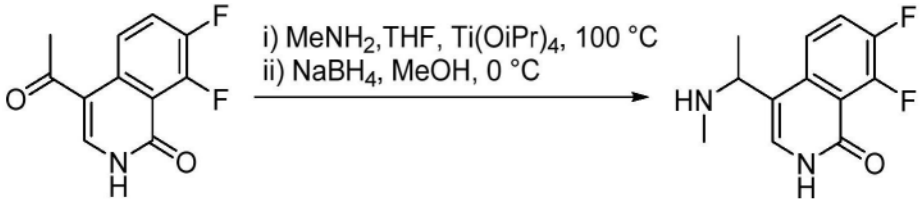
IIIf XXf

[1785] 向3.0g(11.58mmol,1.0eq.)4-溴-7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIIf)在30mL 1,4-二噁烷中的溶液加入10.48g(28.95mmol,2.5eq)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷。将混合物

用氮气吹扫5min,并加入0.81g(1.15mmol,0.1eq.)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$,并且然后加热至110℃,持续16小时。将反应混合物冷却至室温,并加入30mL 1M的HCl水溶液,并再继续搅拌3小时。然后将反应混合物用50mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并用3×200mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL水、100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与60mL正戊烷一起研制,过滤固体,在高真空下干燥,以提供2.3g4-乙酰基-7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXf)。LCMS:m/z实测值224.0$[M+H]^+$。

[1786] 上述反应顺序分多个批次进行,结果一致。

[1787] 7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)

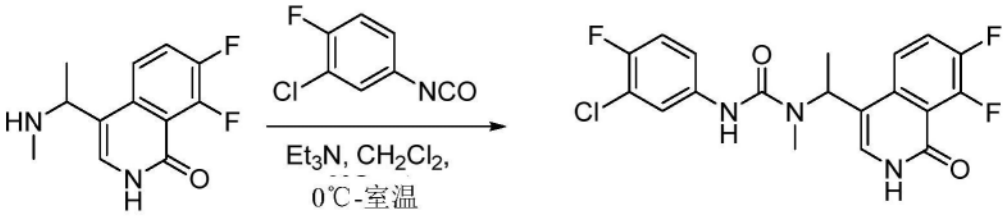
[1788] 

XXf VIIIx

[1789] 向300mg(1.34mmol,1.0eq.)4-乙酰基-7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXf)的溶液加入3mL(6mmol,4.4eq.)2M的甲胺的THF溶液,随后加入1.5mL异丙氧基钛,并将混合物在100℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。在用3mL甲醇稀释之后,在约10min内分批加入0.15g(4.0mmol,3.0eq.)硼氢化钠,并继续搅拌3小时。将反应混合物用50mL盐水稀释,并用100mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空下除去溶剂,以提供0.21g 7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)。LCMS:m/z实测值239.1$[M+H]^+$。

[1790] 上述反应顺序分多个批次进行,结果一致。

[1791] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物330&331)

[1792] 

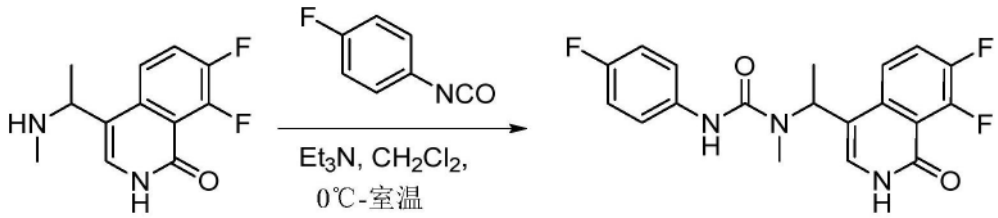
VIIIx 330 & 331

[1793] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1794] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物330),LCMS:m/z实测值410.2/412.2$[M+H]^+$,RT=4.33min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(bs,1H),8.46(s 1H),7.84-7.93(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.31(t,1H),7.15(s,1H),5.75-5.81(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=2.24min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1795] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物331),LCMS:m/z实测值410.2/412.2[M+H]$^+$,RT=4.33min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(bs,1H),8.46(s 1H),7.84-7.93(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.31(t,1H),7.15(s,1H),5.75-5.81(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=3.39min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1796] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物432&433)

[1797] 

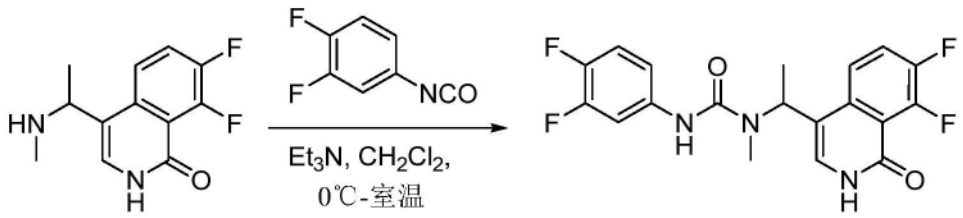
VIIIx 432 & 433

[1798] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1799] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物432),LCMS:m/z实测值376.2[M+H]$^+$,RT=3.36min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),8.30(bs,1H),7.83-7.90(m,1H),7.51-7.57(m,3H),7.14(s,1H),7.06-7.11(m,2H),5.76-5.82(m,1H),2.57(s,3H),1.40(d,3H);手性分析SFC:RT=1.58min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1800] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物433),LCMS:m/z实测值376.3[M+H]$^+$,RT=3.36min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),8.30(bs,1H),7.83-7.90(m,1H),7.51-7.57(m,3H),7.14(s,1H),7.06-7.11(m,2H),5.76-5.82(m,1H),2.57(s,3H),1.40(d,3H);手性分析SFC:RT=2.72min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1801] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲(化合物434&435)

[1802] 

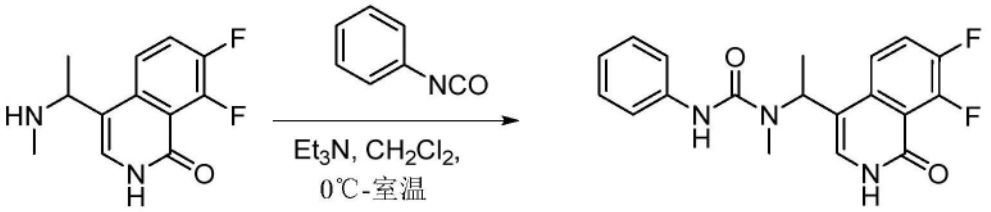
VIIIx 434 & 435

[1803] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和3,4-二氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,85%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1804] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物434),LCMS:m/z实测值394.2[M+H]$^+$,RT=3.76min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.51(bs,1H),8.47(bs,1H),7.83-7.92(m,1H),7.70-7.75(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.29-7.33(m,2H),7.15(s,1H),5.75-5.80(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=3.75min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1805] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物435),LCMS:m/z实测值394.2[M+H]$^+$,RT=3.76min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.51(bs,1H),8.47(bs,1H),7.83-7.92(m,1H),7.70-7.75(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.29-7.33(m,2H),7.15(s,1H),5.75-5.80(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=5.74min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1806] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲(化合物436&437)

[1807] 

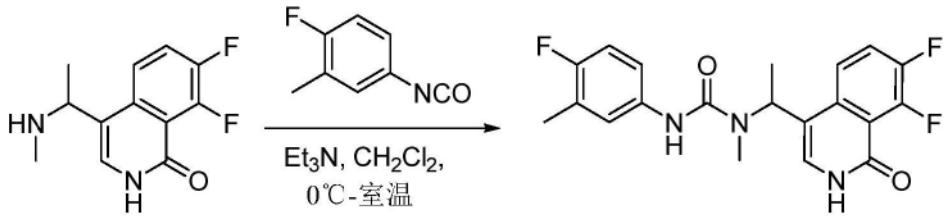
VIIIx 436 & 437

[1808] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1809] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲-对映异构体I(化合物436),LCMS:m/z实测值358.3[M+H]$^+$,RT=3.21min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(bs,1H),8.24(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.52-7.60(m,3H),7.23-7.27(m,2H),7.14(s,1H),6.94-6.98(m,1H),5.78-5.82(m,1H),2.59(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=2.86min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1810] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲-对映异构体II(化合物437),LCMS:m/z实测值358.2[M+H]$^+$,RT=3.21min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(bs,1H),8.24(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.52-7.60(m,3H),7.23-7.27(m,2H),7.14(s,1H),6.94-6.98(m,1H),5.78-5.82(m,1H),2.59(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=4.23min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1811] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲(化合物440&441)

[1812] 

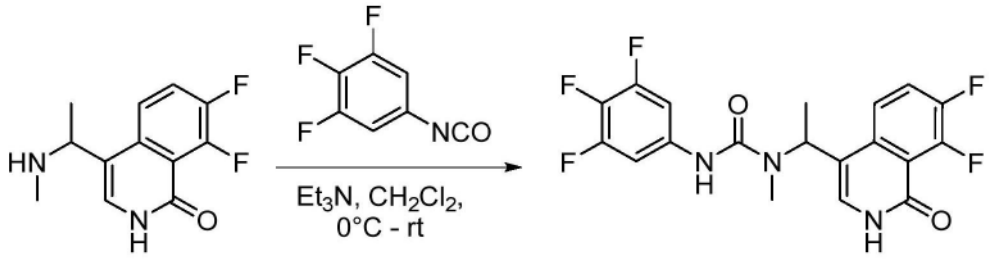
VIIIx 440 & 441

[1813] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和1-氟-4-异氰氧基-2-甲苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)Whelk-01(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1814] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物440),LCMS:m/z实测值390.3$[M+H]^+$,RT=3.73min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(bs,1H),8.21(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.53-7.56(m,1H),7.43-7.45(m,1H),7.30-7.34(m,1H),7.14(s,1H),7.01(t,1H),5.76-5.81(m,1H),2.56(s,3H),2.20(s,3H),1.40(d,3H);手性分析SFC:RT=3.53min,柱:(R,R)Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1815] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物441),LCMS:m/z实测值390.3$[M+H]^+$,RT=3.73min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(bs,1H),8.21(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.53-7.56(m,1H),7.43-7.45(m,1H),7.30-7.34(m,1H),7.14(s,1H),7.01(t,1H),5.76-5.81(m,1H),2.56(s,3H),2.20(s,3H),1.40(d,3H);手性分析SFC:RT=4.72min,柱:(R,R)Whelk-01,(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1816] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲(化合物442&443)

[1817] 

VIIIx 442 & 443

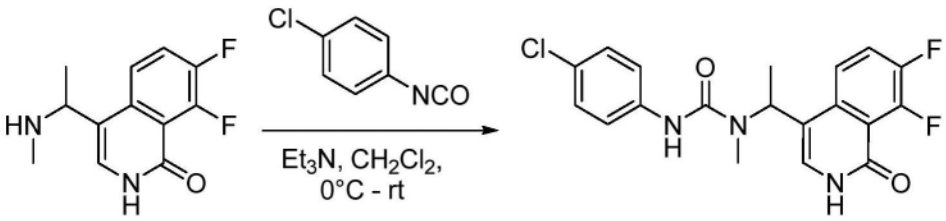
[1818] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和1,2,3-三氟-5-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,50%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1819] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲-对映异构体I(化合物442),LCMS:m/z实测值412.2$[M+H]^+$,RT=4.16min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.52(bs,1H),8.61(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.46-7.55(m,3H),7.16(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.57(d,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=0.84min,

柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1820] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲-对映异构体II(化合物443),LCMS:m/z实测值412.2[M+H]$^+$,RT=4.16min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.52(bs,1H),8.61(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.46-7.55(m,3H),7.16(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.57(d,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=3.96min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1821] 3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物444&445)

[1822] 

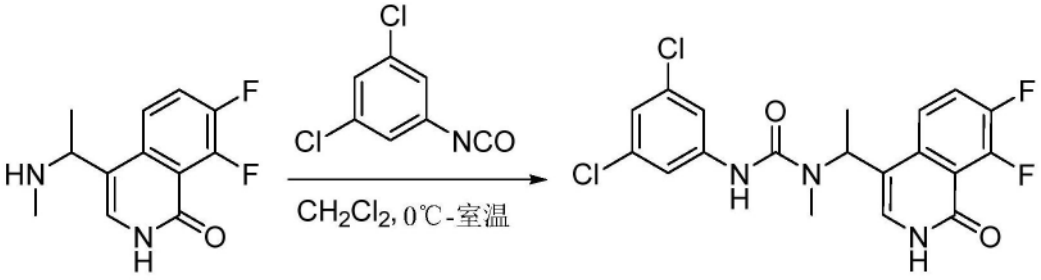
VIIIx 444 & 445

[1823] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和4-氯苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1824] 3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物444),LCMS:m/z实测值392.2/394.2[M+H]$^+$,RT=3.90min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.39(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.52-7.59(m,3H),7.29-7.31(m,2H),7.14(s,1H),5.76-5.81(m 1H),2.59(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=1.62min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1825] 3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物445),LCMS:m/z实测值392.2/394.2[M+H]$^+$,RT=3.90min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.39(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.52-7.59(m,3H),7.29-7.31(m,2H),7.14(s,1H),5.76-5.81(m 1H),2.59(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=2.50min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1826] 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物447&448)

[1827] 

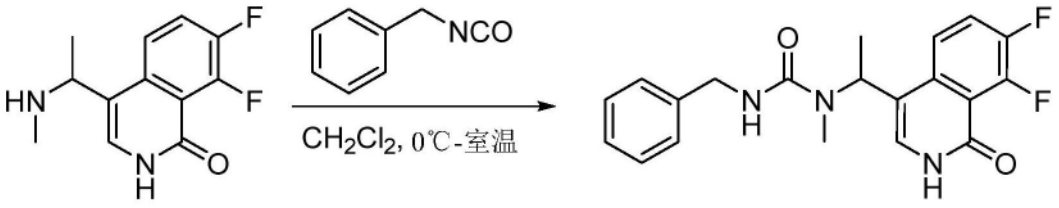
VIIIx 447 & 448

[1828] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和1,3-二氯-5-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,50%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1829] 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物447),LCMS:m/z实测值426.2/428.2/430.2$[M+H]^+$,RT=4.75min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.60(bs,1H),8.60(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.71(d,2H),7.45-7.48(m,1H),7.14-7.16(m,2H),5.74-5.79(m,1H),2.58(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=1.24min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1830] 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物448),LCMS:m/z实测值426.2/428.2/430.2$[M+H]^+$,RT=4.75min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.60(bs,1H),8.60(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.71(d,2H),7.45-7.48(m,1H),7.14-7.16(m,2H),5.74-5.79(m,1H),2.58(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=3.31min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1831] 3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物453)

[1832] 

VIIIx 453

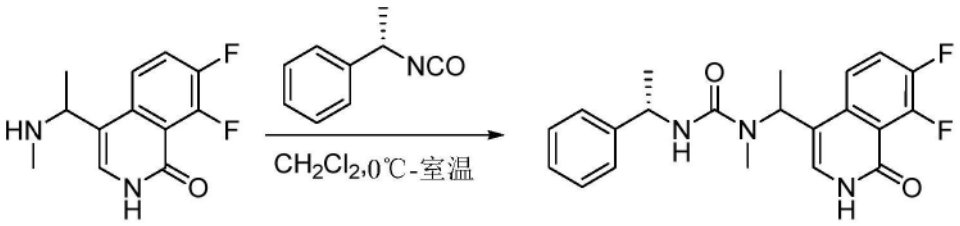
[1833] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和(异氰氧基甲基)苯以与上述相似的方式合成外消旋3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1834] 3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(),LCMS:m/z实测值372.2$[M+H]^+$,RT=3.12min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45(bs,1H),7.69-7.74(m,1H),7.54-7.57(m,1H),7.21-7.34(m,5H),7.08(s,1H),6.92(t,1H),5.71-5.76(m,1H),4.33-4.39(m,1H),4.24-4.30(m,1H),2.43(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT=5.28min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1835] 3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物453),LCMS:m/z实测值372.2$[M+H]^+$,RT=3.11min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.45(bs,1H),7.69-7.74(m,1H),7.54-7.57(m,1H),7.21-7.34(m,5H),7.08(s,1H),6.92(t,1H),5.71-5.76(m,1H),4.33-4.39(m,1H),4.24-4.30(m,1H),2.43(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT=8.03min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,75%CO_2/

MeOH,流速＝3.0g/min。

[1836] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲(化合物487)

[1837] 

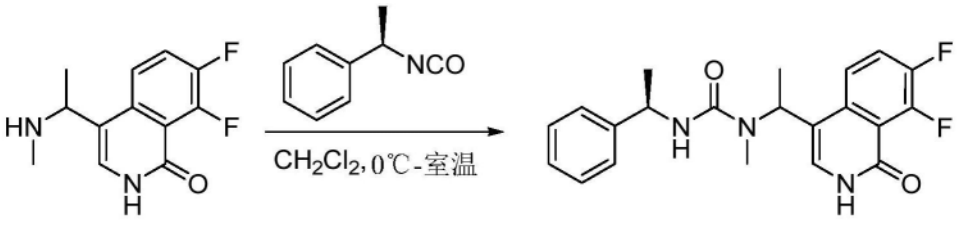
VIIIx 497

[1838] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和(S)-(1-异氰氧基乙基)苯以与上述相似的方式合成非对映异构1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速90g/min分离非对映异构体。

[1839] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲-非对映异构体I(化合物487),LCMS:m/z实测值386.3$[M+H]^+$,RT＝3.43min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),7.20-7.44(m,7H),7.06(s,1H),6.53(bd,1H),5.64-5.69(m,1H),4.91-4.95(m,1H),2.45(s,3H),1.40(d,3H),1.33(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.32min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,75%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1840] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲-非对映异构体II。LCMS:m/z实测值386.3$[M+H]^+$,RT＝3.42min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),7.20-7.44(m,7H),7.06(s,1H),6.53(bd,1H),5.64-5.69(m,1H),4.91-4.95(m,1H),2.45(s,3H),1.40(d,3H),1.33(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.90min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,75%CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1841] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲(化合物488)

[1842] 

VIIIx 488

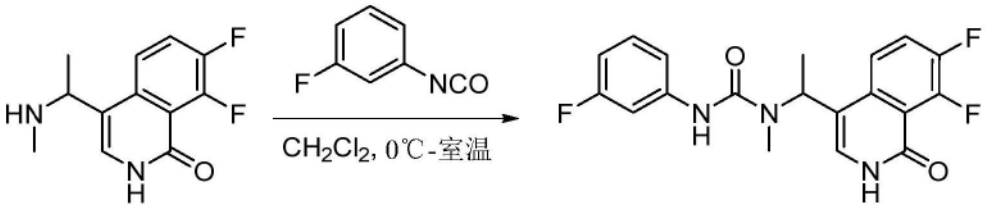
[1843] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和(R)-(1-异氰氧基乙基)苯以与上述相似的方式合成非对映异构1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速90g/min分离非对映异构体。

[1844] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲-非对映异构体I。LCMS:m/z实测值386.3$[M+H]^+$,RT＝3.43min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),7.20-7.43(m,7H),7.07(s,1H),6.53(bd,1H),5.64-5.69(m,1H),4.89-4.96(m,1H),2.45(s,3H),1.40(d,3H),1.33(d,3H);手性分析SFC:RT＝1.67min,

柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1845] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲-非对映异构体II(化合物488),LCMS:m/z实测值386.3$[M+H]^+$,RT=3.43min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),7.20-7.43(m,7H),7.07(s,1H),6.53(bd,1H),5.64-5.69(m,1H),4.89-4.96(m,1H),2.45(s,3H),1.40(d,3H),1.33(d,3H);手性分析SFC:RT=4.48min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1846] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲(化合物455&456)

[1847] 

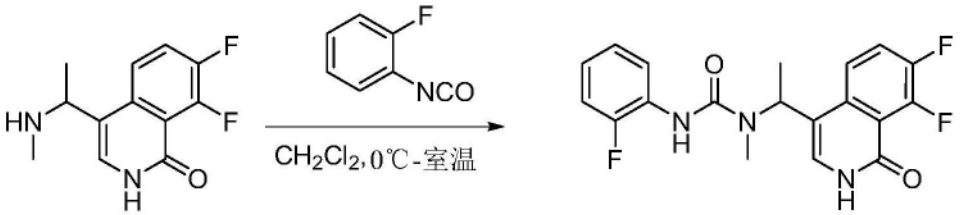
VIIIx 455 & 456

[1848] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和1-氟-3-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,50%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1849] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物455),LCMS:m/z实测值376.3$[M+H]^+$,RT=3.52min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.45(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.50-7.56(m,2H),7.23-7.34(m,2H),7.15(s,1H),6.74-6.79(m,1H),5.76-5.82(m,1H),2.59(s,3H),1.41(s,3H);手性分析SFC:RT=1.05min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1850] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物456),LCMS:m/z实测值376.3$[M+H]^+$,RT=3.52min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.45(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.50-7.56(m,2H),7.23-7.34(m,2H),7.15(s,1H),6.74-6.79(m,1H),5.76-5.82(m,1H),2.59(s,3H),1.41(s,3H);手性分析SFC:RT=2.71min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1851] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲(化合物457)

[1852] 

VIIIx 457

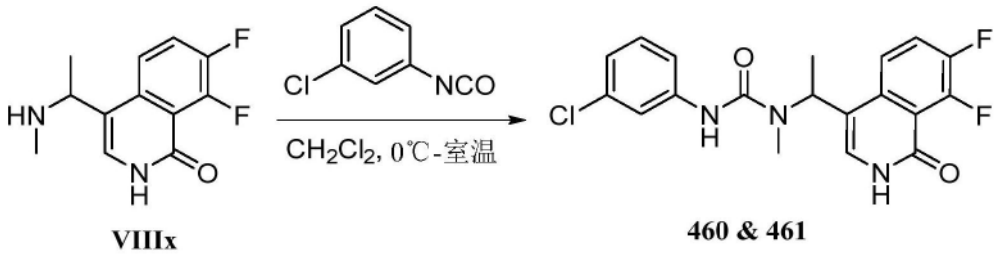
[1853] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和2-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-

(2-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1854] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I。LCMS:m/z实测值376.3$[M+H]^+$,RT=3.14min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.06(bs,1H),7.78-7.83(m,1H),7.58-7.61(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.12-7.23(m,4H),5.73-5.78(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=2.79min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1855] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物457),LCMS:m/z实测值376.3$[M+H]^+$,RT=3.14min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.06(bs,1H),7.78-7.83(m,1H),7.58-7.61(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.12-7.23(m,4H),5.73-5.78(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=3.46min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1856] 3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物460&461)

[1857] 

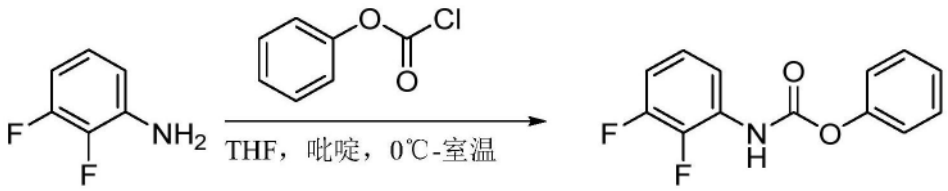
VIIIx 460 & 461

[1858] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和3-氯苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1859] 3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物460),LCMS:m/z实测值392.2/394.2$[M+H]^+$,RT=3.94min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.43(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.75-7.76(m,1H),7.46-7.53(m,2H),7.27(t,1H),7.15(s,1H),6.99-7.01(m,1H),5.76-5.81(m,1H),2.59(s,3H),1.41(s,3H);手性分析SFC:RT=1.24min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

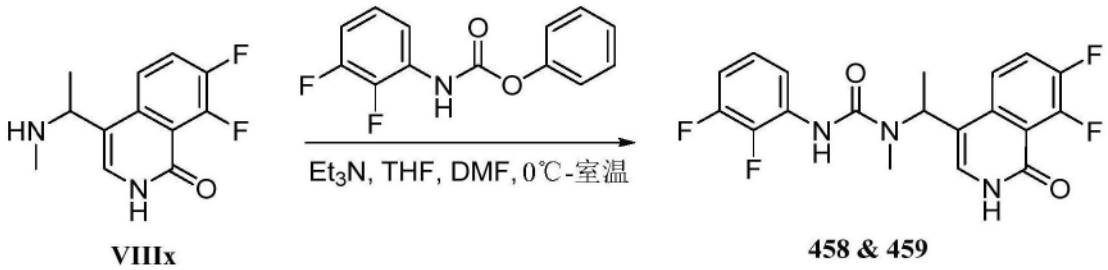
[1860] 3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物461),LCMS:m/z实测值392.2/394.2$[M+H]^+$,RT=3.94min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.43(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.75-7.76(m,1H),7.46-7.53(m,2H),7.27(t,1H),7.15(s,1H),6.99-7.01(m,1H),5.76-5.81(m,1H),2.59(s,3H),1.41(s,3H);手性分析SFC:RT=2.50min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1861] 2,3-二氟苯基氨基甲酸苯酯

[1862] 

[1863] 在0℃下在氮气气氛中向0.5g(3.87mmol,1.0eq.)2,3-二氟苯胺在5mL THF中的溶液加入1.2mL(15.49mmol,4.0eq.)吡啶,随后加入0.53mL(4.22mmol,1.1eq.)氯甲酸苯酯。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。然后将混合物用30mL水稀释,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(SiO_2,用30％的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱)纯化残余物,以提供0.38g(1.52mmol,39％)2,3-二氟苯基氨基甲酸苯酯。LCMS:m/z实测值250.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.88-7.93(bt,1H),7.39-7.43(m,2H),7.24-7.32(m,2H),7.17-7.22(m,2H),7.06-7.11(m,1H),6.87-693(m,1H)。

[1864] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲(化合物458&459)

[1865] 

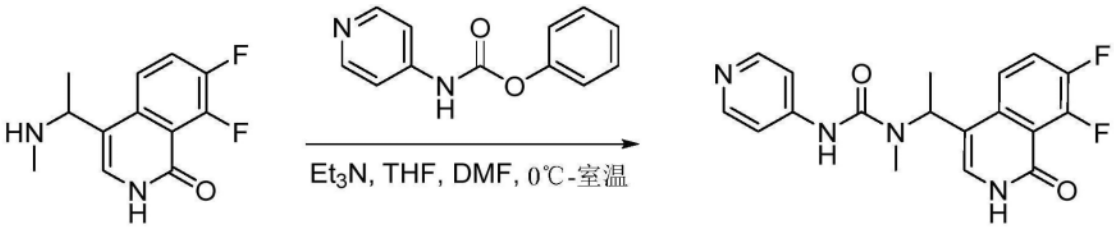
[1866] 在0℃下在氮气气氛中向0.12g(0.50mmol,1.0eq.)7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)在4mL 3:1v/v的THF:DMF混合物中的溶液加入0.22mL(1.51mmol,3.0eq.)三乙胺,随后加入0.13g(0.50mmol,1.0eq.)(2,3-二氟苯基)氨基甲酸苯酯。使混合物升温至室温,并搅拌16小时。在真空下除去溶剂,并通过逆相半制备型HPLC纯化残余物,以提供100mg(0.25mmol,50％)外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲。LCMS:m/z实测值394.1$[M+H]^+$,RT＝1.73min。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80％CO_2/MeOH,流速90g/min分离非对映异构体。

[1867] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物458),LCMS:m/z实测值394.3$[M+H]^+$,RT＝3.37min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.41(bs,1H),8.47(bs,1H),7.79-7.85(m,1H),7.55-7.58(m,1H),7.26-7.30(m,1H),7.10-7.20(m,3H),5.73-5.77(m,1H),2.59(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.24min,柱:Chiralpak AD-3,(4.6×150mm)3μm,85％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1868] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物459),LCMS:m/z实测值394.3$[M+H]^+$,RT＝3.37min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.41(bs,1H),8.47(bs,1H),7.79-7.85(m,1H),7.55-7.58(m,1H),7.26-7.30(m,1H),7.10-7.20(m,3H),5.73-5.77(m,1H),2.59(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.85min,柱:Chiralpak AD-3,(4.6×150mm)3μm,85％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/

min。

[1869] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲(化合物449)

[1870] 

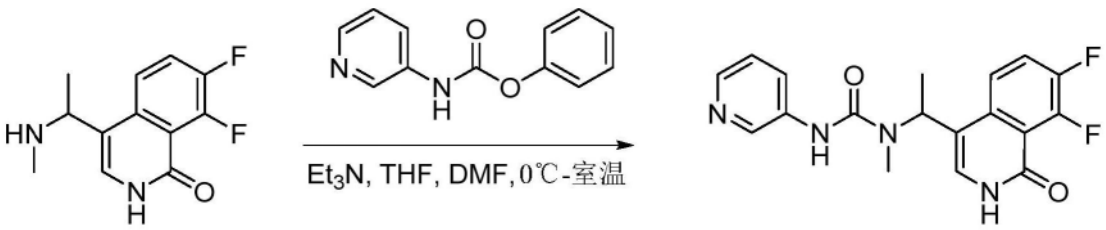
VIIIx 449

[1871] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和吡啶-4-基氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲。随后通过手性SFC,柱:Lux Cellulose-2(250×30mm)5μ,50%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1872] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲-对映异构体I。LCMS:m/z实测值359.1[M+H]$^+$,RT=1.63min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.52(bs,1H),8.69(bs,1H),8.32-8.34(m,2H),7.85-7.91(m,1H),7.56-7.57(m,2H),7.47-7.50(m,1H),7.16(s,1H),5.75-5.81(m,1H),2.61(d,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.04min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1873] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲-对映异构体II(化合物449),LCMS:m/z实测值359.1[M+H]$^+$,RT=1.62min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.52(bs,1H),8.69(bs,1H),8.32-8.34(m,2H),7.85-7.91(m,1H),7.56-7.57(m,2H),7.47-7.50(m,1H),7.16(s,1H),5.75-5.81(m,1H),2.61(d,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=4.03min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1874] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲(化合物450)

[1875] 

VIIIx 450

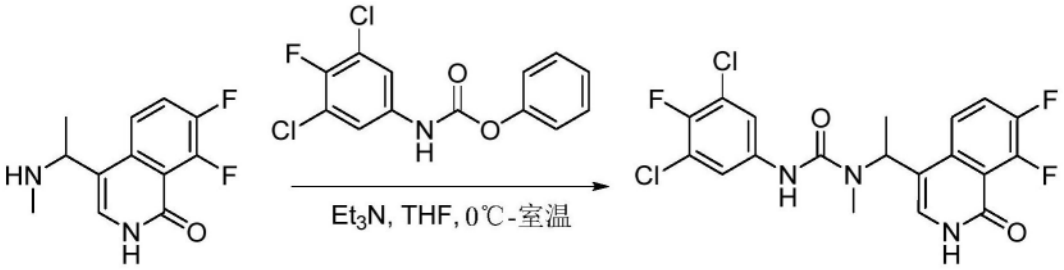
[1876] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和吡啶-3-基氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1877] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲-对映异构体I,LCMS:m/z实测值359.2[M+H]$^+$,RT=1.52min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-

d_6):δ11.51(bs,1H),8.71(d,1H),8.47(bs,1H),8.17-8.18(m,1H),7.94-7.97(m,1H),7.85-7.91(m,1H),7.52-7.55(m,1H),7.27-7.31(m,1H),7.16(s,1H),5.77-5.83(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=3.03min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1878] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲-对映异构体II(化合物450),LCMS:m/z实测值359.2$[M+H]^+$,RT=1.52min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.51(bs,1H),8.71(d,1H),8.47(bs,1H),8.17-8.18(m,1H),7.94-7.97(m,1H),7.85-7.91(m,1H),7.52-7.55(m,1H),7.27-7.31(m,1H),7.16(s,1H),5.77-5.83(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=4.49min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1879] 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物451&452)

[1880] 

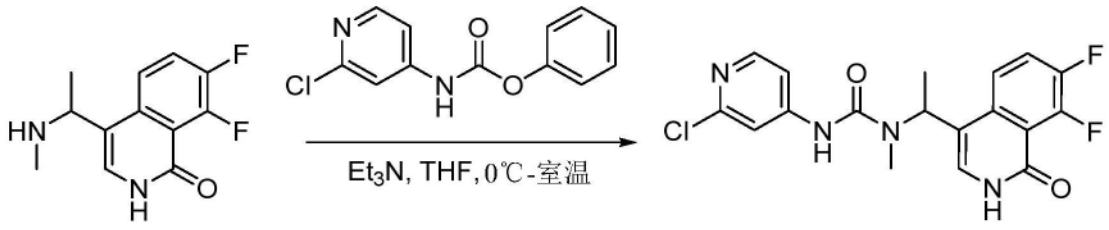
VIIIx 451 & 452

[1881] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和3,5-二氯-4-氟苯基氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1882] 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物451),LCMS:m/z实测值444.1/446.1/448.1$[M+H]^+$,RT=4.76min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.51(bs,1H),8.60(bs,1H),7.85-7.92(m,1H),7.82(d,2H),7.45-7.49(m,1H),7.15(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=1.69min,柱:Chiralpak IG,(4.6×150mm)5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1883] 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物452),LCMS:m/z实测值444.1/446.1/448.1$[M+H]^+$,RT=4.76min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.51(bs,1H),8.60(bs,1H),7.85-7.92(m,1H),7.82(d,2H),7.45-7.49(m,1H),7.15(s,1H),5.74-5.79(m,1H),2.58(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=4.13min,柱:Chiralpak IG,(4.6×150mm)5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1884] 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物454)

[1885] 

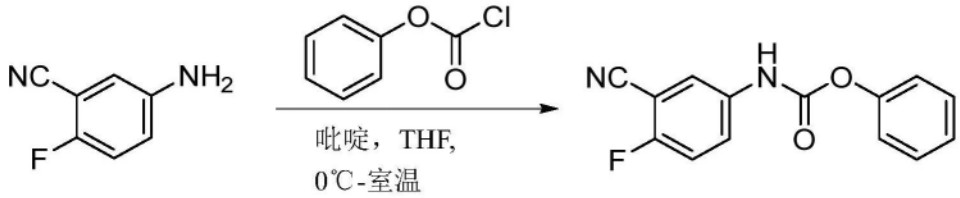
VIIIx 454

[1886] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和2-氯吡啶-4-基氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1887] 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I。LCMS:m/z实测值393.2/395.2$[M+H]^+$,RT=2.88min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.11(bs,2H),8.15(d,1H),7.85-7.91(m,1H),7.76(d,1H),7.51-7.53(m,1H),7.43-7.47(m,1H),7.16(s,1H),5.73-5.78(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=1.45min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

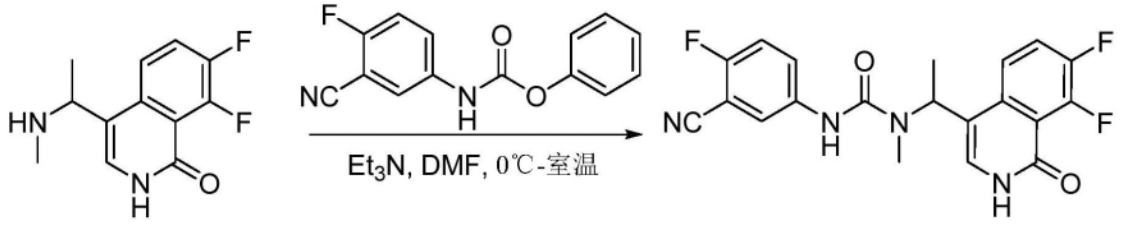
[1888] 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物454),LCMS:m/z实测值393.2/395.2$[M+H]^+$,RT=2.88min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.11(bs,2H),8.15(d,1H),7.85-7.91(m,1H),7.76(d,1H),7.51-7.53(m,1H),7.43-7.47(m,1H),7.16(s,1H),5.73-5.78(m,1H),2.60(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=4.35min,柱:Chiralpak IG-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1889] (3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酸苯酯

[1890] 

[1891] 在0℃下在氮气气氛中向1.0g(7.35mmol,1.0eq.)5-氨基-2-氟代苄腈在10mL THF中的溶液加入0.85mL(11.02mmol,1.5eq.)吡啶,随后加入0.8mL(6.6mmol,0.9eq.)氯甲酸苯酯。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。将混合物用30mL水稀释,并用2×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用20mL水、20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与10mL水一起研制,过滤所得固体,在高真空下干燥,以提供1.3g(5.07mmol,68%)(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酸苯酯。LCMS:m/z实测值257.10$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.78-7.82(m,1H),7.63-7.66(m,1H),7.41(t,2H),7.23-7.30(m,2H),7.18(d,2H),7.01(bs,1H)。

[1892] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物470&471)

[1893] 

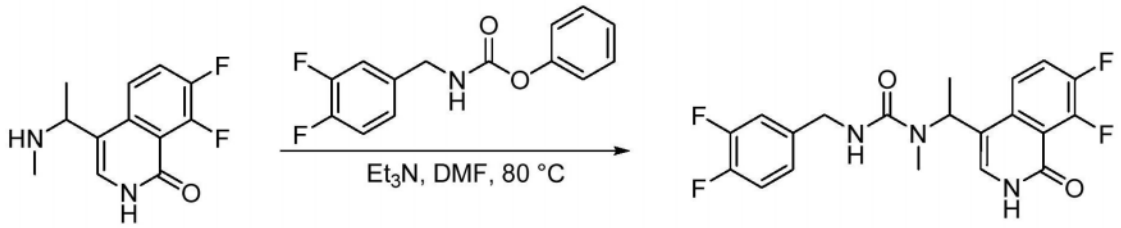
VIIIx **470 & 471**

[1894] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IF(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1895] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物470),LCMS:m/z实测值401.3$[M+H]^+$,RT 3.42min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.52(bs,1H),8.64(bs,1H),8.05-8.07(m,1H),7.83-7.92(m,2H),7.49-7.53(m,1H),7.44(t,1H),7.16(s,1H),5.75-5.80(m,1H),2.59(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=2.61min,柱:Chiralpak IF,(4.6×250mm)5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1896] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物471),LCMS:m/z实测值401.3$[M+H]^+$,RT 3.42min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.52(bs,1H),8.64(bs,1H),8.05-8.07(m,1H),7.83-7.92(m,2H),7.49-7.53(m,1H),7.44(t,1H),7.16(s,1H),5.75-5.80(m,1H),2.59(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=4.79min,柱:Chiralpak IF,(4.6×250mm)5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1897] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲(化合物489&490)

[1898] 

VIIIx **489 & 490**

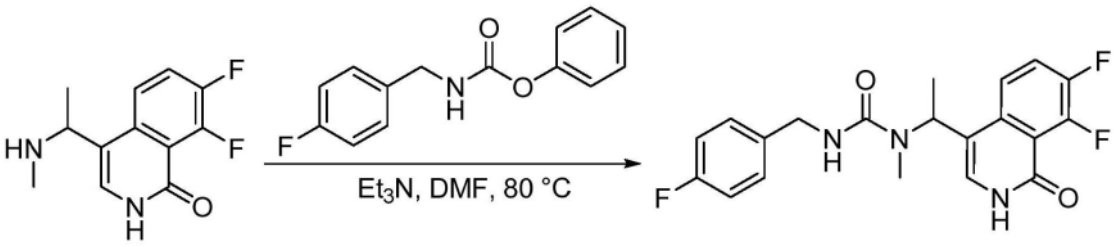
[1899] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和(3,4-二氟苄基)氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1900] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物489),LCMS:m/z实测值408.2$[M+H]^+$,RT 3.45min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.48(bs,1H),7.66-7.73(m,1H),7.52-7.55(m,1H),7.36-7.43(m,1H),7.22-7.28(m,1H),7.09-7.12(m,2H),6.98(bt,1H),5.75-5.70(m,1H),4.30-4.36(m,1H),4.20-4.26(m,1H),2.43(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT=4.41min,柱:

Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1901] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物490),LCMS:m/z实测值408.2$[M+H]^+$,RT 3.45min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.48(bs,1H),7.66-7.73(m,1H),7.52-7.55(m,1H),7.36-7.43(m,1H),7.22-7.28(m,1H),7.09-7.12(m,2H),6.98(bt,1H),5.75-5.70(m,1H),4.30-4.36(m,1H),4.20-4.26(m,1H),2.43(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT=5.35min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1902] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲(化合物491&492)

[1903] 

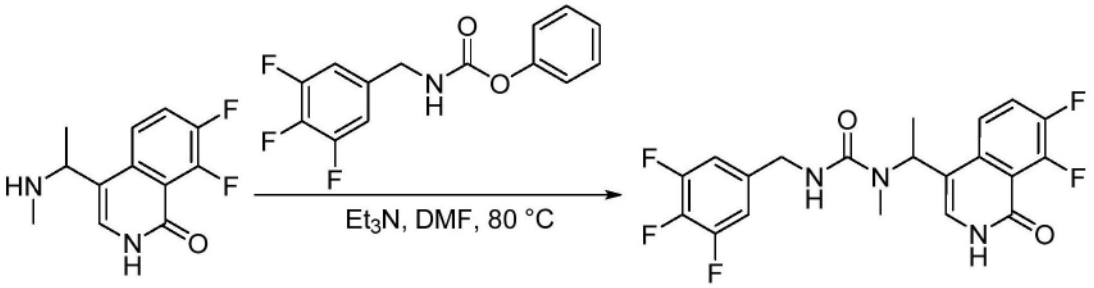
VIIIx 491 & 492

[1904] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和(4-氟苄基)氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1905] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物491),LCMS:m/z实测值390.2$[M+H]^+$,RT=3.25min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),7.70-7.77(m,1H),7.52-7.55(m,1H),7.28-7.31(m,2H),7.13-7.18(m,2H),7.08(s,1H),6.94(bt,1H),5.70-5.75(m,1H),4.21-4.36(m,2H),2.42(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT=3.48min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1906] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物492),LCMS:m/z实测值390.2$[M+H]^+$,RT=3.26min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),7.70-7.77(m,1H),7.52-7.55(m,1H),7.28-7.31(m,2H),7.13-7.18(m,2H),7.08(s,1H),6.94(bt,1H),5.70-5.75(m,1H),4.21-4.36(m,2H),2.42(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT=4.32min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1907] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲(化合物493&494)

[1908] 

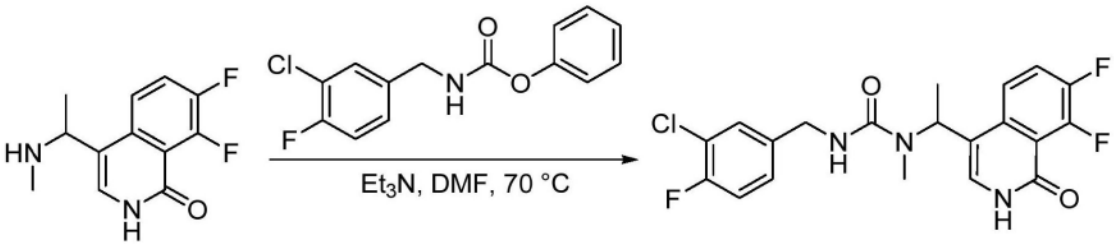
VIIIx 493 & 494

[1909] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[1910] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲-对映异构体I(化合物493),LCMS:m/z实测值426.3$[M+H]^+$,RT=3.70min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),7.65-7725(m,1H),7.52-7.55(m,1H),7.10-7.16(m,3H),7.01(bt,1H),5.71-5.74(m,1H),4.30-4.36(m,1H),4.19-4.25(m,1H),2.45(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT=6.02min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,85%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1911] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲-对映异构体II(化合物494),LCMS:m/z实测值426.3$[M+H]^+$,RT=3.70min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),7.65-7725(m,1H),7.52-7.55(m,1H),7.10-7.16(m,3H),7.01(bt,1H),5.71-5.74(m,1H),4.30-4.36(m,1H),4.19-4.25(m,1H),2.45(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT=7.38min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,85%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1912] 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物496&497)

[1913] 

VIIIx 496 & 497

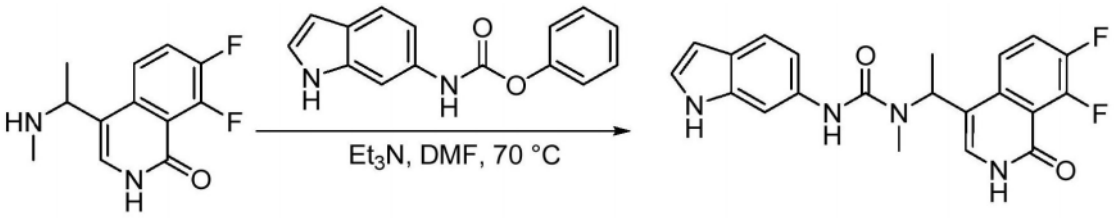
[1914] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和3-氯-4-氟苄基氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[1915] 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物496),LCMS:m/z实测值424.2/426.2$[M+H]^+$,RT=3.75min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),7.66-7.73(m,1H),7.51-7.54(m,1H),7.36-

7.43(m,2H),7.25-7.29(m,1H),7.09(s,1H),6.99(bt,1H),5.69-5.74(m,1H),4.20-4.36(m,2H),2.43(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.77min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,75％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1916] 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物497),LCMS:m/z实测值424.3/426.3$[M+H]^+$,RT＝3.76min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.46(bs,1H),7.66-7.73(m,1H),7.51-7.54(m,1H),7.36-7.43(m,2H),7.25-7.29(m,1H),7.09(s,1H),6.99(bt,1H),5.69-5.74(m,1H),4.20-4.36(m,2H),2.43(s,3H),1.34(d,3H);手性分析SFC:RT＝4.69min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,75％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1917] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲(化合物498&499)

[1918] 

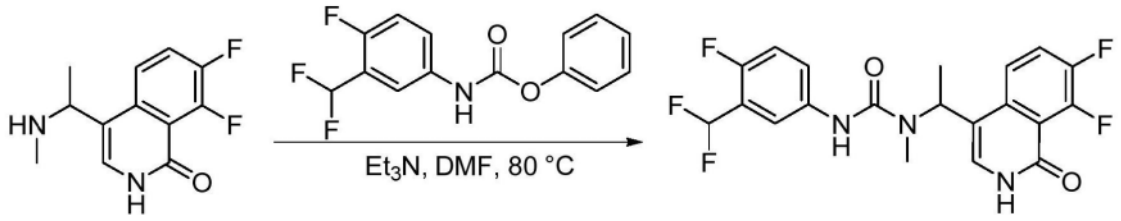
VIIIx **498 & 499**

[1919] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和1H-吲哚-6-基氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,50％CO_2/MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[1920] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物498),LCMS:m/z实测值397.3$[M+H]^+$,RT＝3.08min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.49(bs,1H),10.89(bs,1H),8.11(s,1H),7.82-7.88(m,1H),7.73(s,1H),7.60-7.64(m,1H),7.37(d,1H),7.21(t,1H),7.14(s,1H),7.05-7.08(m,1H),6.32(d,1H),5.81-5.86(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT＝4.06min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,65％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1921] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物499),LCMS:m/z实测值397.3$[M+H]^+$,RT＝3.08min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.49(bs,1H),10.89(bs,1H),8.11(s,1H),7.82-7.88(m,1H),7.73(s,1H),7.60-7.64(m,1H),7.37(d,1H),7.21(t,1H),7.14(s,1H),7.05-7.08(m,1H),6.32(d,1H),5.81-5.86(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT＝7.81min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,65％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1922] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物503&504)

[1923] 

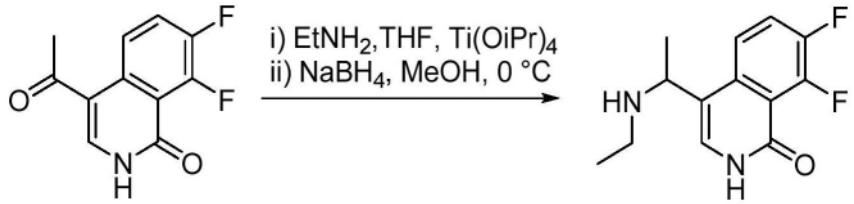
VIIIx 503 & 504

[1924] 由7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIx)和3-(二氟甲基)-4-氟苯基氨基甲酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralcel OD-H(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1925] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物503),LCMS:m/z实测值426.2$[M+H]^+$,RT=3.80min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.56(bs,1H),8.51(bs,1H),7.82-7.88(m,2H),7.69-7.73(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.05-7.33(m,3H),5.75-5.80(m,1H),2.58(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=3.95min,柱:Chiralcel OD-3,(4.6×150mm)3μm,65%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1926] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物504),LCMS:m/z实测值426.2$[M+H]^+$,RT=3.80min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.56(bs,1H),8.51(bs,1H),7.82-7.88(m,2H),7.69-7.73(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.05-7.33(m,3H),5.75-5.80(m,1H),2.58(s,3H),1.42(d,3H);手性分析SFC:RT=5.38min,柱:Chiralcel OD-3,(4.6×150mm)3μm,65%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1927] 7,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcx)

[1928] 

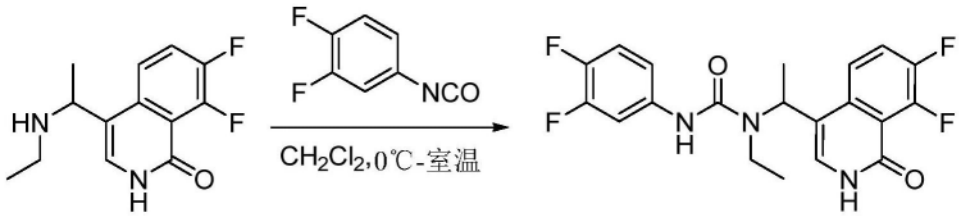
XXf VIIIcx

[1929] 向1.0g(4.48mmol,1.0eq.)4-乙酰基-7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXf)在5mL THF中的溶液加入2.7mL(5.38mmol,1.2eq.)2M的乙胺的THF溶液,随后加入5mL异丙氧基钛,并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物冷却至0℃,用5mL甲醇稀释,并在约10min内分批加入0.51g(13.4mmol,3.0eq.)硼氢化钠。将混合物在室温下再搅拌2小时,并用10mL盐水和200mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液稀释。通过CELITE®过滤非均相混合物,并用20mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫。分离各层并将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.8g 7,8-二氟-4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcx)。LCMS:m/z实测值253.2$[M+H]^+$。

[1930] 上述反应顺序分多个批次进行,结果一致。

[1931] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基

脲(化合物462&463)

[1932] 

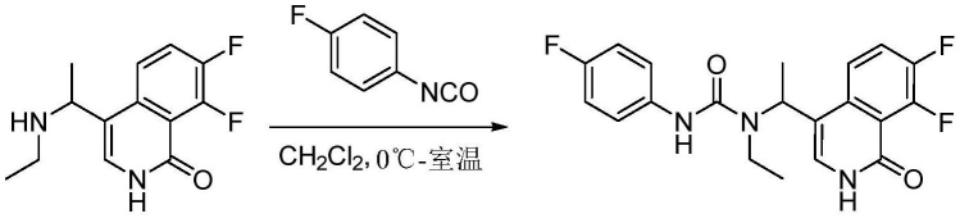
VIIIcx 462 & 463

[1933] 由7,8-二氟-4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcx)和3,4-二氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralcel OD-H(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1934] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲-对映异构体I(化合物462),LCMS:m/z实测值408.3$[M+H]^+$,RT=3.93min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.35(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.71-7.76(m,1H),7.51-7.54(m,1H),7.27-7.33(m,2H),7.23(s,1H),5.77-5.82(m,1H),3.07-3.33(m,2H),1.43(d,3H)0.67(t,3H);手性分析SFC:RT=2.09min,柱:Chiralcel OD-3,(4.6×150mm)3μm,80%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1935] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲-对映异构体II(化合物463),LCMS:m/z实测值408.3$[M+H]^+$,RT=3.93min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.35(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.71-7.76(m,1H),7.51-7.54(m,1H),7.27-7.33(m,2H),7.23(s,1H),5.77-5.82(m,1H),3.07-3.33(m,2H),1.43(d,3H)0.67(t,3H);手性分析SFC:RT=3.37min,柱:Chiralcel OD-3,(4.6×150mm)3μm,80%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1936] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲(化合物464&465)

[1937] 

VIIIcx 464 & 465

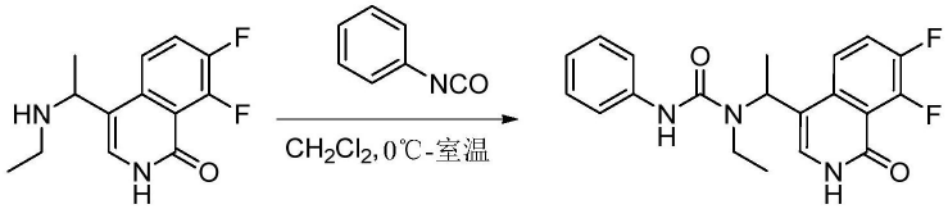
[1938] 由7,8-二氟-4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcx)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(3-氟苯基)脲。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1939] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲-对映异构体I(化合物464),LCMS:m/z实测值390.2$[M+H]^+$,RT=3.54min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.20(bs,1H),7.85-7.91(m,1H),7.52-7.59(m,3H),7.21(s,1H),7.07-7.12(m,2H),5.79-5.84(m,1H),3.08-3.19(m,2H),1.42(d,3H),0.67(t,

3H);手性分析SFC:RT＝3.85min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,80％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1940] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲-对映异构体II(化合物465),LCMS:m/z实测值390.2$[M+H]^+$,RT＝3.54min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.20(bs,1H),7.85-7.91(m,1H),7.52-7.59(m,3H),7.21(s,1H),7.07-7.12(m,2H),5.79-5.84(m,1H),3.08-3.19(m,2H),1.42(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT＝5.34min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,80％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1941] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲(化合物466&467)

[1942] 

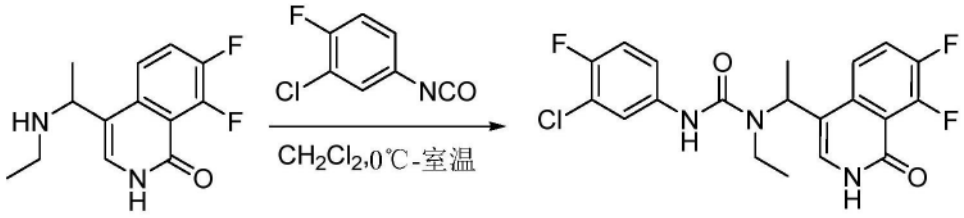
VIIIcx 466 & 467

[1943] 由7,8-二氟-4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcx)和异氰酸苯酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIC(250×30mm)5μ,75％CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1944] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲-对映异构体I(化合物466),LCMS:m/z实测值372.3$[M+H]^+$,RT＝3.41min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.14(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.53-7.60(m,3H),7.21-7.27(m,3H),6.95-6.99(m,1H),5.80-5.85(m,1H),3.08-3.32(m,2H),1.43(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT＝3.66min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,80％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1945] 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲-对映异构体II(化合物467),LCMS:m/z实测值372.3$[M+H]^+$,RT＝3.41min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.14(bs,1H),7.84-7.91(m,1H),7.53-7.60(m,3H),7.21-7.27(m,3H),6.95-6.99(m,1H),5.80-5.85(m,1H),3.08-3.32(m,2H),1.43(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT＝4.96min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,80％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1946] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲(化合物468&469)

[1947] 

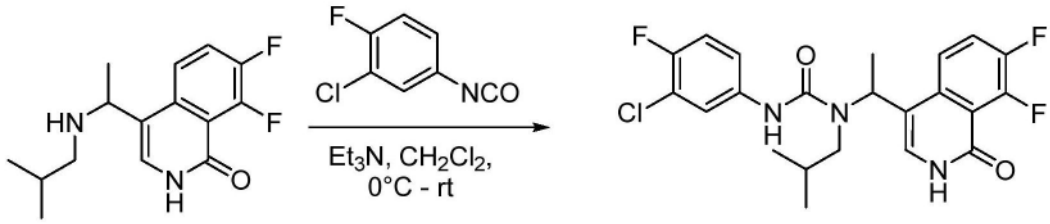
VIIIcx 468 & 469

[1948] 由7,8-二氟-4-(1-(乙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIcx)和1-氟-2-氯-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIC(250×30mm)5μ,75%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1949] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲-对映异构体I(化合物468),LCMS:m/z实测值424.2/426.2$[M+H]^+$,RT=4.25min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.35(bs,1H),7.85-7.92(m,2H),7.50-7.54(m,2H),7.31(t,1H),7.22(s,1H),5.77-5.83(m,1H),3.06-3.22(m,2H),1.43(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT=2.77min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1950] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲-对映异构体II(化合物469),LCMS:m/z实测值424.2/426.2$[M+H]^+$,RT=4.25min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.35(bs,1H),7.85-7.92(m,2H),7.50-7.54(m,2H),7.31(t,1H),7.22(s,1H),5.77-5.83(m,1H),3.06-3.22(m,2H),1.43(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT=3.89min,柱:ChiralpakIC-3,(4.6×150mm)3μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1951] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲(化合物338&339)

[1952] 

VIIIy 338 & 339

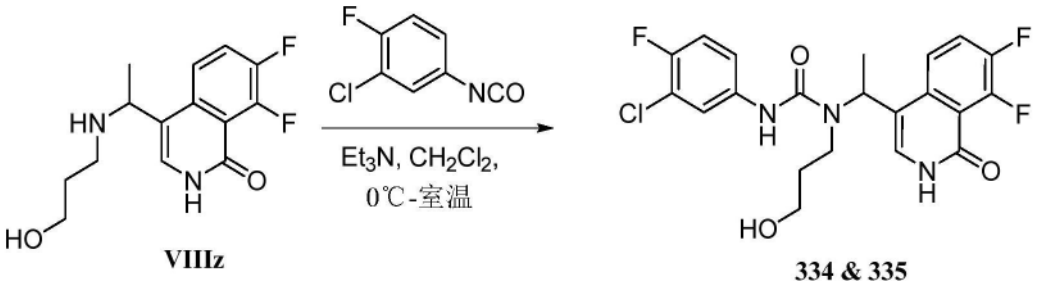
[1953] 由7,8-二氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIy)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与先前描述的类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲(和相关的合成中间体)。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1954] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体I(化合物338),LCMS:m/z实测值452.2/454.1$[M+H]^+$,RT=5.07min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.52(bs,1H),8.39(bs 1H),7.88-7.95(m,1H),7.79-7.82(m,1H),7.61-7.65(m,1H),7.45-7.50(m,1H),7.32(t,1H),7.23(s,1H),5.78-5.83(m,1H),2.96-3.02(m,1H),2.83-2.89(m,1H),1.45(d,3H),1.30-1.36(m,1H),0.63(d,3H),

0.46(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.98min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)5μm,80％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1955] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体II(化合物339),LCMS:m/z实测值452.1/454.2$[M+H]^+$,RT＝5.08min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.52(bs,1H),8.39(bs 1H),7.88-7.95(m,1H),7.79-7.82(m,1H),7.61-7.65(m,1H),7.45-7.50(m,1H),7.32(t,1H),7.23(s,1H),5.78-5.83(m,1H),2.96-3.02(m,1H),2.83-2.89(m,1H),1.45(d,3H),1.30-1.36(m,1H),0.63(d,3H),0.46(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.86min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)5μm,80％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1956] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲(化合物334&335)

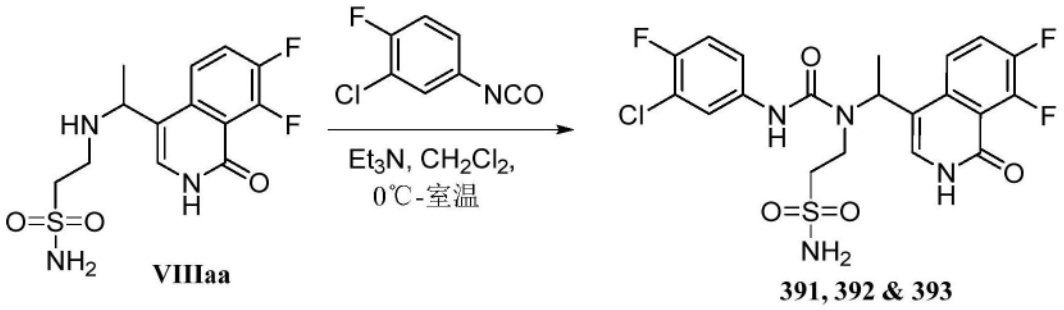
[1957] 

[1958] 由7,8-二氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIz)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与先前描述的类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲(和相关的合成中间体)。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70％CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1959] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体I(化合物334),LCMS:m/z实测值454.1/456.1$[M+H]^+$,RT＝4.28min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.78(bs 1H),7.86-7.93(m,1H),7.79-7.82(m,1H),7.45-7.49(m,1H),7.39-7.43(m,1H),7.32(t,1H),7.20(s,1H),5.77-5.81(m,1H),5.15(bs,1H)3.13-3.27(m,4H),1.44(d,3H),1.10-1.13(m,2H);手性分析SFC:RT＝2.74min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)5μm,75％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1960] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体II(化合物335),LCMS:m/z实测值454.1/456.1$[M+H]^+$,RT＝4.28min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.78(bs 1H),7.86-7.93(m,1H),7.79-7.82(m,1H),7.45-7.49(m,1H),7.39-7.43(m,1H),7.32(t,1H),7.20(s,1H),5.77-5.81(m,1H),5.15(bs,1H)3.13-3.27(m,4H),1.44(d,3H),1.10-1.13(m,2H);手性分析SFC:RT＝3.95min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)5μm,75％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1961] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺(化合物393、391&392)

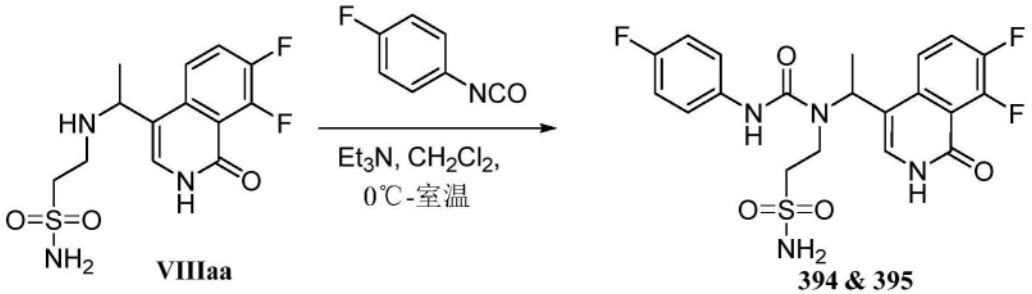
[1962] 

[1963] 由2-((1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIaa)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与先前描述的类似的方式合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺(化合物393)(和相关的合成中间体)。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,75%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1964] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体I(化合物391),LCMS:m/z实测值503.2/505.2$[M+H]^+$,RT=4.12min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.56(bs,1H),8.67(bs,1H),7.88-7.95(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.46-7.50(m,1H),7.39-7.43(m,1H),7.34(t,1H),7.23(s,1H),6.84(bs,2H),5.66-5.72(m,1H),3.38-3.50(m,2H),2.99-3.07(m,1H),2.55-2.61(m,1H),1.49(d,3H);手性分析SFC:RT=4.42min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)5μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1965] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体II(化合物392),LCMS:m/z实测值503.2/505.2$[M+H]^+$,RT=4.12min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.56(bs,1H),8.67(bs,1H),7.88-7.95(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.46-7.50(m,1H),7.39-7.43(m,1H),7.34(t,1H),7.23(s,1H),6.84(bs,2H),5.66-5.72(m,1H),3.38-3.50(m,2H),2.99-3.07(m,1H),2.55-2.61(m,1H),1.49(d,3H);手性分析SFC:RT=6.87min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)5μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1966] 2-(1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺(化合物394&395)

[1967] 

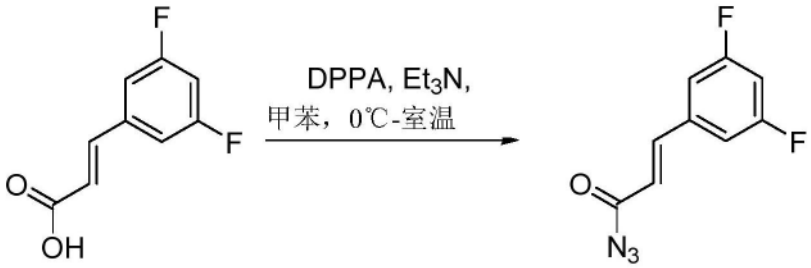
[1968] 由2-((1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIaa)和4-氟苯基异氰酸酯以与先前描述的类似的方式合成外消旋2-(1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1969] 2-(1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙

烷-1-磺酰胺-对映异构体I(化合物394),LCMS:m/z实测值469.2[M+H]$^+$,RT=3.70min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.16(bs,2H),7.86-7.94(m,1H),7.50-7.54(m,2H),7.43-7.47(m,1H),7.23(s,1H),7.09-7.14(m,2H),7.01(bs,2H),5.69-5.73(m,1H),3.47-3.50(m,2H),2.93-3.02(m,1H),2.49-2.56(m,1H),1.48(d,3H);手性分析SFC:RT=4.75min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1970] 2-(1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体II(化合物395),LCMS:m/z实测值469.2[M+H]$^+$,RT=3.70min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.16(bs,2H),7.86-7.94(m,1H),7.50-7.54(m,2H),7.43-7.47(m,1H),7.23(s,1H),7.09-7.14(m,2H),7.01(bs,2H),5.69-5.73(m,1H),3.47-3.50(m,2H),2.93-3.02(m,1H),2.49-2.56(m,1H),1.48(d,3H);手性分析SFC:RT=7.44min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

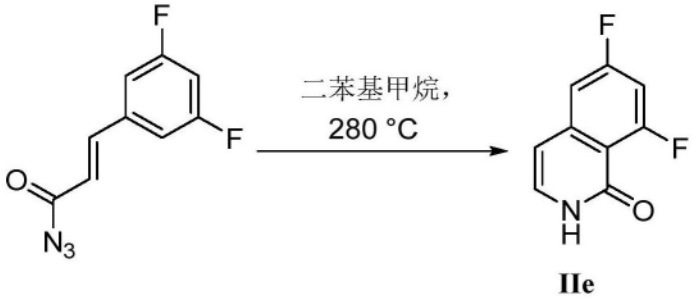
[1971] (E)-3-(3,5-二氟苯基)丙烯酰叠氮化物

[1972] 

[1973] 在0℃下在氮气气氛中向30.0g(163mmol,1.0eq.)(E)-3-(3,5-二氟苯基)丙烯酸在150mL甲苯中的溶液加入34mL(245mmol,1.5eq.)三乙胺,随后加入40.3g(147mmol,0.9eq.)二苯基磷酰基叠氮化物。使混合物升温至室温,并搅拌3小时。然后将混合物用200mL冰冷的水稀释,并用3×200mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用200mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与30mL正己烷一起研制,过滤,并在高真空下干燥,以提供15.0g(71.8mmol,44%)(E)-3-(3,5-二氟苯基)丙烯酰叠氮化物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.63(d,1H),7.02-7.07(m,2H),6.84-6.90(m,1H),6.40(d,1H)。

[1974] 上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

[1975] 6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIe)

[1976] 

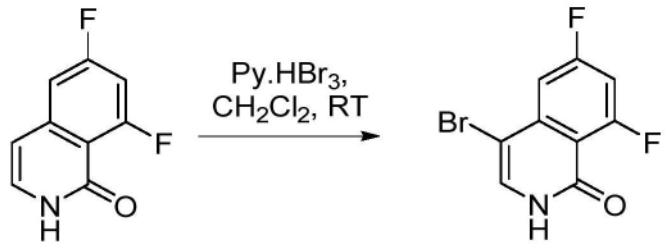
IIe

[1977] 将10.0g(47.8mmol,1.0eq.)(E)-3-(3,5-二氟苯基)丙烯酰叠氮化物在50mL二苯基甲烷中的搅拌溶液加热至130℃,持续30min。随后将温度增加至280℃,并继续搅拌3小时。使混合物冷却至室温,用50mL正庚烷稀释,并再搅拌30min。通过过滤收集固体,与50mL丙酮一起研制,并在真空下干燥,以提供4.0g(22.1mmol,46%)6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIe)。LCMS:m/z实测值182.1[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ10.63(bs,1H),7.16-7.19

(m,1H),6.98-7.02(m,1H),6.87-6.93(m,1H),6.44-6.47(m,1H)。

[1978] 上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

[1979] 4-溴-6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIIe)

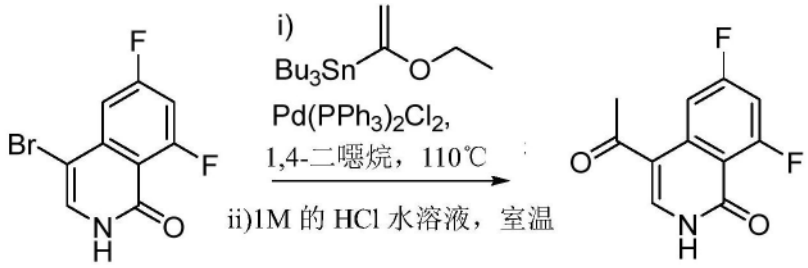
[1980] 

IIe IIIe

[1981] 向2.5g(13.8mmol,1.0eq.)6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIe)在100mL二氯甲烷中的溶液加入4.85g(15.1mmol,1.1eq.)过溴化吡啶鎓氢溴酸盐,并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应物用30mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并在真空下除去溶剂。将残余物悬浮在80mL水中,并通过过滤收集固体,用50mL石油醚洗涤,并在真空下干燥,以提供2.5g(13.5mmol,69%)4-溴-6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIIe)。LCMS:m/z实测值260.0/262.0$[M+H]^+$。

[1982] 上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

[1983] 4-乙酰基-6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXe)

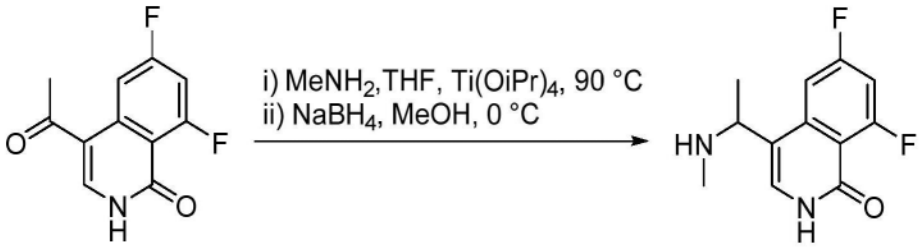
[1984] 

IIIe XXe

[1985] 向3.8g(14.6mmol,1.0eq.)4-溴-6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(IIIe)在50mL 1,4-二噁烷中的搅拌溶液加入13.4g(36.5mmol,3.0eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷。将混合物用氮气吹扫5min,并加入1.02g(1.46mmol,0.1eq.)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$,并且然后加热至110℃,持续16小时。将反应混合物冷却至室温,并加入50mL 1M的HCl水溶液,并再继续搅拌1小时。然后将反应混合物用50mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并用2×300mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与100mL正戊烷一起研制,过滤,并在高真空下干燥,以提供2.0g(9.0mmol,61%)4-乙酰基-6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXe)。LCMS:m/z实测值224.1$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.30(bs,1H),8.69-8.73(m,1H),8.09-8.10(m,1H),6.96-7.03(m,1H),2.58(s,3H)。

[1986] 上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

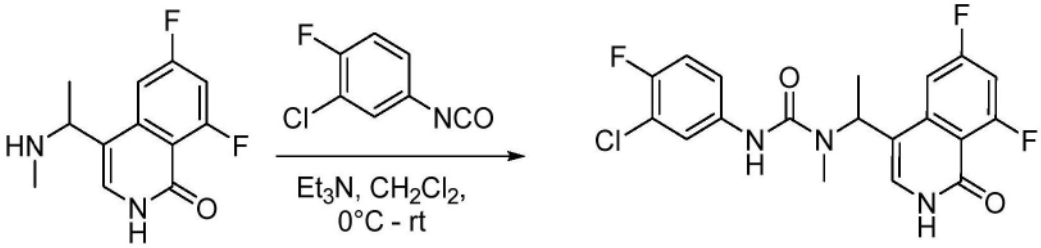
[1987] 6,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIab)

[1988] 

XXe VIIIab

[1989] 向密封管中500mg(2.2mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXe)在5mL THF中的溶液加入2.3mL(4.5mmol,2.0eq.)2M的甲胺溶液的THF溶液,随后加入2.5mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。在用2.5mL甲醇稀释之后,在约10min内分批加入0.25g(6.7mmol,3.0eq.)硼氢化钠,并继续搅拌4小时。将反应混合物用10mL盐水稀释,通过CELITE®过滤,并用50mL 10%的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫。将合并的滤液在真空下蒸发,以提供0.3g 6,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIab)。LCMS:m/z实测值239.1[M+H]$^+$。

[1990] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物368&369)

[1991] 

VIIIab 368 & 369

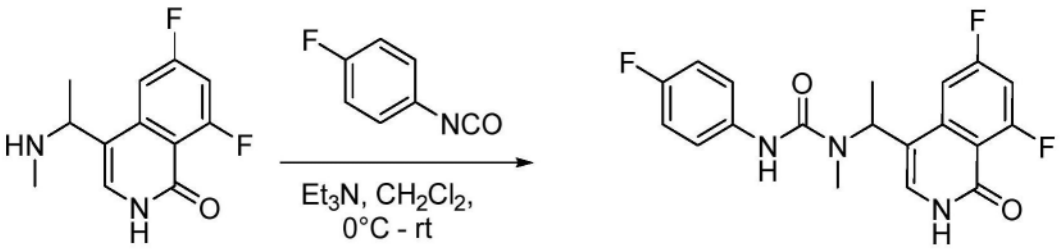
[1992] 在0℃下向300mg 6,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIab)在10mL二氯甲烷中的溶液加入0.53mL(3.72mmol)三乙胺,随后加入0.10mL(0.75mmol)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。然后将反应混合物用100mL水稀释,并用3×100mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(REVELERIS®C-18:40g柱用10-22%的[0.1%的甲酸的水溶液]/乙腈的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供300mg(0.73mmol)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[1993] (3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物368),LCMS:m/z实测值410.2/412.2[M+H]$^+$,RT=4.36min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.48(bs,1H),8.47(bs,1H),7.80-7.82(m,1H),7.46-7.51(m,1H),7.28-7.35(m,3H),7.23(s,1H),5.72-5.75(m,1H),2.59(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT=3.98min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[1994] (3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物369),LCMS:m/z实测值410.2/412.2[M+H]$^+$,RT=4.36min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.48(bs,1H),8.47(bs,1H),7.80-7.82(m,1H),7.46-7.51

(m,1H),7.28-7.35(m,3H),7.23(s,1H),5.72-5.75(m,1H),2.59(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT＝6.38min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,60％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1995] 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物370&371)

[1996] 

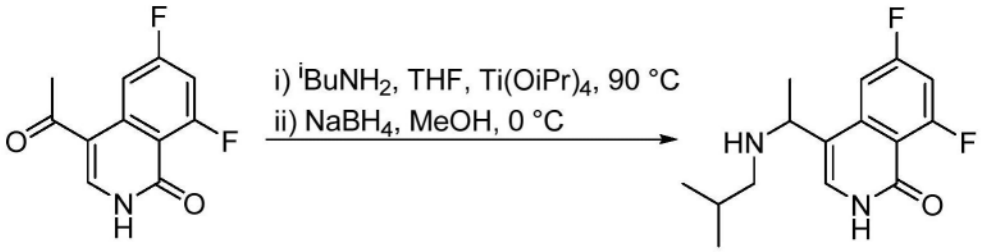
VIIIab 370 & 371

[1997] 由6,8-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIab)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,75％CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[1998] 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物370),LCMS:m/z实测值376.2$[M+H]^+$,RT＝3.87min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.47(bs,1H),8.31(bs 1H),7.50-7.54(m,2H),7.27-7.38(m,2H),7.22(s,1H),7.08-7.13(m,2H),5.70-5.76(m,1H),2.59(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT＝3.62min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[1999] 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物371),LCMS:m/z实测值376.2$[M+H]^+$,RT＝3.87min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.47(bs,1H),8.31(bs 1H),7.50-7.54(m,2H),7.27-7.38(m,2H),7.22(s,1H),7.08-7.13(m,2H),5.70-5.76(m,1H),2.59(s,3H),1.41(d,3H);手性分析SFC:RT＝5.19min,柱:Chiralpak IC-3,(4.6×150mm)3μm,60％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[2000] 6,8-二氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIac)

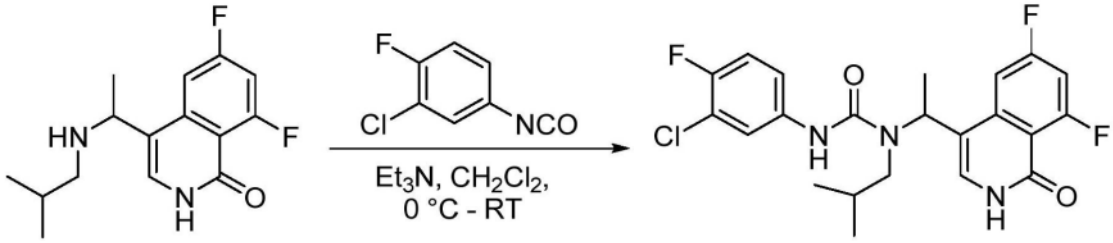
[2001] 

XXe VIIIac

[2002] 在氮气气氛中向密封管中1.0g(4.5mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXe)在10mL THF中的溶液加入0.66mL(6.7mmol,2.0eq.)异丁胺,随后加入5mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。在用2mL甲醇稀释之后,在约10min内分批加入0.68g(17.8mmol,4.0eq.)硼氢化钠,并继续搅拌3小时。将反应混合物用40mL水稀释,并用50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.0g 6,8-二氟-

4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIac)。LCMS:m/z实测值281.10[M+H]$^+$。

[2003] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲(化合物446&372)

[2004] 

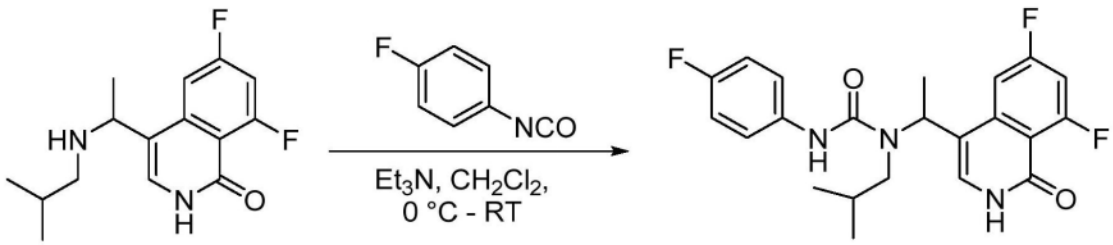
VIIIac 372

[2005] 由6,8-二氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIac)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲。随后通过手性SFC,柱:Lux Cellulose-2(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2006] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体I(化合物446),LCMS:m/z实测值452.1/454.1[M+H]$^+$,RT=4.94min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.53(bs,1H),8.41(s,1H),7.74-7.77(m,1H),7.42-7.48(m,2H),7.29-7.35(m,3H),5.72-5.75(m,1H),3.00-3.07(m,1H),2.81-2.87(m,1H),1.44(d,3H),1.32-1.39(m,1H),0.64(d,3H),0.45(d,3H);手性分析SFC:RT=1.35min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)5μm,85%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2007] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体II(化合物372),LCMS:m/z实测值452.1/454.1[M+H]$^+$,RT=4.94min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.53(bs,1H),8.41(s,1H),7.74-7.77(m,1H),7.42-7.48(m,2H),7.29-7.35(m,3H),5.72-5.75(m,1H),3.00-3.07(m,1H),2.81-2.87(m,1H),1.44(d,3H),1.32-1.39(m,1H),0.64(d,3H),0.45(d,3H);手性分析SFC:RT=2.06min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)5μm,85%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2008] 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲(化合物375&376)

[2009] 

VIIIac 375 & 376

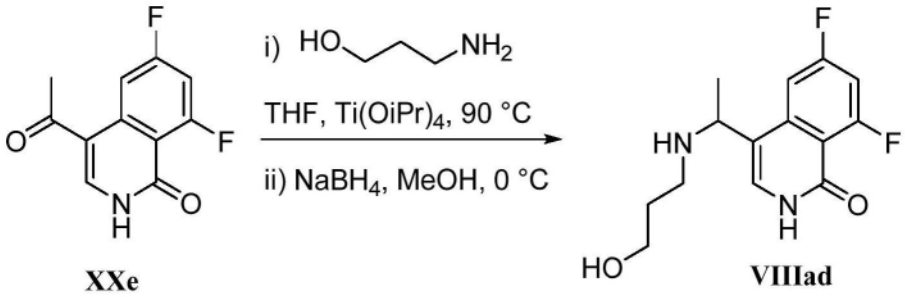
[2010] 由6,8-二氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIac)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲。随后通过手性SFC,柱:Lux Cellulose-2(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2011] 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基

脲-对映异构体I(化合物375),LCMS:m/z实测值418.2[M+H]$^+$,RT=4.44min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.26(bs,1H),7.46-7.53(m,3H),7.27-7.34(m,2H),7.09-7.13(m,2H),5.73-5.78(m,1H),3.01-3.07(m,1H),2.80-2.86(m,1H),1.44(d,3H),1.33-1.39(m,1H),0.65(d,3H),0.45(d,3H);手性分析SFC:RT=1.27min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2012] 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲-对映异构体II(化合物376),LCMS:m/z实测值418.2[M+H]$^+$,RT=4.44min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.26(bs,1H),7.46-7.53(m,3H),7.27-7.34(m,2H),7.09-7.13(m,2H),5.73-5.78(m,1H),3.01-3.07(m,1H),2.80-2.86(m,1H),1.44(d,3H),1.33-1.39(m,1H),0.65(d,3H),0.45(d,3H);手性分析SFC:RT=1.90min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

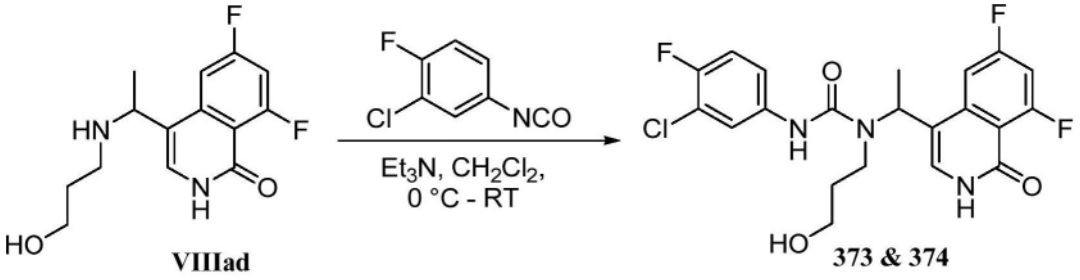
[2013] 6,8-二氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIad)

[2014] 

XXe VIIIad

[2015] 在氮气气氛中向0.8g(3.6mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6,7-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXe)在5mL THF中的溶液加入0.81g(10.8mmol,3.0eq.)3-氨基丙-1-醇,随后加入5mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。在用5mL甲醇稀释之后,在约10min内分批加入0.51g(13.3mmol,3.0eq.)硼氢化钠,并继续搅拌4小时。将反应混合物用10mL盐水稀释,并通过CELITE®过滤。用2×100mL二氯甲烷洗涤该垫,并将滤液的有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.8g 6,8-二氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIad)。LCMS:m/z实测值283.2[M+H]$^+$。

[2016] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲(化合物373&374)

[2017] 

VIIIad 373 & 374

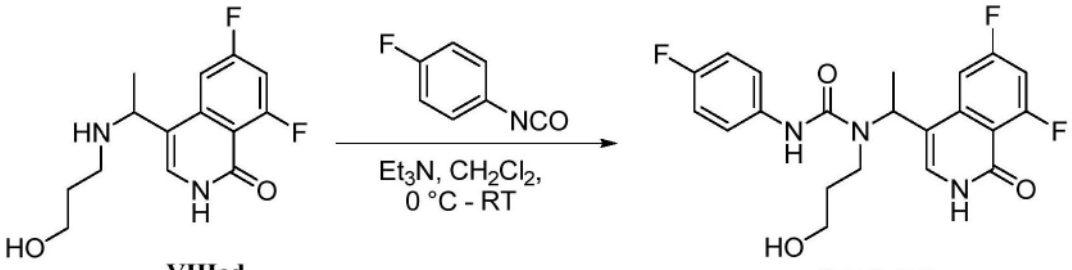
[2018] 向0.4g 6,8-二氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIad)在5mL二氯甲烷中的溶液加入0.6mL(4.2mmol)三乙胺,随后加入0.11g(0.85mmol)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用50mL冰冷的水稀释,并用2×100mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用80%的乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,以提供

150mg外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲。随后通过手性SFC,柱:Lux Cellulose-2(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2019] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体I(化合物373),LCMS:m/z实测值454.1/456.2[M+H]$^+$,RT=4.27min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):11.50(bs,1H),8.71(bs,1H),7.75-7.77(m,1H),7.39-7.44(m,1H),7.26-7.36(m,4H),5.71-5.75(m,1H),5.01(bs,1H),3.10-3.24(m,4H),1.44(d,3H),1.10-1.23(m,2H);手性分析SFC:RT=2.06min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2020] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体II(化合物374),LCMS:m/z实测值454.1/456.2[M+H]$^+$,RT=4.27min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.50(bs,1H),8.71(bs,1H),7.75-7.77(m,1H),7.39-7.44(m,1H),7.26-7.36(m,4H),5.71-5.75(m,1H),5.01(bs,1H),3.10-3.24(m,4H),1.44(d,3H),1.10-1.23(m,2H);手性分析SFC:RT=3.24min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2021] 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲(化合物377&378)

[2022] 

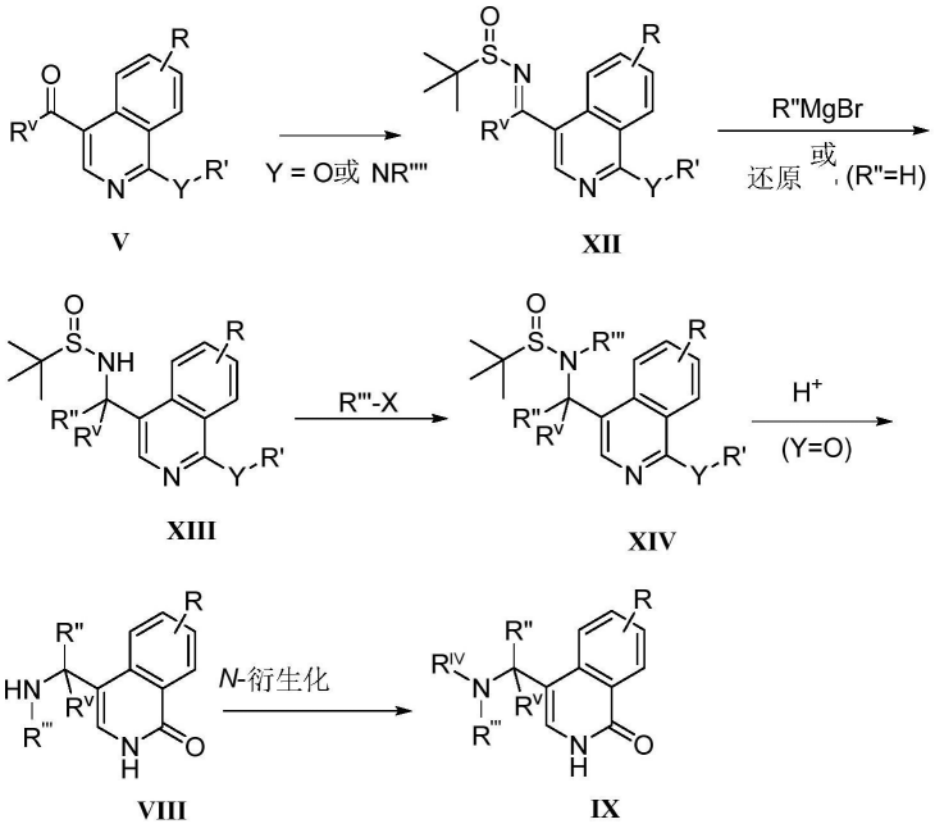
[2023] 由6,8-二氟-4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIad)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成外消旋1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲。随后通过手性SFC,柱:Lux Cellulose-2(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2024] 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体I(化合物377),LCMS:m/z实测值420.2[M+H]$^+$,RT=3.79min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(bs,1H),8.55(bs,1H),7.46-7.50(m,2H),7.26-7.32(m,3H),7.09-7.14(m,2H),5.72-5.76(m,1H),4.99(bs,1H),3.11-3.23(m,4H),1.43(d,3H),1.11-1.21(m,2H);手性分析SFC:RT=1.73min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2025] 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体II(化合物378),LCMS:m/z实测值420.2[M+H]$^+$,RT=3.79min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(bs,1H),8.55(bs,1H),7.46-7.50(m,2H),7.26-7.32(m,3H),7.09-7.14(m,2H),5.72-5.76(m,1H),4.99(bs,1H),3.11-3.23(m,4H),1.43(d,3H),1.11-1.21(m,2H);手性分析SFC:RT=2.66min,柱:Chiralcel OZ-3,(4.6×150mm)5μm,

70％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

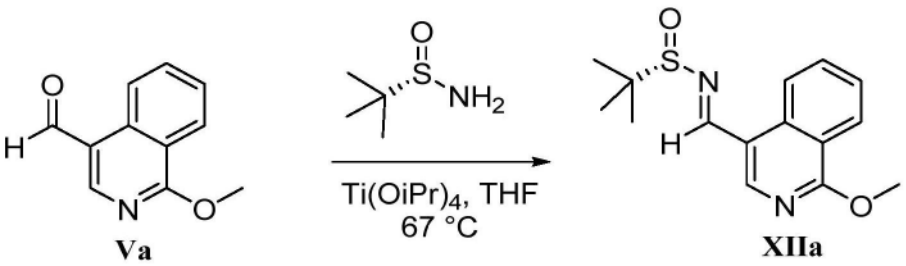
[2026]



方案 5

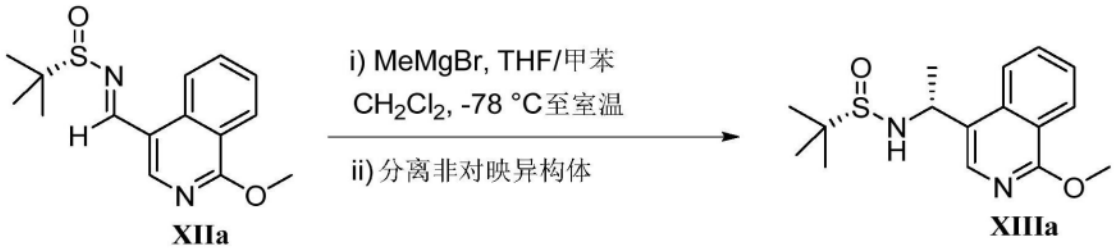
[2027] (S)-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIa)

[2028]



[2029] 在室温下在氮气气氛中向3.0g(16.0mmol,1.0eq.)1-甲氧基异喹啉-4-甲醛在67mL无水THF中的溶液加入9.5mL(32.0mmol,2.0eq.)异丙氧基钛(IV),随后加入2.14g(17.6mmol,1.1eq.)(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,并将混合物加热至67℃,持续16小时。使混合物冷却至室温,并倒入中50mL快速搅拌的盐水溶液。将混合物搅拌10分钟,并且然后通过CELITE®过滤。将滤饼用200mL乙酸乙酯洗涤,并将滤液转移到分离各层的分液漏斗中。将有机相用30mL盐水洗涤,并将合并的水性洗涤剂用30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物重新溶解在80mL二氯甲烷中,蒸发,并在高真空下干燥,以提供4.65g粗的(S)-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIa),其无需进一步纯化即可使用。

[2030] (S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)

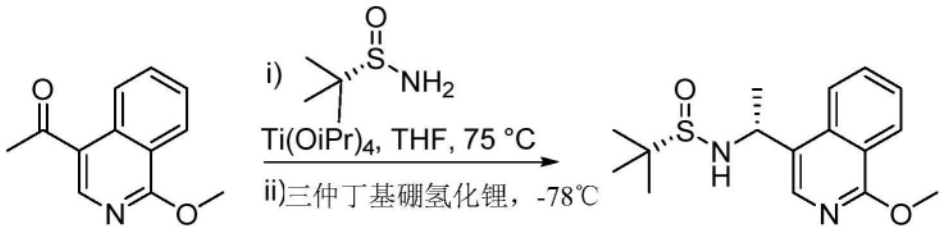
[2031] 

XIIa XIIIa

[2032] 在氮气气氛中将4.65g粗的(S)-N-[(1-甲氧基-4-异喹啉基)亚甲基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIa)在80mL无水二氯甲烷中的溶液冷却至-78℃,并缓慢加入28.6mL(40.3mmol)1.4M的甲基溴化镁在1:3(v/v)的THF:甲苯中的溶液。使混合物升温至室温,并搅拌16小时。然后将反应混合物缓慢加入80mL饱和氯化铵水溶液和冰的混合物中。将所得混合物用100mL乙酸乙酯稀释,并分离各层。将水相用2×40mL乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用30mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用40%-100%的乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化残余物,分离2.63g(8.58mmol,54%来自Va)主要的(第二洗脱)非对映异构体(S)-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12-8.25(m,2H),8.04(s,1H),7.78(m,1H),7.62(m,1H),5.46(d,1H),4.95(m,1H),4.05(s,3H),1.65(d,3H),1.07(s,9H)。α-甲基取代基的立体化学显示为(R)-基于化合物14的X射线晶体学分析。

[2033] 类似的化合物可以由利用不同的格氏试剂由中间体XII合成。

[2034] (S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)的交替合成

[2035] 

Vf XIIIa

[2036] 向密封管中53mg(0.26mmol,1.0eq.)1-(1-甲氧基-4-异喹啉基)乙酮(Vf)和41.5mg(0.34mmol,1.3eq.)(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在0.15mL无水THF中的混合物加入0.16mL(0.53mmol,2.0eq.)四异丙氧基钛,并将混合物在75℃下加热21小时。使混合物冷却至室温,并用0.4mL THF稀释。在氮气气氛中将混合物进一步冷却至-78℃,并加入0.28mL(0.28mmol,1.1eq.)1M的三仲丁基硼氢化锂的THF溶液,并使混合物在4小时内升温至室温。然后将反应混合物冷却至-40℃,并用0.6mL甲醇淬灭,并移除冷却浴。在升温至室温之后,将混合物缓慢加入0.5mL快速搅拌的盐水溶液。将混合物用15mL乙酸乙酯稀释,搅拌10min,并且然后通过CELITE®过滤。用10mL乙酸乙酯洗涤该垫,将合并的滤液在真空下蒸发,并通过快速色谱法(SiO_2,用0-100%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)分离主要的非对映异构体,以提供55mg(0.18mmol,69%来自Vf)非对映异构体,纯的(S)-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12-8.25(m,2H),8.04(s,1H),7.78(m,1H),7.63(m,1H),5.46(d,1H),4.96(m,1H),4.05(s,3H),1.65(d,3H),1.07(s,9H)。源自上述详细过程的XIIIa与源自甲基溴化镁与S)-N-[(1-甲氧基-4-异喹啉

基)亚甲基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIa)的反应的XIIIa的比较分析揭示主要非对映异构体的相同非对映异构体偏好。化合物14(见下文)的X射线晶体学研究揭示了XIIIa的α-甲基取代基的绝对构型为(R)-。

[2037] (S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-N,2-二甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVa)

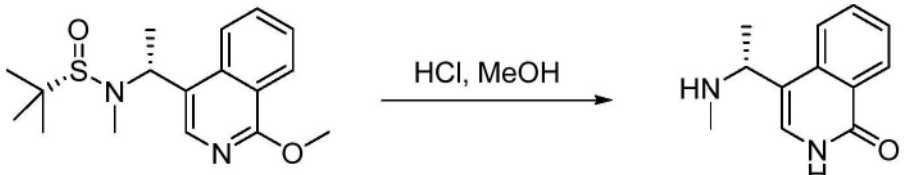
[2038]

XIIIa XIVa

[2039] 在0℃下在氮气气氛中向0.65g(2.1mmol,1.0eq.)如上所述的主要非对映异构体(S)-N-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)在20mL无水DMF中的溶液加入0.17g(4.2mmol,2.0eq.)60%的氢化钠在矿物油中的分散液。将混合物在0℃下搅拌20min,并加入0.26mL(4.2mmol,2.0eq.)碘代甲烷。将混合物在0℃下再搅拌2小时,并通过缓慢加入20mL水淬灭。将混合物进一步用20mL水稀释,并用3×20mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用3×10mL水、15mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用25-95%的乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化残余物,以提供0.65g(1.37mmol,96%)(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-N,2-二甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVa),为单一非对映异构体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(m,1H),7.96-8.06(m,2H),7.70(m,1H),7.56(m,1H),5.17-5.28(m,1H),4.13(s,3H),2.41(s,3H),1.76(d,3H),1.21(s,9H)。上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

[2040] 类似的化合物可以利用不同的烷化剂由中间体XIII合成。

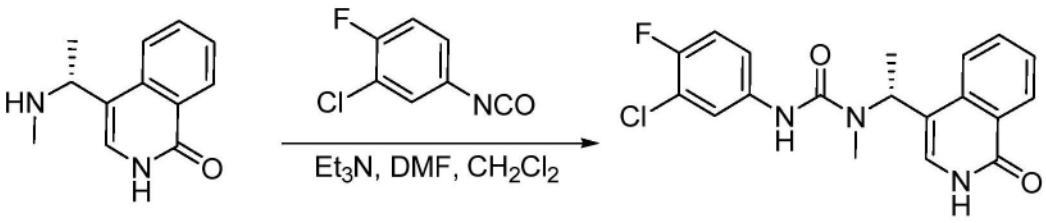
[2041] (R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIf)

[2042] 

XIVa (R)-VIIIf

[2043] 将密封管中1.02g(3.18mmol,1.0eq.)非对映异构体纯的(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-N,2-二甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVa)在64mL(60mmol,25.0eq.)1.25M的HCl的甲醇溶液中的溶液在55℃下加热16小时。在真空下除去挥发物,以提供悬浮在15mL 2-甲基THF和25mL二乙醚中的白色固体。将混合物在冰浴中冷却,并通过真空过滤收集所得白色沉淀,并在高真空下干燥,以提供0.76g(3.2mmol,100%)(R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIf),为单一对映异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.62(d,1H),9.64(s,1H),9.13(s,1H),8.26(m,1H),7.94(d,1H),7.78(m,1H),7.51-7.61(m,2H),4.80(q,1H),2.52(m,3H,与DMSO-d_6重叠),1.58(d,3H)。

[2044] (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物14)

[2045] 

(R)-VIIIf 14

[2046] 向0.31g(1.28mmol,1.05eq.)对映异构体纯的(R)-4-[1-(甲氨基)乙基]-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)在5mL二氯甲烷中的混合物加入0.56mL(3.20mmol,2.6eq.)N,N-二异丙基乙胺。将所得溶液冷却至0℃,并缓慢加入0.15mL(1.22mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯在2.5mL二氯甲烷中的溶液。将混合物在0℃下搅拌30分钟,并且然后直接上样到预处理的硅胶柱上,并通过快速色谱法(SiO_2,用0-6%二氯甲烷/甲醇洗脱)纯化。将产物在50℃下在真空烘箱中干燥16小时,以提供0.43g(1.10mmol,90%)(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物14)。LCMS:m/z实测值374.1/376.2$[M+H]^+$,RT=3.99min(方法A);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.73(s,1H),8.47(m,1H),7.86(m 1H),7.74(m,1H),7.67(m,1H),7.56(m,1H),7.23(m,2H),7.08(t,1H),6.35(s,1H),6.07-6.17(m,1H),2.66(s,3H),1.54(d,3H)。

[2047] 化合物14的X射线结构测定

[2048] 化合物14的晶体通过蒸气扩散生长,使用乙酸乙酯作为溶剂和1:1v/v的二乙醚:己烷作为抗溶剂。化合物14(分子式$C_{19}H_{17}ClFN_3O_2$)以立方空间群I23结晶(系统消光hkl:h+k+l=奇数)中,其中a=35.3794(15)Å, V=44284(6)$Å^3$,Z=72,和d_{calc}=1.009g/cm^3。在Bruker D8QUEST(APEX3 2018.7-2:Bruker-AXS,Madison,Wisconsin,USA(2016))CMOS区域探测器上收集X射线强度数据,该探测器采用在100K温度下的石墨单色Mo-Kα辐射(λ=0.71073Å)。初步探索是由一系列二十四个0.5°旋转帧进行的,曝光10秒。总共收集了1387帧,晶体到探测器的距离为50.0mm,旋转宽度为0.5°,并曝光40秒(表1)。

[2049]

扫描类型	2θ	ω	φ	χ	帧
ω	8.52	184.90	0.00	54.72	374
ω	8.52	184.90	144.00	54.72	374
ω	8.52	184.90	216.00	54.72	374
ω	8.52	184.90	72.00	54.72	265

[2050] 表1

[2051] 旋转帧使用SAINT(SAINT v8.38A:Bruker-AXS Madison,Wisconsin,USA(2014))整合,产生非平均的F^2和σ(F^2)值的列表。在5.15≤2θ≤50.686°,-42≤h≤42,-42≤k≤42,-42≤l≤42的范围内测量了总共420033次反射,产生了13532个独特反射(R_{int}=0.0598)。使用SADABS(SADABS v2016/2:Krause,L.,Herbst-Irmer,R.,Sheldrick,G.M.&Stalke,D.,J.Appl.Cryst.,48,3-10(2015))(最小和最大透射率0.7110、0.7452)校正Lorentz和极化效果以及吸收的强度数据。结构通过直接方法-ShelXT(SHELXT v2014/4:Sheldrick,G.M.,

Acta Cryst.,A,71,3-8(2015))求解。精炼是通过使用SHELXL-2018(SHELXL-2018/3:Sheldrick,G.M.,Acta Cryst.,A,71,3-8(2015))基于F^2的全矩阵最小二乘法。在精炼过程中使用了所有的反射。使用的加权方案是$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0437P)^2+1.0285P]$,其中$P=(F_o^2+2F_c^2)/3$。非氢原子各向异性地精炼,并使用骑行(riding)模型精炼氢原子。对于11359个观察到的其$F>4\sigma(F)$的反射,精炼收敛到R1=0.0357和wR2=0.0849,并且对于所有的13532个独特的非零反射和718个变量,收敛到R1=0.0544和wR2=0.0986和GOF=1.094。最小二乘法的最终循环中的最大Δ/σ是0.001,并且最终差分傅立叶中的两个最突出的峰是+0.18和-0.17 e/Å^3。

[2052] 表2列出了化合物14的晶胞信息、数据收集参数和精炼数据

[2053] 表2.化合物14的结构测定的总结

[2054]

经验式	$C_{19}H_{17}ClFN_3O_2$
式分子量	373.80
温度/K	100
晶系	立方
空间群	I23
a	35.3794(15)Å
体积	44284(6)Å^3
Z	72
d_{calc}	1.009 g/cm^3
μ	0.176 mm^{-1}
F(000)	13968.0
晶体大小，mm	0.35×0.34×0.17

[2055]

数据收集的 2θ 范围	5.15-50.686°
指数范围	-42≤h≤42，-42≤k≤42，-42≤l≤42
收集的反射	420033
独立反射	13532[R(int)=0.0598]
数据/约束/参数	13532/18/718
F^2 的拟合优度	1.094
最终 R 指数[I>=2σ (I)]	R_1=0.0357，wR_2=0.0849
最终 R 指数[所有数据]	R_1=0.0544，wR_2=0.0986
最大扩散峰/孔	0.18/-0.17 eÅ^{-3}
Flack 参数	0.001 (8)

[2056] 表3中给出了化合物14的最终位置和等效各向同性的热参数

[2057]

表 3. 化合物 14 的精炼位置参数

原子	*x*	*y*	*z*	U(eq)
Cl1	0.78482(2)	0.55148(3)	0.86028(2)	0.0487(2)
F1	0.71225(6)	0.51258(6)	0.86207(6)	0.0612(5)
O1	0.81837(9)	0.45515(8)	0.52149(7)	0.0703(8)
O2	0.81293(6)	0.53342(7)	0.72410(6)	0.0516(6)
N1	0.82552(8)	0.51226(9)	0.54954(8)	0.0518(7)
N2	0.79474(8)	0.55718(9)	0.66760(7)	0.0482(7)
N3	0.75378(8)	0.55703(10)	0.71883(8)	0.0577(8)
C1	0.81924(11)	0.47428(12)	0.55081(10)	0.0579(9)
C2	0.81258(12)	0.45892(11)	0.58853(11)	0.0588(10)
C3	0.80411(15)	0.42052(12)	0.59227(13)	0.0798(13)
C4	0.79626(19)	0.40578(13)	0.62695(14)	0.0997(19)
C5	0.79813(17)	0.42856(13)	0.65913(13)	0.0878(16)
C6	0.80739(12)	0.46604(12)	0.65617(11)	0.0631(11)
C7	0.81478(11)	0.48268(11)	0.62083(10)	0.0555(9)
C8	0.82510(9)	0.52156(10)	0.61639(9)	0.0472(8)
C9	0.82945(10)	0.53504(11)	0.58080(9)	0.0496(8)
C10	0.83102(10)	0.54654(10)	0.65042(9)	0.0490(8)
C11	0.85565(11)	0.58162(12)	0.64335(10)	0.0598(10)

[2058]

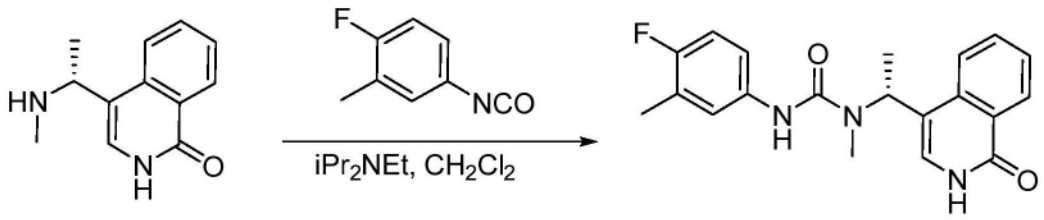
C12	0.76761(12)	0.57865(13)	0.64478(10)	0.0684(12)
C13	0.78849(9)	0.54865(10)	0.70447(9)	0.0449(8)
C14	0.74313(9)	0.54600(10)	0.75556(9)	0.0479(8)
C15	0.76631(9)	0.55452(10)	0.78657(9)	0.0462(8)
C16	0.75593(9)	0.54270(10)	0.82173(9)	0.0432(8)
C17	0.72193(10)	0.52360(10)	0.82708(10)	0.0502(8)
C18	0.69910(10)	0.51571(12)	0.79729(10)	0.0580(10)
C19	0.70966(10)	0.52713(11)	0.76129(10)	0.0538(9)
Cl1"	0.76322(7)	0.69480(8)	0.63458(8)	0.0859(8)
Cl1'	0.87508(6)	0.77777(5)	0.66351(5)	0.0645(5)
F1'	0.80149(11)	0.75238(11)	0.66912(12)	0.1429(16)
O1'	0.96691(7)	0.61531(6)	0.36667(6)	0.0467(5)
O2'	0.84975(6)	0.62396(6)	0.55183(6)	0.0424(5)
N1'	0.96543(7)	0.58465(8)	0.42278(7)	0.0390(6)
N2'	0.91144(7)	0.61972(7)	0.53452(7)	0.0355(5)
N3'	0.89314(8)	0.66121(7)	0.58164(7)	0.0403(6)
C1'	0.95115(9)	0.60974(9)	0.39786(9)	0.0405(7)
C2'	0.91692(9)	0.62933(8)	0.40973(9)	0.0383(7)
C3'	0.89953(10)	0.65416(9)	0.38408(10)	0.0473(8)
C4'	0.86713(11)	0.67259(10)	0.39461(11)	0.0564(9)
C5'	0.85138(10)	0.66685(10)	0.43019(10)	0.0499(8)
C6'	0.86795(9)	0.64224(9)	0.45530(9)	0.0417(7)
C7'	0.90080(9)	0.62216(8)	0.44567(9)	0.0378(7)
C8'	0.91899(8)	0.59522(8)	0.47030(9)	0.0375(7)
C9'	0.94987(8)	0.57706(9)	0.45761(8)	0.0382(7)
C10'	0.90295(8)	0.58721(8)	0.50981(9)	0.0384(7)
C11'	0.91641(10)	0.55046(9)	0.52768(9)	0.0464(8)
C12'	0.95133(9)	0.62775(9)	0.54282(9)	0.0416(7)
C13'	0.88298(9)	0.63441(8)	0.55587(8)	0.0361(7)
C14'	0.86790(10)	0.68351(9)	0.60340(8)	0.0433(7)
C15'	0.88403(12)	0.71406(9)	0.62256(9)	0.0505(9)
C16'	0.86139(16)	0.73719(12)	0.64440(12)	0.0748(13)
C17'	0.82349(16)	0.72999(14)	0.64810(15)	0.0873(16)

[2059]

C18'	0.80744(13)	0.69994(12)	0.62870(13)	0.0703(11)
C19'	0.82931(11)	0.67692(11)	0.60695(10)	0.0548(9)
Cl1*	0.91438(4)	0.73141(3)	0.75842(3)	0.0813(4)
F1*	0.89117(7)	0.65460(7)	0.73693(7)	0.0771(7)
O1*	1.04816(7)	0.89383(6)	0.52976(6)	0.0469(5)
O2*	0.97392(6)	0.69790(6)	0.58997(6)	0.0434(5)
N1*	1.06308(7)	0.83309(7)	0.51584(7)	0.0397(6)
N2*	1.02958(7)	0.72995(7)	0.58816(7)	0.0403(6)
N3*	1.00249(8)	0.71462(7)	0.64551(7)	0.0423(6)
C1*	1.04147(9)	0.85944(9)	0.53335(8)	0.0390(7)
C2*	1.01032(9)	0.84491(9)	0.55618(8)	0.0393(7)
C3*	0.98692(9)	0.87066(10)	0.57504(9)	0.0451(8)
C4*	0.95634(10)	0.85776(10)	0.59537(9)	0.0493(8)
C5*	0.94836(10)	0.81940(11)	0.59605(10)	0.0532(9)
C6*	0.97101 (9)	0.79372(10)	0.57810(9)	0.0437(8)
C7*	1.00377(8)	0.80573(9)	0.55816(8)	0.0372(7)
C8*	1.03013(8)	0.78000(9)	0.54051(8)	0.0375(7)
C9*	1.05822(9)	0.79468(9)	0.51992(8)	0.0377(7)
C10*	1.02614(9)	0.73744(9)	0.54734(8)	0.0399(7)
C11*	1.05356(10)	0.71287(9)	0.52499(9)	0.0472(8)
C12*	1.06268(9)	0.74610(9)	0.60731(9)	0.0418(7)
C13*	1.00075(9)	0.71297(8)	0.60677(9)	0.0389(7)
C14*	0.97390(9)	0.69853(9)	0.66864(9)	0.0423(7)
C15*	0.96035(10)	0.71965(10)	0.69863(9)	0.0482(8)
C16*	0.93237(11)	0.70487(10)	0.72162(9)	0.0540(9)
C17*	0.91883(11)	0.66915(11)	0.71483(10)	0.0547(9)
C18*	0.93272(10)	0.64750(10)	0.68581(10)	0.0492(8)
C19*	0.96076(9)	0.66216(9)	0.66232(9)	0.0423(7)

[2060] 在图1中显示了将化合物14的绝对构型定义为(R)-(并且因此将XIIIa的主要非对映异构体的α-甲基取代基的绝对构型定义为(R)-)的化合物14的ORTEP表示。

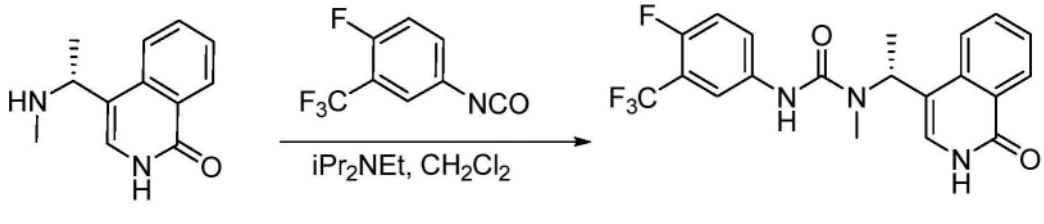
[2061] (R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物32)

[2062] 

(R)-VIIIf 32

[2063] 由对映纯的(R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)和4-氟-3-甲基苯基异氰酸酯以与上述类似的方式合成对映纯的(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物32)。LCMS:m/z实测值354.2[M+H]$^+$,RT=3.61min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.37(s,1H),8.44-8.51(m,1H),7.90(d,1H),7.74(m,1H),7.55(m,1H),7.30-7.38(m,1H),7.22(d,1H),7.14(m,1H),6.95(t,1H),6.23(s,1H),6.14(m,1H),2.66(s,3H),2.28(d,3H),1.54(d,3H)。

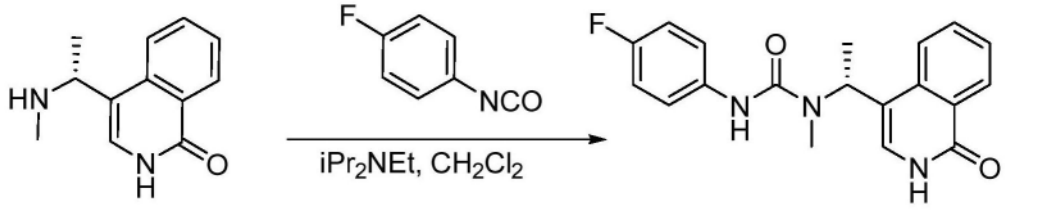
[2064] (R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物89)

[2065] 

(R)-VIIIf 89

[2066] 由对映纯的(R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)和4-氟-3-三氟甲基苯基异氰酸酯以与上述类似的方式合成(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物89)。LCMS:m/z实测值408.1[M+H]$^+$,RT=4.67min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.72(s,1H),8.45-8.58(m,2H),7.86(dd,1H),7.70-7.80(m,1H),7.57(ddd,1H),7.22-7.31(m,3H),6.68(d,1H),6.13(q,1H),2.72(s,3H),1.57(d,3H)。

[2067] (R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物90)

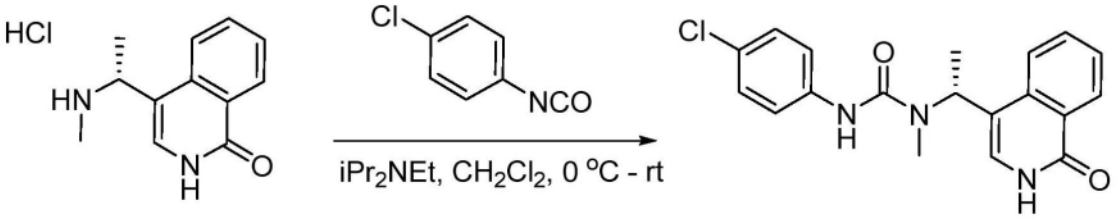
[2068] 

(R)-VIIIf 90

[2069] 由对映纯的(R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIf源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)和4-氟苯基异氰酸酯以与上述类似的方式合成(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,

2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物90)。LCMS:m/z实测值340.2[M+H]$^+$,RT=4.13min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.63(s,1H),8.44-8.51(m,1H),7.87-7.94(m,1H),7.74(m,1H),7.55(m,1H),7.35-7.45(m,2H),7.21-7.24(m,1H),6.97-7.08(m,2H),6.31(s,1H),6.14(m,1H),2.66(s,3H),1.54(d,3H)。

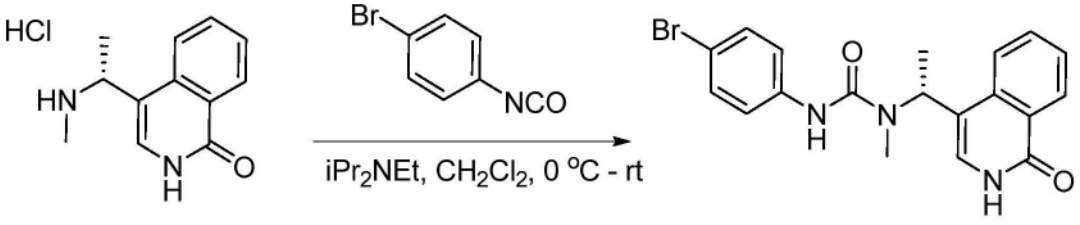
[2070] (R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物293)

[2071] 

(R)-VIIIf 293

[2072] 由对映异构体纯的(R)-4-[1-(甲氨基)乙基]-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)和4-氯苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值356.2/358.2[M+H]$^+$,RT=3.77min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ11.30(s,1H),8.47(dd,1H),7.88(d,1H),7.73(ddd,1H),7.55(ddd,1H),7.37-7.45(m,2H),7.19-7.33(m,3H),6.33(s,1H),6.13(q,1H),2.67(s,2H),1.54(d,3H)。

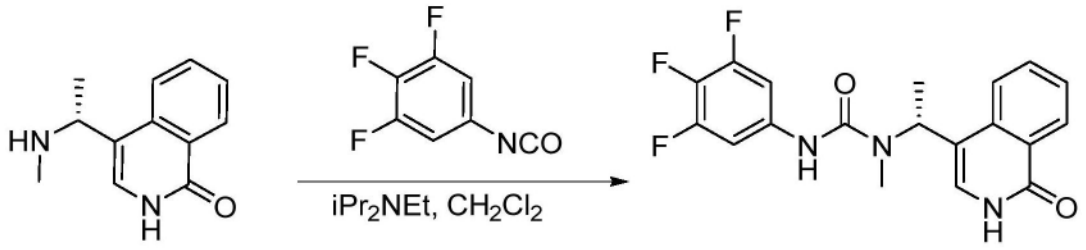
[2073] (R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物294)

[2074] 

(R)-VIIIf 293

[2075] 由对映异构体纯的(R)-4-[1-(甲氨基)乙基]-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)和4-氯苯基异氰酸酯以与上述相似的方式合成(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值400.1/402.1[M+H]$^+$,RT=3.91min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ11.24(s,1H),8.51-8.43(m,1H),7.87(d,1H),7.68-7.78(m,1H),7.55(ddt,1H),7.39-7.47(m,2H),7.40-7.32(m,2H),7.21(d,1H),6.33(s,1H),6.13(q,1H),2.66(s,3H),1.52(d,3H)。

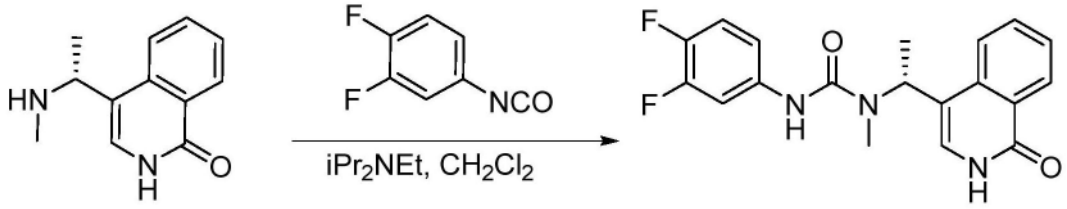
[2076] (R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲(化合物91)

[2077] 

(R)-VIIIf 91

[2078] 由对映纯的(R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)和3,4,5-三氟苯基异氰酸酯以与上述类似的方式合成(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲(化合物91)。LCMS:m/z实测值376.2[M+H]$^+$,RT=5.00min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.42(d,1H),8.62(s,1H),8.24(m,1H),7.74(m,1H),7.63-7.70(m,1H),7.45-7.60(m,3H),7.16(d,1H),5.83(m,1H),2.58(s,3H),1.43(d,3H)。

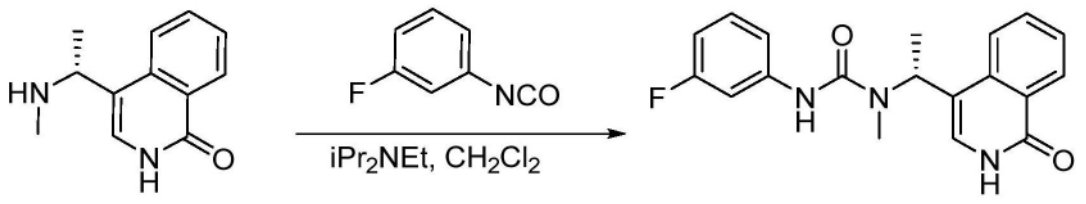
[2079] (R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物92)

[2080] 

(R)-VIIIf 92

[2081] 由对映纯的(R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)和3,4-二氟苯基异氰酸酯以与上述类似的方式合成(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物92)。LCMS:m/z实测值358.2[M+H]$^+$,RT=4.73min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.73(s,1H),8.47(m,1H),7.86(d,1H),7.74(m,1H),7.511-7.62(m,2H),7.24(d,1H),7.09(m,1H),6.95-7.04(m,1H),6.37(s,1H),6.12(m,1H),2.66(s,3H),1.54(d,3H)。

[2082] (R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物93)

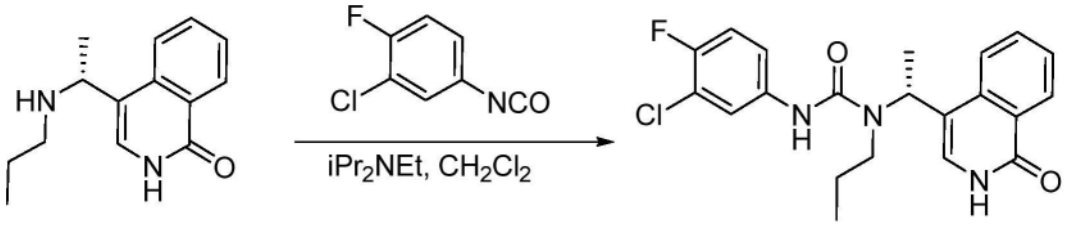
[2083] 

(R)-VIIIf 93

[2084] 由对映纯的(R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)

和3-氟苯基异氰酸酯以与上述类似的方式合成(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物93)。LCMS:m/z实测值340.2[M+H]$^+$,RT=4.40min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.61(s,1H),8.47(m,1H),7.88(m,1H),7.69-7.79(m,1H),7.55(m,1H),7.46(m,1H),7.20-7.30(m,2H),7.07(m,1H),6.77(m,1H),6.43(s,1H),6.14(m,1H),2.66(s,3H),1.54(d,3H)。

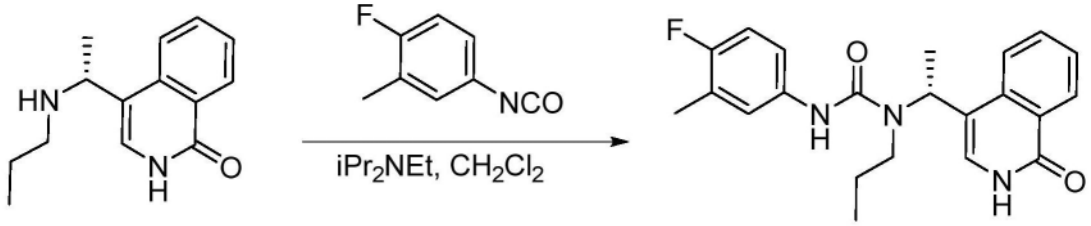
[2085] (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲(化合物35)

[2086] 

(R)-VIIIj 35

[2087] 由对映纯的(R)-4-(1-(丙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮((R)-VIIIj,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和1-碘代丙烷)和2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯以与上述类似的方式合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲(化合物35)。LCMS:m/z实测值402.1/404.1[M+H]$^+$,RT=4.63min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.65(s,1H),8.48(ddd,1H),7.84(dt,1H),7.75(ddd,1H),7.64(dd,1H),7.56(ddd,1H),7.18-7.31(m,2H),7.09(t,1H),6.25(s,1H),6.13(q,1H),2.95-3.06(m,1H),2.87-2.98(m,1H),1.55(d,3H),1.22-1.43(m,1H),1.01(m,1H),0.70(t,3H)。

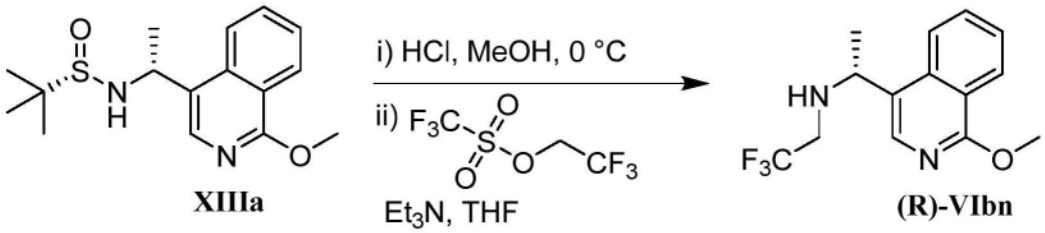
[2088] (R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲(化合物43)

[2089] 

(R)-VIIIj 43

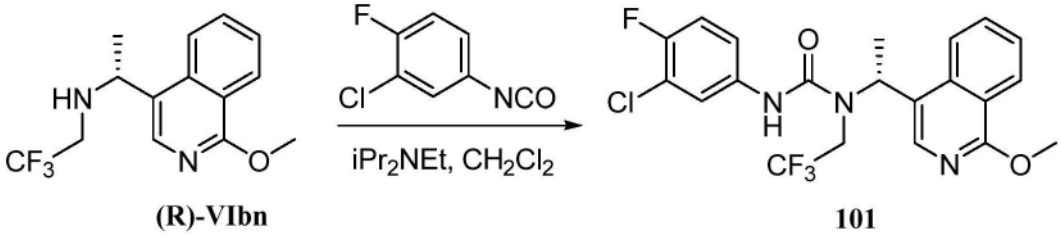
[2090] 由对映纯的(R)-4-(1-(丙氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮((R)-VIIIj,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和1-碘代丙烷)和4-氟-3-甲基苯基异氰酸酯以与上述类似的方式合成(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲(化合物43)。LCMS:m/z实测值382.3[M+H]$^+$,RT=4.41min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.43(s,1H),8.47(m,1H),7.87(d,1H),7.74(m,1H),7.55(m,1H),7.22-7.36(m,2H),7.09-7.18(m,1H),6.96(t,1H),6.1-6.21(m,2H),2.96(m,2H),2.28(d,3H),1.56(d,3H),1.35(m,1H),1.01(m,1H),0.70(t,3H)。

[2091] (R)-2,2,2-三氟-N-[1-(1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]乙胺(VIbn)

[2092] 

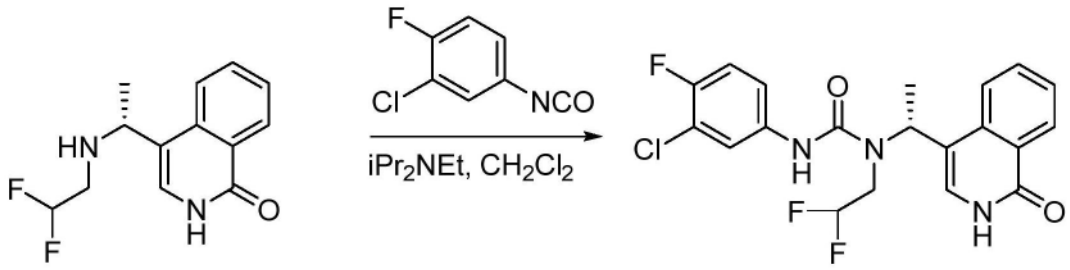
[2093] 在0℃下向0.24g(0.78mmol,1.0eq.)(S)-N-[(R)-1-(1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)在10mL无水甲醇中的溶液加入2.74mL(2.74mmol,3.5eq.)1M的HCl的甲醇溶液。使混合物升温至室温,并搅拌30min。加入另外一份2.0mL(2.0mmol,2.6eq.)1M的HCl的甲醇溶液,并再继续搅拌1小时。然后将混合物用20mL饱和碳酸氢钠溶液稀释,并用3×25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用20mL水、20mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.18g 1-(1-甲氧基-4-异喹啉基)乙胺。将产物重新溶解在7mL无水THF中,并加入0.25mL(1.78mmol,2.3eq.)三乙胺,随后加入0.16mL(1.11mmol,1.4eq.)2,2,2-三氟乙基三氟甲基磺酸酯,并将混合物在室温下搅拌16小时。加入另外一份0.1mL(0.72mmol,0.9eq.)2,2,2-三氟乙基三氟甲基磺酸酯,并再继续搅拌16小时。然后将混合物用25mL乙酸乙酯稀释,用8mL水、8mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用10-30%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.15g(0.53mmol,68%)(R)-2,2,2-三氟-N-[1-(1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]乙胺((R)-VIbn)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(m,1H),8.14-8.22(m,1H),8.07(d,1H),7.70(m,1H),7.55(m,1H),4.53(q,1H),4.13(s,3H),3.14(m,2H),1.55(d,3H)。

[2094] (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲(化合物101)

[2095] 

[2096] 由(R)-2,2,2-三氟-N-[1-(1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]乙胺((R)-VIbn,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯以与上述相似的方式合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲(化合物101)。LCMS:m/z实测值456.2/458.3$[M+H]^+$,RT=7.22min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(m,1H),8.07-8.13(m,1H),7.81(m,1H),7.74(m,1H),7.55-7.64(m,2H),7.17(m,1H),7.10(t,1H),6.56(s,1H),6.18(q,1H),4.16(s,3H),3.73-3.89(m,1H),3.54(m,1H),1.76(d,3H)。

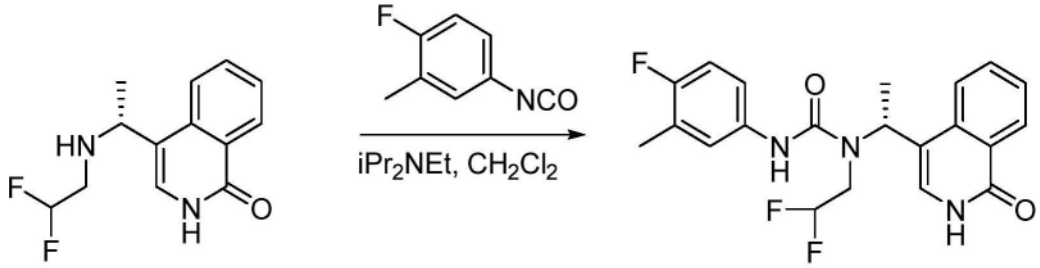
[2097] (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物96)

[2098] 

(R)-VIIIk 96

[2099] 由对映纯的(R)-4-(1-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIk))(源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和2,2-二氟乙基三氟甲基磺酸酯)和3-氯-4-氟苯基异氰酸酯以与上述类似的方式合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物96)。LCMS:m/z实测值424.1/426.2[M+H]$^+$,RT=5.84min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.54(s,1H),8.50(m,1H),7.78(m,1H),7.70(d,1H),7.56-7.65(m,2H),7.29(d,1H),7.18(m,1H),7.10(t,1H),6.82(d,1H),6.07(d,1H),4.87-5.15(m,1H),3.38-3.57(m,2H),1.61(m,2H)。

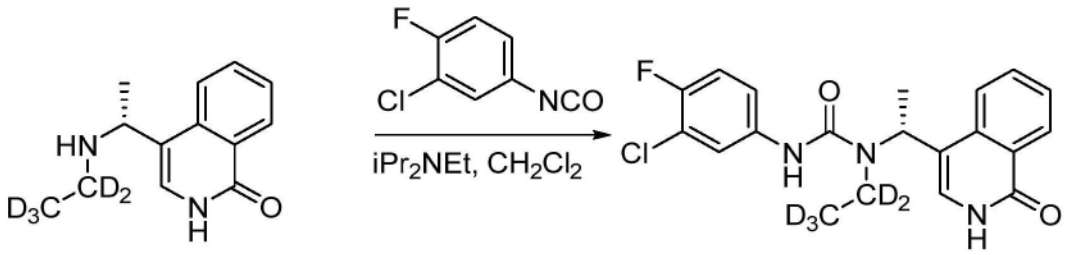
[2100] (R)-3-(3-甲基-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物97)

[2101] 

(R)-VIIIk 97

[2102] 由(R)-4-(1-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIk,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和2,2-二氟乙基三氟甲基磺酸酯)和3-甲基-4-氟苯基异氰酸酯以类似的方式合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物97)。LCMS:m/z实测值404.2[M+H]$^+$,RT=5.52min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.61(s,1H),8.46-8.53(m,1H),7.69-7.82(m,2H),7.60(m,1H),7.21-7.32(m,2H),7.12(m,1H),6.97(t,1H),6.73(t,1H),6.07(q,1H),4.89-5.17(m,1H),3.37-3.58(m,2H),2.28(d,3H),1.60(d,3H)。

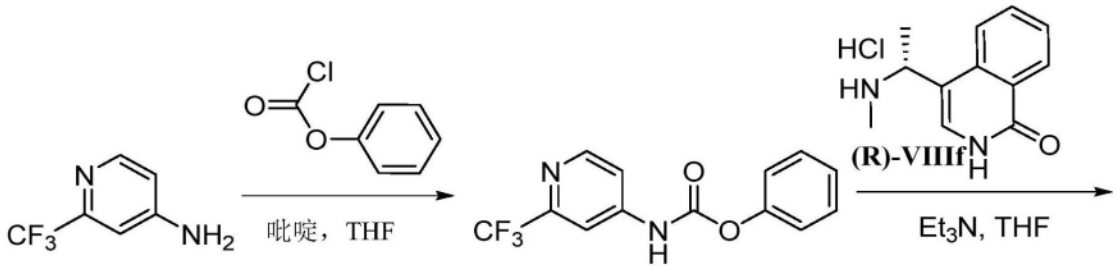
[2103] (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d_5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物99)

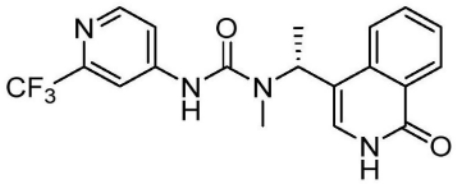
[2104] 

(R)-VIIIm 99

[2105] 由对映纯的(R)-4-(1-((乙基-d_5)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIm,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和1-溴-1,1,2,2,2-五氘-乙烷)和3-氯-4-氟苯基异氰酸酯以与上述类似的方式合成(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d_5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物99)。LCMS:m/z实测值393.2/395.2$[M+H]^+$,RT=6.01min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.24(s,1H),8.47(m,1H),7.85(d,1H),7.70-7.80(m,1H),7.66(m,1H),7.51-7.60(m,1H),7.19-.29(m,2H),7.09(t,1H),6.25(s,1H),6.13(m,1H),1.52(d,3H)。

[2106] (R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲(化合物95)

[2107] 



95

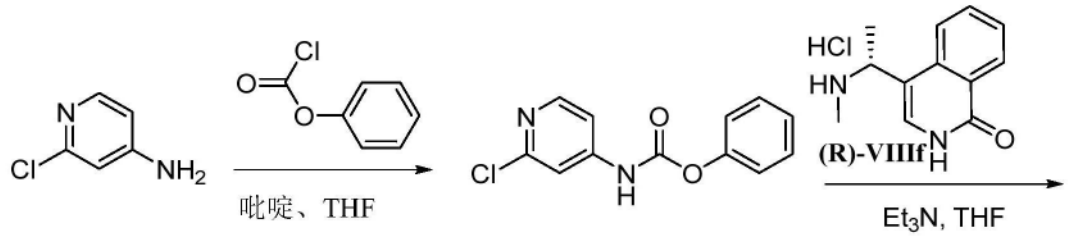
[2108] 在0℃下在氮气气氛中向0.83g(5.12mmol,1.0eq.)2-(三氟甲基)吡啶-4-胺在10mL无水THF中的溶液加入1.66mL(20.48mmol,4.0eq.)吡啶,随后缓慢加入0.71mL(5.63mmol,1.1eq.)氯甲酸苯酯。使混合物升温至室温,并搅拌1小时。然后将混合物用25mL水稀释,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用10mL水和10mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(40g SiO_2,用10-70%的乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化残余物,以提供1.41g(4.0mmol,97%)((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸苯酯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.63(d,1H),7.85(d,1H),7.58(dd,1H),7.38-7.48(m,2H),7.25-7.35(m,1H),7.15-7.30(m,2H)。

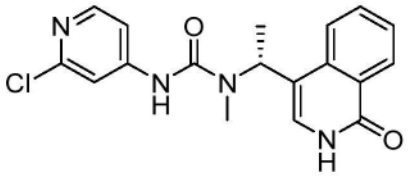
[2109] 向53mg(0.22mmol,1.1eq.)(R)-4-[1-(甲氨基)乙基]-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa)和甲基碘)在2mL无水THF中的混合物加入77μL(0.56mmol,2.8eq.)三乙胺,随后加

入56mg(0.2mmol,1.0eq.)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸苯酯,并将混合物在室温下搅拌60小时。将反应混合物直接上样到预处理的12g硅胶柱上,并通过快速色谱法(SiO_2,用1-8%的甲醇/二氯甲烷洗脱)分离产物,以提供58mg(0.13mmol,67%)(R)-(1-甲基-1-[1-(1-氧-2H-异喹啉-4-基)乙基]-3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]脲(化合物95,对映异构体II)。LCMS:m/z实测值391.1[M+H]$^+$,RT=4.66min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.47(d,1H),8.37(m,1H),8.11(d,1H),7.70-7.83(m,3H),7.55(m,1H),7.28(d,1H),6.00(m,1H),2.70(s,3H),1.58(d,3H)。

[2110] (R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物94)

[2111]



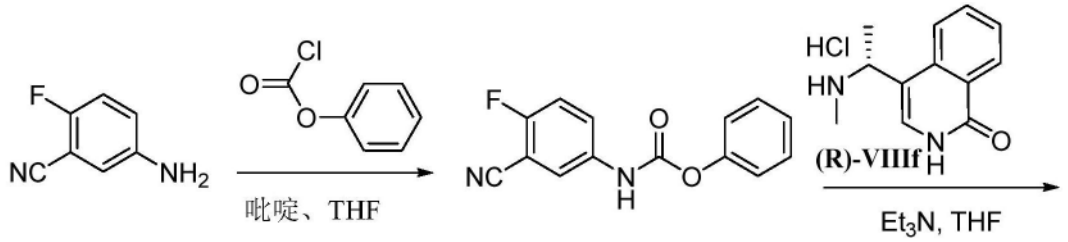


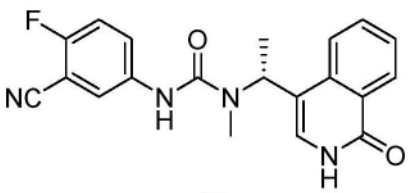
94

[2112] 由(R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa))和甲基碘以及2-氯吡啶-4-胺以与上述类似的方式合成(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物94)。LCMS:m/z实测值357.1/359.1[M+H]$^+$,RT=4.03min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.43(d,1H),8.95(s,1H),8.24(m,1H),8.16(d,1H),7.69-7.80(m,2H),7.60-7.67(m,1H),7.46-7.58(m,2H),7.14-7.21(m,1H),5.83(m,1H),2.61(s,3H),1.45(d,3H)。

[2113] (R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物98)

[2114]

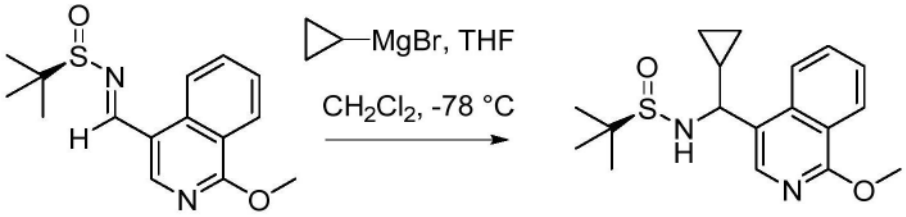




98

[2115] 由(R)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐((R)-VIIIf,源自(S)-N-((R)-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIa))和甲基碘以及5-氨基-2-氟代苄腈以与上述类似的方式合成(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物98)。LCMS:m/z实测值365.2[M+H]$^+$,RT=4.95min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.43(s,1H),8.47(m,1H),7.80-7.88(m,2H),7.74(m,1H),7.64(m,1H),7.56(m,1H),7.24(d,1H),7.17(m,1H),6.47(s,1H),6.12(m,1H),2.68(s,3H),1.58(d,3H)。

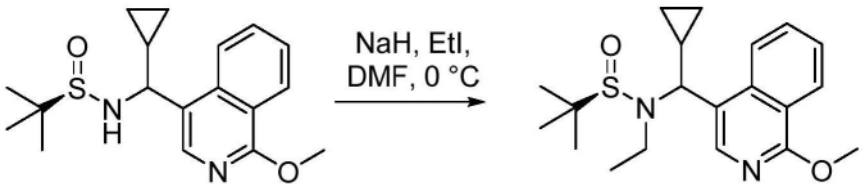
[2116] (R)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIc)

[2117] 

XIIb XIIIc

[2118] 在-78℃下在氮气气氛中向0.5g(5.17mmol,1.0e)(R)-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIb,源自Va和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)在10mL二氯甲烷中的溶液加入35mL(17.2mmol,10.0eq.)0.5M的环丙基溴化镁的THF溶液,并将混合物在-78℃下搅拌1小时。将反应物用10mL饱和氯化铵溶液淬灭,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(中性氧化铝,用0-20%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.3g(0.90mmol,53%)(R)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIc),为约20:1的非对映异构体的混合物。LCMS:m/z实测值333.5[M+H]$^+$。

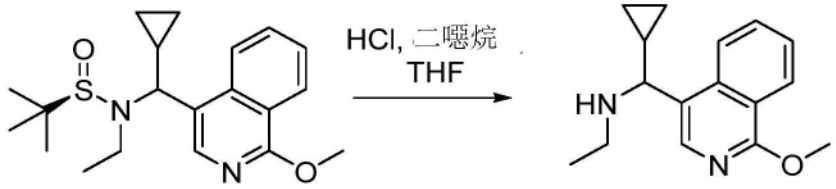
[2119] (R)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-N-乙基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVc)

[2120] 

XIIIc XIVc

[2121] 在0℃下在氮气气氛中向0.3g(3.01mmol,1.0eq.)(R)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIc)在10mL DMF中的悬浮液加入0.07g(1.84mmol,2.0eq.)60%的氢化钠在矿物油中的分散液。将混合物在0℃下搅拌15min,并加入0.2mL(1.84mmol,2.0eq.)乙基碘。然后将混合物升温至室温,并搅拌3小时。将反应物用10mL冰冷的水淬灭,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(中性氧化铝,用0-5%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.15g(0.42mmol,46%)(R)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-N-乙基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVc),为约1:10的非对映异构体的混合物。LCMS:m/z实测值361.5[M+H]$^+$。

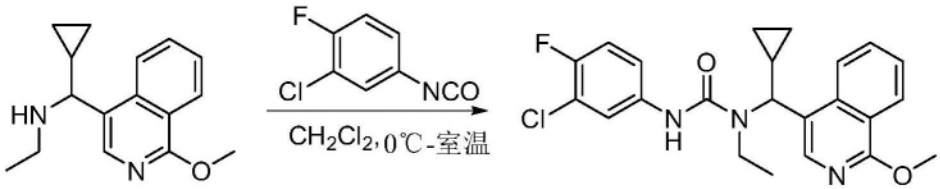
[2122] N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIbc)

[2123] 

XIVc VIbc

[2124] 在0℃下向0.25g(0.69mmol,1.0eq.)(R)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-N-乙基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVc)在10mL THF中的溶液加入0.5mL 4M的HCl在1,4-二噁烷中的溶液,并将混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物用5mL冰冷的水稀释,使用饱和碳酸氢钠溶液将pH调节至8-9,并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.15g(0.58mmol,84%)N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIbc)。LCMS:m/z实测值257.5$[M+H]^+$,RT=1.79min;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.40-8.42(m,1H),8.27-8.30(m,1H),8.01(s,1H),7.65-7.69(m,1H),7.50-7.55(m,1H),3.70(s,3H),3.39(d,1H),2.64-2.68(m,1H),2.51-2.56(m,1H),1.41-1.44(m,2H),1.07(t,3H),0.64-0.68(m,1H),0.32-0.39(m,2H),0.15-0.18(m,1H)。

[2125] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲-对映异构体I(化合物40)

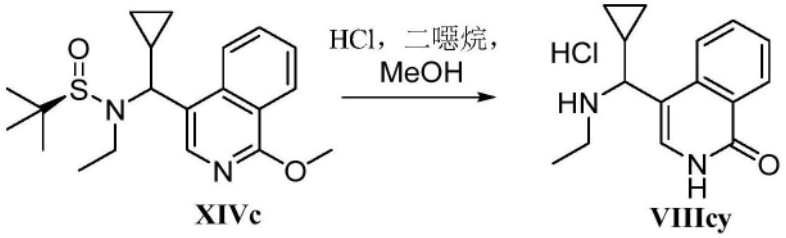
[2126] 

VIbc 40

[2127] 由非当量的(scalemic)N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIbc,~20:1的对映异构体的混合物,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲对映异构体I。手性分析SFC:92和4%,其中RT分别=3.12和4.23min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250mm)5μ,70%CO_2:[0.5%的二乙胺的甲醇溶液],流速:3.0mL/min。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速70g/min分离主要对映异构体。

[2128] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲-对映异构体I(化合物40)。LCMS:m/z实测值428.2/430.2$[M+H]^+$;RT=5.87min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.42(s,1H),8.35(bs,1H),8.21(d,1H),7.98(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.75-7.79(m,1H),7.58-7.63(m,1H),7.51-7.55(m,1H),7.29-7.34(m,1H),5.23(d,1H),4.09(s,3H),3.32-3.35(m,1H),3.19-3.23(m,1H),1.79-1.83(m,1H),0.59-0.72(m,6H),0.19-0.23(m,1H);手性分析SFC:RT=3.12min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250mm)5μ,70%CO_2:[0.5%的二乙胺的甲醇溶液],流速:3.0mL/min。

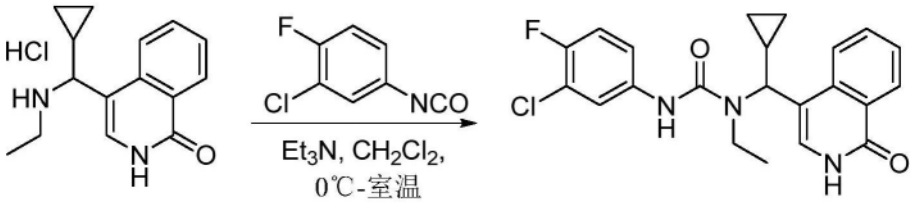
[2129] 4-(环丙基(乙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIcy)

[2130] 

XIVc VIIIcy

[2131] 向0.50g(1.39mmol,1.0eq.)(R)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-N-乙基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XVIc)在10mL甲醇中的溶液加入2mL 4M的HCl在1,4-二噁烷中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物与20mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.30g 4-(环丙基(乙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIcy)。LCMS:m/z实测值243.3$[M+H]^+$,RT=1.79min。

[2132] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲-对映异构体I(化合物46)

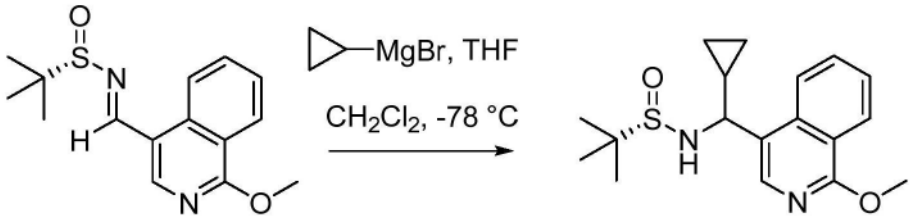
[2133] 

VIIIcy 46

[2134] 由非当量的4-(环丙基(乙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIcy,~20:1的对映异构体的混合物,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲对映异构体I。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速70g/min分离主要对映异构体。

[2135] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲-对映异构体I(化合物46)。LCMS:m/z实测值414.2/416.2$[M+H]^+$;RT=4.77min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.42(bs,1H),8.34(bs,1H),8.23(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.68-7.73(m,2H),7.44-7.56(m,3H),7.32(t,1H),4.97(d,1H),3.19-3.33(m,2H),1.61-1.66(m,1H),0.73(t,3H),0.52-0.69(m,3H),0.20-0.23(m,1H);手性分析SFC:RT=2.97min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250mm)5μ,60%CO_2/[0.5%的二乙胺的甲醇溶液],助溶剂,流速:3.0mL/min。

[2136] (S)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIId)

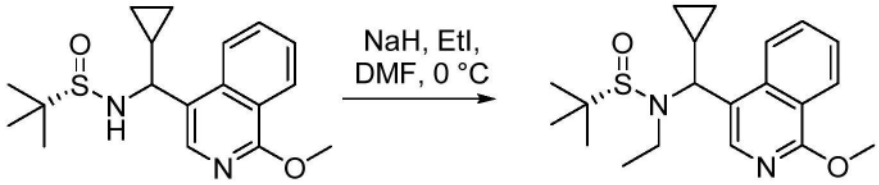
[2137] 

XIIa XIIId

[2138] 在-78℃下在氮气气氛中向1.5g(5.17mmol,1.0e)(S)-N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIa)在150mL二氯甲烷中的溶液加入104mL

(51.72mmol,10.0eq.)0.5M的环丙基溴化镁的THF溶液,并将混合物在-78℃下搅拌2小时。将反应物用50mL饱和氯化铵溶液淬灭,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(中性氧化铝,用0-20%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.0g(3.01mmol,58%)(S)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIId),为约1:10的非对映异构体的混合物。LCMS:m/z实测值333.5$[M+H]^+$。

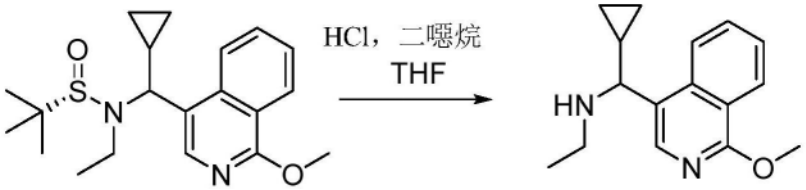
[2139] (S)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-N-乙基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVd)

[2140] 

XIIId XIVd

[2141] 在0℃下在氮气气氛中向1.0g(3.01mmol,1.0eq.)(S)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIIId)在10mL DMF中的悬浮液加入0.24g(6.02mmol,2.0eq.)60%的氢化钠在矿物油中的分散液。将混合物在0℃下搅拌15min,并加入0.7mL(6.02mmol,2.0eq.)乙基碘。然后将混合物升温至室温,并搅拌3小时。将反应物用30mL冰冷的水淬灭,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(中性氧化铝,用0-5%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.65g(1.80mmol,60%)(S)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-N-乙基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVd),为约1:10的非对映异构体的混合物。LCMS:m/z实测值361.5$[M+H]^+$。

[2142] N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIbc)

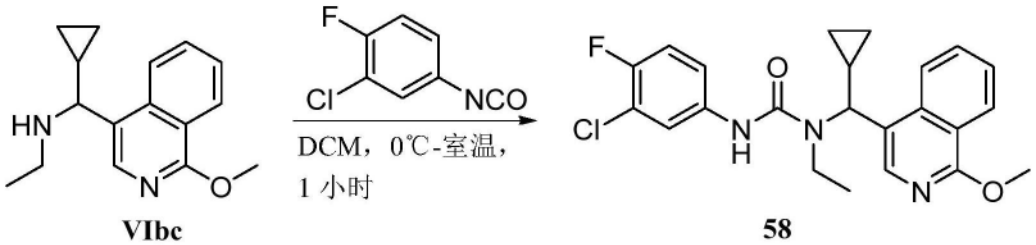
[2143] 

XIVd VIbc

[2144] 在0℃下向0.25g(0.69mmol,1.0eq.)(S)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-N-乙基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVd)在10mL THF中的溶液加入0.5mL 4M的HCl在1,4-二噁烷中的溶液,并将混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物用5mL冰冷的水稀释,并使用饱和碳酸氢钠溶液将pH调节至8-9,并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.15g(0.58mmol,84%)N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIbc)。LCMS:m/z实测值257.5$[M+H]^+$,RT=1.79min;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.40-8.42(m,1H),8.27-8.30(m,1H),8.01(s,1H),7.65-7.69(m,1H),7.50-7.55(m,1H),3.70(s,3H),3.39(d,1H),2.64-2.68(m,1H),2.51-2.56(m,1H),1.41-1.44(m,2H),1.07(t,3H),0.64-0.68(m,1H),0.32-0.39(m,2H),0.15-0.18(m,1H)。

[2145] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲-对映异

构体II(化合物58)

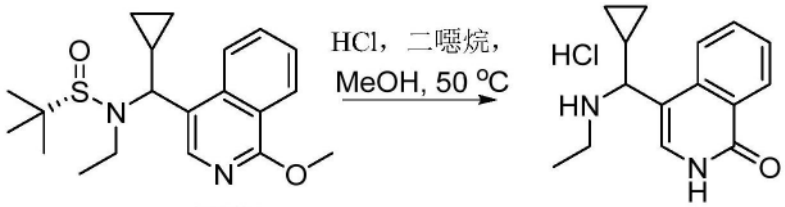
[2146] 

VIbc 58

[2147] 由非当量的N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)乙胺(VIbc,~1:10的对映异构体的混合物,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲对映异构体II。手性分析SFC:8和92%,其中RT分别=2.16和2.57min,[柱:Lux Cellulose-2(4.6×250)mm,5μ,70%CO_2/[0.5%的二乙胺的甲醇溶液],流速:3.0mL/min]。随后通过手性SFC,柱:LuxCellulose-2(250×30mm)5μ,80%CO2/MeOH,流速70g/min分离主要对映异构体。

[2148] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲-对映异构体II(化合物58)。LCMS:m/z实测值428.2/430.2$[M+H]^+$;RT=5.86min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.42(s,1H),8.35(bs,1H),8.21(d,1H),7.98(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.75-7.79(m,1H),7.58-7.63(m,1H),7.51-7.55(m,1H),7.29-7.34(m,1H),5.23(d,1H),4.09(s,3H),3.32-3.35(m,1H),3.19-3.23(m,1H),1.79-1.83(m,1H),0.59-0.72(m,6H),0.19-0.23(m,1H);手性分析SFC:RT=2.57min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250)mm,5μ,70%CO_2/[0.5%的二乙胺的甲醇溶液],70%的助溶剂,流速:3.0mL/min

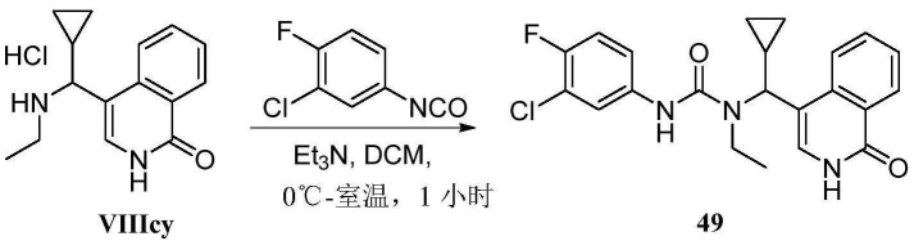
[2149] 4-(环丙基(乙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIcy)

[2150] 

XIVd VIIIcy

[2151] 向0.35g(0.97mmol,1.0eq.)(S)-N-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-N-乙基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVd)在10mL甲醇中的溶液加入0.5mL 4M的HCl在1,4-二噁烷中的溶液,并将混合物在50℃下加热2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物与20mL正戊烷一起研制,并在高真空下干燥,以提供0.25g(0.90mmol,92%)4-(环丙基(乙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIcy)。LCMS:m/z实测值243.3$[M+H]^+$,RT=1.79min。

[2152] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲对映异构体II(化合物49)

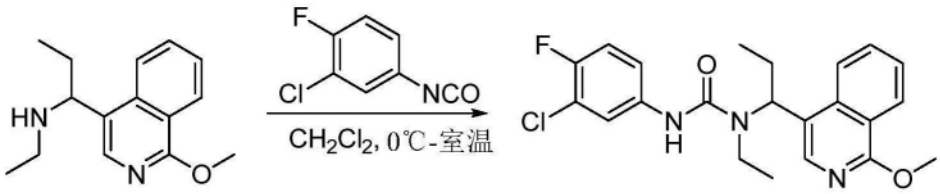
[2153] 

VIIIcy 49

[2154] 由非当量的4-(环丙基(乙氨基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIcy,~1:10的对映异构体的混合物,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲对映异构体II。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速70g/min分离主要对映异构体。

[2155] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲-对映异构体II(化合物49)。LCMS:m/z实测值414.2/416.2[M+H]$^+$;RT=5.10min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.42(bs,1H),8.34(bs,1H),8.23(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.68-7.73(m,2H),7.44-7.56(m,3H),7.32(t,1H),4.97(d,1H),3.19-3.33(m,2H),1.61-1.66(m,1H),0.73(t,3H),0.52-0.69(m,3H),0.20-0.23(m,1H);手性分析SFC:RT=2.69min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250mm)5μ,60%CO_2/[0.5%的二乙胺的甲醇溶液],流速:3.0mL/min。

[2156] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体II(化合物38)

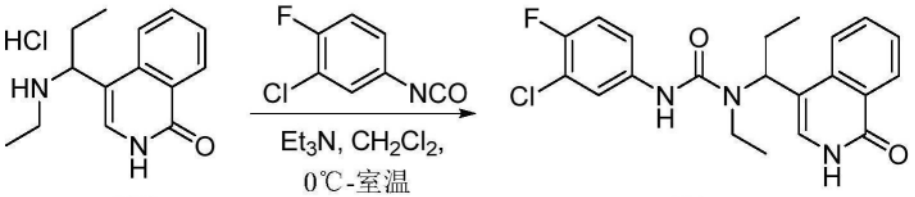
[2157] 

VIbd 38

[2158] 由非当量的N-乙基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙-1-胺(VIbd,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和乙基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体II。

[2159] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体II(化合物38)。LCMS:m/z实测值416.4/418.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.34(s,1H),8.22(d,1H),8.15(s,1H),8.13(s,1H),7.85-7.87(m,1H),7.78-7.82(t,1H),7.64(t,1H),7.51-7.54(m,1H),7.39-7.34(m 1H),5.96(t,1H),4.08(s,3H),3.25-3.27(m,1H),3.07-3.09(m,1H),2.07-2.13(m,2H),0.97(t,3H),0.52(t,3H)。

[2160] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体I(化合物39)

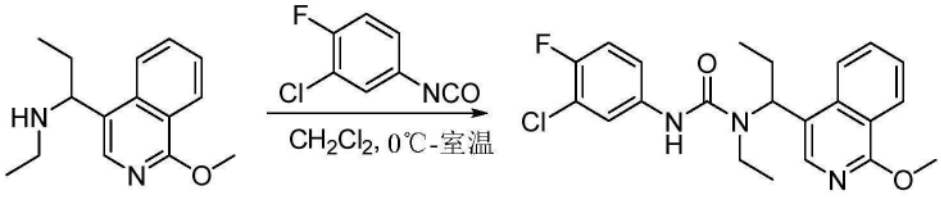
[2161] 

VIIIcz 39

[2162] 由非当量的N-乙基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙-1-胺盐酸盐(VIIIcz,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和乙基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体I。手性分析SFC:6和93%,其中RT分别=4.05和5.43min,[柱:Chiralcel OX-H(4.6×250)mm,5μ,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min]。随后通过手性SFC,柱:Chiralcel OX-H(250×30mm)5μ,85%CO_2/MeOH,流速70g/min分离主要对映异构体。

[2163] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体I(化合物39)。LCMS:m/z实测值402.4/404.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.33(bs,1H),8.23(d,1H),7.84-7.89(m,2H),7.73(t,1H),7.47-7.56(m,2H),7.32(t,1H),7.21(d,1H),5.66-5.72(m,1H),3.28-3.39(m,1H),3.06-3.12(m,1H),1.86-1.96(m,2H),0.93(t,3H),0.64(t,3H);手性分析SFC:RT=5.43min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[2164] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体I(化合物36)

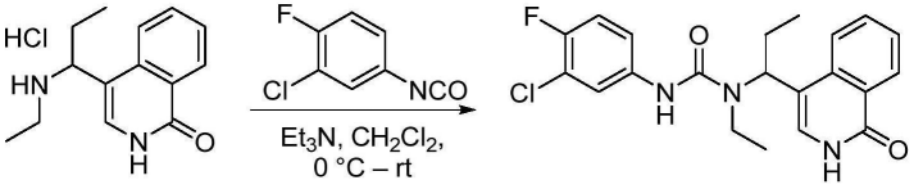
[2165] 

VIbd 36

[2166] 由非当量的N-乙基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙-1-胺(VIbd,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和乙基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体I。

[2167] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体I(化合物36)。LCMS:m/z实测值416.4/418.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.34(s,1H),8.22(d,1H),8.15(s,1H),8.13(s,1H),7.85-7.87(m,1H),7.78-7.82(t,1H),7.64(t,1H),7.51-7.54(m,1H),7.39-7.34(m 1H),5.96(t,1H),4.08(s,3H),3.25-3.27(m,1H),3.07-3.09(m,1H),2.07-2.13(m,2H),0.97(t,3H),0.52(t,3H)。

[2168] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体II(化合物37)

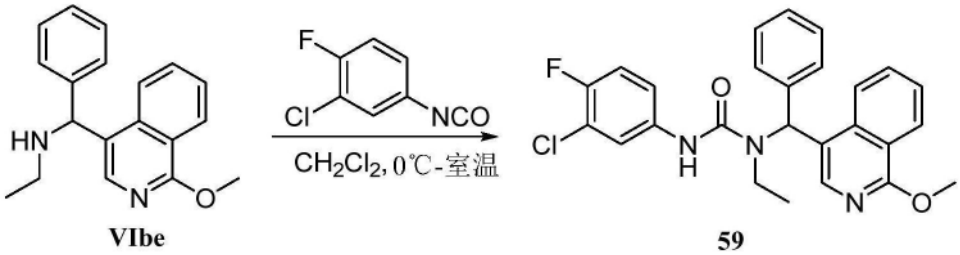
[2169] 

VIIIcz 37

[2170] 由非当量的N-乙基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙-1-胺盐酸盐(VIIIcz,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和乙基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲对映异构体II。随后通过手性SFC,柱:Chiralcel OX-H(250×30mm)5μ,85%CO_2/MeOH,流速70g/min分离主要对映异构体。

[2171] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲-对映异构体II(化合物37)。LCMS:m/z实测值402.4/404.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.40(bd,1H),8.33(bs,1H),8.23(d,1H),7.84-7.89(m,2H),7.73(t,1H),7.47-7.56(m,2H),7.32(t,1H),7.21(d,1H),5.66-5.72(m,1H),3.28-3.39(m,1H),3.06-3.12(m,1H),1.86-1.96(m,2H),0.93(t,3H),0.64(t,3H);手性分析SFC:RT=4.05min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[2172] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体I(化合物59)

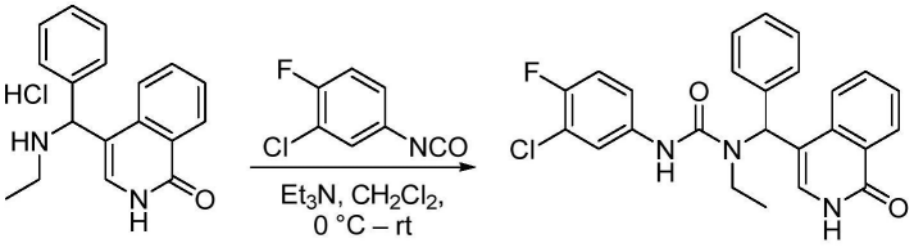
[2173] 

VIbe 59

[2174] 由N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)乙胺(VIbe,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和苯基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体I。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak AD-H(250×30mm)5μ,85%CO_2/MeOH,流速70g/min分离主要对映异构体。

[2175] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体I(化合物59)。LCMS:m/z实测值464.2/466.2[M+H]$^+$,RT=6.63min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.62(s,1H),8.26(d,1H),7.93(d,1H),7.81-7.85(m,2H),7.64-7.69(m,1H),7.56(s,1H),7.50-7.54(m,1H),7.38-7.42(m,2H),7.28-7.34(m,3H),7.23-7.25(m,2H),4.06(s,3H),3.60-3.64(m,1H),3.40-3.47(m,1H),0.37(t,3H);手性分析SFC:RT=5.38min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm)5m,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[2176] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体I(化合物69)

[2177] 

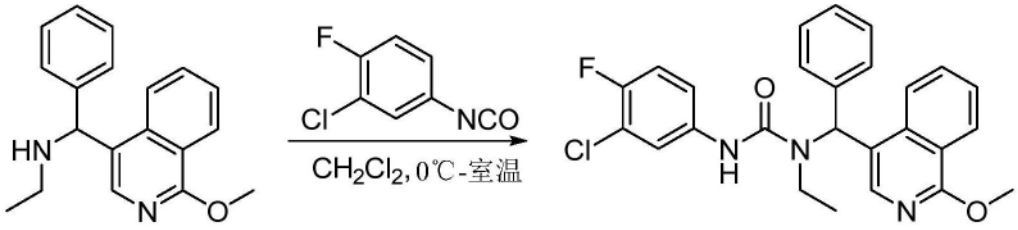
VIIIda 69

[2178] 由非当量的4-((乙氨基)(苯基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIda,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和苯基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体I。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速60g/min分离主要对映异构体。

[2179] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体I(化合物69)。LCMS:m/z实测值450.2/452.2[M+H]$^+$,RT=5.37min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.25(bd,1H)8.60(s,1H),8.27(d,1H),7.83-7.85(m,1H),7.76-7.78(m,1H),7.70-7.72(m,1H),7.50-7.56(m,2H),7.38-7.42(m,2H),7.27-7.34(m,4H),7.07(s,1H),6.53(d,1H),3.60-3.68(m,1H),3.35-3.41(m,1H),0.48(t,3H);手性分析SFC:RT=6.76min,柱:Chiralpak IG(4.6×250mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[2180] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异

构体II(化合物60)

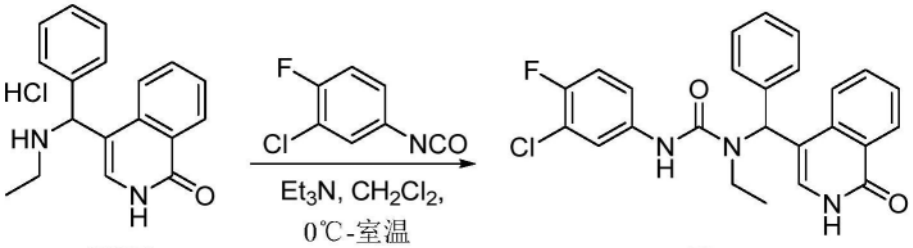
[2181] 

VIbe 60

[2182] 由N-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)乙胺(VIbe,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和苯基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体II。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak AD-H(250×30mm)5μ,85%CO_2/MeOH,流速70g/min分离主要对映异构体。

[2183] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体II(化合物60)。LCMS:m/z实测值464.2/466.2[M+H]$^+$,RT=6.63min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.62(s,1H),8.26(d,1H),7.93(d,1H),7.81-7.85(m,2H),7.64-7.69(m,1H),7.56(s,1H),7.50-7.54(m,1H),7.38-7.42(m,2H),7.28-7.34(m,3H),7.23-7.25(m,2H),4.06(s,3H),3.60-3.64(m,1H),3.40-3.47(m,1H),0.37(t,3H);手性分析SFC:RT=6.97min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm)5m,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[2184] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体II(化合物70)

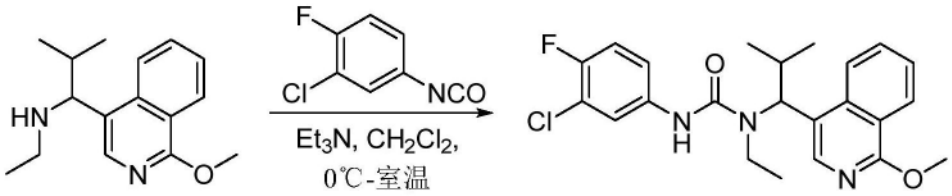
[2185] 

VIIIda 70

[2186] 由非当量的4-((乙氨基)(苯基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIda,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和苯基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体II。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速60g/min分离主要对映异构体。

[2187] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲-对映异构体II(化合物70)。LCMS:m/z实测值450.2/452.2[M+H]$^+$,RT=5.37min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.25(bd,1H)8.60(s,1H),8.27(d,1H),7.83-7.85(m,1H),7.76-7.78(m,1H),7.70-7.72(m,1H),7.50-7.56(m,2H),7.38-7.42(m,2H),7.27-7.34(m,4H),7.07(s,1H),6.53(d,1H),3.60-3.68(m,1H),3.35-3.41(m,1H),0.48(t,3H);手性分析SFC:RT=11.55min,柱:Chiralpak IG(4.6×250mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[2188] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲(化合物44&45)

[2189] 

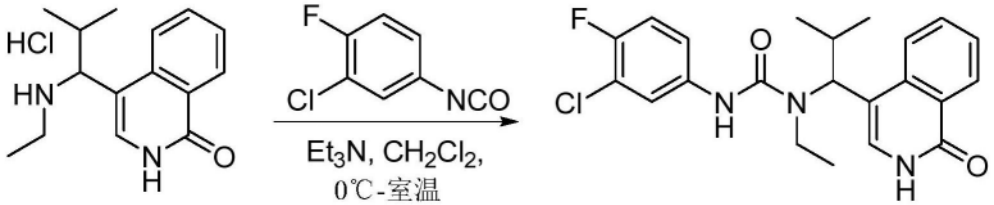
VIbf 44, 45

[2190] 由非当量的N-乙基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙-1-胺盐酸盐(VIbf,~7:3的对映异构体的混合物,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和异丙基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲。手性分析SFC:71%和29%,其中RT分别=2.87和4.76min,[柱:Chiralpak IC(4.6×250)mm,5μ,80%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min]。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[2191] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲-对映异构体I(化合物44)。LCMS:m/z实测值430.3/432.3$[M+H]^+$;RT=6.06min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.28-8.33(m,2H),8.20-8.23(m,2H),7.78-7.84(m,2H),7.59-7.64(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.28-7.34(m,1H),5.72(d,1H),4.09(s,3H),3.47-3.37(m,1H),3.08-3.17(m,1H),2.69-2.77(m,1H),1.02(d,3H),0.91(d,3H),0.38(t,3H);手性分析SFC:RT=2.81min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250)mm,5μ,助溶剂为0.5%的二乙胺的甲醇溶液,80%的助溶剂,流速:3.0mL/min。

[2192] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲-对映异构体II(化合物45)。LCMS:m/z实测值430.3/432.3$[M+H]^+$;RT=6.07min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.28-8.33(m,2H),8.20-8.23(m,2H),7.78-7.84(m,2H),7.59-7.64(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.28-7.34(m,1H),5.72(d,1H),4.09(s,3H),3.47-3.37(m,1H),3.08-3.17(m,1H),2.69-2.77(m,1H),1.02(d,3H),0.91(d,3H),0.38(t,3H);手性分析SFC:RT=3.24min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250)mm,5μ,助溶剂为0.5%的二乙胺的甲醇溶液,80%的助溶剂,流速:3.0mL/min

[2193] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲(化合物54&55)

[2194] 

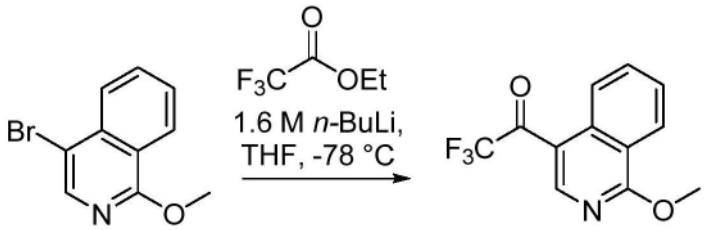
VIIIdb 54, 55

[2195] 由非当量的4-(1-(乙氨基)-2-甲基丙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIdb,~7:3的对映异构体的混合物,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和异丙基溴化镁)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲。手性分析SFC:72%和26%,其中RT分别=4.23和6.17min,[柱:Lux Cellulose-2(4.6×250)mm,5μ,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min]。随后通过手性SFC,柱:Lux Cellulose-2(250×30mm)5μ,75%CO_2/MeOH,流速70g/min分离对映异构体。

[2196] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体I(化合物54)。LCMS:m/z实测值416.2/418.2[M+H]$^+$;RT=4.60min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.42(bd,1H),8.27(bs,1H),8.24(d,1H),8.05(d,1H),7.81-7.83(m,1H),7.70-7.75(m,1H),7.46-7.53(m,2H),7.28-7.35(m,2H),5.44(d,1H),3.38-3.44(m,1H),3.07-3.14(m,1H),2.53-2.56(m,1H),0.96(d,3H),0.92(d,3H),0.55(t,3H);手性分析SFC:RT=4.29min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250mm),5μ,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[2197] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲-对映异构体II(化合物55)。LCMS:m/z实测值416.2/418.2[M+H]$^+$;RT=4.61min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.42(bd,1H),8.27(bs,1H),8.24(d,1H),8.05(d,1H),7.81-7.83(m,1H),7.70-7.75(m,1H),7.46-7.53(m,2H),7.28-7.35(m,2H),5.44(d,1H),3.38-3.44(m,1H),3.07-3.14(m,1H),2.53-2.56(m,1H),0.96(d,3H),0.92(d,3H),0.55(t,3H);手性分析SFC:RT=6.27min,柱:Lux Cellulose-2(4.6×250mm),5μ,70%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[2198] 2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vw)

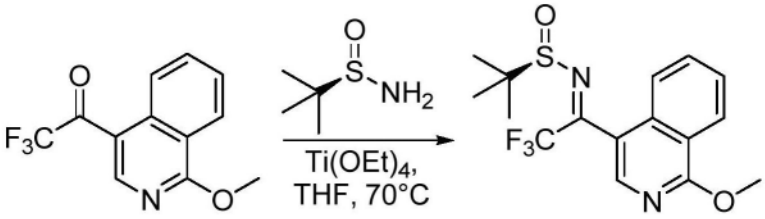
[2199] 

IVa Vw

[2200] 在-78℃下在氮气气氛中向1.0g(4.20mmol,1.0eq.)4-溴-1-甲氧基异喹啉(IVa)在40mL无水THF中的搅拌溶液加入3.9mL(6.30mmol,1.5eq.)1.6M的正丁基锂的已烷溶液。将混合物在-78℃下搅拌30min,并在1.6M的正丁基锂,加入0.72g(5.04mmol,1.2eq.)三氟乙酸乙酯。再继续搅拌1小时,并用饱和的30mL饱和氯化铵水溶液用淬灭反应物。使所得溶液升温至室温,用30mL水稀释,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(中性氧化铝,用5-10%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.6g(2.35mmol,56%)2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vw)。LCMS:m/z实测值256.4[M+H]$^+$,RT=2.76min;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.99-9.02(m,1H),8.87-8.89(m,1H),8.35-8.37(m,1H),7.85-7.89(m,1H),7.64-7.68(m,1H),4.26(s,3H)。

[2201] 上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

[2202] (R)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(XIIc)

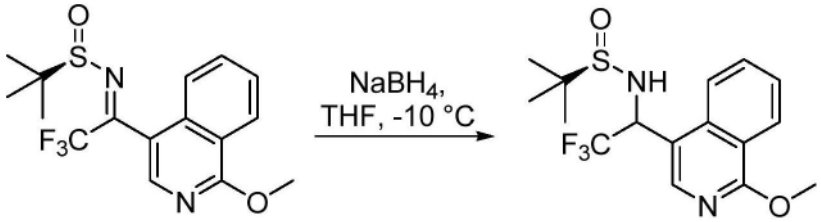
[2203] 

Vw XIIc

[2204] 向密封管中0.6g(2.35mmol,1.0eq.)2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-酮(Vw)在10mL THF中的溶液加入0.29g(2.39mmol,1.02eq.)(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,随后加入1.07g(4.70mmol,2.0eq.)四乙醇钛,并将混合物在70℃下搅拌15小时。使混合物冷却至室温,用稀释40mL冰冷的水,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.65g粗的(R)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(XIIc)。LCMS:m/z实测值359.4$[M+H]^+$,RT=2.76min。

[2205] 上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

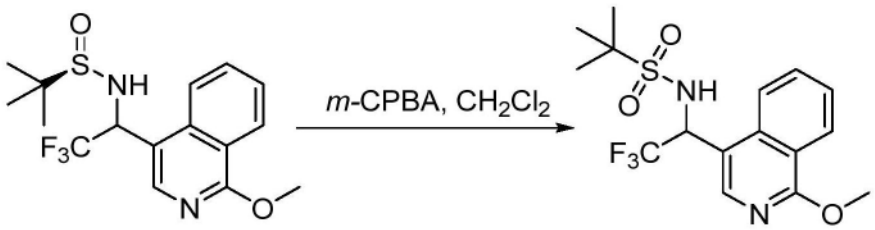
[2206] (R)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIe)

[2207] 

XIIc XIIIe

[2208] 在-10℃下向0.65g粗的(R)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(XIIc)在10mL THF中的溶液加入69mg(1.81mmol,1.0eq.)硼氢化钠,并将混合物搅拌2小时。然后将混合物用20mL冰冷的水稀释,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(中性氧化铝,用10-15%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.4g(1.11mmol,47%来自Vw)(R)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIe,为~20:1的非对映异构体的混合物)。LCMS:m/z实测值361.5$[M+H]^+$,RT=2.43min;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.34(d,1H),8.21(s,1H),8.01-7.98(m,1H),7.77-7.72(m,1H),7.61-7.57(m,1H),5.49(br s,1H),4.16(s,3H),3.96-3.95(m,1H),1.23(s,9H)。上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

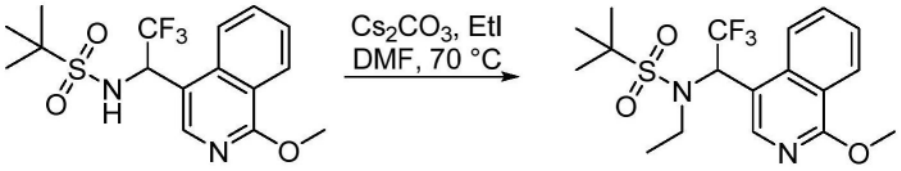
[2209] 2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺酰胺(VIbg)

[2210] 

XIIIe VIbg

[2211] 在0℃下向1.3g(3.61mmol,1.0eq.)(R)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIe)在10mL二氯甲烷中的溶液加入1.8g(7.22mmol,2.0eq.)70%m-CPBA。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。然后将混合物用25mL水稀释,并用3×40mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.2g(3.19mmol,88%)2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺酰胺(VIbg)。LCMS:m/z实测值377.5$[M+H]^+$,RT=2.52min。

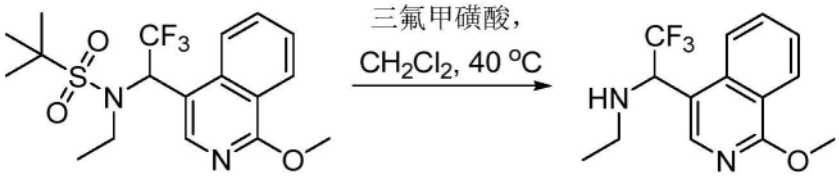
[2212] N-乙基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺酰胺(VIIj)

[2213] 

VIbg VIIj

[2214] 在氮气气氛中向1.2g(3.19mmol,1.0eq.)2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺酰胺(VIbg,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)在10mL DMF中的溶液加入3.16g(9.69mmol,3.0eq.)碳酸铯,随后加入2.49g(15.47mmol,5.0eq.)乙基碘,并将混合物在70℃下加热8小时。使混合物冷却至室温,用50mL冰冷的水淬灭,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过色谱法(中性氧化铝,用0-10%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.2g(2.97mmol,93%)N-乙基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺酰胺(VIIj)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.31-8.34(m,2H),8.17-8.21(m,1H),7.80-7.85(m,1H),7.60-7.64(m,1H),6.48-6.52(m,1H),4.17(s,3H),3.42-3.50(m,1H),2.72-2.83(m,1H),1.48(bs,9H),1.02-1.13(m,3H)。

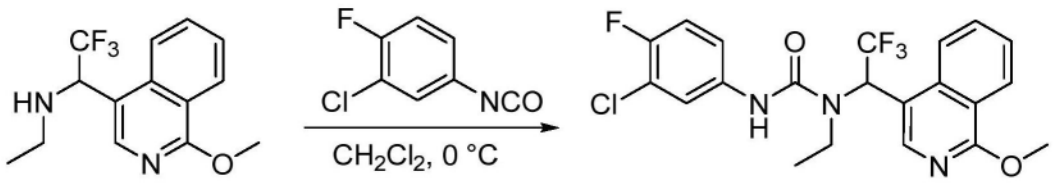
[2215] N-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIbh)

[2216] 

VIIj VIbh

[2217] 向1.2g(2.97mmol,1.0eq.)N-乙基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺酰胺(VIIj,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)在10mL二氯甲烷中的溶液加入2.22g(14.85mmol,5.0eq.)三氟甲磺酸,并将混合物在40℃下加热6小时。将混合物冷却至室温,用5mL饱和碳酸氢钠溶液缓慢稀释,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.8g(2.81mmol,94%)N-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIbh)。LCMS:m/z实测值285.4$[M+H]^+$,RT=2.28min。

[2218] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I

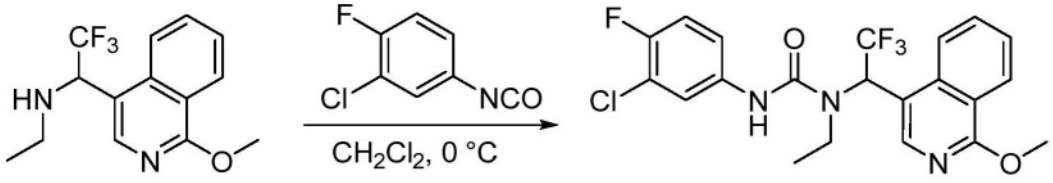
[2219] 

VIbh

[2220] 在0℃下向0.8g(2.81mmol,1.0eq.)N-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIbh,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)在10mL二氯甲烷中的溶液加入0.48g(2.81mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物搅拌2小时。然后将混合物用10mL水稀释,并用2×30mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过柱色谱法(SiO_2,用5-10%的乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供350mg(0.77mmol,27%)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值456.1$[M+H]^+$,RT=2.61min;手性分析SFC:94%和3%,RT分别=6.71min,并11.52min,柱:(R,R)Whelk-01(4.6×250mm)5μ,80%CO_2/iPrOH,流速:3.0mL/min。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速100g/min分离主要对映异构体。

[2221] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I。LCMS:m/z实测值456.1/458.1$[M+H]^+$,RT=6.74min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.75(bs,1H),8.30(d,1H),8.26(s,1H),7.99(d,1H),7.90-7.93(m,1H),7.83-7.86(m,1H),7.70-7.74(m,1H),7.53-7.57(m,1H),7.35-7.40(m,1H),6.89-6.96(m,1H),4.13(s,3H),3.57-3.63(m,1H),3.25-3.28(m,1H),0.46(t,3H);手性分析SFC:RT=6.86min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×250mm)5μ,80%CO_2/^{i}PrOH,流速:3.0mL/min。

[2222] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物75)

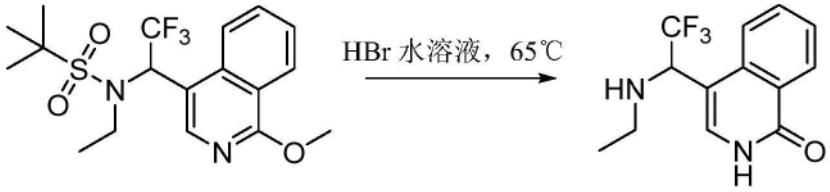
[2223] 

VIbh 75

[2224] 由N-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIbh,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(250×30mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速100g/min分离主要对映异构体。

[2225] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物75)。LCMS:m/z实测值456.1/458.1$[M+H]^+$,RT=6.74min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.75(bs,1H),8.30(d,1H),8.26(s,1H),7.99(d,1H),7.90-7.93(m,1H),7.83-7.86(m,1H),7.70-7.74(m,1H),7.53-7.57(m,1H),7.35-7.40(m,1H),6.89-6.96(m,1H),4.13(s,3H),3.57-3.63(m,1H),3.25-3.28(m,1H),0.46(t,3H);手性分析SFC:RT=11.29min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×250mm)5μ,80%CO_2/^{i}PrOH,流速:3.0mL/min。

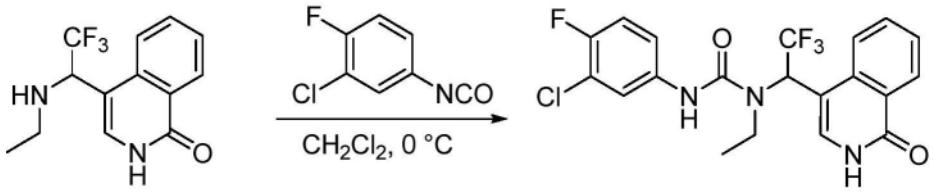
[2226] 4-(1-(乙氨基)-2,2,2-三氟乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIdc)

[2227] 

VIIj VIIIdc

[2228] 将0.8g(1.98mmol,1.0eq.)N-乙基-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)丙烷-2-磺酰胺(VIIIdc,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)在4.8mL 47％的HBr水溶液中的溶液在65℃下加热6小时。使混合物冷却至室温,用25mL饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH>8,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.4g(2.81mmol,94％)4-(1-(乙氨基)-2,2,2-三氟乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIdc)。LCMS:m/z实测值271.4$[M+H]^+$,RT＝1.72min。

[2229] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物74)

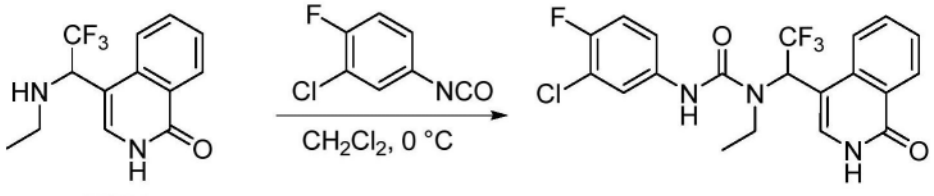
[2230] 

VIIIdc 74

[2231] 由N-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIIIdc,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I。LCMS:m/z实测值442.34$[M+H]^+$,RT＝2.47min;手性分析SFC:95％和4％,RT分别＝3.41min和4.45min,柱:Chiralcel OX-H(4.6×250mm)5μ,80％CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。随后通过手性SFC,柱:Chiralcel OX-H(250×30mm)5μ,90％CO_2/MeOH,流速90g/min分离主要对映异构体。

[2232] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物74)-LCMS:m/z实测值442.2/444.1$[M+H]^+$,RT＝5.62min;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(bs,1H),8.74(bs,1H),8.29(d,1H),7.80-7.85(m,2H),7.71(d,1H),7.52-7.59(m,2H),7.37(t,1H),7.31(s,1H),6.64-6.69(m,1H),3.56-3.63(m,1H),3.28-3.36(m,1H),0.63(t,3H);手性分析SFC:RT＝3.45min,柱:Chiralcel OX-H(4.6×250mm)5μ,80％CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

[2233] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物76)

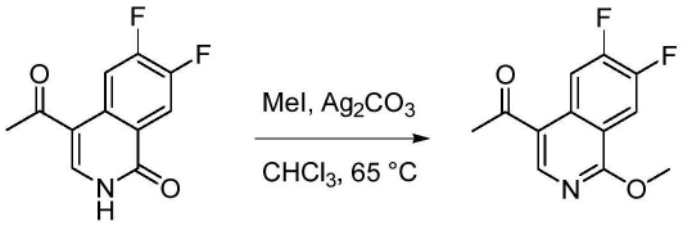
[2234] 

VIIIde 76

[2235] 由N-乙基-2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙-1-胺(VIIIde,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II。LCMS:m/z实测值442.34$[M+H]^+$,RT=2.47min;手性分析SFC:95%和4%,RT分别=3.43min和4.45min,柱:Chiralcel OX-H(4.6×250mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。随后通过手性SFC,柱:Chiralcel OX-H(250×30mm)5μ,90%CO_2/MeOH,流速90g/min分离主要对映异构体。

[2236] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物76)-LCMS:m/z实测值442.2/444.1$[M+H]^+$,RT=5.62min;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(bs,1H),8.74(bs,1H),8.29(d,1H),7.80-7.85(m,2H),7.71(d,1H),7.52-7.59(m,2H),7.37(t,1H),7.31(s,1H),6.64-6.69(m,1H),3.56-3.63(m,1H),3.28-3.36(m,1H),0.63(t,3H);手性分析SFC:RT=4.49min,柱:Chiralcel OX-H(4.6×250mm)5μ,80%CO_2/MeOH,流速:3.0mL/min。

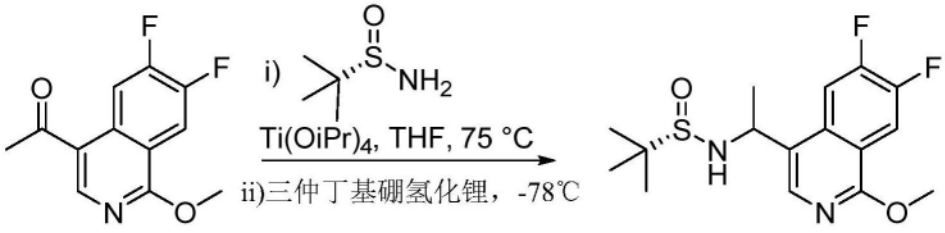
[2237] 1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙烯酮(Vg)

[2238] 

XXd Vg

[2239] 将密封管中2.5mL(40.3mmol)碘代甲烷、7.4g(26.9mmol)碳酸银和3.0g(13.4mmol)4-乙酰基-6,7-二氟-2H-异喹啉-1-酮(XXd)在70mL氯仿中的混合物在65℃下加热24小时。使混合物冷却至室温,并用32mL乙酸乙酯和8mL乙腈稀释。然后通过CELITE®垫过滤混合物,并将该垫用100mL乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液在真空下蒸发,并通过快速色谱法(SiO_2,用0-50%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化残余物,以提供2.1g(8.7mmol,65%)1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙烯酮(Vg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.01(m,1H),8.74(s,1H),8.02(m,1H),4.19(s,3H),2.70(s,3H)。

[2240] (S)-N-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIb)

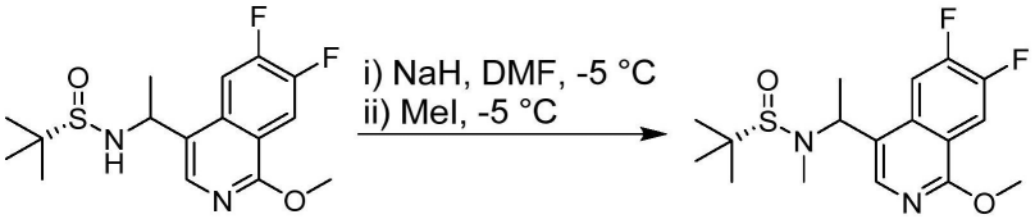
[2241] 

Vg XIIIb

[2242] 向密封管中1.83g(7.72mmol,1.0eq.)1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙酮(Vg)和1.22g(10.03mmol,1.3eq.)(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在2.2mL无水THF中的混合物加入4.57mL(15.44mmol,2.0eq.)四异丙氧基钛,并将混合物在80℃下加热26小时。使混

合物冷却至室温,并用35mL THF稀释。在氮气气氛中将混合物进一步冷却至-78℃,并加入7.73mL(7.73mmol,1.0eq.)1M的三仲丁基硼氢化锂的THF溶液,并将混合物在-78℃下搅拌90分钟。加入另外一份0.3mL(0.3mmol)1M的三仲丁基硼氢化锂的THF溶液,并再继续搅拌45min。然后将混合物用10mL甲醇稀释,并移除冷却浴。在升温至室温之后,将混合物用70mL 1:6v/v的乙腈/乙酸乙酯稀释,并加入10mL快速搅拌的盐水溶液。在搅拌10分钟之后,通过CELITE®过滤混合物,并用20mL乙酸乙酯洗涤该垫。将合并的滤液在真空下蒸发,并通过快速色谱法(SiO_2,用0-100%的乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度洗脱)分离主要的非对映异构体,以提供1.70g(4.96mmol,64%)非对映异构体纯的(S)-N-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIb)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98-8.08(m,2H),7.83(m,1H),4.91-5.02(m,1H),4.11(s,3H),3.34(d,1H),1.73(d,3H),1.21(s,9H)。

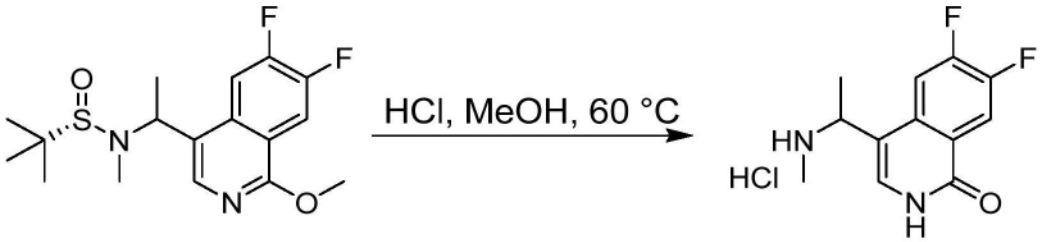
[2243] (S)-N-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-N,2-二甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVb)

[2244] 

XIIIb XIVb

[2245] 在-5℃下在氮气气氛中向1.47g(4.29mmol,1.0eq.)非对映异构体纯的(S)-N-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIb)在22mL无水DMF中的溶液加入0.31g(7.73mmol,1.8eq.)60%的氢化钠在矿物油中的分散液。将混合物在-5℃下搅拌25分钟,并加入0.53mL(8.59mmol,2.0eq.)碘代甲烷。将混合物在-5℃下再搅拌20min,并且然后通过加入30mL水淬灭。然后将混合物用2×50mL乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用2×30mL水,随后用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0%至5%MeOH/DCM的梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.39(3.90mmol,90%)(S)-N-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-N,2-二甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIVb)。LCMS:m/z实测值357.2$[M+H]^+$,RT=4.73min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.97-8.07(m,2H),7.76(m,1H),5.00-5.11(m,1H),4.12(s,3H),2.37(s,3H),1.75(d,3H),1.24(s,9H)。

[2246] 6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIs)

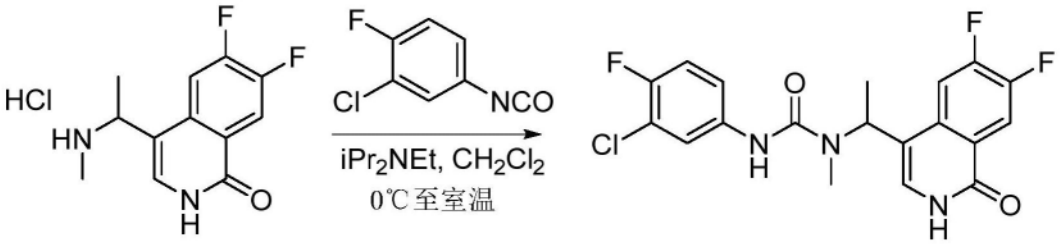
[2247] 

XIVb VIIIs

[2248] 向密封管中1.39g(3.90mmol,1.0eq.)(S)-N-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-N,2-二甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIVb)在14mL甲醇中的溶液加入13mL(39.0mmol,

10eq.)3M的HCl的甲醇溶液,并将混合物在60℃下加热15小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去挥发物。随后将残余物与2×10mL二乙醚一起研制,以提供1.09g 6,7-二氟-4-[1-(甲氨基)乙基]-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.22(m,1H),7.94(m,1H),7.51(s,1H),4.81-4.92(m,1H),2.72(s,3H),1.73(d,3H)。

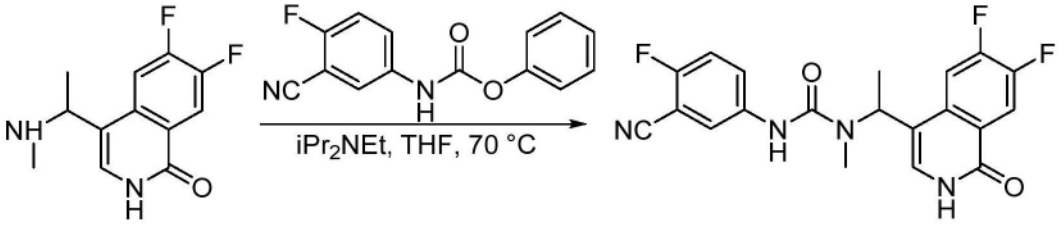
[2249] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物279)

[2250] 

VIIIs 279

[2251] 在0℃下向23mg(0.08mmol,1.0eq.)6,7-二氟-4-[1-(甲氨基)乙基]-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐(VIIIs,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和甲基碘)在1.8mL二氯甲烷中的混合物加入37uL(0.21mmol,2.6eq.)N,N-二异丙基乙胺,随后加入11uL(0.08mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯在0.5mL二氯甲烷中的溶液。使混合物升温至室温,并搅拌10min。然后将混合物直接上样到预平衡的硅胶柱上,并通过快速色谱法(SiO_2,用0.5%-7%的甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱)分离产物,以提供26mg(0.06mmol,75%)3-(3-氯-4-氟-苯基)-1-[1-(6,7-二氟-1-氧-2H-异喹啉-4-基)乙基]-1-甲基-脲,为单一对映异构体(化合物279,对映异构体II)。LCMS:m/z实测值410.2/412.3[M+H]+,RT=4.32min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.63(s,1H),8.48(s,1H),8.11(m,1H),7.82(m,1H),7.73(m,1H),7.50(m,1H),7.33(t,1H),7.22(d,1H),5.78(m,1H),2.60(s,3H),1.42(d,3H)。

[2252] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物429)

[2253] 

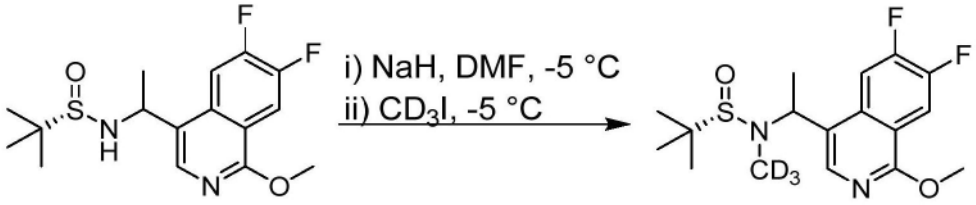
VIIIs 429

[2254] 由对映异构体纯的6,7-二氟-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIs,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和甲基碘)和(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲,为单一对映异构体(化合物429)。

[2255] 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物429),LCMS:m/z实测值401.2$[M+H]^+$,RT=3.81min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(bs,1H),8.65(bs,1H),8.09-8.14(m,1H),8.00-8.03(m,1H),7.85-7.89(m,1H),7.68-7.73(m,1H),7.46(t,1H),7.23(d,1H),5.76-5.81(m,1H),

2.61(s,3H),1.43(d,3H)。

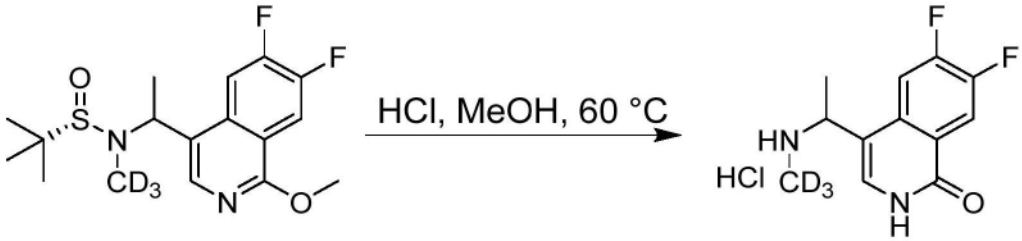
[2256] (S)-N-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-N-(甲基-d_3)丙烷-2-亚磺酰胺(XIVe)

[2257] 

XIIIb XIVe

[2258] 在-5℃下在氮气气氛中向43mg(0.13mmol,1.0eq.)非对映异构体纯的(S)-N-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIb,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和三仲丁基硼氢化锂)在3mL无水DMF中的溶液加入10mg(0.25mmol,2.0eq.)60%的氢化钠在矿物油中的分散液。将混合物在-5℃下搅拌25分钟,并加入16uL(0.23mmol,2.0eq.)三氘(碘)甲烷。将混合物在-5℃下再搅拌15min,并且然后通过加入15mL水淬灭。然后将混合物用2×15mL乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用2×10mL水,随后用10mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用20%至100%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化残余物,以提供36mg(0.1mmol,80%)(S)-N-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-N-(甲基-d_3)丙烷-2-亚磺酰胺(XIVe)。LCMS:m/z实测值360.3$[M+H]^+$,RT=1.01min。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.97-8.07(m,2H),7.76(m,1H),5.05(q,1H),4.12(s,3H),1.75(d,3H),1.24(s,9H)。

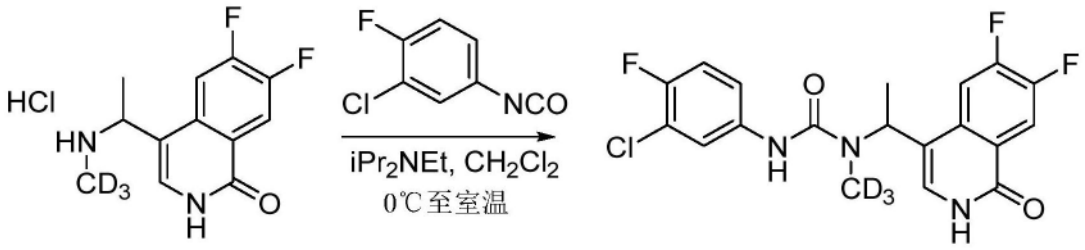
[2259] 6,7-二氟-4-(1-((甲基-d_3)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIde)

[2260] 

XIVe VIIIde

[2261] 向压力管中36mg(0.10mmol,1.0eq.)(S)-N-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-N-(甲基-d_3)丙烷-2-亚磺酰胺(XIVe,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和三仲丁基硼氢化锂)在3mL甲醇中的溶液加入0.34mL(1.01mmol,10eq.)3M的HCl的甲醇溶液。将容器密封,并将混合物在60℃下加热15小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去挥发物。随后将残余物与2×5mL二乙醚一起研制,以提供27mg(0.08mmol,96%)6,7-二氟-4-(1-((甲基-d_3)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.21(m,2H),7.95(m,1H),7.51(s,1H),4.89(m,1H),1.73(d,3H)。

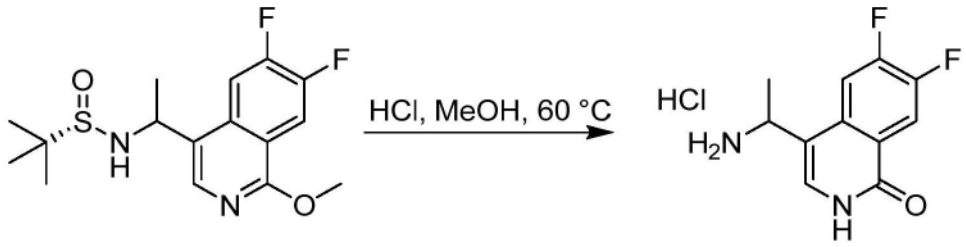
[2262] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲(化合物472)

[2263] 

VIIIde **472**

[2264] 在0℃下向27mg(0.10mmol,1.0eq.)6,7-二氟-4-[1-((甲基-d_3)氨基)乙基]-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐(VIIIde,源自(S)-N-(1-(6,7-二氟-1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-N-(甲基-d_3)丙烷-2-亚磺酰胺(XIVe))在1.8mL二氯甲烷中的混合物加入42uL(0.24mmol,2.4eq.)N,N-二异丙基乙胺,随后加入12uL(0.10mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯在0.5mL二氯甲烷中的溶液。使混合物升温至室温,并搅拌10min。然后将混合物直接上样到预平衡的硅胶柱上,并通过快速色谱法(SiO_2,用0.5%-7%的甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱)分离产物,以提供30mg(0.07mmol,75%)3-(3-氯-4-氟-苯基)-1-[1-(6,7-二氟-1-氧-2H-异喹啉-4-基)乙基]-1-(甲基-d_3)-脲(化合物472)。LCMS:m/z实测值413.2/415.2[M+H]+,RT=4.31min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.64(s,1H),8.48(s,1H),8.11(m,1H),7.78-7.86(m,1H),7.73(m,1H),7.49(m,1H),7.33(t,1H),7.22(s,1H),5.77(q,1H),1.42(d,3H)。

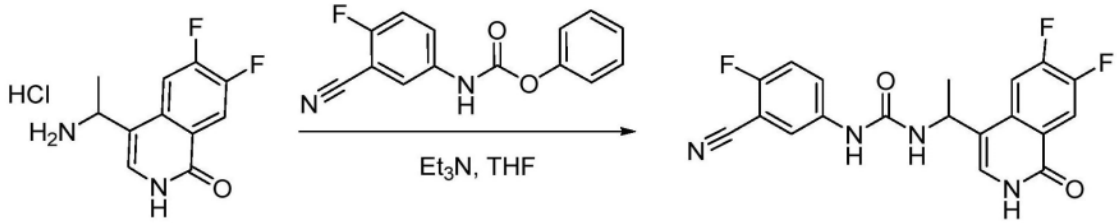
[2265] 4-(1-氨乙基)-6,7-二氟-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐(VIIIdf)

[2266] 

XIIIb **VIIIdf**

[2267] 向密封管中61mg(0.18mmol,1.0eq.)非对映异构体纯的(S)-N-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIb,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和三仲丁基硼氢化锂)在3mL甲醇中的溶液加入6mL(1.8mmol,10.0eq.)3M的HCl的甲醇溶液。将容器密封,并将混合物在70℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去挥发物。将残余物与2×5mL二乙醚一起研制并将残余物在高真空下干燥,以提供48mg 4-(1-氨乙基)-6,7-二氟-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐(0.18mmol,100%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.20(m,1H),7.89(m,1H),7.44(s,1H),4.92(m,1H),1.71(d,3H)。

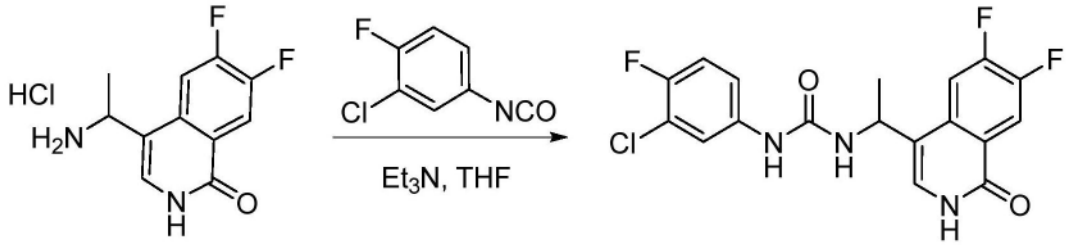
[2268] 1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物495)

[2269] 

VIIIdf 495

[2270] 由4-(1-氨乙基)-6,7-二氟-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐(VIIIdf,源自(S)-N-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIb))和N-(3-氰基-4-氟-苯基)氨基甲酸苯酯以与上述相似的方式合成对映异构体纯的1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物495)。LCMS:m/z实测值387 $[M+H]^+$,RT=2.76min(方法B);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),8.72(s,1H),8.12(m,1H),7.91(m,1H),7.84(m,1H),7.65(m,1H),7.40(t,1H),7.17(s,1H),6.80(d,1H),5.11(q,1H),1.45(d,3H)。

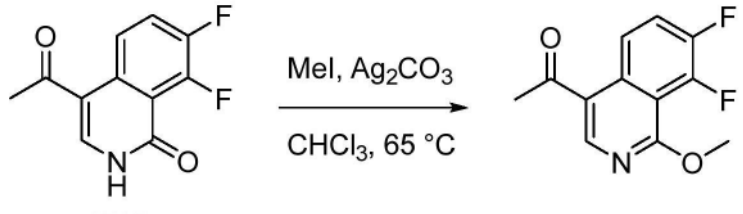
[2271] 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物480)

[2272] 

VIIIdf 480

[2273] 由4-(1-氨乙基)-6,7-二氟-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐(VIIIdf,源自(S)-N-[1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIb))和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成对映异构体纯的1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物480)。LCMS:m/z实测值396/398 $[M+H]^+$,RT=2.84min(方法B);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(d,1H),8.57(s,1H),8.12(m,1H),7.85(m,1H),7.74(m,1H),7.17-7.32(m,2H),7.16(d,1H),6.68(d,1H),5.09(m,1H),1.45(d,3H)。

[2274] 1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙烯酮(Vy)

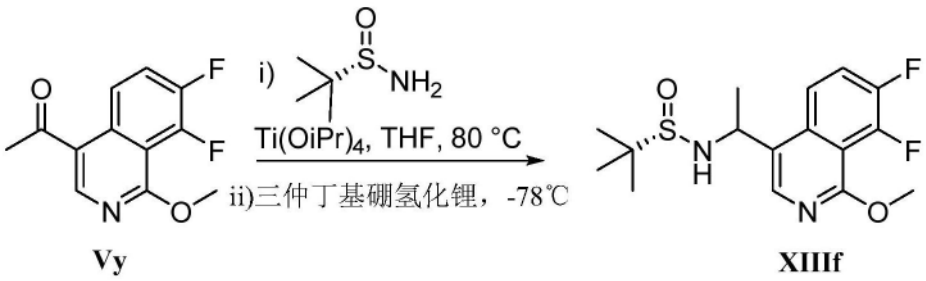
[2275] 

XXf Vy

[2276] 将密封管中2.51mL(40.3mmol,3.0eq.)碘代甲烷、7.41g(26.9mmol,2.0eq.)碳酸银和3.0g(13.44mmol,1.0eq.)4-乙酰基-7,8-二氟-2H-异喹啉-1-酮(XXf)在80mL氯仿中的混合物在65℃下加热24小时。使混合物冷却至室温,并用32mL乙酸乙酯和8mL乙腈稀释。然后通过CELITE®的垫过滤混合物,并用100mL乙酸乙酯洗涤该垫。将合并的滤液在真空下蒸

发,并通过快速色谱法(SiO_2,用0-90%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化残余物,以提供2.03g(8.56mmol,64%)1-(6,7-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙烯酮(Vy)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.87(m,1H),8.67(s,1H),7.61(m,1H),4.20(s,3H),2.71(s,3H)。

[2277] (S)-N-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIf)

[2278] 

Vy XIIIf

[2279] 向密封管中2.00g(8.43mmol,1.0eq.)1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙酮(Vy)和1.33g(10.96mmol,1.3eq.)(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在2.4mL无水THF中的混合物加入5.00mL(16.86mmol,2.0eq.)四异丙氧基钛,并将混合物在80℃下加热25小时。使混合物冷却至室温,并用37mL THF稀释。在氮气气氛中将混合物进一步冷却至-78℃,并加入8.43mL(8.43mmol,1.0eq.)1M的三仲丁基硼氢化锂的THF溶液,并将混合物在-78℃下搅拌160min。加入另一部分0.8mL(0.8mmol,0.1eq.)1M的三仲丁基硼氢化锂的THF溶液,并将混合物在-78℃下再搅拌45min。然后将混合物用10mL甲醇稀释,移除冷却浴,并将混合物加入10mL快速搅拌的盐水溶液中,并用70mL 1:4v/v的乙腈/乙酸乙酯稀释。在搅拌10分钟之后,通过CELITE®的垫板过滤混合物,并用20mL乙酸乙酯洗涤该垫。将合并的滤液在真空下蒸发,并通过快速色谱法(SiO_2,用0-80%的乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度洗脱)分离主要的非对映异构体,以提供1.65g(4.82mmol,57%)非对映异构体纯的(S)-N-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIf)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.05(t,1H),7.80(m,1H),7.48-7.59(m,1H),5.05(m,1H),4.13(s,3H),3.34(d,1H),1.73(d,3H),1.19(s,9H)。

[2280] (S)-N-(1-(7,8-二氟-1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-N,2-二甲基丙烷-2-亚磺酰胺(XIVf)

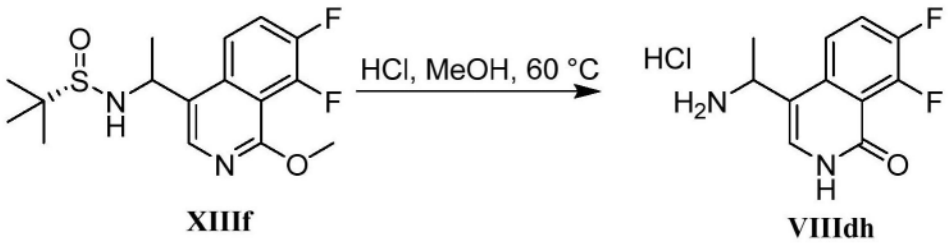
[2281]

XIIIf XIVf

[2282] 在-5℃下在氮气气氛中向1.64g(4.79mmol,1.0eq.)非对映异构体纯的(S)-N-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIf)在24mL无水DMF中的溶液加入340mg(8.62mmol,1.8eq.)60%的氢化钠在矿物油中的分散液。将混合物在-5℃下搅拌25分钟,并加入0.6mL(9.58mmol,2.0eq.)碘代甲烷。将混合物在-5℃下再搅拌30min,并且然后通过加入35mL水淬灭。然后将混合物用2×50mL乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用2×30mL水,随后用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用0.5至7%MeOH/DCM的梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.54g

(90%)(S)-N-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-N,2-二甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIVf)。LCMS:m/z实测值357.2[M+H]$^+$,RT=4.47min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.76(m,1H),7.53(m,1H),5.07-5.18(m,1H),4.13(s,3H),2.40(s,3H),1.75(d,3H),1.21(s,9H)。

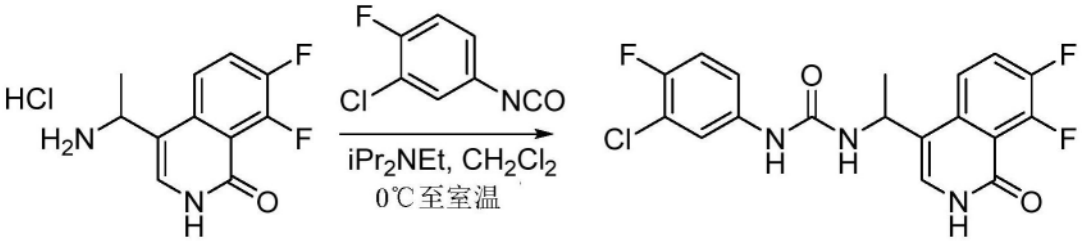
[2283] 4-(1-氨乙基)-7,8-二氟-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐(VIIIdh)

[2284] 

XIIIf VIIIdh

[2285] 向密封管中61mg(0.18mmol,1.0eq.)非对映异构体纯的(S)-N-[1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(XIIIf)在1mL甲醇中的溶液加入0.6mL(1.8mmol,10.0eq.)3M的HCl的甲醇溶液。将容器密封,并将混合物在60℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去挥发物。将残余物与2×8mL二乙醚一起研制,并将残余物在高真空下干燥,以提供49mg 4-(1-氨乙基)-7,8-二氟-2H-异喹啉-1-酮盐酸盐(0.18mmol,100%)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ7.80(m,1H),7.70(m,1H),7.36(m,1H),4.89(m,1H),1.70(d,3H)。

[2286] 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物500)

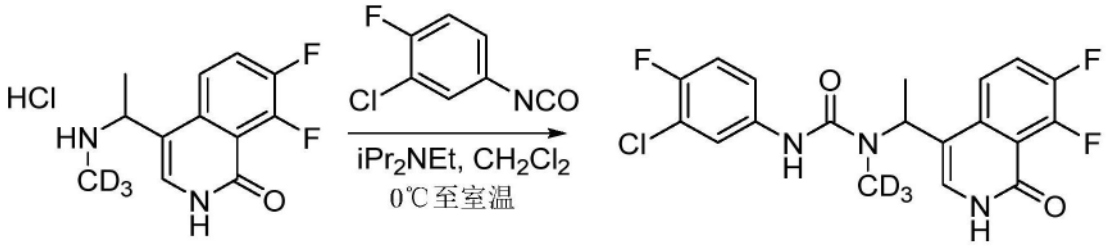
[2287] 

VIIIdh 500

[2288] 在0℃下向29mg(0.11mmol,1.0eq.)4-(1-氨乙基)-7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(VIIIdh,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和1-(7,8-二氟-1-甲氧基-4-异喹啉基)乙酮)在1.8mL二氯甲烷中的混合物加入39uL(0.22mmol,2.6eq.)N,N-二异丙基乙胺,随后加入14uL(0.11mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯在0.5mL二氯甲烷中的溶液。使混合物升温至室温,并搅拌60min。在真空下除去挥发物,并将残余物再悬浮在4mL水中。通过真空过滤收集所得沉淀,并用5mL水,随后用5mL 1:1v:v的二氯甲烷/己烷洗涤。将材料与15mL热乙酸乙酯一起研制,并静置过夜。通过真空过滤收集产物,并在50℃的真空烘箱中干燥,以提供13mg(28%)1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物500),为单一对映异构体。LCMS:m/z实测值396.2/398.2[M+H]+,RT=3.89min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(d,1H),8.56(s,1H),7.83-7.95(m,1H),7.77(m,1H),7.56-7.65(m,1H),7.27(t,1H),7.20(m,1H),7.10(d,1H),6.63(d,1H),5.11(m,1H),1.44(d,3H)。

[2289] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲

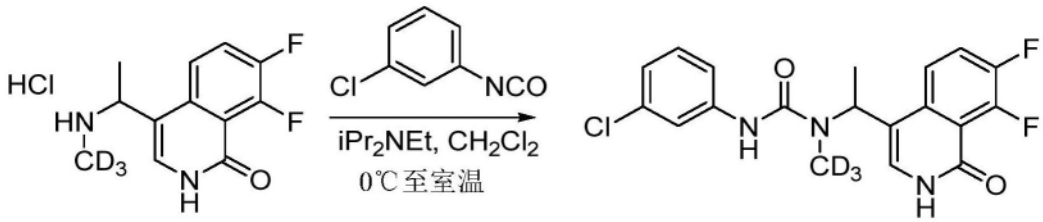
基-d_3)脲(化合物473)

[2290] 

VIIIdg 473

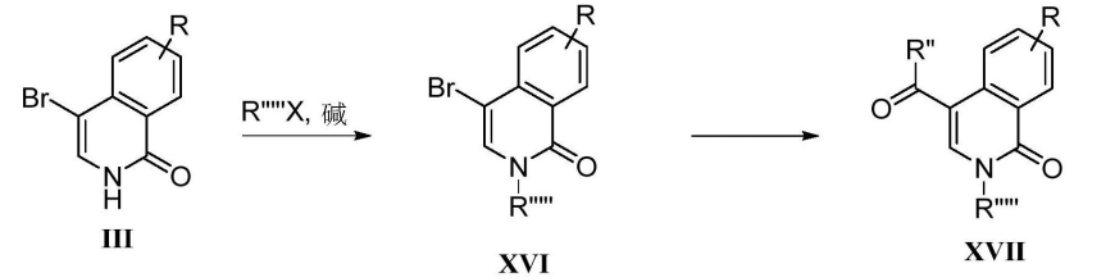
[2291] 由7,8-二氟-4-(1-((甲基-d_3)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIdg,源自(S)-N-(1-(7,8-二氟-1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-N-(甲基-d_3)丙烷-2-亚磺酰胺)和2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲(化合物473)。LCMS:m/z实测值413/415 $[M+H]^+$,RT=2.91min(方法B);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),8.46(s,1H),7.82-7.95(m,2H),7.44-7.55(m,2H),7.31(t,1H),7.15(s,1H),5.77(q,1H),1.41(d,3H)。

[2292] 3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d3)脲(化合物474)

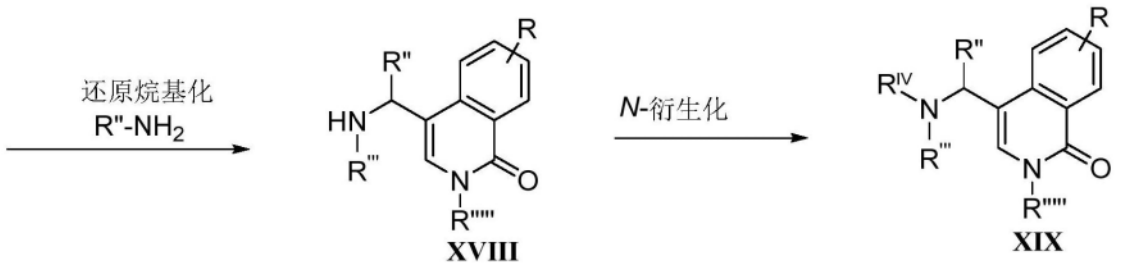
[2293] 

VIIIdg 474

[2294] 由7,8-二氟-4-(1-((甲基-d_3)氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(VIIIdg,源自(S)-N-(1-(7,8-二氟-1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-2-甲基-N-(甲基-d_3)丙烷-2-亚磺酰胺)和1-氯-3-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d3)脲(化合物474)。LCMS:m/z实测值395/397 $[M+H]^+$,RT=2.88min(方法B);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.52(s,1H),8.44(s,1H),7.83-7.95(m,1H),7.76(t,1H),7.44-7.56(m,2H),7.27(t,1H),7.15(s,1H),7.00(m,1H),5.78(q,1H),1.41(d,3H)。



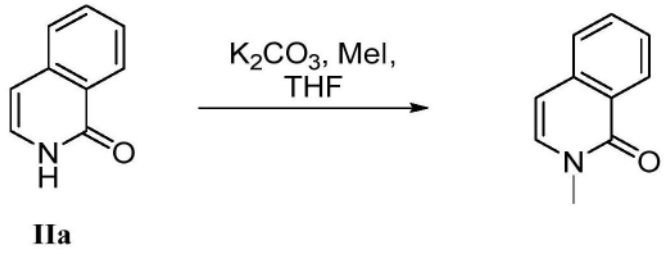
[2295]



方案 6

[2296] 2-甲基异喹啉-1(2H)-酮

[2297]

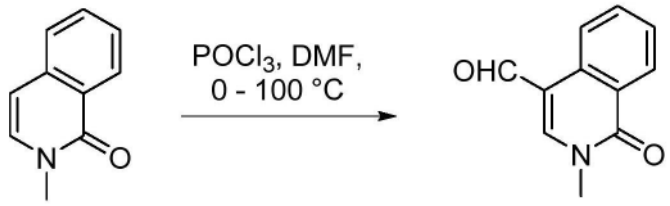


IIa

[2298] 在0℃下向5.0g(34.5mmol,1.0eq.)异喹啉-1(2H)-酮(IIa)在50mL THF中的溶液加入14.3g(103.4mmol,3.0eq.)碳酸钾,随后加入7.0g(51.7mmol,1.5eq.)甲基碘。使混合物升温至室温,并搅拌24小时。将反应混合物用100mL冷水稀释,并用3×50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,以提供3.0g(18.9mmol,55%)2-甲基异喹啉-1(2H)-酮。LCMS:m/z实测值160.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz $CDCl_3$)δ8.42(s,1H),7.59-7.64(dt,1H),7.45-7.51(m,2H),7.05-7.07(d,1H),6.46-6.49(d,1H),3.60(s,3H)。

[2299] 2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛(XVIIc)

[2300]

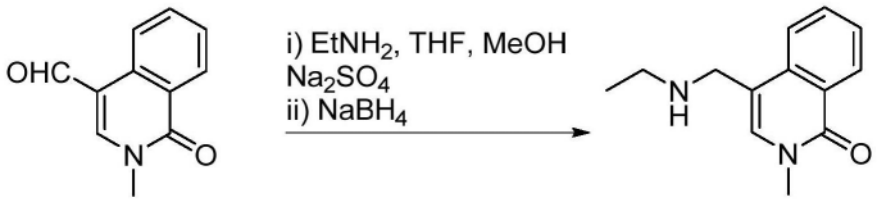


XVIIc

[2301] 在0℃下向5mL DMF缓慢加入1.3mL(13.8mmol,1.1eq.)磷酰氯,并将混合物搅拌30min。随后在0℃下在约15min内将该溶液加入2.0g(12.6mmol,1.0eq.)2-甲基异喹啉-1(2H)-酮在15mL DMF中的溶液。使混合物升温至室温,并且然后在100℃下加热5小时。然后将混合物冷却,并倒入至200mL冰冷的水中,并用2×100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃

取物用100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2,用20%的乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,以提供1.5g(8.0mmol,63%)2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛(XVIIc)。LCMS:m/z实测值188.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.80(s,1H),9.00(d,1H),8.44(dd,1H),7.77(t,1H),7.73(s,1H),7.57-7.61(m,1H),3.73(s,3H)。

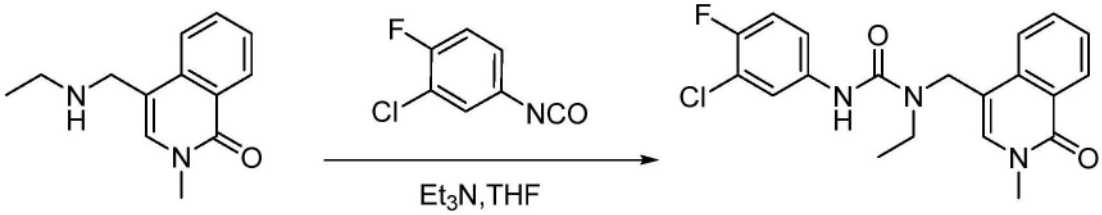
[2302] 4-((乙氨基)甲基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIj)

[2303] 

XVIIc XVIIIj

[2304] 向1.5g(8.0mmol,1.0eq.)2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛(XVIIc)在7.5mL甲醇中的溶液加入1.5g Na_2SO_4和40mL(80.0mmol,10.0eq.)2M的乙胺的THF溶液。将混合物在室温下搅拌16小时,并加入0.48g(12.65mmol,1.5eq.)硼氢化钠。将混合物再搅拌16小时,并在真空下除去挥发物。将残余物再悬浮在100mL冰冷的水中,并用3×80mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用80mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.7g粗的4-((乙氨基)甲基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIj)。LCMS:m/z实测值217.2$[M+H]^+$;

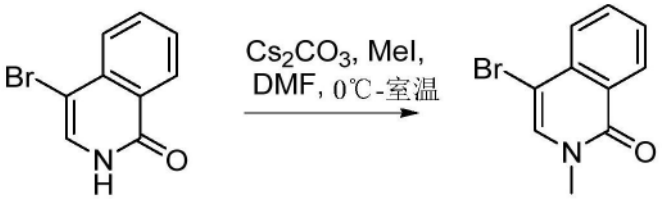
[2305] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物18)

[2306] 

XVIIIj 18

[2307] 在0℃下向0.5g 4-((乙氨基)甲基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIj)在5mL THF中的溶液加入0.65mL(4.62mmol,2.0eq.)三乙胺,随后加入0.4g(2.31mmol,1.0eq.)4-氟-3-氯-苯基异氰酸酯。使混合物升温至室温,并搅拌16小时。然后将混合物用50mL乙酸乙酯稀释,并用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过逆相色谱法(C18,用1-100%0.1M的甲酸的水/乙腈溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.18g(0.46mmol)3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲(化合物18)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2$[M+H]^+$,RT=4.18min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,1H),8.27(d,1H),7.81-7.84(m,2H),7.73(t,1H),7.48-7.54(m,3H),7.30(t,1H),4.62(s,2H),3.38(s,3H),3.28(q,2H),1.02(t,3H)。

[2308] 4-溴-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIa)

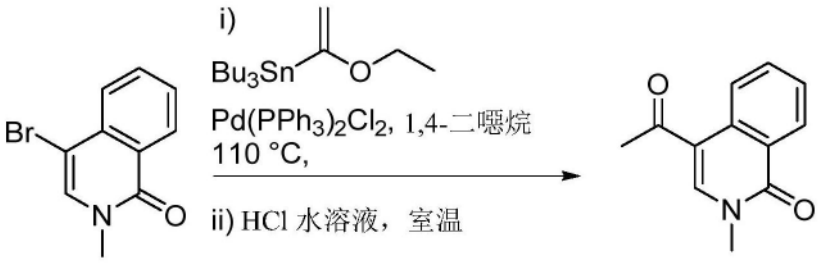
[2309] 

IIIa **XVIa**

[2310] 向0.5g(2.23mmol,1.0eq.)4-溴异喹啉-1(2H)-酮(IIIa)在5mL无水DMF中的搅拌溶液加入1.8g(5.54mmol,2.5eq.)碳酸铯。将混合物冷却至0℃,并加入0.26mL(3.34mmol,1.5eq.)碘代甲烷。使混合物升温至室温,并搅拌16小时。然后将混合物用10mL冰冷的水稀释,并通过过滤收集沉淀的固体,用5mL水洗涤,并在真空下干燥,以提供0.5g(2.10mmol,94%)4-溴-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIa)。LCMS:m/z实测值238.0/240.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.45(d,1H),7.82(d,1H),7.72-7.77(m,1H),7.54-7.58(m,1H),7.37(s,1H),3.61(s,3H)。上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

[2311] 上述详细过程可以采用可选的烷基卤,以提供XVIa的N-取代的类似物。

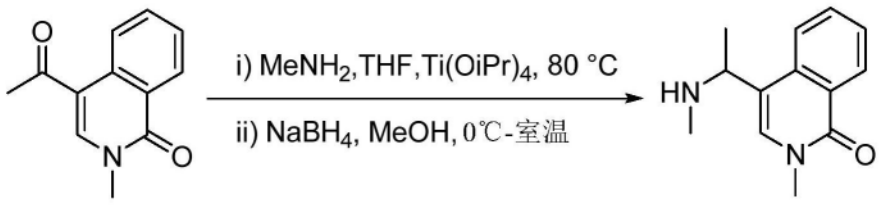
[2312] 4-乙酰基-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIa)

[2313] 

XVIa **XVIIa**

[2314] 向1.0g(4.20mmol,1.0eq.)4-溴-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIa)在10mL无水1,4-二噁烷中的搅拌溶液加入3.6mL(10.50mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷。将混合物用氮气吹扫10min,并加入0.30g(0.42mmol,0.1eq.)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$。然后将混合物在110℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,用10mL 1M的HCl水溶液稀释,并在室温下再搅拌2小时。然后用饱和碳酸氢钠溶液将混合物碱化至pH~9,并通过CELITE®过滤。用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过柱色谱法(SiO_2,用0-50%的乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.5g(2.48mmol,59%)4-乙酰基-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIa)。LCMS:m/z实测值202.0$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.90(d,1H),8.57(s,1H),8.26-8.29(m,1H),7.74-7.81(m,1H),7.53-7.59(m,1H),3.63(s,3H),2.55(s,3H)。

[2315] 2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIa)

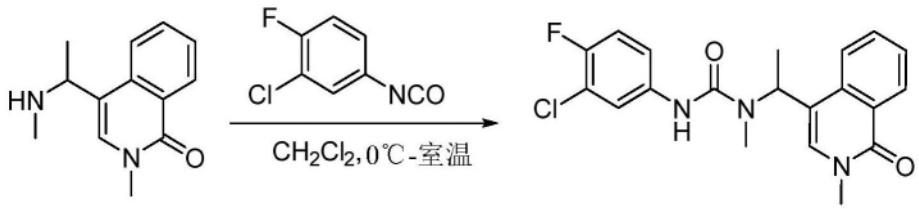
[2316] 

XVIIa **XVIIIa**

[2317] 在氮气气氛中向压力容器中0.6g(3.0mmol,1.0eq.)4-乙酰基-2-甲基异喹啉-1

(2H)-酮(XVIIa)在6mL无水THF中的溶液加入7.4mL(15.0mmol,5.0eq.)2M的甲胺的THF溶液,随后加入6mL异丙氧基钛(IV)。将容器密封,并将混合物在80℃下加热,并持续5小时。使混合物冷却至室温,并且然后进一步冷却至0℃。然后将混合物用2mL甲醇稀释,并加入0.22g(6.1mmol,2.0eq.)硼氢化钠。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。通过加入20mL水淬灭反应物,并通过CELITE®过滤。用5mL乙酸乙酯洗涤该垫,并用2×40mL乙酸乙酯萃取两相混合物。将合并的有机萃取物用40mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.4g粗的2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIa),其无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS:m/z实测值217.1$[M+H]^+$。

[2318] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物181&182)

[2319] 

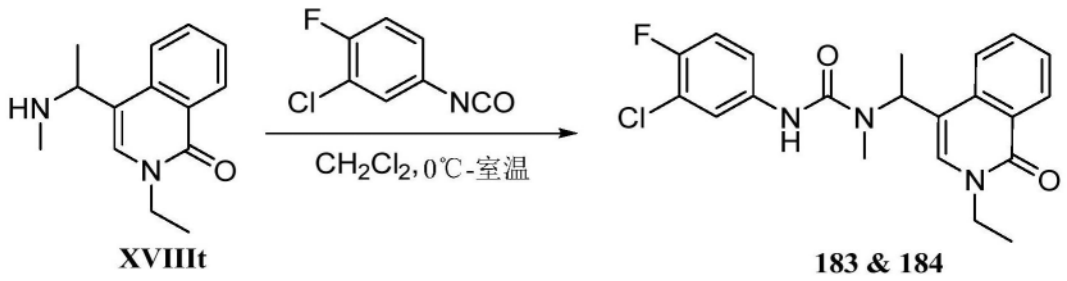
XVIIIa 181 & 182

[2320] 在0℃下在氮气气氛中向0.4g粗的2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIa)在4mL二氯甲烷中的搅拌溶液加入0.22mL(1.85mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰酸苯,并将混合物在室温下搅拌1小时。在真空下除去溶剂,并将混合物用30mL水稀释,并搅拌20min。通过真空过滤收集所得固体,用2×10mL正戊烷洗涤,并在高真空下干燥,以提供0.31g(0.80mmol,32%来自XVIIa)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值388.3/390.3$[M+H]^+$。随后通过SFC(Waters SFC-80),柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速70g/min分离对映异构体,以提供97mg和96mg拆分的对映异构体。

[2321] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物181)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2$[M+H]^+$,RT=7.14min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(br s,1H),8.27(d,1H),7.85-7.87(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.48-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.85-5.91(m,1H),3.58(s,3H),2.60(s,3H),1.46(d,3H);手性分析SFC:RT=5.49min,柱:CHIRALPAK IC-3(4.6×150mm)3μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2322] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物182)。LCMS:m/z实测值388.2/390.2$[M+H]^+$,RT=7.14min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(br s,1H),8.27(d,1H),7.85-7.87(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.48-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.85-5.91(m,1H),3.58(s,3H),2.60(s,3H),1.46(d,3H);手性分析SFC,RT=7.89min;柱:CHIRALPAK IC-3(4.6×150mm)3μ,75%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2323] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物183&184)

[2324] 

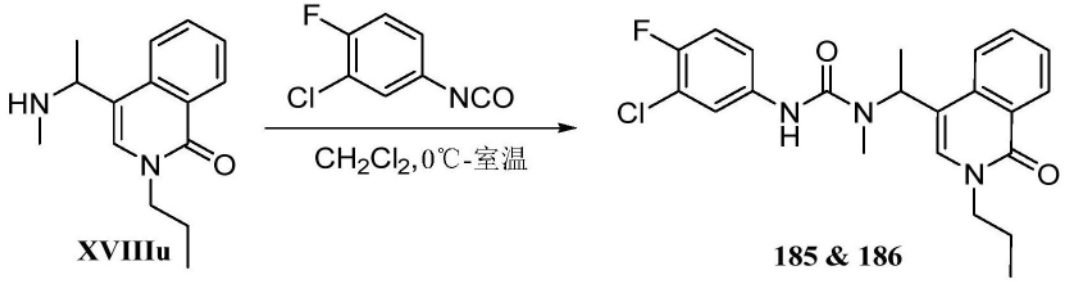
XVIIIt 183 & 184

[2325] 由2-乙基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIt)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC(Waters SFC-200)柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速60g/min分离对映异构体。

[2326] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物183)。LCMS:m/z实测值402.3/404.3[M+H]$^+$,RT=7.28min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.48-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.86-5.91(m,1H),4.00-4.13(m,2H),2.60(s,3H),1.47(d,3H),1.29(t,3H);手性分析SFC:RT=6.54min,柱:CHIRALPAK IC-3(4.6×150mm)3μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2327] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物184)。LCMS:m/z实测值402.3/404.3[M+H]$^+$,RT=7.28min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.48-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.86-5.91(m,1H),4.00-4.13(m,2H),2.60(s,3H),1.47(d,3H),1.29(t,3H);手性分析SFC:RT=7.55min,柱:CHIRALPAK IC-3(4.6×150mm)3μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2328] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-丙基-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物185&186)

[2329] 

XVIIIu 185 & 186

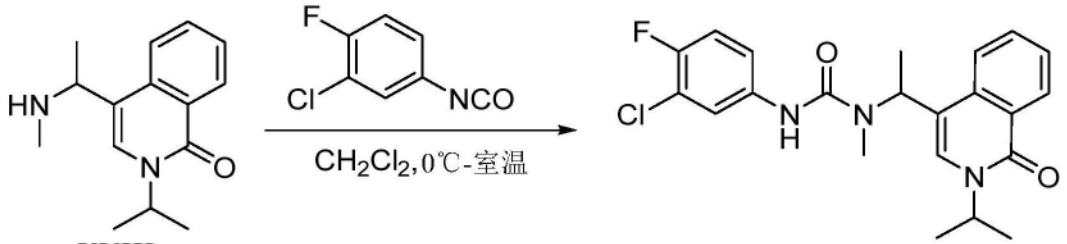
[2330] 由4-(1-(甲氨基)乙基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIu)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-丙基-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。随后通过SFC(Waters SFC-200)柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2331] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-丙基-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物185)。LCMS:m/z实测值416.3/418.3[M+H]$^+$,RT=7.42min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.47(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.47-7.54(m,3H),7.32(t,1H),5.86-5.92(m,1H),3.95-4.04(m,2H),2.59(s,3H),1.71-1.77(m,2H),1.47(d,3H),0.92(t,3H);手性分析SFC:RT=4.44min;柱:CHIRALPAK

IC-3(4.6×150mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2332] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-丙基-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物186)。LCMS:m/z实测值416.3/418.3$[M+H]^+$,RT=7.42min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.47(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.47-7.54(m,3H),7.32(t,1H),5.86-5.92(m,1H),3.95-4.04(m,2H),2.59(s,3H),1.71-1.77(m,2H),1.47(d,3H),0.92(t,3H);手性分析SFC:RT=5.99min;柱:CHIRALPAK IC-3(4.6×150mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2333] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物187&188)

[2334] 

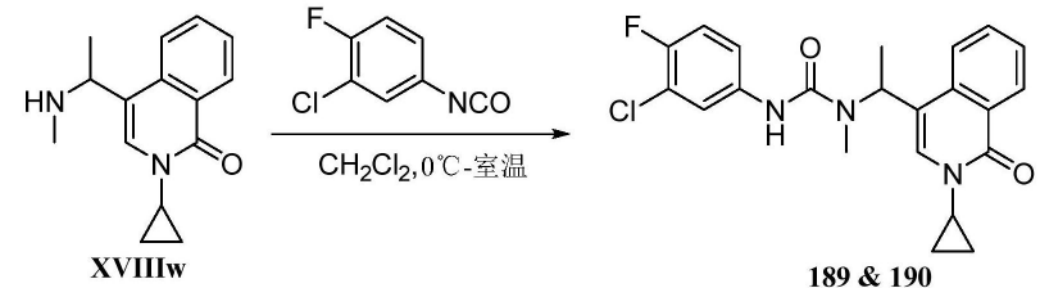
XVIIIv 187 & 188

[2335] 由2-异丙基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIv)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC(Waters SFC-200)柱:Chiralcel OD-H(250×30mm)5μ,90%CO_2:MeOH,流速55g/min分离对映异构体。

[2336] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物187)。LCMS:m/z实测值416.3/418.3$[M+H]^+$,RT=7.43min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.47(bs,1H),8.29(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.70-7.75(m,2H),7.48-7.53(m,2H),7.36(s,1H),7.32(t,1H),5.88-5.93(m,1H),5.17-5.24(m,1H),2.59(s,3H),1.51(d,3H),1.38-1.44(m,6H);手性分析SFC:RT=3.44min,柱:Chiralcel OD-3(4.6×150mm)3μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2337] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物188)。LCMS:m/z实测值416.3/418.3$[M+H]^+$,RT=7.43min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.47(bs,1H),8.29(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.70-7.75(m,2H),7.48-7.53(m,2H),7.36(s,1H),7.32(t,1H),5.88-5.93(m,1H),5.17-5.24(m,1H),2.59(s,3H),1.51(d,3H),1.38-1.44(m,6H);手性分析SFC:RT=4.21min,柱:Chiralcel OD-3(4.6×150mm)3μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2338] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物189&190)

[2339] 

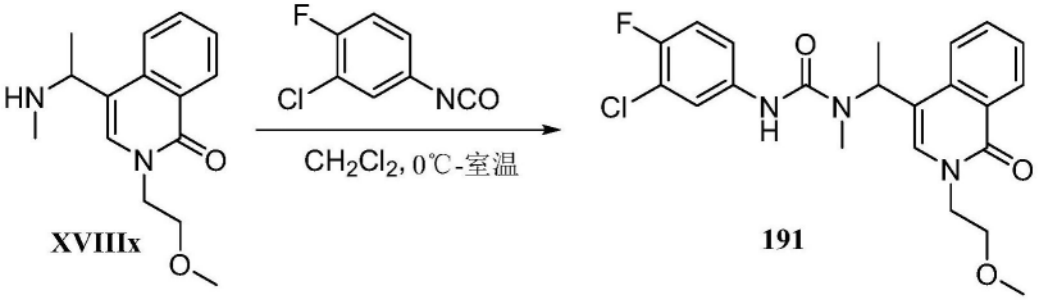
XVIIIw 189 & 190

[2340] 由2-环丙基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIw)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC(Waters SFC-200)柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,55%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2341] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物189)。LCMS:m/z实测值414.3/416.3$[M+H]^+$,RT=7.25min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(br s,1H),8.27(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.67-7.75(m,2H),7.48-7.54(m,2H),7.31(t,1H),7.23(s,1H),5.82-5.88(m,1H),3.33-3.39(m,1H),2.59(s,3H),1.47(d,3H),1.03-1.08(m,2H),0.92-0.99(m,2H);手性分析SFC:RT=4.21min,柱:Chiralpak IG(4.6×150mm)3μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2342] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物190)。LCMS:m/z实测值414.3/416.3$[M+H]^+$,RT=7.25min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(br s,1H),8.27(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.67-7.75(m,2H),7.48-7.54(m,2H),7.31(t,1H),7.23(s,1H),5.82-5.88(m,1H),3.33-3.39(m,1H),2.59(s,3H),1.47(d,3H),1.03-1.08(m,2H),0.92-0.99(m,2H);手性分析SFC:RT=5.91min,柱:Chiralpak IG(4.6×150mm)3μ,55%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2343] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物191)

[2344] 

XVIIIx 191

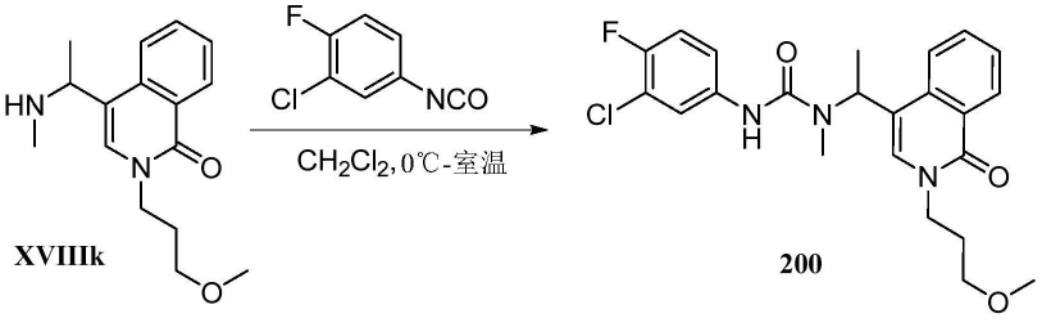
[2345] 由2-(2-甲氧基乙基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIx)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC(Waters SFC-200)柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,80%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2346] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I。LCMS:m/z实测值432.3/434.3$[M+H]^+$,RT=7.17min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(br s,1H),8.28(d,1H),7.87-7.84(m,1H),7.76-7.69(m,2H),7.53-7.45(m,3H),7.32(t,1H),5.92-5.87(m,1H),4.27-4.14(m,2H),3.65(t,2H),

3.27(s,3H),2.59(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT＝5.39min,柱:Chiralpak IC(4.6×150mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速＝3.0g/min。

[2347] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物191)。LCMS:m/z实测值432.3/434.3[M+H]$^+$,RT＝7.15min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(br s,1H),8.28(d,1H),7.87-7.84(m,1H),7.76-7.69(m,2H),7.53-7.45(m,3H),7.32(t,1H),5.92-5.87(m,1H),4.27-4.14(m,2H),3.65(t,2H),3.27(s,3H),2.59(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT＝7.14min,柱:Chiralpak IC(4.6×150mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速＝3.0g/min。

[2348] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物200)

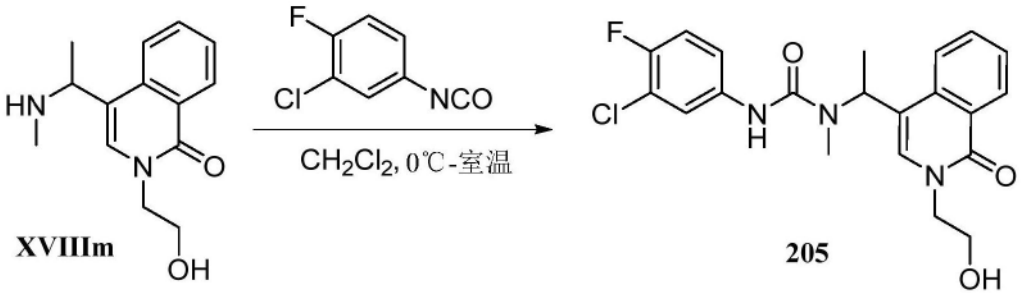
[2349] 

[2350] 由2-(3-甲氧基丙基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIk,源自IIIa与1-溴-3-甲氧基丙烷的N-烷基化)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC(Waters SFC-200)柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2351] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I。LCMS:m/z实测值446.3/448.3[M+H]$^+$,RT＝7.50min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.47(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.70-7.75(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.45(s,1H),7.32(t,1H),5.87-5.91(m,1H),4.05-4.11(m,2H),3.33-3.39(m,2H),3.25(s,3H),2.60(s,3H),1.93-1.98(m,2H),1.47(d,3H);手性分析SFC:RT＝6.04min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μ,80%CO_2:MeOH,流速＝3.0g/min。

[2352] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物200)。LCMS:m/z实测值446.3/448.3[M+H]$^+$,RT＝7.48min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.47(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.70-7.75(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.45(s,1H),7.32(t,1H),5.87-5.91(m,1H),4.05-4.11(m,2H),3.33-3.39(m,2H),3.25(s,3H),2.60(s,3H),1.93-1.98(m,2H),1.47(d,3H);手性分析SFC:RT＝7.07min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μ,80%CO_2:MeOH,流速＝3.0g/min。

[2353] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物205)

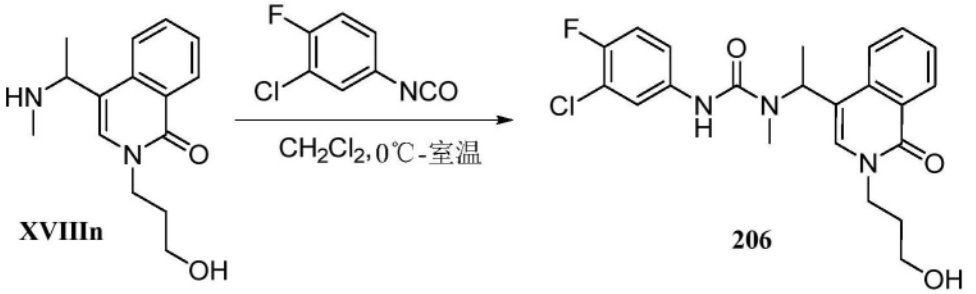
[2354] 

[2355] 由2-(3-羟乙基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIm,源自IIIa与2-(2-溴代丙氧基)四氢-2H-吡喃的N-烷基化)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak AD-H(250×30mm)5μ,75%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2356] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I。LCMS:m/z实测值418.2/420.2[M+H]$^+$,RT=7.06min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.45(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.68-7.75(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.45(s,1H),7.31(t,1H),5.86-5.90(m,1H),4.88(bs,1H),4.06-4.14(m,2H),3.69-3.73(m,2H),2.59(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=3.06min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2357] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物205)。LCMS:m/z实测值418.2/420.2[M+H]$^+$,RT=7.06min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.45(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.68-7.75(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.45(s,1H),7.31(t,1H),5.86-5.90(m,1H),4.88(bs,1H),4.06-4.14(m,2H),3.69-3.73(m,2H),2.59(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=3.99min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μ,80%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2358] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物206)

[2359] 

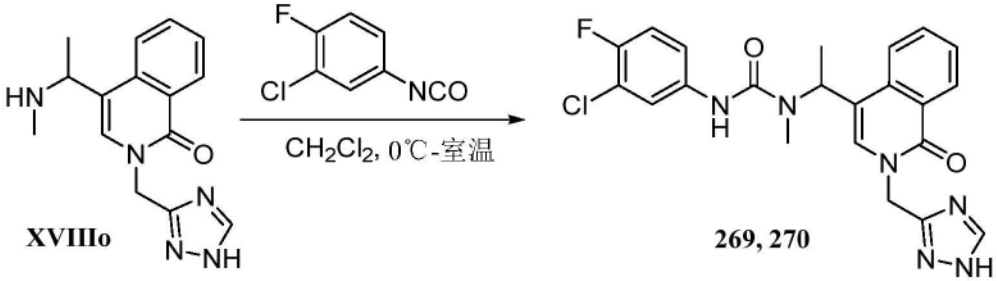
[2360] 由2-(3-羟丙基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIn,源自IIIa与2-(2-溴代丙氧基)四氢-2H-吡喃的N-烷基化)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70%CO_2:MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2361] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体I。LCMS:m/z实测值432.3/434.4[M+H]$^+$,RT=7.12min(方法A);^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.46-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.87-5.91(m,1H),4.63(bs,1H),4.06-4.11(m,2H),3.45-3.48(m,2H),2.59(s,3H),1.85-1.90(m,2H),1.46(d,3H);手性分析SFC:RT=2.73min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2362] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物206)。LCMS:m/z实测值432.3/434.4[M+H]$^+$,RT=7.12min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(bs,1H),8.28(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.46-7.53(m,3H),7.31(t,1H),5.87-5.91(m,1H),4.63(bs,1H),4.06-4.11(m,2H),3.45-3.48(m,2H),2.59(s,3H),1.85-1.90(m,2H),1.46(d,3H);手性分析SFC:RT=3.66min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μ,70%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2363] 1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物269&270)

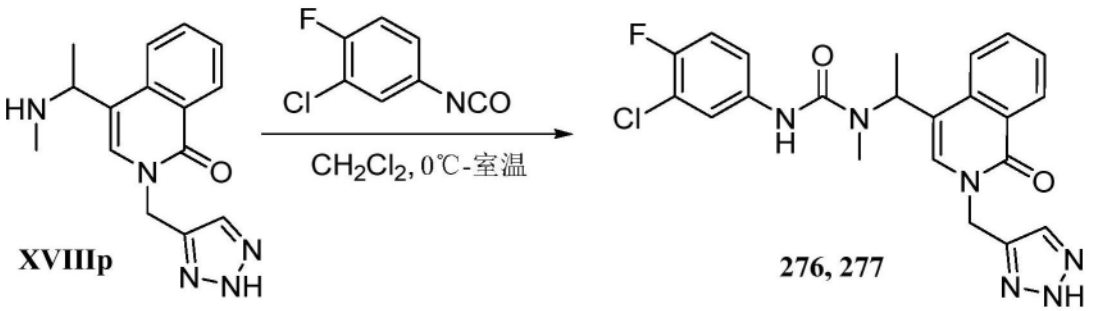
[2364] 

[2365] 由2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮XVIIIo,源自IIIa与(1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基甲磺酸酯的N-烷基化)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Lux Cellulose-02(250×30mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2366] 1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物269)。LCMS:m/z实测值455.2/457.2[M+H]$^+$,RT=3.72min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.90(bs,1H),8.47(s,1H),8.32(s,1H),8.25(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.71-7.78(m,2H),7.63(s,1H),7.48-7.54(m,2H),7.32(t,1H),5.88-5.93(m,1H),5.38(d,1H),5.29(d,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=1.51min,柱:ChiralcelOZ-3(4.6×150mm)3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2367] 1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物270)。LCMS:m/z实测值455.2/457.2[M+H]$^+$,RT=3.72min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.90(bs,1H),8.47(s,1H),8.32(s,1H),8.25(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.71-7.78(m,2H),7.63(s,1H),7.48-7.54(m,2H),7.32(t,1H),5.88-5.93(m,1H),5.38(d,1H),5.29(d,1H),2.61(s,3H),1.43(d,3H);手性分析SFC:RT=2.45min,柱:ChiralcelOZ-3(4.6×150mm)3μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2368] 1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲(化合物276&277)

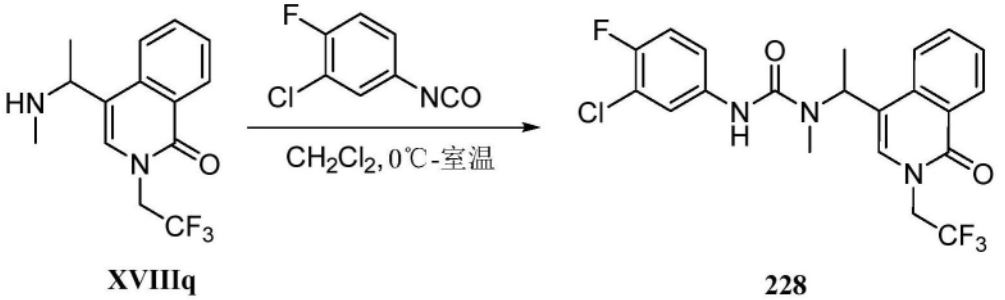
[2369] 

[2370] 由2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIp,源自IIIa与(1-三苯甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基甲磺酸酯的N-烷基化)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:Chiralpak AD-H(250×30mm)5μ,65%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2371] 1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体I(化合物276)。LCMS:m/z实测值455.2/457.2[M+H]$^+$,RT=3.43min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ14.93(bs,1H),8.46(s,1H),8.27(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.81(s,1H),7.70-7.75(m,2H),7.65(s,1H),7.47-7.54(m,2H),7.31(t,1H),5.88-5.91(m,1H),5.40(d,1H),5.28(d,1H),2.60(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=9.70min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

[2372] 1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲:对映异构体II(化合物277)。LCMS:m/z实测值455.2/457.2[M+H]$^+$,RT=3.43min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ14.93(bs,1H),8.46(s,1H),8.27(d,1H),7.84-7.87(m,1H),7.81(s,1H),7.70-7.75(m,2H),7.65(s,1H),7.47-7.54(m,2H),7.31(t,1H),5.88-5.91(m,1H),5.40(d,1H),5.28(d,1H),2.60(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=12.15min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm)5μ,60%CO_2:MeOH,流速=3.0g/min。

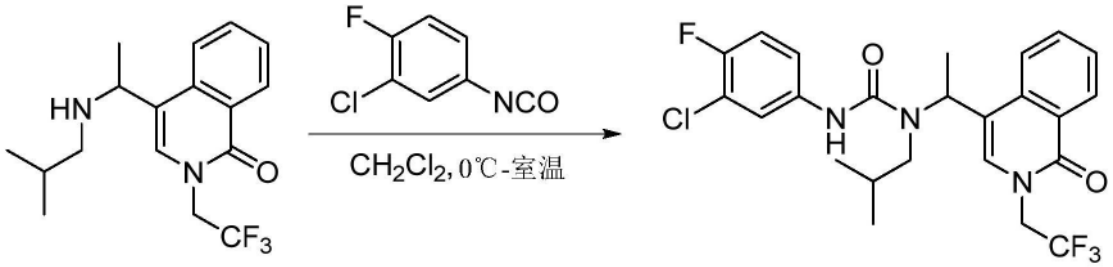
[2373] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物228)

[2374] 

[2375] 由外消旋4-(1-(甲氨基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIq)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值456.3[M+H]$^+$,RT=7.74min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.48(m,1H),7.81(m,1H),7.72(m,

1H),7.65(m,1H),7.55(m,1H),7.22(m,1H),7.01-7.13(m,2H),6.29(s,1H),6.07-6.17(m,1H),4.86(m,1H),4.60(m,1H),2.66(s,3H),1.52(d,3H)。

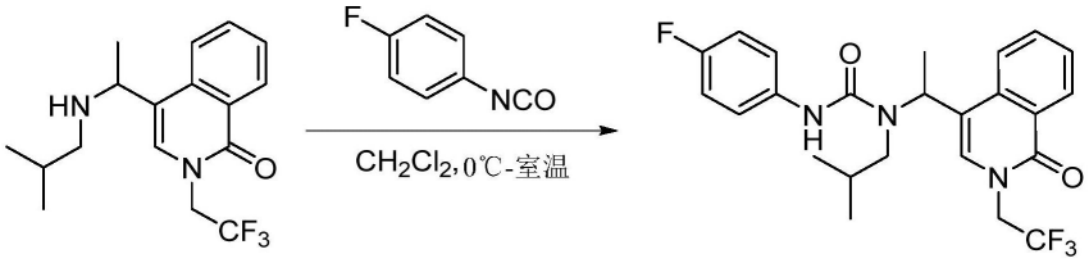
[2376] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物229)

[2377] 

XVIIIr 229

[2378] 由外消旋4-(1-(异丁基氨基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIr)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲。LCMS:m/z实测值498.3/500.5[M+H]$^+$,RT=8.09min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(m,1H),7.79-7.86(m,1H),7.74(m,1H),7.51-7.65(m,2H),7.16-7.28(m,1H),7.03-7.13(m,2H),6.35(s,1H),6.18(q,1H),5.15(m,1H),4.34(m,1H),2.84(m,2H),1.54(d,3H),1.38(m,1H),0.75(d,3H),0.52(d,3H)。

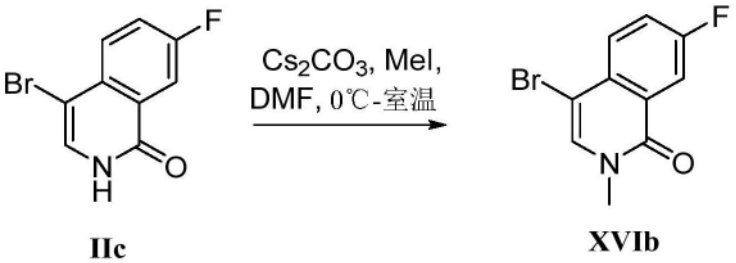
[2379] 3-(4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物235)

[2380] 

XVIIIr 235

[2381] 由4-(1-(异丁基氨基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIr)和1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋3-(4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲(化合物235)。LCMS:m/z实测值464.4[M+H]$^+$,RT=7.85min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.25-8.34(m,2H),7.89(d,1H),7.82(m,1H),7.46-7.63(m,4H),7.06-7.17(m,2H),5.96(d,1H),5.10(m,1H),4.90(m,1H),2.99(m,1H),2.85(m,1H),1.47(d,3H),1.31-1.42(m,1H),0.61(d,3H),0.43(d,3H)。

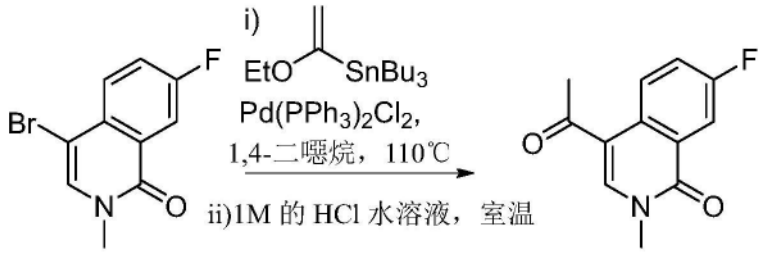
[2382] 4-溴-7-氟-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIb)

[2383] 

IIc XVIb

[2384] 在0℃下向3.5g(14.5mmol,1.0eq.)4-溴-7-氟代异喹啉-1(2H)-酮(IIc)在30mL DMF中的溶液加入11.8g(36.3mmol,2.5eq.)碳酸铯,随后加入3.1g(21.8mmol,1.5eq.)甲基碘,并将混合物在室温下搅拌16小时。然后将反应混合物用80mL冰冷的水稀释,并通过过滤收集所得固体,用50mL石油醚洗涤,并在真空下干燥,以提供2.0g(7.8mmol,54%)4-溴-7-氟-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIb)。LCMS:m/z实测值256.0/258.0$[M+H]^+$,RT=1.79min;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ7.90-7.95(m,2H),7.70-7.84(m,2H),3.52(s,3H)。

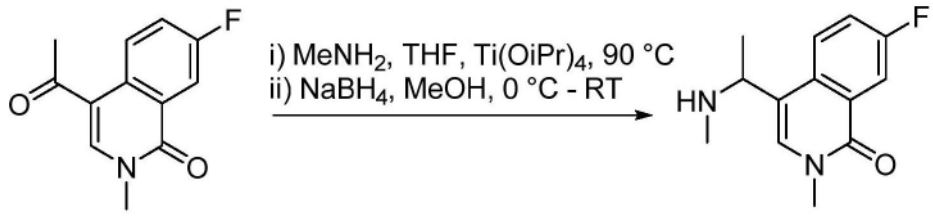
[2385] 4-乙酰基-7-氟-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIb)

[2386] 

XVIb XVIIb

[2387] 向2.0g(7.8mmol,1.0eq.)4-溴-7-氟-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIb)在15mL 1,4-二噁烷的溶液中加入7.07g(19.6mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷。将溶液用氮气吹扫5min,并加入0.55g(0.78mmol,0.1eq.)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$,并将混合物在110℃下在氮气气氛中加热16小时。使混合物冷却至室温,并加入30mL 1M的HCl水溶液,并再继续搅拌2小时。将混合物用60mL水稀释,并用3×150mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100mL水、100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与50mL戊烷一起研制,并通过过滤收集所得固体,并在高真空下干燥,以提供1.6g(7.3mmol,93%)4-乙酰基-7,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XVIIb)。LCMS:m/z实测值220.4$[M+H]^+$,RT=1.95min;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.96-9.00(m,1H),8.57(s,1H),7.89-7.93(m,1H),7.65-7.71(m,1H),3.63(s,3H),2.55(s,3H)。

[2388] 7-氟-2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIb)

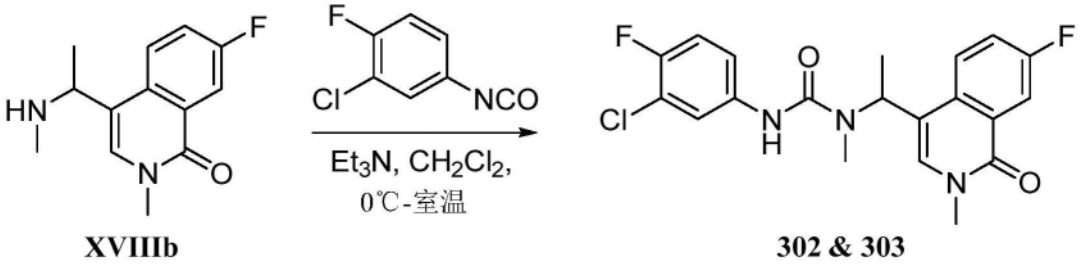
[2389] 

XVIIb XVIIIb

[2390] 在氮气气氛中向0.8g(3.65mmol,1.0eq.)4-乙酰基-7-氟-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIb)在5mL THF中的溶液加入8mL(16.0mmol,4.4eq.)2M的甲胺的THF溶液,随后加入8mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热16小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将混合物用5mL甲醇稀释,并在约10min内分批加入0.41g(10.95mmol,3.0eq.)硼氢化钠。在室温下搅拌4小时之后,将混合物用50mL水稀释,并用4×60mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50mL水、50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.62g7-氟-2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIb)。LCMS:m/z实测值235.1$[M+H]^+$,RT=1.40min;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.16-8.21(m,1H),7.88-7.93(m,

1H),7.56-7.64(m,1H),7.41(s,1H),3.88-3.94(m,1H),3.52(s,3H),2.23(s,3H),2.07(bs,1H),1.33(d,3H)。

[2391] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物302&303)

[2392] 

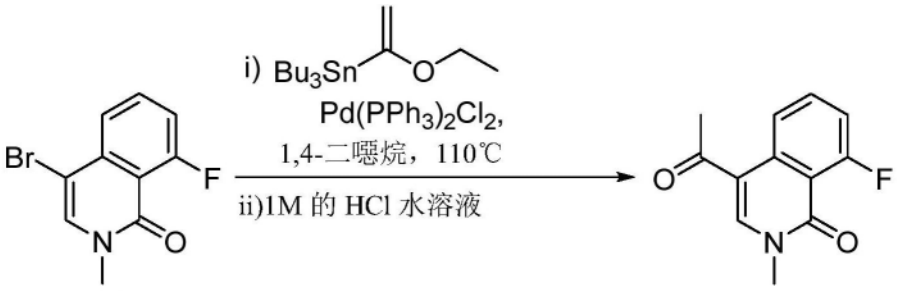
XVIIIb 302 & 303

[2393] 由7-氟-2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIb)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,Chiralpak IC(250×30mm)5μ,60%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2394] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物302):LCMS:m/z实测值406.2/408.2[M+H]$^+$,RT=4.63min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(s,1H),7.90-7.94(m,1H),7.85-7.88(m,1H),7.77-7.81(m,1H),7.65-7.71(m,1H),7.48-7.52(m,2H),7.31(t,1H),5.85-5.90(m,1H),3.59(s,3H),2.60(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=1.55min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×250)mm,5μ,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2395] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物303):LCMS:m/z实测值406.2/408.2[M+H]$^+$,RT=4.63min(方法A);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.46(s,1H),7.90-7.94(m,1H),7.85-7.88(m,1H),7.77-7.81(m,1H),7.65-7.71(m,1H),7.48-7.52(m,2H),7.31(t,1H),5.85-5.90(m,1H),3.59(s,3H),2.60(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=2.48min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×250)mm,5μ,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2396] 4-乙酰基-8-氟-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIId)

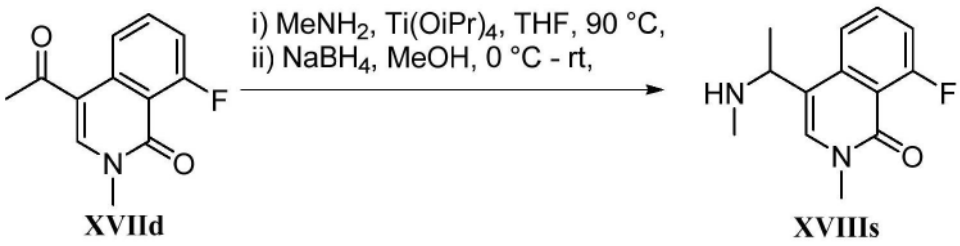
[2397] 

XVIc XVIId

[2398] 向0.8g(3.1mmol,1.0eq.)4-溴-8-氟-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIc)在16mL 1,4-二噁烷中的溶液加入2.8g(7.8mmol,2.5eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡。通过用氩气清洗将混合物脱气5min,并加入0.22g(0.31mmol,0.1eq.)双(三苯基膦)二氯化钯(II)。然后将混合物在110℃下在氩气气氛中加热16小时。使混合物冷却至室温,并用20mL 1M的HCl水溶液稀释,并将所得溶液在室温下搅拌2小时。将混合物用40mL饱和碳酸氢钠溶液碱化,并

通过CELITE®过滤。用3×50mL乙酸乙酯萃取滤液,并将合并的有机萃取物用30mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与50mL正戊烷一起研制,以提供0.42g(1.9mmol,61%)4-乙酰基-8-氟-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIId)。LCMS:m/z实测值220.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.75(d,1H),7.96(s,1H),7.64-7.69(m,1H),7.16-7.21(m,1H),3.66(s,3H),2.57(s,3H)。

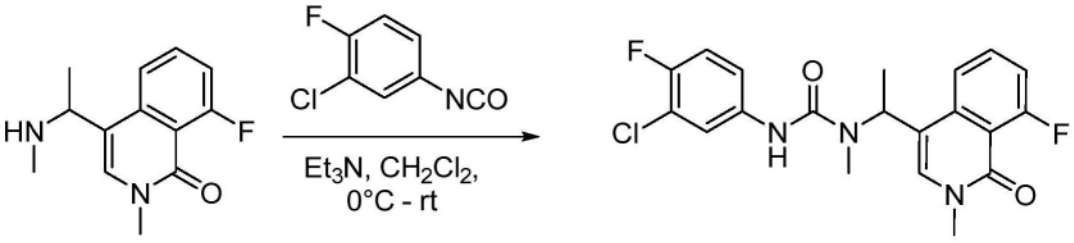
[2399] 8-氟-2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIs)

[2400] 

XVIId XVIIIs

[2401] 在氮气气氛中向密封管中0.42g(1.8mmol,1.0eq.)4-乙酰基-8-氟-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIId)在4mL THF中的溶液加入1.8mL(3.6mmol,2.0eq.)2M的甲胺的THF溶液,随后加入2mL异丙氧基钛,并将混合物加热至90℃,持续4小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。然后将冷却的溶液用2mL甲醇稀释,并分批加入0.21g(5.45mmol,3.0eq.)硼氢化钠。然后将混合物升温至室温,并搅拌1小时。将反应混合物用10mL冰冷的水稀释,并用4×100mL二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用50mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.4g粗的8-氟-2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIs)。LCMS:m/z实测值235.2$[M+H]^+$。

[2402] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物358&359)

[2403] 

XVIIIs 358 & 359

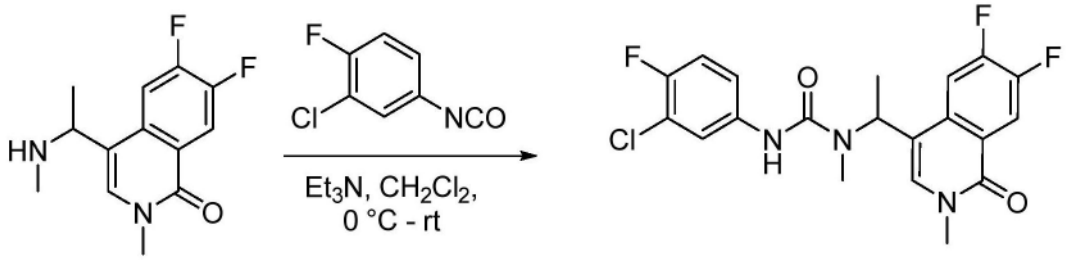
[2404] 由8-氟-2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIs)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过SFC,柱:(R,R)-Whelk-01(30×250mm)5μ,40%CO_2:MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2405] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物358)LCMS:m/z实测值406.1/408.1$[M+H]^+$,RT=4.43min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(bs,1H),7.84-7.87(m,1H),7.69-7.74(m,1H),7.57(s,1H),7.48-7.52(m,2H),7.31(t,1H),7.20-7.25(m,1H),5.79-5.84(m,1H),3.52(s,3H),2.59(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=3.13min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2406] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-

甲基脲-对映异构体II(化合物358)LCMS:m/z实测值406.1/408.1[M+H]$^+$,RT=4.43min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(bs,1H),7.84-7.87(m,1H),7.69-7.74(m,1H),7.57(s,1H),7.48-7.52(m,2H),7.31(t,1H),7.20-7.25(m,1H),5.79-5.84(m,1H),3.52(s,3H),2.59(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=4.28min,柱:(R,R)-Whelk-01(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2407] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物340&341)

[2408] 

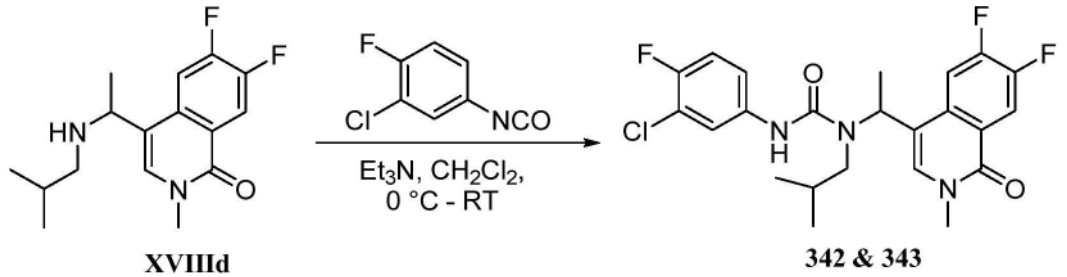
XVIIIc 340 & 341

[2409] 由6,7-二氟-2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIc)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2410] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物340),LCMS:m/z实测值424.1/426.1[M+H]$^+$,RT=4.94min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.48(bs,1H),8.11-8.17(m,1H),7.81-7.83(m,1H),7.71-7.76(m,1H),7.59(s,1H),7.48-7.53(m,1H),7.33(t,1H),5.79-5.84(m,1H),3.58(s,3H),2.62(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=1.63min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,65%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2411] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物341),LCMS:m/z实测值424.1/426.1[M+H]$^+$,RT=4.94min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.48(bs,1H),8.11-8.17(m,1H),7.81-7.83(m,1H),7.71-7.76(m,1H),7.59(s,1H),7.48-7.53(m,1H),7.33(t,1H),5.79-5.84(m,1H),3.58(s,3H),2.62(s,3H),1.45(d,3H);手性分析SFC:RT=3.05min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,65%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2412] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲(化合物342&343)

[2413] 

XVIIId 342 & 343

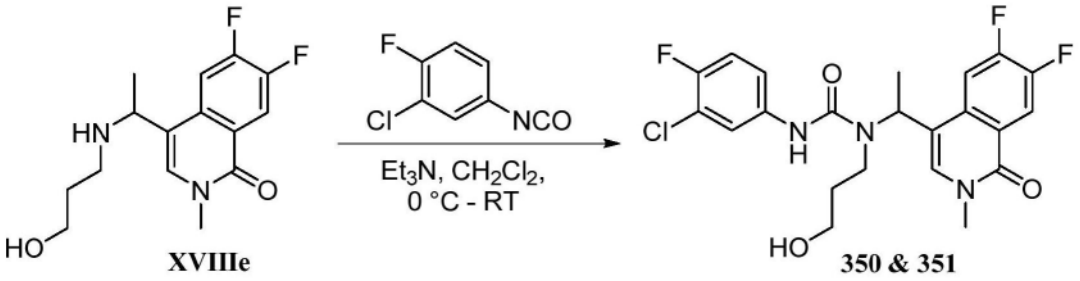
[2414] 由6,7-二氟-4-(1-(异丁基氨基)乙基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIId)和2-

氯-1-氟-4-异氰酸苯以与先前描述的类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)Whelk-001(250×30mm)5μ,75%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2415] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体I(化合物342),LCMS:m/z实测值466.1/468.1[M+H]$^+$,RT=5.70min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.44(s,1H),8.12-8.18(m,1H),7.81-7.88(m,1H),7.73-7.77(m,1H),7.66(s,1H),7.42-7.49(m,1H),7.34(t,1H),5.81-5.84(m,1H),3.58(s,3H),3.01-3.07(m,1H),2.82-2.89(m,1H),1.48(d,3H),1.35-1.44(m,1H),0.65(d,3H),0.41(d,3H);手性分析SFC:RT=3.18min,柱:(R,R)Whelk-001,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2416] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲-对映异构体II(化合物343),LCMS:m/z实测值466.1/468.1[M+H]$^+$,RT=5.70min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.44(s,1H),8.12-8.18(m,1H),7.81-7.88(m,1H),7.73-7.77(m,1H),7.66(s,1H),7.42-7.49(m,1H),7.34(t,1H),5.81-5.84(m,1H),3.58(s,3H),3.01-3.07(m,1H),2.82-2.89(m,1H),1.48(d,3H),1.35-1.44(m,1H),0.65(d,3H),0.41(d,3H);手性分析SFC:RT=4.40min,柱:(R,R)Whelk-001,(4.6×150mm)5μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2417] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲(化合物350&351)

[2418] 

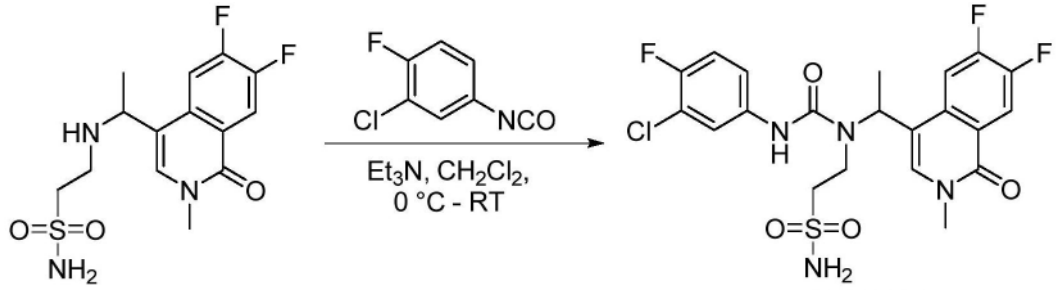
[2419] 由6,7-二氟-4-(1-(3-羟基丙基氨基)乙基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIe)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与先前描述的类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲。随后通过手性SFC,柱:(R,R)Whelk-001(250×30mm)3.5μ,55%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2420] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体I(化合物350),LCMS:m/z实测值468.1/470.1[M+H]$^+$,RT=4.79min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.72(bs,1H),8.13-8.18(m,1H),7.75-7.76(m,1H),7.66-7.71(m,1H),7.64(s,1H),7.41-7.46(m,1H),7.34(t,1H),5.81-5.85(m,1H),4.99(br t,1H),3.58(s,3H),3.15-3.21(m,4H),1.47(d,3H),1.09-1.23(m,2H);手性分析SFC:RT=2.51min,柱:(R,R)Whelk-001(4.6×150mm)3.5μm,60%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2421] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲-对映异构体II(化合物351),LCMS:m/z实测值468.1/470.1[M+H]$^+$,RT=4.79min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.72(bs,1H),8.13-8.18(m,1H),7.75-7.76

(m,1H),7.66-7.71(m,1H),7.64(s,1H),7.41-7.46(m,1H),7.34(t,1H),5.81-5.85(m,1H),4.99(br t,1H),3.58(s,3H),3.15-3.21(m,4H),1.47(d,3H),1.09-1.23(m,2H);手性分析SFC:RT＝3.88min,柱:(R,R)Whelk-001(4.6×150mm)3.5μm,60％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[2422] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺(化合物385&386)

[2423] 

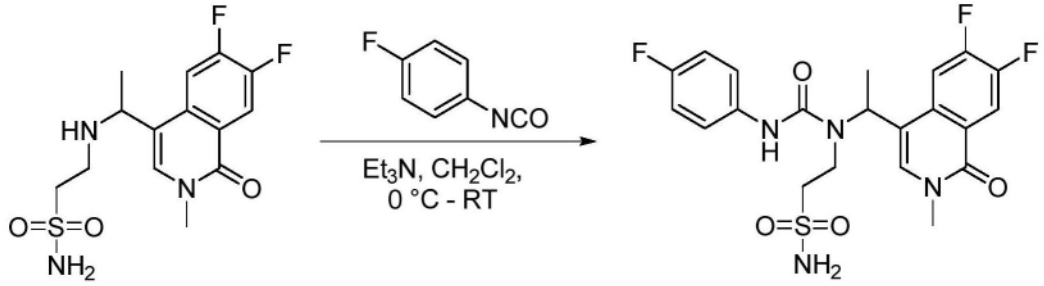
XVIIIf 385 & 386

[2424] 由2-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙氨基)乙基磺酰胺(XVIIIf)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与先前描述的类似的方式合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺。随后通过手性SFC,柱:(R,R)Whelk-01(250×30mm)5μ,65％CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2425] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体I(化合物385),LCMS:m/z实测值503.1/505.1$[M+H]^+$,RT＝4.29min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.34(bs,2H),8.11-8.16(m,1H),7.75-7.77(m,1H),7.57-7.62(m,1H),7.44-7.48(m,1H),7.36(t,1H),7.29(s,1H),7.10(bs,2H),5.68-5.72(m,1H),3.43-3.51(m,2H),3.00-3.07(m,1H),2.59-2.67(m,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.05min,柱:(R,R)Whelk-001(4.6×150mm)5μm,60％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[2426] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体II(化合物386),LCMS:m/z实测值503.1/505.1[M+H]+,RT＝4.29min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.34(bs,2H),8.11-8.16(m,1H),7.75-7.77(m,1H),7.57-7.62(m,1H),7.44-7.48(m,1H),7.36(t,1H),7.29(s,1H),7.10(bs,2H),5.68-5.72(m,1H),3.43-3.51(m,2H),3.00-3.07(m,1H),2.59-2.67(m,1H),1.51(d,3H);手性分析SFC:RT＝2.93min,柱:(R,R)Whelk-001(4.6×150mm)5μm,60％CO_2/MeOH,流速＝3.0g/min。

[2427] 2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺(化合物387&388)

[2428] 

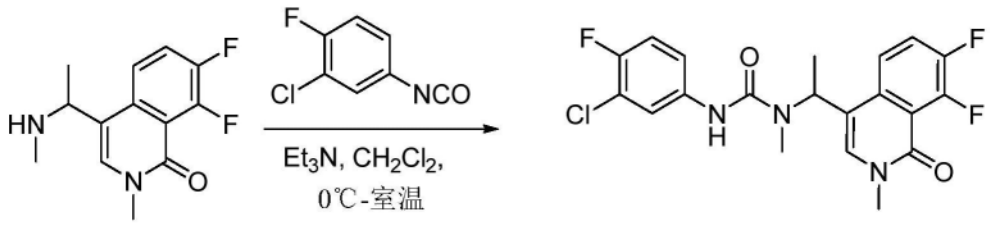
XVIIIf 387 & 388

[2429] 由2-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙氨基)乙基磺酰胺(XVIIIf)和4-氟苯基异氰酸酯以与先前描述的类似的方式合成外消旋2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IG(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2430] 2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体I(化合物387),LCMS:m/z实测值469.2$[M+H]^+$,RT=3.88min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(bs,1H),8.53(bs,1H),8.11-8.17(m,1H),7.61-7.66(m,1H),7.47-7.51(m,2H),7.28(s,1H),7.12-7.17(m,2H),6.85(bs,2H),5.69-5.73(m,1H),3.41-3.49(m,2H),3.01-3.08(m,1H),2.58-2.4(m,1H),1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=1.09min,柱:Chiralpak IG(4.6×150mm)5μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2431] 2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体II(化合物388),LCMS:m/z实测值469.2$[M+H]^+$,RT=3.88min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(bs,1H),8.53(bs,1H),8.11-8.17(m,1H),7.61-7.66(m,1H),7.47-7.51(m,2H),7.28(s,1H),7.12-7.17(m,2H),6.85(bs,2H),5.69-5.73(m,1H),3.41-3.49(m,2H),3.01-3.08(m,1H),2.58-2.4(m,1H),1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=2.70min,柱:Chiralpak IG(4.6×150mm)5μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2432] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲(化合物332&333)

[2433] 

XVIIIg 332 & 333

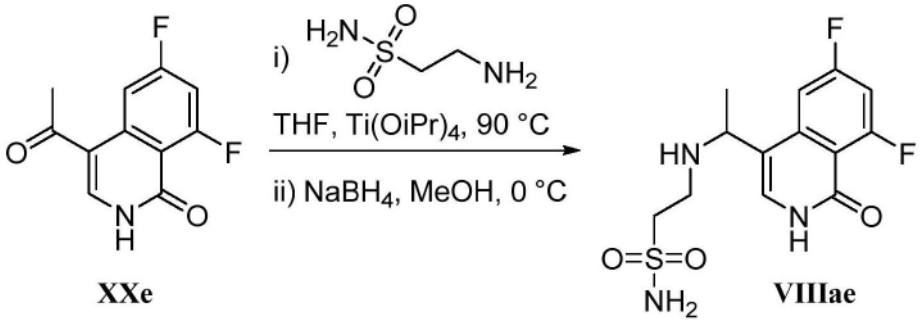
[2434] 由7,8-二氟-2-甲基-4-(1-(甲氨基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮(XVIIIg)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述相似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,65%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2435] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体I(化合物332),LCMS:m/z实测值424.1/426.0$[M+H]^+$,RT=4.66min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.47(s,1H),7.85-7.92(m,2H),7.47-7.55(m,3H),7.31(t,1H),5.79-5.84(m,1H),3.53(s,3H),2.60(s,3H),1.44(d,3H);手性分析SFC:

RT＝2.37min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,60％CO_2/MeOH,流速＝4.0g/min。

[2436] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲-对映异构体II(化合物333),LCMS:m/z实测值424.1/426.0[M+H]$^+$,RT＝4.66min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.47(s,1H),7.85-7.92(m,2H),7.47-7.55(m,3H),7.31(t,1H),5.79-5.84(m,1H),3.53(s,3H),2.60(s,3H),1.44(d,3H);手性分析SFC:RT＝4.57min,柱:Chiralpak IC,(4.6×150mm)5μm,60％CO_2/MeOH,流速＝4.0g/min。

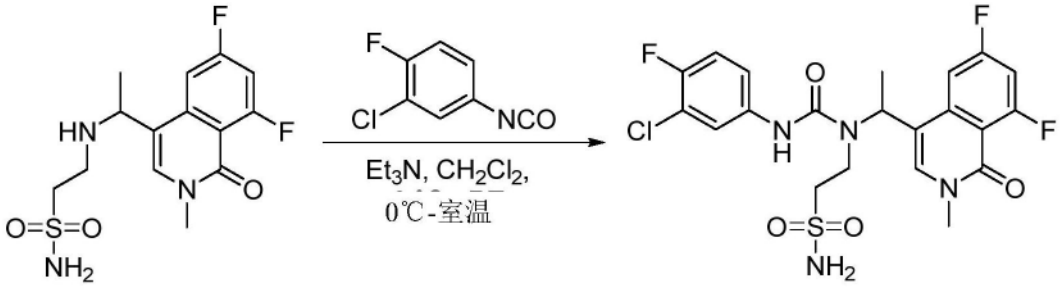
[2437] 2-((1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIae)

[2438] 

XXe VIIIae

[2439] 在氮气气氛中向0.3g(1.34mmol,1.0eq.)4-乙酰基-6,8-二氟异喹啉-1(2H)-酮(XXe)在1.5mL THF中的溶液加入0.17mg(1.34mmol,1.0eq.)2-氨基乙基磺酰胺,随后加入1.5mL异丙氧基钛,并将混合物在90℃下加热24小时。使混合物冷却至室温,并进一步冷却至0℃。在用3mL甲醇稀释之后,在约10min内分批加入0.15g(4.02mmol,3.0eq.)硼氢化钠,并继续搅拌2小时。将反应混合物用5mL盐水和100mL 10％的甲醇的二氯甲烷溶液稀释,并通过CELITE®过滤混合物。用40mL 10％的甲醇的二氯甲烷溶液洗涤该垫,并分离各层。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供150mg 2-((1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)氨基)乙烷-1-磺酰胺(VIIIae)。LCMS:m/z实测值332.0[M+H]$^+$。

[2440] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺(化合物389&390)

[2441] 

VIIIae 389 & 390

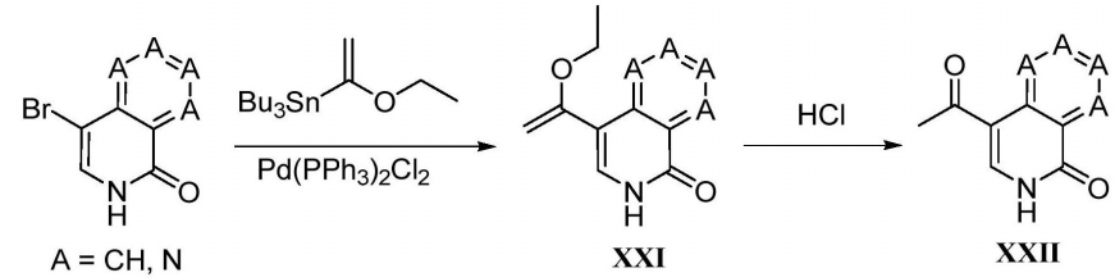
[2442] 由2-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙氨基)乙基磺酰胺(VIIIae)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与先前描述的类似的方式合成外消旋2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺。随后通过手性SFC,柱:Chiralpak IC(250×30mm)5μ,70％CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2443] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体I(化合物389),LCMS:m/z实测值503.2/505.1[M+H]$^+$,RT＝

4.11min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.68(bs,1H),7.74-7.77(m,1H),7.43-7.48(m,1H),7.30-7.38(m,3H),7.19(d,1H),6.86(br s,2H),5.61-5.65(m,1H),3.39-3.51(m,2H),3.03-3.10(m,1H),2.60-2.73(m,1H),1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=1.63min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2444] 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺-对映异构体II(化合物390),LCMS:m/z实测值503.2/505.1[M+H]$^+$,RT=4.11min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.50(bs,1H),8.68(bs,1H),7.74-7.77(m,1H),7.43-7.48(m,1H),7.30-7.38(m,3H),7.19(d,1H),6.86(br s,2H),5.61-5.65(m,1H),3.39-3.51(m,2H),3.03-3.10(m,1H),2.60-2.73(m,1H),1.50(d,3H);手性分析SFC:RT=2.30min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×150mm)3μm,75%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

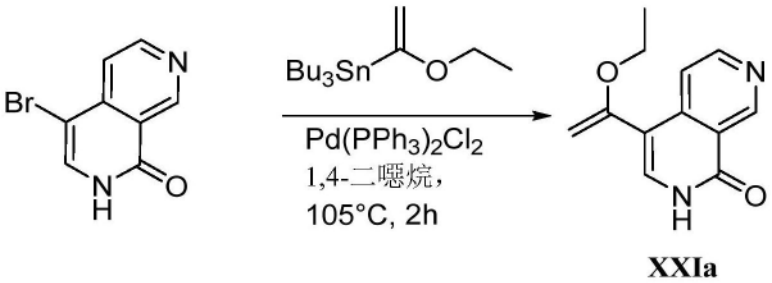
[2445]



[2446] 方案7.每个A独立地是N或任选地取代的C,其中每个环有0-2个N

[2447] 4-(1-乙氧基乙烯基)-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮(XXIa)

[2448]



[2449] 将0.3g(1.33mmol,1.0eq.)4-溴-2H-2,7-二氮杂萘-1-酮在7mL无水1,4-二噁烷中的悬浮液用氮气脱气5分钟,并加入0.12g(0.17mmol,0.13eq.)二氯双(三苯基膦)钯(II)和0.58mL(1.73mmol,1.3eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷。然后将混合物在105℃下在氮气气氛中加热2小时。使混合物冷却至室温,用15mL乙酸乙酯稀释,并通过CELITE®的垫过滤。用40mL乙酸乙酯洗涤该垫,并将合并的滤液蒸发、吸收在CELITE®上,并通过快速色谱法(24g SiO_2,用0-7%的甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化,以提供0.22g(0.98mmol,74%)(4-(1-乙氧基乙烯基)-2H-2,7-二氮杂萘-1-酮(XXIa)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),9.33(d,1H),8.73(d,1H),7.64(m,1H),7.41-7.47(m,1H),4.40(m,2H),3.92(m,2H),1.31(t,

3H)。

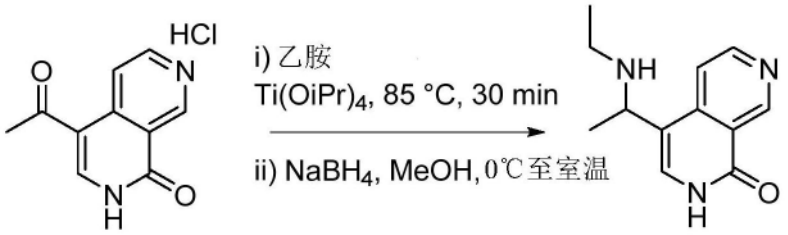
[2450] 4-乙酰基-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮(XXIIa)

[2451]

XXIa XXIIa

[2452] 向0.21g(0.97mmol,1.0eq.)4-(1-乙氧基乙烯基)-2H-2,7-二氮杂萘-1-酮(XXIa)在4mL 2-丙醇中的溶液加入1.2mL(2.42mmol,2.5eq.)2M的盐酸水溶液,并将混合物在室温下搅拌10min。将混合物在冰浴中冷却,并通过真空过滤收集所得沉淀,用5mL丙酮洗涤,并在真空下干燥,以提供0.22g 4-乙酰基-2H-2,7-二氮杂萘-1-酮盐酸盐(XXIIa)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),9.45(d,1H),8.96(m,1H),8.85(d,1H),8.57(d,1H),2.57(s,3H)。

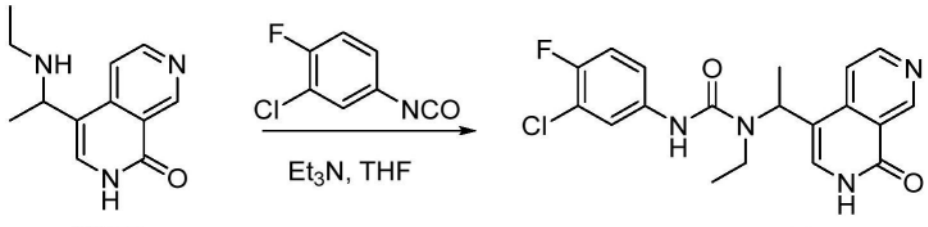
[2453] 4-(1-(乙氨基)乙基)-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮(XXIIIa)

[2454] 

XXIIa XXIIIa

[2455] 向微波小瓶中35mg(0.19mmol,1.0eq.)4-乙酰基-2H-2,7-二氮杂萘-1-酮盐酸盐(XXIIa)和0.93mL(1.86mmol,10.0eq.)2M的乙胺溶液的THF溶液的混合物加入0.55mL(1.86mmol,10.0eq.)异丙氧基钛(IV)。使混合物经历微波照射,维持温度为85℃,持续30min。将反应混合物用0.3mL甲醇稀释,在冰浴中冷却,并加入14mg(0.37mmol,2.0eq.)硼氢化钠。使混合物升温至室温,并搅拌90min。然后将反应混合物缓慢加入3mL搅拌的盐水溶液中,用20mL乙酸乙酯稀释,并通过CELITE®过滤。用15mL乙酸乙酯洗涤该垫,并将合并的滤液干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供29mg粗的4-[1-(乙氨基)乙基]-2H-2,7-二氮杂萘-1-酮(XXIIIa)。

[2456] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物102、151&152)

[2457] 

XXIIIa 102, 151 & 152

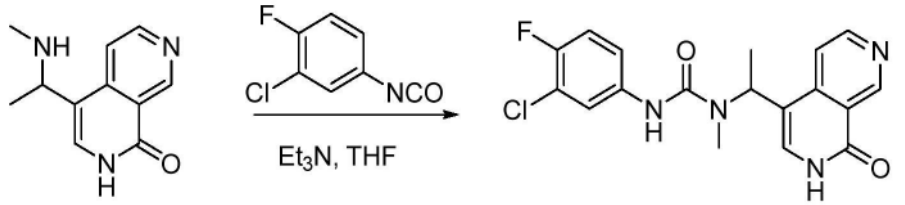
[2458] 将14μL(0.12mmol,1.0eq.)2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯在0.5mL THF中的溶液加入

28mg(0.13mmol,1.1eq.)4-[1-(乙氨基)乙基]-2H-2,7-二氮杂萘-1-酮(XXIIIa)和18μL(0.13mmol,1.1eq.)三乙胺在1mL THF中的悬浮液,并将混合物在室温下搅拌5min。然后将反应混合物上样到预平衡的12g硅胶柱上,并通过快速色谱法(12g SiO_2,用0.5-9.5%的甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化,以提供23mg外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物102)。随后通过SFC,柱:Chiralpak AD-H(10×250mm),5μ,70%CO_2:MeOH/MeCN(1:1),流速9.0g/min分离对映异构体。

[2459] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲:对映异构体I(化合物151)。LCMS:m/z实测值389.2/391.2$[M+H]^+$,RT=5.25min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(s,1H),9.34(d,1H),8.76(m,1H),8.38(s,1H),7.86(m,1H),7.49-7.61(m,2H),7.46(s,1H),7.32(m,1H),5.83(m,1H),3.15(m,2H),1.45(d,3H),0.67(t,3H);手性分析SFC:RT=2.95min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH/MeCN(1:1),流速=3.0g/min。

[2460] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲:对映异构体II(化合物152)。LCMS:m/z实测值389.2/391.2$[M+H]^+$,RT=5.25min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(s,1H),9.34(d,1H),8.76(m,1H),8.38(s,1H),7.86(m,1H),7.49-7.61(m,2H),7.46(s,1H),7.32(m,1H),5.83(m,1H),3.15(m,2H),1.45(d,3H),0.67(t,3H)。手性分析SFC:RT=3.55min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm)5μ,70%CO_2:MeOH/MeCN(1:1),流速=3.0g/min。

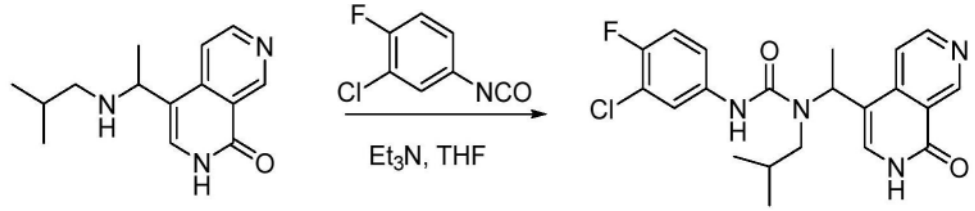
[2461] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物111)

[2462] 

XXIIIb 111

[2463] 由外消旋4-(1-(甲氨基)乙基)-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮(XXIIIb)和2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物111)。LCMS:m/z实测值375.2/377.2$[M+H]^+$,RT=5.23min(方法A);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.77(s,1H),9.34(s,1H),8.76(m,1H),8.48(s,1H),7.86(m,1H),7.56(d,1H),7.50(m,1H),7.40(s,1H),7.32(m,1H),5.82(m,1H),2.60(d,3H),1.43(d,3H)。

[2464] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物154、253&254)

[2465] 

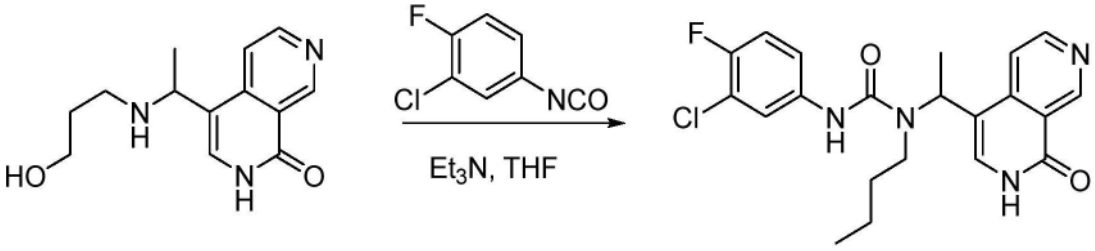
XXIIIc 154, 253, 254

[2466] 由外消旋4-(1-(异丁基氨基)乙基)-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮(XXIIIc)以与上面详述的类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物154)。LCMS:m/z实测值417.3/419.3[M+H]$^+$,RT=6.39min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.78(m,1H),9.34(d,1H),8.78(m,1H),8.42(s,1H),7.81(m,1H),7.64-7.71(m,1H),7.44-7.53(m,2H),7.33(t,1H),5.83(d,1H),3.00(m,1H),2.88(m,1H),1.47(d,3H),1.36(m,1H),0.63(d,3H),0.45(d,3H)。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIC(250×30mm)5μ,70%CO_2/MeOH,流速100g/min分离对映异构体。

[2467] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物253),LCMS:m/z实测值417.3/419.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.78(m,1H),9.34(d,1H),8.78(m,1H),8.42(s,1H),7.81(m,1H),7.64-7.71(m,1H),7.44-7.53(m,2H),7.33(t,1H),5.83(d,1H),3.00(m,1H),2.88(m,1H),1.47(d,3H),1.36(m,1H),0.63(d,3H),0.45(d,3H);手性分析SFC:RT=2.39min,柱:ChiralpakIC,(4.6×150mm)3μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2468] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲-对映异构体II(化合物254),LCMS:m/z实测值417.3/419.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.78(m,1H),9.34(d,1H),8.78(m,1H),8.42(s,1H),7.81(m,1H),7.64-7.71(m,1H),7.44-7.53(m,2H),7.33(t,1H),5.83(d,1H),3.00(m,1H),2.88(m,1H),1.47(d,3H),1.36(m,1H),0.63(d,3H),0.45(d,3H);手性分析SFC:RT=3.29min,柱:ChiralpakIC,(4.6×150mm)3μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2469] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物159、251&252)

[2470] 

XXIIIf 159, 251, 252

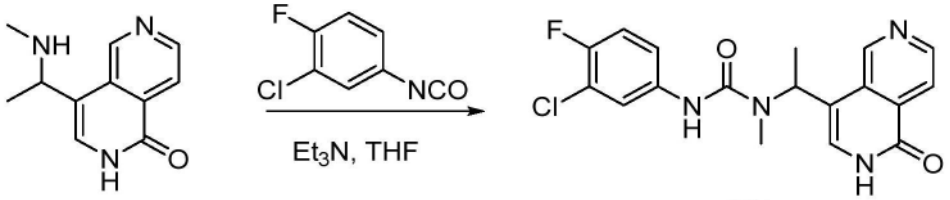
[2471] 由外消旋4-(1-((3-羟丙基)氨基)乙基)-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮(XXIIIf)以与上面详述的类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物159)。随后通过手性SFC,柱:ChiralpakIC-3(150×30mm)3μ,70%CO_2/MeOH,流速90g/min分离对映异构体。

[2472] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲-对映异构体I(化合物251),LCMS:m/z实测值419.3/421.3[M+H]$^+$,RT=5.69min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.79(bs,1H),9.31(s,1H),8.76(d,1H),8.72(bs,1H),7.78-7.82(m,1H),7.52-7.54(m,1H),7.41-7.45(m,2H),7.33(t,1H),5.81-5.82(m,1H),5.02(bs,1H),3.11-3.19(m,4H),1.46(d,3H),1.11-1.16(m,2H);手性分析SFC:RT=2.80min,柱:ChiralpakIC,(4.6×150mm)3μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

[2473] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)

乙基)脲-对映异构体II(化合物252),LCMS:m/z实测值419.3/421.3[M+H]$^+$,RT=5.69min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.79(bs,1H),9.31(s,1H),8.76(d,1H),8.72(bs,1H),7.78-7.82(m,1H),7.52-7.54(m,1H),7.41-7.45(m,2H),7.33(t,1H),5.81-5.82(m,1H),5.02(bs,1H),3.11-3.19(m,4H),1.46(d,3H),1.11-1.16(m,2H);手性分析SFC:RT=3.78min,柱:ChiralpakIC,(4.6×150mm)3μm,70%CO_2/MeOH,流速=3.0g/min。

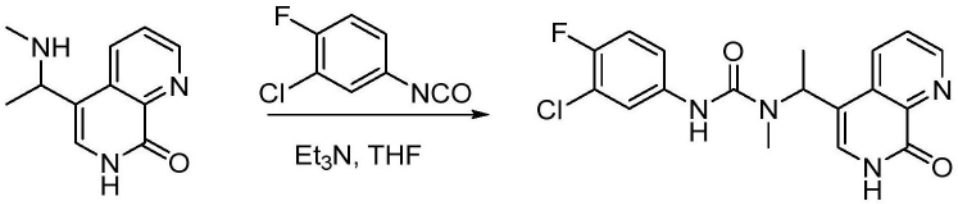
[2474] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,6-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物127)

[2475] 

XXIIId 127

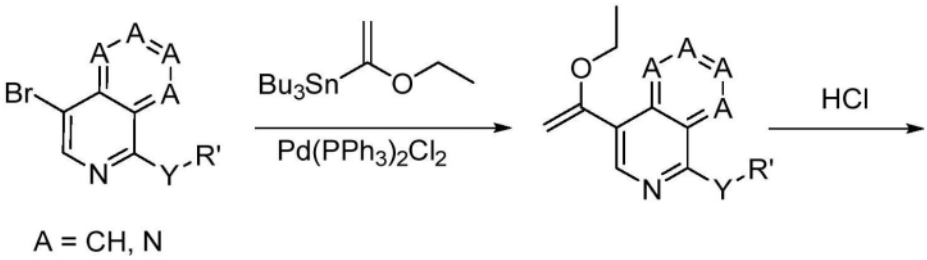
[2476] 由外消旋4-(1-(甲氨基)乙基)-2,6-二氮杂萘-1(2H)-酮(XXIIId)以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,6-二氮杂萘-4-基)乙基)脲(化合物127)。LCMS:m/z实测值375.2/377.2[M+H]$^+$,RT=5.13min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),9.07(s,1H),8.67(m,1H),8.50(s,1H),8.03(m,1H),7.85(m,1H),7.51(m,1H),7.33(m,1H),7.26(s,1H),5.97(d,1H),2.61(d,3H),1.45(d,3H)。

[2477] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-氧-7,8-二氢-1,7-二氮杂萘-5-基)乙基)脲(化合物153)

[2478] 

XXIIIe 153

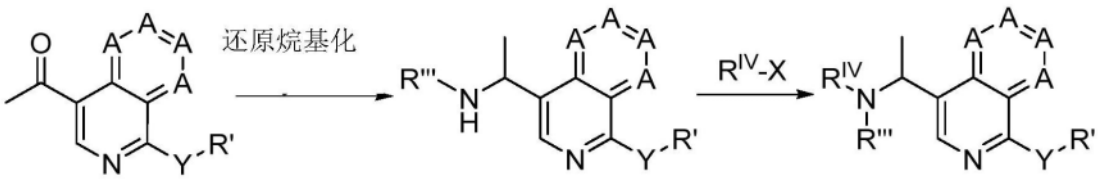
[2479] 由外消旋5-(1-(甲氨基)乙基)-1,7-二氮杂萘-8(7H)-酮5-(1-(甲氨基)乙基)-1,7-二氮杂萘-8(7H)-酮(XXIIIe)以与上述类似的方式合成3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-氧-7,8-二氢-1,7-二氮杂萘-5-基)乙基)脲(化合物153)。LCMS:m/z实测值375.2/377.2[M+H]$^+$,RT=6.10min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.97(m,1H),8.84(d,1H),8.51(s,1H),8.30(d,1H),7.82-7.95(m,2H),7.51(m,1H),7.31(m,2H),6.25(bs,1H),5.86(m,1H),2.60(s,3H),1.45(d,3H)。



A = CH, N

XXV XXVI

[2480]

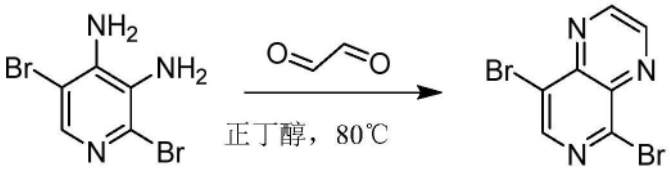


XXVII XXVIII XXIX

[2481] 方案8.每个A独立地是N或任选地取代的C,其中每个环有0-2个N

[2482] 5,8-二溴代吡啶并[3,4-b]吡嗪

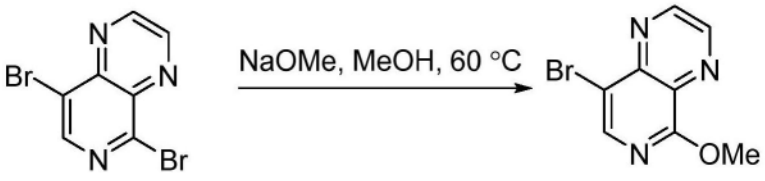
[2483]



[2484] 将1.98mL(17.2mmol,2.3eq.)40％的乙醛酰水溶液和2.0g(7.5mmol,1.0eq.)2,5-二溴代吡啶-3,4-二胺在6mL正丁醇中的悬浮液加热至80℃。在到达期望的温度之后,加入另外2.5mL正丁醇,并将混合物在80℃下加热2小时。使混合物冷却至室温,并通过真空过滤收集所得沉淀,用40mL石油醚洗涤,并在真空下干燥。将材料重新溶解在40mL二氯甲烷中,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.93g 5,8-二溴代吡啶并[3,4-b]吡嗪(6.7mmol,92％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.19(m,1H),9.12(m,1H),8.85(m,1H)。

[2485] 8-溴-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡嗪(XXVa)

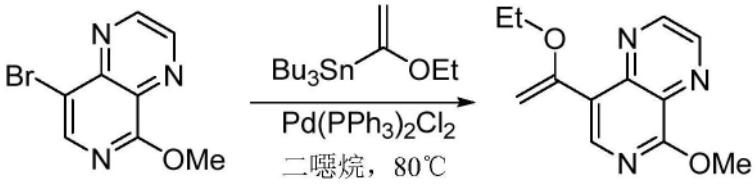
[2486]



XXVa

[2487] 在氮气气氛中向1.52g(5.26mmol,1.0eq.)5,8-二溴代吡啶并[3,4-b]吡嗪在20mL无水甲醇中的悬浮液加入0.43g(7.89mmol,1.5eq.)甲醇钠,并将混合物在60℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物重新溶解在70mL乙酸乙酯中,并用20mL盐水洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.25g 8-溴-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡嗪(XXVa)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.12(d,1H),8.95(m,1H),8.54(d,1H),4.24(s,3H)。

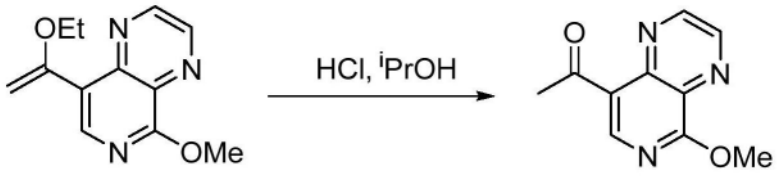
[2488] 8-(1-乙氧基乙烯基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡嗪(XXVIa)

[2489] 

XXVa XXVIa

[2490] 将压力容器中0.4g(1.66mmol,1.0eq.)8-溴-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡嗪(XXVa)在10mL无水1,4-二噁烷中的溶液用氮气脱气5分钟,并加入0.73mL(2.16mmol,1.3eq.)三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷和0.11g(0.15mmol,0.09eq.)氯代双(三苯基膦)钯(II)。将容器密封,并将混合物在100℃下加热1小时。使混合物冷却至室温,用20mL乙酸乙酯稀释,并通过CELITE®过滤。用30mL乙酸乙酯洗涤该垫,并将滤液蒸发到CELITE®上,并通过快速色谱法(SiO_2,用5-45％的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化,以提供0.31g(1.5mmol,80％)8-(1-乙氧基乙烯基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡嗪(XXVIa)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(d,1H),9.00(d,1H),8.42(s,1H),4.91(d,1H),4.62(d,1H),4.11(s,3H),3.93(q,2H),1.31(t,3H)。

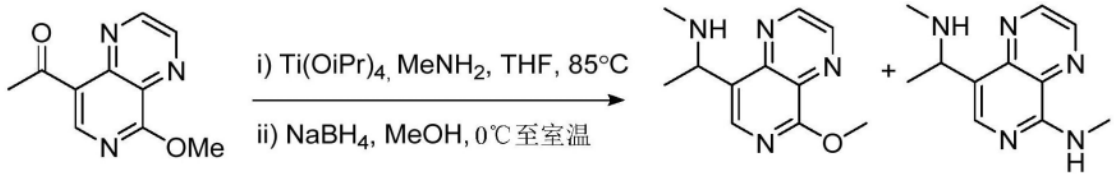
[2491] 1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙烯酮(XXVIIa)

[2492] 

XXVIa XXVIIa

[2493] 向0.15g(0.65mmol,1.0eq.)8-(1-乙氧基乙烯基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-b]吡嗪(150mg,0.65mmol)在10.5mL异丙醇中的悬浮液加入0.81mL 2M的HCl水溶液,并将混合物在室温下搅拌20min。在真空下除去挥发物,以提供0.13g粗的1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙烯酮(XXVIIa)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.24(m,1H),9.02-9.11(m,1H),8.64(s,1H),4.17(d,3H),2.82(d,3H)。

[2494] 1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)-N-甲基-乙胺(XXVIIIa)和N-甲基-8-(1-(甲氨基)乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺(XXVIIIb)

[2495] 

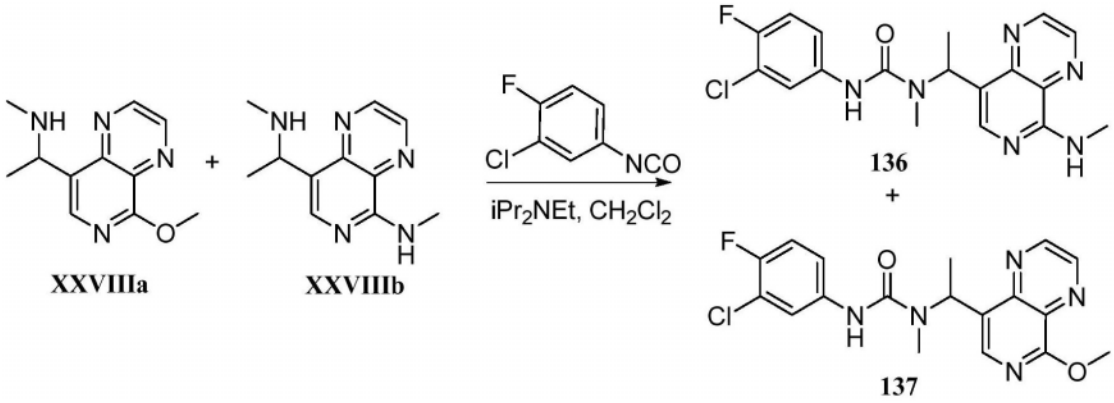
XXVIIa XXVIIIa XXVIIIb

[2496] 向0.13g(0.62mmol,1.0eq.)1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙酮(XXVIIa)在3.1mL 2M的甲胺的THF溶液中的混合物加入1.82mL(6.15mmol,10eq.)四异丙氧基钛,并使混合物经历微波照射,维持反应温度为85℃,持续30min。将混合物用1.6mL甲醇稀释,冷却至0℃,并加入47mg(1.23mmol,2.0eq.)硼氢化钠。在搅拌25min之后,将反应混合物缓慢加入0.75mL搅拌的盐水溶液中。将混合物用20mL乙酸乙酯稀释,并通过CELITE®过滤。用15mL乙酸乙酯洗涤该垫,并将合并的滤液干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。

所得粗产物混合物包括0.13g 1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)-N-甲基-乙胺(XXVIIIa)和N-甲基-8-(1-(甲氨基)乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺(XXVIIIb)的混合物,其无需进一步操作即可继续使用。

[2497] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲(化合物137)和

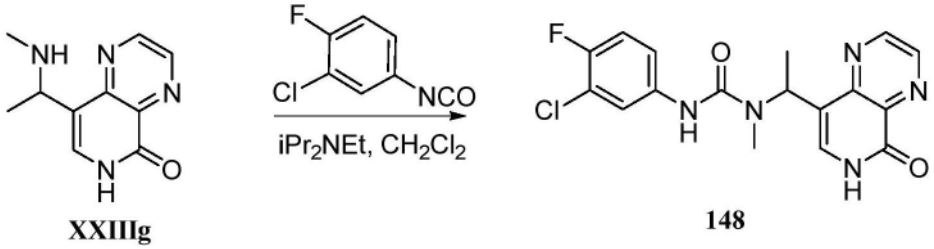
[2498] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲(化合物136)

[2499] 

[2500] 将28uL(0.22mmol)2-氯-1-氟-4-异氰氧基-苯在0.5mL二氯甲烷中的溶液加入54mg1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)-N-甲基-乙胺(XXVIIIa)和N-甲基-8-(1-(甲氨基)乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺(XXVIIIb)的粗的混合物在1.5mL二氯甲烷中的0℃悬浮液。在5min之后,将粗的反应混合物上样到预处理的12g硅胶柱上,并通过快速色谱法(SiO_2,用10-80%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)分离产物。通过半制备型HPLC重新纯化第一洗脱产物,以提供8.5mg(9%)外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲(化合物137)。LCMS:m/z实测值390.2/392.2[M+H]+,RT=6.50min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.29-9.35(m,1H),9.04-9.12(m,2H),8.44(s,1H),7.56(m,1H),7.24-7.32(m,1H),7.10(t,1H),6.06(q,1H),4.28(s,3H),2.78(s,3H),1.77(d,3H)。

[2501] 通过快速色谱法(SiO_2,用1-4%的甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱)重新纯化第二洗脱产物,以提供17mg(38%)外消旋3-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-1-[1-[5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基]乙基]脲(化合物136)。LCMS:m/z实测值389.2/391.3[M+H]+,RT=5.44min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.56(s,1H),8.98(d,1H),8.77(d,1H),8.35(s,1H),7.59(m,1H),7.29(m,1H),7.08(t,1H),6.90(d,1H),5.85-5.96(m,1H),3.23(d,3H),2.77(s,3H),1.70(d,3H)。

[2502] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-氧-5,6-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲(化合物148)

[2503] 

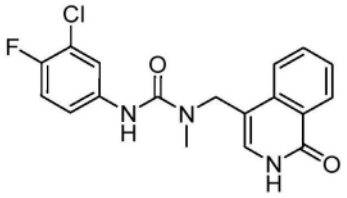
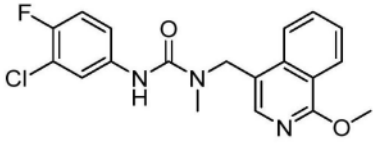
[2504] 由8-(1-(甲氨基)乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5(6H)-酮(XXIIIg)和2-氯-1-氟-4-异氰酸苯以与上述类似的方式合成外消旋3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-氧-5,6-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲(化合物148)。LCMS:m/z实测值376.2/378.2[M+H]$^+$,RT=5.97min(方法A);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.93(d,1H),8.96(d,1H),8.82(d,1H),8.64(s,1H),7.81(dd,1H),7.39-7.50(m,2H),7.29(t,1H),5.87(q,1H),2.63(s,3H),1.50(d,3H)。

[2505] 实施例2:生物学结果

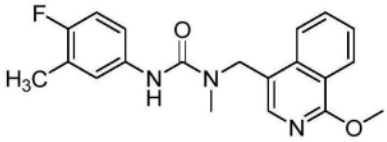
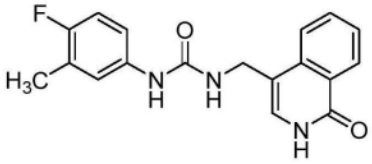
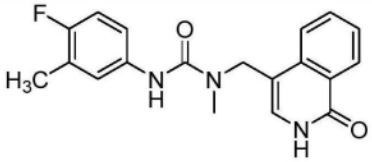
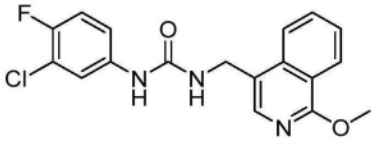
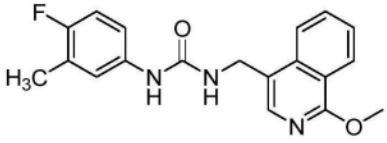
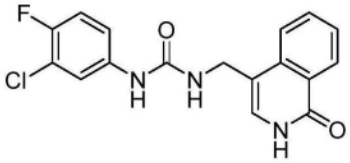
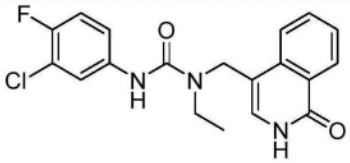
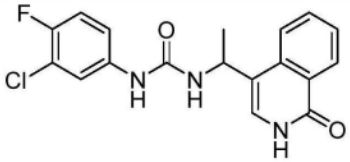
[2506] 如本文别处所描述的,在HepDE19测定中测试本发明的代表性化合物抑制松弛环状DNA(rcDNA)形成的能力。结果如表4中所示。

[2507] 表4

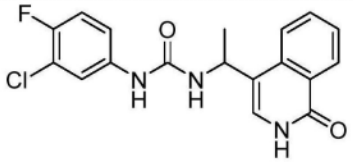
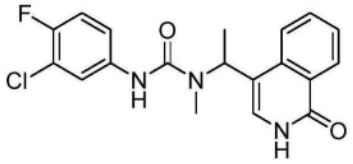
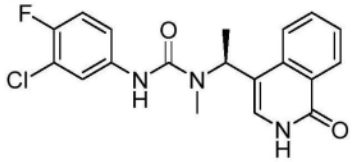
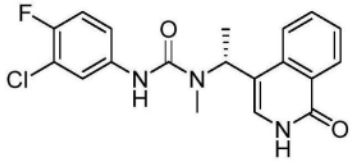
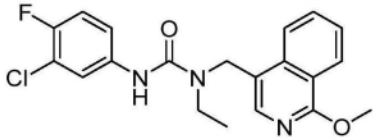
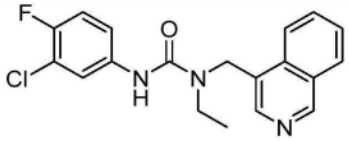
[2508]

编号	命名	DE-19bDNA EC_{50} (μM)
1	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.47
2	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲	2.0

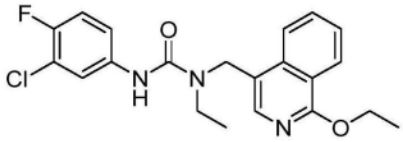
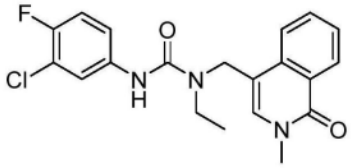
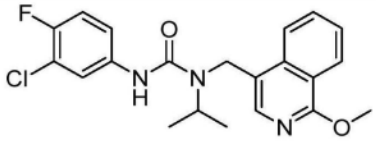
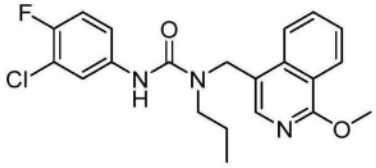
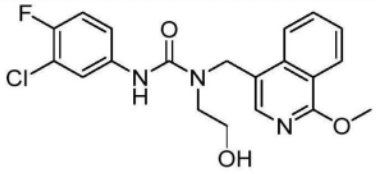
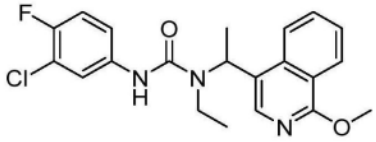
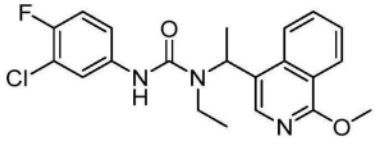
[2509]

3	 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲	1.1
4	 1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	4.8
5	 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.49
6	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	9.0
7	 1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	12
8	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	6.8
9	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.16
10		3.4

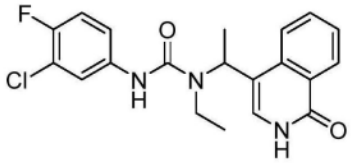
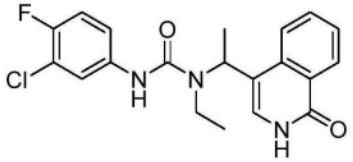
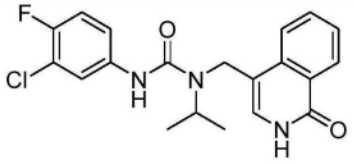
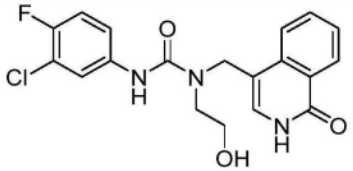
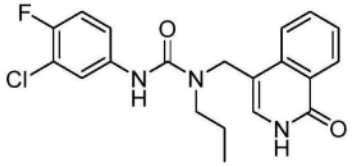
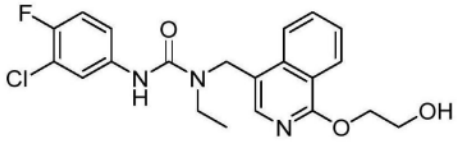
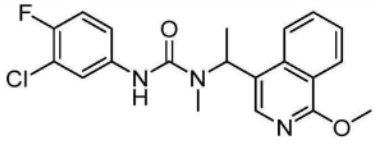
[2510]

	1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	
11	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	4.7
12	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.16
13	 (S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	4.7
14	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.04
15	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	1.2
16	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(异喹啉-4-基甲基)脲	1.7

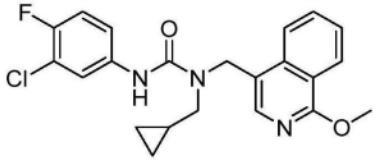
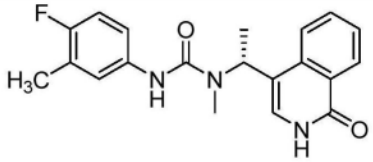
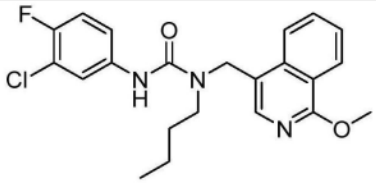
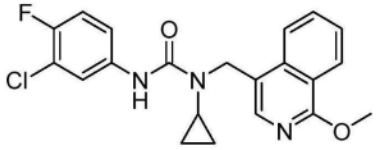
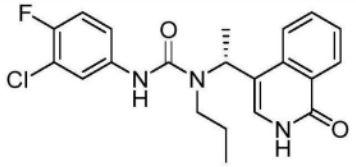
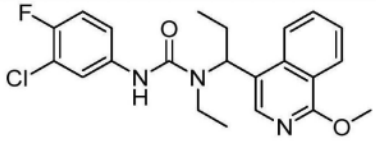
[2511]

17	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲	1.6
18	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.26
19	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	2.1
20	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲	0.44
21	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	18
22	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	9.6
23	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.27

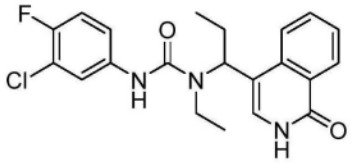
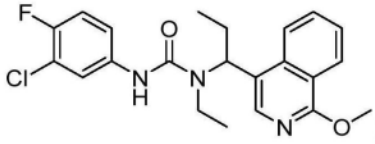
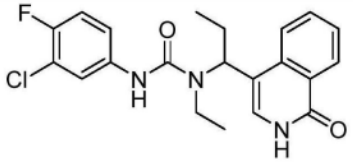
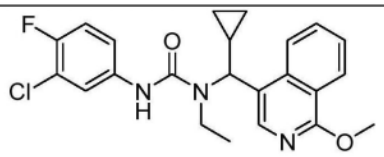
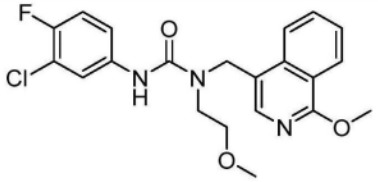
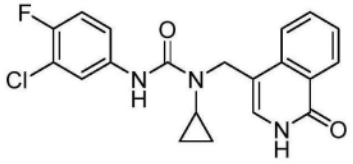
[2512]

24	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	3.2
25	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.02
26	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.43
27	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	1.0
28	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲	0.06
29	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羟基乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲	4.2
30	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲	0.56

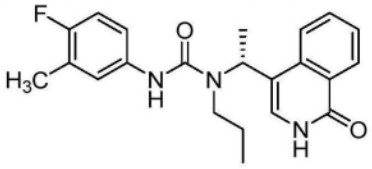
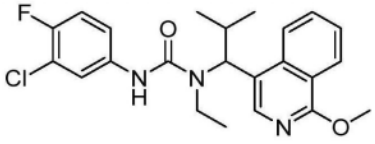
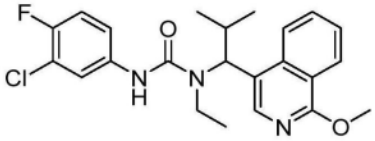
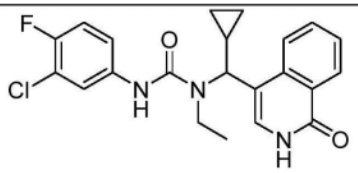
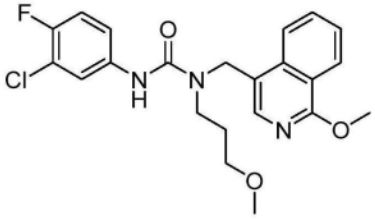
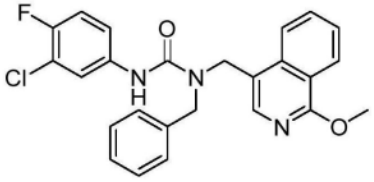
[2513]

	对映异构体 II	
31	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	0.87
32	 (R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.03
33	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	0.62
34	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	3.7
35	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲 **对映异构体 II**	0.01
36	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲 **对映异构体 I**	2.1

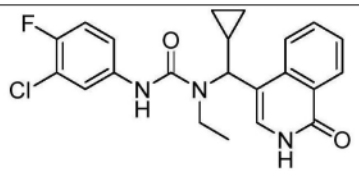
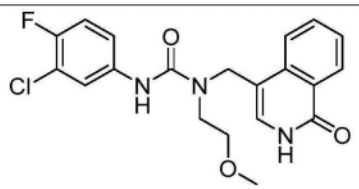
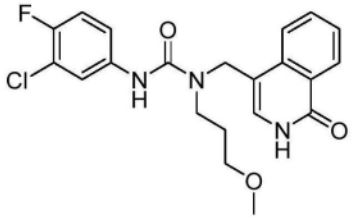
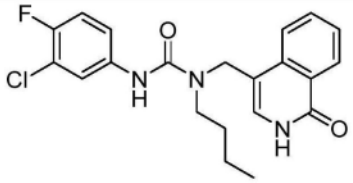
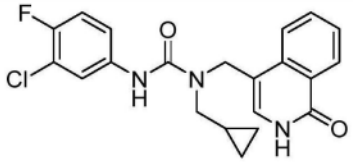
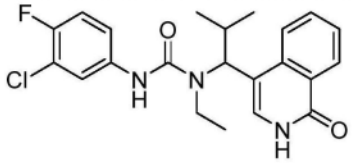
[2514]

37	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲 **对映异构体 II**	0.26
38	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲 **对映异构体 II**	18
39	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲 **对映异构体 I**	14
40	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲 **对映异构体 I**	20
41	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	3.8
42	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.81

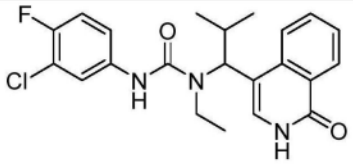
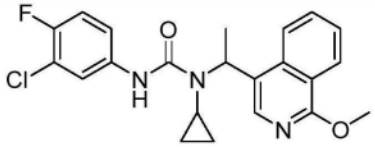
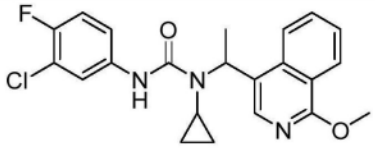
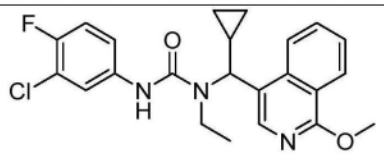
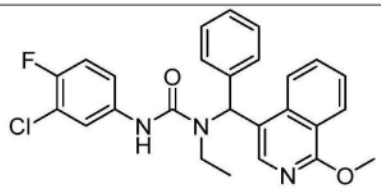
[2515]

43	 (R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲 **对映异构体 II**	0.01
44	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲 **对映异构体 I**	25
45	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲 **对映异构体 II**	19
46	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲 **对映异构体 I**	23
47	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲	2.0
48		2.1

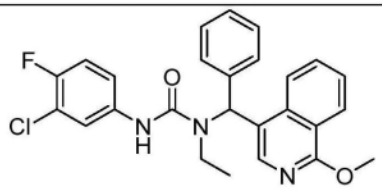
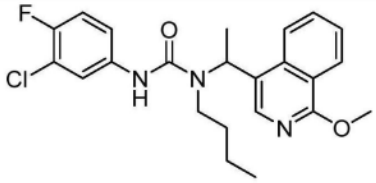
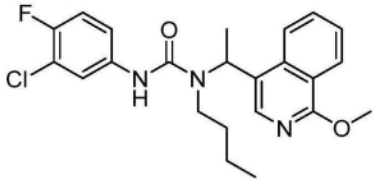
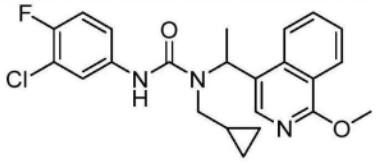
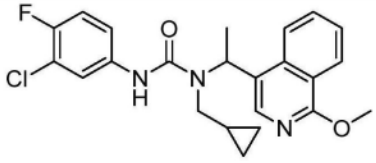
[2516]

	1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲	
49	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲 **对映异构体 II**	0.50
50	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.47
51	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.13
52	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.08
53	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲	0.16
54		20

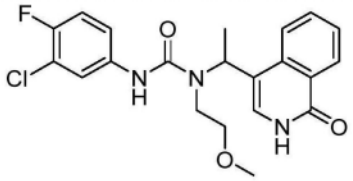
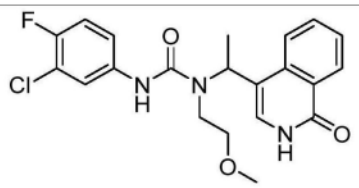
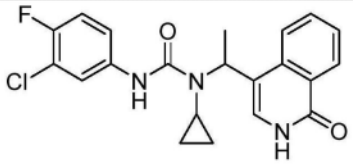
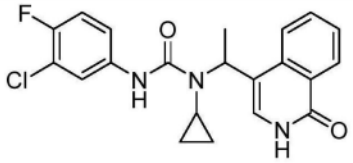
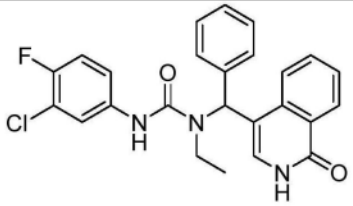
[2517]

	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲 **对映异构体 I**	
55	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲 **对映异构体 II**	11
56	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	13
57	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.24
58	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲 **对映异构体 II**	3.5
59	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲 **对映异构体 I**	22

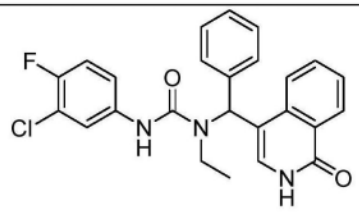
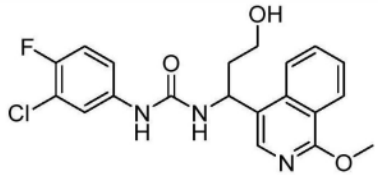
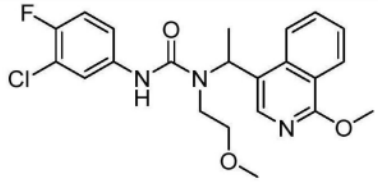
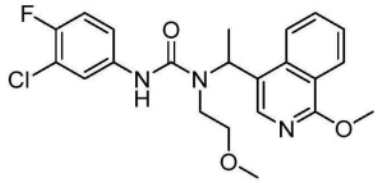
[2518]

60	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲 **对映异构体 II**	8.8
61	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.08
62	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	7.1
63	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	5.8
64	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.12

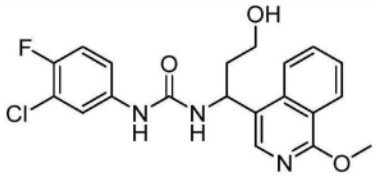
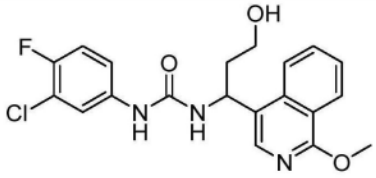
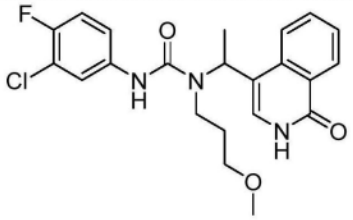
[2519]

65	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	10
66	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.09
67	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	7.9
68	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.06
69	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲 **对映异构体 I**	9.7

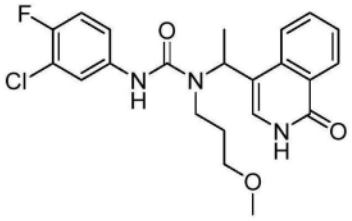
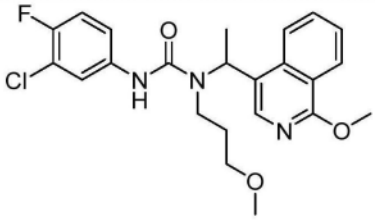
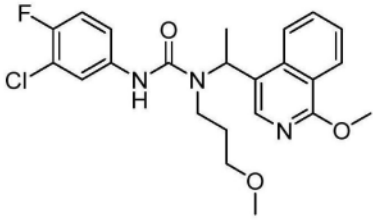
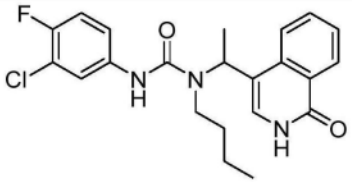
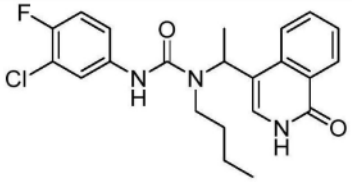
[2520]

70	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲 **对映异构体 II**	16
71	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲	4.4
72	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	21
73	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.78
74	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	15

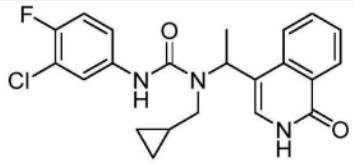
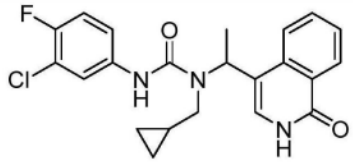
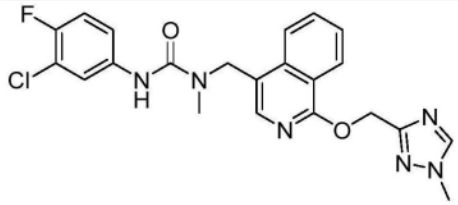
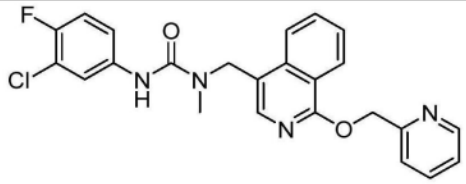
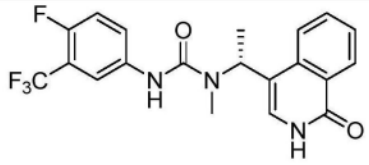
[2521]

75	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	4.5
76	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	1.4
77	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲 **对映异构体 I**	7.4
78	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲 **对映异构体 II**	24
79	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	2.1

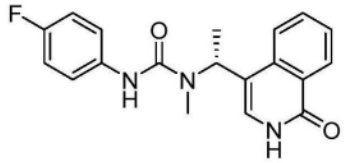
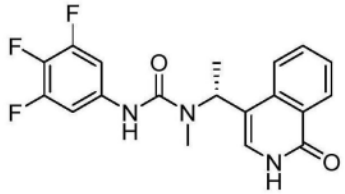
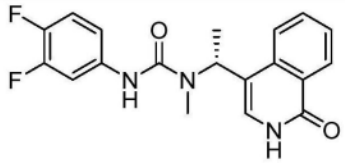
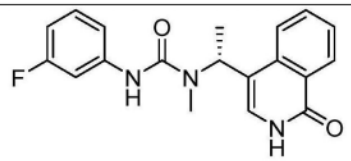
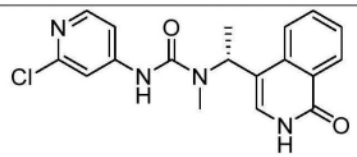
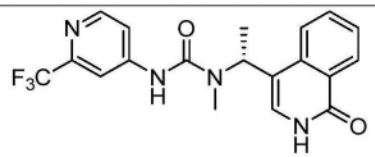
[2522]

80	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.03
81	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲 **对映异构体 I**	8.6
82	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲 **对映异构体 II**	0.32
83	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.86
84	 1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.01

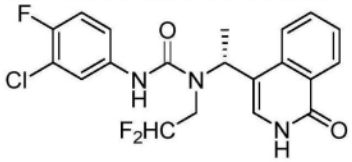
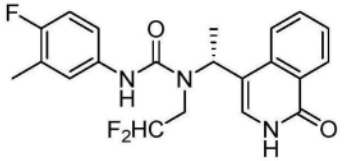
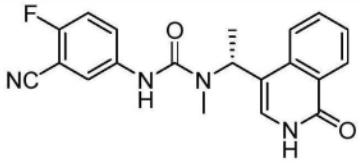
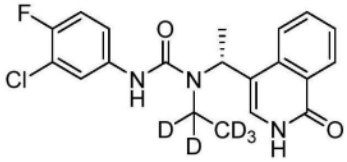
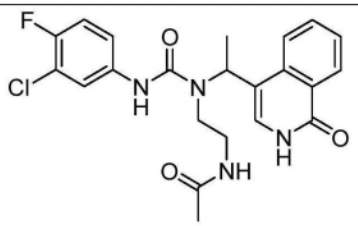
[2523]

	对映异构体 II	
85	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.46
86	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.02
87	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲	0.47
88	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲	1.1
89	 (R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.32

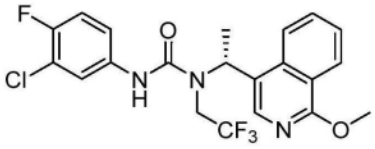
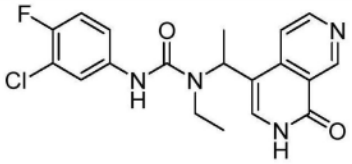
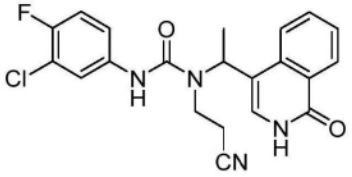
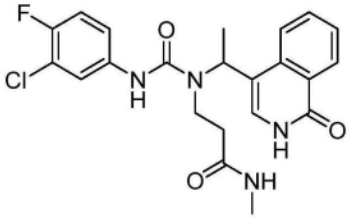
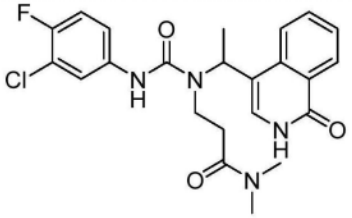
[2524]

90	 (R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.46
91	 (R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **对映异构体 II**	0.16
92	 (R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.23
93	 (R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.52
94	 (R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	1.0
95	 (R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡	1.1

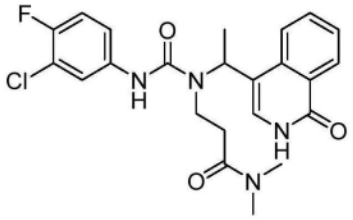
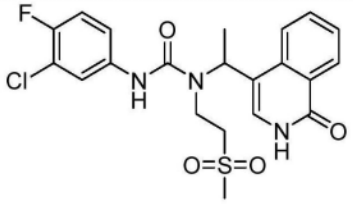
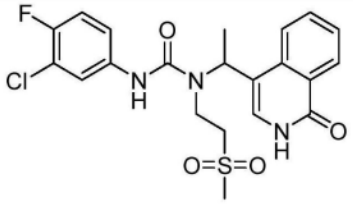
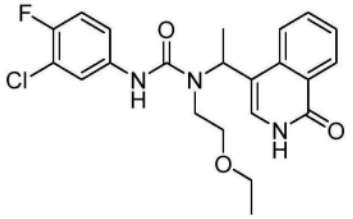
[2525]

	啶-4-基)脲 **对映异构体 II**	
96	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.22
97	 (R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.11
98	 (R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.16
99	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d_5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.03
100	 N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺	1.0

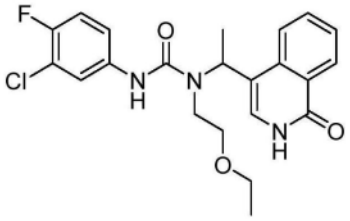
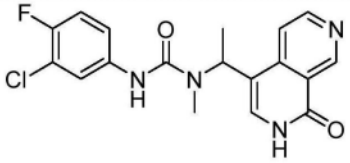
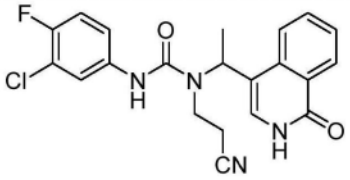
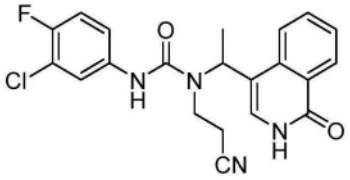
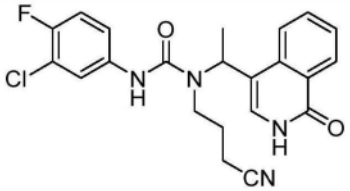
[2526]

101	 (R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲 **对映异构体 II**	0.42
102	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲	0.10
103	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.27
104	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺	0.57
105	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺 **对映异构体 I**	3.4

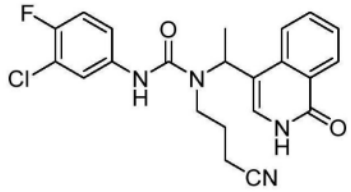
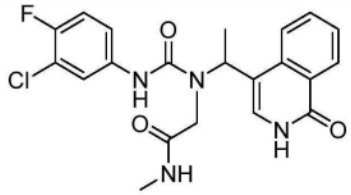
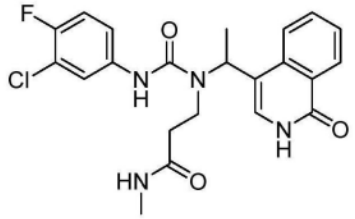
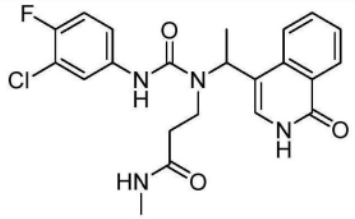
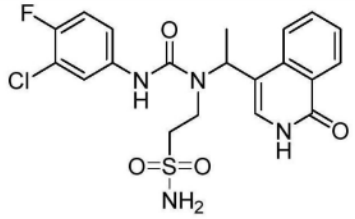
[2527]

106	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺 **对映异构体 II**	0.08
107	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	17
108	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.05
109	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	8.0

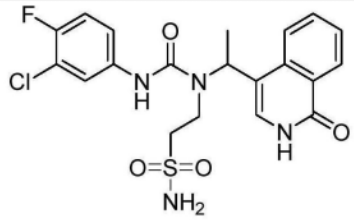
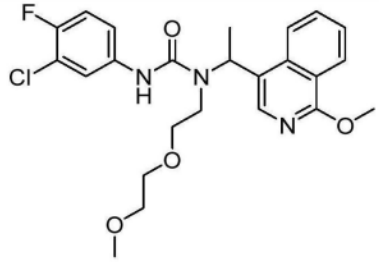
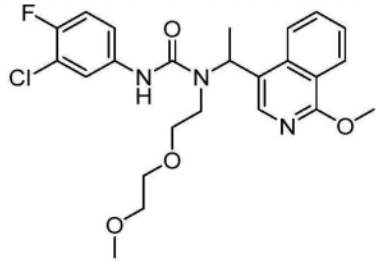
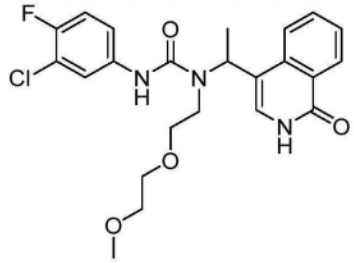
[2528]

110	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.17
111	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲	0.25
112	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	2.8
113	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.06
114	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	1.9

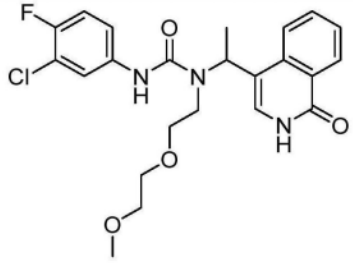
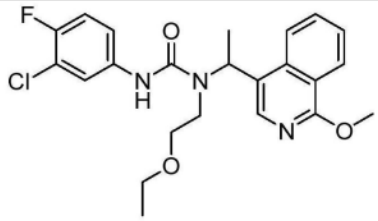
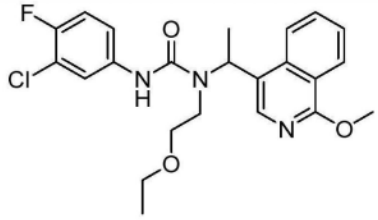
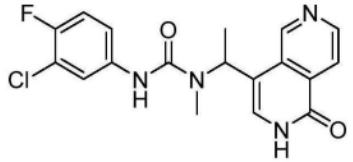
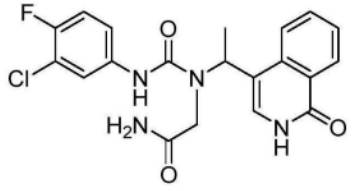
[2529]

115	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.01
116	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺	1.0
117	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺 **对映异构体 I**	13
118	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺 **对映异构体 II**	0.14
119	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷	0.07

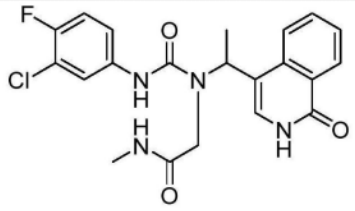
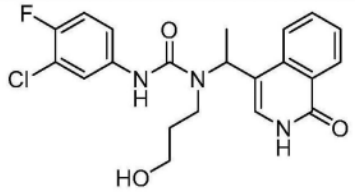
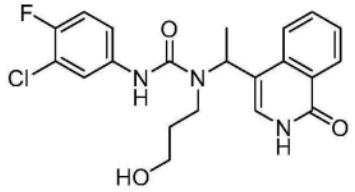
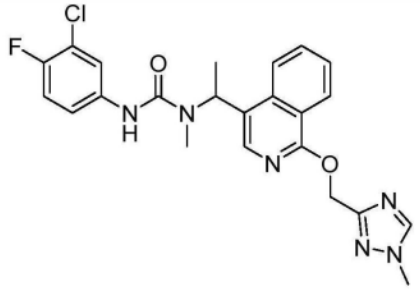
[2530]

	-1-磺酰胺 **对映异构体 I**	
120	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	18
121	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	23
122	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	1.2
123	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	25

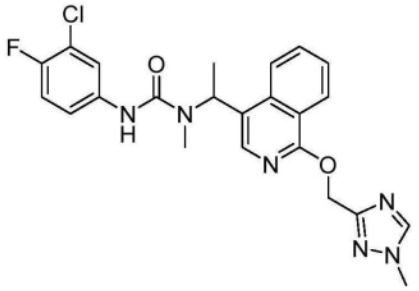
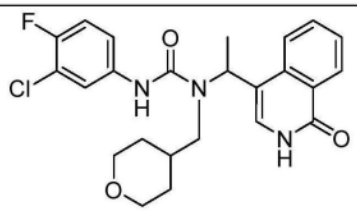
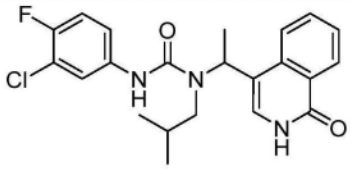
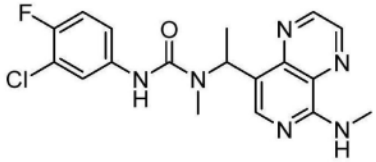
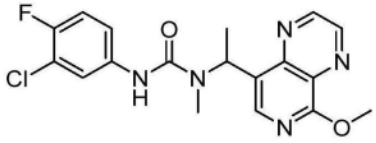
[2531]

	对映异构体 I	
124	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.56
125	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	20
126	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.63
127	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,6-二氮杂萘-4-基)乙基)脲	1.0
128		1.5

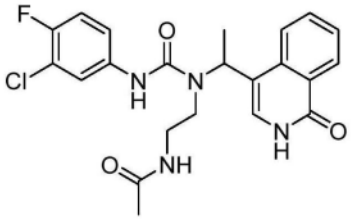
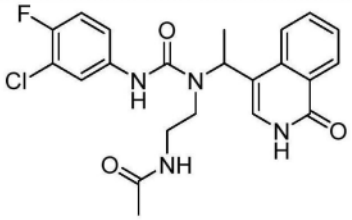
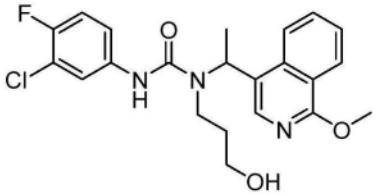
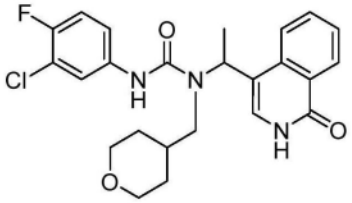
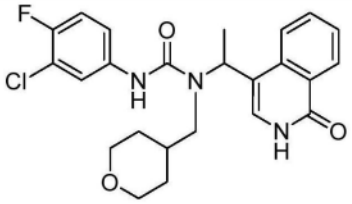
[2532]

	2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙酰胺	
129	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺 **对映异构体 II**	0.53
130	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	7.9
131	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.01
132	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.06

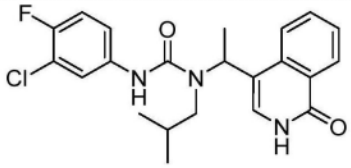
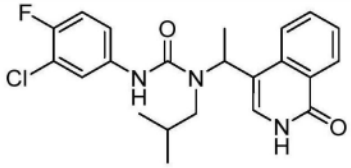
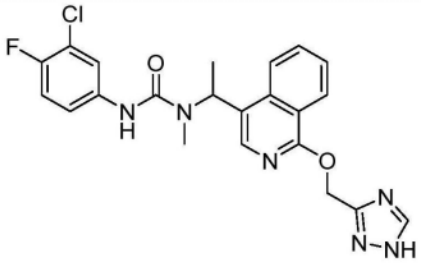
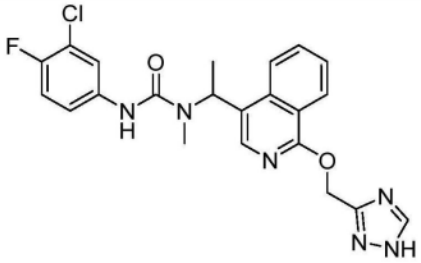
[2533]

133	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	5.9
134	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲	0.07
135	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.01
136	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲	2.8
137	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲	6.1

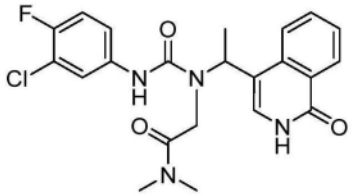
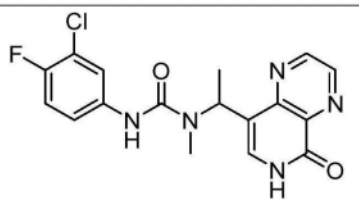
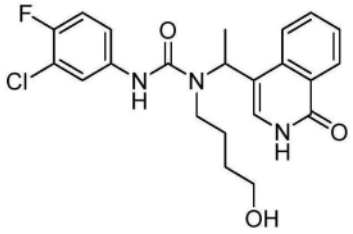
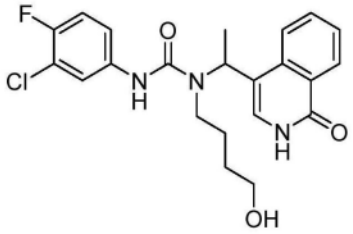
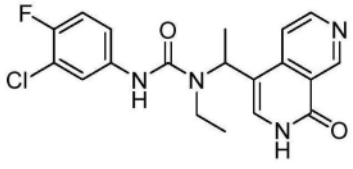
[2534]

138	 N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺 **对映异构体 I**	19
139	 N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺 **对映异构体 II**	0.46
140	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.23
141	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲 **对映异构体 I**	3.4
142	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-	0.04

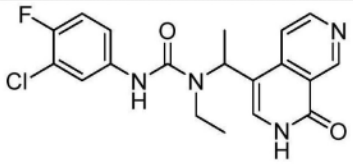
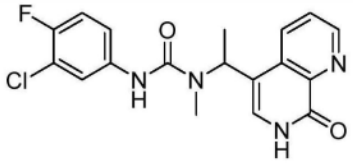
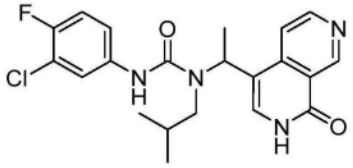
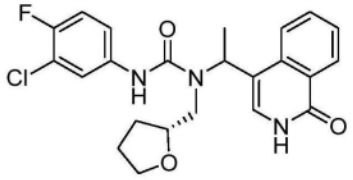
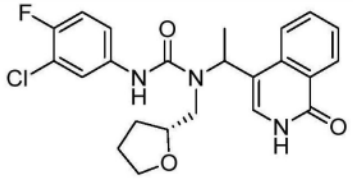
[2535]

	吡嘧-4-基)甲基)脲 **对映异构体 II**	
143	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.85
144	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.01
145	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	4.2
146	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.05

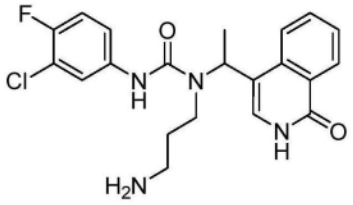
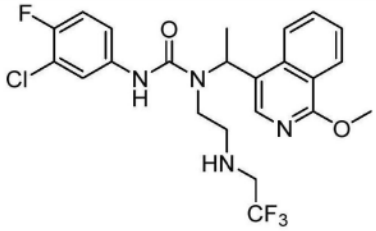
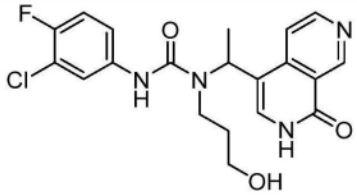
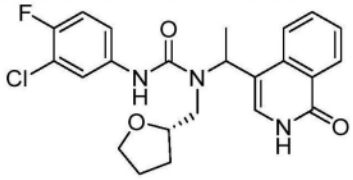
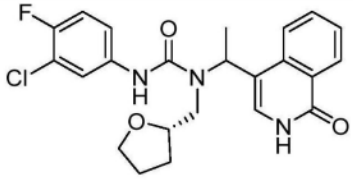
[2536]

147	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙酰胺	0.84
148	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-氧-5,6-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲	15
149	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	3.3
150	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.01
151	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲	2.0

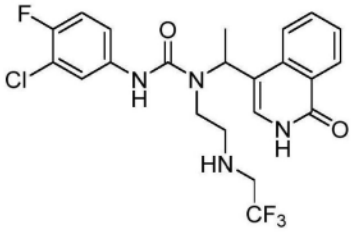
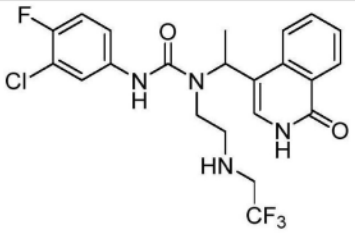
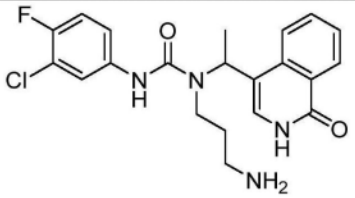
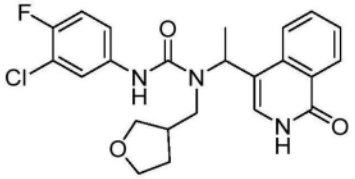
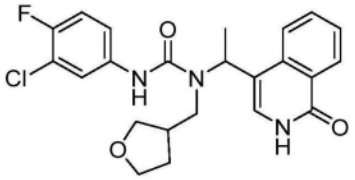
[2537]

	对映异构体 I	
152	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.15
153	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-氧-7,8-二氢-1,7-二氮杂萘-5-基)乙基)脲	0.87
154	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲	0.02
155	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲 **非对映异构体 I**	7.7
156	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲 **非对映异构体 II**	0.17

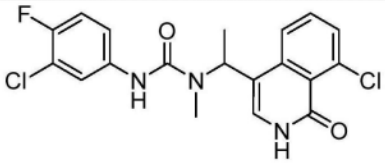
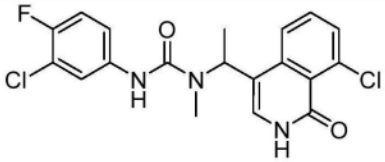
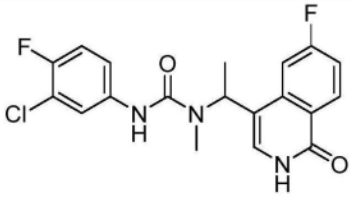
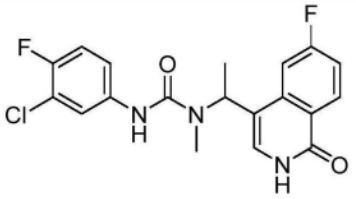
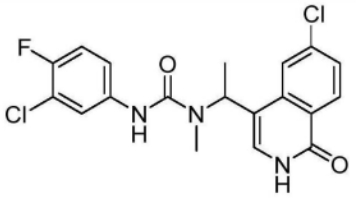
[2538]

157	 1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	23
158	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲	2.7
159	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲	0.10
160	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((*S*)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲 **非对映异构体 I**	23
161	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((*S*)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲 **非对映异构体 II**	0.15

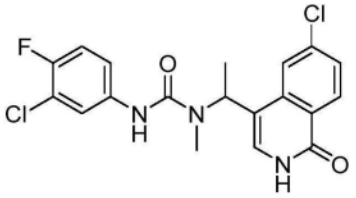
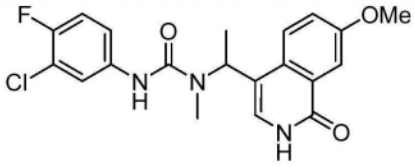
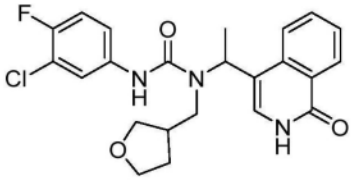
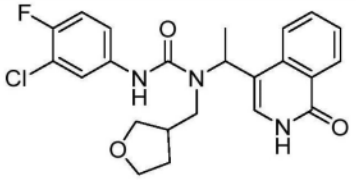
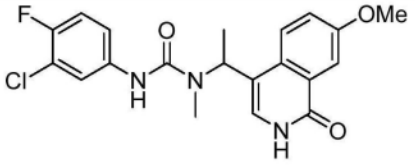
[2539]

162	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.58
163	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲 **对映异构体 II**	5.3
164	 1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	12
165	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)脲 **非对映异构体 IA**	1.4
166		0.01

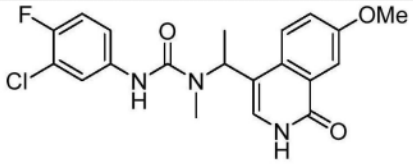
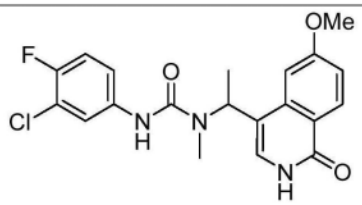
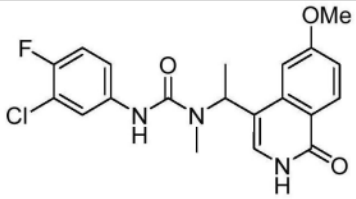
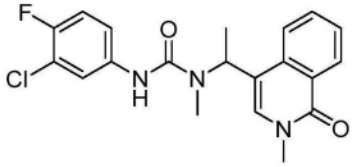
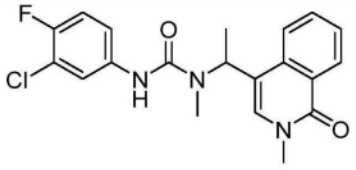
[2540]

	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)脲 **非对映异构体 IIA**	
167	 1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	2.4
168	 1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.07
169	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	2.1
170	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.03
171		5.4

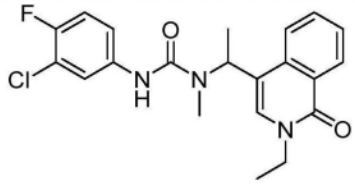
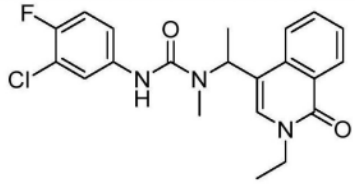
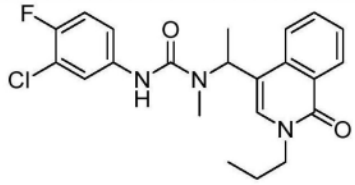
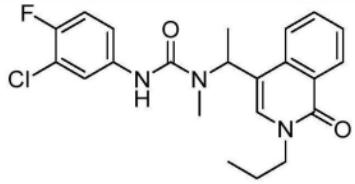
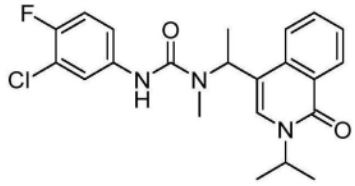
[2541]

	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	
172	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.12
173	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲	0.38
175	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)脲 **非对映异构体 IB**	0.85
176	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)脲 **非对映异构体 IIB**	0.01
177	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-	2.2

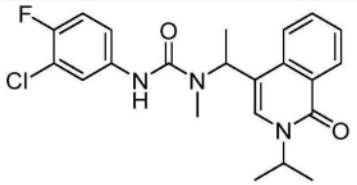
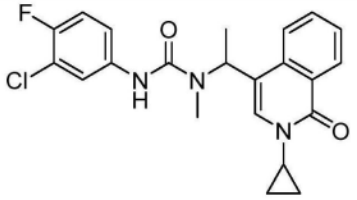
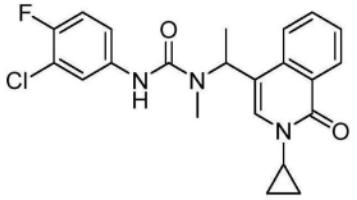
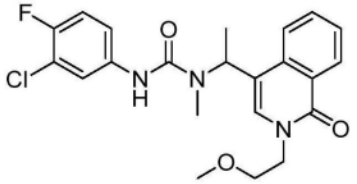
[2542]

	甲基脲 **对映异构体 I**	
178	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.17
179	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	7.3
180	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	1.4
181	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	1.8
182	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙	0.03

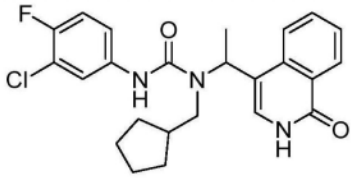
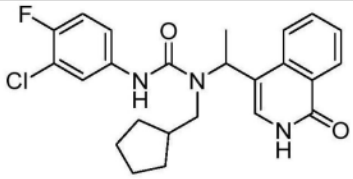
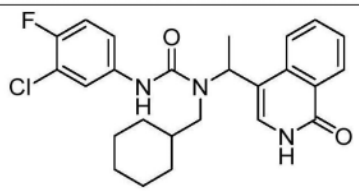
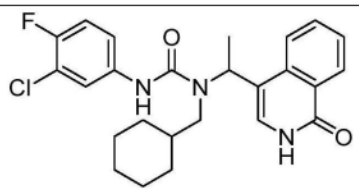
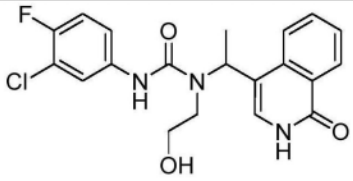
[2543]

	基)脲 **对映异构体 II**	
183	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	18
184	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.09
185	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.34
186	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	8.4
187		0.14

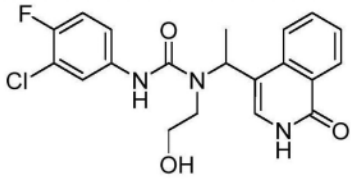
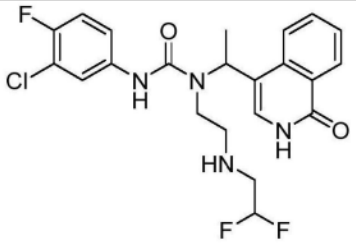
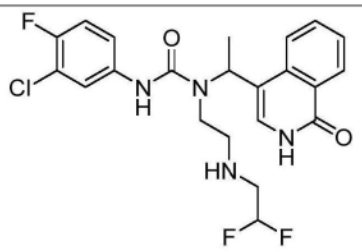
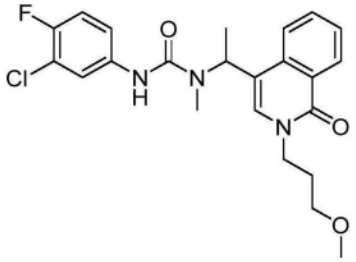
[2544]

	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	
188	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	1.8
189	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	2.4
190	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.17
191	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.36

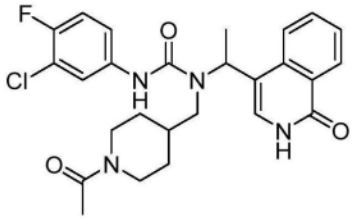
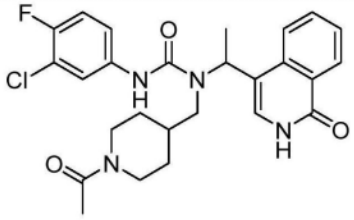
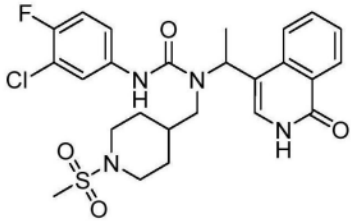
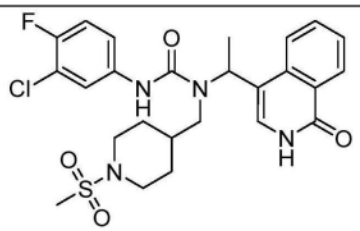
[2545]

192	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.42
193	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.01
194	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.95
195	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.03
196	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	20

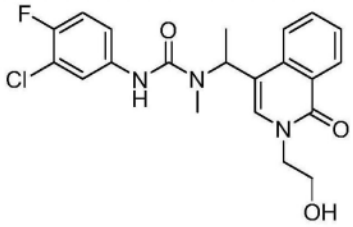
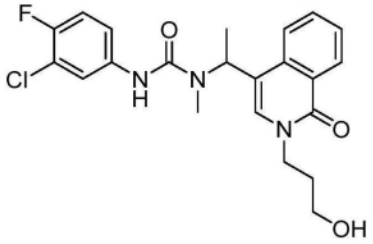
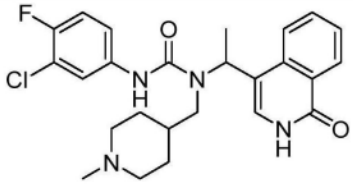
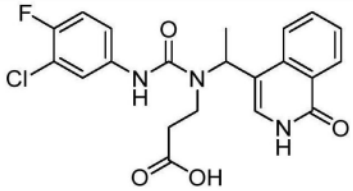
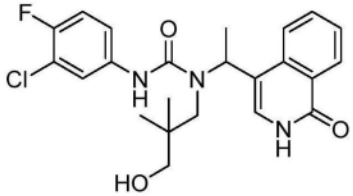
[2546]

197	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.08
198	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	11.9
199	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	2.2
200	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.40

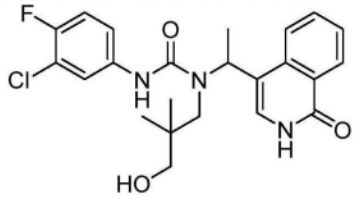
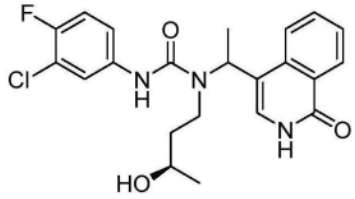
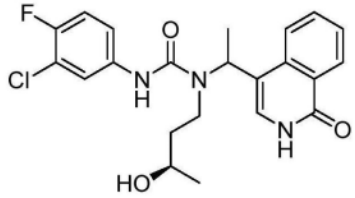
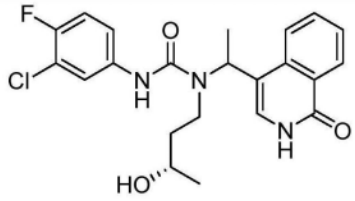
[2547]

201	 1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.22
202	 1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	7.3
203	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	10.5
204	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.06

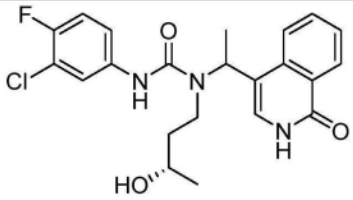
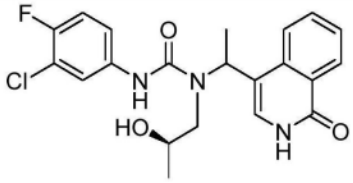
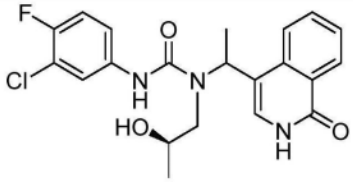
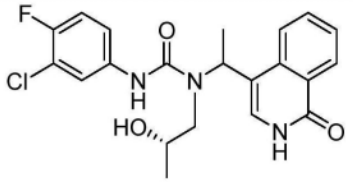
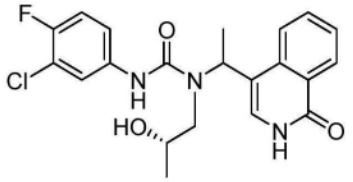
[2548]

205	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.16
206	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.85
207	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	9.0
208	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸 **对映异构体 II**	3.3
209	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹	7.9

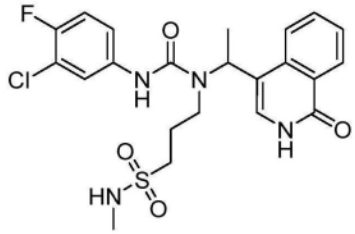
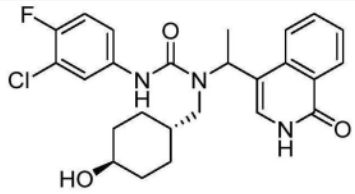
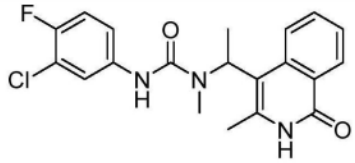
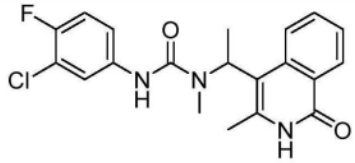
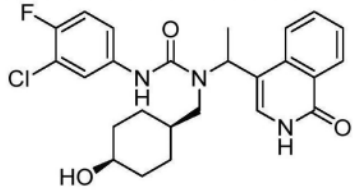
[2549]

	啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	
210	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.10
211	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*R*)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **非对映异构体 I**	2.7
212	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*R*)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **非对映异构体 II**	0.02
213	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **非对映异构体 I**	3.6

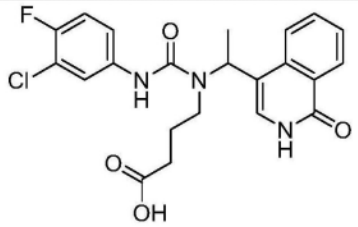
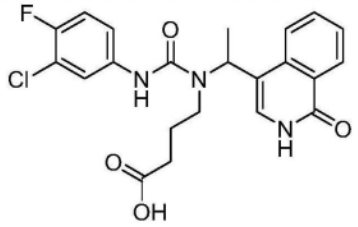
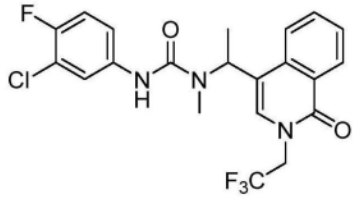
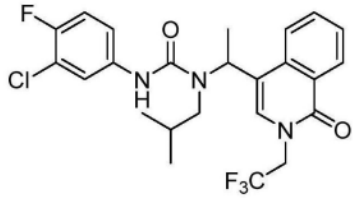
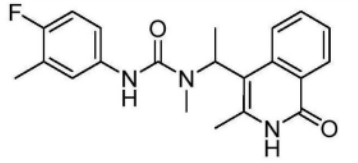
[2550]

214	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-3-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **非对映异构体 II**	0.047
215	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*R*)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **非对映异构体 I**	23
216	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*R*)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **非对映异构体 II**	0.09
217	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **非对映异构体 I**	8.2
218	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((*S*)-2-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.08

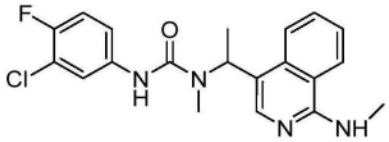
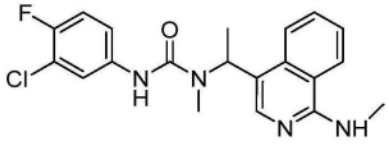
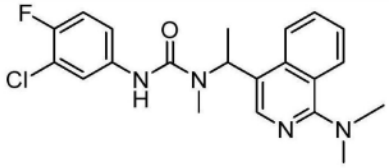
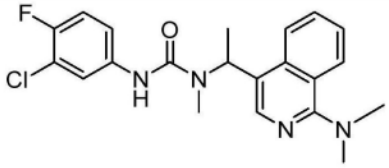
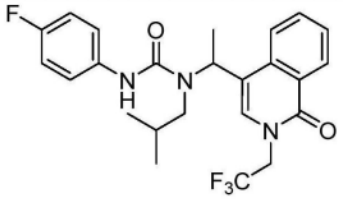
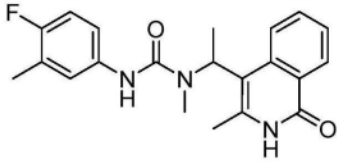
[2551]

	非对映异构体 II	
220	 3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	0.14
221	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1*r*,4*r*)-4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.21
222	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.62
223	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.027
225	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-顺式-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.08

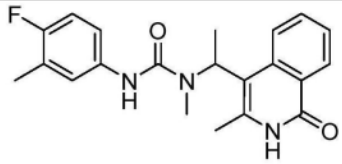
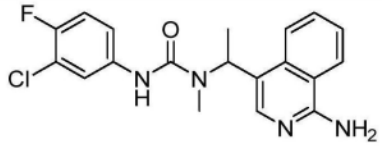
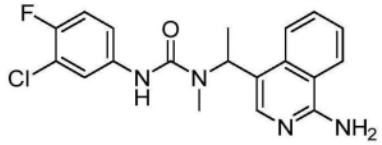
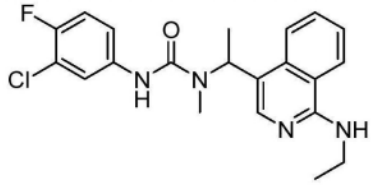
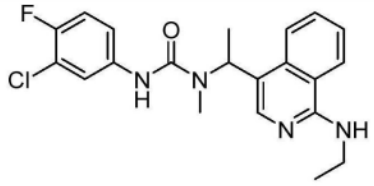
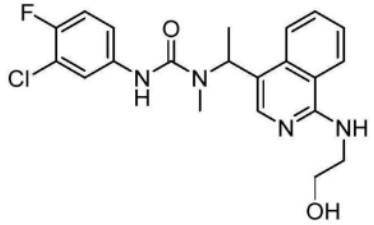
[2552]

	对映异构体 II	
226	 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸 **对映异构体 I**	25
227	 4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸 **对映异构体 II**	4.9
228	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.78
229	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.07
230	 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.12

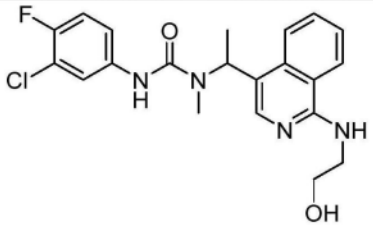
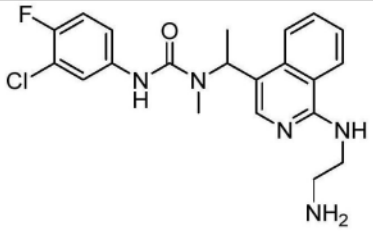
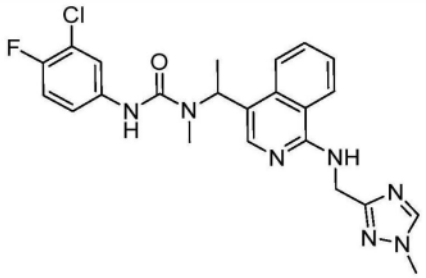
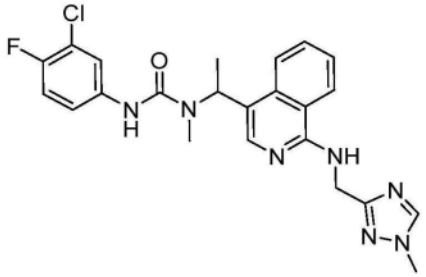
[2553]

231	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	12
232	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.12
233	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	14
234	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.65
235	 3-(4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲	0.21
236	 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	0.41

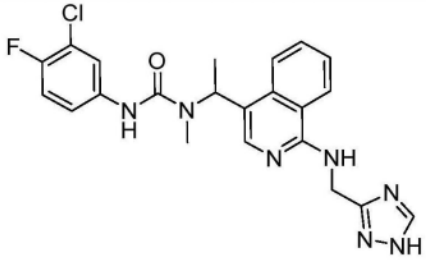
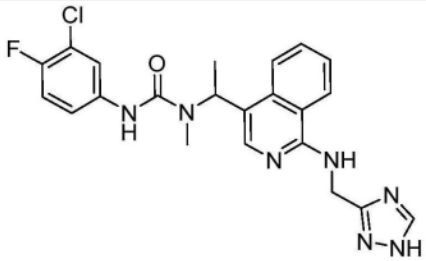
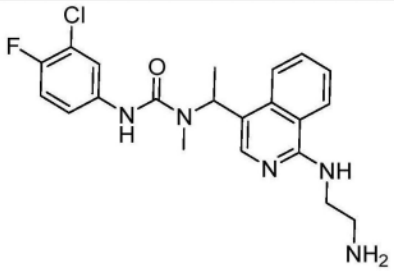
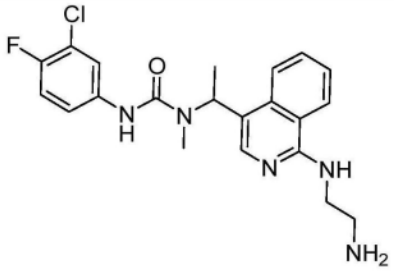
[2554]

237	 3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.04
238	 1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	3.4
239	 1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.21
240	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	11.5
241	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.11
242	 **对映异构体 II**	0.17

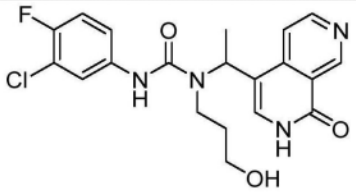
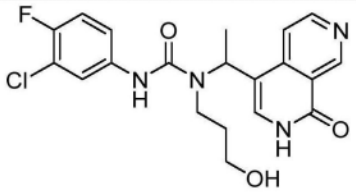
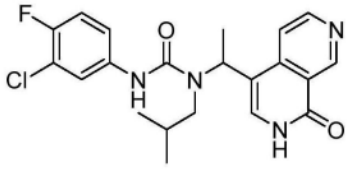
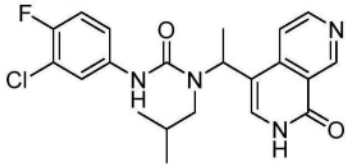
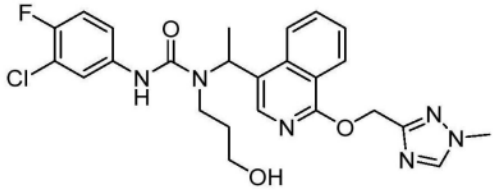
[2555]

	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	
243	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	9.9
244	 1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲	2.7
245	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	13
246	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲	0.14

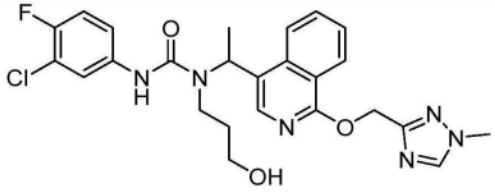
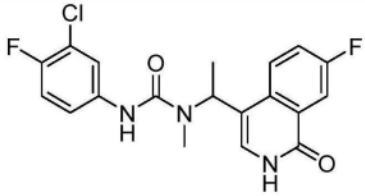
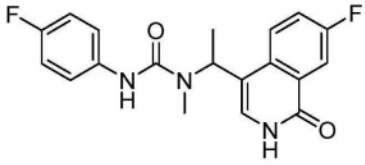
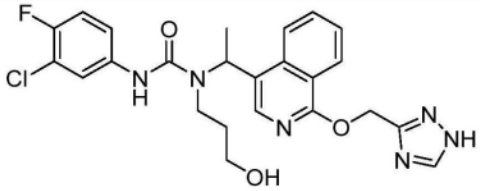
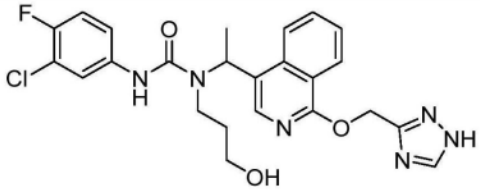
[2556]

	对映异构体 II	
247	 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.39
248	 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	9.1
249	 1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	14
250	 1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲	1.5

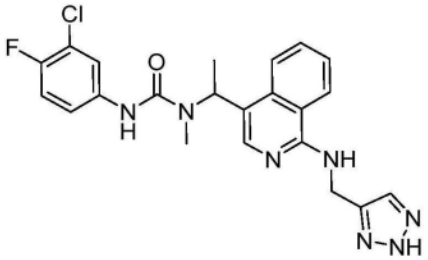
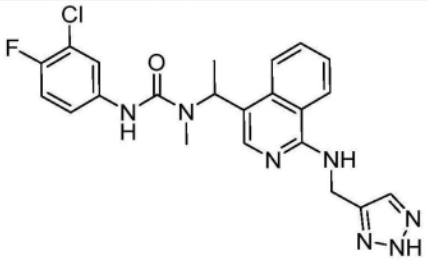
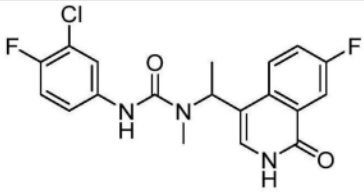
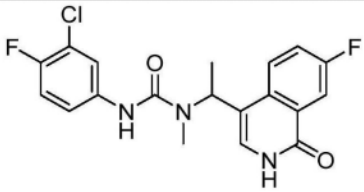
[2557]

	对映异构体 II	
251	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	15
252	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.052
253	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	1.4
254	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.016
255	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲	5.1

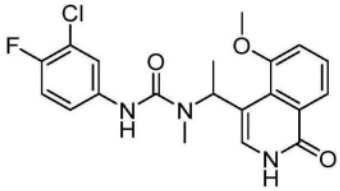
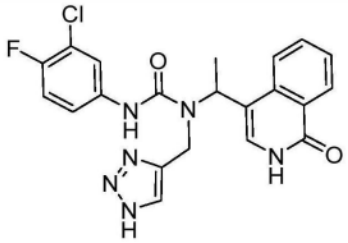
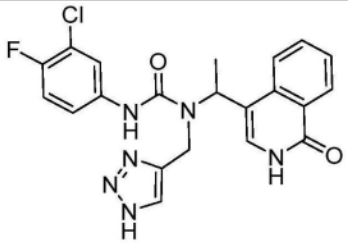
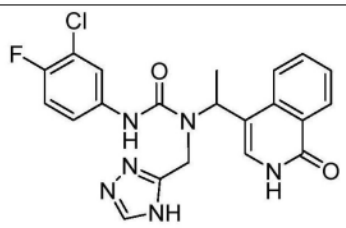
[2558]

	对映异构体 I	
256	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.013
257	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲	0.033
258	 1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲	0.15
259	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	2.1
260	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.019

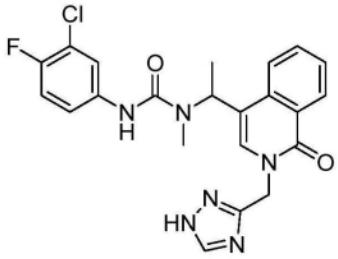
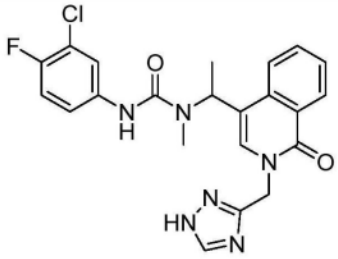
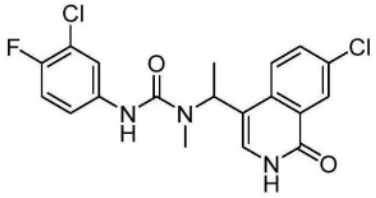
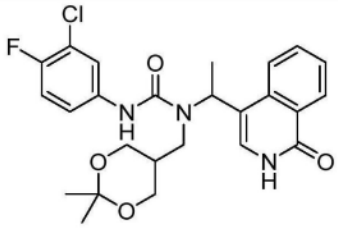
[2559]

261	 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	6.1
262	 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.15
263	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.78
264	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.019

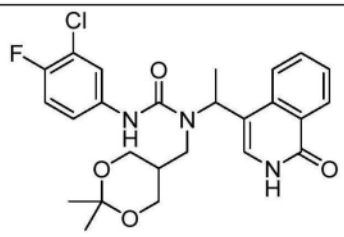
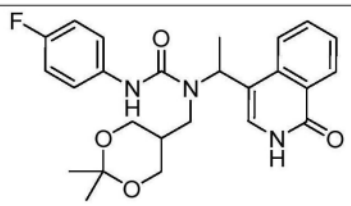
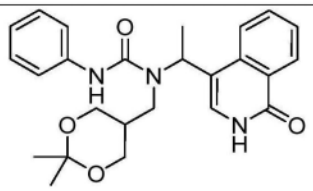
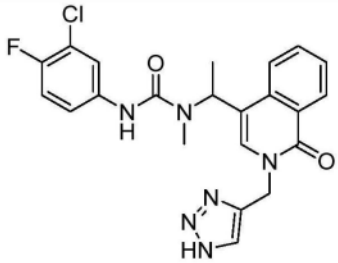
[2560]

265	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	1.5
266	 1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	12
267	 1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.35
268	 1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	2.6

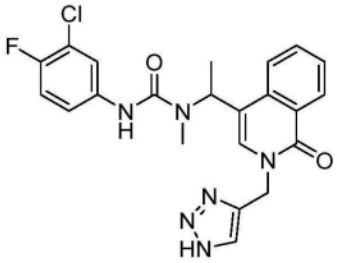
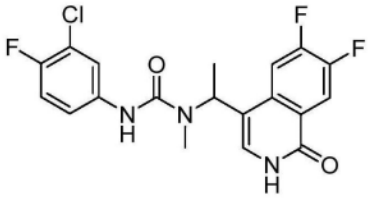
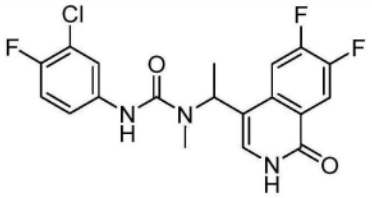
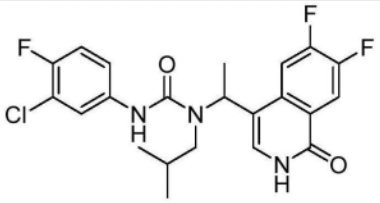
[2561]

269	 1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.56
270	 1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	22
271	 1-(1-(7-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲	0.20
272	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	1.8

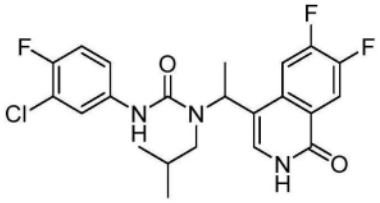
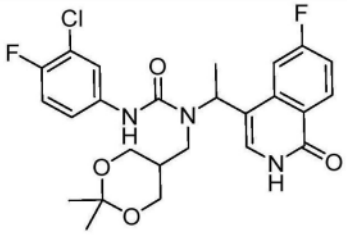
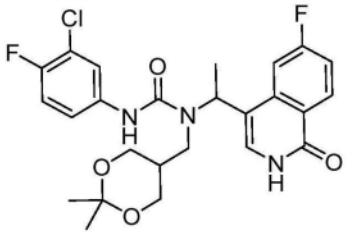
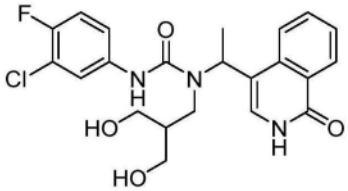
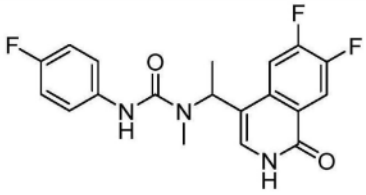
[2562]

273	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.17
274	 1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	1.8
275	 1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲 **对映异构体 II**	0.83
276	 1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	2.7

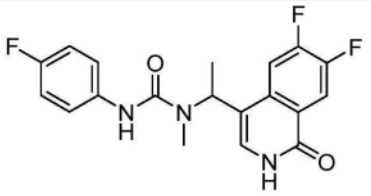
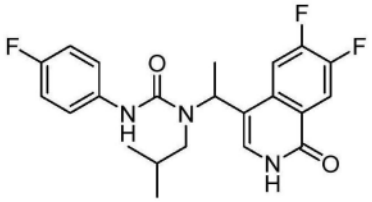
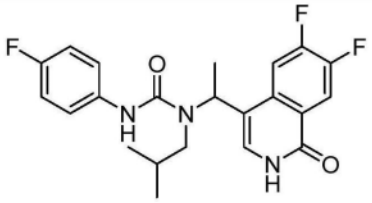
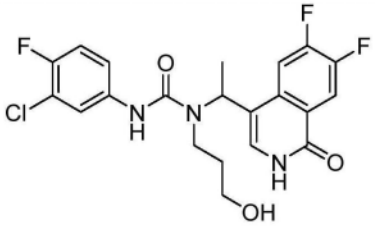
[2563]

277	 1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.79
278	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	1.0
279	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.007
280	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 I**	0.21

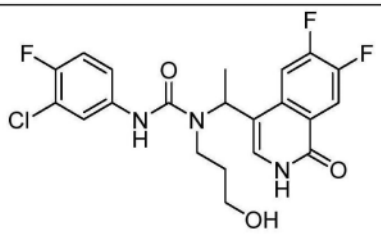
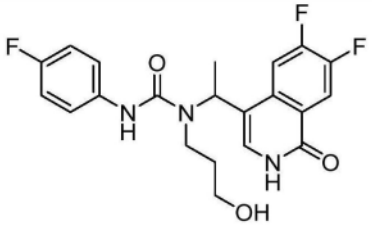
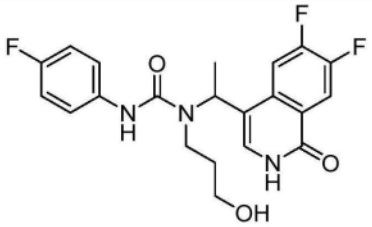
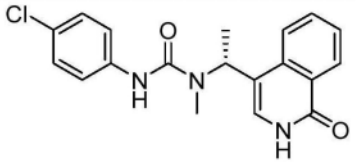
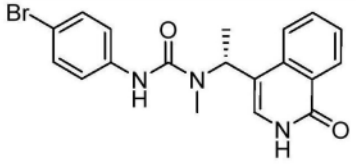
[2564]

281	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 II**	0.002
282	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	4.0
283	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.043
284	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.092
285		4.3

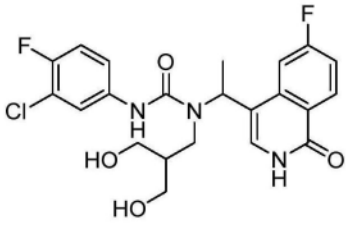
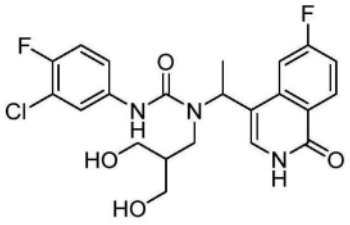
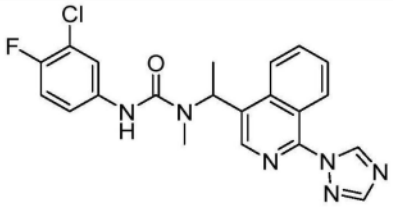
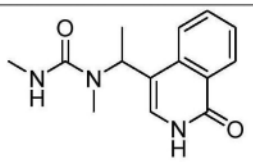
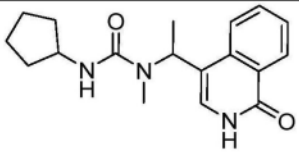
[2565]

	1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	
286	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.020
287	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲 **对映异构体 I**	1.5
288	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲 **对映异构体 II**	0.004
289	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	0.37

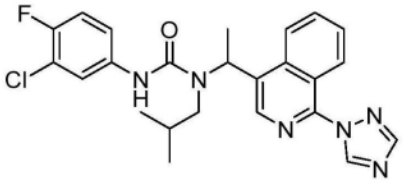
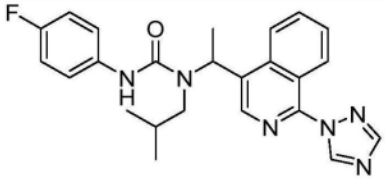
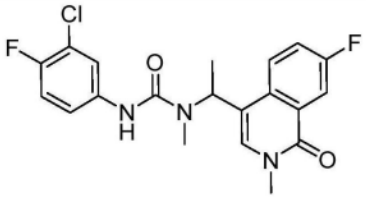
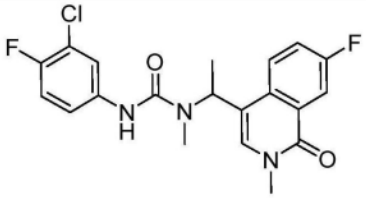
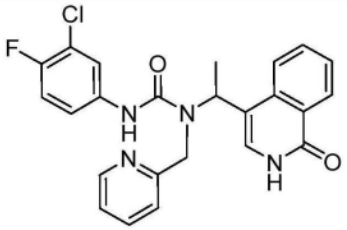
[2566]

290	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.002
291	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	4.6
292	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.010
293	 (R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.34
294	 (R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.87

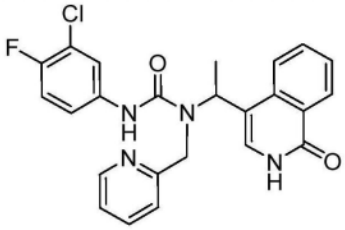
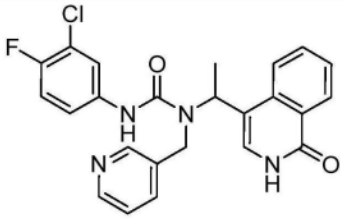
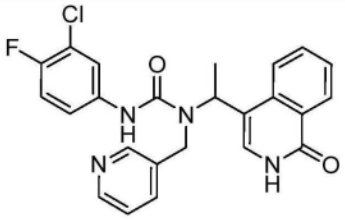
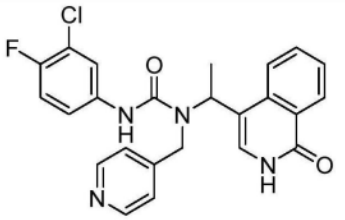
[2567]

295	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲 **对映异构体 I**	1.9
296	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲 **对映异构体 II**	0.040
297	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲	0.18
298	 1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	24
299	 3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	8.6

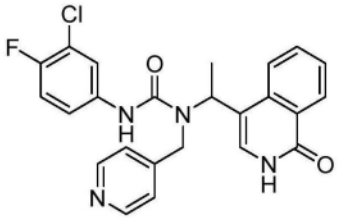
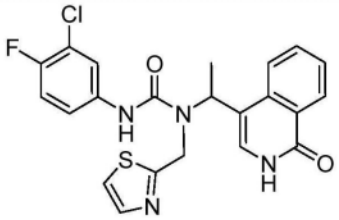
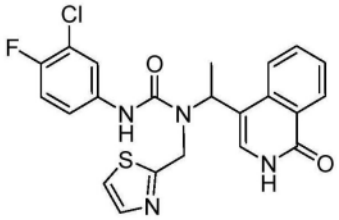
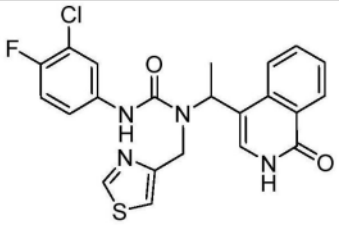
[2568]

300	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲	0.02
301	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲	0.051
302	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	3.3
303	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.020
304	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲 **对映异构体 I**	9.6

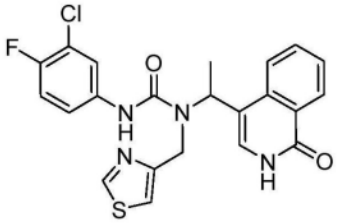
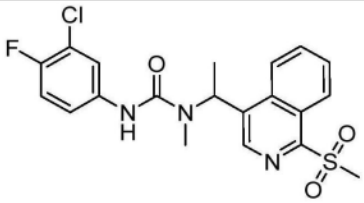
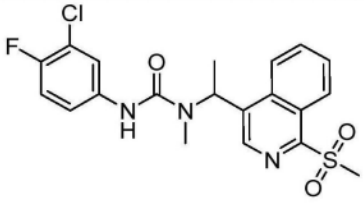
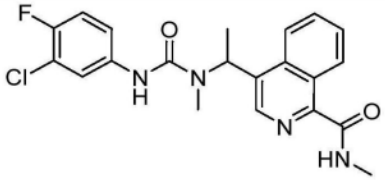
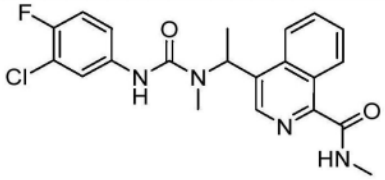
[2569]

305	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲 **对映异构体 II**	0.59
306	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲 **对映异构体 I**	1.0
307	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲 **对映异构体 II**	20
308	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲 **对映异构体 I**	0.13

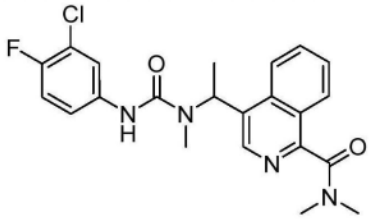
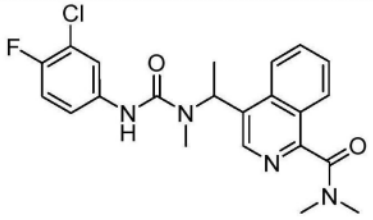
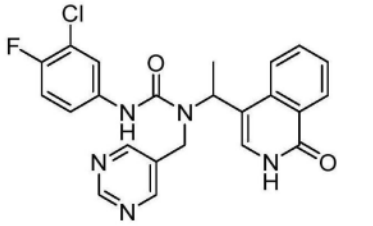
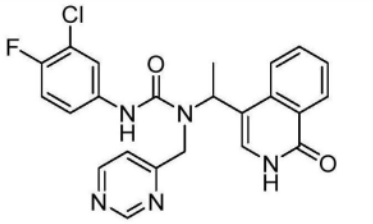
[2570]

309	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲 **对映异构体 II**	11
310	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲 **对映异构体 I**	5.5
311	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲 **对映异构体 II**	0.066
312	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲 **对映异构体 I**	4.6

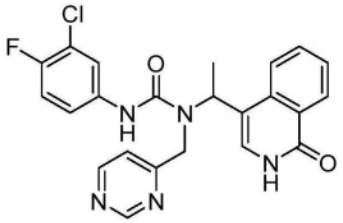
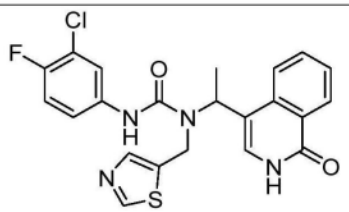
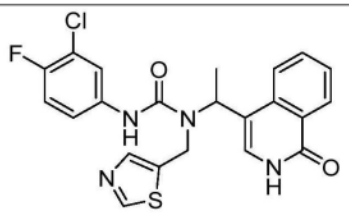
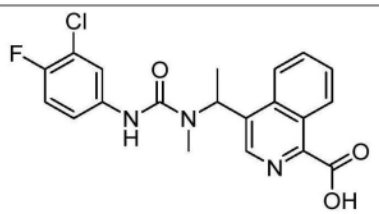
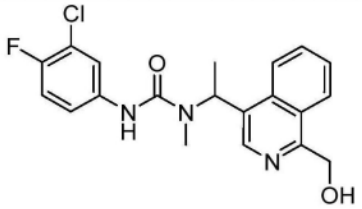
[2571]

313	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲 **对映异构体 II**	0.40
314	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	8.3
315	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.80
316	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺 **对映异构体 I**	7.5
317	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺 **对映异构体 II**	0.077

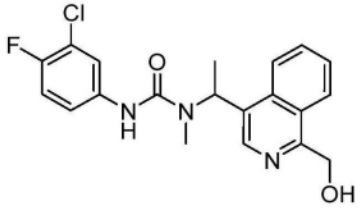
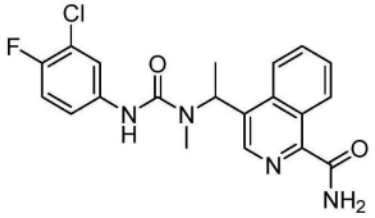
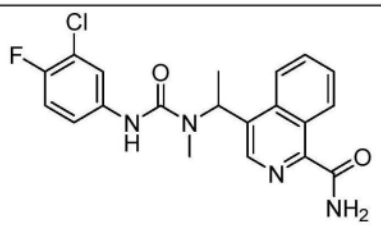
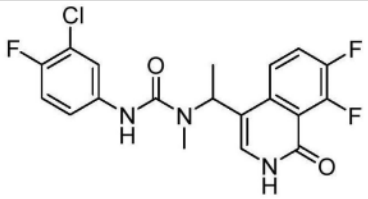
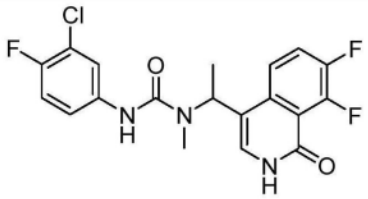
[2572]

318	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺 **对映异构体 I**	24
319	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺 **对映异构体 II**	0.38
320	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲 **对映异构体 I**	13
321	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲 **对映异构体 I**	19

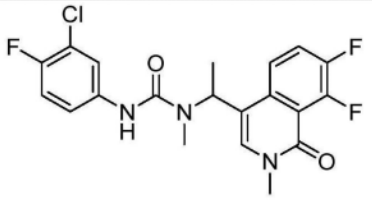
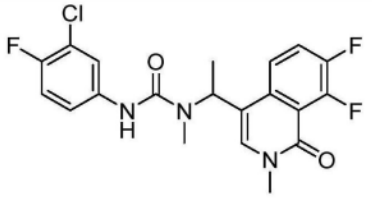
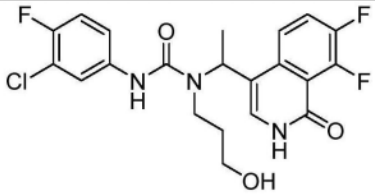
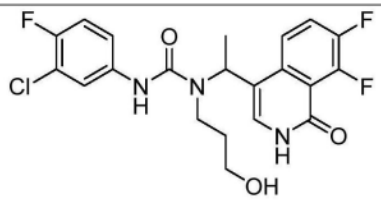
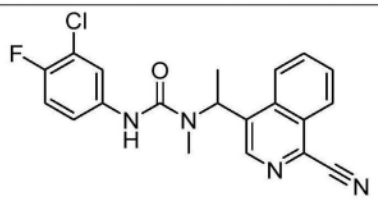
[2573]

322	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲 **对映异构体 II**	0.35
323	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲 **对映异构体 I**	0.085
324	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲 **对映异构体 II**	4.5
325	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸 **对映异构体 I**	4.2
326	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲	16

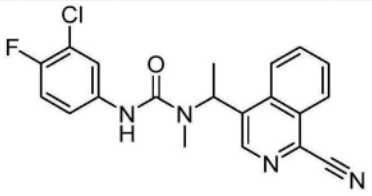
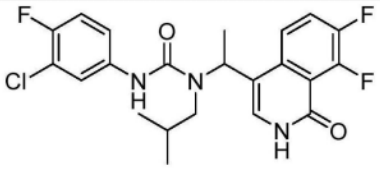
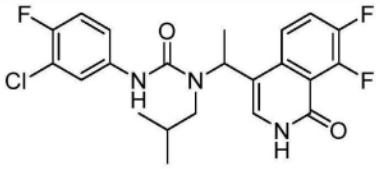
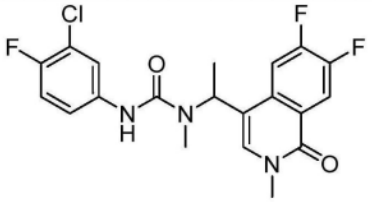
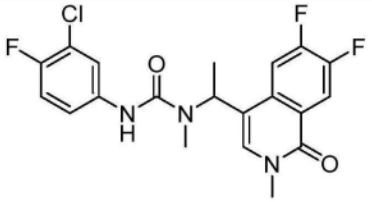
[2574]

	对映异构体 I	
327	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.71
328	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺 **对映异构体 I**	4.1
329	 4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺 **对映异构体 II**	0.12
330	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.99
331	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲	0.015

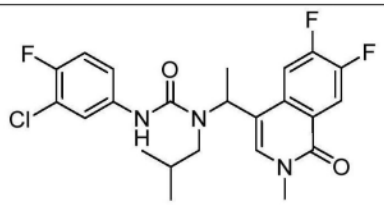
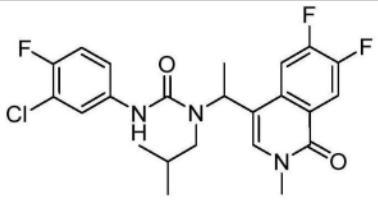
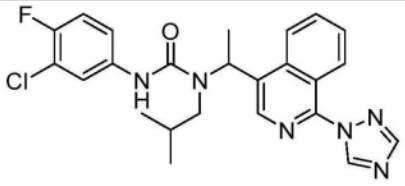
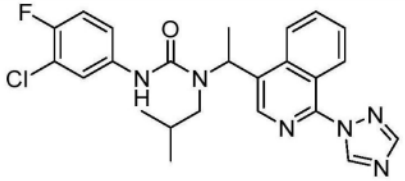
[2575]

	对映异构体 II	
332	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	3.7
333	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.013
334	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	2
335	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.006
336		19

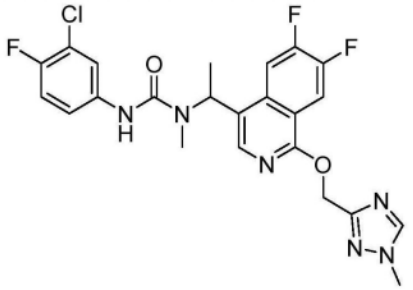
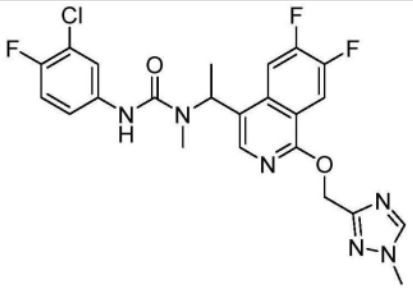
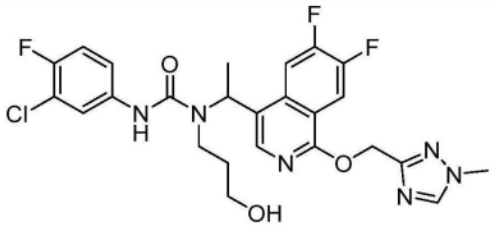
[2576]

	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	
337	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.25
338	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 I**	0.80
339	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 II**	0.005
340	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	4.6
341	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙	0.011

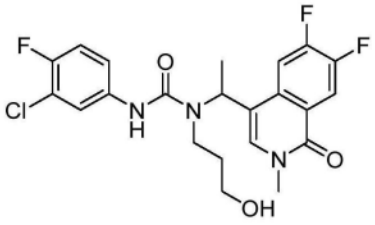
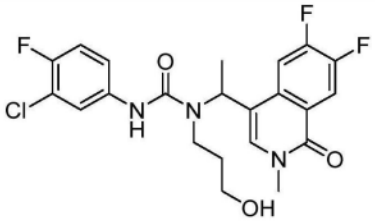
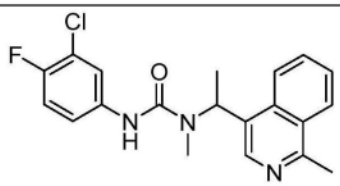
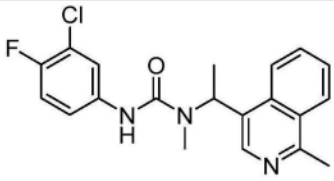
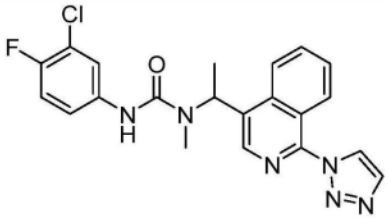
[2577]

	基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	
342	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 I**	0.62
343	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 II**	0.006
344	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲 **对映异构体 I**	2.3
345	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲 **对映异构体 II**	0.0095

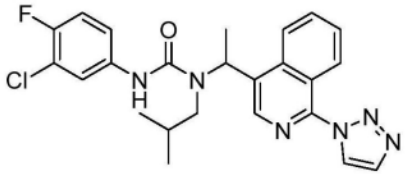
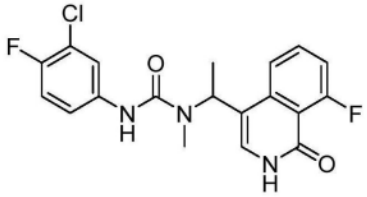
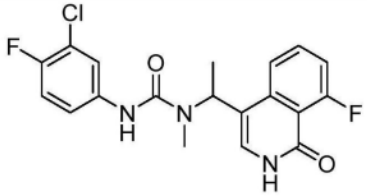
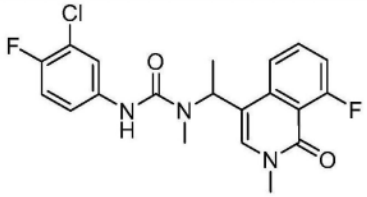
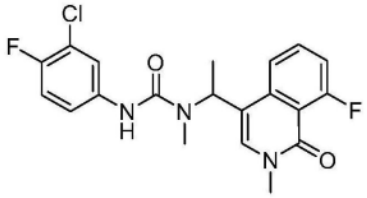
[2578]

346	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.67
347	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.007
348	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	1.1
349	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.005

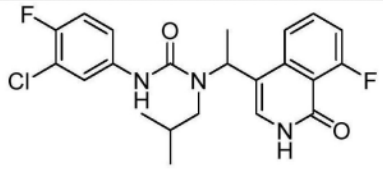
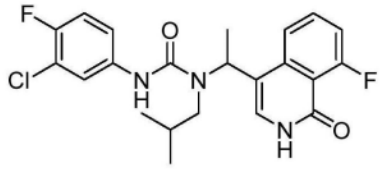
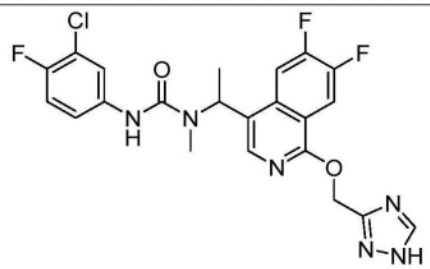
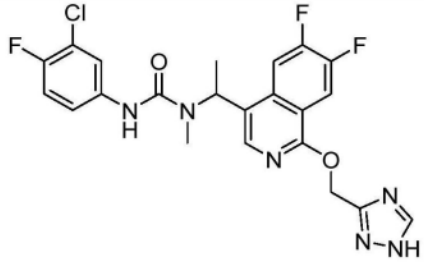
[2579]

350	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	3.6
351	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.007
352	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 I**	9.9
353	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲 **对映异构体 II**	0.19
354	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲	0.13

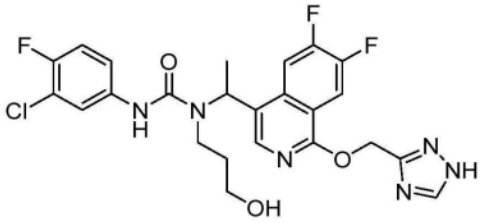
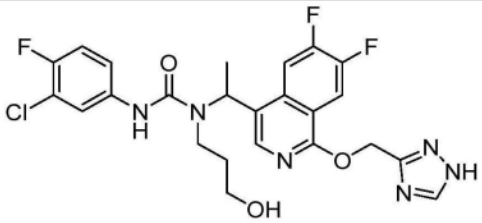
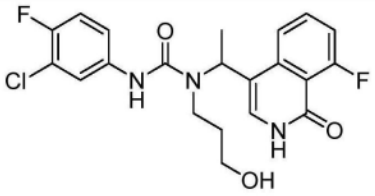
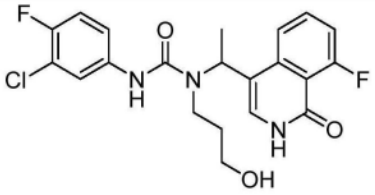
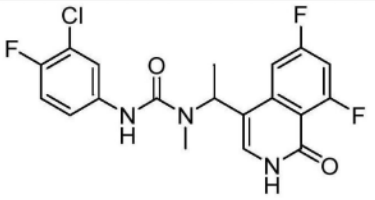
[2580]

355	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲	0.018
356	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	1.9
357	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.04
358	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	5.9
359	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲	0.023

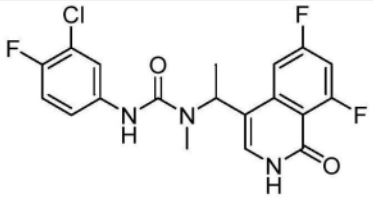
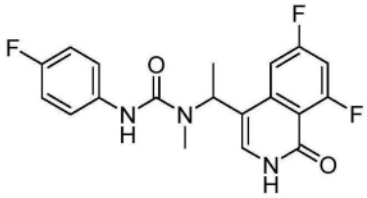
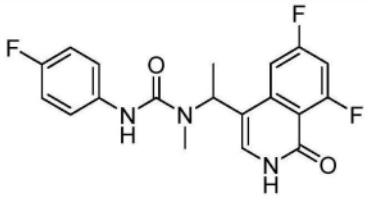
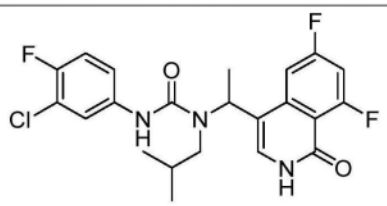
[2581]

	对映异构体 II	
360	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 I**	0.18
361	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 II**	0.012
362	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.89
363	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.014

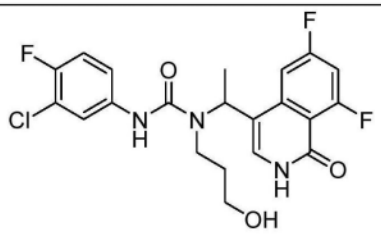
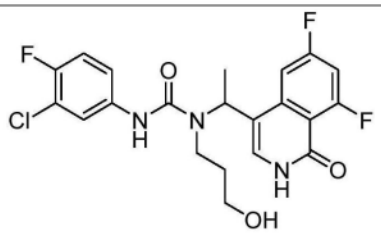
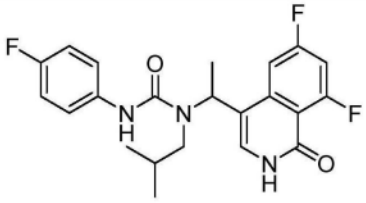
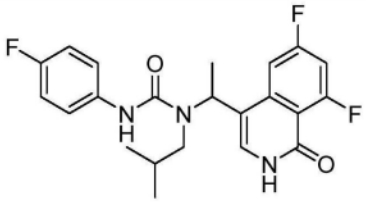
[2582]

364	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	2.0
365	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.009
366	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	11
367	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.008
368		2.5

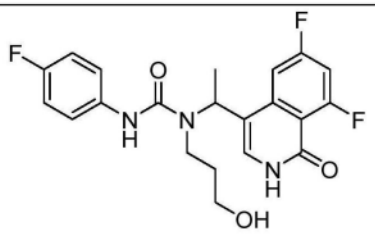
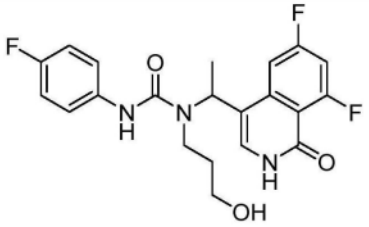
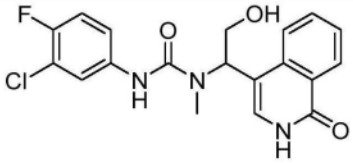
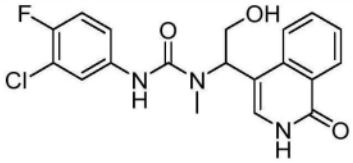
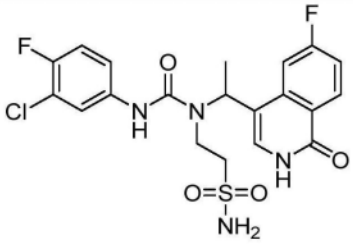
[2583]

	3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	
369	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.019
370	 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	5.6
371	 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.053
372	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 II**	0.005

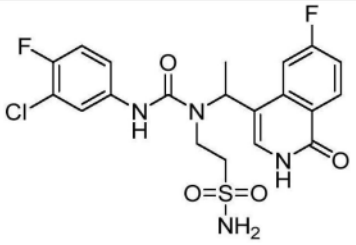
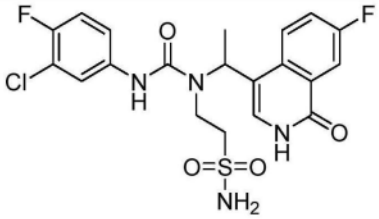
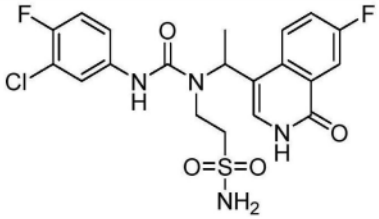
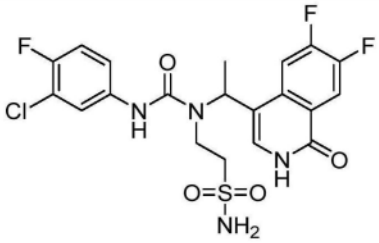
[2584]

373	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	2.6
374	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.006
375	 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲 **对映异构体 I**	1.7
376	 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲 **对映异构体 II**	0.007

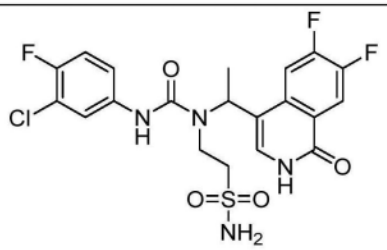
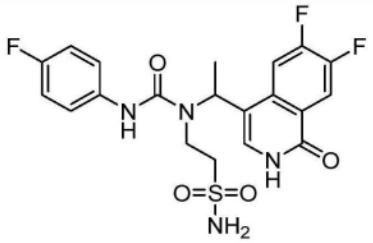
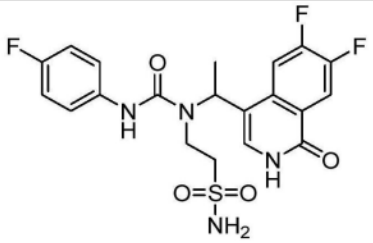
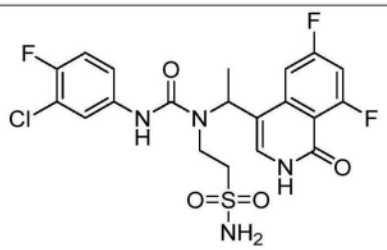
[2585]

377	 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 I**	11
378	 1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲 **对映异构体 II**	0.024
379	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.14
380	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	17
381		1.4

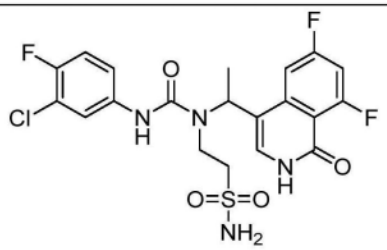
[2586]

	2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 I**	
382	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	0.016
383	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 I**	7.0
384	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	0.01
385	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 I**	2.6

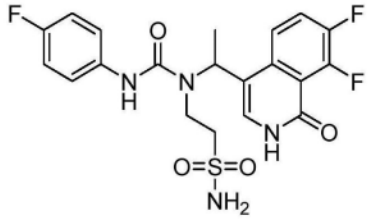
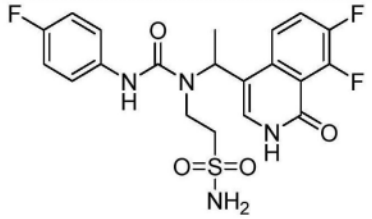
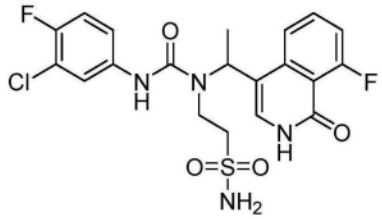
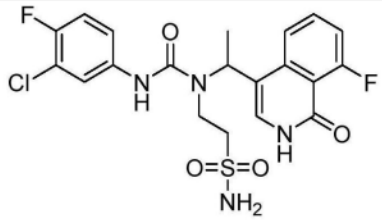
[2587]

386	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	0.011
387	 2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 I**	0.04
388	 2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	25
389	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 I**	3.3

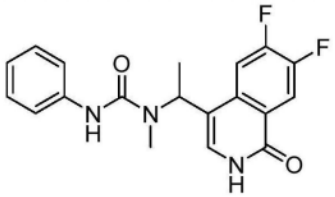
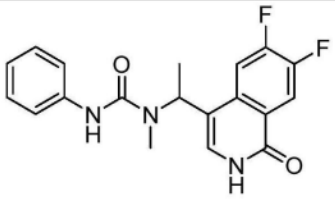
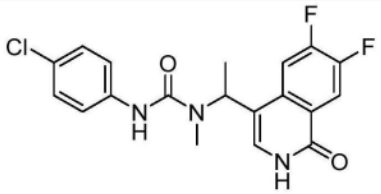
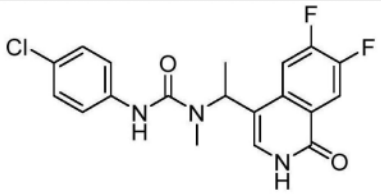
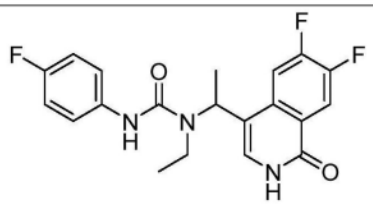
[2588]

390	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	0.017
391	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 I**	2.9
392	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	0.026
393	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺	0.037

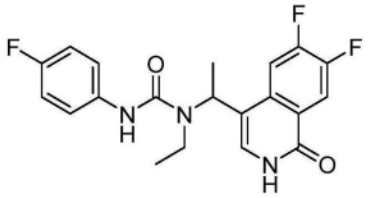
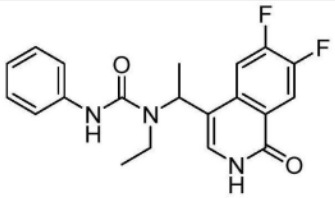
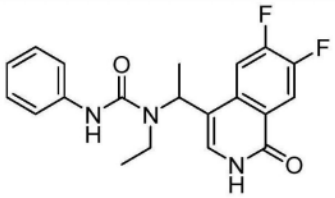
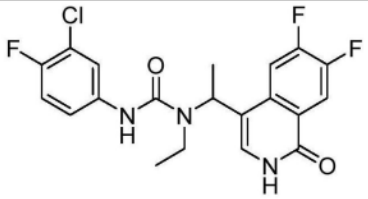
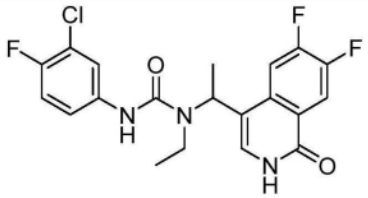
[2589]

394	 2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 I**	10
395	 2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	0.30
396	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 I**	25
397	 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺 **对映异构体 II**	0.10

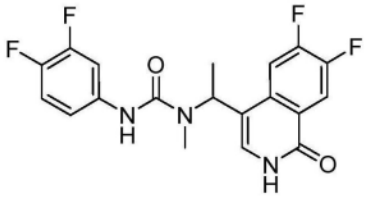
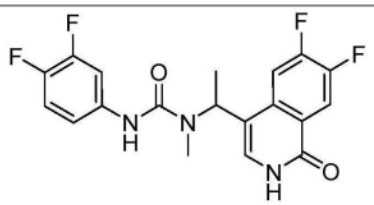
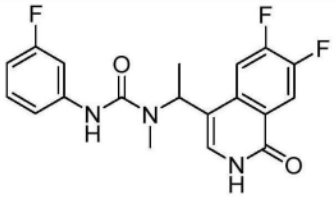
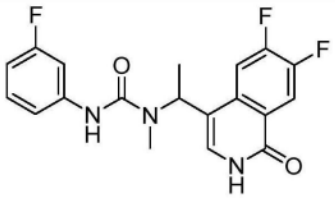
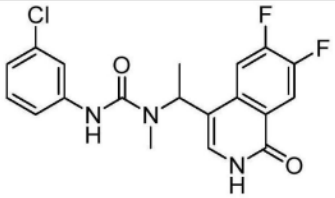
[2590]

398	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲 **对映异构体 I**	16
399	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲 **对映异构体 II**	0.11
400	 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	7.2
401	 3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.09
402	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲 **对映异构体 I**	10

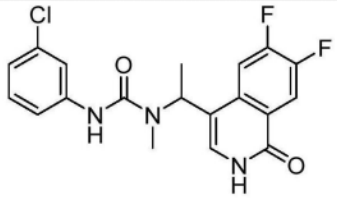
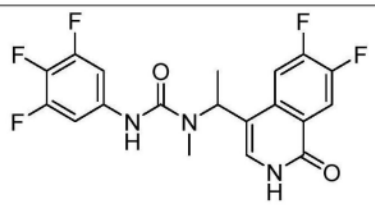
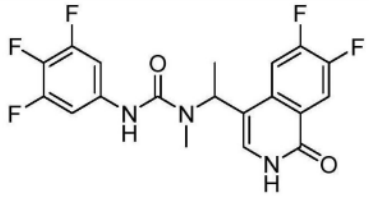
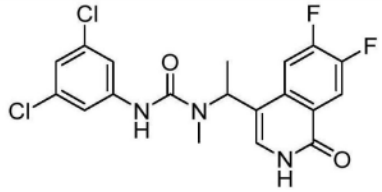
[2591]

403	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲 **对映异构体 II**	0.028
404	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲 **对映异构体 I**	18
405	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲 **对映异构体 II**	0.058
406	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲 **对映异构体 I**	2.1
407	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲 **对映异构体 II**	0.006

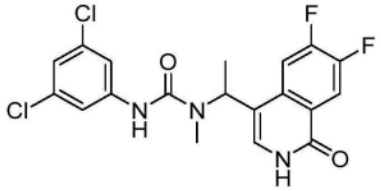
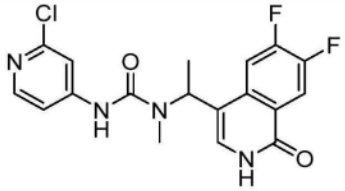
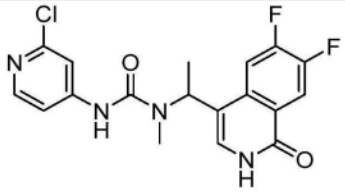
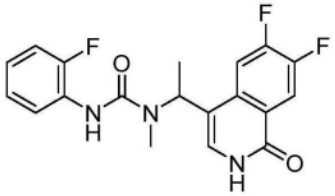
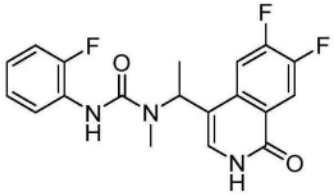
[2592]

408	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	3.4
409	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.013
410	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	2.8
411	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.037
412	 3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基	1.9

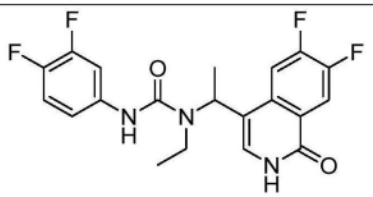
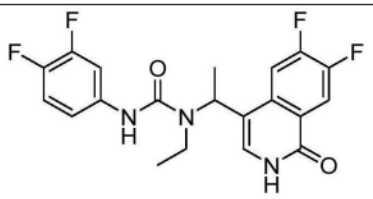
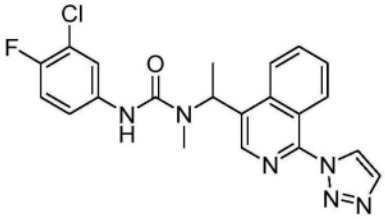
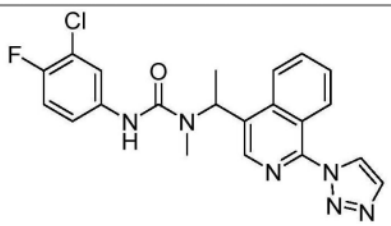
[2593]

	脲 **对映异构体 I**	
413	 3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.018
414	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **对映异构体 I**	4.8
415	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **对映异构体 II**	0.021
416	 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	10

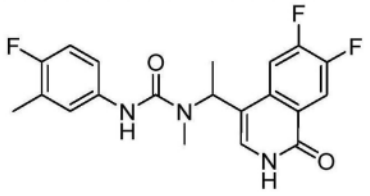
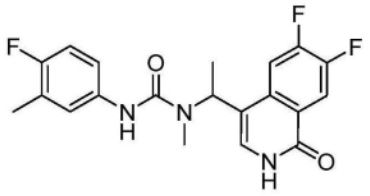
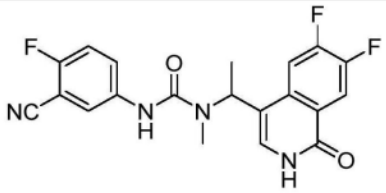
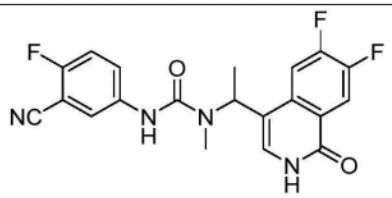
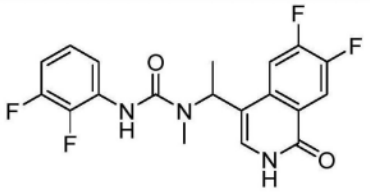
[2594]

417	 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.14
418	 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	10
419	 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.048
420	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.74
421	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基	17

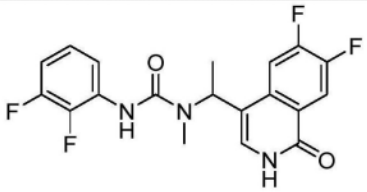
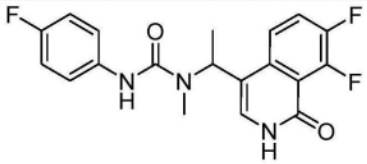
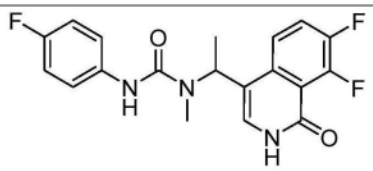
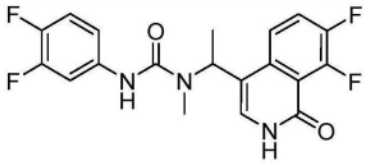
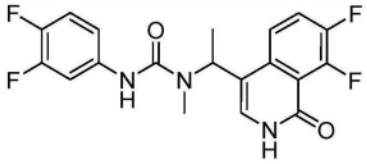
[2595]

	脲 **对映异构体 II**	
422	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲 **对映异构体 I**	2.8
423	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲 **对映异构体 II**	0.021
424	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	6.4
425	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.09

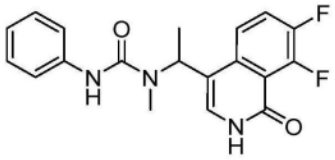
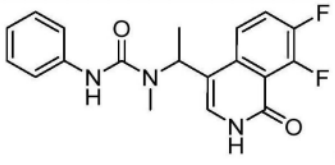
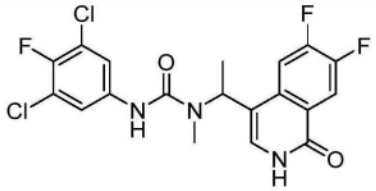
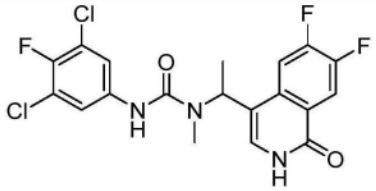
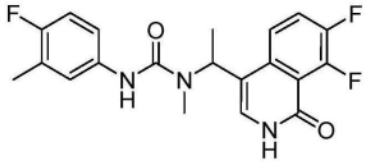
[2596]

426	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.11
427	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.007
428	 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	1.6
429	 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.01
430	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲	12

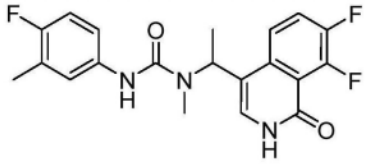
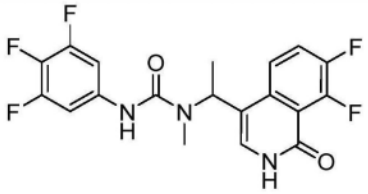
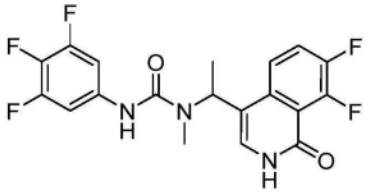
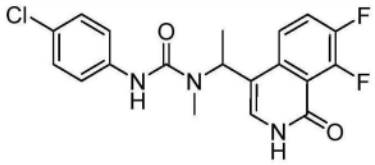
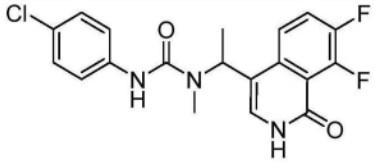
[2597]

	对映异构体 I	
431	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.29
432	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	11.2
433	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.07
434	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	3.2
435	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.24

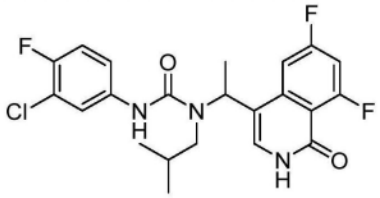
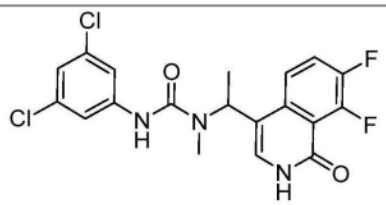
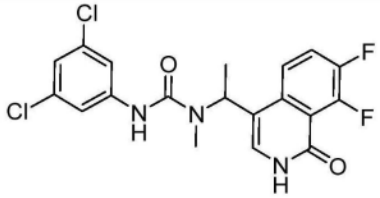
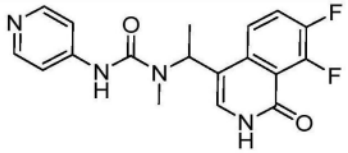
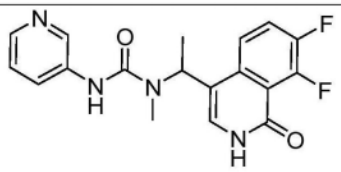
[2598]

436	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲 **对映异构体 I**	19.2
437	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲 **对映异构体 II**	0.14
438	 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	6.5
439	 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.12
440	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.54

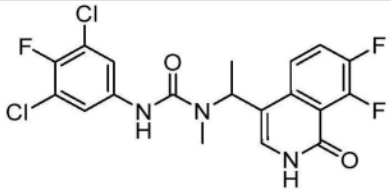
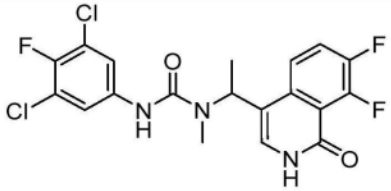
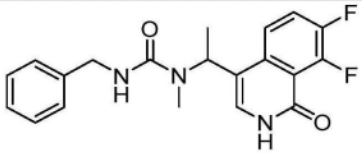
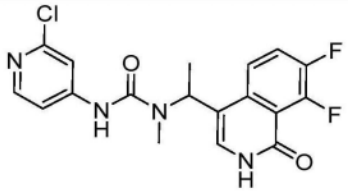
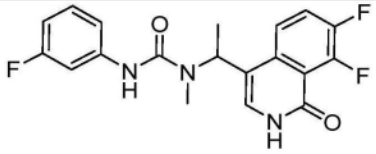
[2599]

441	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.008
442	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **对映异构体 I**	4.7
443	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲 **对映异构体 II**	0.04
444	 3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	17
445	 3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.22

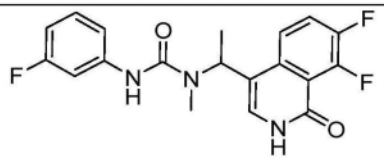
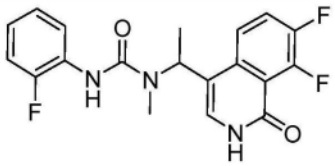
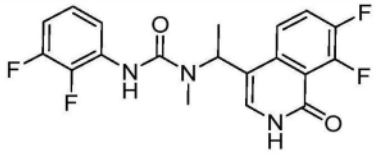
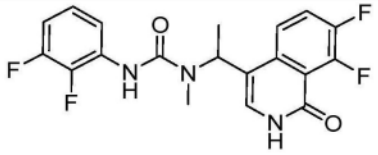
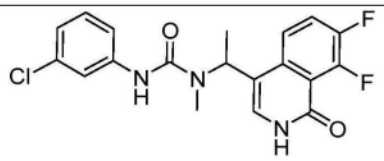
[2600]

446	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲 **对映异构体 I**	0.59
447	 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	6.5
448	 3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.07
449	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲 **对映异构体 II**	15
450	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲 **对映异构体 II**	5.4

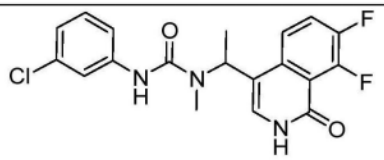
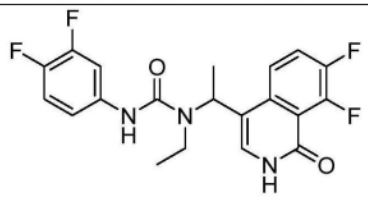
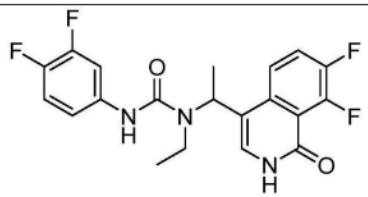
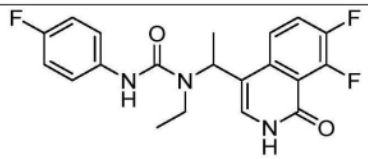
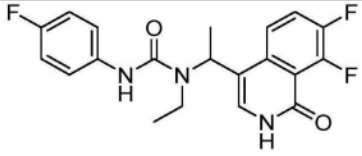
[2601]

451	 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	3.2
452	 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.047
453	 3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.29
454	 3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.17
455	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	6.3

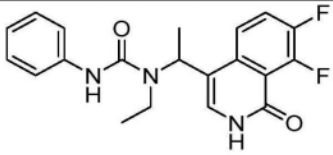
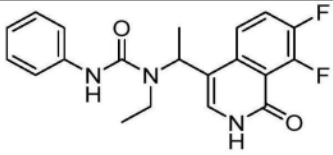
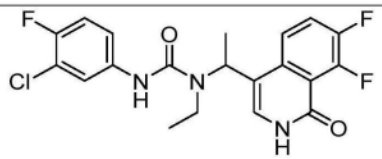
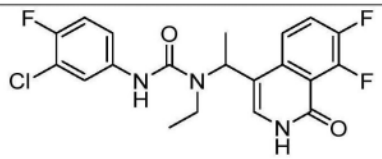
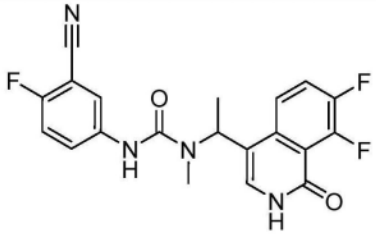
[2602]

456	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.051
457	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.74
458	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	14
459	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.20
460	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.61

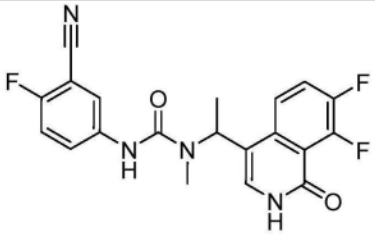
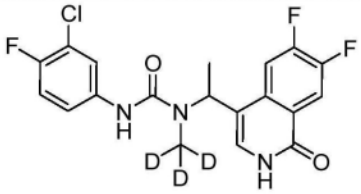
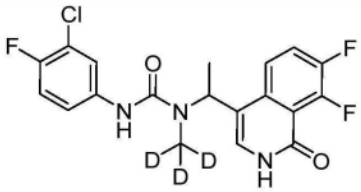
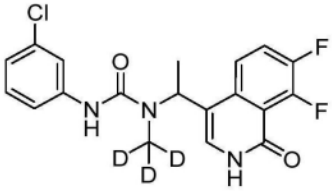
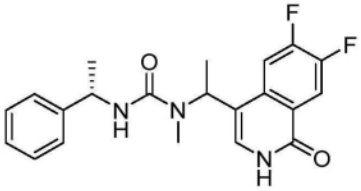
[2603]

461	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.011
462	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲 **对映异构体 I**	0.92
463	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲 **对映异构体 II**	0.008
464	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲 **对映异构体 I**	2.9
465	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲 **对映异构体 II**	0.019

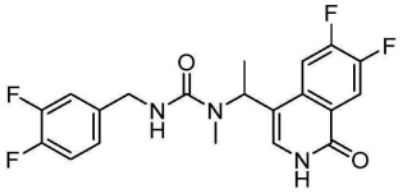
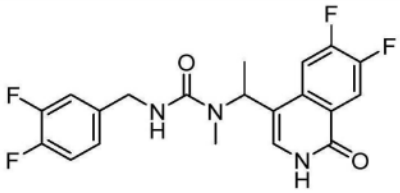
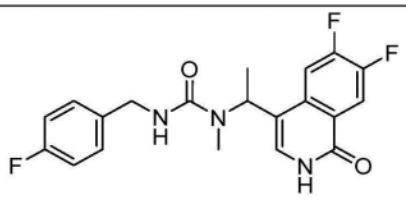
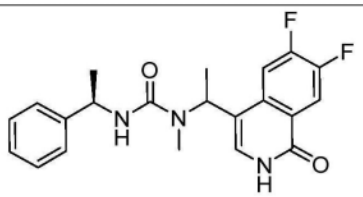
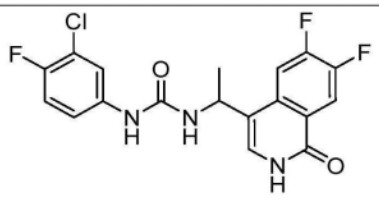
[2604]

466	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲 **对映异构体 I**	8.5
467	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲 **对映异构体 II**	0.066
468	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲 **对映异构体 I**	1.1
469	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲 **对映异构体 II**	0.005
470	 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	2.0

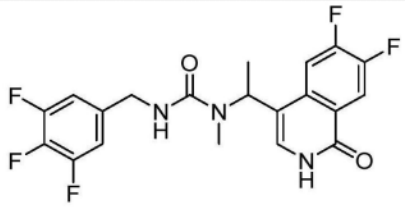
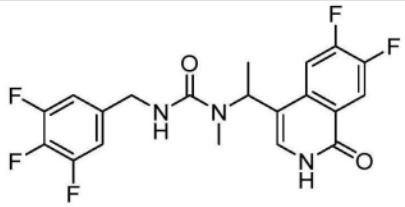
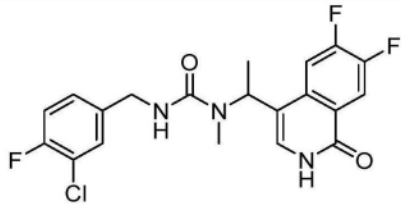
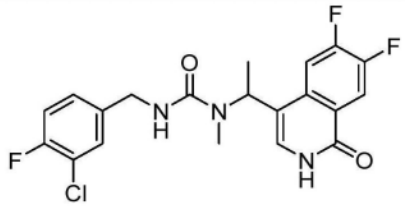
[2605]

471	 3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.020
472	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲 **单一对映异构体**	0.007
473	 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲 **单一对映异构体**	0.010
474	 3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲 **单一对映异构体**	0.015
475	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙	6.1

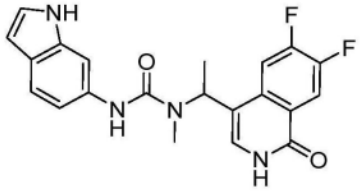
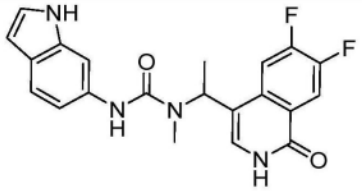
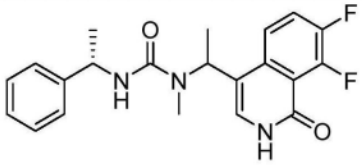
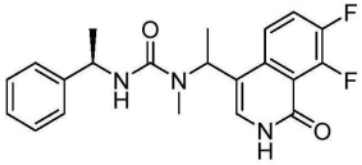
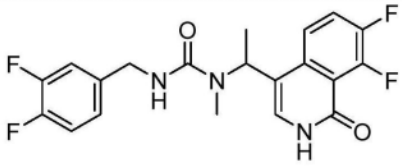
[2606]

	基)脲 **非对映异构体 I**	
476	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.43
477	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	10
478	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	1.0
479	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲 **非对映异构体 II**	9.4
480		0.85

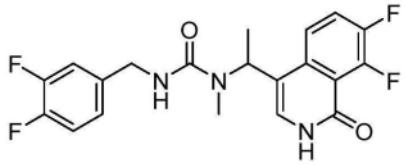
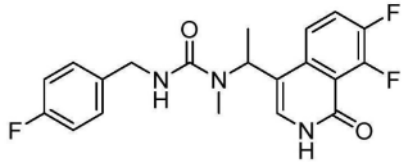
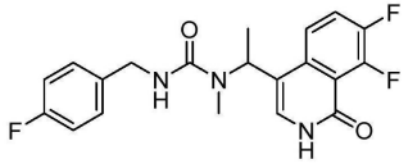
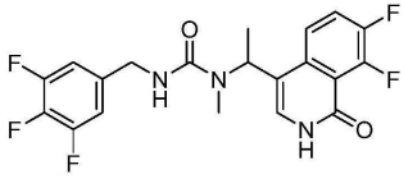
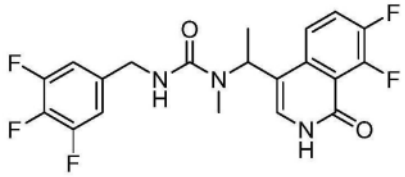
[2607]

	1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **非对映异构体 II**	
481	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲 **对映异构体 I**	0.53
482	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲 **对映异构体 II**	11
483	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲 **对映异构体 I**	0.27
484	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲 **对映异构体 II**	14

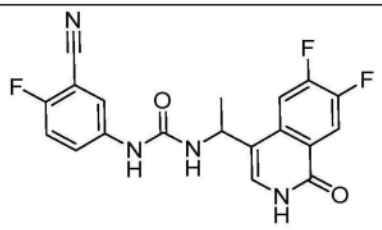
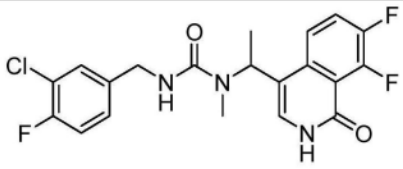
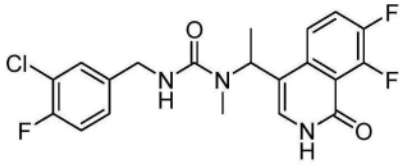
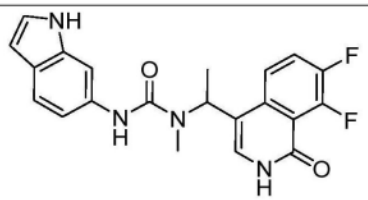
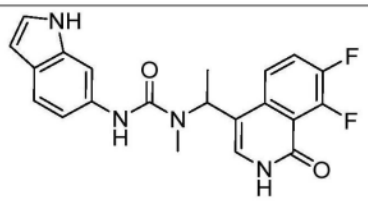
[2608]

485	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	9.9
486	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.20
487	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲 **非对映异构体 I**	23
488	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲 **非对映异构体 II**	9.0
489	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	19

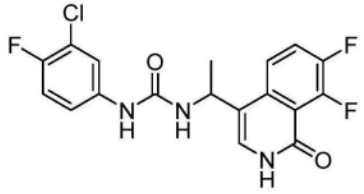
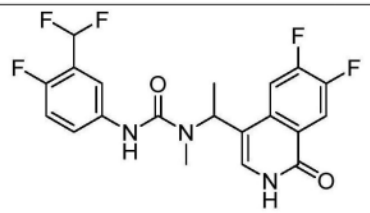
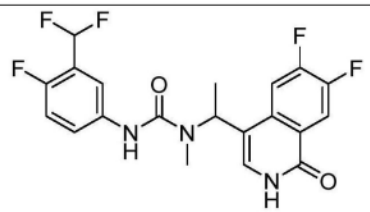
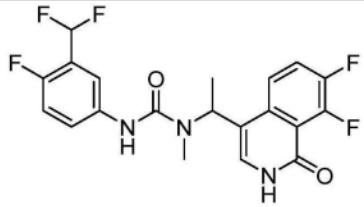
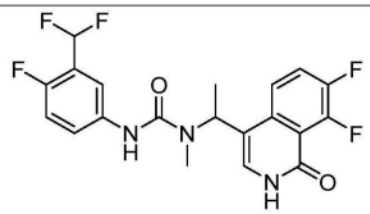
[2609]

490	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.78
491	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	21
492	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.84
493	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	15
494	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.89

[2610]

495	 1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **单一对映异构体**	0.33
496	 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	7.7
497	 3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.26
498	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	11
499	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲	0.30

[2611]

	对映异构体 II	
500	 1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲 **单一对映异构体**	3.0
501	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.73
502	 1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	0.017
503	 1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 I**	0.86
504		0.015

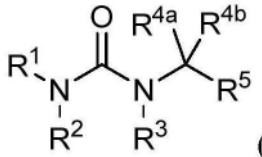
[2612]

	1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲 **对映异构体 II**	

[2613] 列举的实施方式：

[2614] 提供以下示例性实施方式,其编号不应被解释为指定重要性级别。

[2615] 实施方式1提供了式(I)的化合物,或其盐、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或同位素标记的衍生物,或其任何混合物:

[2616]  (I), 其中在(I)中:

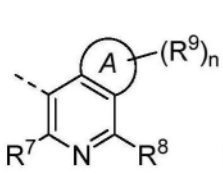
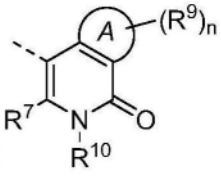
[2617] R^1选自任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的苄基、任选地取代的杂芳基和-(CH_2)(任选地取代的杂芳基);

[2618] R^2的每次出现独立地选自H和C_1-C_6烷基;

[2619] R^3选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_8环烷基,其中烷基或环烷基被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、卤素、氰基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_8卤代环烷氧基、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、-C(=O)OR^6、-OC(=O)R^6、-SR^6、-S(=O)R^6、-S(=O)$_2R^6$、-S(=O)$_2NR^6R^6$、-N(R^6)S(=O)$_2R^6$、-N(R^6)C(=O)R^6、-C(=O)NR^6R^6和-NR^6R^6的至少一个取代基任选地取代;

[2620] R^{4a}选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基和苯基,其中烷基、环烷基或苯基被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、卤素、氰基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_3-C_8卤代环烷氧基、-NR^6R^6和任选地取代的苯基的至少一个取代基任选地取代;

[2621] R^{4b}选自H和任选地取代的C_1-C_6烷基;

[2622] R^5选自:  和  ,

[2623] 其中每个环A独立地选自苯、吡啶、嘧啶、哒嗪和吡嗪;

[2624] R^6的每次出现独立地选自H、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的苯基和任选地取代的杂芳基;

[2625] R^7的每次出现独立地选自H、卤素、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的C_1-C_6烷氧基和任选地取代的C_3-C_8环烷氧基;

[2626] R^8的每次出现独立地选自H、卤素、-CN、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的C_1-C_6烷氧基、任选地取代的C_3-C_8环烷氧基、杂环基、杂芳基、-S(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-SO(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-SO_2(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)OH、-C(=O)O(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)O(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-O(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-O(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-NH_2、-NH(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-NH(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-N(任选地取代的C_1-C_6烷基)(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-N(任选地取代的C_3-C_8环烷基)(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-N(任选地取代的C_1-C_6烷基)(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)NH(任选地取代的C_3-C_8环烷基)、-C(=O)N(任选地取代的C_1-C_6烷基)(任选地取代的C_1-C_6烷基)、-C(=O)N(任选地取代的C_3-C_8环烷基)(任选地取代的C_3-C_8环烷基)和-C(=O)N(任选地取代的C_1-C_6烷基)(任选地取代的C_3-C_8环烷基;

[2627] R^9的每次出现独立地选自H、卤素、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的C_1-C_6烷氧基和任选地取代的C_3-C_8环烷氧基；

[2628] n的每次出现独立地为0、1、2、3或4；和

[2629] R^{10}选自H、任选地取代的C_1-C_6烷基和任选地取代的C_3-C_8环烷基。

[2630] 实施方式2提供了实施方式1所述的化合物，其中R^{4b}的每次出现独立地选自H和CH_3。

[2631] 实施方式3提供了实施方式1-2中任一项所述的化合物，其中芳基或杂芳基的每次出现独立地被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、苯基、C_1-C_6羟烷基、(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、-CN、-OR^b、-$N(R^b)(R^b)$、-NO_2、-C(=O)$N(R^b)(R^b)$、-C(=O)OR^b、-OC(=O)R^b、-SR^b、-S(=O)R^b、-$S(=O)_2R^b$、$N(R^b)S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$、酰基和C_1-C_6烷氧基羰基的至少一个取代基任选地取代，其中R^b的每次出现独立地为H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基，其中在中R^b烷基或环烷基被选自卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基和杂芳基；或在两个相邻碳原子上的取代基组合以形成-$O(CH_2)_{1-3}O$-的至少一个取代基任选地取代。

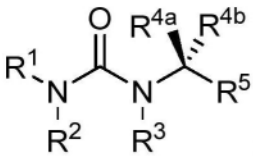
[2632] 实施方式4提供了实施方式1-3中任一项所述的化合物，其中烷基、烯基、炔基或环烷基的每次出现独立地被选自C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、卤素、氰基(-CN)、-OR^a，任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^a$、-$N(R^a)C(=O)R^a$、-C(=O)NR^aR^a和-$N(R^a)(R^a)$的至少一个取代基任选地取代，其中R^a的每次出现独立地为H、任选地取代的C_1-C_6烷基、任选地取代的C_3-C_8环烷基、任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基或两个R^a基团与它们所键合的N结合以形成杂环。

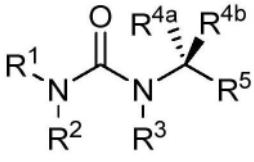
[2633] 实施方式5提供了实施方式1-4中任一项所述的化合物，其中R^1是被选自C_1-C_6烷基、卤素、C_1-C_3卤代烷基和-CN的至少一个取代基任选地取代的苯基。

[2634] 实施方式6提供了实施方式1-5中任一项所述的化合物，其中R^1选自苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、4-三氟甲基-3-氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-氰基-4-氟苯基、4-氰基-3-氟苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基和4-二氟甲基-3-氟苯基。

[2635] 实施方式7提供了实施方式1-6中任一项所述的化合物，其中R^2选自H和甲基。

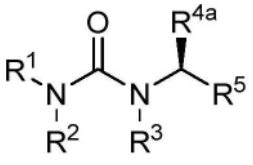
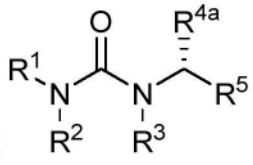
[2636] 实施方式8提供了实施方式1-7中任一项所述的化合物，其选自：



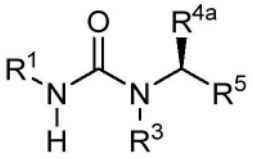
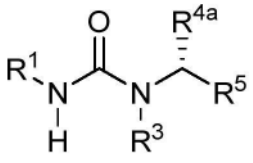
(Ic) 和


(Id)。

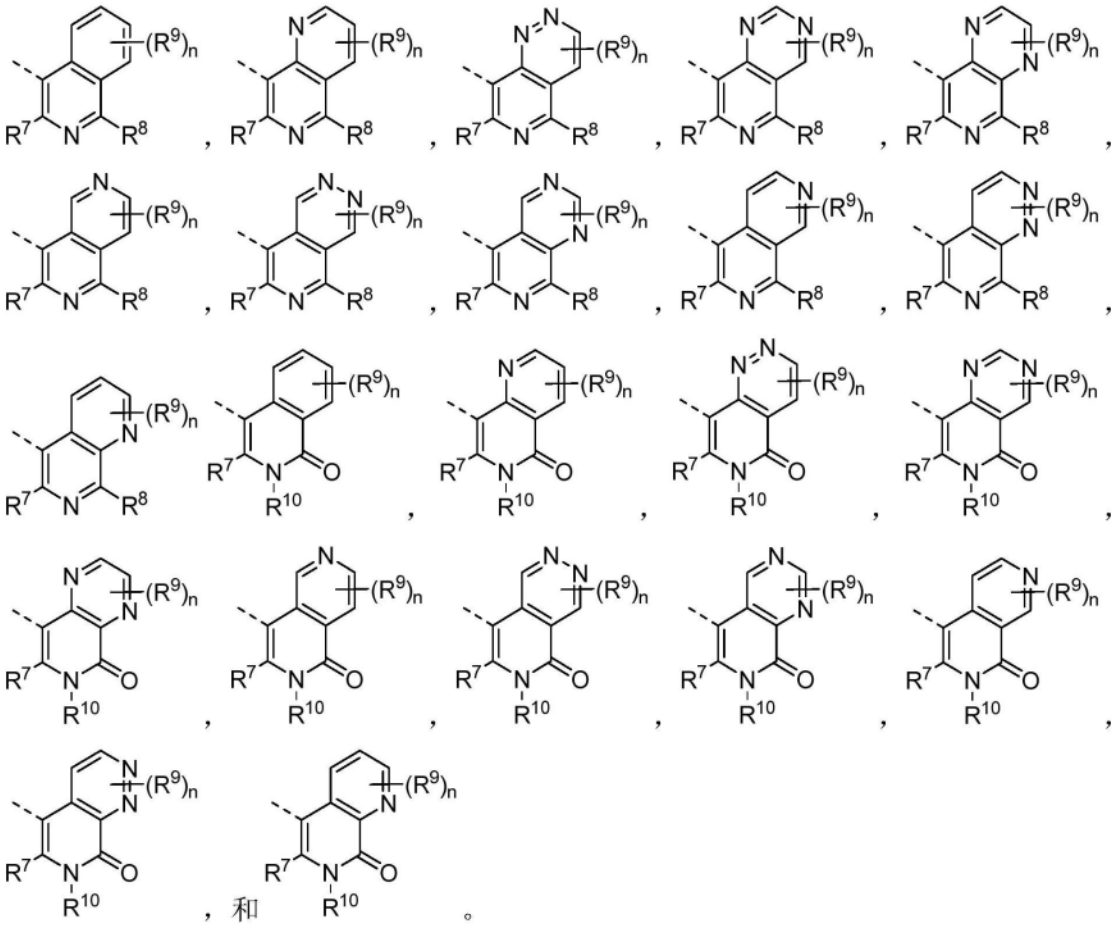
[2637] 实施方式9提供了实施方式1-8中任一项所述的化合物，其选自：


(Ie)和

(If)。

[2638] 实施方式10提供了实施方式1-9中任一项所述的化合物,其选自:


(Ig)和

(Ih)。

[2639] 实施方式11提供了实施方式1-10中任一项所述的化合物,其中R^5选自:

[2640] 

[2641] 实施方式12提供了实施方式1-11中任一项所述的化合物,其选自:(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-甲基脲;(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-

4-基)甲基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(异喹啉-4-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(异喹啉-4-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-乙氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-丙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羟基乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-(2-羟基乙氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-

4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(S)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)-2-甲基丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-1-乙基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;(R)-1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-苄基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2-甲基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-甲氧基异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-环丙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-((1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)(苯基)甲基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-羟基-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基丙基)脲;(R)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-丁基-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-((1-(吡啶-2-基甲氧基)异喹啉-4-基)甲基)脲;(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(S)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲;(S)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)

乙基)脲;(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺;(S)-N-(2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙基)乙酰胺;(R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;(S)-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氰乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺;(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙酰胺;(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺;(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基丙酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基乙酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,6-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,6-二氮杂萘-4-

基)乙基)脲;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-(甲氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N,N-二甲基乙酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-氧-5,6-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(5-氧-5,6-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-氧-7,8-二氢-1,7-二氮杂萘-5-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(8-氧-7,8-二氢-1,7-二氮杂萘-5-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;(R)-1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(3-氨丙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢-2,7-二氮杂萘-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-

氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-3-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((S)-四氢呋喃-3-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-3-基)甲基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(((R)-四氢呋喃-3-基)甲基)脲;(R)-1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(8-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-乙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-异丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(2-环丙基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环戊基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环己基甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-((2,2-二氟乙基)氨基)乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢

异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-甲氧基丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(2-羟乙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(2-(3-羟丙基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸;(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丙酸;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟基丁基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-3-羟基丁基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟基丁基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-3-羟基丁基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((R)-2-羟丙基)-1-((S)1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1(R)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((S)-2-羟丙基)-1-(1(S)-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺;(S)-3-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-顺式-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((4-顺式-羟基环己基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸;(S)-4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)丁酸;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-

1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(二甲氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基-1-(1-(1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(3-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-氨基异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(乙氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-((2-羟乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-((2-氨乙基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)-1-(1-(1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(5-甲氧基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-

氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7-氯-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲;(S)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基脲;(R)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)

脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1,3-二甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-环戊基-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-2-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-3-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(吡啶-4-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-2-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-4-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-(甲基磺酰基)异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺;(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N-甲基异喹啉-1-甲酰胺;(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺;(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)-N,N-二甲基异喹啉-1-甲酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-5-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(嘧啶-4-基甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(噻唑-5-基甲基)脲;(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸;(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-羧酸;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-(羟甲基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺;(S)-4-(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲基)乙基)异喹啉-1-甲酰胺;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-

3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氰基异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-甲基异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-2-甲基-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-6,7-二氟异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-

1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基脲;(R)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(S)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟丙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基-1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(S)-2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(8-氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲基)乙烷-1-磺酰胺;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-(4-氟苯基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基-3-苯基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-

(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-乙基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-苯基脲;(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(R)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-异丁基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-

4-基)乙基)-1-异丁基脲;(R)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3,5-二氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基)脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-3-基)脲;(R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-苄基-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-乙基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-苯基-1-乙基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基脲;(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-

(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基)脲;(R)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;(S)-3-(3-氯苯基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-(甲基-d_3)脲;1-(1(R)-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲;1-(1(S)-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;1-(1(R)-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲;1-(1(S)-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲;(S)1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3,4,5-三氟苄基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲;(S)1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-(3-氯-4-氟苄基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;1-(1(R)-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲;1-(1(S)-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((S)-1-苯乙基)脲;1-(1(R)-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲;1-(1(S)-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基-3-((R)-1-苯乙基)脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;(S)1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4-二氟苄基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;(S)1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(4-氟苄基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苄基)-1-甲基脲;(R)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苄基)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(1H-吲哚-6-基)-1-甲基脲;(R)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(6,7-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;(R)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟

甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;(S)-1-(1-(7,8-二氟-1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-甲基脲;或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的、立体异构体、立体异构体的任何混合物、互变异构体和/或互变异构体的任何混合物。

[2642] 实施方式13提供了实施方式1-12中任一项所述的化合物,其选自:(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-1-丙基脲;(R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(3,4,5-三氟苯基)脲;(R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(乙基-d5)-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)脲;(R)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;和(R)-3-(4-溴苯基)-1-甲基-1-(1-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-4-基)乙基)脲;或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的、立体异构体、立体异构体的任何混合物、互变异构体和/或互变异构体的任何混合物。

[2643] 实施方式14提供了一种药物组合物,其包括至少一种根据实施方式1-13中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

[2644] 实施方式15提供了实施方式14所述的药物组合物,进一步包括用于治疗肝炎感染的至少一种另外的药剂。

[2645] 实施方式16提供了实施方式15所述的药物组合物,其中至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂、靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物的至少一种药剂。

[2646] 实施方式17提供了一种在受试者中治疗或预防乙型肝炎病毒(HBV)感染的方法,该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的至少一种根据实施方式1-13中任一项所述的化合物和/或实施方式14-16中任一项所述的药物组合物。

[2647] 实施方式18提供了实施方式17所述的方法,其中受试者进一步感染了丁型肝炎病毒(HDV)。

[2648] 实施方式19提供了实施方式17-18中任一项所述的方法,其中至少一种化合物在药学上可接受的组合物中施用至受试者。

[2649] 实施方式20提供了实施方式17-19中任一项所述的方法,其中向受试者进一步施用用于治疗乙型肝炎病毒感染的至少一种另外的药剂。

[2650] 实施方式21提供了实施方式20所述的方法,其中至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂、靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物的至少一种药剂。

[2651] 实施方式22提供了实施方式20-21中任一项所述的方法,其中向受试者共同施用至少一种化合物和至少一种另外的药剂。

[2652] 实施方式23提供了实施方式20-22中任一项所述的方法,其中至少一种化合物和至少一种另外的药剂是共同配制的。

[2653] 实施方式24提供了一种直接或间接抑制乙型肝炎病毒感染的受试者中病毒衣壳蛋白的表达和/或功能的方法,该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的至少一种实施方式1-13中任一项所述的化合物和/或实施方式14-16中任一项所述的药物组合物。

[2654] 实施方式25提供了实施方式24所述的方法,其中受试者进一步感染了丁型肝炎病毒(HDV)。

[2655] 实施方式26提供了实施方式24-25中任一项所述的方法,其中至少一种化合物在药学上可接受的组合物中施用至受试者。

[2656] 实施方式27提供了实施方式24-26中任一项所述的方法,其中向受试者进一步施用用于治疗乙型肝炎病毒感染的至少一种另外的药剂。

[2657] 实施方式28提供了实施方式27所述的方法,其中至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂、靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物的至少一种药剂。

[2658] 实施方式29提供了实施方式27-28中任一项所述的方法,其中向受试者共同施用至少一种化合物和至少一种另外的药剂。

[2659] 实施方式30提供了实施方式27-29中任一项所述的方法,其中至少一种化合物和至少一种另外的药剂是共同配制的。

[2660] 实施方式31提供了实施方式17-30中任一项所述的方法,其中受试者是哺乳动物。

[2661] 实施方式32提供了实施方式17-31中任一项所述的方法,其中受试者为人。

[2662] 本文引用的每篇专利、专利申请和出版物的公开内容均通过引用以其整体并入本文。虽然已参考具体实施方式公开了本发明,但是显而易见,本领域技术人员可以设计出本发明的其他实施方式和变型,而不背离本发明的真实精神和范围。所附权利要求旨在解释为包括所有这样的实施方式和等同变型。

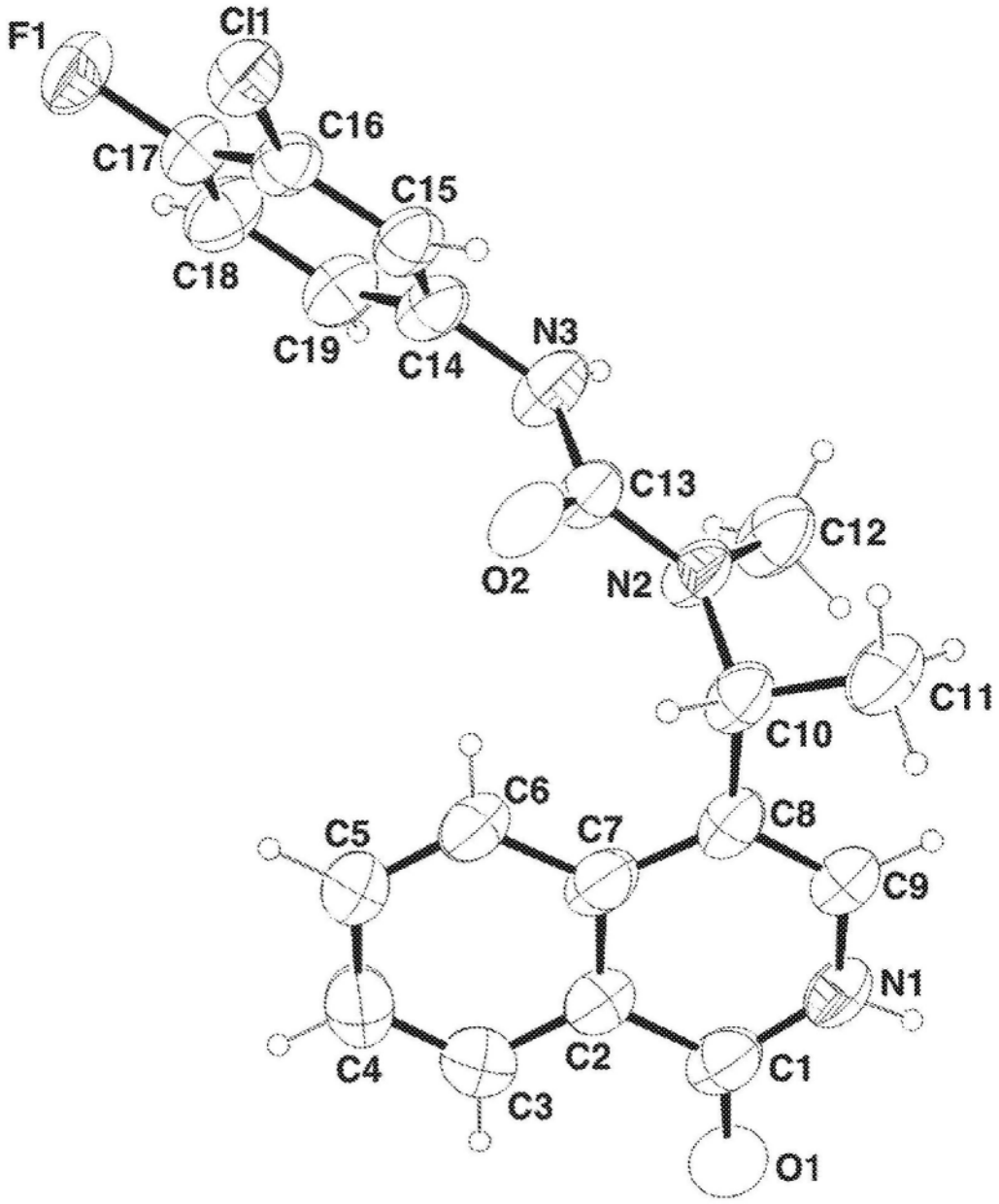

F1
Cl1
C16
C17
C15
C18
C19
C14
N3
C13
C12
O2
N2
C11
C10
C6
C5
C7
C8
C9
N1
C4
C2
C1
C3
O1

图1