



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I721335 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 11 日

(21) 申請案號：107141484

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 21 日

(51) Int. Cl. : *C07D209/08 (2006.01)*
C07D213/64 (2006.01)
C07D471/04 (2006.01)
A61K31/404 (2006.01)
A61K31/437 (2006.01)
A61K31/472 (2006.01)

C07D209/34 (2006.01)
C07D217/20 (2006.01)
A61K31/4035(2006.01)
A61K31/435 (2006.01)
A61K31/4375(2006.01)

(30) 優先權：2017/11/21 中國大陸 201711163324.7
 2018/01/29 中國大陸 201810081619.8
 2018/07/30 中國大陸 201810854213.9

(71) 申請人：大陸商南京藥捷安康生物科技有限公司 (中國大陸) NANJING TRANSTHERA BIOSCIENCES CO., LTD. (CN)
 中國大陸

(72) 發明人：吳 永謙 WU, FRANK (US)

(74) 代理人：陳展俊

(56) 參考文獻：

WO 2007/120528A2

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 103 頁

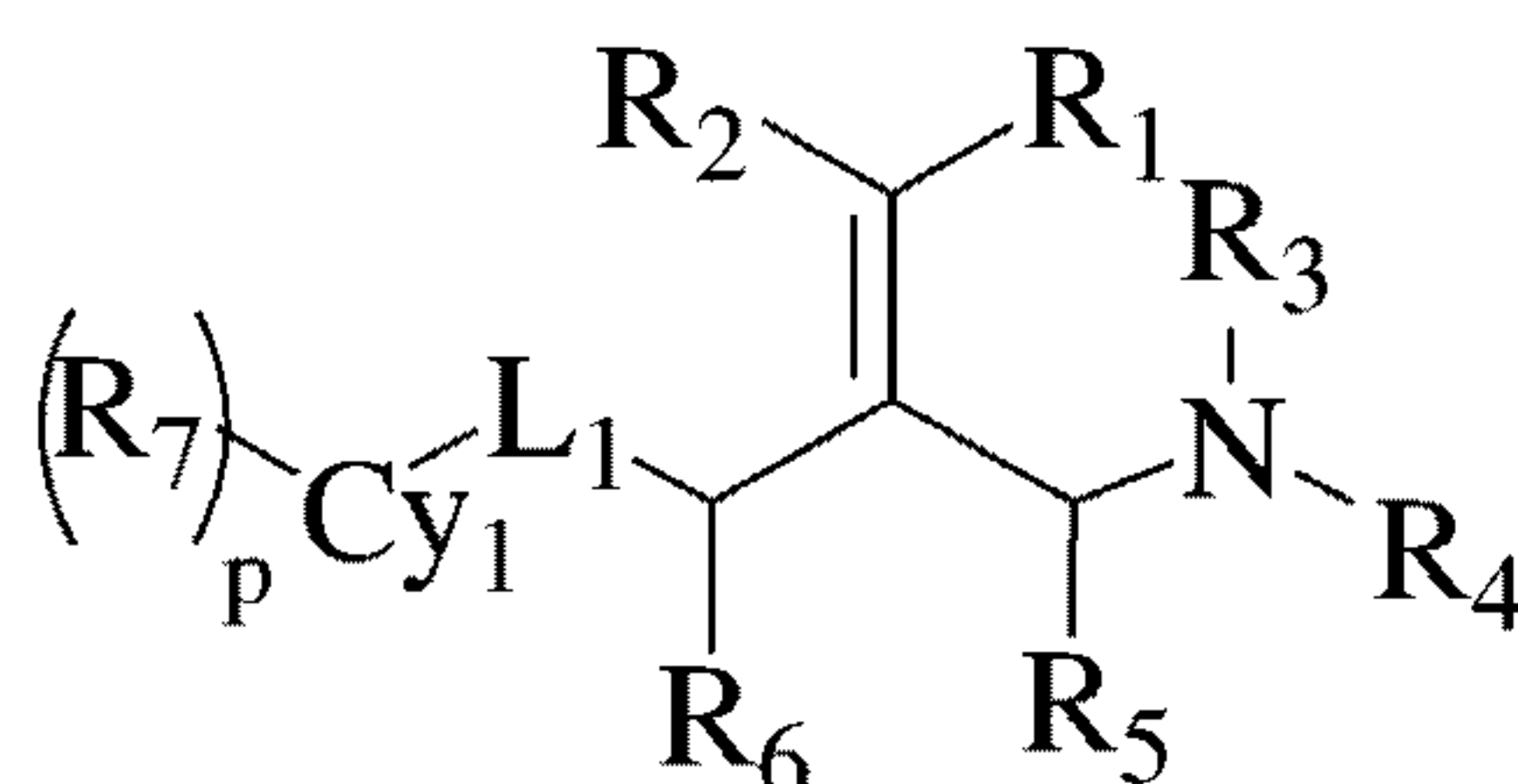
(54) 名稱

鹵代烯丙基胺類 SSAO/VAP-1 抑制劑及其用途

(57) 摘要

本發明屬於醫藥技術領域，具體涉及式 I 所示的鹵代烯丙基胺類化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 C_{y1} 、 R_7 如說明書中所定義；本發明還涉及包含這些化合物的藥物製劑、藥物組合物，及其在預防和/或治療與 SSAO/VAP-1 蛋白有關或由 SSAO/VAP-1 蛋白介導的疾病的用途。

特徵化學式：





I721335

【發明摘要】

【中文發明名稱】 鹵代烯丙基胺類SSAO/VAP-1抑制劑及其用途

【中文】

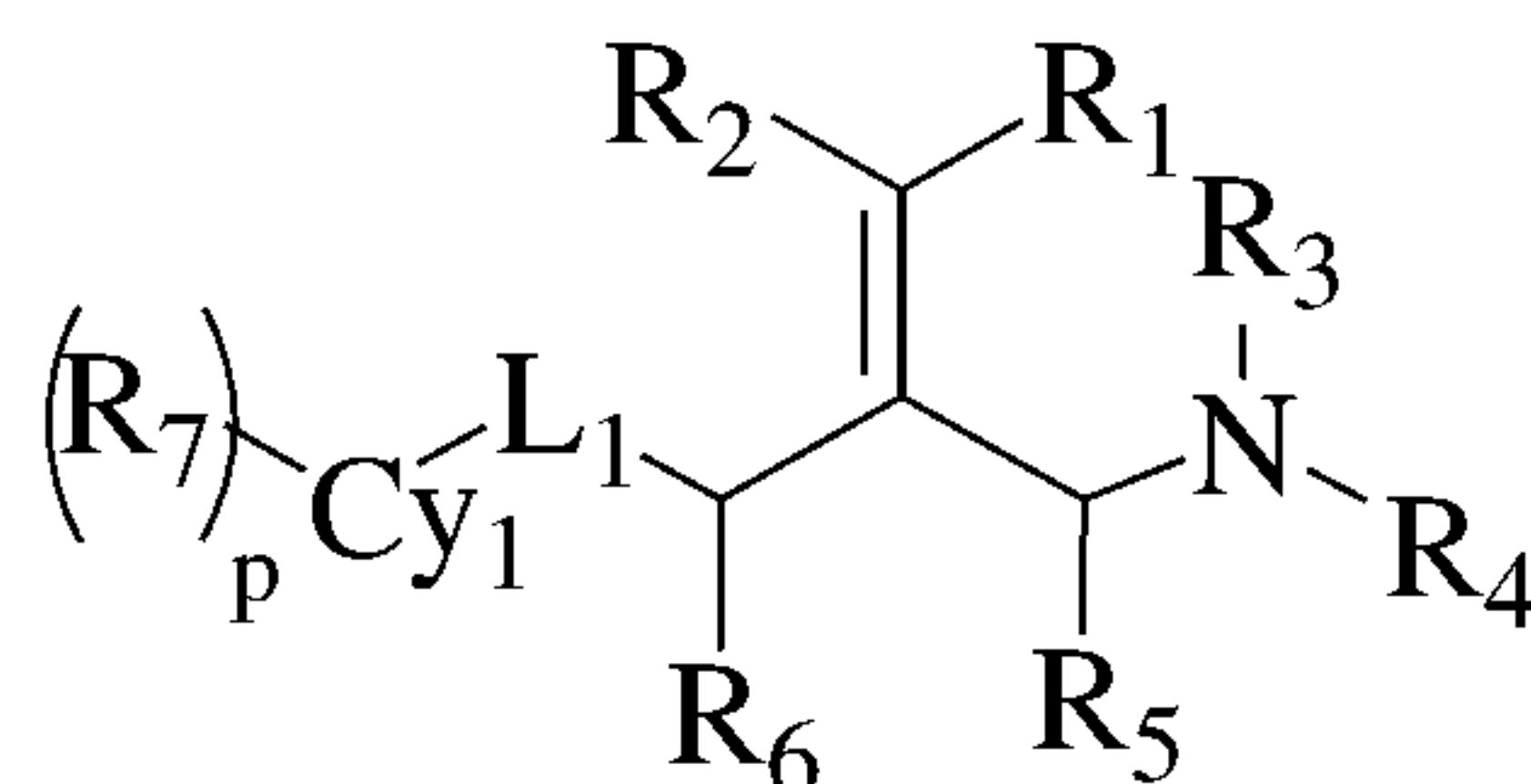
本發明屬於醫藥技術領域，具體涉及式I所示的鹵代烯丙基胺類化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 C_{y1} 、 R_7 如說明書中所定義；本發明還涉及包含這些化合物的藥物製劑、藥物組合物，及其在預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的用途。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 鹵代烯丙基胺類SSAO/VAP-1抑制劑及其用途

【技術領域】

【0001】 本發明屬於醫藥技術領域，涉及鹵代烯丙基胺類化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體，及包含這些化合物的藥物製劑、藥物組合物，及其在預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病中的用途。

【先前技術】

【0002】 胺基脲敏感的胺氧化酶（SSAO，semicarbaide-sensitive amine oxidase）是一類對胺基脲特別敏感的胺氧化酶，其在體內分佈廣泛，在細胞膜上和血漿中都有分佈。在內皮細胞中，SSAO以血管粘附蛋白-1（VAP-1，Vascular adhesion protein-1）的形式存在。目前認為其在體內的生理作用主要是參與胺的代謝，催化如甲胺和胺基丙酮等短鏈第一胺氧化脫胺並生成相應的醛類、過氧化氫和胺。SSAO結構中含有1個二價的銅離子，以醌基作為輔酶。SSAO沒有專一的受質，以脂肪族和芳香族第一胺為主。

【0003】 目前尚未有SSAO/VAP-1抑制劑上市，本發明的SSAO/VAP-1抑制劑可用於有效地減輕多種疾病狀態下與SSAO/VAP-1過表達等相關的失調狀態下的症狀和病變，因此具有巨大的應用前景。

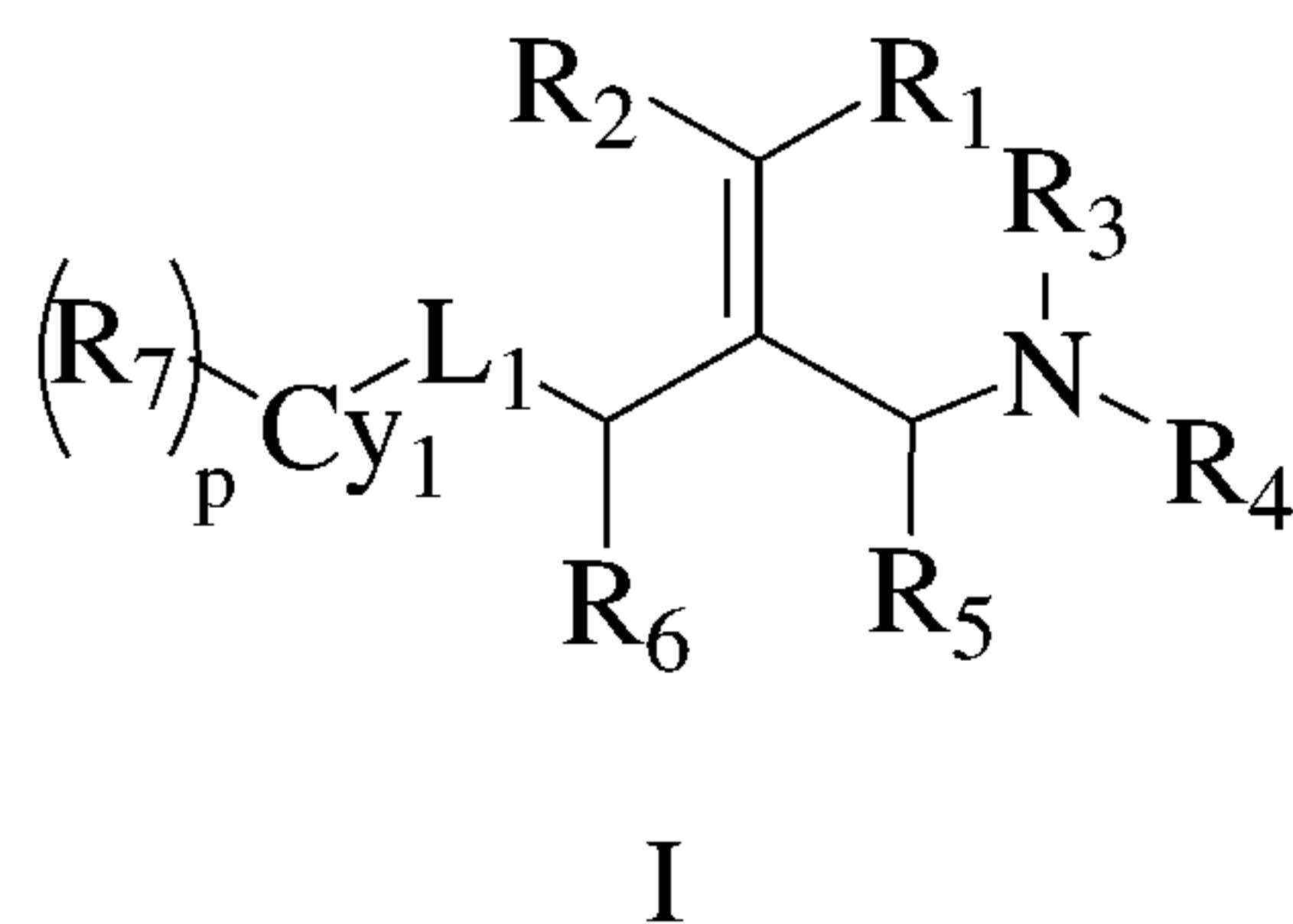
【發明內容】

【0004】 本發明所要解決的技術問題是提供一類新型的SSAO/VAP-1抑制劑，此類化合物對與SSAO/VAP-1蛋白表現出很強的抑制活性，其可用於

預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病。並且，本發明的鹵代烯丙基胺類化合物對於SSAO/VAP-1蛋白表現出優異的特異性選擇性，因此在預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的同時，避免了其他副作用。

【0005】 具體而言，本發明提供以下技術方案。

【0006】 本發明的一個實施方案中，提供下式I所示的化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體(以下，有時也稱為“本發明化合物”)：



其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、鹵素原子，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基，或者與其連接的N原子一起組成任選被取代基取代的含氮5-10元雜環；

R_5 和 R_6 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

L_1 為鍵， $-CR'R''-$ 、 $-N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SONR'-$ 、 $-$

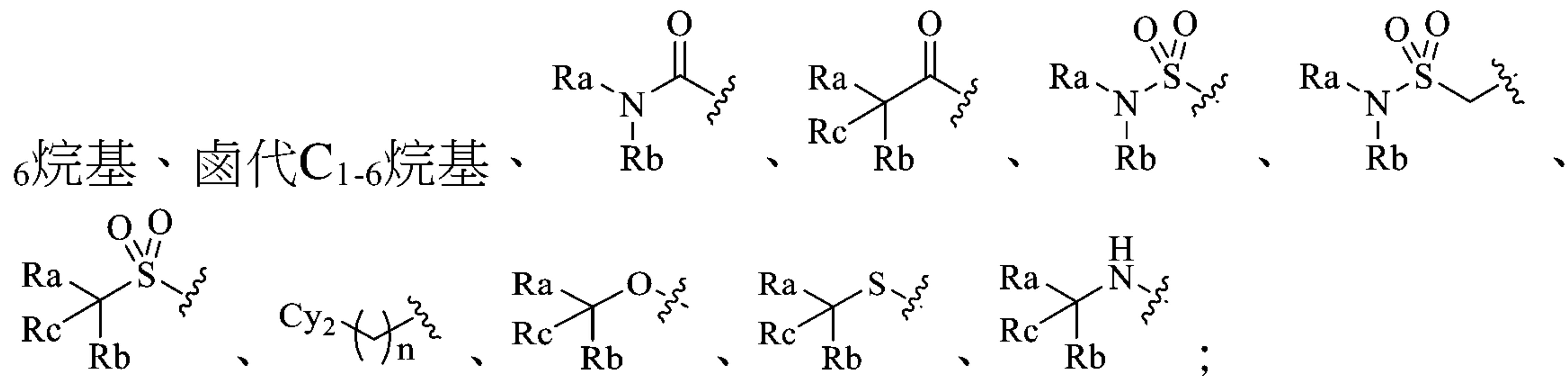
$SO_2NR'-$ 、或 $-NR'CONR'-$ ， R' 和 R'' 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

C_{y1} 為任選被取代基取代的3-12元環烷基團、任選被取代基取代的3-12元環烯基團、任選被取代基取代的3-12元雜環基團、任選被取代基取代的5-14元雜芳基團，所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基、5-10元雜芳基或氧代基，且當同一位置有兩

個取代基時，兩個取代基可以與所連接的原子形成3-6元環；當兩個取代基在不同位置時，兩個取代基可以與所連接的原子形成3-6元環； C_{y1} 上的原子還可以與 R_6 和 L_1 中的原子一起形成4-7元環；

p 為1-4的整數，

R_7 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6}

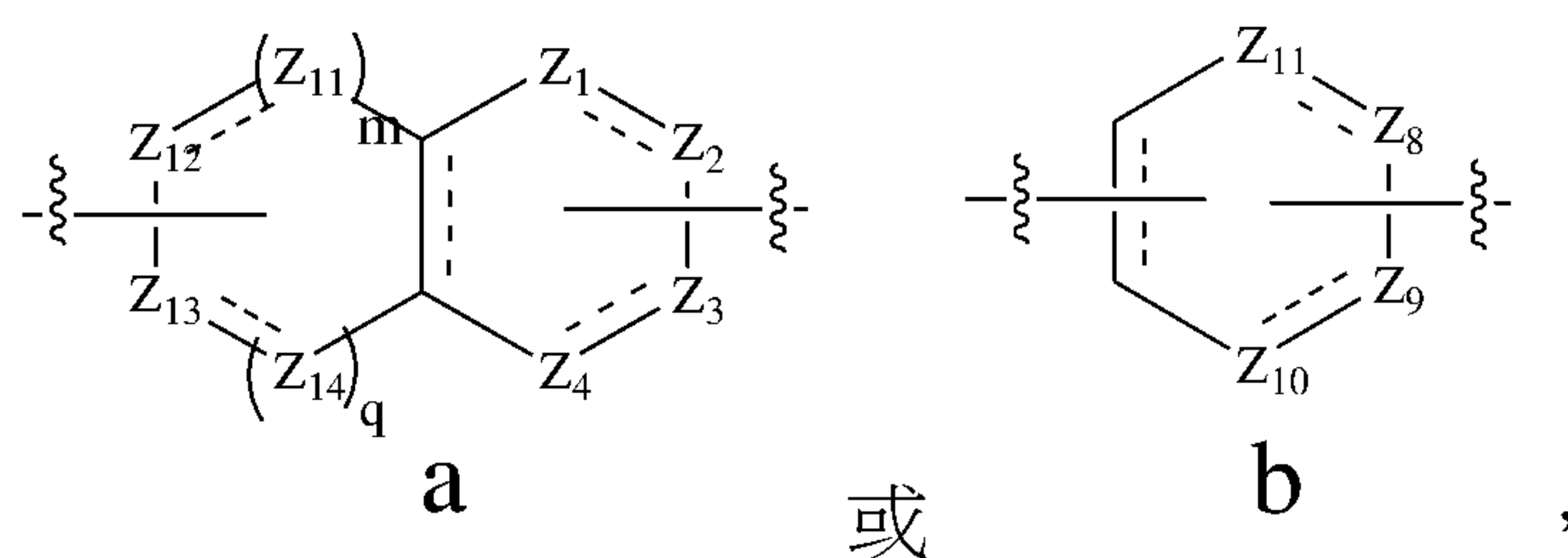


R_a 、 R_b 和 R_c 各自獨立地選自氫、任選被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 烯基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 炔基、任選被取代基取代的3-8元環烷基、任選被取代基取代的芳基、任選被取代基取代的3-12元雜環基、任選被取代基取代的5-10元雜芳基，或者， R_a 和 R_b 可以與所連接的原子形成3-8元環； C_{y2} 為任選被取代基取代的芳基、任選被取代基取代的3-12元雜環基、任選被取代基取代的5-10元雜芳基， n 為0-4的整數；所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基、5-10元雜芳基或氧代基。

【0007】本發明的另一個實施方案中，提供上式I所述的化合物、其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體：

其中，

C_{y1} 為如下式a或b所示的基團：



其中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_8 、 Z_9 、 Z_{10} 、 Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{13} 和 Z_{14} 各自獨立地選自 CR_eR_f 、 NR_g 、 CR_e 、 N 、 O 或 S ，且 Z_8 、 Z_9 、 Z_{10} 、 Z_{11} 不同時為 CH ，

\equiv 表示單鍵或雙鍵，條件是不違反所鍵合原子的化合價，

R_e 、 R_f 、 R_g 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基、5-10元雜芳基，或者， R_e 和 R_f 可以與所連接的原子形成3-6元環，或者 R_e 和 R_f 一起形成氧代基；

m 為0、1或2， q 為0、1或2。

【0008】本發明的另一個實施方案中，式a中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 均為 CR_eR_f 或 CR_e ， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 形成的環與 R_7 基團鍵合時， Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{13} 和 Z_{14} 的至少一個為 N 或 NR_g ， Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{13} 和 Z_{14} 形成的環與 L_1 基團鍵合。

【0009】本發明的另一個實施方案中，式a中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 中的至少一個為 NR_g 或 N 且不同時為 NR_g 或 N 時， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 形成的環與 L_1 基團鍵合。

【0010】本發明的另一個實施方案中，式a中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 均為 CR_eR_f 或 CR_e ，且 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 形成的環與 L_1 基團鍵合， $m+q=1$ 時， Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{13} 和 Z_{14} 的至少一個為 NR_g ，且 R_g 各自獨立地選自羥基、氰基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂胺

基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基或5-10元雜芳基，優選的是，R_g各自獨立地選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈C₁₋₆烷基、3元環烷基或4元環烷基。

【0011】本發明的另一個實施方案中，式a中，Z₁、Z₂、Z₃、Z₄均為CR_eR_f或CR_e，且Z₁、Z₂、Z₃、Z₄形成的環與L₁基團鍵合，m+q≥2時，Z₁₁、Z₁₂、Z₁₃和Z₁₄的至少一個為NR_g，且R_g各自獨立地選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、3元環烷基或4元環烷基，優選的是R_g各自獨立地選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈C₁₋₆烷基、3元環烷基或4元環烷基。

【0012】本發明的另一個實施方案中，式I中，q為1，Z₁₄表示C=O。

【0013】本發明的另一個實施方案中，式I所示的化合物的結構式中不存在兩個以上羰基(C=O)直接鍵合的情況。

【0014】本發明的另一個實施方案中，式I中，m+q=2，Z₁₂和Z₁₄的至少一個表示C=O。

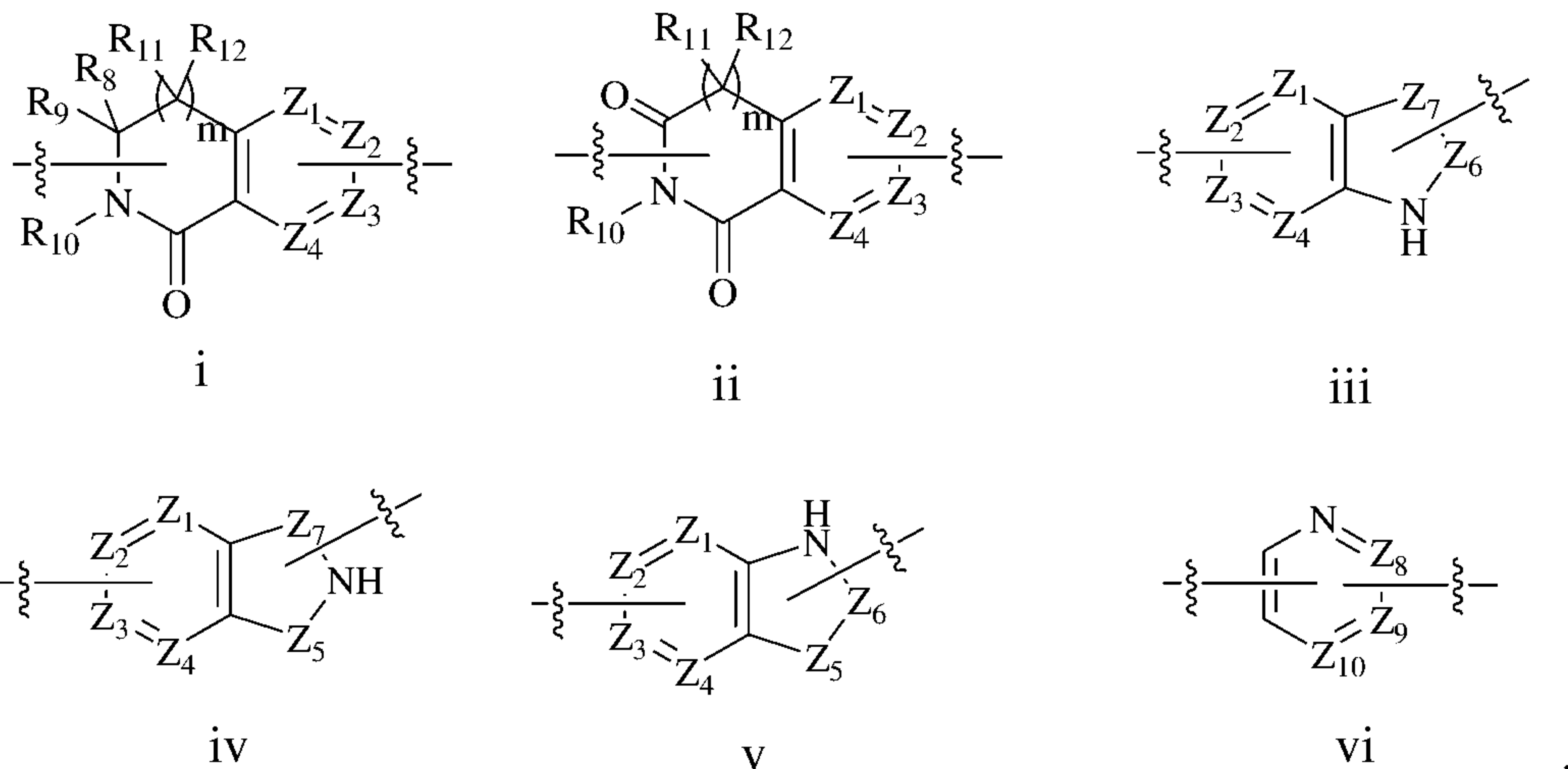
【0015】本發明的另一個實施方案中，式I中，Z₁₁、Z₁₂、Z₁₃和Z₁₄不同時為N或NR_g。

【0016】本發明的另一個實施方案中，式I中，Z₈、Z₉、Z₁₀、Z₁₁不同時為N或NR_g。

【0017】本發明的另一個實施方案中，式I中，Z₁₁、Z₁₂、Z₁₃和Z₁₄的至少一個表示NR_g，且至少一個表示C=O。

【0018】本發明的另一個實施方案中，式I中，

【0019】 所述 C_{y1} 為任選被取代基取代的如下基團：



其中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 各自獨立地選自CH或N，

Z_5 、 Z_6 、 Z_7 各自獨立地選自 CH_2 或NH，

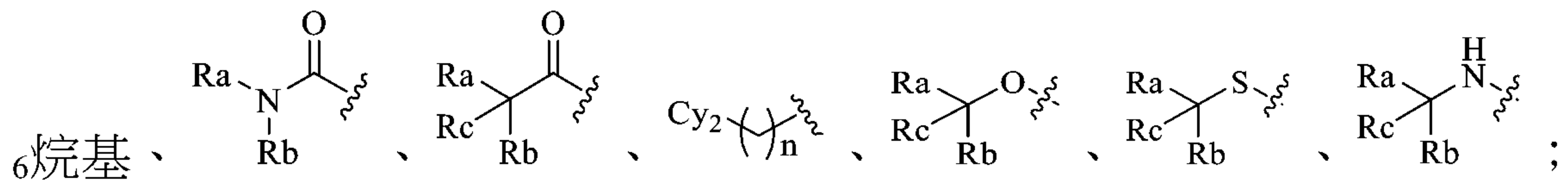
Z_8 、 Z_9 、 Z_{10} 各自獨立地選自CH或N，且不同時為N，

R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基、5-10元雜芳基，或者， R_8 和 R_9 、 R_{11} 和 R_{12} 的至少一對可以與所連接的原子形成3-6元環烷基，或者， R_8 或 R_9 可以與 R_{11} 或 R_{12} 及所連接的原子形成3-6元環；或者， C_{y1} 上的原子還可以與 R_6 和 L_1 中的原子一起形成4-7元環；或者 R_8 和 R_9 、 R_{11} 和 R_{12} 的至少一對可以形成氧代基；

R_{10} 選自氫、羥基、氰基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基、5-10元雜芳基，

m為0或1；

R₇各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C₁₋₆



R_a、R_b和R_c各自獨立地選自氫、任選被取代基取代的C₁₋₆烷基、任選被取代基取代的C₂₋₆烯基、任選被取代基取代的C₂₋₆炔基、任選被取代基取代的3-8元環烷基、任選被取代基取代的芳基、任選被取代基取代的4-6元雜環基或任選被取代基取代的5-6元雜芳基，或者，R_a和R_b可以與所連接的原子形成4-6元環；C_{y2}為任選被取代基取代的苯基、任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的5-6元雜芳基，n為0-3的整數；所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、3-8元環烷基、苯基、4-6元雜環基、5-6元雜芳基。

【0020】本發明的另一個實施方案中，式i和式ii中，Z₁、Z₂、Z₃、Z₄中的至少一個為N，且不同時為N，Z₁、Z₂、Z₃、Z₄形成的環與L₁基團鍵合。

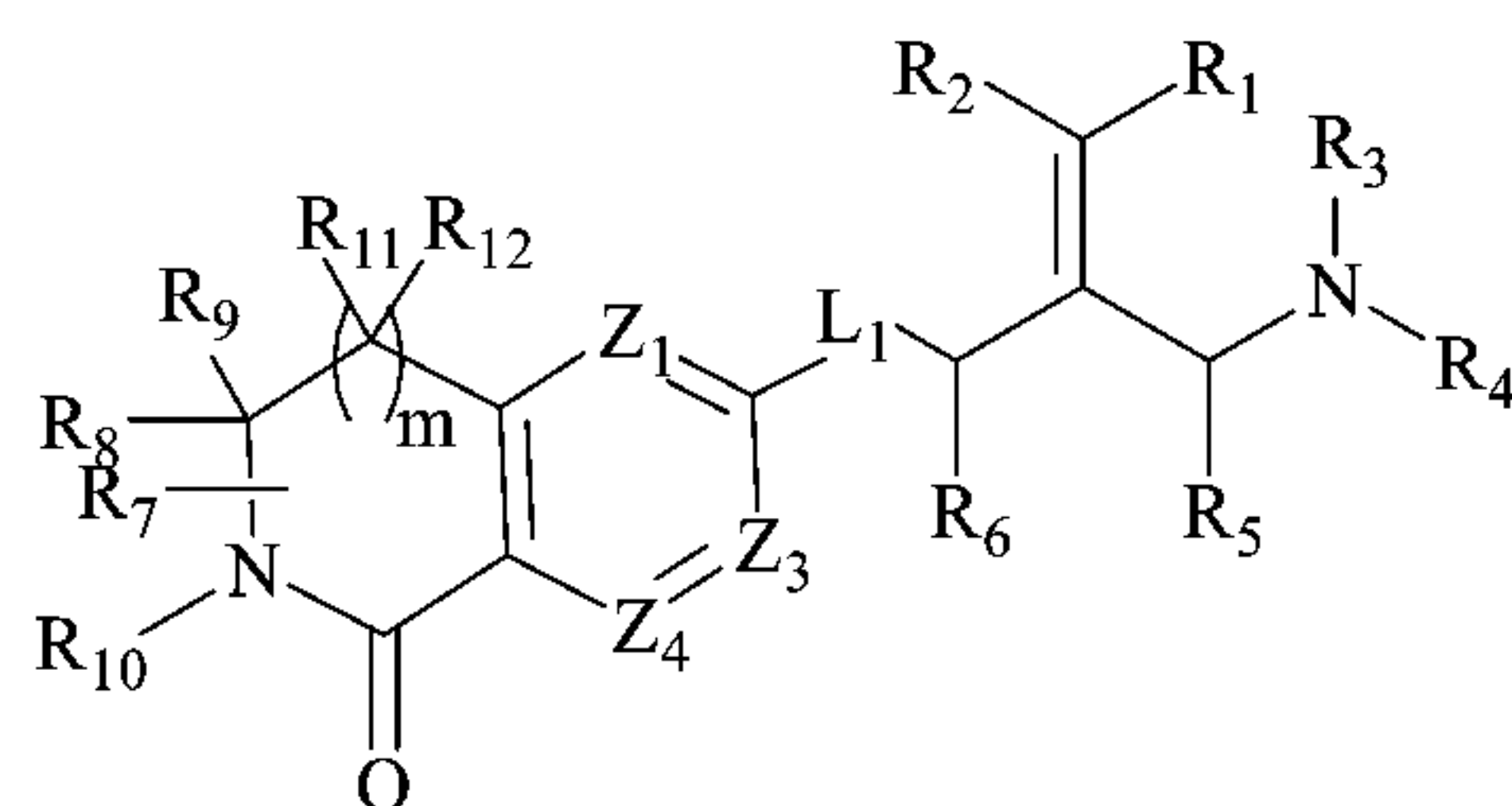
【0021】本發明的另一個實施方案中，式i中，Z₁、Z₂、Z₃、Z₄形成的環與L₁基團鍵合，m為0時，R₁₀選自羥基、氰基、鹵素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基或5-10元雜芳基，優選的是R₁₀選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈C₁₋₆烷基、3元環烷基或4元環烷基。

【0022】本發明的另一個實施方案中，式i中，Z₁、Z₂、Z₃、Z₄形成的環與L₁基團鍵合，m為1時，R₁₀選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈C₁₋₆烷基、C₁₋

6烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、3元環烷基或4元環烷基，優選的是R₁₀選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈C₁₋₆烷基、3元環烷基或4元環烷基。

【0023】本發明的另一個實施方案中，式iii、式iv和式v中，五元環與L₁基團鍵合，六元環與R₇鍵合。

【0024】本發明的另一個實施方案中，上述式I所示的化合物為下式II所示的化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體：



II

其中，R₁和R₂各自獨立地選自氫、氟、氯、溴，且R₁和R₂不同時為氫；

R₃和R₄各自獨立地選自氫或C₁₋₆烷基；

R₅和R₆各自獨立地選自氫或C₁₋₆烷基；

L₁為鍵，-CR'R''-、-O-或-S-，R'和R''各自獨立地選自氫或C₁₋₆烷基；

Z₁、Z₃、Z₄各自獨立地選自CH或N；

R₈、R₉、R₁₁、R₁₂各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝

基、鹵素原子或C₁₋₆烷基，或者，R₈和R₉、R₁₁和R₁₂的至少一對可以與所

連接的原子形成3-6元環烷基；或者，R₈或R₉可以與R₁₁或R₁₂及所連接的

原子形成3-6元環烷基；或者R₈和R₉可以一起形成氧代基；

R₁₀選自氫、羥基、氰基、鹵素原子、C₁₋₆烷基或3-6元環烷基，

m為0或1；

R₇選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子或C₁₋₆烷基。

【0025】本發明的另一個實施方案中， Z_1 、 Z_3 、 Z_4 中的至少一個為N。

【0026】本發明的另一個實施方案中，式II所示的化合物中，攜帶羰基的左側環中m為0的情況下， R_{10} 選自羥基、氰基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基或3-6元環烷基，優選 R_{10} 選自支鏈 C_{1-6} 烷基、3元環烷基或4元環烷基。

【0027】本發明的另一個實施方案中，式II所示的化合物中，攜帶羰基的左側環中m為1的情況下， R_{10} 選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈 C_{1-6} 烷基、3元環烷基或4元環烷基，優選 R_{10} 選自支鏈 C_{1-6} 烷基、3元環烷基或4元環烷基。

【0028】本發明的另一個實施方案中，提供上式II所示的化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體：

其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_5 和 R_6 各自為氫；

L_1 為 $-CR'R''-$ 或 $-O-$ ， R' 和 R'' 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

Z_1 、 Z_3 、 Z_4 各自獨立地選自CH或N；

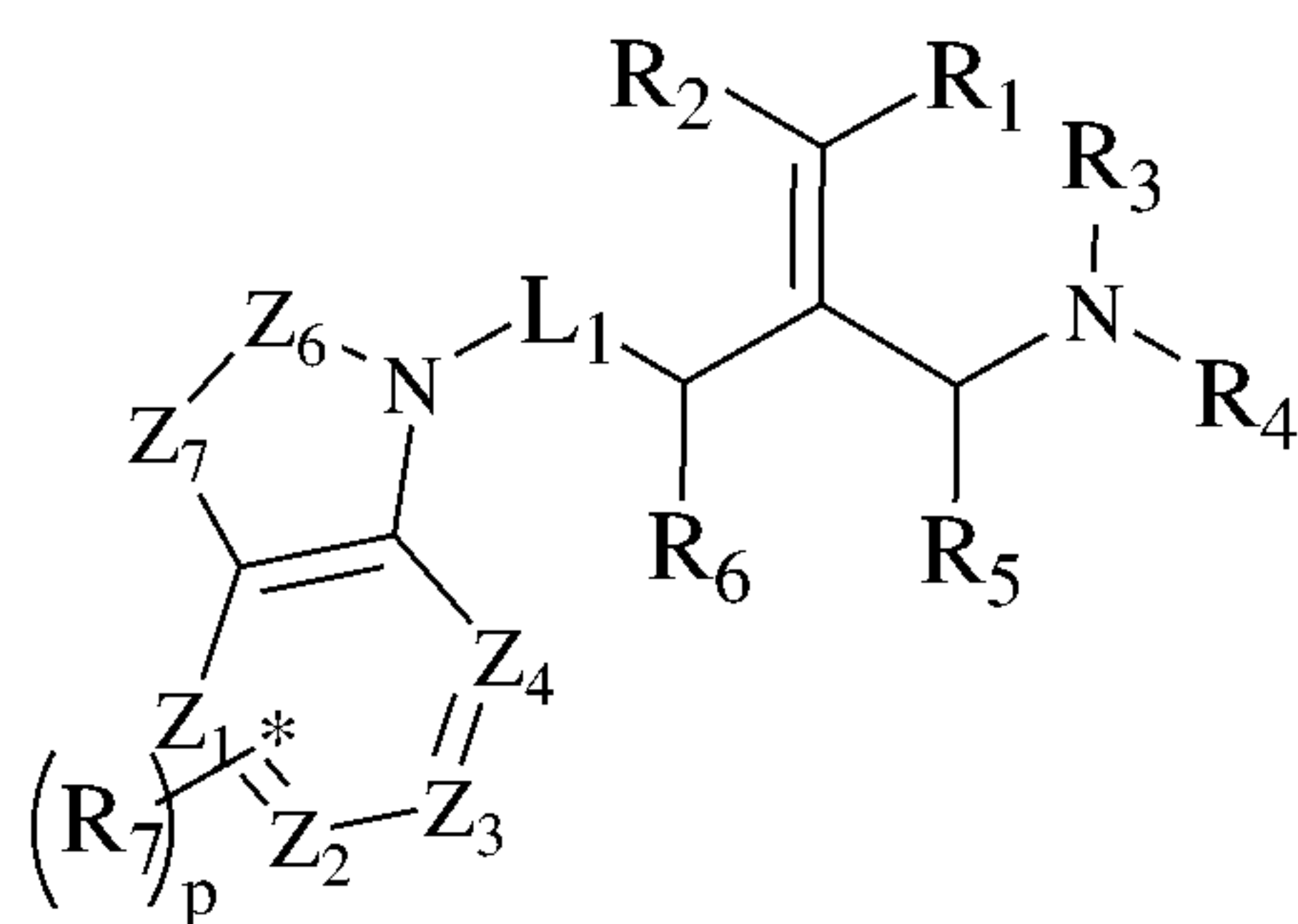
R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基，或者， R_8 和 R_9 可以與所連接的原子形成環丙烷、環丁烷、環戊烷；或者 R_8 和 R_9 可以一起形成氧代基；

R_{10} 選自支鏈 C_{1-6} 烷基、3元環烷基或4元環烷基；

m為0或1；

R_7 選自氫。

【0029】本發明的另一個實施方案中，上述式I所示的化合物為下式III所示的化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體：



III

其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟、氯、溴，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_5 和 R_6 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

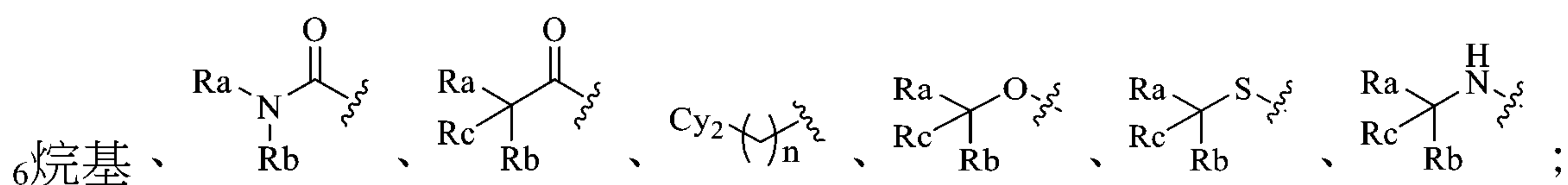
L_1 為鍵， $-CR'R''-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ， R' 和 R'' 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 各自獨立地選自CH或N，且不同時為N；

Z_6 、 Z_7 各自獨立地選自 CH_2 或NH；

p 為1-4的整數，

R_7 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、



R_a 、 R_b 和 R_c 各自獨立地選自氫，任選被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 烯基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 炔基、任選被取代基取代的3-8元環烷基、任選被取代基取代的芳基、任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的5-6元雜芳基，或者， R_a 和 R_b 可以與所連接的原子形成4-6元環； C_{y2} 為任選被取代基取代的苯基、任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的5-6元雜芳基， n 為0-3的整數；所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-6}

6烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、3-8元環烷基、苯基、4-6元雜環基、5-6元雜芳基。

【0030】本發明的另一個實施方案中，提供上式III所示的化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體：

其中，R₁和R₂各自獨立地選自氫、氟，且R₁和R₂不同時為氫；

R₃和R₄各自獨立地選自氫或C₁₋₆烷基；

R₅和R₆各自為氫；

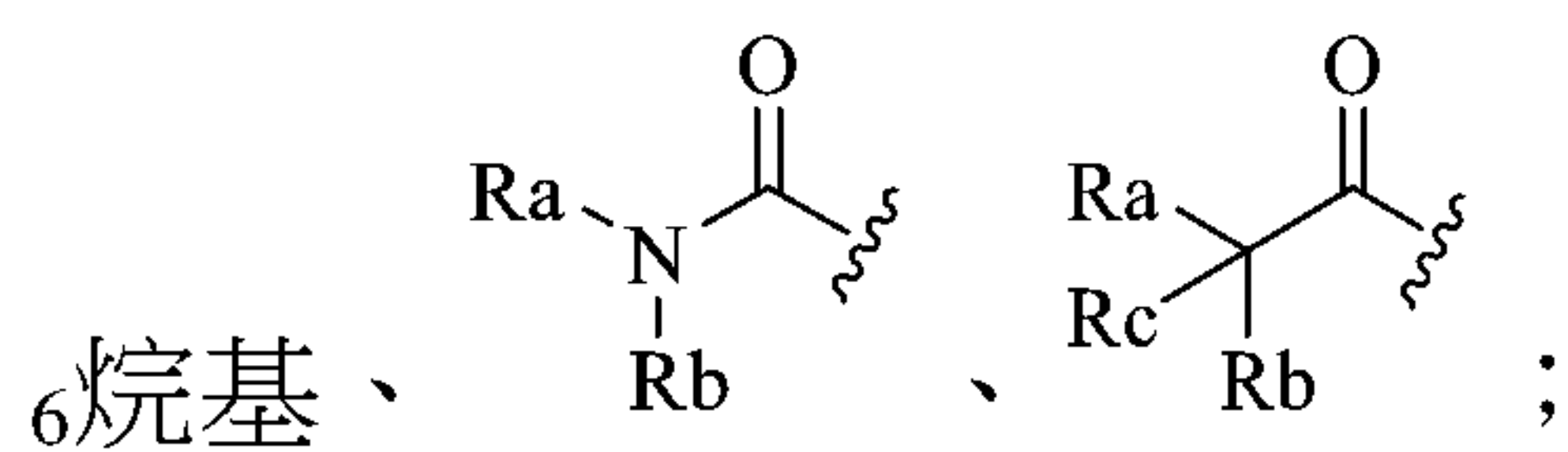
L₁為鍵；

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄各自獨立地選自CH或N，且不同時為N；

Z₆、Z₇各自獨立地選自CH₂或NH；

p為1或2，

R₇各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C₁₋



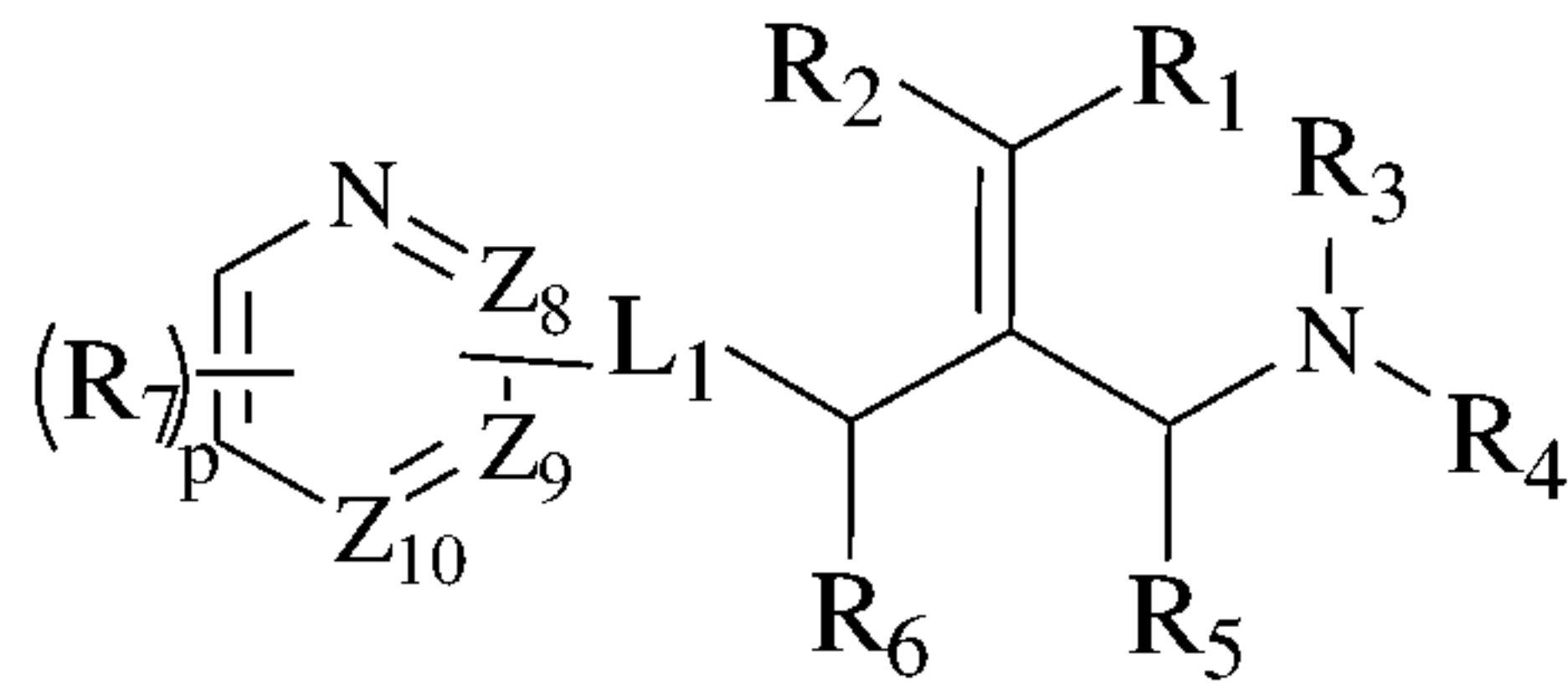
R_a、R_b和R_c各自獨立地選自氫，任選被取代基取代的C₁₋₆烷基，所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、3-8元環烷基、苯基、4-6元雜環基、5-6元雜芳基；

或者，R_a和R_b可以與所連接的原子形成4-6元環。

【0031】本發明的另一個實施方案中，式III中，Z₁、Z₂、Z₃、Z₄全部為CH。

【0032】本發明的另一個實施方案中，式III中，Z₁、Z₂、Z₃、Z₄最多一個為N。

【0033】本發明的另一個實施方案中，上述式I所示的化合物為下式IV所示的化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體：



IV

其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟、氯、溴，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

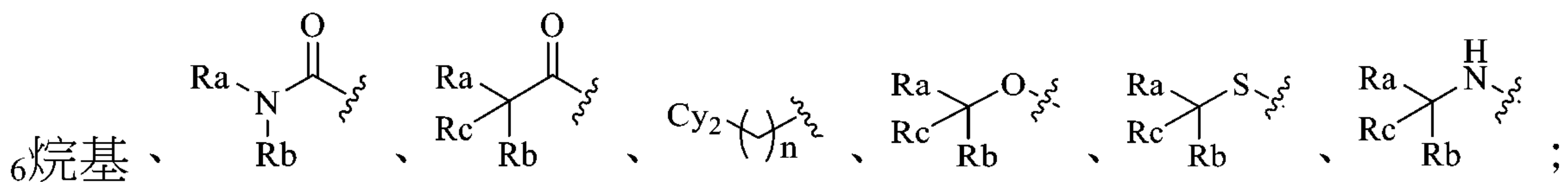
R_5 和 R_6 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

L_1 為 $-CR'R''-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ， R' 和 R'' 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

Z_8 、 Z_9 、 Z_{10} 各自獨立地選自CH或N，且不同時為N；基團上的原子還可以與 R_6 和 L_1 中的原子一起形成4-7元環；

p 為1-4的整數，

R_7 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、



R_a 、 R_b 和 R_c 各自獨立地選自氫，或任選被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 烯基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 炔基、任選被取代基取代的3-8元環烷基、任選被取代基取代的芳基、任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的5-6元雜芳基，或者， R_a 和 R_b 可以與所連接的原子形成4-6元環； C_{y2} 為任選被取代基取代的苯基、任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的5-6元雜芳基， n 為0-3的整數；所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-

C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、3-8元環烷基、苯基、4-6元雜環基、5-6元雜芳基。

【0034】本發明的另一個實施方案中，提供上式IV所示的化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體：

其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

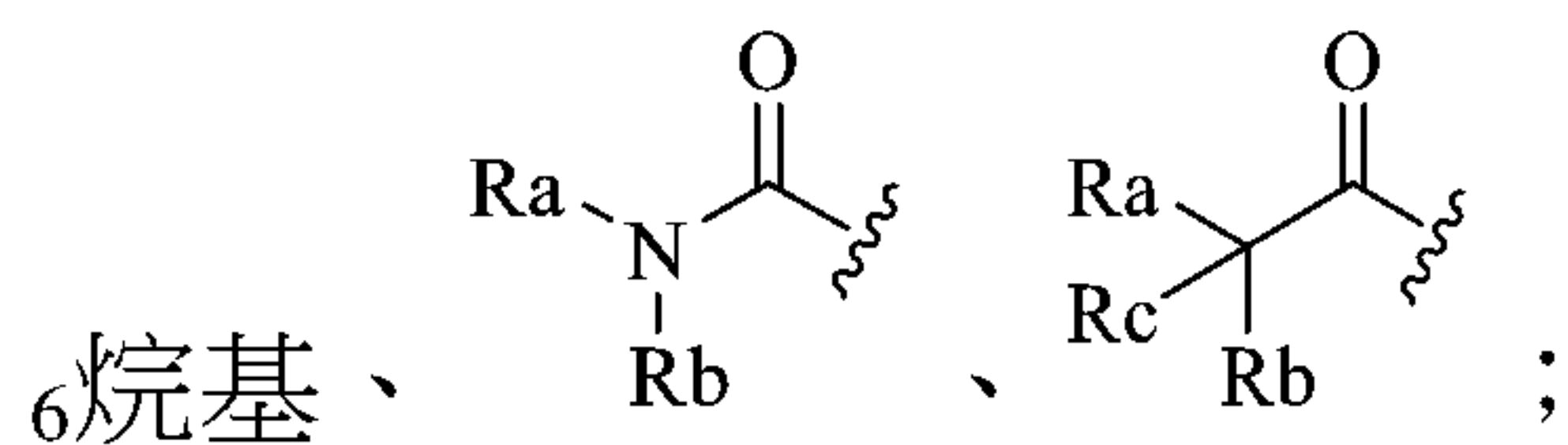
R_5 和 R_6 各自為氫；

L_1 為 $-CR'R''-$ 或 $-O-$ ， R' 和 R'' 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

Z_8 、 Z_9 、 Z_{10} 各自獨立地選自CH；

p 為1或2，

R_7 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、



R_a 、 R_b 和 R_c 各自獨立地選自氫，任選被取代基取代的 C_{1-6} 烷基，所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、3-8元環烷基、苯基、4-6元雜環基、5-6元雜芳基；

或者， R_a 和 R_b 可以與所連接的原子形成4-6元環。

【0035】本發明的另一個實施方案中，提供如下化合物、其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體：

序號	結構式	序號	結構式
2		4	
5		6	
7		8	
9			
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

序號	結構式	序號	結構式
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

【0036】本發明的另一技術方案中，提供含有式I、II、III和IV所示化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體的藥物組合物，其可以任選含有一種或多種藥用載體。

【0037】本發明的另一技術方案中，所述的藥物組合物可以以本領域公知的任何合適的給藥方式，例如可以通過口服，腸胃外(包括皮下、肌內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內和硬膜外)，透皮，直腸，鼻，經肺，局部(包括口腔和舌下)，陰道，腹膜內，肺內和鼻內等給藥等方式，施用於需要預防和/或治療的患者或受試者。

【0038】本發明的另一技術方案中，所述藥物組合物可製成傳統的固體製劑，如片劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑等；也可製成口服液體製劑，如口服溶液劑、口服混懸劑、糖漿劑等。製成口服製劑時，可以加入適宜的填充劑、粘合劑、崩解劑、潤滑劑等。用於腸胃外給藥時，所述藥物組合物可製成注射劑、包括注射液、注射用無菌粉末與注射用濃溶液。製成注射劑時，可採用現有製藥領域中的傳統方法生產，配置注射劑時，可以不加入附加劑，也可以根據藥物的性質加入適宜的附加劑。用於直腸給藥時，所述藥物組合物可製成栓劑等。用於經肺給藥時，所述藥物組合物可製成吸入劑或噴霧劑等。

【0039】本發明的另一技術方案中，提供式I、II、III和IV所示化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體在製備用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的藥物中的應用。

【0040】本發明的另一技術方案中，提供一種預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的方法，其包括對物件施用式I、II、III和IV所示化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體。

【0041】本發明的另一技術方案中，提供式I、II、III和IV所示化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體，其用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病。

【0042】本發明的另一技術方案中，提供上述藥物組合物用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的用途。

發明效果

【0043】本發明提供一種新型的鹵代烯丙基胺類化合物，其在與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的治療和/或預防中

是有效的。具體而言，本發明的式I、II、III和IV所示化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體對SSAO/VAP-1蛋白表現出很強的抑制活性。並且，相對於單胺氧化酶（MAO），本發明的化合物對於SSAO/VAP-1蛋白表現出優異的特異性選擇性。

【0044】 由此，本發明可以提供一種特異性地預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的藥物。

【實施方式】

【0045】 下面將結合具體實施方式對本發明的實施方案進行更為詳細的說明，但是本領域的技術人員將會理解，下列描述的具體實施方式僅用於說明本發明，而不應視為對本發明的保護範圍的限定。相反，本發明意圖涵蓋可被包括在由權利要求所限定的本發明範圍之內的所有替代、修改和等同的方式。在沒有特別說明的情況下，本發明的各實施方案可以以任意地方式進行組合，由此而得的技術方案的轉換、變形、改變也包括在本發明的範圍之中。

定義

【0046】 本發明中，“C_{a-b}基團”(a和b表示1以上的整數，a<b)的表述表示“基團”存在a-b個碳原子，例如，C₁₋₄烷基，即表示碳原子數為1-4的烷基，C₁₋₄烷氧基，即表示碳原子數為1-4的烷氧基，C₃₋₁₀環烷基，即表示碳原子數為3-10的環烷基，C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基，即表示碳原子數為1-4的烷氧基與碳原子數為1-4的烷基鍵合而成的基團。

【0047】 本發明所述的“鹵素”或“鹵素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。優選為氟原子，氯原子。

【0048】本發明所述的“鹵代”是指基團中的任一碳原子上的氫被一個或多個相同或不同的鹵素或鹵素原子取代。“鹵素”或“鹵素原子”如前文所定義。優選為氟代，氯代。

【0049】本發明所述的“C₁₋₆烷基”指從含有1-6個碳原子的烷烴部分去除一個氫原子而衍生得到的直鏈或支鏈的烷基，其包括直鏈C₁₋₆烷基和支鏈C₁₋₆烷基。事實上，本領域技術人員公知的是，C₁₋₆烷基具有支鏈(支鏈C₁₋₆烷基)的情況下，其至少具有3個碳原子。作為“C₁₋₆烷基”的例子，例如，可以列舉甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和1-甲基-2-甲基丙基等。所述“C₁₋₄烷基”指含有1-4個碳原子的上述實例。

【0050】本發明所述的“C₂₋₆烯基”指從含有至少一個碳碳雙鍵的2-6個碳原子的烯烴部分去除一個氫原子而衍生得到的直鏈或支鏈的烯烴基，例如，可以列舉乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯-1-基、1-戊烯-3-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、3-戊烯-2-基、1,3-戊二烯-1-基、1,4-戊二烯-3-基、1-己烯-3-基、1,4-己二烯-1-基等。優選的是，“C₂₋₆烯基”中含有一個碳碳雙鍵。

【0051】本發明所述的“C₂₋₆炔基”指從含有至少一個碳碳三鍵的2-6個碳原子的炔烴部分去除一個氫原子而衍生得到的直鏈或支鏈的炔烴基，例如，可以列舉乙炔基、丙炔基、2-丁炔-1-基、2-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、4-甲基-2-戊炔-1-基、2-己炔-1-基、3-己炔-2-基、3-己炔-1-基、3-己炔-2-基等。優選的是，“C₂₋₆炔基”中含有一個碳碳三鍵。

【0052】 本發明所述的“C₁₋₆烷氧基”是指前文所定義的“C₁₋₆烷基”通過氧原子與母體分子部分連接的基團，即“C₁₋₆烷基-O-”基團，例如，可以列舉上述“C₁₋₆烷基”中所列舉的基團與-O-鍵合而得的基團，包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C₁₋₄烷氧基”指含有1-4個碳原子的上述實例，即“C₁₋₄烷基-O-”基團。所述的“C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基”是指C₁₋₆烷氧基取代C₁₋₆烷氧基上的一至多個氫原子所形成的基團。

【0053】 本發明所述的“C₁₋₆烷基胺基”、“(C₁₋₆烷基)₂胺基”、“C₁₋₆烷基羰基胺基”、“C₁₋₆烷基磺醯胺基”、“C₁₋₆烷基磺醯基”、“C₁₋₆烷基硫基”是指C₁₋₆烷基各自與-NH₂、-CO-NH₂-、-SO₂NH₂-、-SO₂-、-S-連接形成的基團。例如，可以列舉上述“C₁₋₆烷基”中所列舉的基團各自與-NH₂、-CO-NH₂-、-SO₂NH₂-、-SO₂-、-S-連接形成的基團。

【0054】 本發明所述的“稠環”是指由兩個或兩個以上環狀結構以並、螺、橋的连接方式所形成的多環系結構。所述的並環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此公用兩個相鄰的環原子（即共用一個鍵）所形成的稠環結構。所述的橋環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此公用兩個非相鄰的環原子所形成的稠環結構。所述的螺環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此共用一個環原子所形成的稠環結構。

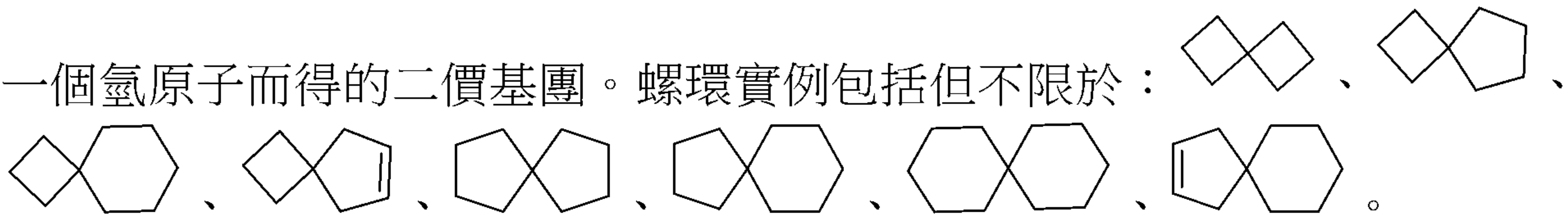
【0055】 本發明所述的“環烷基”，是指從環烷烴衍生得到的一價基團或(根據需要的)二價基團，所述環烷烴包括單環環烷烴或者稠環環烷烴，可以具有3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個碳原子。環烷基可以是3-12元的一價基團或(根據需要的)二價基團，可以是3-8元的一價基團或(根據需要的)二價基團、3-6元的一價基團或(根據需要的)二價基團、5-7元的一價基團或(根據需要的)二價基團。

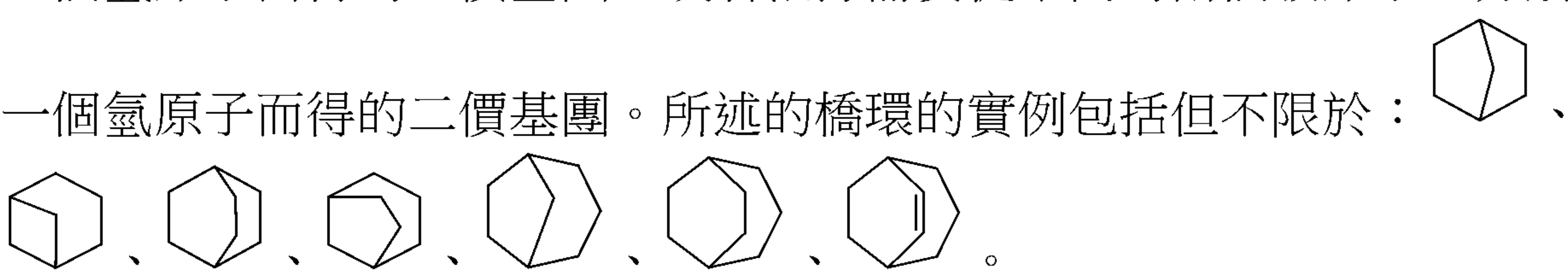
【0056】單環環烷基可以為3-12元環烷基、3-8元環烷基、3-6元環烷基、5-7元環烷基，其實例包括但不限於：環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、環辛烷基、環戊烷-1,3-二基、環己烷-1,4-二基、環庚烷-1,4-二基等。

【0057】稠環環烷基包括並環環烷基、橋環烷基、螺環烷基。

【0058】本發明所述的“環烯基”，是指在上述環烷基的基團中具有至少一個碳碳雙鍵而得的基團。優選具有一個碳碳雙鍵。

【0059】所述的並環環烷基可以為6-12元並環環烷基、7-10元並環環烷基，其實例包括但不限於：雙環[3.1.1]庚烷基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[2.2.2]辛烷基、雙環[3.2.2]壬烷基、雙環[3.3.1]壬烷基和雙環[4.2.1]壬烷基。

【0060】“環烷基”和“環烯基”還可以是從6-12元螺環、7-11元螺環去掉一個氫原子而得的一價基團，或者根據需要從不同的兩個碳原子上分別去掉一個氫原子而得的二價基團。螺環實例包括但不限於：。

【0061】“環烷基”和“環烯基”還可以是從6-12元橋環、7-11元橋環去掉一個氫原子而得的一價基團，或者根據需要從不同的兩個碳原子上分別去掉一個氫原子而得的二價基團。所述的橋環的實例包括但不限於：。

【0062】因此，本發明所述的“3-12元環烯基”，在不特別指明的情況下，包括可能形成的所有單環、稠環（包括以並、螺、橋的形式稠合）的情形。其是在上述列舉的3-12元的一價基團或(根據需要的)二價基團的環烷基中具有至少一個碳碳雙鍵的基團。例如可以是由3-8元環烯、7-11元螺環烯、7-11元並環烯、6-11元橋環烯等衍生得到的一價或二價基團。例如可以列舉環

丁烯基、環戊烯基、環己烯基、1,4-環己二烯基、環庚烯基、1,4-環庚二烯基、環辛烯基、1,5-環辛二烯基。

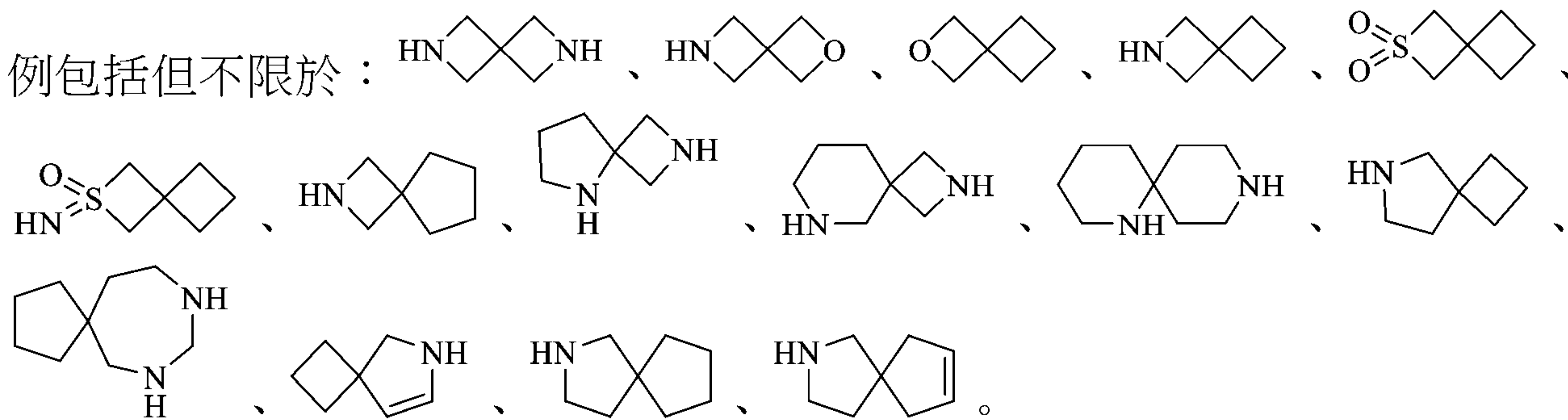
【0063】本發明所述的“雜環基”是指上述環烷基的至少一個環碳原子被選自O、S、N的雜原子替代的非芳香性的一價或二價的環狀基團。優選不具有碳碳雙鍵或具有一個碳碳雙鍵。優選被1-3個雜原子替代。另外，雜環基還包括作為成環原子的碳原子、硫原子被氧代、氮代的情況，例如碳原子被C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)(=NH)替代。

【0064】具體而言，“雜環基”，可以為具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個成環原子的基團。其可以是3-12元雜環基、4-12元雜環基、5-10元雜環基，包括單雜環基或者稠雜環基。單雜環基可以為3-12元雜環基、3-8元雜環基、3-8元飽和雜環基、3-6元雜環基、4-12元雜環基、4-7元雜環基、4-6元雜環基、5-10元雜環基、5-7元雜環基、5-6元雜環基、5-6元含氧雜環基、5-6元含氮雜環基、5-6元飽和雜環基、5-7元飽和雜環基等，其可以是飽和的、部分飽和的或不飽和的，但不是芳香性的。其實例包括但不限於：氮雜環丙烷基、2H-氮雜環丙烷基、二氮雜環丙烷基、3H-二氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,4-二氧雜環己二烯基、四氫呋喃基、二氫吡咯基、吡咯烷基、咪唑烷基、4,5-二氫咪唑基、吡唑烷基、4,5-二氫吡唑基、2,5-二氫噻吩基、四氫噻吩基、4,5-二氫噻唑基、呋啶基、呋嗪基、嗎啉基、六氫嘧啶基、六氫噻嗪基、4,5-二氫噁唑基、4,5-二氫異噁唑基、2,3-二氫異噁唑基、2H-1,2-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、4H-1,3-噻嗪基、6H-1,3-噻嗪基、2H-吡喃基、2H-吡喃-2-酮基、3,4-二氫-2H-吡喃基、1,1-二氧代四氫噻喃基、1,1-二氧代四氫噻吩基、1-亞胺基-1-氧代-四氫硫丁環基、1-亞胺基-1-氧代-四氫噻吩基、1-亞胺基-1-氧代-六氫噻喃基等。

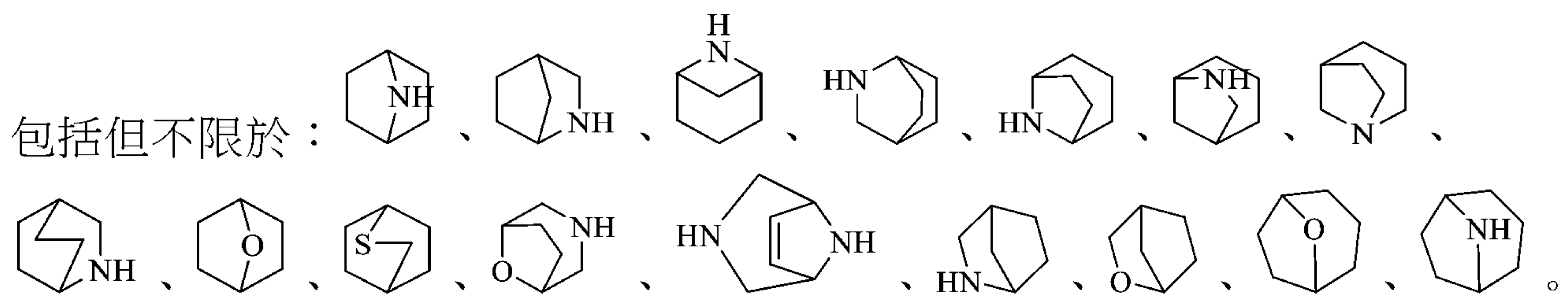
【0065】稠雜環包括並雜環基、螺雜環基、橋雜環基，其可以是飽和的、部分飽和的或不飽和的，但不是芳香性的。

【0066】所述的並雜環基可以為6-12元並雜環基、7-10元並雜環基、6-12元飽和並雜環基、7-8元飽和並雜環基、8元飽和並雜環基，其實例包括但不限於：3-氮雜雙環[3.10.]己烷基、3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷基、八氫吡咯駢[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯駢[3,4-b]吡咯基、八氫吡咯駢[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氫-1H-吡咯駢[3,4-c]吡啶基、2,3-二氫苯駢呋喃-2-基、2,3-二氫苯駢呋喃基-3-基、二氫吡啶-1-基、二氫吡啶-2-基、二氫吡啶-3-基、2,3-二氫苯駢噁吩-2-基、八氫-1H-吡啶基、八氫苯駢呋喃基、八氫環戊二烯並[c]吡咯基、六氫環戊二烯並[c]呋喃基、2,2-二氧代六氫環戊二烯並[c]噁吩基、2-亞胺基-2-氧代-八氫環戊烷並[c]噁吩基。

【0067】所述的螺雜環基可以為從6-12元螺雜環、7-11元螺雜環、6-12元飽和螺雜環、7元飽和螺雜環去掉一個氫原子而得的一價基團，或者根據需要從不同的兩個碳原子上分別去掉一個氫原子而得的二價基團，螺雜環的實例包括但不限於：



【0068】所述的橋雜環基可以為從6-12元橋雜環、7-11元橋雜環、6-12元飽和橋環，7-8元飽和橋環去掉一個氫原子而得的一價基團，或者根據需要從不同的兩個碳原子上分別去掉一個氫原子而得的二價基團，橋雜環的實例



【0069】本發明所述的“芳基”是指從芳香性的碳環烴衍生得到的一價基團或根據需要的二價基團，所述芳香性的碳環烴包括6-8元單環芳烴和8-14元稠環芳烴。6-8元單環芳基例如為苯基。8-14元稠環芳基例如為萘基、菲基、蔥基等。當為二價基團時，可以列舉亞苯基、亞萘基等。

【0070】本發明所述的“雜芳基”可以是5-14元雜芳基、5-10元雜芳基、5-6元雜芳基，是指具有至少一個選自O、S、N的雜原子的成環原子數為5、6、7、8、9、10、11、12、13或14的芳香性的一價或二價環狀基團。優選具有1-3個雜原子。另外，雜芳基還包括作為成環原子的碳原子、硫原子被氧代、氮代的情況，例如碳原子被C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)(=NH)替代。雜芳基包括單雜芳基和稠雜芳基。單雜芳基可以為5-7元雜芳基、5-6元雜芳基，其實例包括但不僅限於呋喃基、咪唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡啶酮基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。稠雜芳基可以為8-12元並雜芳基、9-10元並雜芳基，其實例包括但不限於苯駢咪唑基、苯駢呋喃基、苯駢噻吩基、苯駢噻吩基、苯駢噁二唑基、苯駢噻唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、異喹啉基、蔡啶基、嘌呤基、喹啉基。所述雜芳基也可以是從上述基團衍生的二價基團。

【0071】本發明所述的“3-6元環”、“3-8元環”、“4-6元環”、“4-7元環”是指化學結構上可行的3-6個環原子、3-8個環原子、4-6個環原子、4-7個環原子的環狀結構，環原子可以任選地選自C、N、O、S、C(=O)、S(=O)、

$S(=O)_2$ 、 $S(=O)(=NH)$ ，所形成的環狀結構可以是單環，也可以是稠合的多環，可以是飽和的，也可以是部分飽和的，還可以是芳香的。具體而言，可以列舉上述作為環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基所列舉的基團。

【0072】 本發明所述的“藥學上可接受的鹽”是指式I、II、III和IV化合物的可藥用的酸或鹼的加成鹽。當化合物中存在酸性官能團（如-COOH、-OH、-SO₃H等）與適當的無機或有機陽離子（鹼）形成的鹽，包括與鹼金屬或鹼土金屬形成的鹽、銨鹽，以及與含氮有機鹼形成的鹽。當化合物中存在鹼性官能團（如-NH₂等）與適當的無機或者有機陰離子（酸）形成的鹽，包括與無機酸鹽、有機酸形成的鹽。這樣的“藥學上可接受的鹽”包括但不限於，酸的鹽：與鹽酸、三氟乙酸、磷酸、氫溴酸、硫酸、亞硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、馬來酸、氫碘酸、鏈烷酸（如乙酸、HOOC-(CH₂)_n-COOH（其中n是0~4））等形成的鹽；鹼的鹽：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、鎂鹽等。

【0073】 本發明中，在反應時，胺基的N原子可以任選地用胺基保護基進行保護。“胺基保護基”是指連接在胺基上且在一定條件下容易脫除的化學基團，其包括但不限於烷氧羰基類、醯基類、烷基類；例如第三丁氧羰基、苄氧羰基、苊甲氧羰基、烯丙氧羰基、鄰苯二甲醯基、苄基、對甲氧基苄基、三苯甲基等。本領域技術人員可以參照本領域常用教科書Greene's Protective Groups in Organic Synthesis（4th edition）進行適當的選擇和操作。

【0074】 術語“任選取代的”或“任選被取代的”表示本領域技術人員已知可供取代的該部分的任一部分可以未取代或被本發明所描述的取代基所取代，其中如果存在多於一個取代基，則每個取代基被獨立地選擇。

【0075】 短語“藥學上可接受的”表示該物質或組合物與包含在製劑和/或藥物組合物中的其他成分必須在藥學上和/或毒理學上相容。

【0076】 本發明所述的“異構體”是指當式I、II、III和IV化合物存在不對稱碳原子時，會產生對映異構體；當化合物存在碳碳雙鍵或環狀結構時，會產生順反異構體；當化合物存在酮或肟時，會產生互變異構體，所有式I、II、III和IV化合物的對映異構體、非對映異構體、消旋異構體、順反異構體、互變異構體、幾何異構體、差向異構體及其混合物，均包括在本發明範圍中。

【0077】 本發明的藥物組合物包含式I、II、III和IV所示化合物，其藥學上可接受的鹽，酯或它們的立體異構體的至少一種和任選的一種或多種藥用載體。

【0078】 本發明的藥物組合物可以以本領域公知的任何合適的給藥方式，例如可以通過口服，腸胃外(包括皮下、肌內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內和硬膜外)，透皮，直腸，鼻，經肺，局部(包括口腔和舌下)，陰道，腹膜內，肺內和鼻內等給藥等方式，施用於需要預防和/或治療的患者或受試者。

【0079】 本發明的藥物組合物可製成傳統的固體製劑，如片劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑等；也可製成口服液體製劑，如口服溶液劑、口服混懸劑、糖漿劑等。製成口服製劑時，可以加入適宜的賦形劑、稀釋劑、甜味劑、增溶劑、潤滑劑、粘合劑、片劑崩解劑、穩定劑、防腐劑或包封材料的一種或多種物質。用於腸胃外給藥時，所述藥物組合物可製成注射劑、包括注射液、注射用無菌粉末與注射用濃溶液。製成注射劑時，可採用現有製藥領域中的傳統方法生產，配置注射劑時，可以不加入附加劑，也可以根據藥物的性質加入適宜的附加劑。用於直腸給藥時，所述藥物組合物可製成栓劑等。用於經肺給藥時，所述藥物組合物可製成吸入劑或噴霧劑等。本發明中，合適的固體載體包括但不限於例如纖維素、葡萄糖、乳糖、甘露醇、硬

脂酸鎂、碳酸鎂、碳酸鈉、糖精鈉、蔗糖、糊精、滑石、澱粉、果膠、明膠、黃芪膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、對羥基苯甲酸酯、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可哥脂等。合適的液體載體包括但不限於水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇等）、植物油、甘油酯及其混合物。

【0080】 製備本發明的藥物組合物的方法一般是已知的。以已知的方法製備本發明的藥物組合物包括傳統的混合、制粒、壓片、包衣、溶解或凍乾方法。

【0081】 藥物製劑優選為單位劑量形式。在該形式中，製劑被細分成含有適當量的活性組份的單位劑量。可以將單位劑量形式包裝成含有離散量的製劑的包裝，諸如包裝的片劑、膠囊劑或在小瓶或安瓿中的粉劑。

【0082】 藥物的施用劑量取決於各種因素，包括患者的年齡、體重和狀態以及給藥途徑。施用的精確劑量基於治療醫生的判斷確定。用於施用活性化合物的通常劑量可以是例如每天約0.01至大約100 mg，大約0.05至大約75 mg/天，大約0.1至大約50 mg/天，或者大約5至大約10 mg/天。期望的劑量還取決於採用的具體化合物、疾病的嚴重程度、施用途徑、患者的體重和健康狀況以及治療醫生的判斷。

【0083】 本發明的化合物還包含一個或多個的氫原子、氟原子、碳原子、氮原子、氧原子、硫原子被置換為放射性同位素或穩定同位素的化合物。這些標記化合物可用於代謝或藥代動力學研究、作為受體的配體等進行生物學分析等。

【0084】 本發明的化合物可以用於治療和/或預防與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病，其包括對對象施用本發明的化合物。

【0085】 包含本發明化合物的藥物組合物可以用於治療和/或預防與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病，其包括對對象施用本發明的化合物。

實施例

【0086】 實施例中未注明具體反應條件者，按照傳統條件或製造商建議的條件進行。所用試劑或儀器未注明生產廠商者，均為可以通過市售獲得的傳統產品。

【0087】 在本發明中，除非另外說明，其中：(i) 溫度以攝氏度(°C)表示，操作在室溫環境下進行；(ii) 反應進程用薄層層析(TLC)或LC-MS跟蹤；(iii) 終產物具有清晰的質子核磁共振光譜(¹H-NMR)資料和質譜(MS)數據。

【0088】 在本發明中所使用的縮寫和英文表述具有以下含義：

DAST：二乙胺基三氟化硫

DCM：二氯甲烷

-Boc：第三丁氧羰基

TEA：三乙胺

TBSCl：第三丁基二甲基氯矽烷

TBS-：第三丁基二甲基矽基

DMSO：二甲基亞砜

NaHMDS：六甲基二矽烷重氮鈉

TBAF：四丁基氟化銨

MsCl：甲磺醯氯

TFA：三氟乙酸

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

Pd₂(dba)₃：三(二亞苄基丙酮)二鈦

conc.HCl：濃鹽酸

NBS：N-溴代丁二醯亞胺

AIBN：偶氮二異丁腈

THF：四氫呋喃

TMSCN：三甲基脞矽烷

CPBA：間氯過氧苯甲酸

TMSI：三甲基矽烷咪唑

BHT：二丁基羥基甲苯

Pd(PPh₃)₂Cl₂：雙(三苯基膦)二氯合鈦

EA：乙酸乙酯

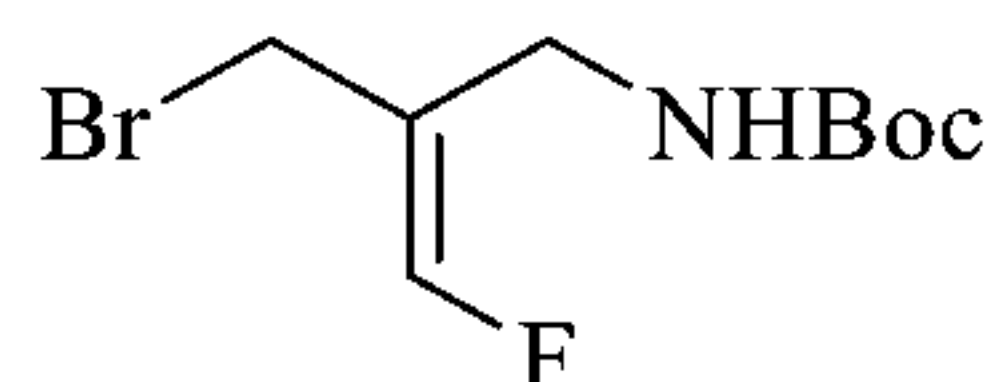
MTBE：甲基第三丁醚

PE：石油醚

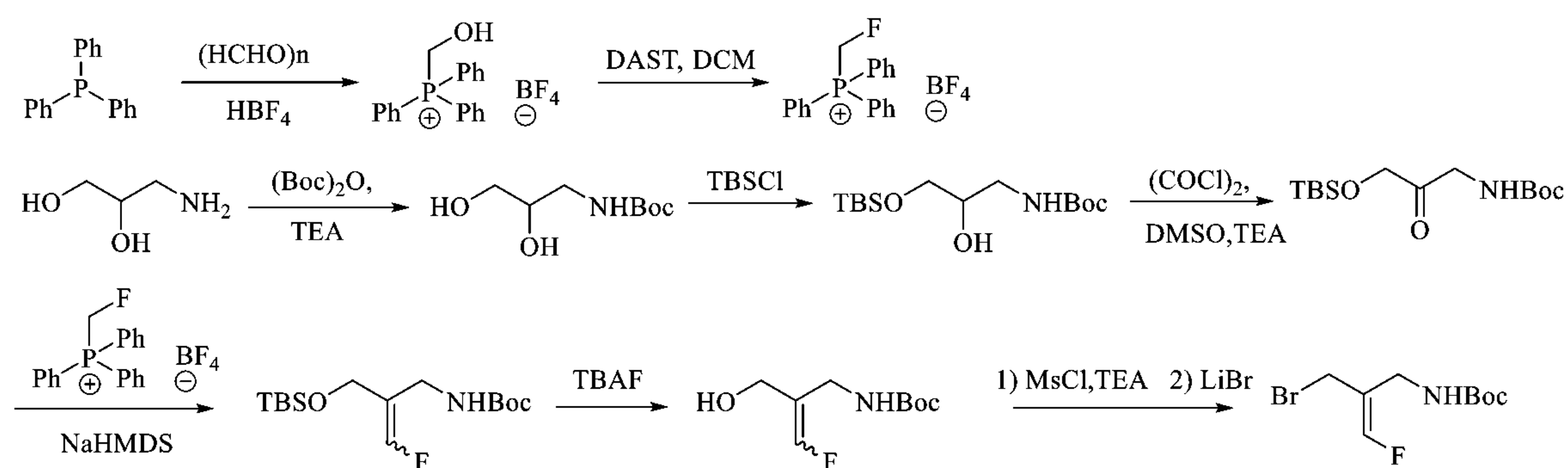
HATU：2-(7-偶氮苯駢三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯

reflux：迴流

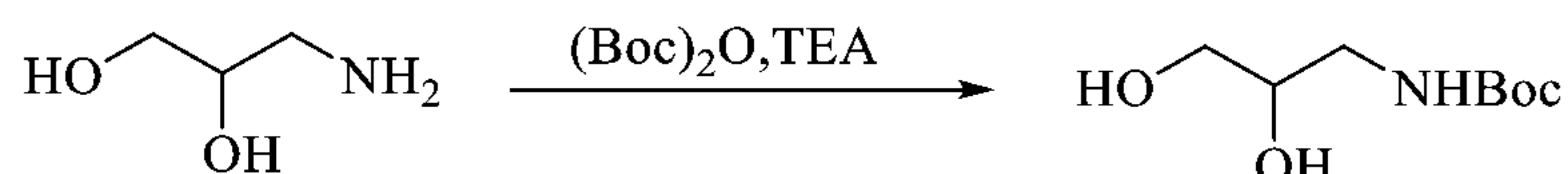
實施例1 中間體(E)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



流程圖：



步驟1：(2,3-二羥基丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0089】 將3-胺基丙烷-1,2-二醇(30 g, 0.33 mol, 1.0 eq)溶於甲醇(600 mL)中，依次加入三乙胺(69 mL, 0.51 mol, 1.5 eq)和二碳酸二第三丁酯(79.2 g, 0.36 mol, 1.1 eq)，室溫反應5小時。¹H-NMR檢測反應完全後，濃縮得淡黃色油狀粗品(63 g粗品)，未經純化直接用於下一步。

【0090】 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.41 (s, 9H), 3.33-3.18 (m, 4H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 1H), 4.10 (brs, 2H), 5.41 (br, 1H).

步驟2：(3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-2-羥基丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成

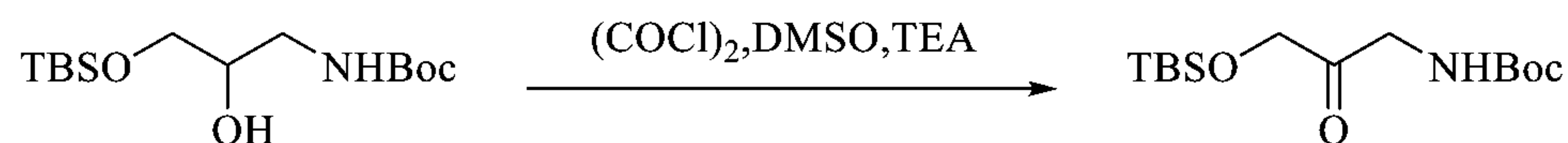


【0091】 將(2,3-二羥基丙基)胺基甲酸第三丁酯(63 g粗品)溶於二氯甲烷(600 mL)中，降溫至0°C，依次加入咪唑(33.6 g, 0.50 mol, 1.5 eq)和TBSCl(47.2 g, 0.315, 0.95 eq)，保持0°C反應2小時。¹H-NMR檢測反應完全，加入水(500 mL)和二氯甲烷(500 mL)，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(100-200目矽膠, 石油醚/乙酸乙酯=0-10%)純化，得無色油狀物(78 g, 產率: 78%)。

【0092】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 2.48 (brs, 1H), 3.12 (ddd, *J*=14.1, 6.7, 5.3 Hz, 1H), 3.30-3.43 (m,

1H), 3.54 (dd, $J=10.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J=10.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 5.00 (brs, 1H).

步驟3：(3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-2-氧代丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成

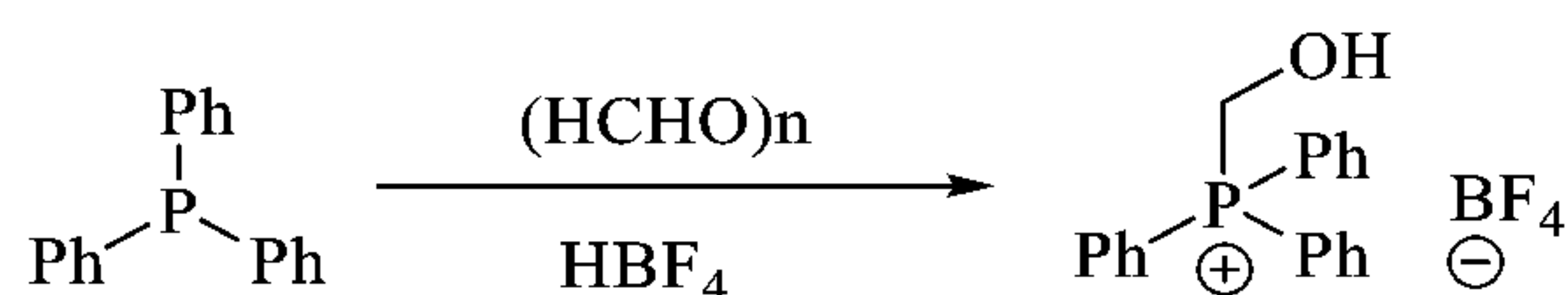


【0093】 氮氣保護下，將草酰氯(18.5 mL, 0.21 mmol, 1.5 eq)溶解在二氯甲烷(250 mL)中。降溫至 -78°C ，滴加DMSO(21 mL, 0.28 mol, 2.0 eq)，滴畢，保溫1小時。將(3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-2-羟基丙基)胺基甲酸第三丁酯(44 g, 0.14 mol, 1.0 eq)溶解在二氯甲烷(50 mL)中，緩慢滴入反應體系。滴畢，繼續保溫1小時，滴加三乙胺(81 mL, 0.56 mmol, 4.0 eq)，滴加完畢後緩慢升至室溫。TLC檢測，反應完全後，加水(400 mL)，分液，水相用二氯甲烷萃取三次，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(100-200目矽膠, 石油醚/乙酸乙酯=0-10%)純化，得油狀粘稠液體(28 g, 產率: 64%)。

【0094】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 4.25 (m, 4H), 5.21 (brs, 1H).

【0095】 LC-MS(m/z)=325.0 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

步驟4：(羟基甲基)三苯基磷四氟硼酸鹽的合成



【0096】 室溫下將三苯基磷(26.2 g, 0.1 mol, 1.0 eq)，多聚甲醛(3 g, 0.1 mol, 1.0 eq)溶於無水乙醚(100 mL)中，緩慢滴加化合物四氟硼酸(45 mL, 0.25 mol, 2.5 eq)，室溫反應5天。 $^1\text{H-NMR}$ 檢測反應完全後，抽濾，濾餅用乙醚(100 mL)洗，冷水(100 mL)洗，烘乾得白色固體(20 g, 產率: 52%)

【0097】 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 4.48 (brs, 1H), 5.36 (s, 2H), 7.66-7.70 (m, 12H), 7.80-7.81(m, 3H).

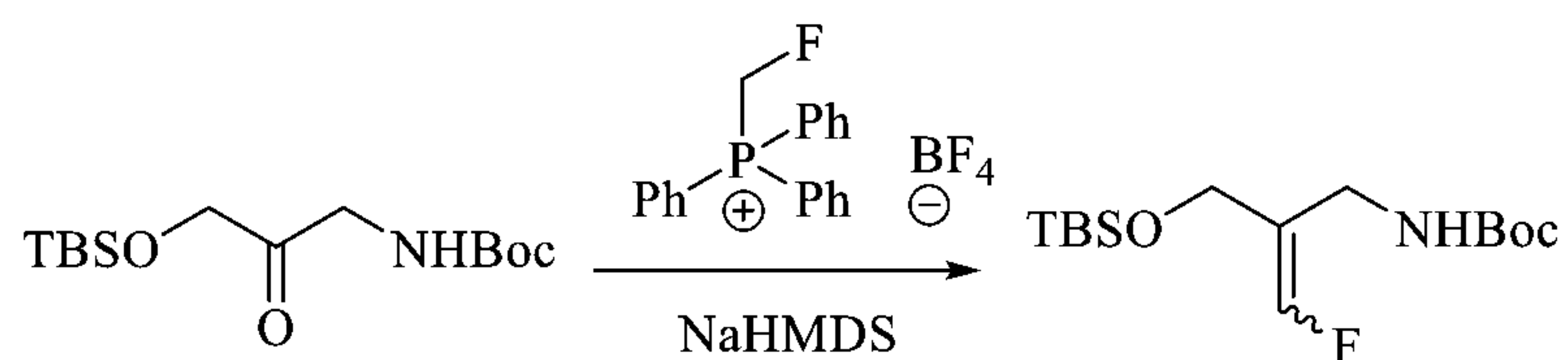
步驟5：(氟甲基)三苯基磷四氟硼酸鹽的合成



【0098】 將(羥甲基)三苯基磷四氟硼酸鹽(11.4 g, 0.03 mol, 1.0 eq)，溶於無水二氯甲烷(100 mL)中，降溫至0度，緩慢滴加DAST(7.2 mL, 0.06 mol, 2.0 eq)，滴畢恢復室溫反應1小時。 TLC 檢測反應完全，降溫至0度，緩慢滴加水(30 mL)淬滅反應，分液，有機相乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(100-200目矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)純化得粗品，用乙醚/二氯甲烷重結晶，得棕色固體(5.0 g, 產率: 44%)。

【0099】 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.30 (d, $J = 45$ Hz, 2H), 7.72-7.76 (m, 12H), 7.85-7.87(m, 3H).

步驟6：(2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0100】 氮氣保護下，將(氟甲基)三苯基磷四氟硼酸鹽(5.0 g, 13.1mmol, 1.5 eq)溶於無水THF (50 mL)中，降溫至 -20°C ，緩慢滴加NaHMDS(1.6 M, 6.5 mL, 10.45 mmol, 1.5 eq)，加完保溫10分鐘。緩慢滴加(3-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-2-氧代丙基)胺基甲酸第三丁酯(2.64 g, 8.7 mmol, 1.0 eq)的THF(5 mL)溶液，滴畢保溫1小時，恢復至室溫，LC-MS檢測反應完全，滴加水(10 mL)淬滅反應，濃縮反應液至粘稠液體，加入水(50 mL)，乙醚(50 mL)萃取三次，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析

(100-200目矽膠，石油醚/乙酸乙酯=0-30%)純化得無色粘稠液體(順反異構體混合物, 4.0 g, 97%)。

【0101】 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 0.093 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.89-3.70 (m, 2H), 4.34-4.09 (m, 2H), 5.15-4.97 (brs, 1H), 6.74-6.44 (m, 1H).

步驟7：(3-氟-2-(羥基甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成

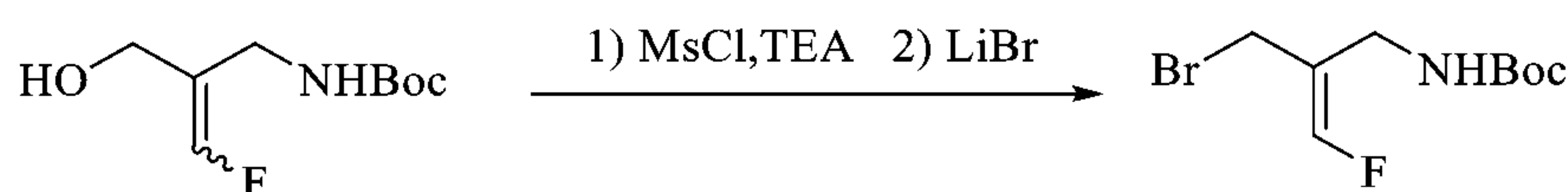


【0102】 室溫下將(2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(2.3 g, 7.2 mmol, 1.0 eq)溶於無水THF (30 mL)中，加入TBAF(2.83 g, 10.8 mmol, 1.5 eq)，室溫反應2小時。LC-MS檢測反應完全後，加入水(50 mL)，乙酸乙酯萃取(50 mL \times 3)，合併有機相，飽和食鹽水洗，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(100-200矽膠, 石油醚/乙酸乙酯=0-40%)純化得無水油狀液體(順反異構體混合物, 1.1 g, 產率: 74%)。

【0103】 $^1\text{H-NMR}$ (Z) (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.45 (s, 9 H), 3.41 (br, 1 H), 3.74 (dd, $J=6.5, 3.1$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J=6.0, 2.3$ Hz, 2H,), 4.98 (br, 1H), 6.52 (d, $J = 83.4$ Hz, 1H).

【0104】 (E) (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.45 (s, 9H), 3.78 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.93-4.02 (m, 4 H), 4.98 (br, 1H), 6.61 (d, $J = 83.7$ Hz, 1H).

步驟8：(E)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



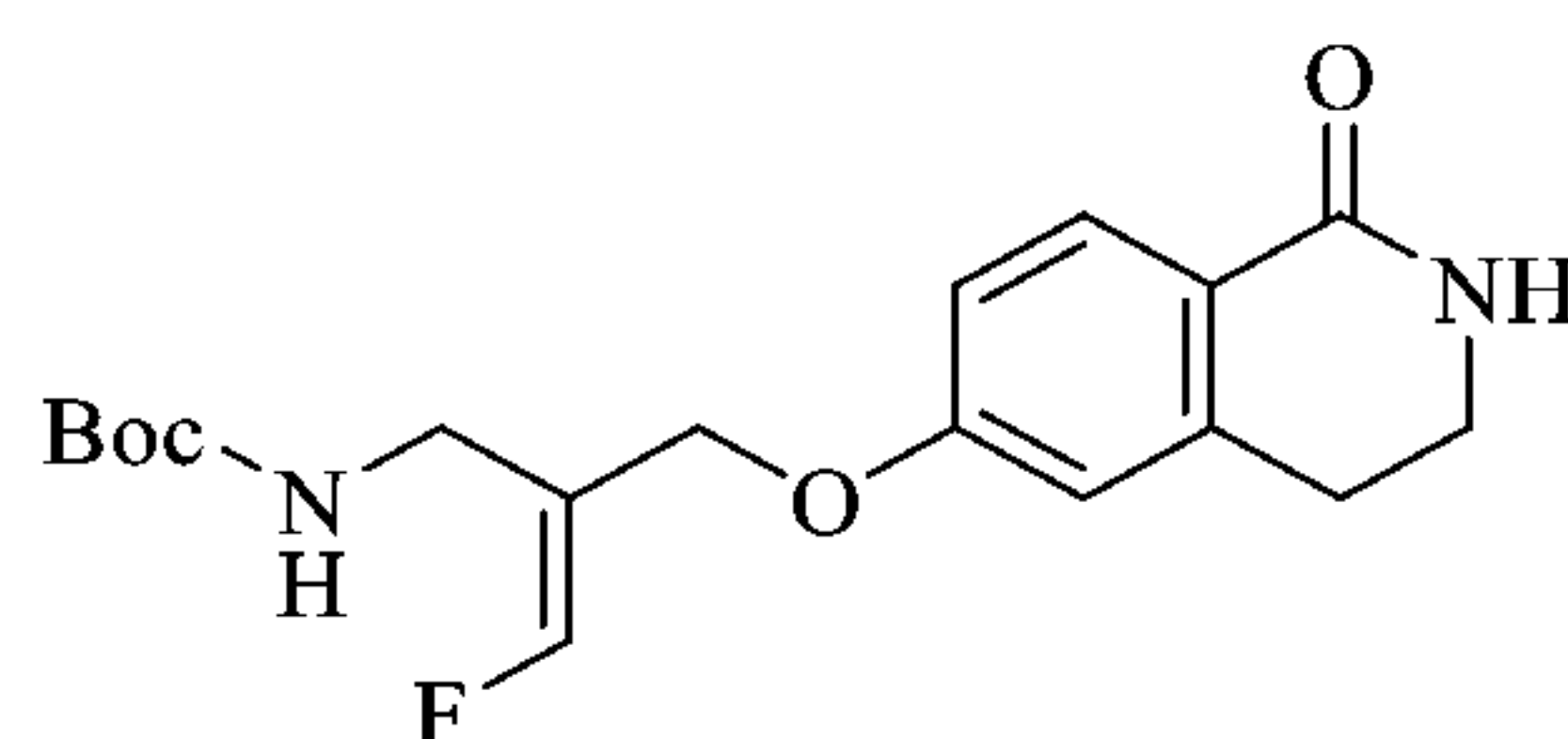
【0105】 氮氣保護下，將(3-氟-2-(羥基甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.2 g, 5.85 mmol, 1.0 eq)溶於丙酮(20 mL)中，降溫至 0°C ，依次加入三乙胺(1.22 mL, 8.77 mmol, 1.5 eq)和甲磺醯氯(0.54 mL, 7.07 mmol, 1.2 eq)，保溫30

分鐘，抽濾，濾餅用丙酮(10 mL)洗，合併濾液。將溴化鋰(2.54 g, 29.2 mmol, 5.0 eq)加入濾液中，室溫反應1小時，LC-MS檢測，反應完全後，加水(25 mL)，乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經製備 HPLC(C18柱, H₂O: CH₃CN = 55: 45)純化得白色固體(130 mg)。

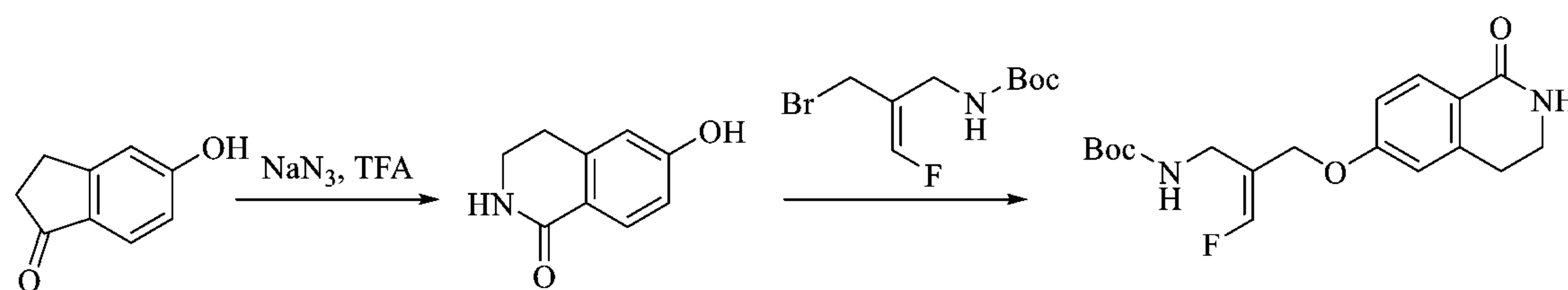
【0106】 H¹-NMR (Z) (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.47 (s, 9 H), 4.03-3.97 (m, 4H), 4.78 (br, 1H), 6.79 (d, *J* = 80.8 Hz, 1 H).

【0107】 LC-MS(*m/z*)=291.9 [M+Na]⁺.

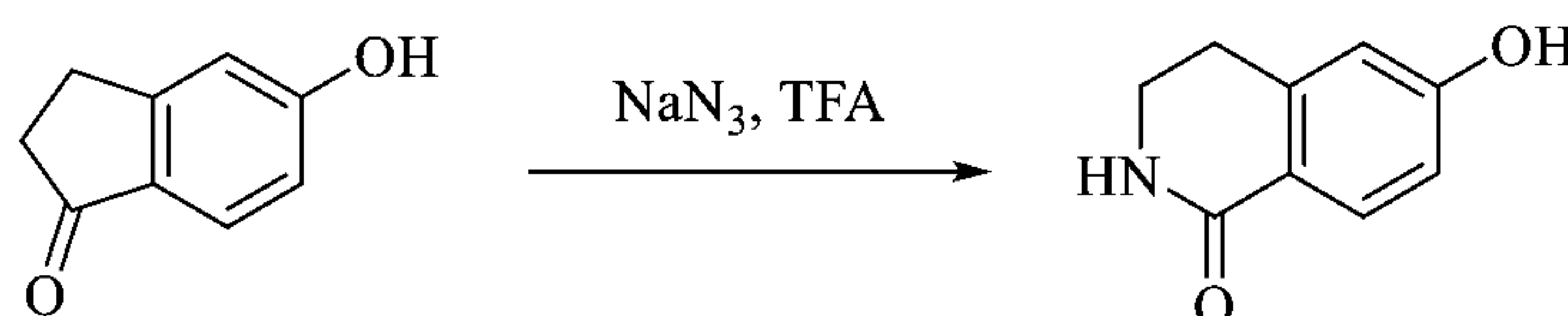
實施例2 中間體(E)-(3-氟-2-(((1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



流程圖：



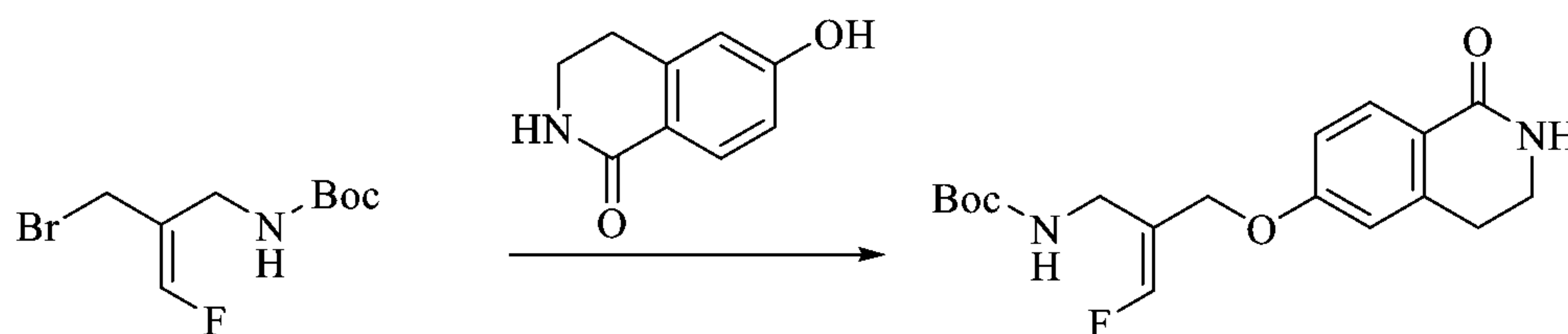
步驟1：中間體6-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮的合成



【0108】 將5-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(2.5 g, 16.87 mmol) 溶於三氟乙酸(20 mL)，加入疊氮化鈉(1.65 g, 25.31 mmol)，反應液迴流攪拌2小時，然後冷至室溫。減壓濃縮，加入飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)，乙酸乙酯萃取(3×50 mL)。有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，所得殘留物經矽膠柱層析

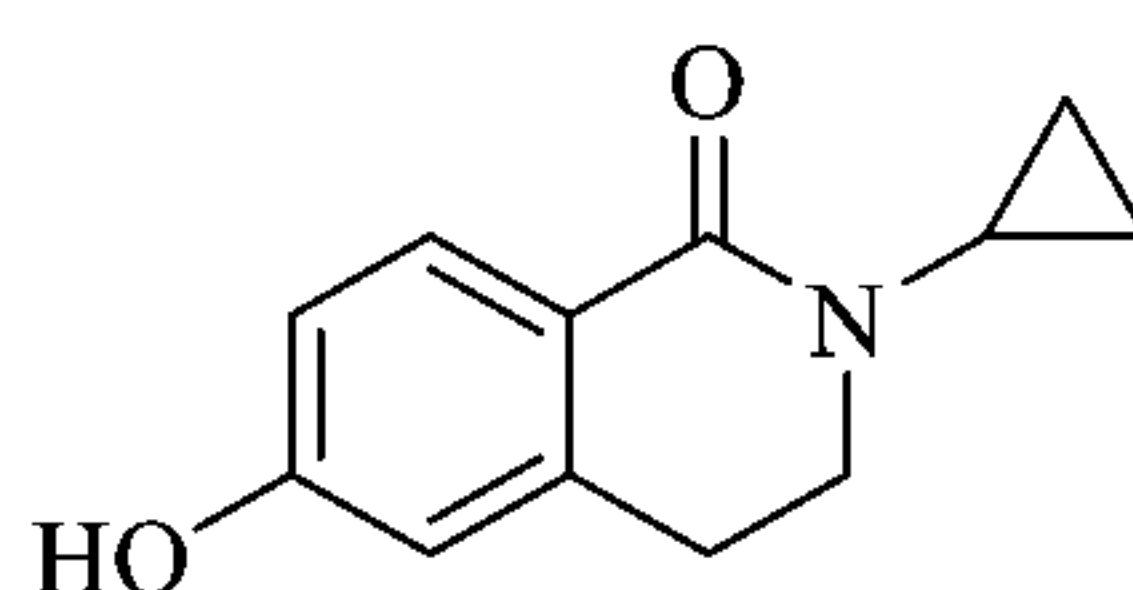
(DCM: MeOH=50: 1)純化得到淺黃色固體6-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮(0.7 g, 25.4%)。

步驟2：(E)-3-氟-2-(((1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成

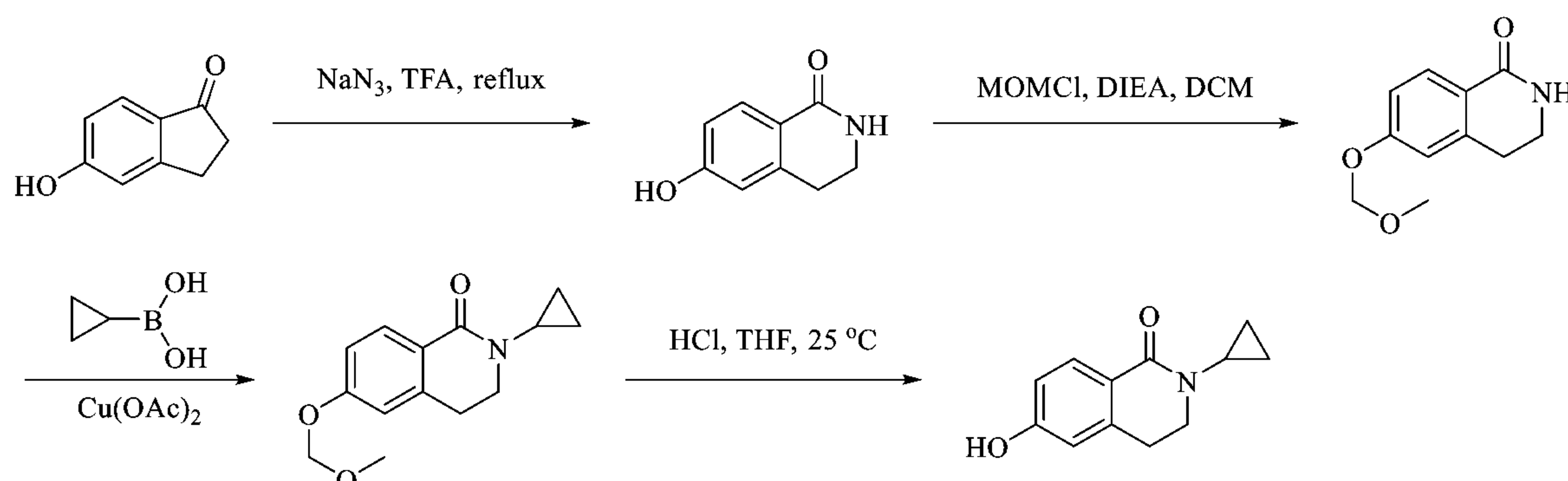


【0109】將中間體(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(206.0 mg, 0.768 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(3 mL)中，加6-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮(150.5 mg, 0.922 mmol, 1.2 eq)和碳酸鉀(159.2 mg, 0.152 mmol, 1.5 eq)，氮氣保護下室溫攪拌反應10 h。反應完全，加入飽和氯化銨水溶液(30 mL)，乙酸乙酯萃取(3×30 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM: MeOH=100:1~20:1)純化得到白色固體(E)-3-氟-2-(((1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(219.6 mg, 產率:77%)。

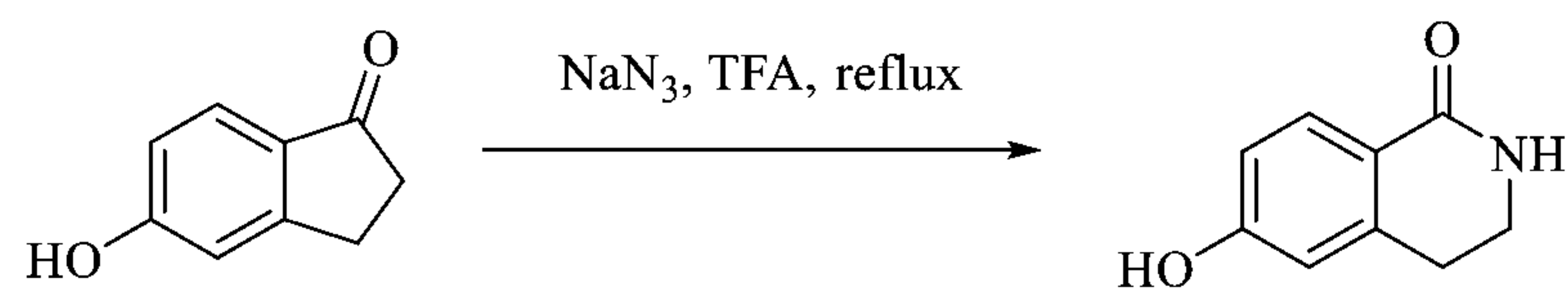
實施例3 中間體2-環丙基-6-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮的合成



流程圖：

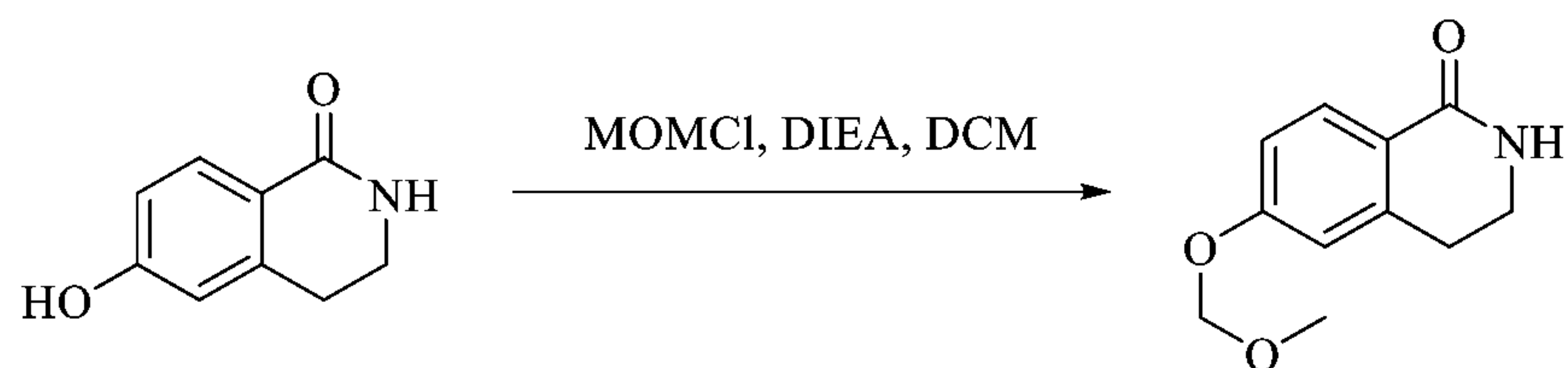


步驟1：6-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮的合成



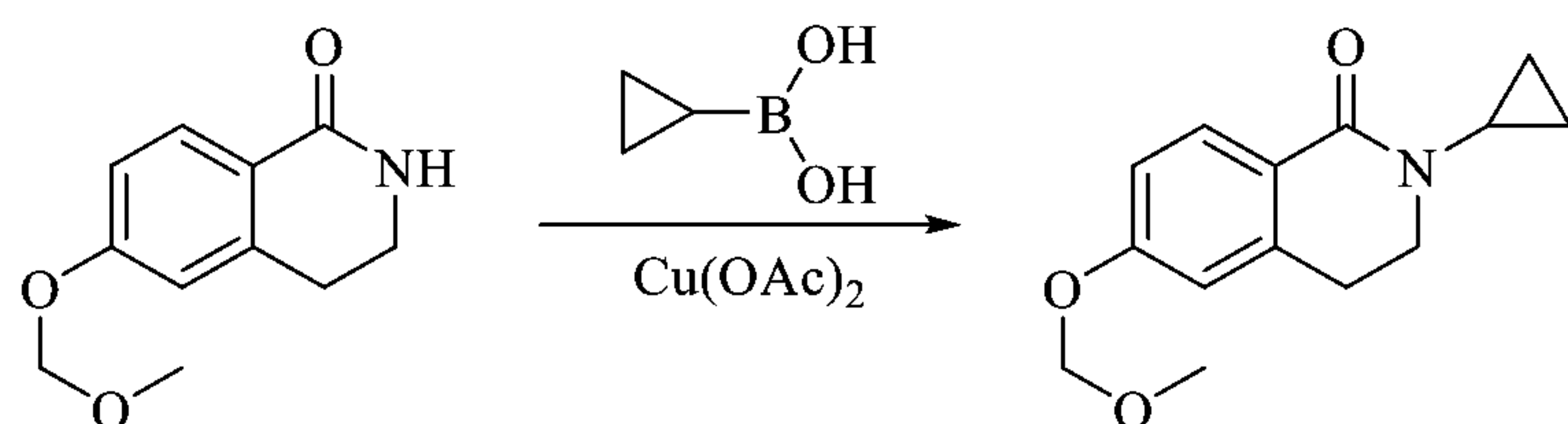
【0110】 將5-羥基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-酮(10 g, 67.50 mmol, 1.0 eq)加入到三氟乙酸(80 mL)中，控溫在25°C以下分批加入疊氮化鈉(6.6 g, 101.5 mmol, 1.5 eq)。加畢，迴流反應6 h。HPLC檢測未反應完全，降溫至25°C，補加疊氮化鈉(6.6 g, 101.5 mmol, 1.5 eq)，迴流反應過夜。TLC檢測反應完全，冷卻至室溫，倒入冰水(300 mL)中，飽和碳酸氫鈉調pH值至6-7，用DCM和MeOH混合溶劑(10:1)萃取(100 mL×3)，有機相乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(EA)得到產品(7.1 g, 產率: 64.5%)。

步驟2：6-(甲氧甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮的合成



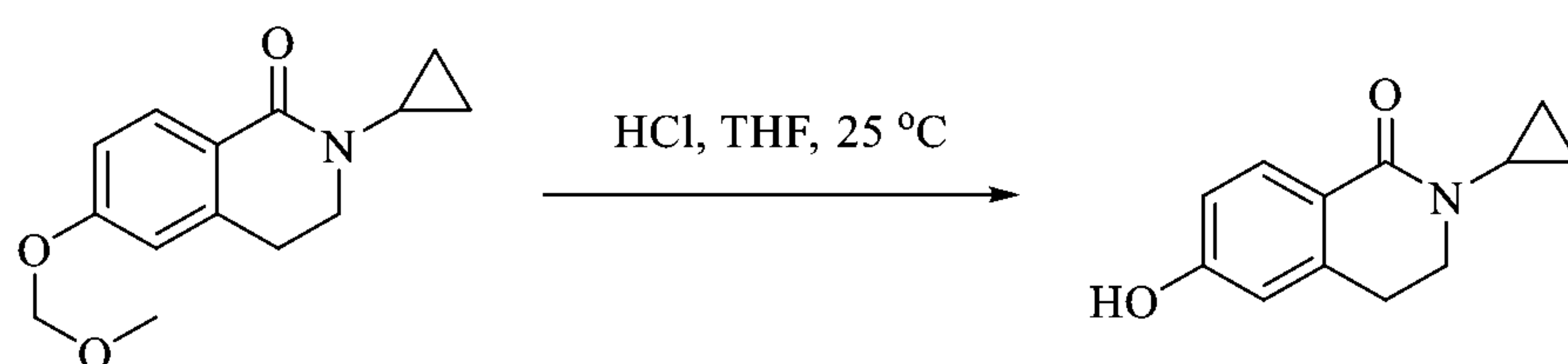
【0111】 將6-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮(6 g, 36.77 mmol, 1.0 eq)加入到DCM(120 mL)中，加入DIEA(9.5 g, 73.50 mmol, 2.0 eq)，冷卻至0°C，緩慢滴加MOMCl(3.55 g, 44.09 mmol, 1.2 eq)的DCM(36 mL)溶液。滴畢，25°C反應過夜。TLC和LC-MS檢測反應完全，加水(100 mL)，分液，水相用DCM和MeOH混合溶劑(10:1)萃取(50 mL×5)，有機相乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=1:1~EA)得到產物(4.8 g, 產率: 63%)。

步驟3：3-環丙基-6-(甲氧甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮的合成



【0112】 將6-(甲氧甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮(3.36 g, 16.21 mmol, 1.0 eq)、碳酸鈉(2.59 g, 24.32 mmol, 1.5 eq)、乙酸銅(4.86 g, 24.32 mmol, 1.5 eq)和環丙基硼酸(2.79 g, 32.42 mmol, 2.0 eq)加入至甲苯(135 mL)中，置換氧氣，升溫至80°C反應過夜。LC-MS、HPLC檢測原料剩餘33%，降溫至25°C，抽濾，濾餅用DCM洗(50 mL×3)，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析(PE:EA=1:1~EA)純化得到產物(2.48 g, 產率: 62%)。

步驟4：2-環丙基-6-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮的合成

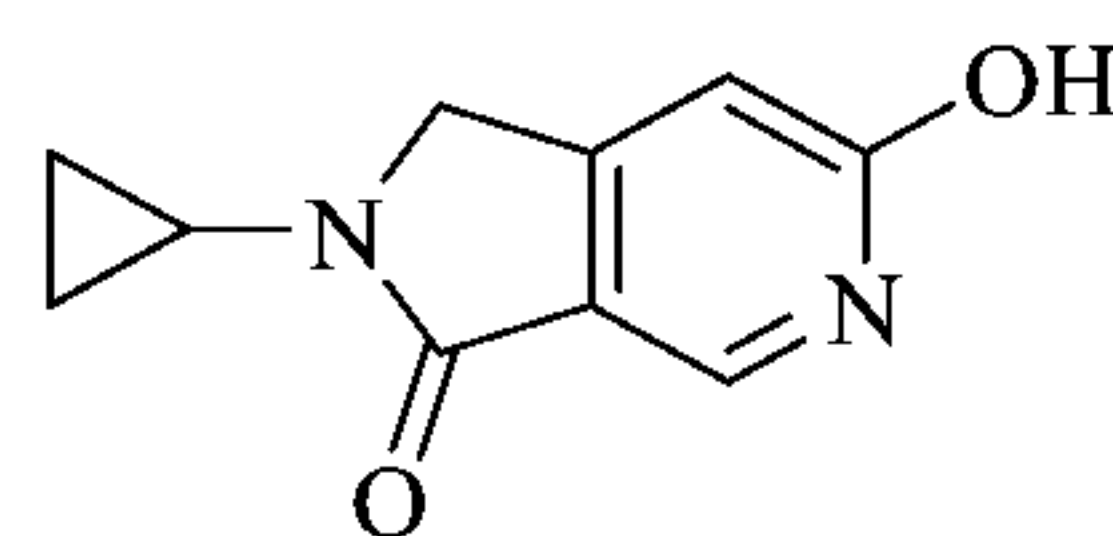


【0113】 將3-環丙基-6-(甲氧甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮(2.48 g, 10.03 mmol)加入到四氫呋喃(24.8 mL)中，加入6 mol/L鹽酸(24.8 mL, 149 mmol, 14.85 eq)，30°C攪拌反應2h。TLC、LC-MS檢測反應完全，倒入冰水(20 mL)中，飽和碳酸氫鈉調pH值至3-4，乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，有機相合併，飽和食鹽水洗(50 mL×3)，乾燥，濃縮得到產物(1.85 g, 產率: 70%)。

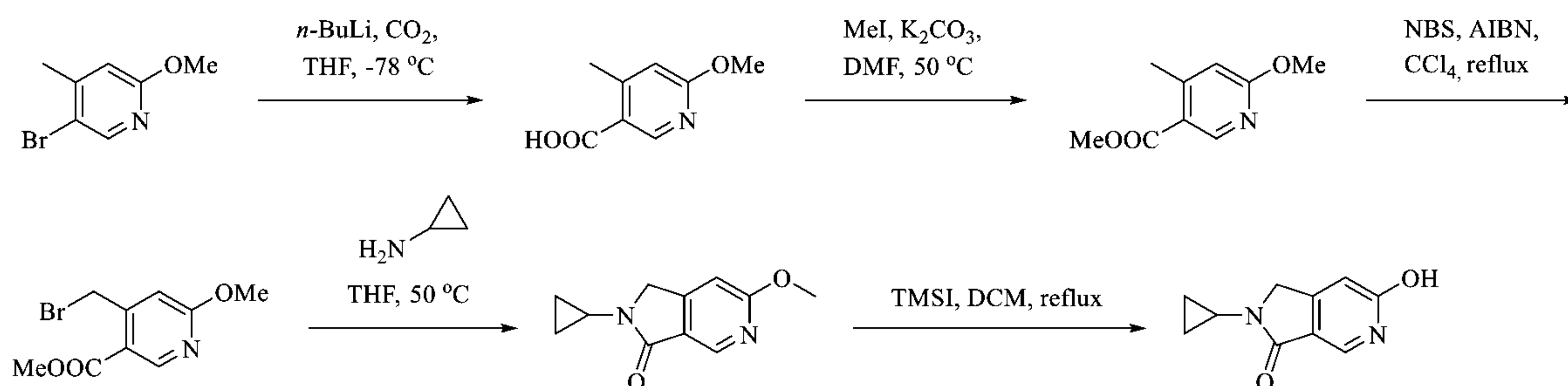
【0114】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10.05 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.93-2.76 (m, 3H), 0.80-0.79 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H).

【0115】 分子式: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 分子量: 203.2 LC-MS(Pos, m/z)= 204.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

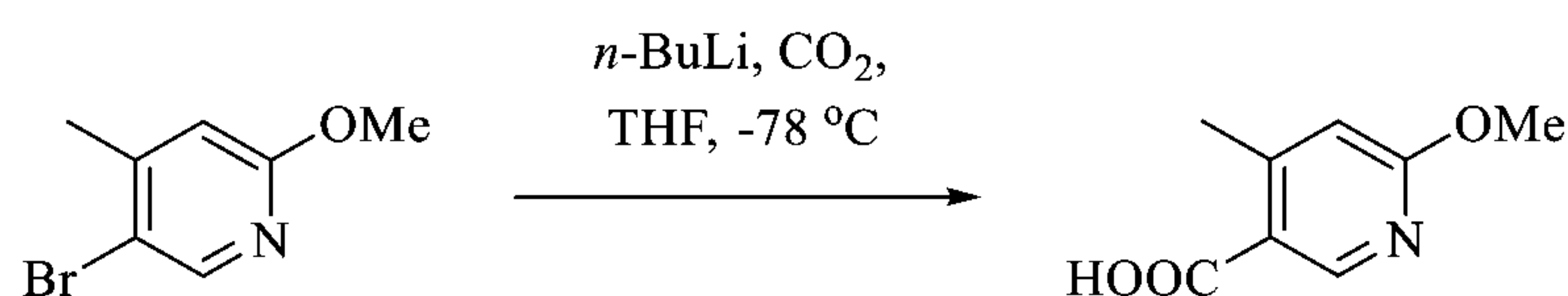
實施例4 中間體2-環丙基-6-羥基-1,2-二氫-3*H*-吡咯駢[3,4-*c*]吡啶-3-酮的合成



流程圖：

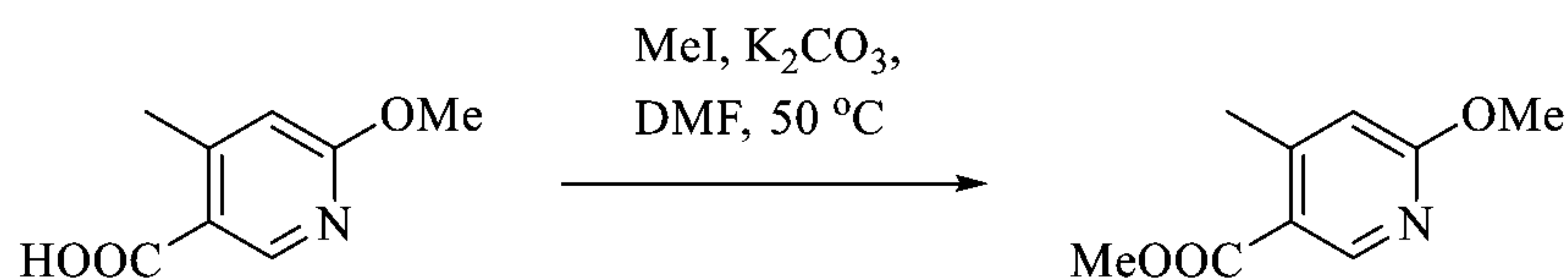


步驟1：中間體6-甲氧基-4-甲基煙酸的合成



【0116】在氮氣保護下，將5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(10g, 49.5mmol, 1.0 eq)溶於無水THF(170 mL)中，降溫至-78°C，緩慢滴加正丁基鋰的THF溶液(2.4 mol/L)。滴畢，保溫10 min，通二氧化碳氣體直至體系呈亮黃色，-78°C繼續反應1小時，緩慢滴加1 mol/L的鹽酸溶液(25 mL)。滴畢，緩慢恢復至室溫。LC-MS檢測反應完全，用6 mol/L的鹽酸溶液調pH值至3。體系減壓濃縮，除去大部分有機溶劑，析出固體，抽濾，濾餅用水洗(100 mL×2)，烘乾，濾液用DCM(50 mL×3)萃取，合併有機相，乾燥，濃縮得產品(6.5 g粗品)，不經純化直接用於下步反應。

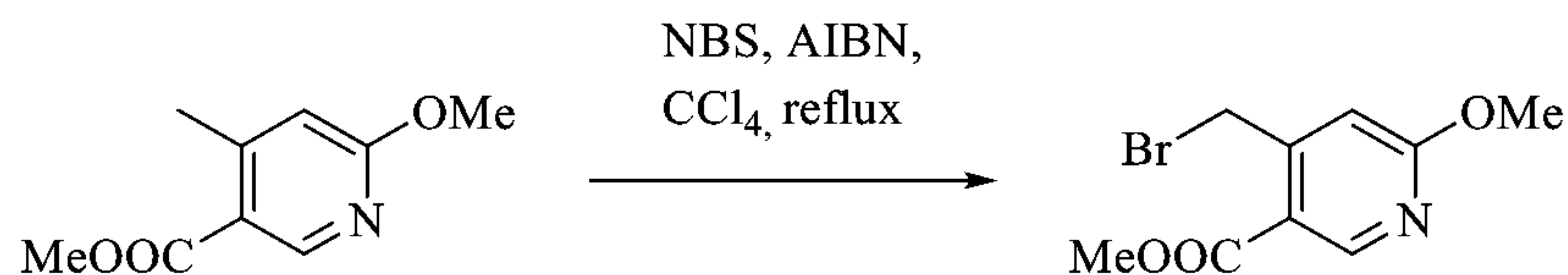
步驟2：中間體6-甲氧基-4-甲基煙酸甲酯的合成



【0117】將中間體6-甲氧基-4-甲基煙酸(3.5 g, 20.94 mmol, 1.0 eq)、碳酸鉀(8.67 g, 62.82 mmol, 3.0 eq)和碘甲烷(3.7 g, 26.07 mmol, 1.2 eq)依次加入DMF溶液(50 mL)中，加熱至50°C反應12小時。LC-MS檢測反應完全，體系

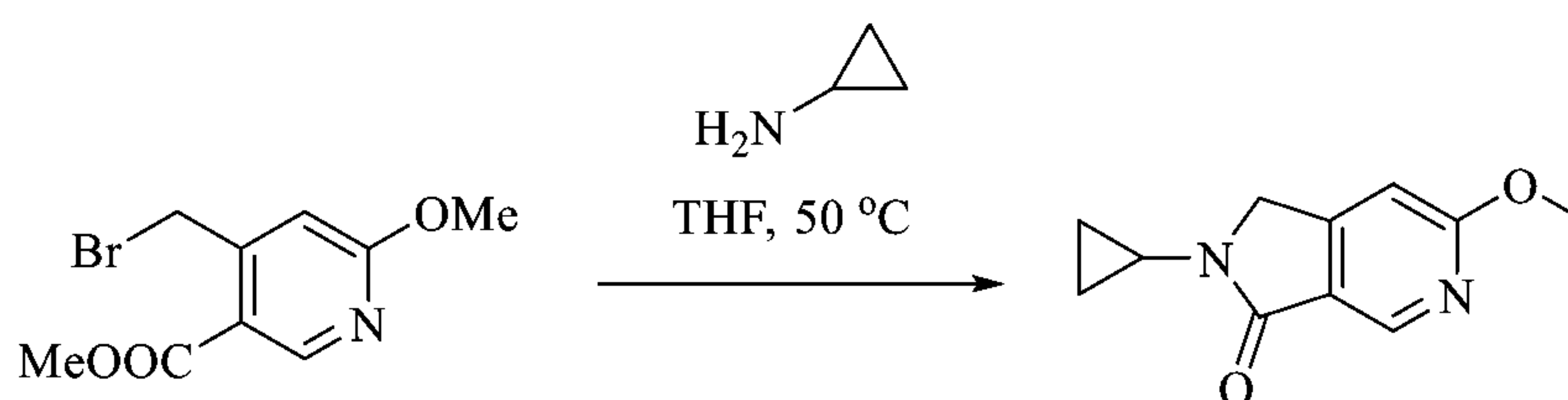
降至室溫，將反應液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目的矽膠, EA/PE = 0~5%)得到白色固體狀產品(2.7 g, 產率: 71%)。

步驟3：中間體4-(溴甲基)-6-甲氧基煙酸甲酯的合成



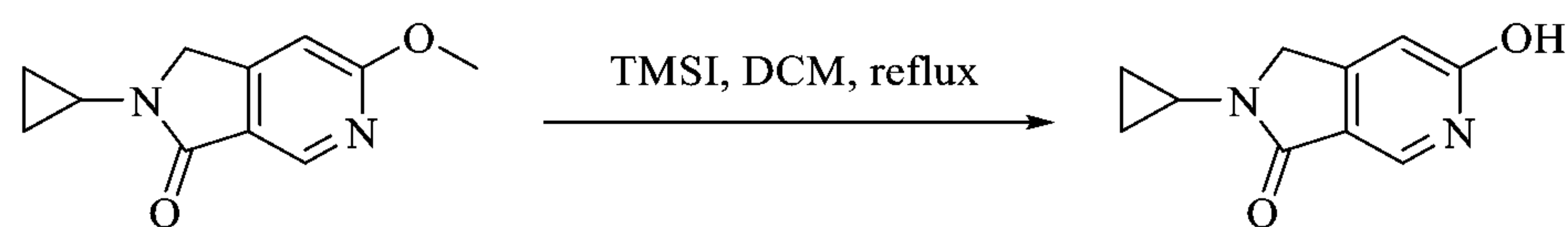
【0118】將中間體6-甲氧基-4-甲基煙酸甲酯(2.7 g, 15.0 mmol, 1.0 eq)、NBS (2.67g, 15.0 mmol, 1.0 eq)和偶氮二異丁腈(120mg, 0.7 mmol, 0.05eq)加入CCl₄中(30 mL)中，加熱迴流反應2小時。LC-MS檢測反應結束，降至室溫，反應液減壓濃縮，將EA(30 mL)加入到受質中，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA/PE = 0~5%)得到黃色油狀產物(3.0 g粗品)，直接用於下一步反應。

步驟4：中間體2-環丙基-6-甲氧基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮的合成



【0119】將中間體4-(溴甲基)-6-甲氧基煙酸甲酯(3.0 g, 粗品)溶於THF(30 mL)中，加入環丙胺(1.98 g, 34.61 mmol, 3.0 eq)，在封管內加熱至50°C反應15小時。LC-MS檢測反應完全後，降至室溫，將反應液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA/PE = 0~40%)得到產品(1.25 g, 兩步的產率: 40%)。

步驟5：中間體2-環丙基-6-羥基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮的合成

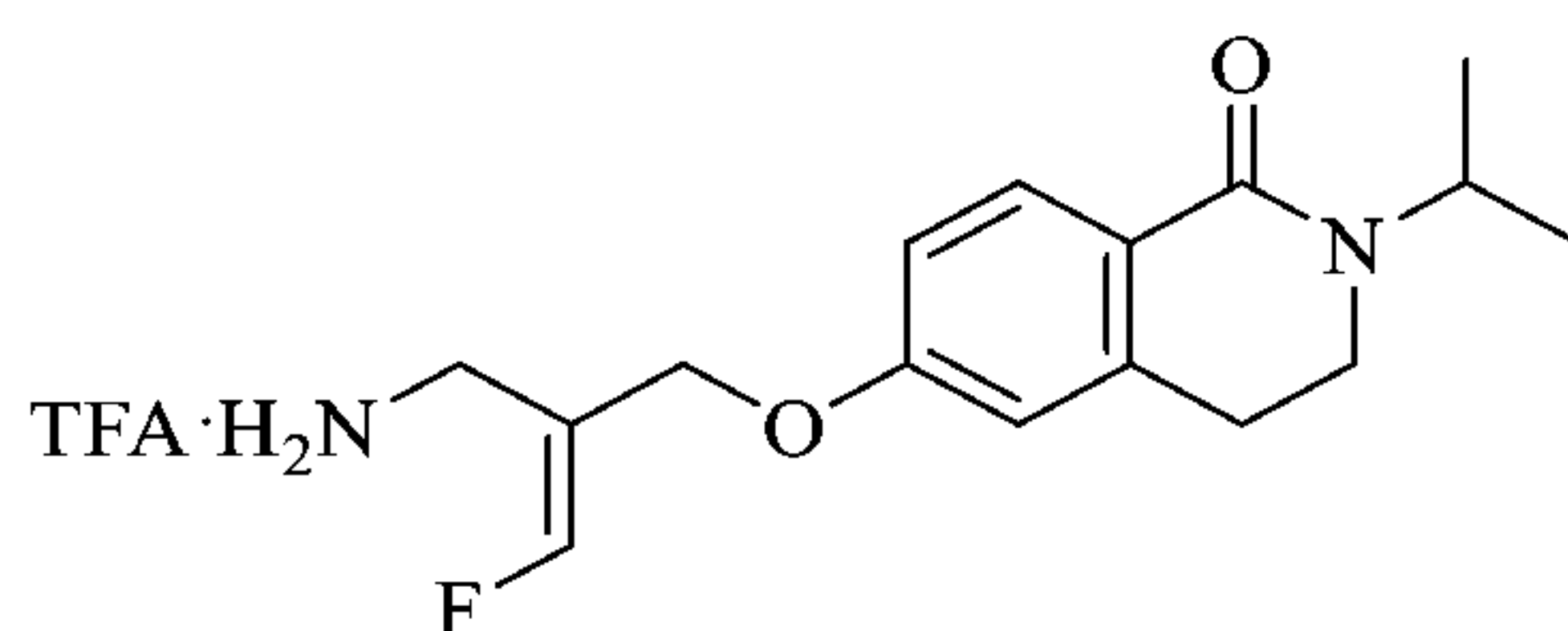


【0120】在氮氣保護下，將2-環丙基-6-甲氧基-1,2-二氫-3*H*-吡咯駢[3,4-*c*]吡啶-3-酮(1.2 g, 5.87 mmol, 1.0 eq)和三甲基碘矽烷(3.5g, 17.61 mmol, 3.0 eq)加入到DCM中，加熱迴流反應12小時。LC-MS檢測反應完全，降至室溫，將反應液減壓濃縮，然後加入10%的甲醇與二氯甲烷混合溶液(20 mL)，有黑色不溶固體，抽濾，濾液濃縮，粗品先經矽膠柱層析純化(300-400目矽膠, 0~5% MeOH/DCM)得到不純產品1.05 g, 再經製備薄層層析純化得到白色固體狀產品(485 mg, 產率: 43 %)。

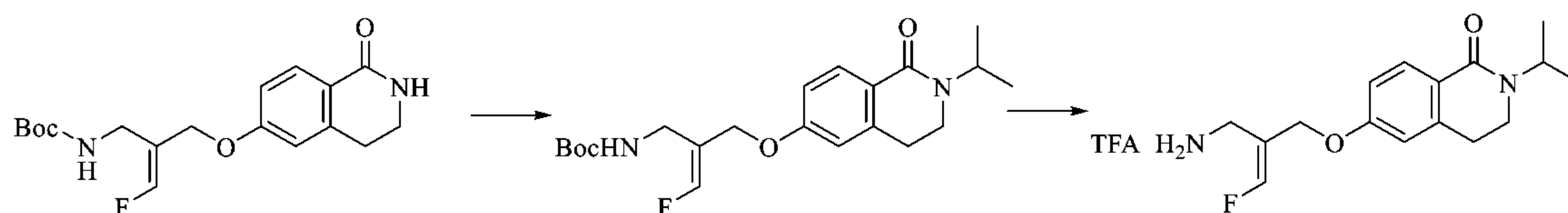
【0121】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.01 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 0.77-0.71 (m, 4H).

【0122】分子式: C₁₀H₁₀N₂O₂ 分子量:190.2 LC-MS (Pos, *m/z*)=191.1 [M+H]⁺

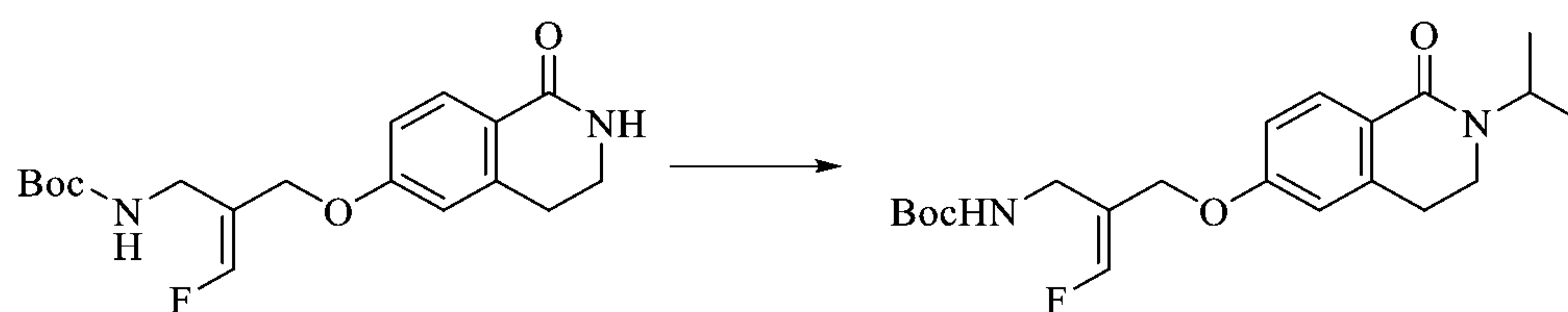
實施例5 (*E*)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-異丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮 (化合物4) 三氟乙酸鹽的合成



流程圖：

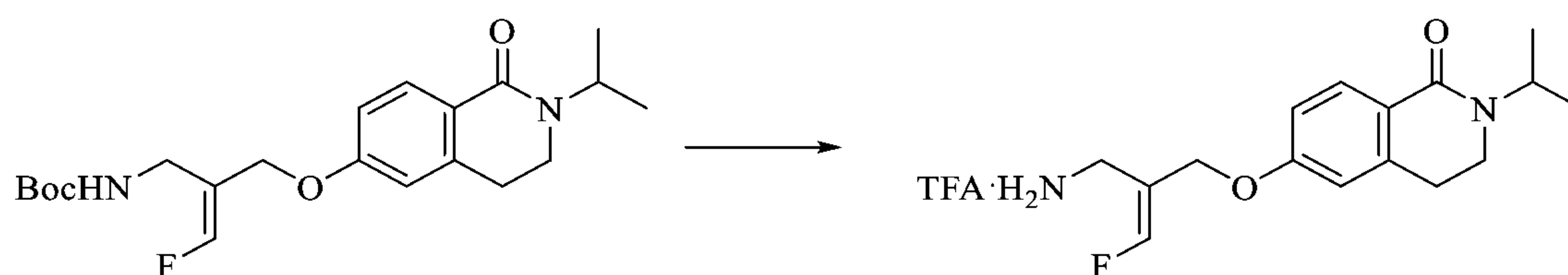


步驟1：(*E*)-(3-氟-2-(((2-異丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0123】將中間體(*E*)-(3-氟-2-(((1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(50.0 mg, 0.143 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(3 mL)中，降溫至0°C，加入NaH(11.4 mg, 0.286 mmol, 2.0 eq)，攪拌反應30 min，加入碘代異丙烷(36.4 mg, 0.214 mmol, 1.5 eq)，70°C反應2 h，LC-MS監測反應完全，冷卻至室溫，加入水(10 mL)，乙酸乙酯萃取(3×10 mL)，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濃縮，粗品經製備薄層層析(PE:EA=1:1)純化得到無色油狀物(*E*)-(3-氟-2-(((2-異丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(13.7 mg, 產率:24%)。

步驟2：*E*-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-異丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮三氟乙酸鹽的合成

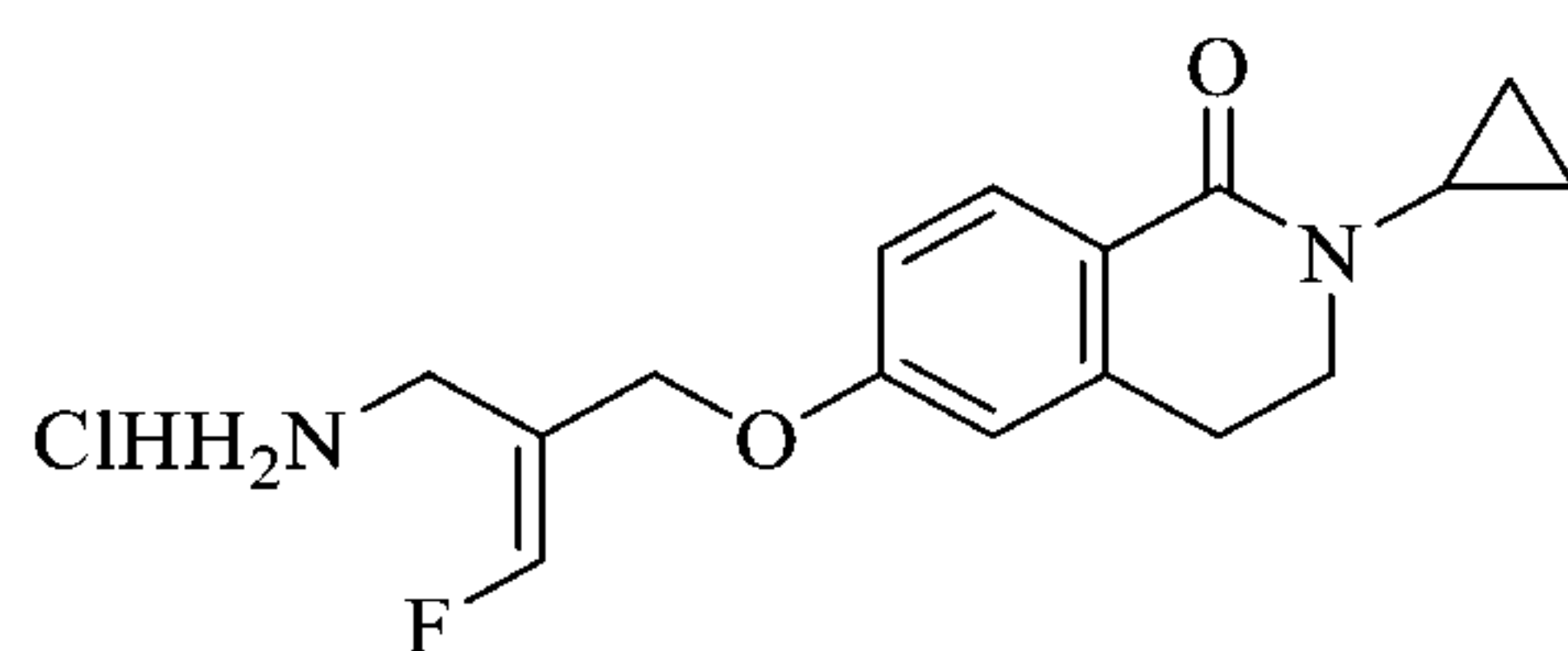


【0124】將中間體(*E*)-(3-氟-2-(((2-異丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(13.7 mg, 0.035 mmol, 1.0 eq)溶於1,4-二氧六環(3 mL)中，加入氯化氫二氧六環溶液(5 mL)，30°C攪拌反應2 h。LC-MS監測反應完全，直接將溶液濃縮，粗品經製備液相層析(MeCN:H₂O(0.05%三氟乙酸水)=1:5)純化得白色固體(*E*)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-異丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮三氟乙酸鹽(5 mg，產率:35%)。

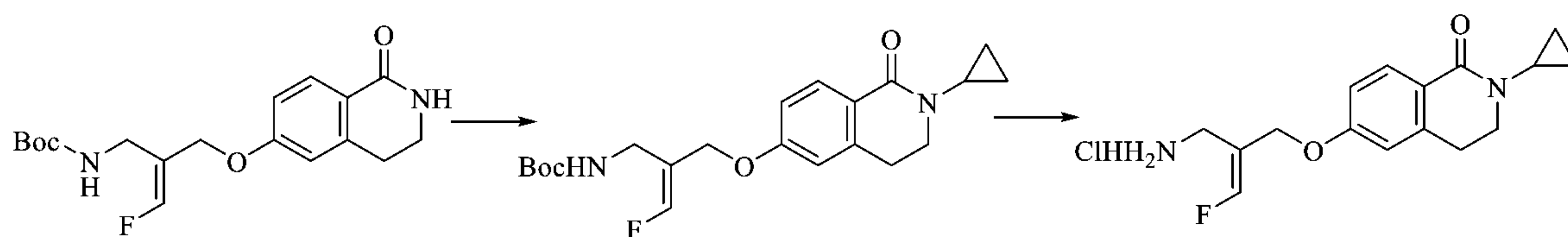
【0125】 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.88-7.92 (d, 1H), 7.12-7.35 (d, 1H, $J=92$ Hz), 4.75 (m, 3H), 4.63-4.69 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 3H), 2.95-2.98 (m, 2H), 1.23-1.25 (m, 6H).

【0126】 分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$ 分子量:292.35 LC-MS(m/z)=293.16
[M+H] $^+$.

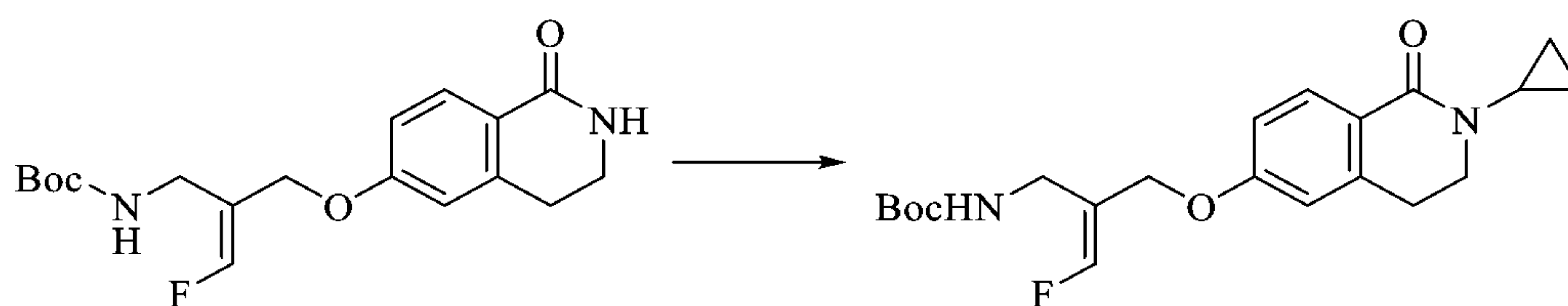
實施例6 (*E*)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮(化合物5)鹽酸鹽的合成



流程圖：



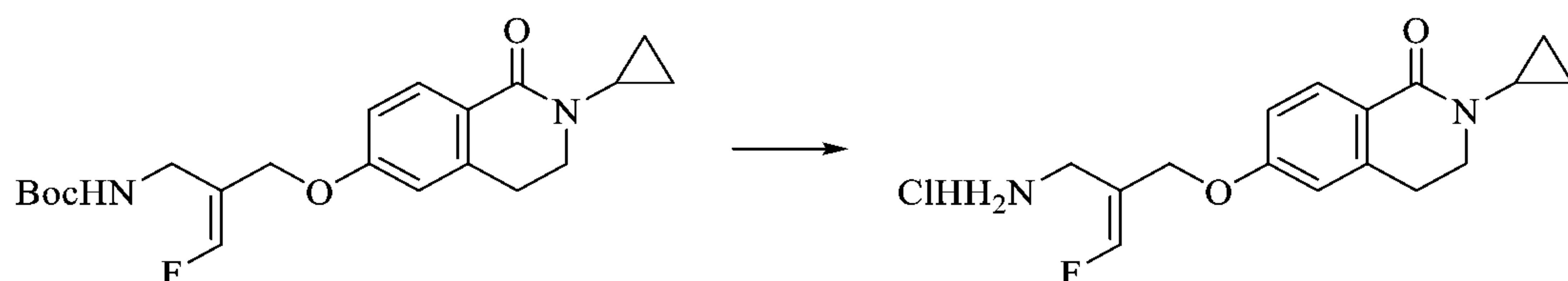
步驟1：(*E*)-2-(((2-環丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0127】 將中間體(*E*)-(3-氟-2-(((1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg, 0.143 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(5 mL)中，加入環丙基硼酸(15.9 mg, 0.186 mmol, 1.3 eq)、三乙胺(72.4 mg, 0.715 mmol, 5.0 eq)、吡啶(90.5 mg, 1.144 mmol, 8.0 eq)和醋酸銅(57.1 mg, 0.286 mmol, 2.0 eq)，70°C反應72 h，LC-MS監測反應完全，冷卻至室溫，加

入飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)，乙酸乙酯萃取(3×15 mL)，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濃縮，粗品經製備薄層層析(PE:EA=1:1)純化得到無色油狀產物(*E*)-(2-(((2-環丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(29.5 mg, 產率:53%)。

步驟2：*E*-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽的合成

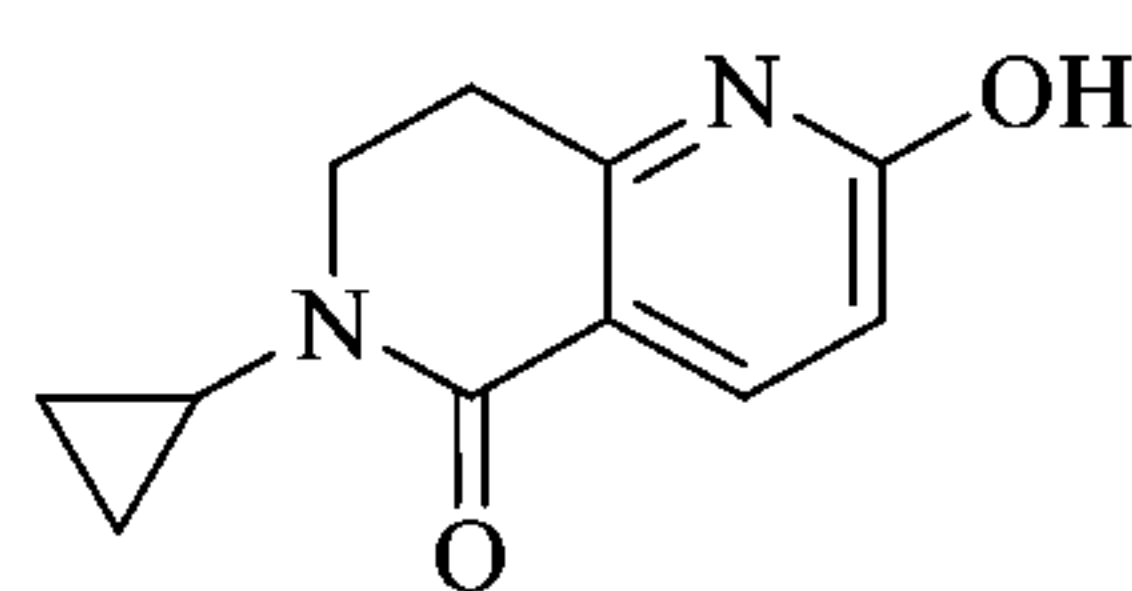


【0128】將中間體(*E*)-(2-(((2-環丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(29.5 mg, 0.0756 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(5 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(8 mL)，攪拌反應3 h，LC-MS監測反應完全，直接將溶液濃縮，粗品經反相柱層析(MeCN:H₂O(0.018% HCl)=1:4.5)純化得白色固體(*E*)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽(12 mg，產率: 49%)。

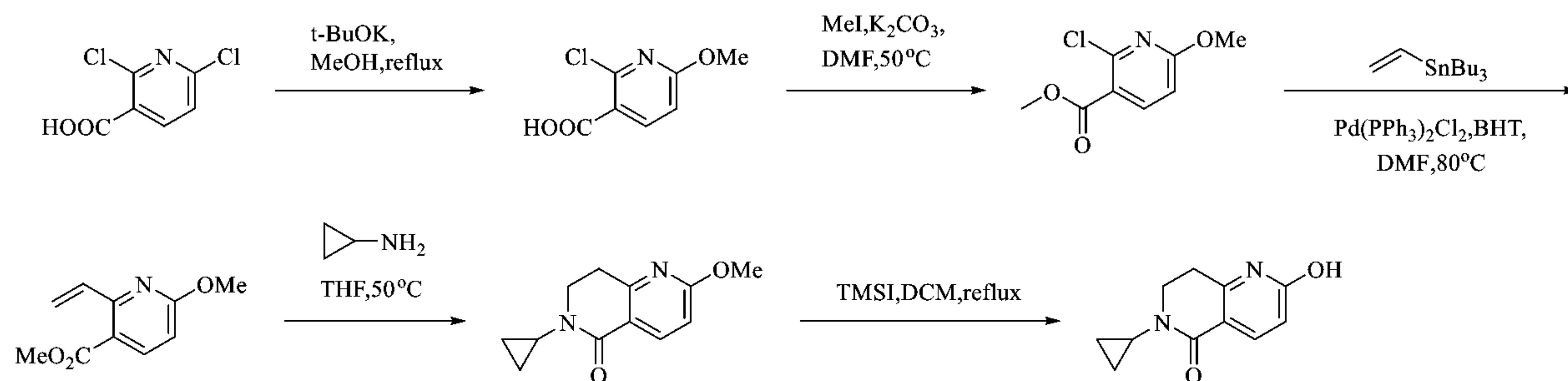
【0129】¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.05 (m, 3H), 7.82-7.85 (d, 1H), 7.24-7.45 (d, 1H, J=81.8Hz), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.88-6.89 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.43-3.45(d, 2H) 2.88-2.91 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 0.76-0.77 (m, 2H), 0.65-0.66 (m, 2H).

【0130】分子式: C₁₆H₁₉FN₂O₂ 分子量:290.34 LC-MS(*m/z*)=291.09 [M+H]⁺.

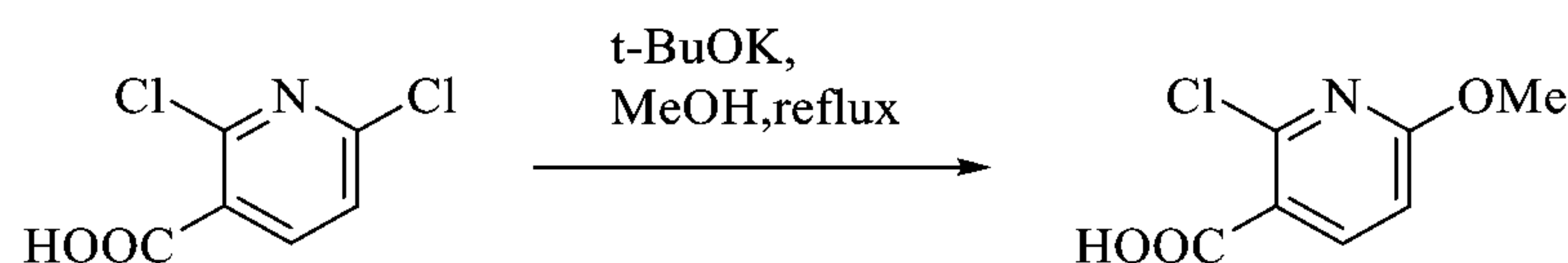
實施例7 中間體6-環丙基-2-羥基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮的合成



流程圖：

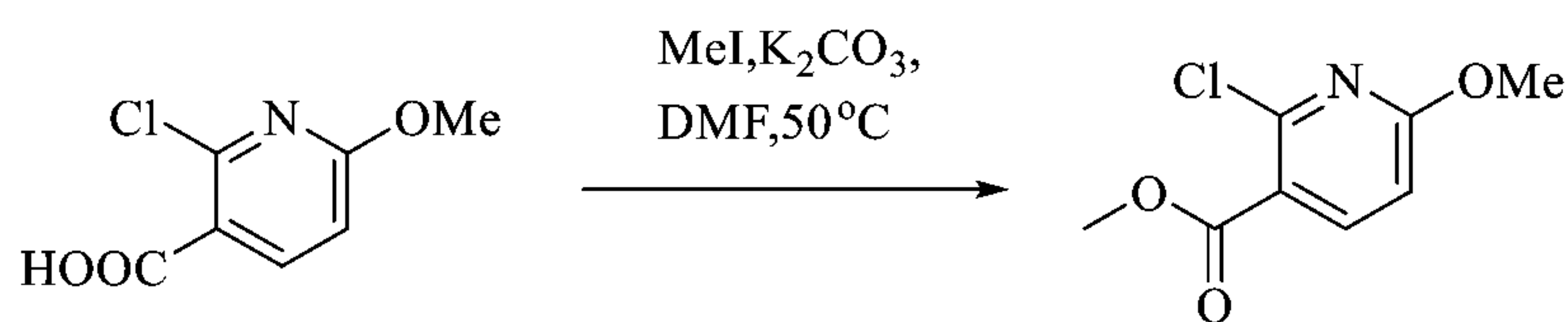


步驟1：中間體2-氯-6-甲氧基煙酸的合成



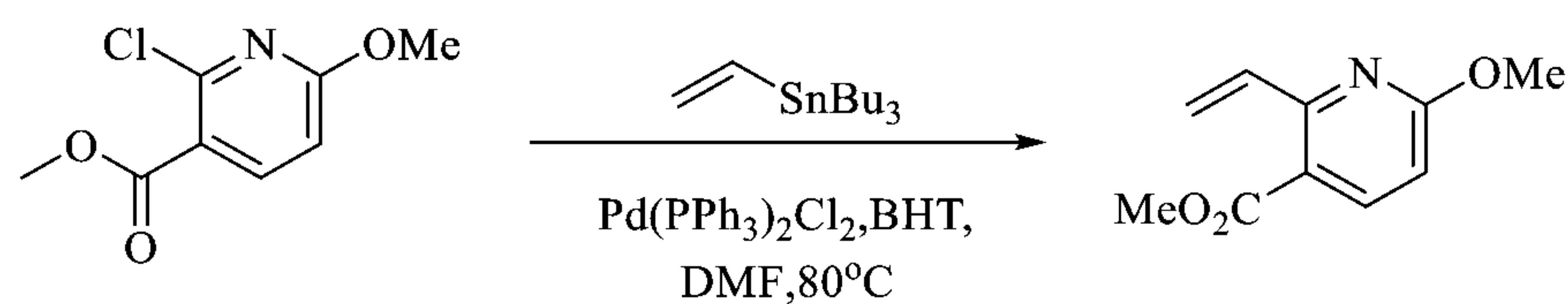
【0131】將2,6-二氯煙酸(10 g, 52.1 mmol, 1.0 eq)溶於甲醇(460 mL)中，加入第三丁醇鉀(23.37 g, 208.3 mmol, 4.0 eq)，加熱迴流反應48小時。LC-MS檢測反應完全，降至室溫，減壓濃縮，殘餘物加入水(150 mL)，然後緩慢滴加6 N的鹽酸水溶液，析出大量白色固體，抽濾，濾餅用水洗(300 mL×3)，烘乾得白色固體狀產品(8.5 g, 產率: 86%)。

步驟2：中間體2-氯-6-甲氧基煙酸甲酯的合成



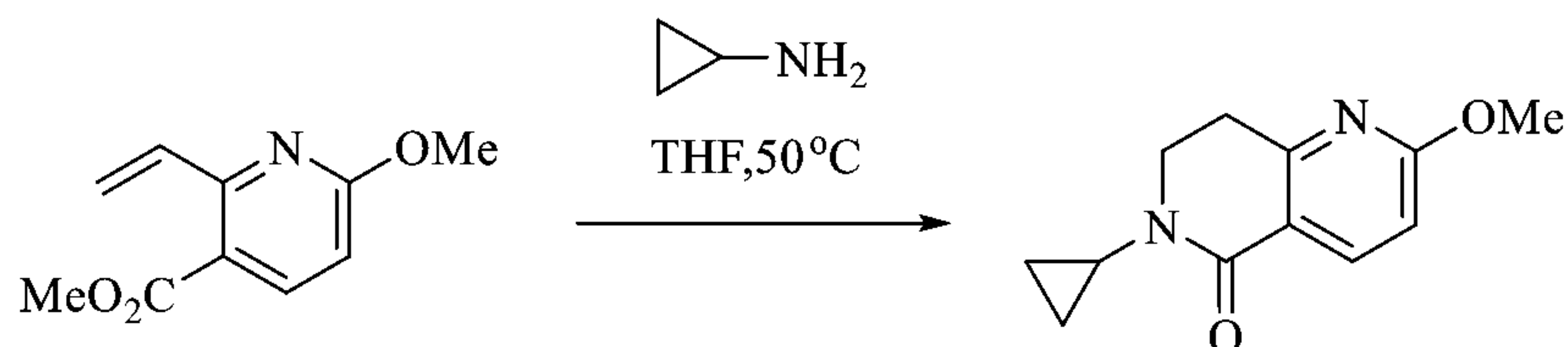
【0132】將中間體2-氯-6-甲氧基煙酸(3.0 g, 16.00 mmol, 1.0 eq)、碳酸鉀(2.48 g, 17.94 mmol, 1.1 eq)和碘甲烷(3.07 g, 21.6 mmol, 1.4 eq)加入DMF溶液(35 mL)中，加熱至50°C反應12小時。LC-MS檢測反應完全，降至室溫，將反應液直接減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠)得白色固體狀產品(1.5 g, 產率: 47%)。

步驟3：中間體6-甲氧基-2-乙烯煙酸甲酯的合成



【0133】在氮氣保護下，將中間體2-氯-6-甲氧基煙酸甲酯(4.0 g, 19.88 mmol, 1.0 eq)、三丁基乙烯基錫 (7.57 g, 23.86 mmol, 1.2 eq)、2,6-二第三丁基-4-甲基苯酚(219 mg, 0.99 mmol, 0.05 eq) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂(700 mg, 0.99 mmol, 0.05 eq)依次加入DMF(45 mL)中，加熱至80°C反應12小時。LC-MS檢測還有少量原料未反應完全，體系降至室溫，將反應液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化得黃色油狀產物(2.7 g, 產率: 71%)。

步驟4：中間體6-環丙基-2-甲氧基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮的合成



【0134】將中間體6-甲氧基-2-乙烯煙酸甲酯(2.5 g, 12.94 mmol, 1.0 eq)加入到環丙胺中(25 mL)中，在封管內加熱至50°C反應6小時。LC-MS檢測反應完全，降至室溫，將反應液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化得到白色固體狀產品(1.3 g, 產率: 46%)。

步驟5：中間體6-環丙基-2-羥基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮的合成



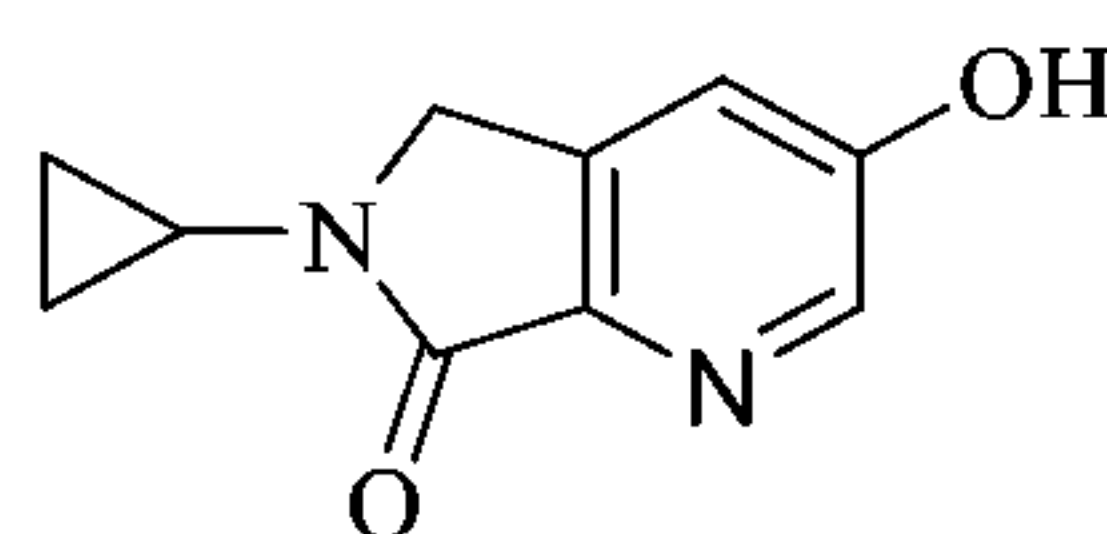
【0135】在氮氣保護下，將中間體6-環丙基-2-甲氧基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮(1.1 g, 5 mmol, 1.0 eq)和三甲基碘矽烷(3g, 15 mmol, 3.0 eq)加入到DCM中，加熱迴流反應12小時。LC-MS、HPLC檢測有少量原料未反應完全，體系降至室溫，將反應液減壓濃縮，加入10%的甲醇與二氯甲烷混合溶

液(20 mL)，抽濾，濾液濃縮，粗品先經矽膠柱層析純化得到890 mg粗品，然後經製備薄層層析純化得到類白色固體狀產品(450 mg, 產率: 44 %)。

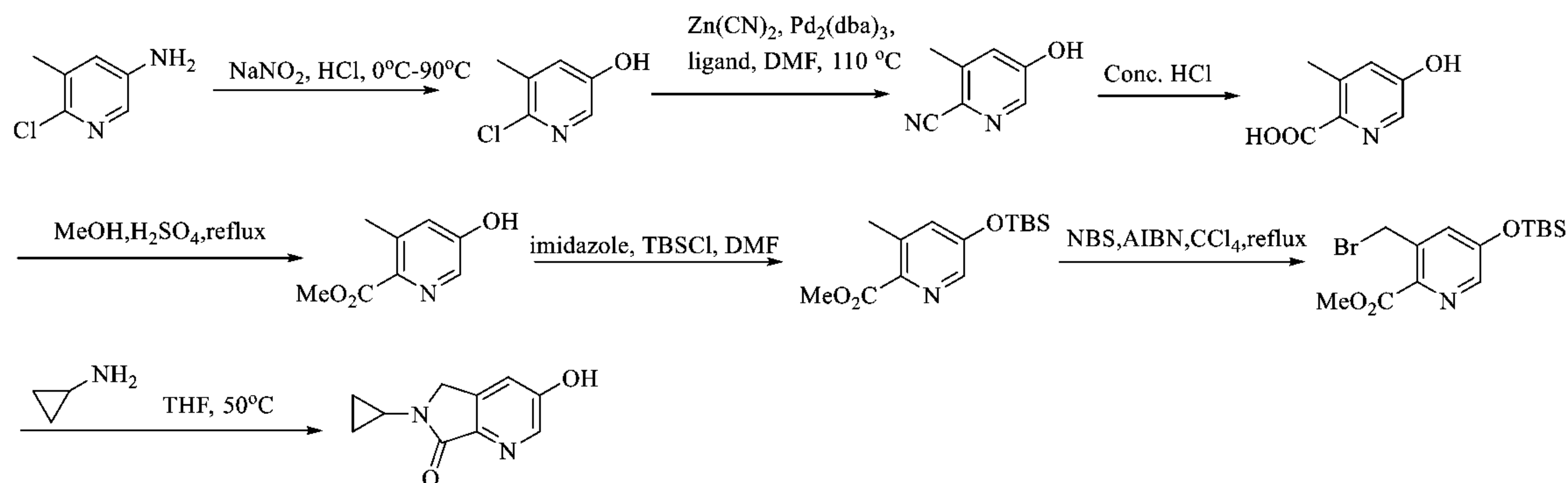
【0136】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 7.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.72-2.70 (m, 1H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.72-0.70 (m, 2H).

【0137】 分子式: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 分子量: 204.23 LC-MS (Pos, m/z)=205.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

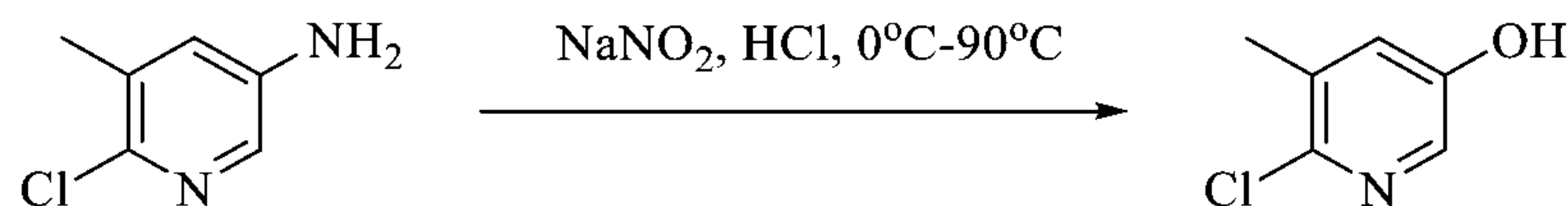
實施例8 中間體 6-環丙基-3-羥基-5,6-二氫-7H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-7-酮的合成



流程圖：



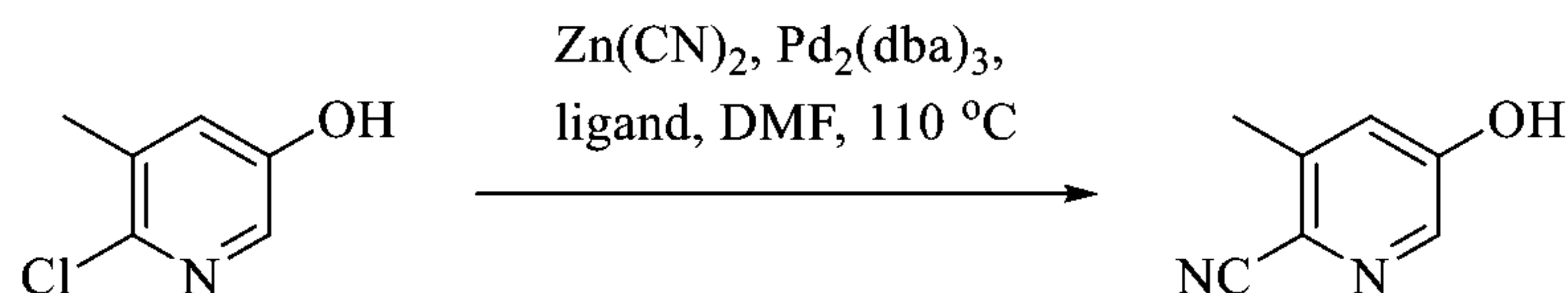
步驟1：6-氯-5-甲基吡啶-3-醇的合成



【0138】 將6-氯-5-甲基吡啶-3-胺(50 g, 0.352 mol, 1.0 eq)溶於6 mol/L鹽酸溶液(500 mL)中，攪拌30分鐘，降溫至0°C，滴加亞硝酸鈉(29.1 g, 0.422 mol, 1.2 eq)的水(300 mL)溶液。滴畢，保溫20分鐘，恢復至室溫攪拌20分鐘。然後加熱至90 °C反應30分鐘，LC-MS檢測反應完全，體系降溫至室溫，

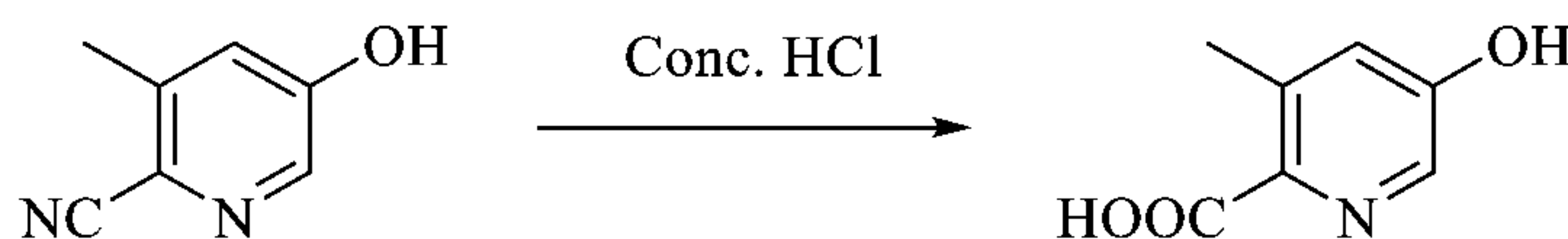
EA萃取(500 mL×5)，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, PE: EA = 15: 1)得白色固體狀產品(17 g, 產率: 34%)。

步驟2：5-羥基-3-甲基-2-氰基吡啶的合成



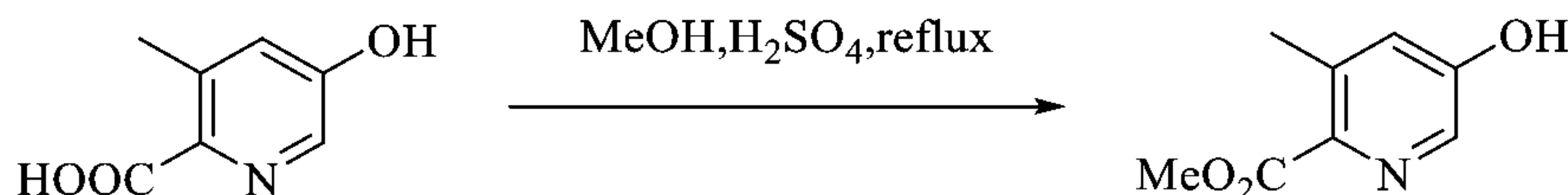
【0139】 氮氣保護下，將6-氯-5-甲基吡啶-3-醇(10.8 g, 75.2 mmol, 1.0 eq)、氰化鋅 (10.6 g, 90.2 mmol, 1.2 eq)、2-雙環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(6.17 g, 15.0 mmol, 0.2 eq)和Pd₂(dba)₃(6.87 g, 7.5 mmol, 0.1 eq)依次加入DMF中(200 mL)中，加熱至110 °C反應12小時。LC-MS檢測原料未反應完，體系降至室溫，抽濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA: PE = 0~50%)得到白色固體狀產品(3.1 g, 產率: 31 %)。

步驟3：5-羥基-3-甲基吡啶甲酸的合成



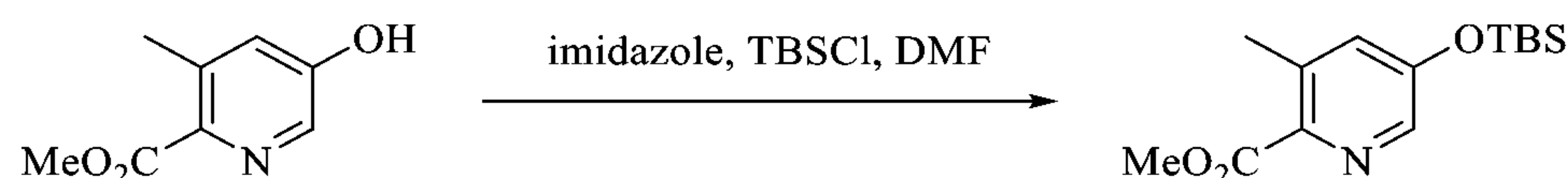
【0140】 將5-羥基-3-甲基-2-氰基吡啶(3.1 g, 23.1 mmol, 1.0 eq)溶於濃鹽酸(60 mL)中，加熱至100°C反應24小時。LC-MS檢測原料未反應完全，體系濃縮得黃棕色固體狀產品(3.8 g粗品)，不經純化直接用於下一步。

步驟4：5-羥基-3-甲基吡啶甲酸甲酯的合成



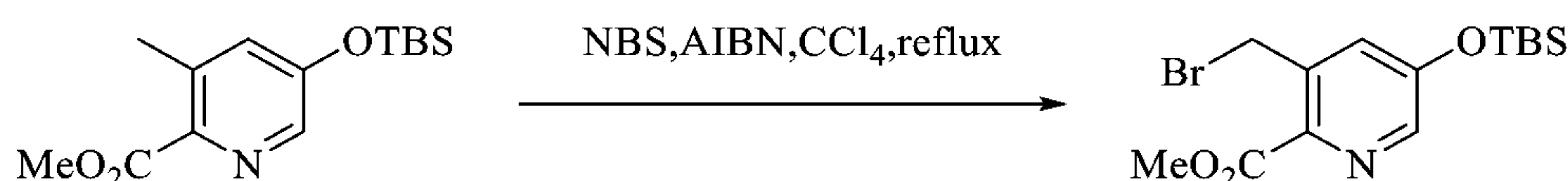
【0141】 將5-羥基-3-甲基吡啶甲酸(3.8 g 粗品)溶於甲醇(30 mL)中，加入濃硫酸(4 mL)，加熱至迴流反應24小時。LC-MS檢測反應完全，反應液直接濃縮，殘餘物用1 N氫氧化鈉溶液調pH 值至8，EA萃取8次，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA: PE = 0-10%)得白色固體狀產品(2.1 g, 兩步產率: 55 %)。

步驟5：5-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-3-甲基吡啶甲酸甲酯的合成



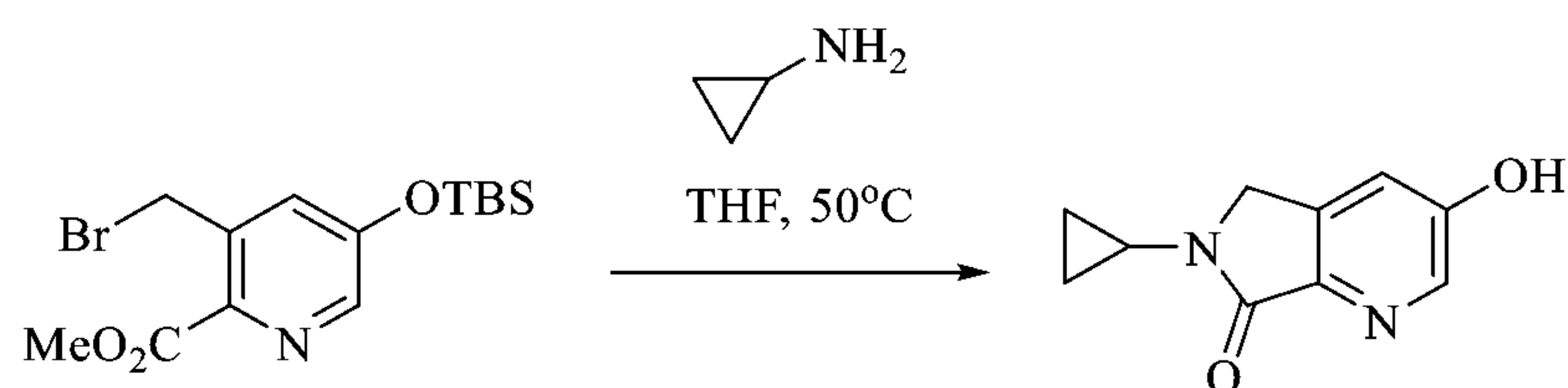
【0142】將中間體5-羥基-3-甲基吡啶甲酸甲酯(兩批合併共2.4 g, 14.35 mmol, 1.0 eq)和咪唑(1.46 g, 21.53 mmol, 1.5 eq)溶於DMF(35 mL)中，降溫至0°C，加入TBSCl(3.25 g, 21.53 mmol, 1.5 eq)，恢復至室溫反應12小時。LC-MS檢測反應完全，加入水(50 mL)和EA(50 mL)，分液，有機相食用飽和食鹽水(50 mL×2)洗，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA:PE = 0~5%)得無色油狀產物(3.0 g, 產率: 74%)。

步驟6：3-(溴甲基)-5-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)吡啶甲酸甲酯的合成



【0143】將5-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-3-甲基吡啶甲酸甲酯(3.0 g, 10.7 mmol, 1.0 eq)和NBS (2.47g, 13.8 mmol, 1.3 eq)加入到CCl₄溶液 (30 mL)中，加入偶氮二異丁腈 (175 mg, 1.07 mmol, 0.1 eq)，加熱至迴流反應3小時。LC-MS檢測反應完全，體系降至室溫，反應液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA:PE=0~5%)得到黃色油狀產物(3.0 g, 粗品)，直接用於下一步。

步驟7：6-環丙基-3-羥基-5,6-二氫-7H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-7-酮的合成



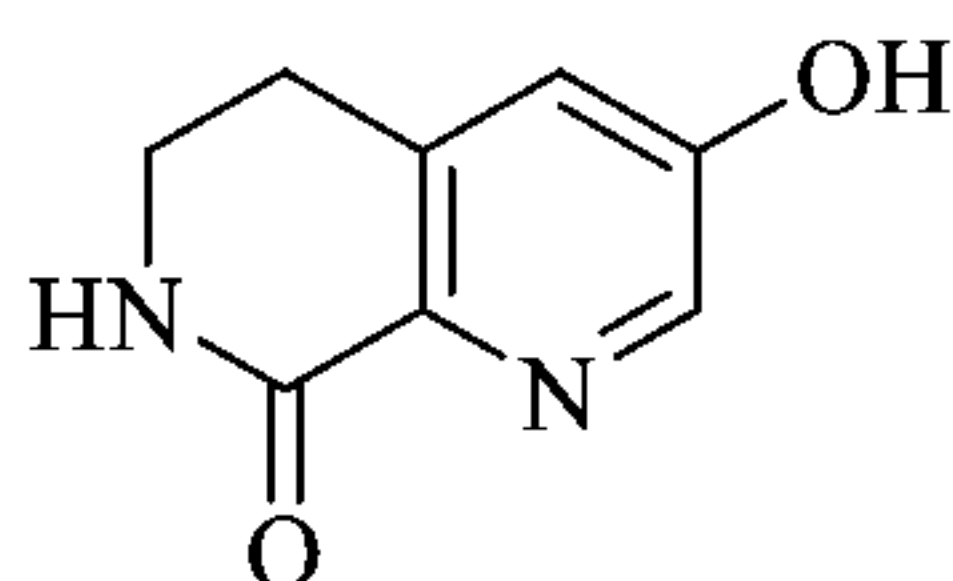
【0144】將3-(溴甲基)-5-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)吡啶甲酸甲酯(2.0 g, 5.55 mmol, 1.0 eq)和環丙胺(0.95 g, 16.65 mmol, 3.0 eq)加入到THF (20

mL)中，加熱至50°C反應過夜。LC-MS檢測反應完全，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(300-400目矽膠, MeOH: DCM=0~10%)得白色固體狀產品(415 mg, 兩步產率: 30%)。

【0145】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.60 (brs, 1H), 8.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 0.79-0.74 (m, 4H).

【0146】 分子式: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 分子量: 190.20 LC-MS (Pos, m/z)=191.0[M+H] $^+$.

實施例9 中間體 3-羥基-6,7-二氫-1,7-二氮雜萘-8(5H)-酮的合成

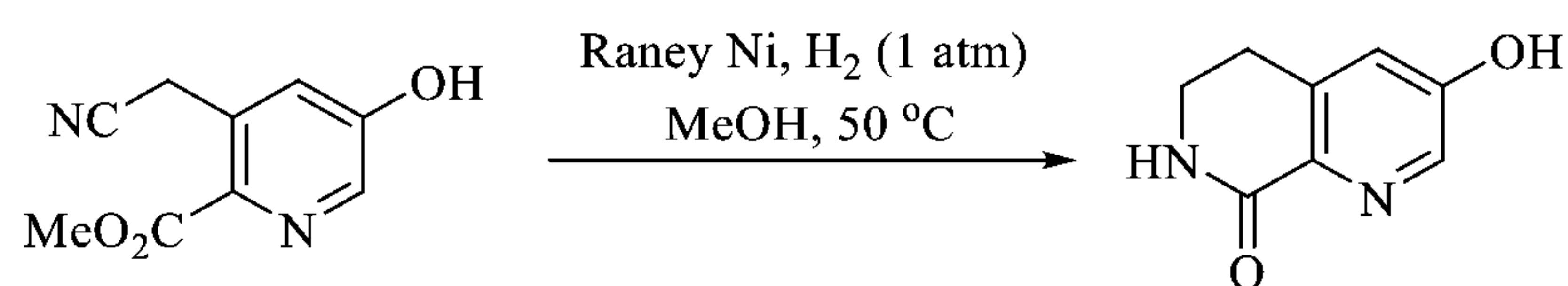


步驟1：3-(氰基甲基)-5-羥基吡啶甲酸甲酯的合成



【0147】 將3-(溴甲基)-5-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)吡啶甲酸甲酯(5.0 g, 13.9 mmol, 1.0 eq)溶於THF(50 mL)中，室溫下加入TMSCN(2.76 g, 27.8 mmol, 2.0 eq)，加入1.0 mol/L的 TBAF/THF溶液(28 mL, 28 mmol, 2.0 eq)，滴加過程中放熱明顯，控制滴加速度，加完室溫下反應2小時。LC-MS檢測原料未反應完全，將反應體系直接濃縮除去大部分溶劑，殘餘物加入EA(100 mL)和水(100 mL)，分液，水相用EA(50 mL \times 5)萃取，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA: PE = 1: 1)得白色固體狀產品(1.5 g 粗品)，不經進一步純化直接用於下一步反應。

步驟2：中間體 3-羥基-6,7-二氫-1,7-二氮雜萘-8(5H)-酮的合成

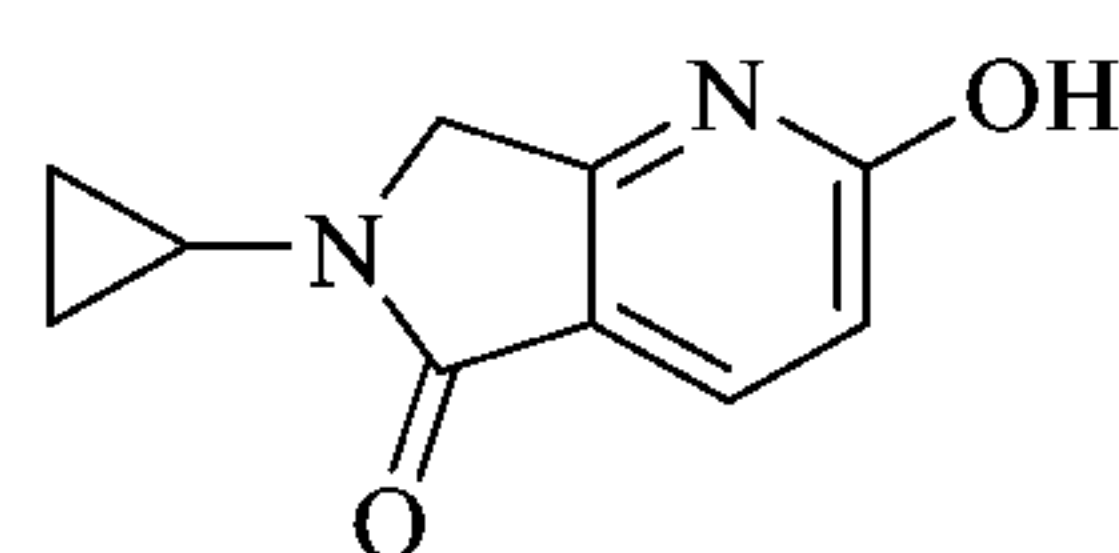


【0148】 將3-(氰基甲基)-5-羥基吡啶甲酸甲酯(1.4 g, 7.28 mmol, 1.0 eq) 溶於甲醇(30 mL)中，加入雷尼鎳(1.0 g)，置換氫氣3次，常壓加熱至50°C攪拌反應過夜。LC-MS檢測反應完全，抽濾，濾餅用甲醇洗滌，濾液濃縮，所得粗品用製備HPLC純化(0.1% TFA，乙腈、水為流動相)得白色固體狀產品(400 mg, 兩步產率: 17%)。

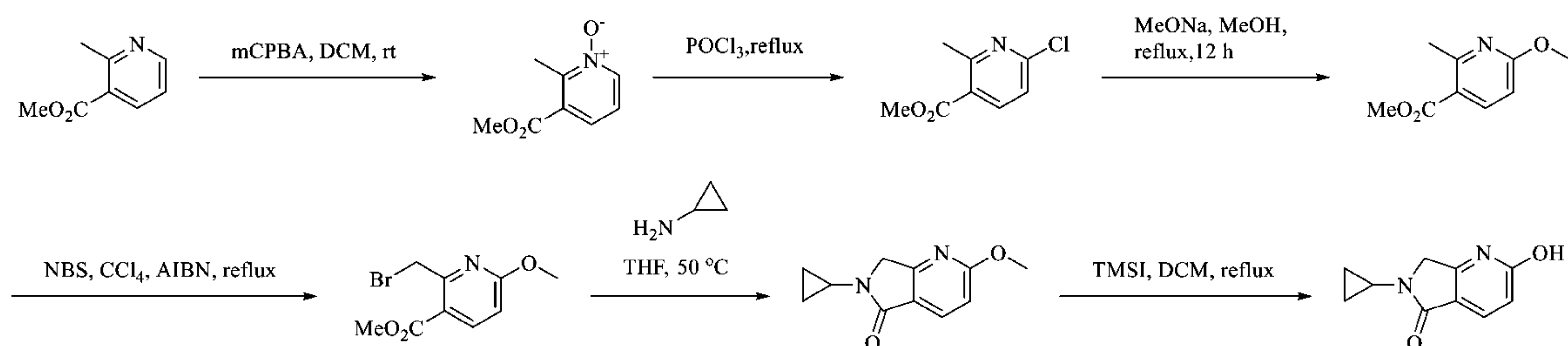
【0149】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.33 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H).

【0150】 分子式: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 分子量: 164.16 LC-MS (Pos, m/z)=165.1 [M+H] $^+$.

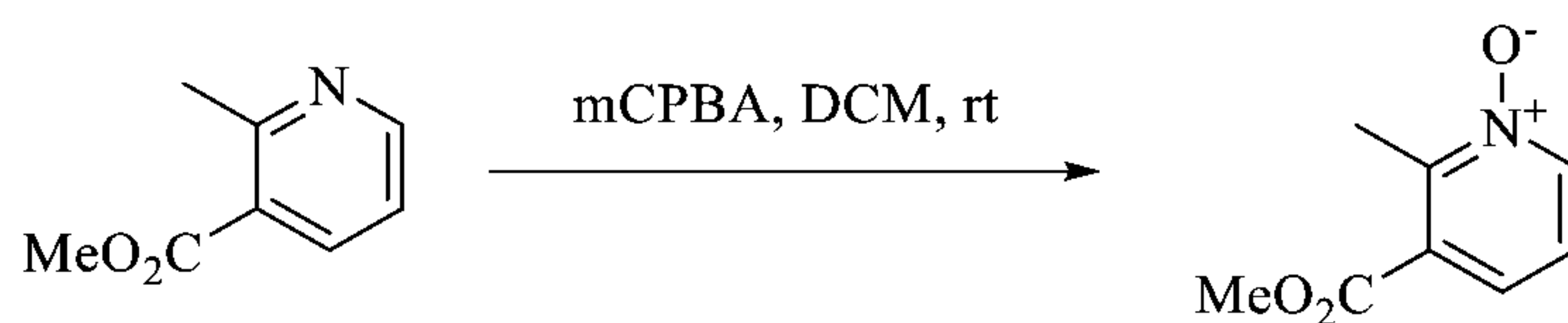
實施例10 中間體6-環丙基-2-羥基-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-5-酮的合成



流程圖：

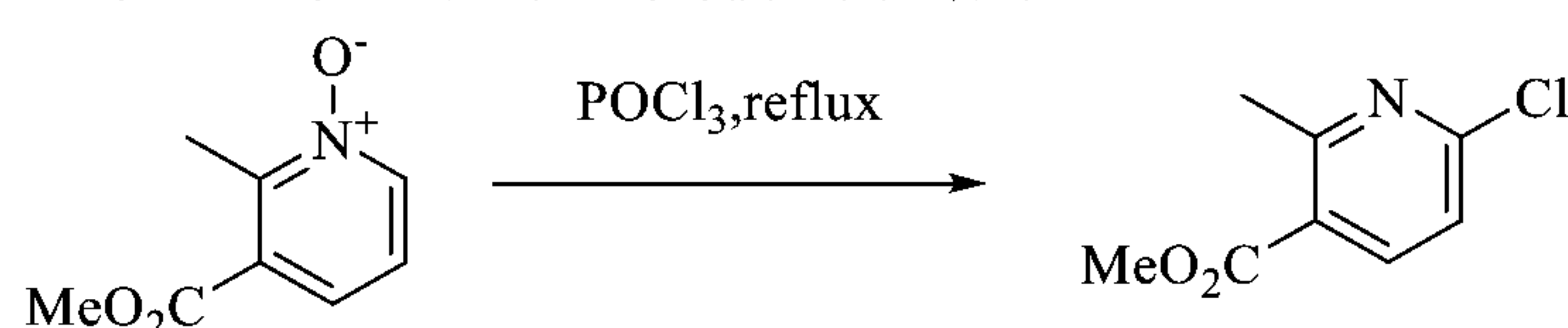


步驟1：3-(甲氧基羰基)-2-甲基吡啶1-氧化物的合成



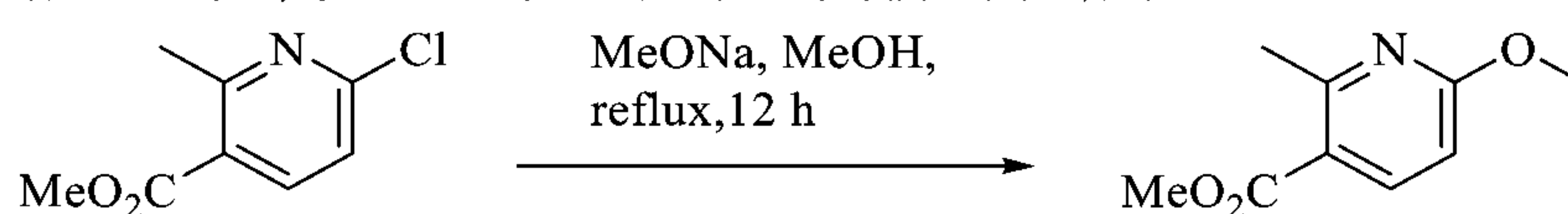
【0151】 將2-甲基煙酸甲酯(12 g, 80 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(180 mL)中，加入m-CPBA (15.19 g, 88 mmol, 1.1 eq)，25°C攪拌反應12小時。LC-MS檢測反應完全，加入飽和亞硫酸鈉與碳酸氫鈉混合溶液(100 mL)，分液，然後用EA(100 mL×3)萃取，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, MeOH/EA = 0~10%)得到黃白色固體狀產品(9.5 g, 產率: 71%)。

步驟2：中間體6-氯-2-甲基煙酸甲酯的合成



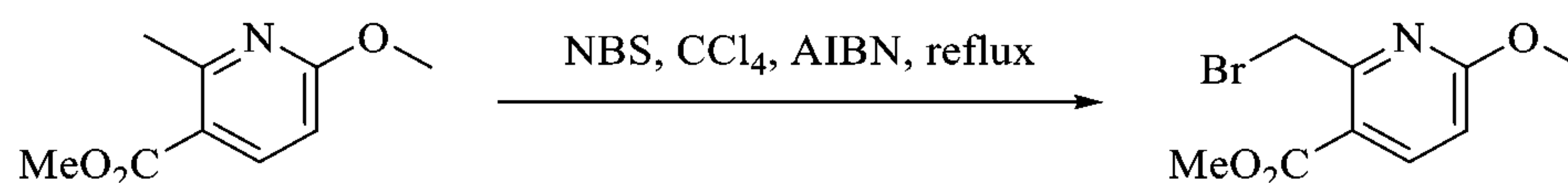
【0152】 將3-(甲氧基羰基)-2-甲基吡啶1-氧化物(9.5 g, 56.14 mmol, 1.0 eq)加入到三氯氧磷中(35 mL)中，加熱至迴流反應3小時。LC-MS檢測反應完全，體系降至室溫，將反應液直接減壓濃縮，除去大部分溶劑，倒入到冰水(100 mL)中，用NaOH調pH值至7~8，用EA(100 mL×3)萃取，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(200-300目矽膠, EA/PE = 0~5%)得到白色固體狀產品(2.5 g, 產率: 24%)。

步驟3：中間體6-甲氧基-2-甲基煙酸甲酯的合成



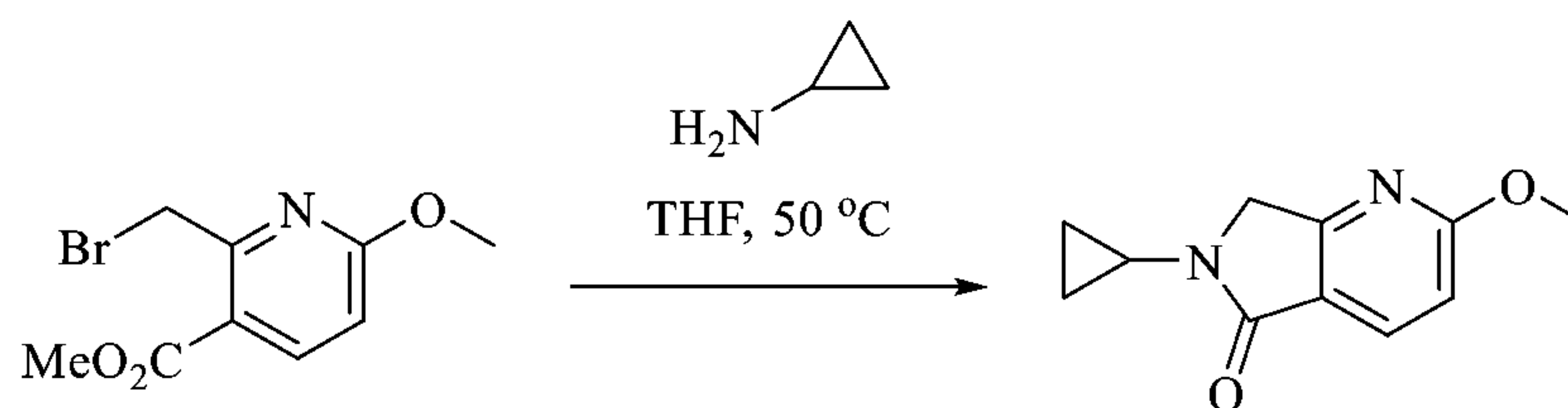
【0153】 將中間體6-氯-2-甲基煙酸甲酯(1.9 g, 10.24 mmol, 1.0 eq)和甲醇鈉(1.1 g, 20.48 mmol, 2.0 eq)加入甲醇(35 mL)中，加熱迴流反應12小時。LC-MS檢測反應完全後，體系降至室溫，將反應液直接減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA/PE = 0~2%)得到無色油狀產品(1.4 g, 產率: 73.7%)。

步驟4：中間體2-(溴甲基)-6-甲氧基煙酸甲酯的合成



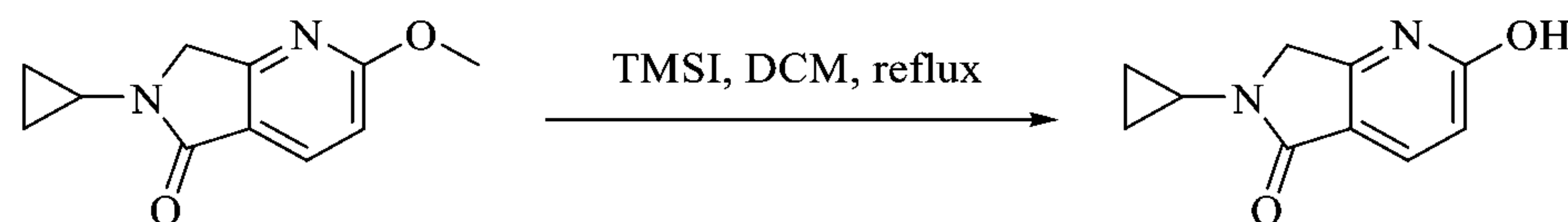
【0154】將中間體6-甲氧基-2-甲基煙酸甲酯(1.4 g, 7.73 mmol, 1.0 eq)、NBS (1.53 g, 8.60 mmol, 1.2 eq)和偶氮二異丁腈(115 mg, 0.7 mmol, 0.1 eq)加入CCl₄ (30 mL)中，加熱迴流反應3小時。LC-MS檢測反應完全，體系降至室溫，反應液直接減壓濃縮，加入EA(30mL)，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA/PE = 0~2%)得到類白色固體狀產品(2.0 g, 粗品)，直接進行下一步反應。

步驟5：中間體6-環丙基-2-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-5-酮的合成



【0155】將中間體2-(溴甲基)-6-甲氧基煙酸甲酯(2.0 g, 7.30 mmol, 1.0 eq)溶於THF (20 mL)中，加入環丙胺(1.25 g, 21.90 mmol, 3.0 eq)，在封管內加熱至50°C反應12小時。LC-MS檢測反應完全，體系降至室溫，將反應液直接減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA/PE = 0~50%)得到白色固體狀產品(850 mg, 兩步產率: 53.8%)。

步驟6：中間體6-環丙基-2-羥基-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-5-酮的合成



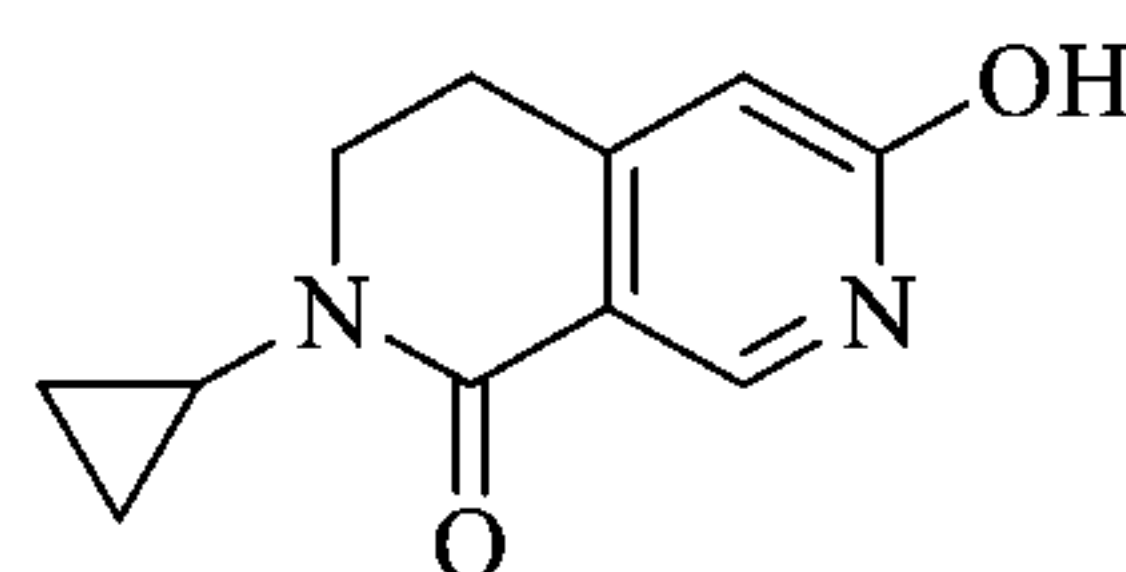
【0156】在氮氣保護下，將中間體6-環丙基-2-甲氧基-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-5-酮(850 mg, 4.20 mmol, 1.0 eq)和三甲基碘矽烷(2.52 g, 12.60 mmol, 3.0 eq)加入到DCM (15 mL)中，加熱迴流反應12小時。LC-MS檢測反

應完全，體系降至室溫，將反應液減壓濃縮，加入EA(20 mL)，抽濾，將濾餅溶解，先經矽膠柱層析純化(300-400目矽膠, MeOH/DCM = 0~5%)得到不純產品850 mg, 再經製備薄層層析純化得到白色固體狀產品(320 mg, 產率: 40%)。

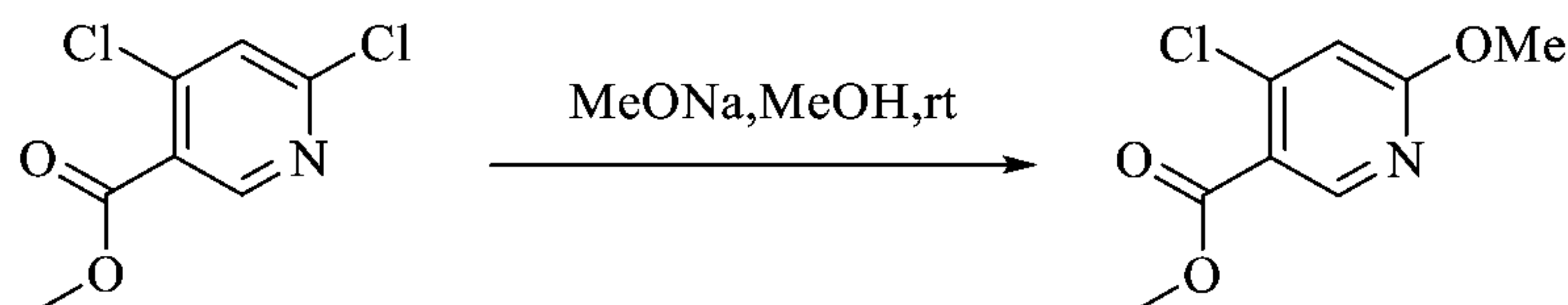
【0157】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 12.37 (brs, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.73-7.71 (m, 1H), 0.74-0.72 (m, 4H).

【0158】 分子式: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 分子量: 190.20 LC-MS (Pos, m/z)=191.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例11 中間體2-環丙基-6-羥基-3,4-二氫-2,7-萘啶-1(2H)-酮的合成

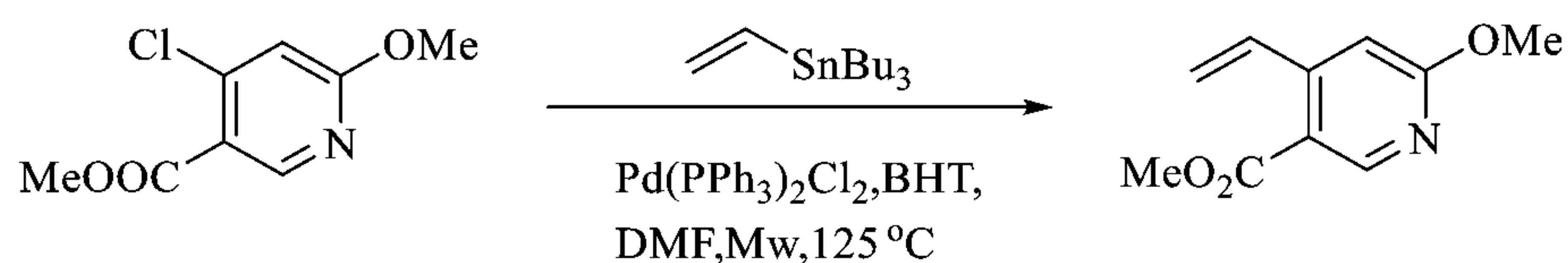


步驟1：中間體4-氯-6-甲氧基煙酸甲酯的合成



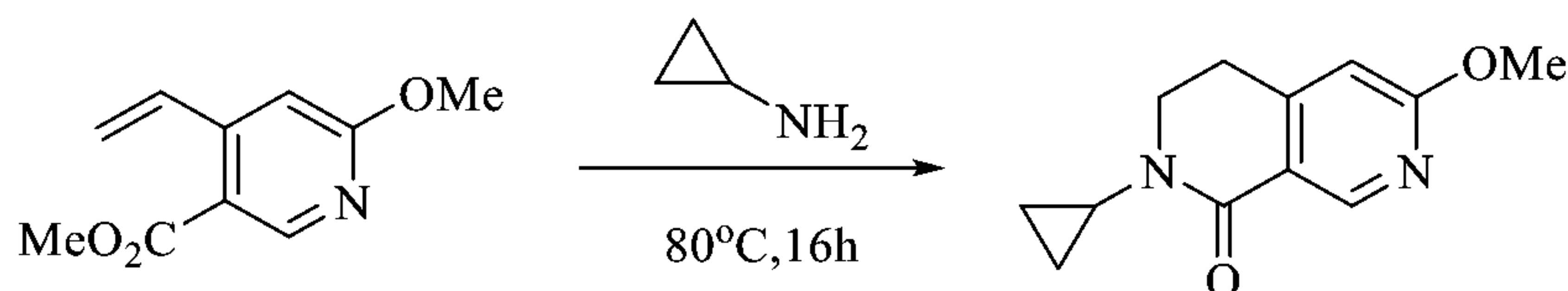
【0159】 將4,6-二氯煙酸甲酯(20 g, 97 mmol, 1.0 eq)溶於甲醇(80 mL)中，降溫至 0°C ，滴加0.5 mol/L的甲醇鈉甲醇溶液(195 mL, 97.5 mmol, 1.0 eq)，滴加完畢，恢復至室溫反應2小時。LC-MS檢測反應完全，體系直接濃縮，加入DCM(200 mL)，水(150 mL)洗，食鹽水(100 mL)洗，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(300-400目矽膠, EA/PE = 0~5%)得產品(4.4 g, 產率: 22%)。

步驟2：中間體6-甲氧基-4-乙烯基煙酸甲酯的合成



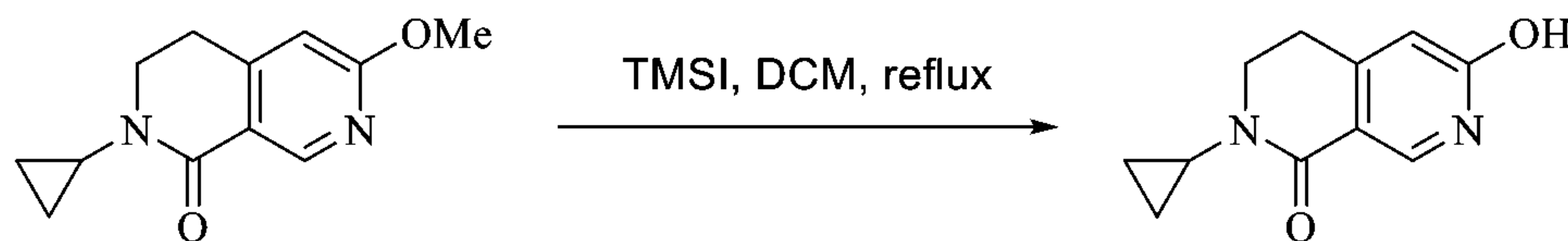
【0160】 將中間體4-氯-6-甲氧基煙酸甲酯(1.1 g, 5.47 mmol, 1.0 eq)、三丁基乙烯基錫(2.6 g, 8.2 mmol, 1.5 eq)、2,6-二第三丁基-4-甲基苯酚(120 mg, 0.55 mmol, 0.1 eq)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(380 mg, 0.55 mmol, 0.1 eq)依次加入DMF(11 mL)中，微波加熱至125°C反應40分鐘。LC-MS檢測約15%的原料未反應完全，體系降至室溫。(平行投料，共投料4-氯-6-甲氧基煙酸甲酯4.4 g, 反應液合併後處理)。將反應液直接減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA/PE = 0~2%)得產品(2.6 g粗品)，直接用於下一步。

步驟3：中間體2-環丙基-6-甲氧基-3,4-二氫-2,7-萘啶-1(2H)-酮的合成



【0161】 將6-甲氧基-4-乙烯基煙酸甲酯(2.6 g, 粗品)加入到環丙胺中(30 mL)中，在封管內加熱至80°C反應16小時。LC-MS檢測反應完全，降至室溫，將反應液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(100-200目矽膠, EA/PE = 0~50%)得類白色固體狀產品(860 mg, 兩步總產率: 72%)。

步驟4：中間體2-環丙基-6-羥基-3,4-二氫-2,7-萘啶-1(2H)-酮的合成

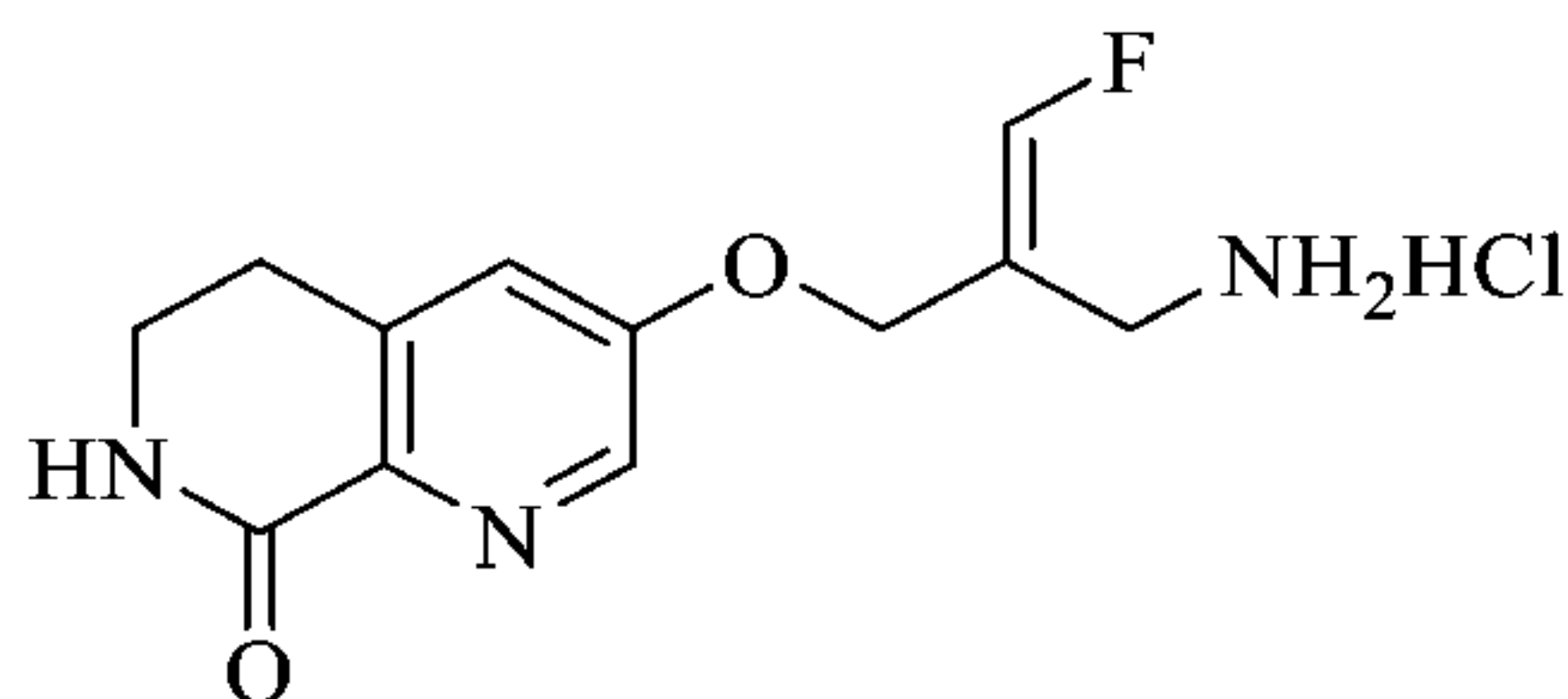


【0162】 在氮氣保護下，將中間體2-環丙基-6-甲氧基-3,4-二氫-2,7-萘啶-1(2H)-酮(860 mg, 3.94 mmol, 1.0 eq)和三甲基碘矽烷(2.36 g, 11.83 mmol, 3.0 eq)加入到DCM(10 mL)中，加熱迴流反應12小時。LC-MS檢測反應完全，體系降溫至室溫，析出黃色固體，抽濾，固體用EA(10 mL)洗，所得固體經製備薄層層析純化得類白色固體狀產品(440 mg, 產率: 55%)。

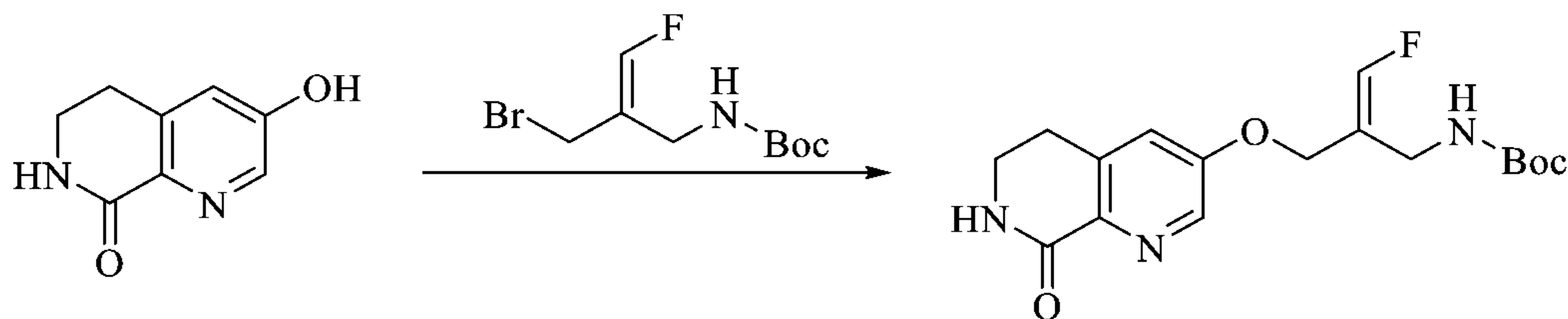
【0163】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11.84 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.77-2.72 (m, 3H), 0.76-0.74 (m, 2H), 0.73-0.72 (m, 2H).

【0164】 分子式: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 分子量: 204.23 LC-MS (Pos, m/z)=205.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例12 (E)-3-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6,7-二氫-1,7-萘啉-8(5H)-酮 (化合物8) 鹽酸鹽的合成

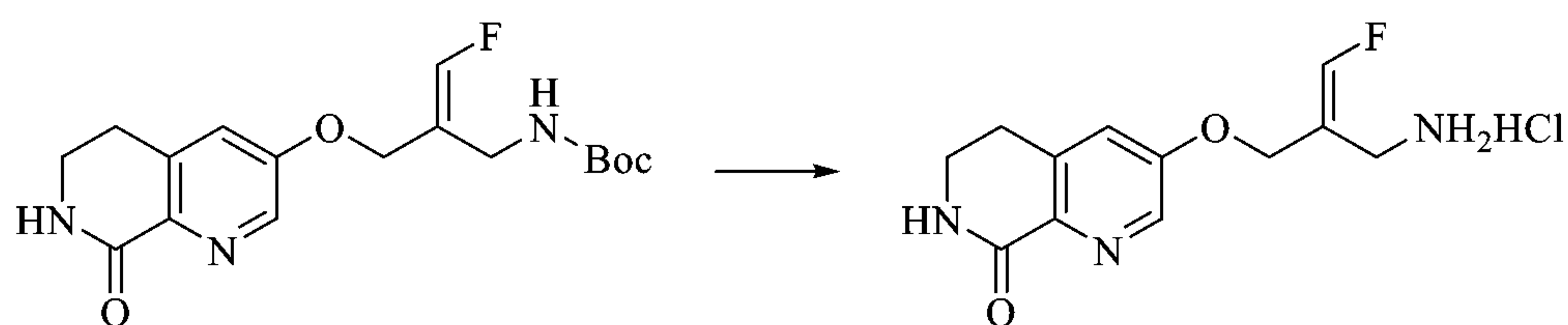


步驟1：(E)-3-氟-2-(((8-氧代-5,6,7,8-四氫-1,7-萘啉-3-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0165】 將中間體3-羥基-6,7-二氫-1,7-二氮雜萘-8(5H)-酮(80.0 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)和(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(130.6 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)溶解在DMF中，加入 K_2CO_3 (101.0 mg, 0.73 mmol, 1.5 eq)。室溫攪拌12h，TLC監測顯示反應完全，加水(10 mL)和EA(10 mL)，攪拌，分液，水相用EA(10mL)萃取，合併有機相，用水洗三次，有機相乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=50:1~20:1)純化得產品(80 mg, 產率 46.5%)。

步驟2：(E)-3-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6,7-二氫-1,7-萘啉-8(5H)-酮鹽酸鹽的合成

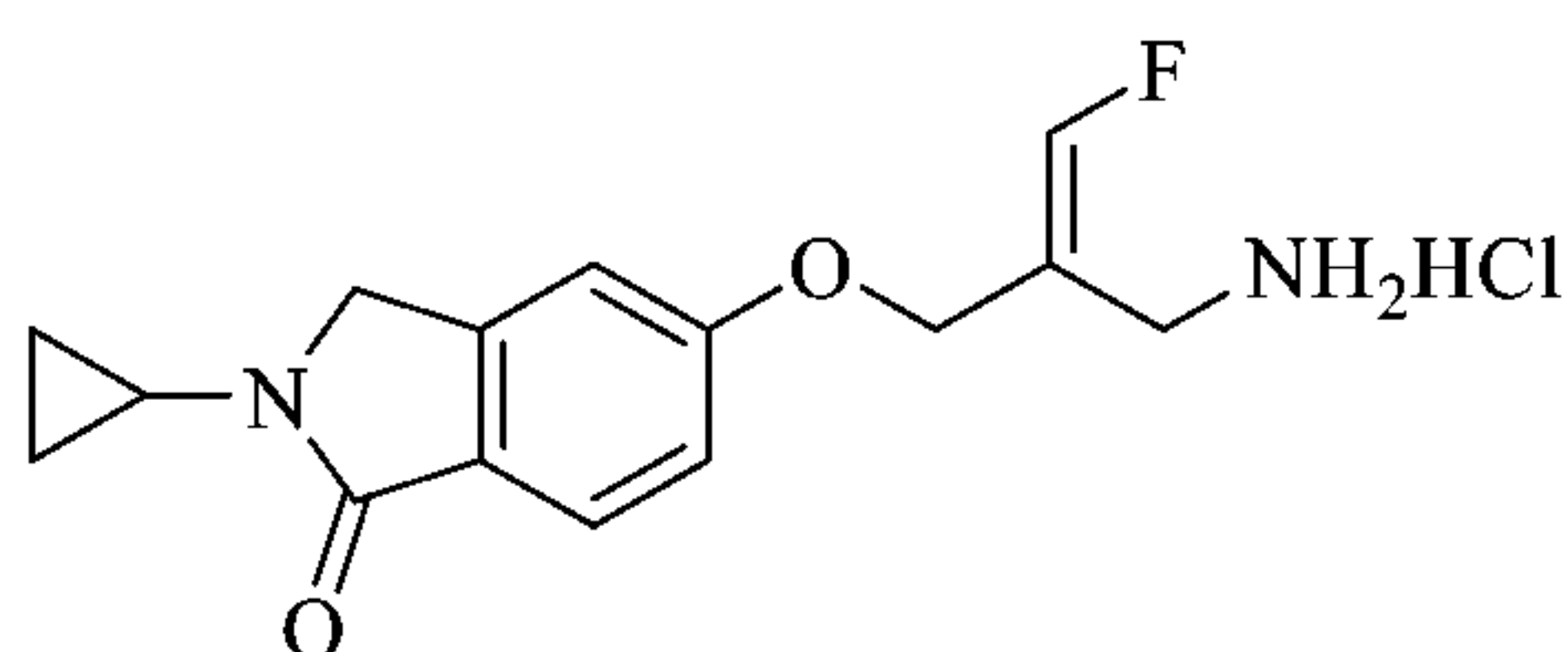


【0166】將中間體(*E*)-(3-氟-2-(((8-氧代-5,6,7,8-四氫-1,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(80 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq)溶解在EtOH中，加入氯化氫的乙醇溶液(2 mL)，室溫攪拌2h，濃縮，加MTBE(10 mL)，有固體析出，抽濾得產品(49.0 mg, 產率74.8%)。

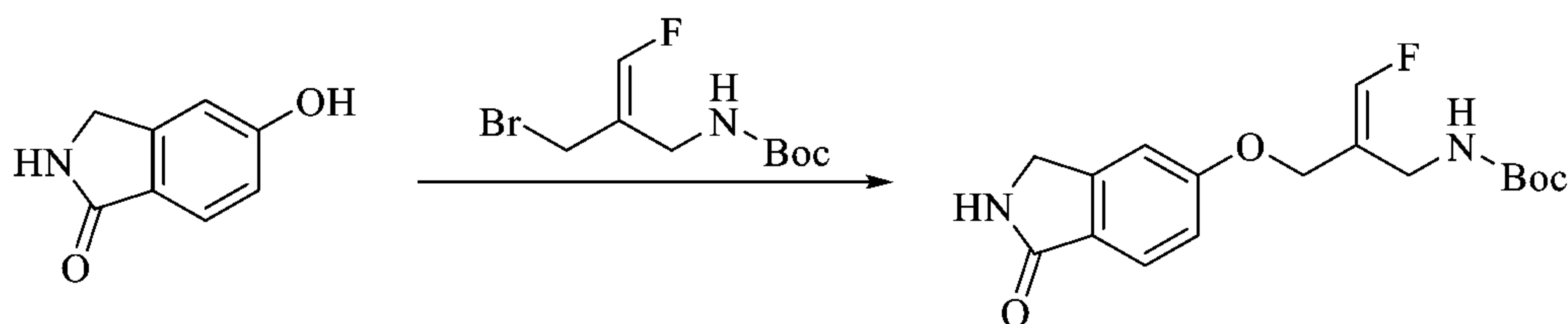
【0167】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.34-8.45 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=84 Hz, 1H), 4.85-4.86 (d, 2H), 3.61-3.63 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H).

【0168】分子式:C₁₂H₁₄FN₃O₂ 分子量: 251.26 LC-MS (Pos, *m/z*)=252.15 [M+H]⁺.

實施例13 (*E*)-5-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基異吡啶啉-1-酮 (化合物16) 鹽酸鹽的合成



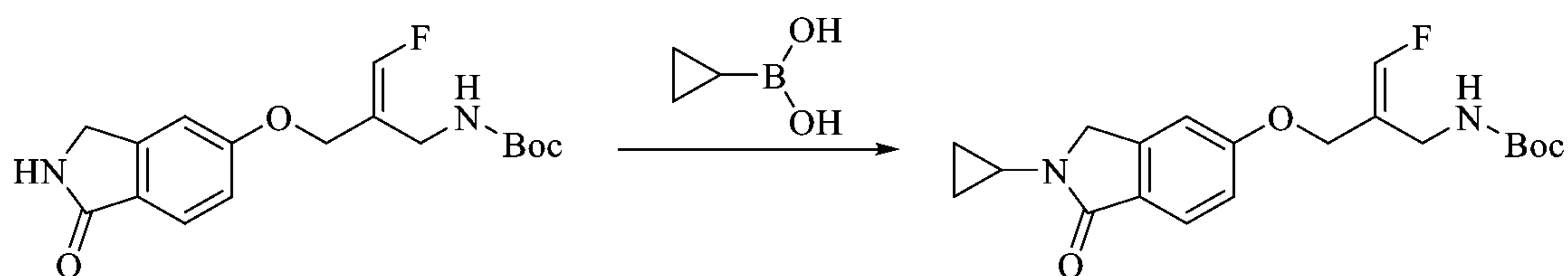
步驟1：(*E*)-(3-氟-2-(((1-氧代異吡啶啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0169】將5-羥基異吡啶啉-1-酮(130 mg, 0.872mmol, 1.0 eq)和(*E*)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(234 mg, 0.872 mmol, 1.0 eq)溶解在

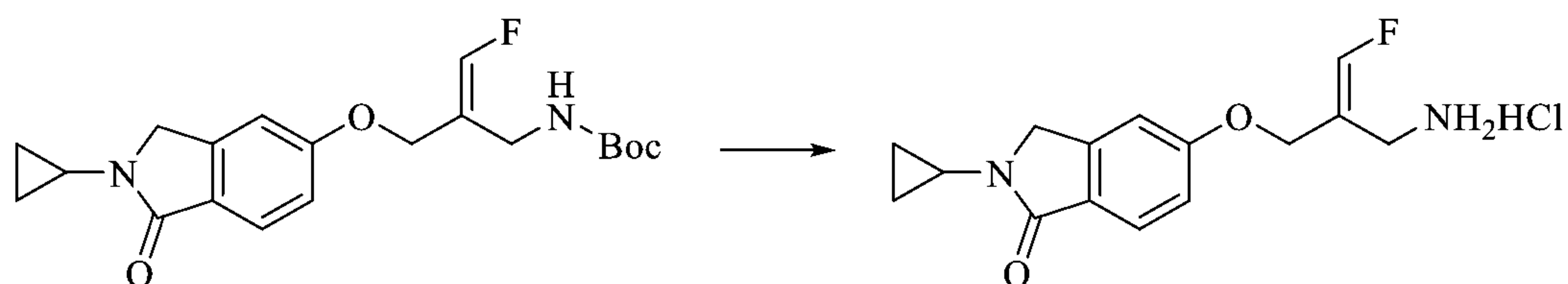
DMF中，加入碳酸鉀(181mg, 1.308mmol, 1.5eq)，室溫攪拌反應過夜，TLC監測顯示反應完全，加入水，EA萃取，有機相用水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經製備薄層層析分離(PE:EA=1:1)得到產品(219 mg, 產率: 74.7%)。

步驟2：(E)-2-(((2-環丙基-1-氧代異吡啶啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基胺基甲酸第三丁酯的合成



【0170】將中間體(E)-2-(((2-環丙基-1-氧代異吡啶啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基胺基甲酸第三丁酯(219 mg, 0.651 mmol, 1.0eq)溶於THF(10 mL)中，加入環丙基硼酸(72 mg, 0.846 mmol, 1.3 eq)、三乙胺329 mg, 3.255mmol, 5.0eq)、吡啶(412 mg, 5.209mmol, 8.0 eq)和醋酸銅(236 mg, 1.182mmol, 1.8eq)，70°C反應5天，期間補加環丙基硼酸(72mg×3)。反應液冷卻，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，攪拌，EA萃取，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析分離(PE:EA=1:1)得產品(152 mg, 產率: 62%)。

步驟3：(E)-5-(((2-((胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基異吡啶啉-1-酮)鹽酸鹽的合成

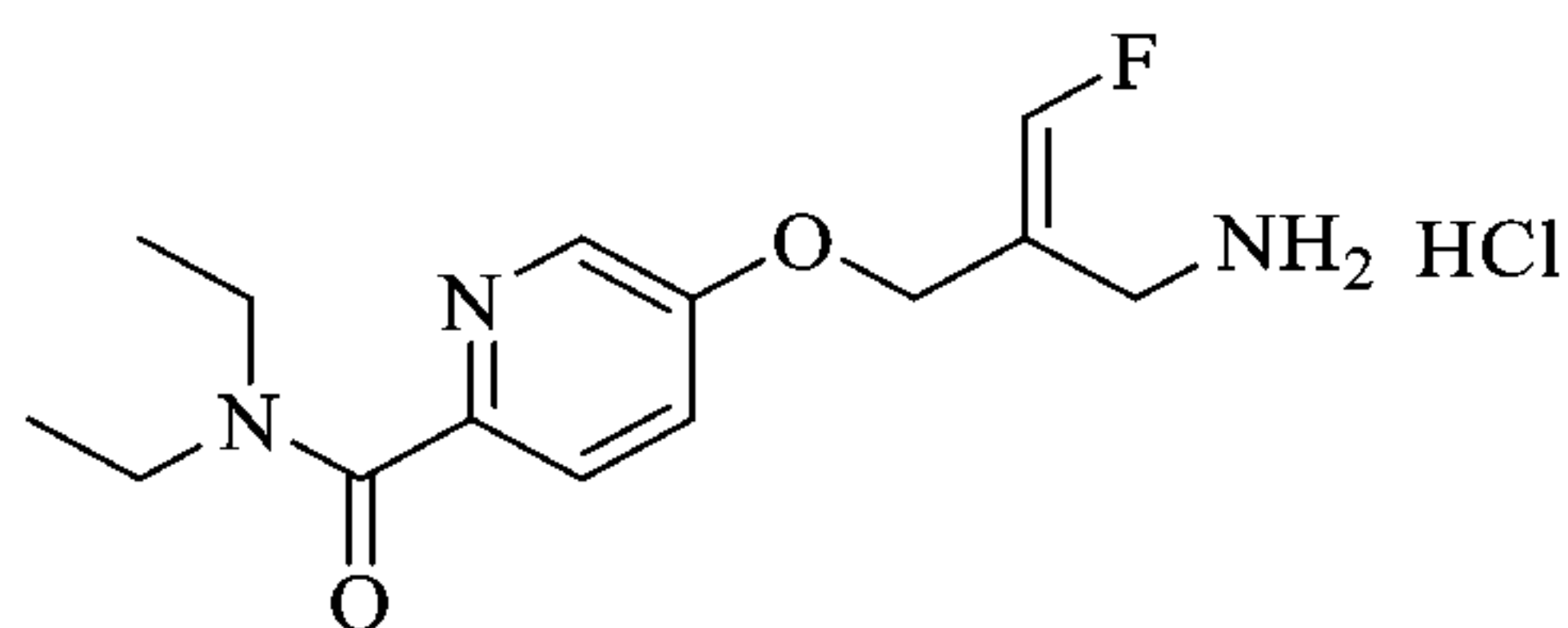


【0171】將中間體(E)-2-(((2-環丙基-1-氧代異吡啶啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 0.266mmol, 1.0eq)溶解在乙醇(4 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(0.5 mL)，攪拌12h，有固體析出，抽濾，濾餅乾燥得到產品(60.0 mg, 產率: 72.3%)。

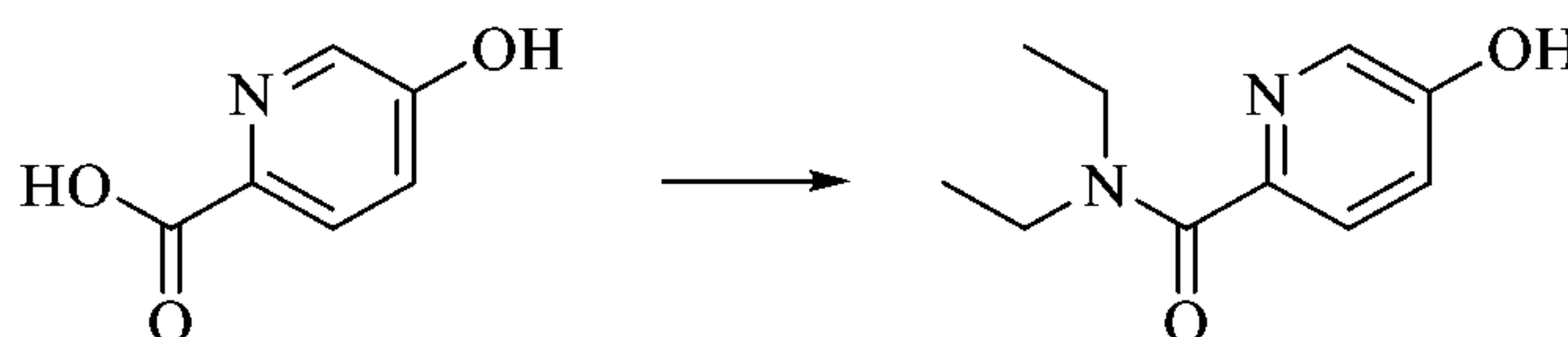
【0172】 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):8.36(m,3H), 7.55-7.58(d, J =8.4 Hz,1H),7.32 (d, J =82 Hz,1H), 7.16(s,1H),7.07 (d, J =8.4 Hz,1H),4.72(s,2H),4.33(s,2H),3.58-3.59(d,2H), 2.85-2.88(m, 1H), 0.76-0.81(m, 4H).

【0173】 分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ 分子量: 276.31 LC-MS(Pos, m/z)=277.2[M+H] $^+$.

**實施例14 (E)-5-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-N,N-二乙基吡啶醯胺
(化合物19) 鹽酸鹽的合成**

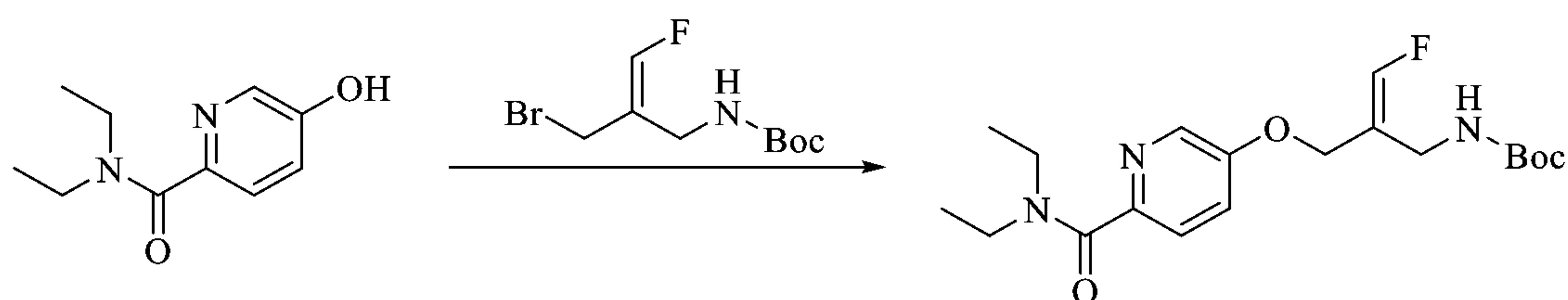


步驟1：N,N-二乙基-5-羥基吡啶醯胺的合成



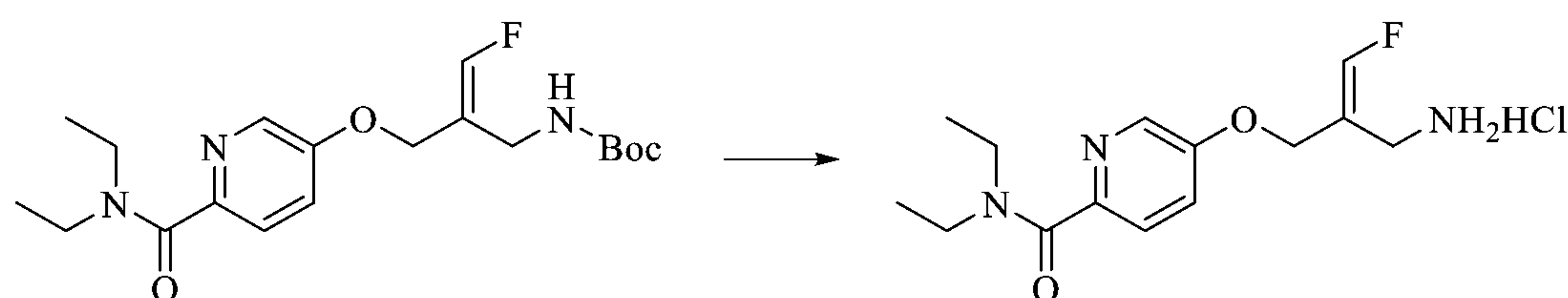
【0174】 將原料5-羥基吡啶甲酸(200 mg, 1.580 mmol, 1.0 eq)溶於DMF，依次加入HATU(708 mg, 1.868 mmol, 1.3 eq)、二乙胺(156 mg, 2.156 mmol, 1.5 eq)和DIPEA(372 mg, 2.872 mmol, 2.0 eq)，氮氣保護下，室溫攪拌反應過夜。TLC檢測反應完全，加入水稀釋，EA萃取，分液，有機相用水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析分離(DCM:MeOH=15:1)得到產品(140 mg, 產率: 50.2%)。

步驟2：(E)-2-(((6-(二乙基胺基甲醯基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0175】將中間體*N,N*-二乙基-5-羥基吡啶醯胺(140 mg, 0.721 mmol, 1.0 eq)溶於DMF，加入(*E*)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(193 mg, 0.721 mmol, 1.0 eq)和碳酸鉀(149 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq)，室溫攪拌過夜。TLC檢測顯示反應完全，加水稀釋，DCM萃取，有機相水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(PE:EA=1:1)得產品(139 mg, 產率: 50.5%)。

步驟3：*(E)*-5-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-*N,N*-二乙基吡啶醯胺鹽酸鹽的合成

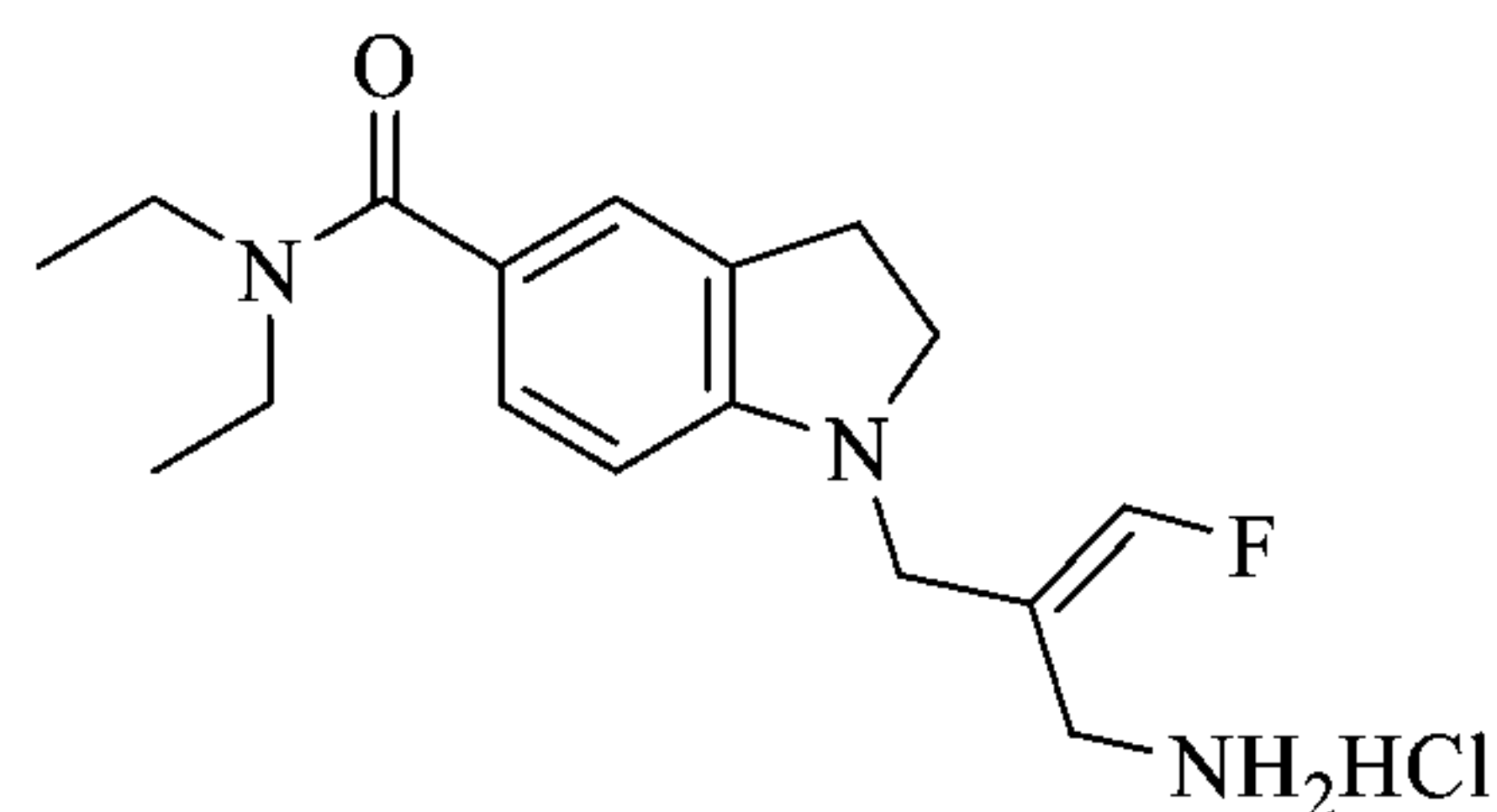


【0176】將中間體(*E*)-(2-(((6-(二乙基胺基甲醯基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(139 mg)溶解於乙醇(4 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(0.5 mL)，攪拌12 h，有固體析出，加入MTBE，抽濾，濾餅乾燥得到產品(77 mg, 產率: 66.3%)。

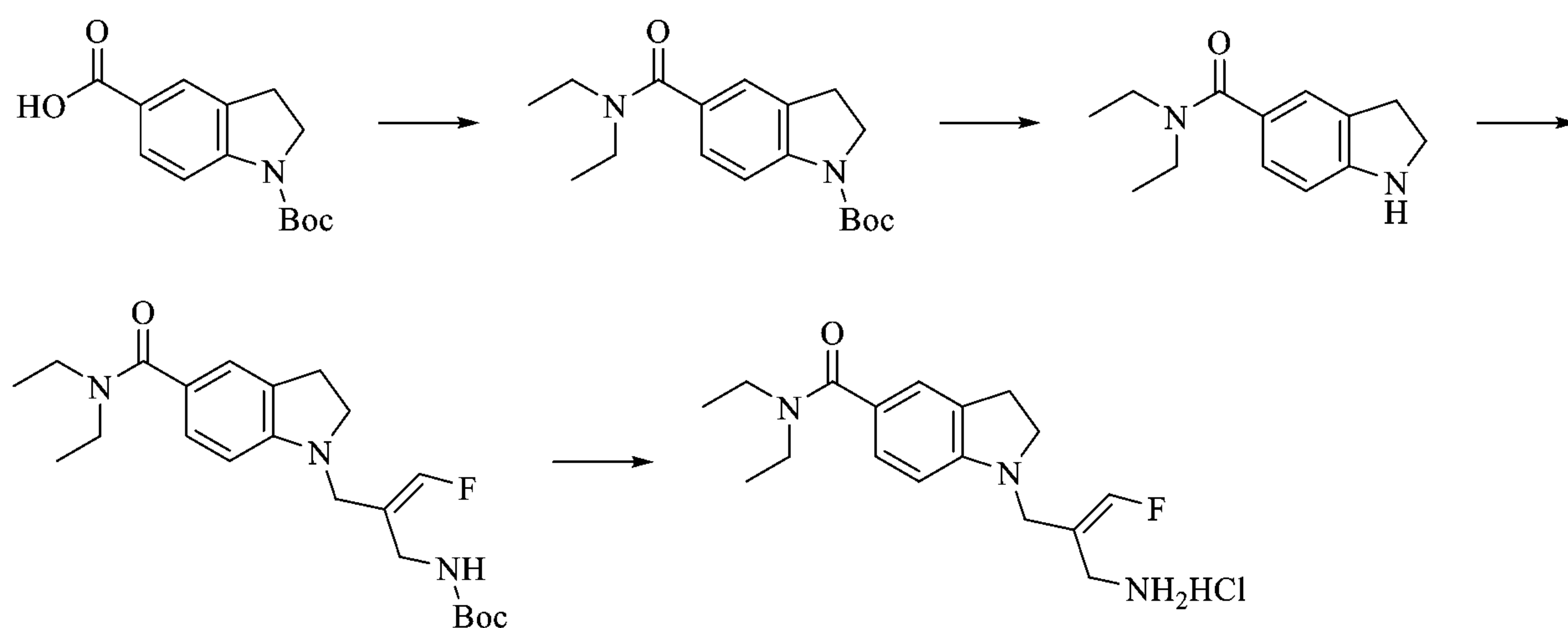
【0177】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.37-8.31 (m, 4H), 7.57-7.55 (d, 2H), 7.35 (d, $J=82$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 6H).

【0178】分子式: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ 分子量: 281.33 LC-MS (Pos, m/z)=282.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

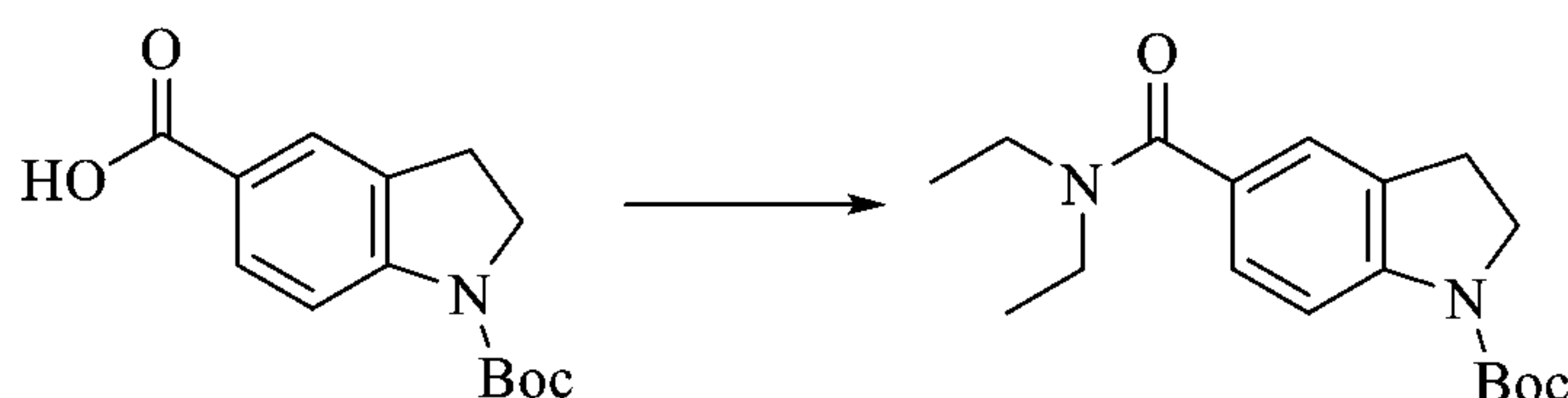
實施例15 (*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-*N,N*-二乙基二氫吲哚-5-甲醯胺
胺（化合物20）鹽酸鹽的合成



流程圖：

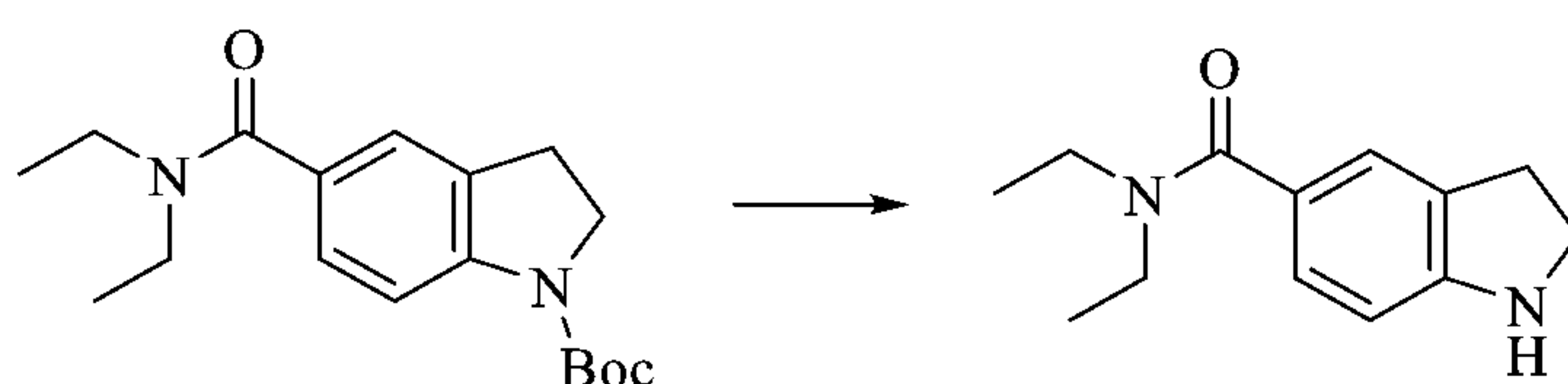


步驟1：5-(二乙基胺基甲醯基)二氫吲哚-1-羧酸第三丁酯的合成



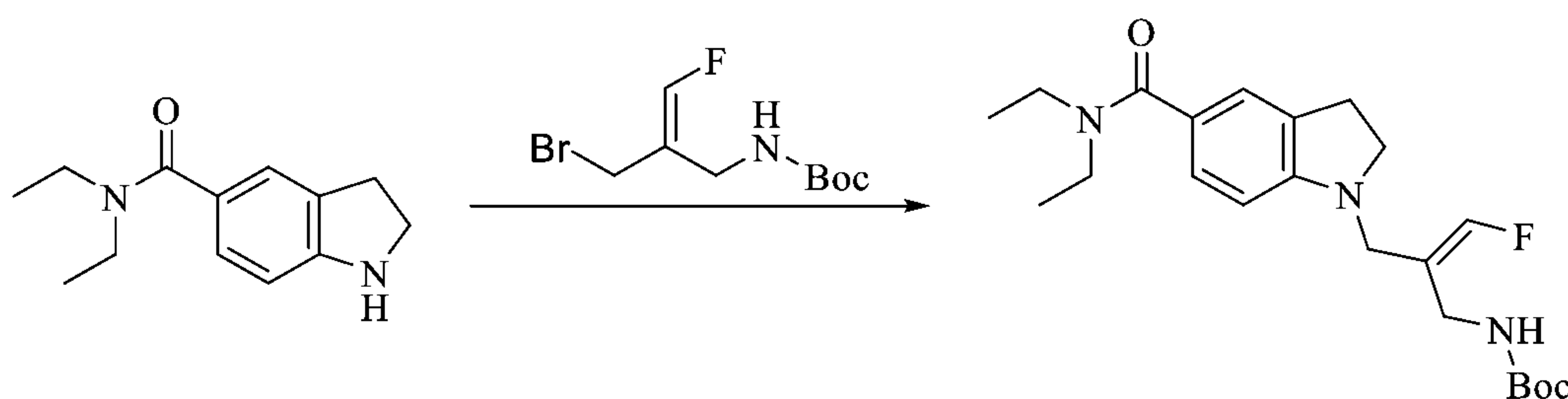
【0179】將原料1-(第三丁氧基羰基)二氫吲哚-5-羧酸(230.0 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq)、HATU(498.2 mg, 1.31 mmol, 1.5 eq)和三乙胺(265.2 mg, 2.62 mmol, 3.0 eq)溶解在DMF中，攪拌1h後，加入二乙胺(95.8 mg, 1.31 mmol, 1.5 eq)。繼續攪拌2h，LC-MS顯示反應完全，加水(10 mL)和EA(10 mL)，分液，有機相用水洗三次，乾燥，濃縮得產品(270 mg, 產率: 97.1%)。

步驟2：*N,N*-二乙基二氫吲哚-5-甲醯胺的合成



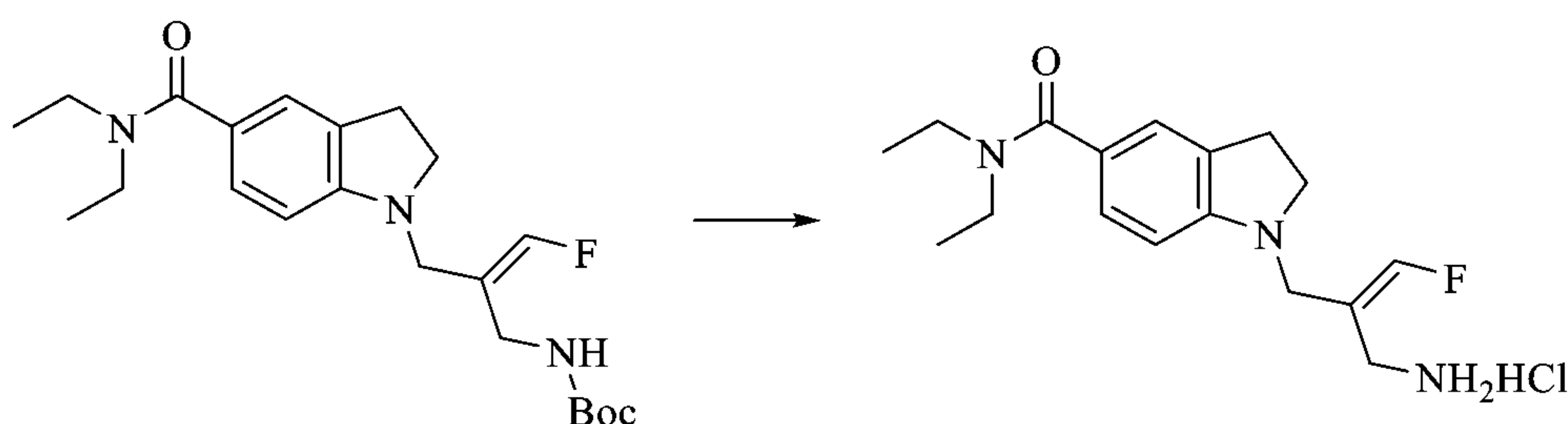
【0180】 將中間體5-(二乙基胺基甲醯基)二氫吲哚-1-羧酸第三丁酯(230.0 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq)溶解在EtOH(2 mL)中，加入氯化氫的乙醇溶液(1 mL)，50°C反應2h，TLC監測顯示反應完全。加入飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)和EA(10 mL)，分液，有機相乾燥，濃縮得產品(134.0 mg, 產率: 85.0%)。

步驟3：(E)-2-((5-(二乙基胺基甲醯基)二氫吲哚-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0181】 將中間體N,N-二乙基二氫吲哚-5-甲醯胺(118.0 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq)、(E)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(144.8 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq)溶解在甲苯中，加入Ag₂CO₃(178.7 mg, 0.65 mmol, 1.2 eq)，50°C反應2h，加DCM(10 mL)，抽濾，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析分離(PE:EA=1:1)得產品(129.0 mg, 產率58.9%)。

步驟4：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N,N-二乙基二氫吲哚-5-甲醯胺鹽酸鹽的合成



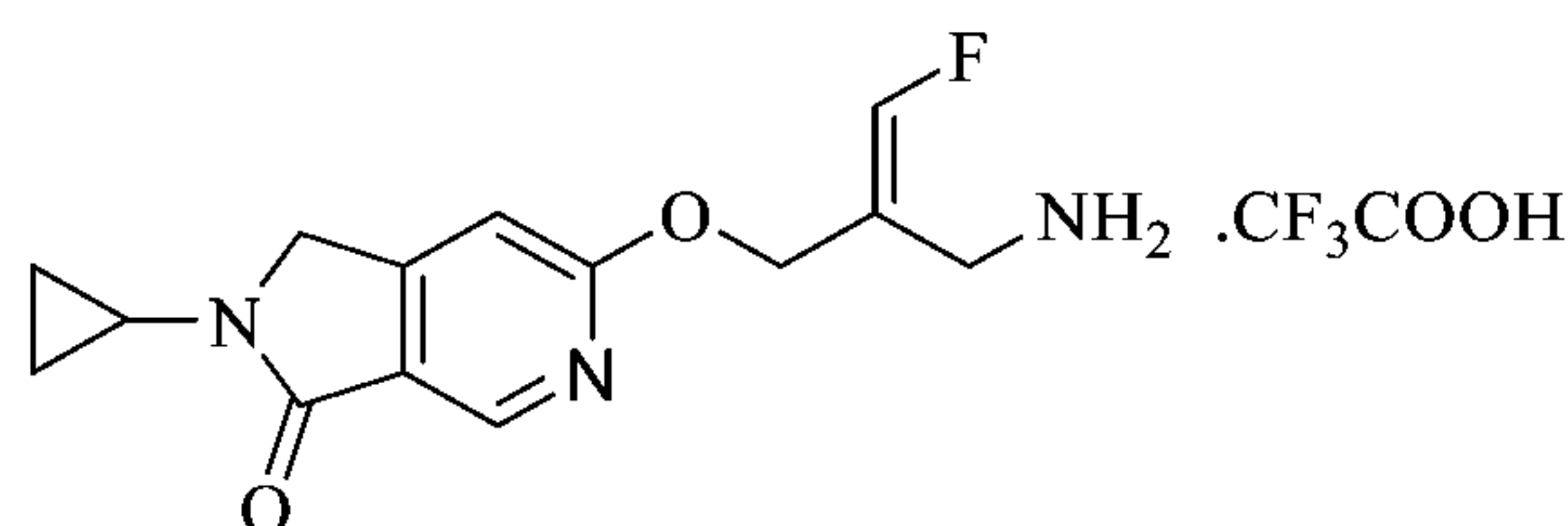
【0182】 將中間體(E)-2-((5-(二乙基胺基甲醯基)二氫吲哚-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(120.0 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq)溶解在EtOH(2 mL)中，加入氯化氫的乙醇溶液(1 mL)，室溫反應12h後，LC-MS監測顯示反

應完全。加入DCM(10 mL)，濃縮，加MTBE(10 mL)，濃縮，有固體析出，抽濾得產品(76.0 mg, 產率76.7%)。

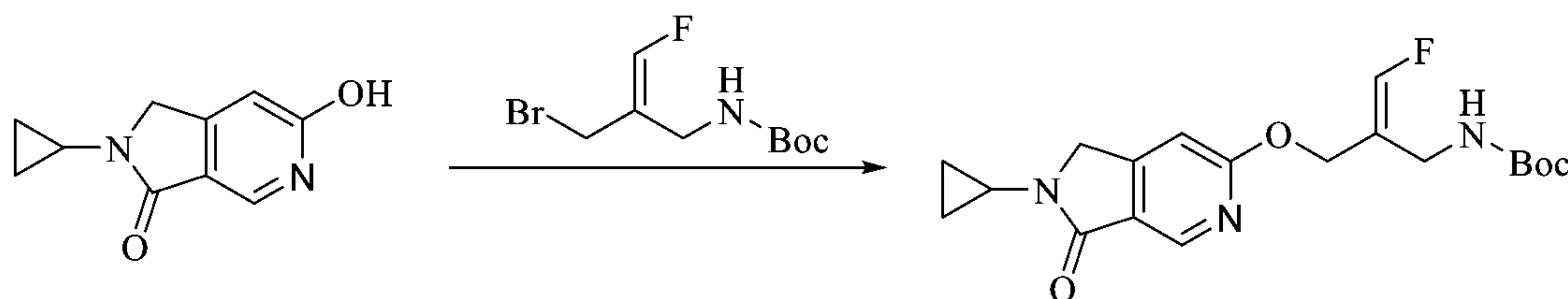
【0183】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.39 (s, 3H), 7.13 (d, $J=84$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.73-6.75 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.49-3.50 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 6H), 2.90-2.94 (m, 2H), 1.07-1.24 (m, 6H).

【0184】 分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$ 分子量: 305.40 LC-MS(Pos, m/z)=306.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實施例16 (E)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮 (化合物21) 三氟乙酸鹽的合成

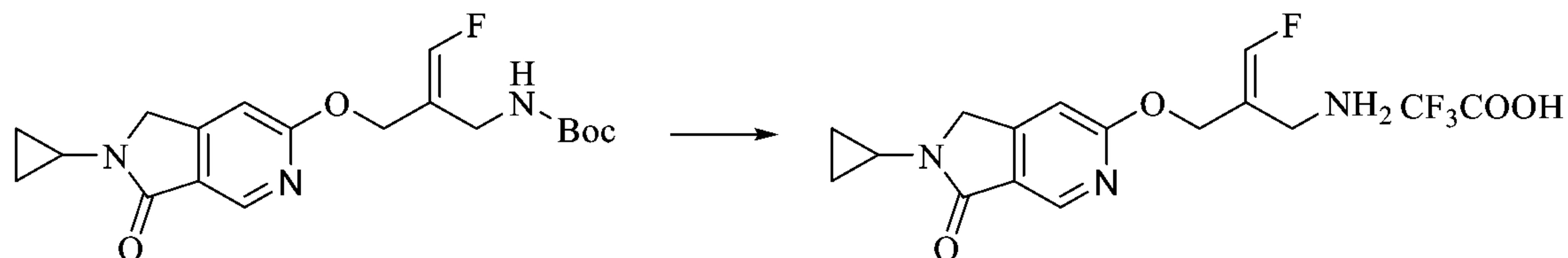


步驟1：(E)-2-(((2-環丙基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0185】 將2-環丙基-6-羥基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮(150.0 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq)和(E)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(211.4 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq)溶解在甲苯中，加入 Ag_2CO_3 (260.9 mg, 0.95 mmol, 1.2 eq)， 80°C 攪拌2h。TLC監測顯示反應完全，加DCM和MeOH的混合溶劑(10:1, 50 mL)，攪拌，抽濾，濾餅用MeOH(10 mL)淋洗。濾液濃縮，粗品經製備薄層層析純化(PE:EA=1:1)得產品(92 mg, 產率: 30.8%)。

步驟2：(E)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮三氟乙酸鹽的合成

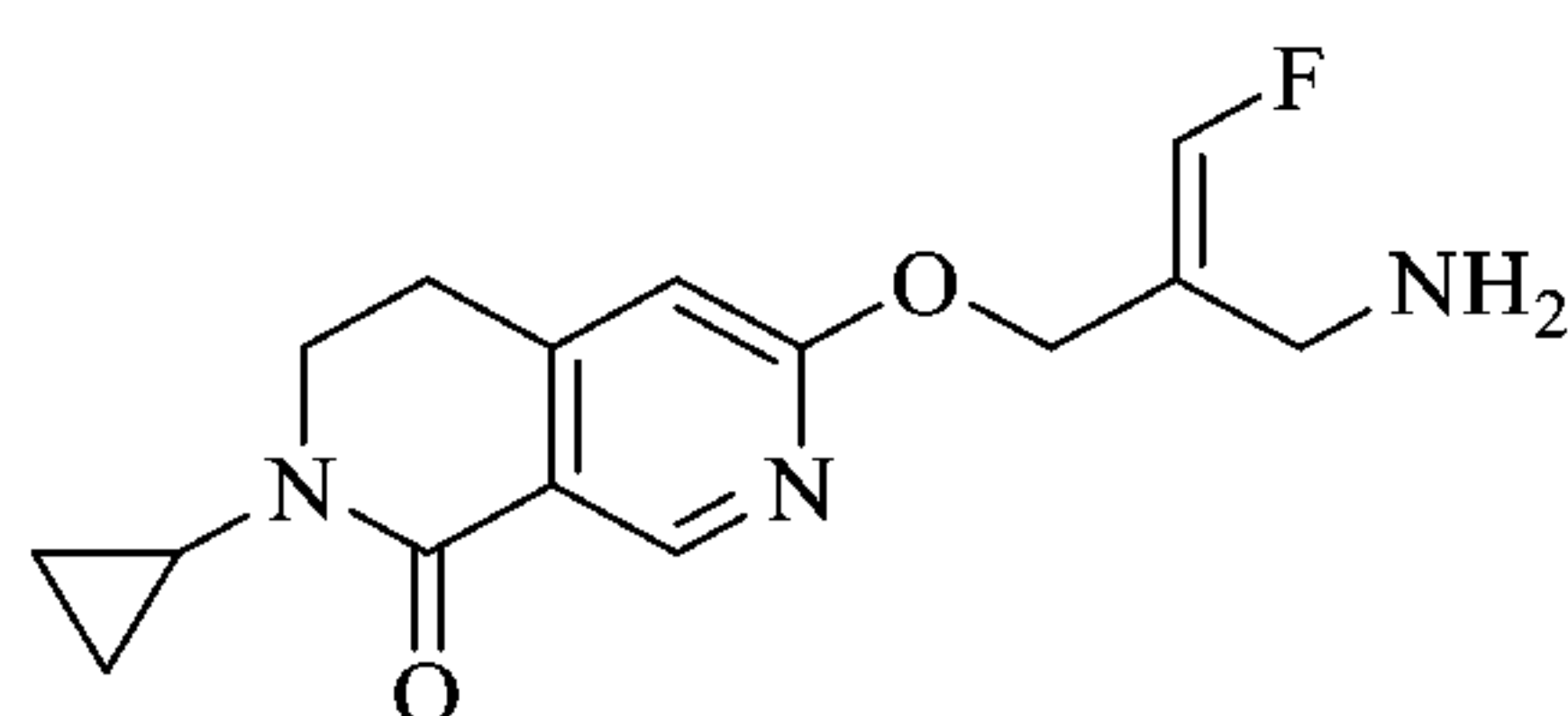


【0186】將(E)-2-(((2-環丙基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(92.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq)溶解在DCM中，加入CF₃COOH(0.5 mL)，攪拌12h，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得產品(35.0 mg, 產率: 37.3%)。

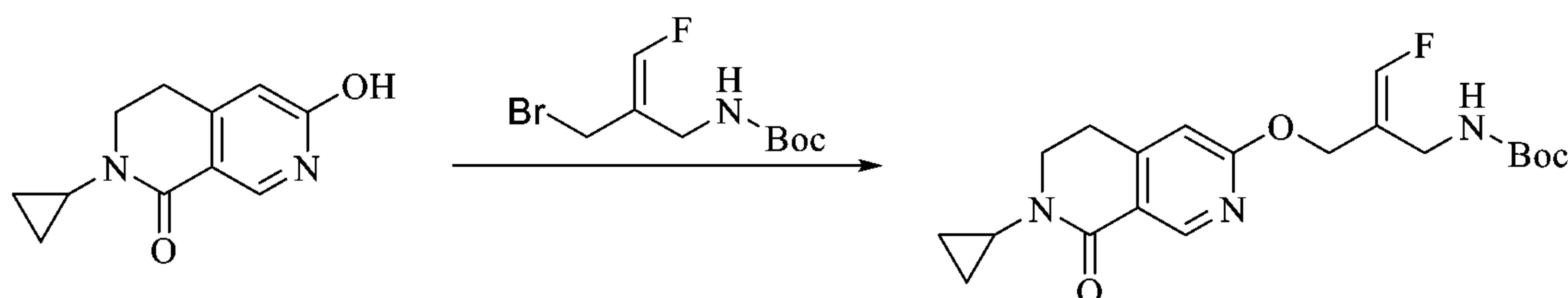
【0187】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.49 (s, 1H), 7.87(s, 3H), 7.32(d, *J*=82.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.91(s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.61(m, 2H), 2.88 (m, 1H), 0.78-0.82 (m, 4H).

【0188】分子式:C₁₄H₁₆FN₃O₂ 分子量: 277.30 LC-MS(Pos, *m/z*)=278.16 [M+H]⁺.

實施例17 (E)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-1(2H)-酮 (化合物22) 的合成

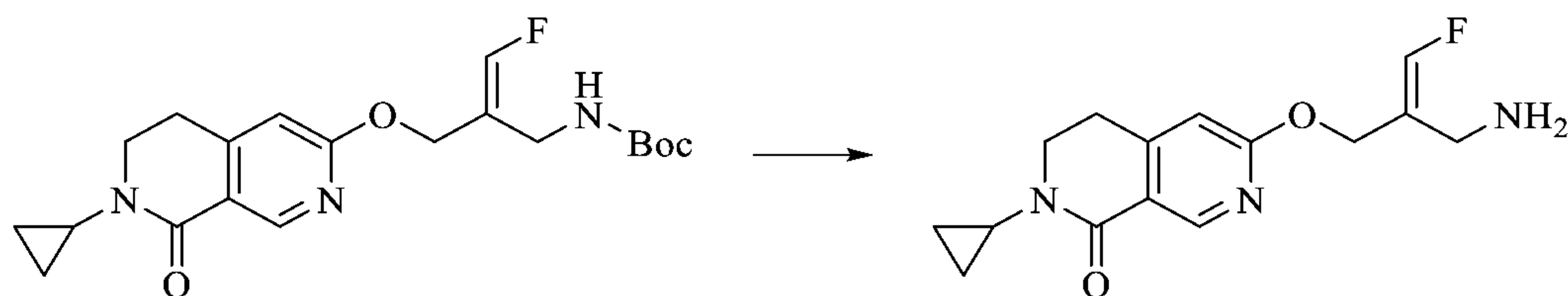


步驟1：(E)-2-(((7-環丙基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0189】 將2-環丙基-6-羥基-3,4-二氫-2,7-萘啶-1(2*H*)-酮(63.5 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq)和(*E*)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(100.0 mg, 0.37 mmol, 1.2 eq)溶解在甲苯中，加入Ag₂CO₃(102.8 mg, 0.37 mmol, 1.2 eq)，80°C攪拌2h。TLC監測顯示反應完全，加入DCM和MeOH的混合溶劑(10:1, 50 mL)，攪拌，抽濾，濾餅用MeOH(10 mL)淋洗，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析純化(PE:EA=1:1)得產品(104.0 mg, 產率: 85.9%)。

步驟2：(*E*)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-1(2*H*)-酮的合成

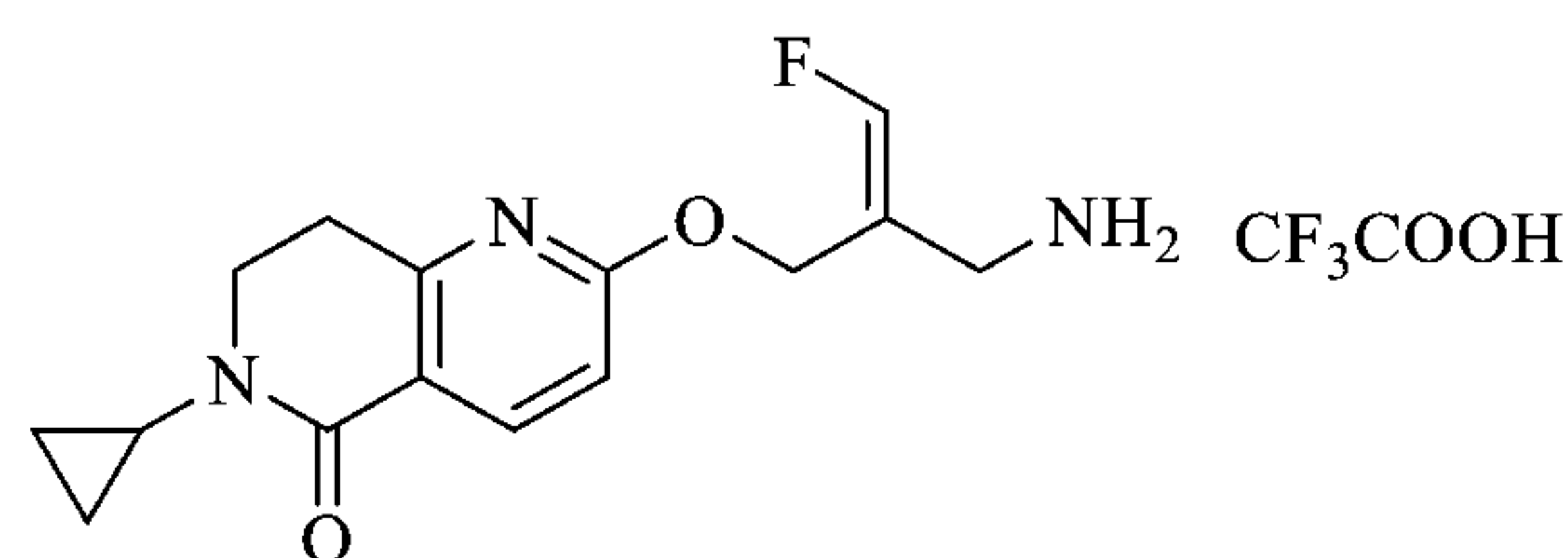


【0190】 將(*E*)-(2-(((7-環丙基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(104.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq)溶解在EtOH中，加入氯化氫乙醇溶液(0.5 mL)，室溫攪拌12h，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(DCM:MeOH=20:1~10:1)得產品(38.6 mg, 產率: 44.3%)。

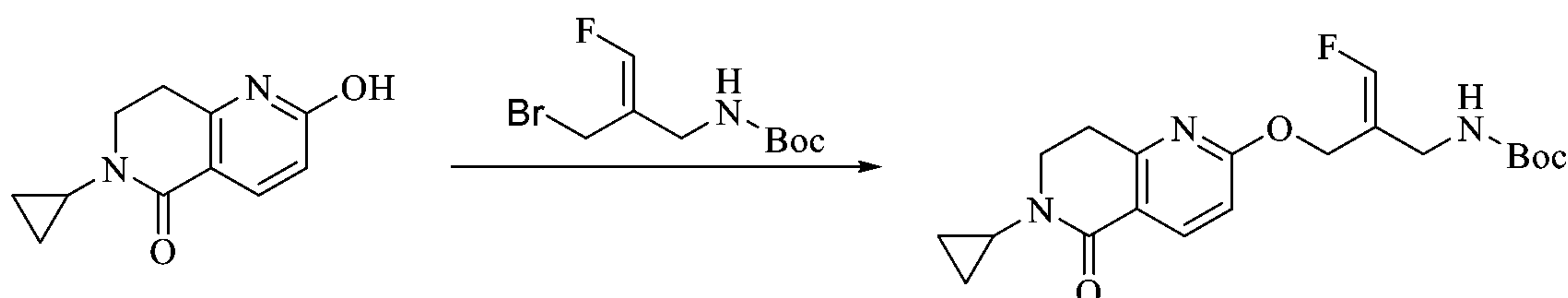
【0191】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.60 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=84 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.04-3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.82 (m, 1H), 0.68-0.78 (m, 4H).

【0192】 分子式:C₁₅H₁₈FN₃O₂ 分子量: 291.33 LC-MS (Pos, *m/z*)=292.25 [M+H]⁺.

實施例18 (*Z*)-2-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-5(6*H*)-酮 (化合物23) 三氟乙酸鹽的合成

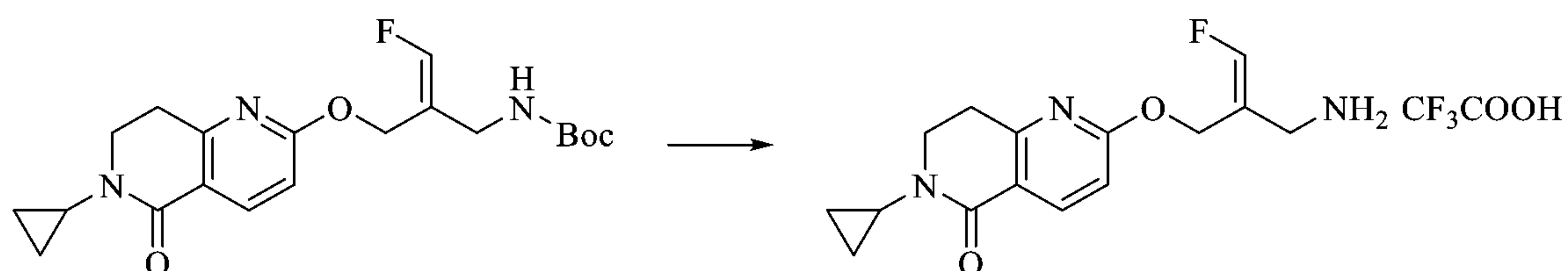


步驟1：(Z)-2-(((6-環丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0193】 將6-環丙基-2-羥基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(2.5 g, 12.2 mmol, 1.0 eq)和(Z)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(4.9 g, 18.4 mmol, 1.5 eq)溶解在甲苯中，加入Ag₂CO₃(6.75 g, 24.5 mmol, 2.0 eq)，80°C攪拌12h。TLC監測顯示反應完全，加入DCM和MeOH的混合溶劑(10:1, 100 mL)，攪拌，抽濾，濾餅用MeOH(20 mL)淋洗。濾液濃縮，粗品通過矽膠柱層析純化(PE:EA=5:1~1:1)得產品(2.0 g, 產率: 41.6%)。

步驟2：(Z)-2-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-5(6*H*)-酮三氟乙酸鹽的合成

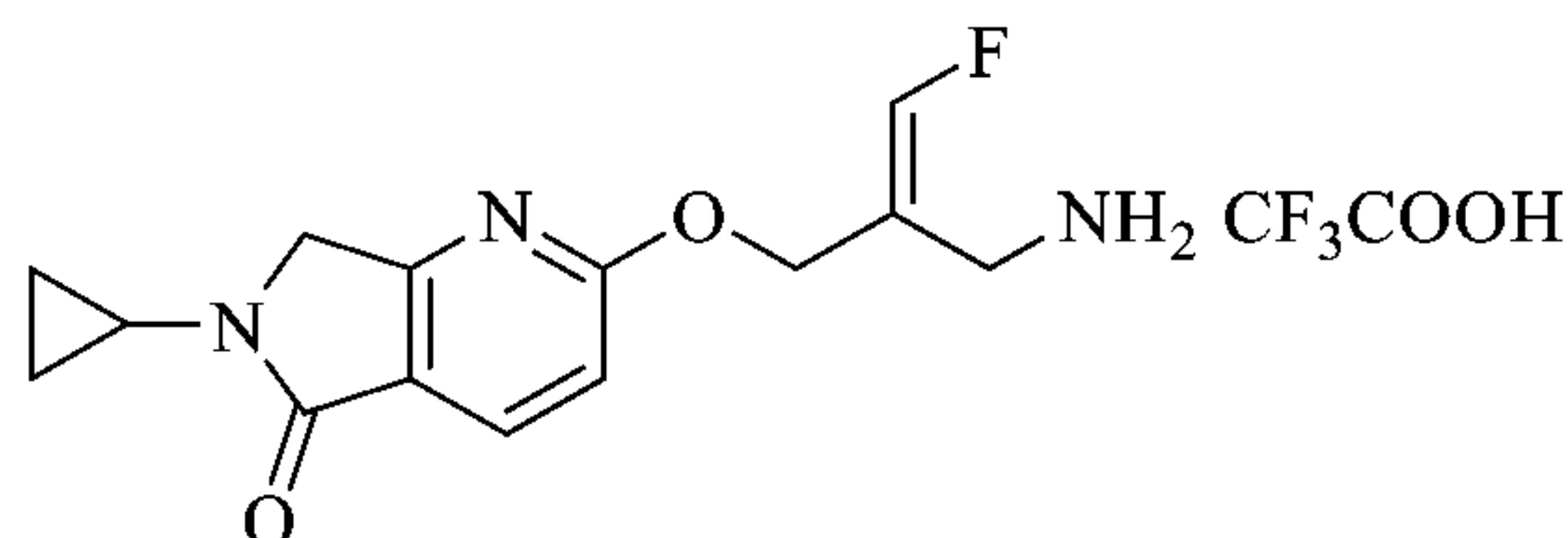


【0194】 將(Z)-2-(((6-環丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(2.0 g, 5.11 mmol, 1.0 eq)溶解在DCM中，加入CF₃COOH(5 mL)，攪拌12h，濃縮，粗品先經矽膠柱層析純化(DCM:MeOH=50:1~10:1)，然後凍乾得產品(1.0 g, 產率: 48.3%)。

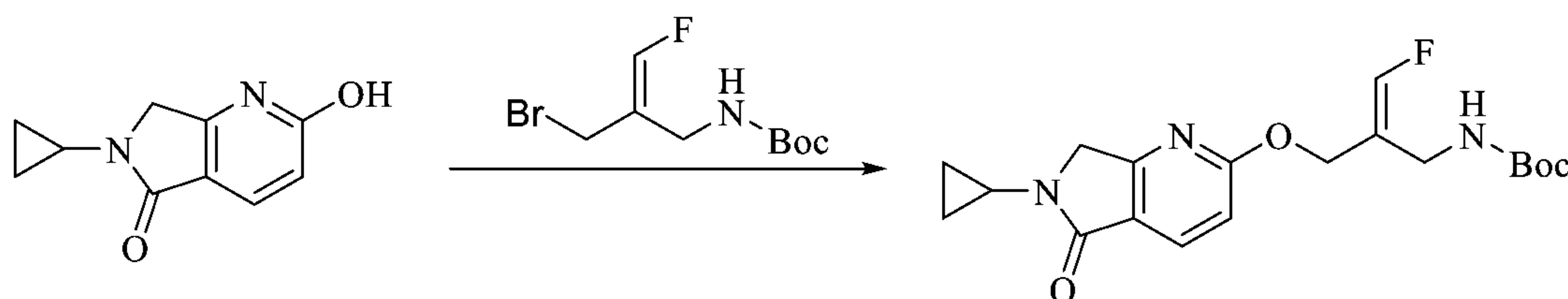
【0195】 ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 8.04-8.12 (m, 4H), 7.20 (d, $J=84$ Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 4.92-4.98 (d, 2H), 3.52-3.57 (m, 4H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 1H), 0.65-0.79 (m, 4H).

【0196】 分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ 分子量: 291.33 LC-MS (Pos, m/z)=292.27 [M+H] $^+$.

實施例19 (E)-2-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-5-酮 (化合物24) 三氟乙酸鹽的合成

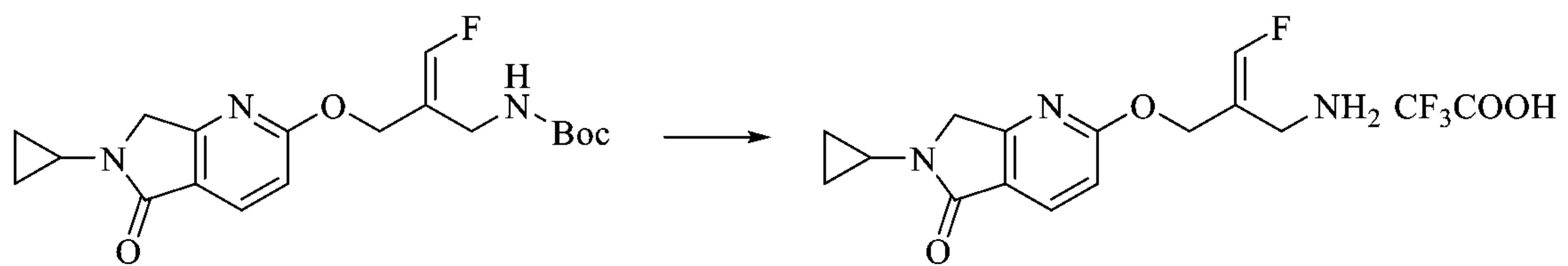


步驟1：(E)-2-(((6-環丙基-5-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0197】 將6-環丙基-2-羥基-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-5-酮(150.0 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq)和(E)-2-((2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(211.4 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq)溶解在甲苯中，加入 Ag_2CO_3 (260.9 mg, 0.95 mmol, 1.2 eq)，80°C攪拌2h。TLC監測顯示反應完全，加入DCM和MeOH的混合溶劑(10:1, 50 mL)，攪拌，抽濾，濾餅用MeOH(10 mL)淋洗，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析純化(PE:EA=1:1)得產品(130 mg, 產率: 43.6%)。

步驟2：(E)-2-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-5-酮三氟乙酸鹽的合成

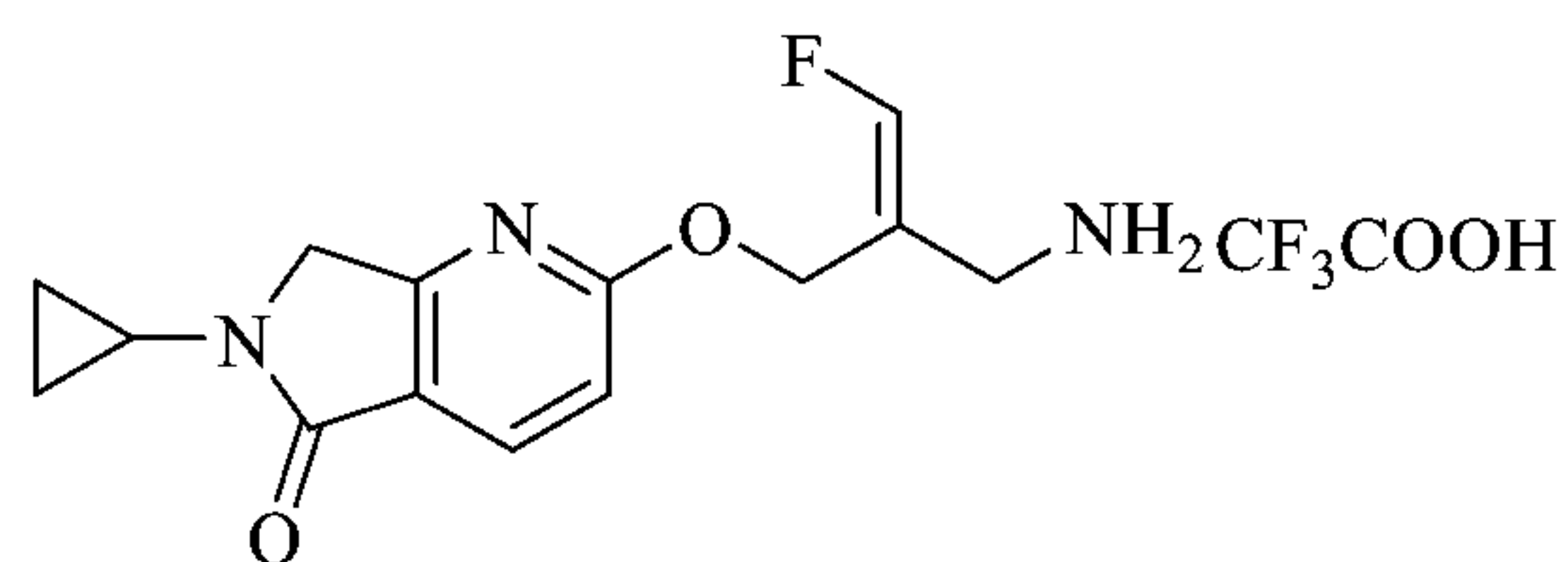


【0198】 將(*E*)-2-(((6-環丙基-5-氧代-6,7-二氫-5*H*-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(130.0 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq)溶解在DCM中，加入CF₃COOH(0.5 mL)，攪拌12h，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得產品(54.4 mg, 產率: 40.4%)。

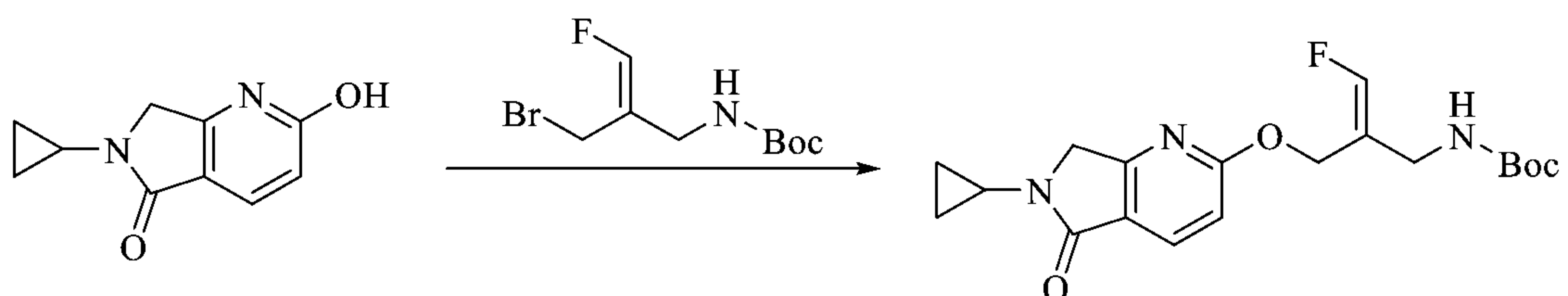
【0199】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.10 (brs, 3H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.34 (d, *J*=84 Hz, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 4.90-4.91 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.89-2.92(m, 1H), 0.83(m, 4H).

【0200】 分子式:C₁₄H₁₆FN₃O₂ 分子量: 277.30 LC-MS (Pos, *m/z*)=278.20 [M+H]⁺.

實施例20 (Z)-2-((2-((胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-6,7-二氫-5*H*-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-5-酮)三氟乙酸鹽的合成



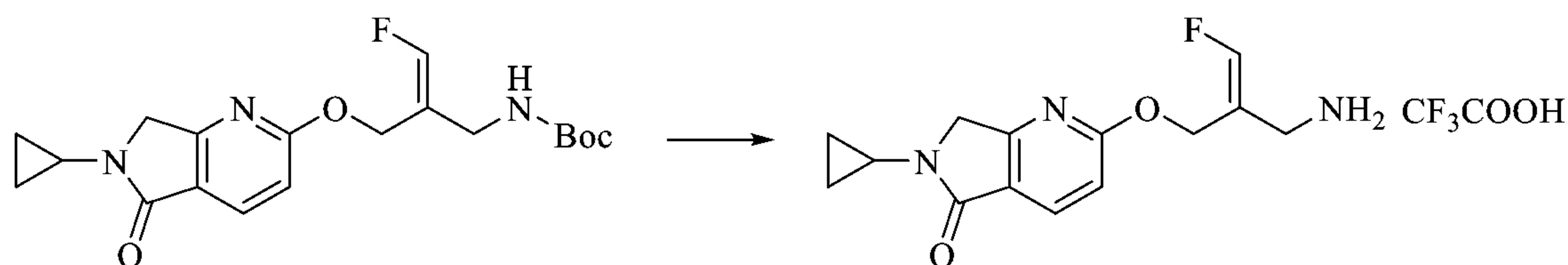
步驟1：(Z)-2-(((6-環丙基-5-氧代-6,7-二氫-5*H*-吡並[3,4-*b*]吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0201】 將6-環丙基-2-羥基-6,7-二氫-5*H*-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-5-酮(177 mg, 0.932 mmol, 1.0 eq)、(Z)-2-((溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯

(300mg, 1.119 mmol, 1.2 eq)溶解在甲苯(4 mL)中，加入碳酸銀(334 mg, 1.21 mmol, 1.3eq)，60°C攪拌2 h，TLC監測顯示反應完全。加入DCM和MeOH的混合溶劑(10:1, 50 mL)，攪拌，抽濾，濾餅用MeOH(10 mL)淋洗。濾液濃縮，粗品通過製備薄層層析純化(PE:EA=1:1)得產品(157 mg, 產率: 44.7%)。

步驟2：(Z)-2-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-5-酮三氟乙酸鹽的合成

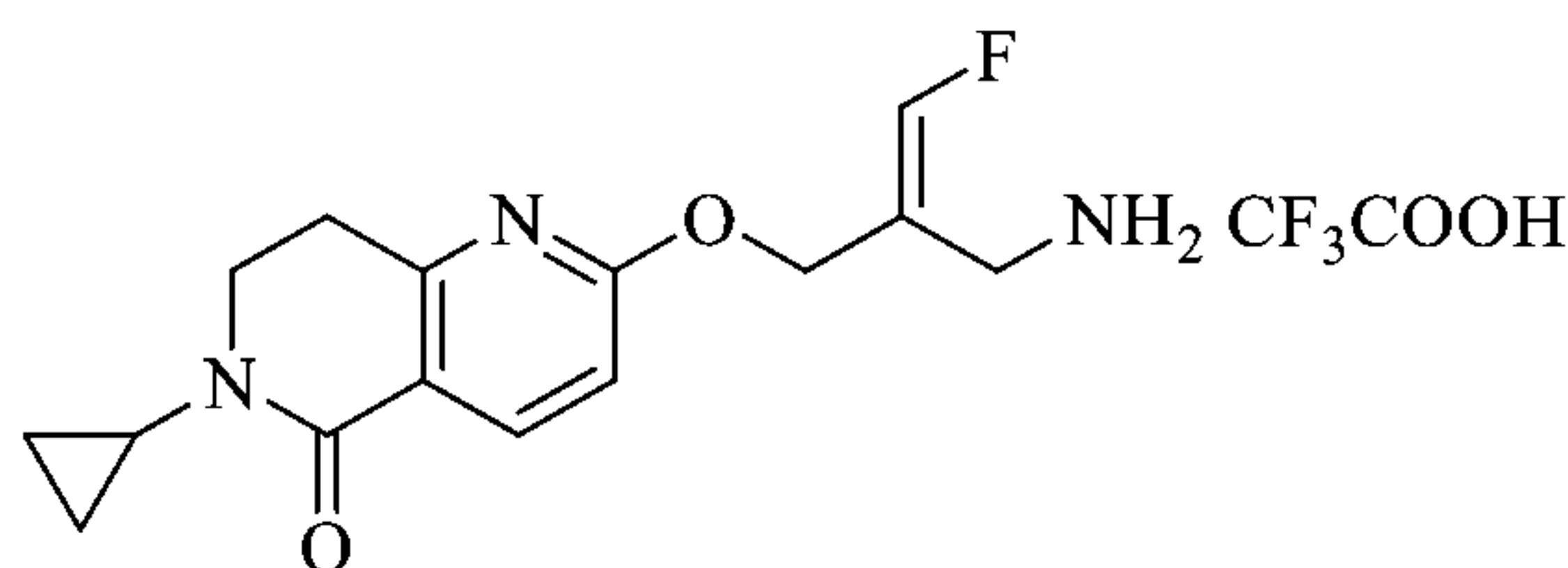


【0202】將中間體(Z)-2-(((6-環丙基-5-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(157 mg, 0.416 mmol, 1.0eq)溶解在DCM(4 mL)中，加入CF₃COOH(0.5 mL)，攪拌12 h，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得產品(90.0 mg, 產率55.3%)。

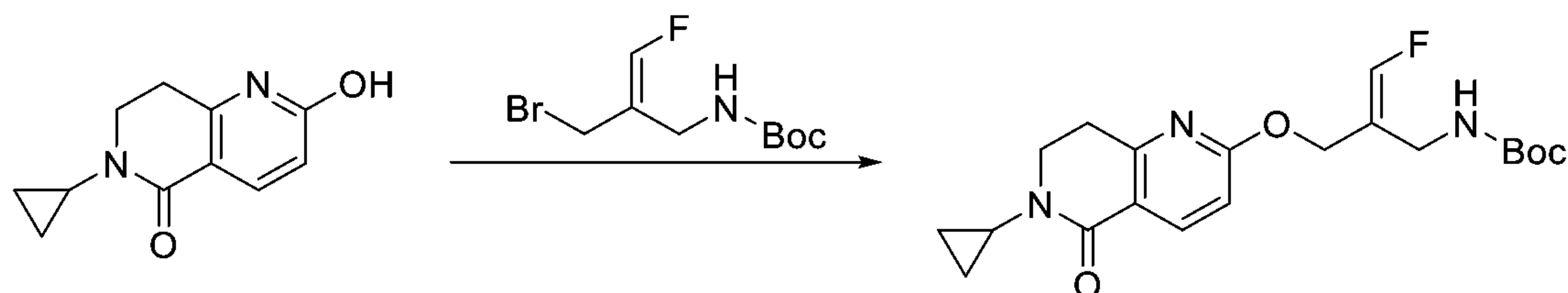
【0203】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.00 (brs, 3H), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J*=82 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.00-5.01 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.89-2.95 (m, 1H), 0.77-0.92 (m, 4H).

【0204】分子式: C₁₄H₁₆FN₃O₂ 分子量: 277.30 LC-MS (Pos, *m/z*)=278.2 [M+H]⁺.

實施例21 (E)-2-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮 (化合物26) 三氟乙酸鹽的合成

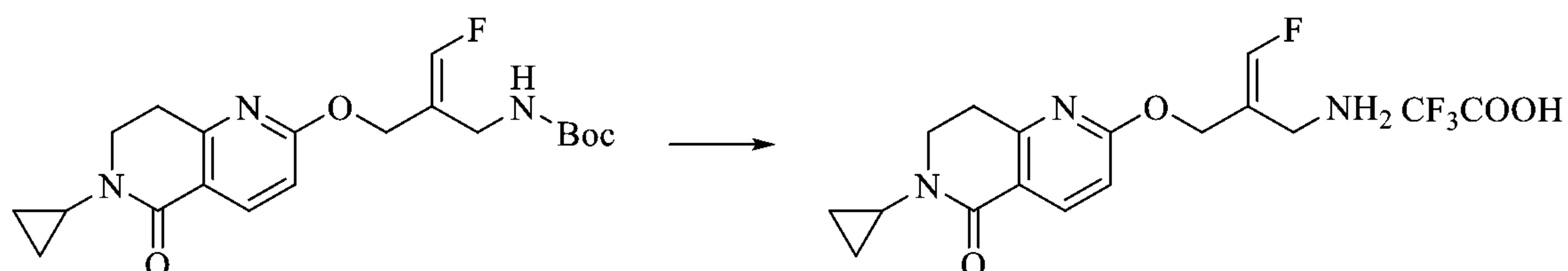


步驟1：(E)-2-(((6-環丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基第三丁基)胺基甲酸酯的合成



【0205】將6-環丙基-2-羥基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮(150 mg, 0.734 mmol, 1.0 eq)和(E)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(197 mg, 0.734 mmol, 1.0 eq)溶解在甲苯(5 mL)中，加入碳酸銀(243 mg, 0.881mmol, 1.2eq)，室溫攪拌過夜。TLC監測顯示反應完全，加水稀釋，DCM萃取，有機相水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(PE:EA=1:1)得產品(220 mg, 產率: 76.6%)。

步驟2：(E)-2-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮三氟乙酸鹽的合成

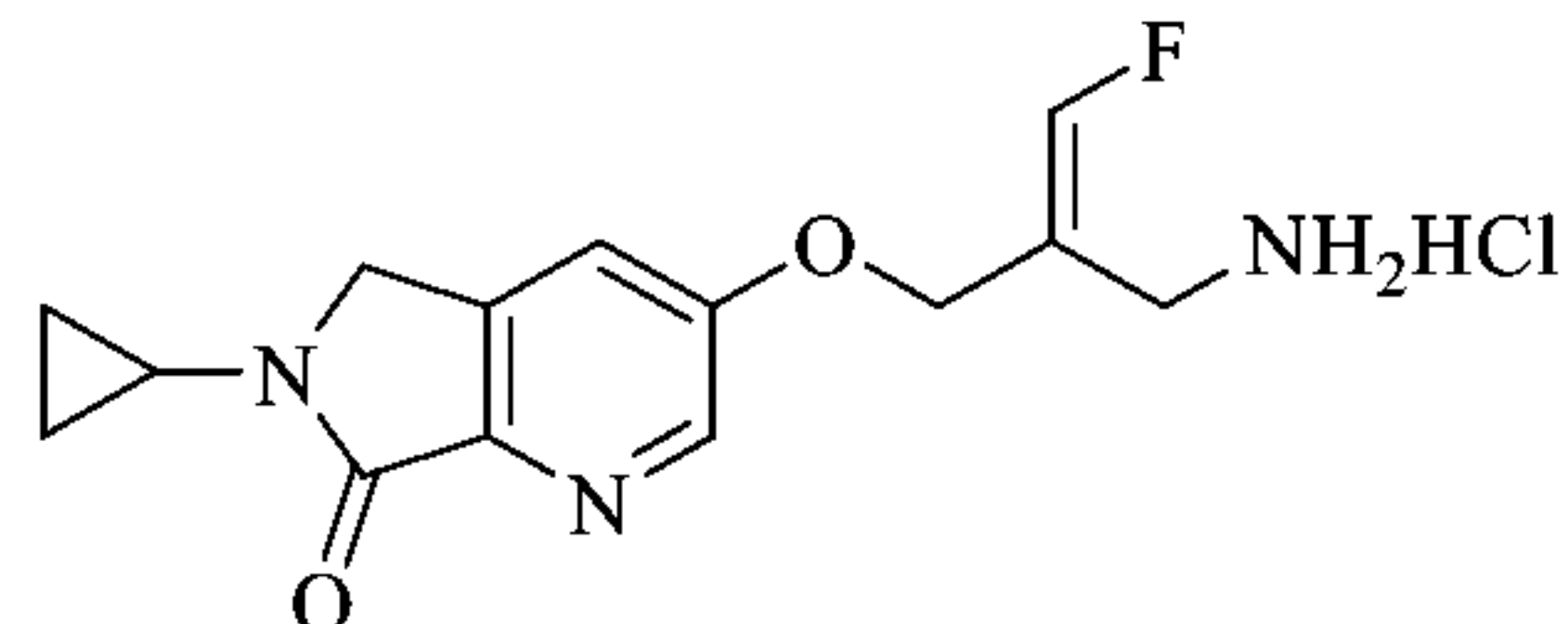


【0206】將中間體(E)-2-(((6-環丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基第三丁基)胺基甲酸酯(220 mg, 0.562mmol, 1.0 eq)溶解在DCM(4 mL)中，加入CF₃COOH(0.5 mL)，攪拌12h，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得到產品(80 mg, 產率: 35.1%)。

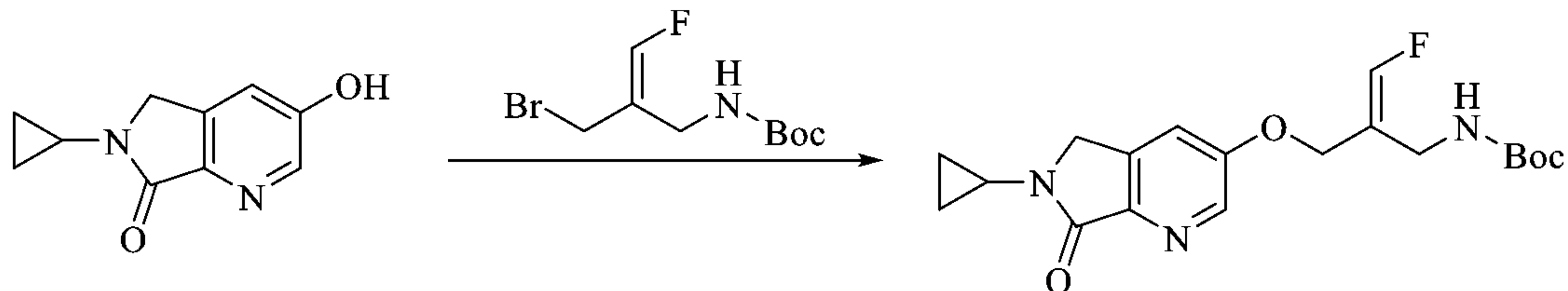
【0207】¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 8.18(brs, 3H), 8.09-8.12(d, 1H), 7.34 (d, *J*=84 Hz, 1H), 7.03(m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.52-3.55(t, 2H), 2.96-2.99(t, 2H), 2.77-2.83(m, 1H), 0.76-0.79(m, 2H), 0.66-0.69(m, 2H).

【0208】 分子式: $C_{15}H_{18}FN_3O_2$ 分子量: 291.33LC-MS (Pos,
 m/z)=292.2[M+H]⁺.

實施例22 (E)-3-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-5,6-二氫-7H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-7-酮 (化合物27) 鹽酸鹽的合成

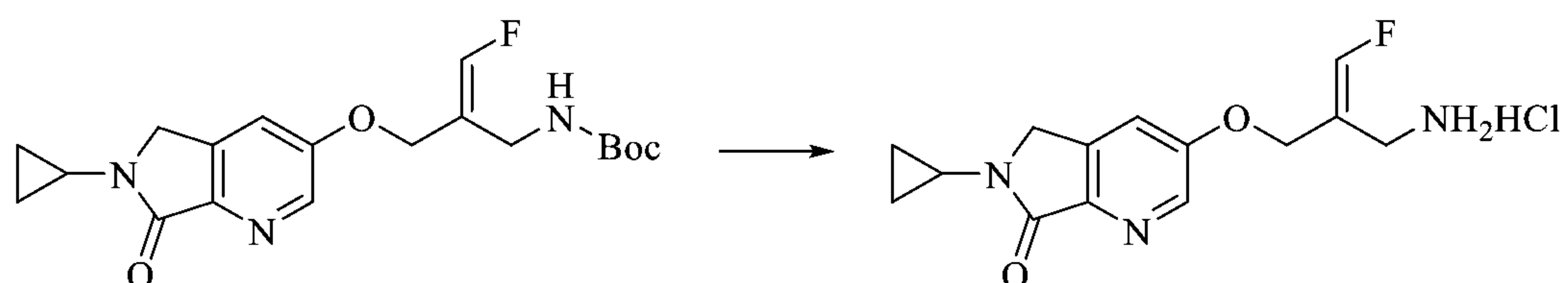


步驟1：(E)-2-(((6-環丙基-7-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0209】 將6-環丙基-3-羥基-5,6-二氫-7H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-7-酮(140 mg, 0.736 mmol, 1.0 eq)和(E)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(197mg, 0.736 mmol, 1.0 eq)溶解在DMF(3 mL)中，加入碳酸鉀(153 mg, 1.104 mmol, 1.5 eq)，室溫攪過夜。TLC監測顯示反應完全，加水稀釋，DCM萃取，有機相水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(PE:EA=1:1)得產品(213 mg, 產率: 76.3%)。

步驟2：(E)-3-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-5,6-二氫-7H-吡咯駢[3,4-b]吡啶-7-酮鹽酸鹽的合成

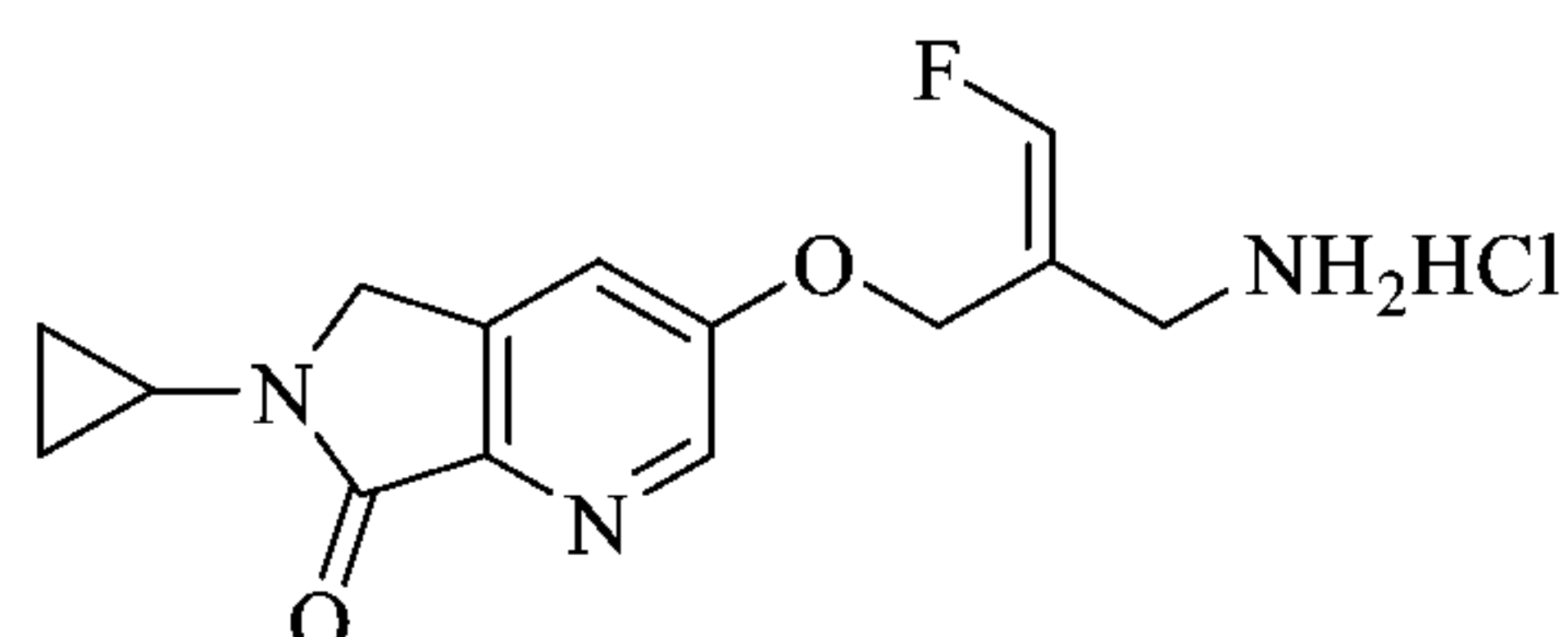


【0210】將中間體(*E*)-(2-(((6-環丙基-7-氧代-6,7-二氫-5*H*-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(213 mg, 0.564 mmol, 1.0 eq)溶解在乙醇(4 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(1.0 mL)，攪拌3 h，有固體析出，抽濾，少量乙醇洗滌，乾燥得產品(90 mg, 產率: 50.8%)。

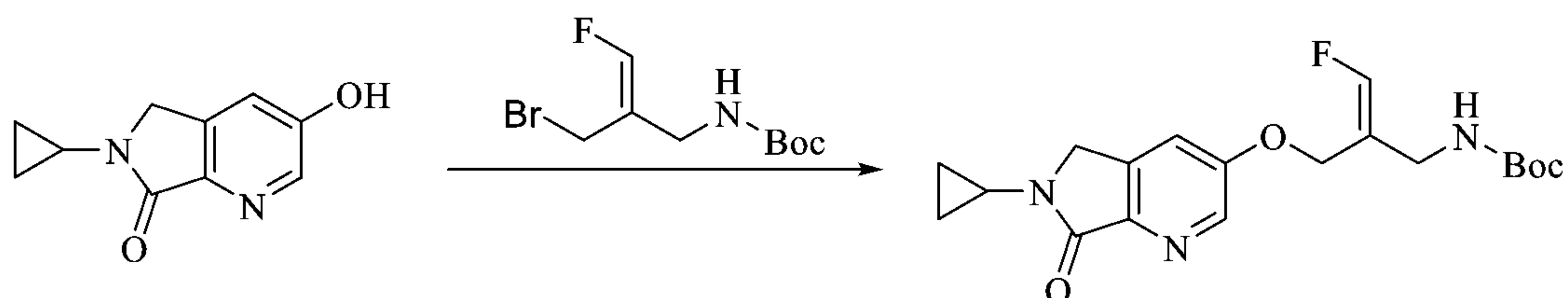
【0211】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.39-8.42 (m, 4H), 7.66-7.67 (d, 1H), 7.36 (d, *J*=84 Hz, 1H), 4.80-4.81 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.60-3.61 (d, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 0.77-0.87 (m, 4H).

【0212】分子式: C₁₄H₁₆FN₃O₂ 分子量: 277.3 LC-MS (Pos, *m/z*)=278.2 [M+H]⁺.

實施例23 (*Z*)-3-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-5,6-二氫-7*H*-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-7-酮 (化合物28) 鹽酸鹽的合成



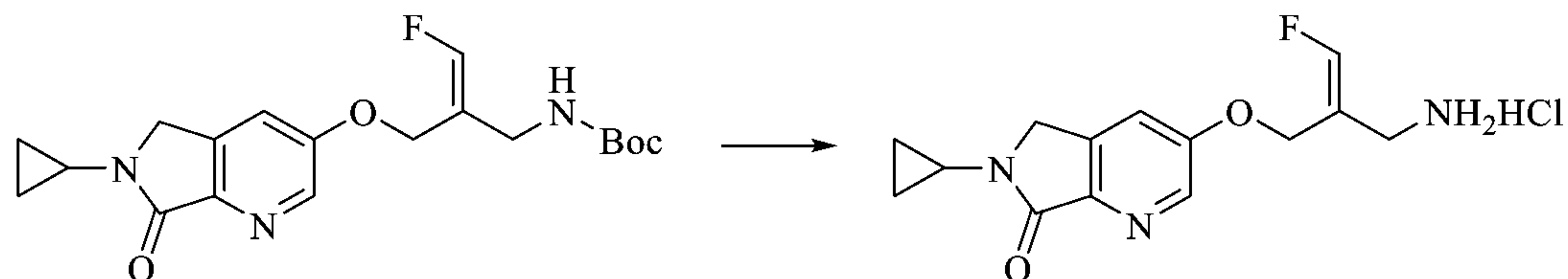
步驟1：(*Z*)-(2-(((6-環丙基-7-氧代-6,7-二氫-5*H*-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0213】將6-環丙基-3-羥基-5,6-二氫-7*H*-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-7-酮(140.0 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq)和(*Z*)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(197.0 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq)溶解在DMF中，加入K₂CO₃ (153.0 mg, 1.11 mmol, 1.5 eq)，室溫攪拌12h。TLC監測顯示反應完全，加水(10 mL)和EA(10 mL)，攪

拌，分液，水相用EA(10mL)萃取一次，合併有機相，用水洗三次，乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析(PE:EA=1:1)純化得產品(200 mg, 產率: 71.6%)。

步驟2：(Z)-3-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-5,6-二氫-7H-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-7-酮鹽酸鹽的合成

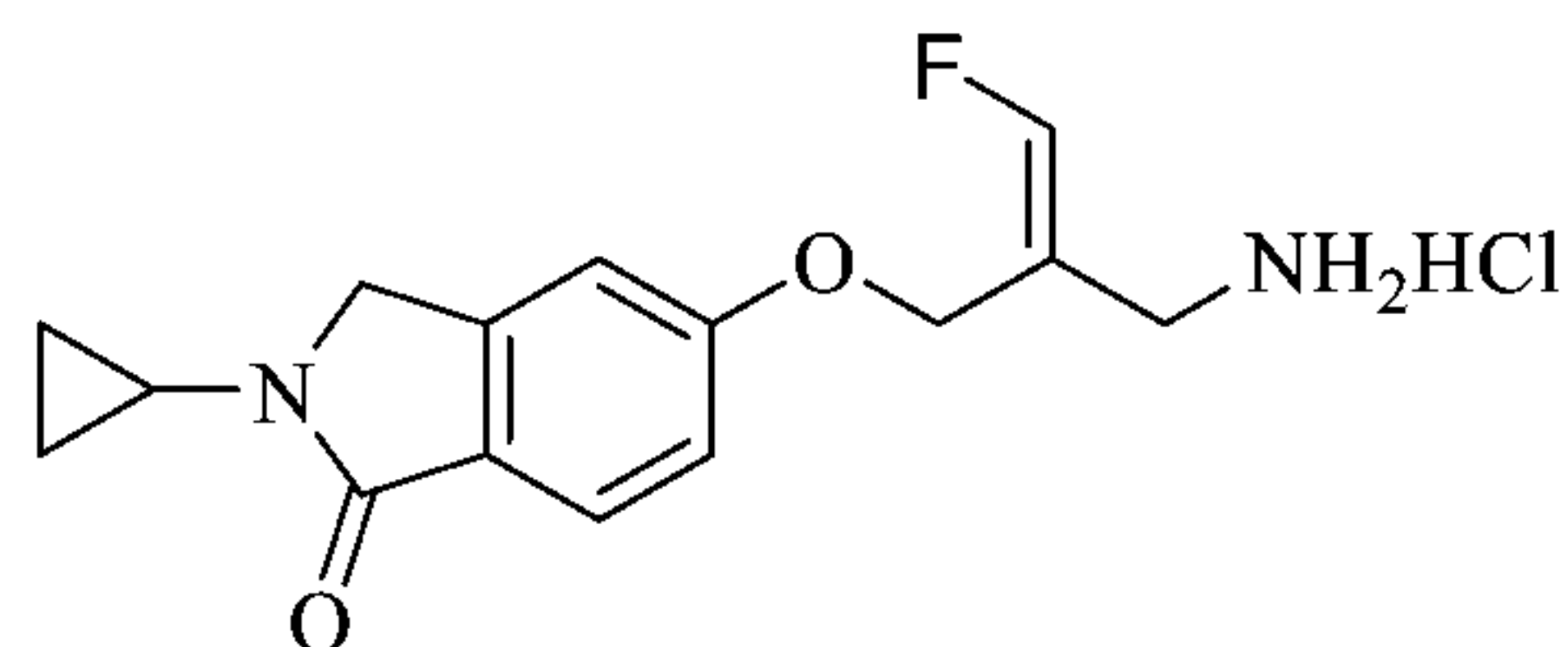


【0214】將(Z)-2-(((6-環丙基-7-氧代-6,7-二氫-5H-吡咯駢[3,4-*b*]吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(200.0 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq)溶解在EtOH中，加入氯化氫的乙醇溶液(2 mL)，室溫攪拌12h，有固體析出，抽濾得產品(50.3 mg, 產率: 30.2%)。

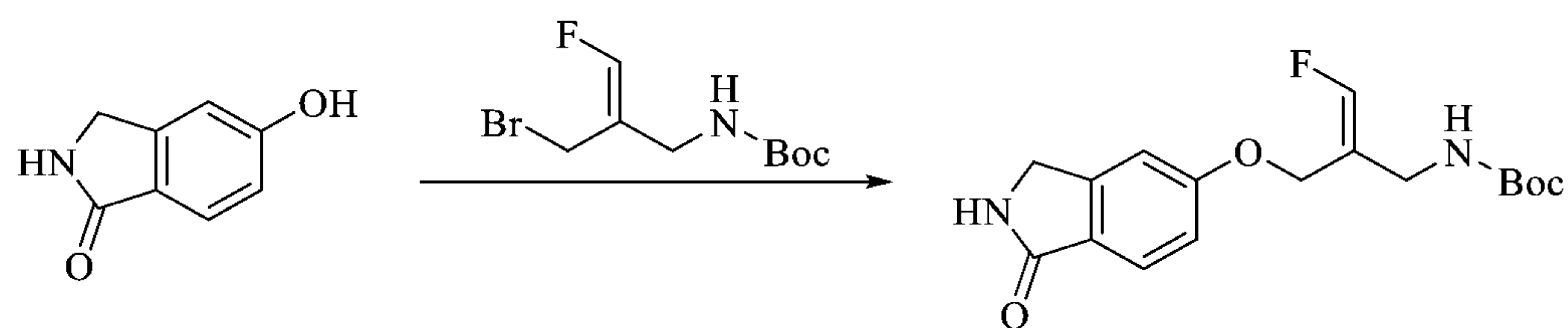
【0215】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 3H), 7.65-7.66 (d, 1H), 7.26 (d, *J*=84 Hz, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 1H), 0.79-0.84 (m, 4H).

【0216】分子式:C₁₄H₁₆FN₃O₂ 分子量: 277.30 LC-MS(Pos, *m/z*)=278.22 [M+H]⁺.

實施例24 (Z)-5-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基異吲哚啉-1-酮 (化合物29) 鹽酸鹽的合成

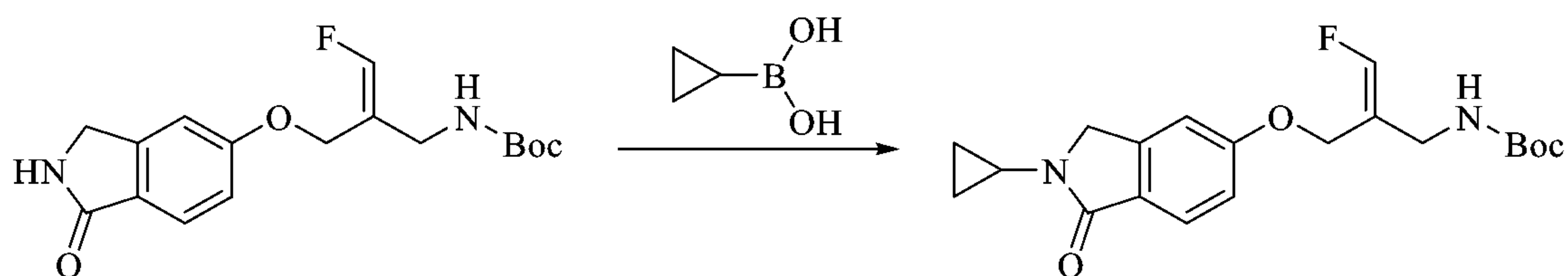


步驟1：(Z)-3-氟-2-(((1-氧代異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



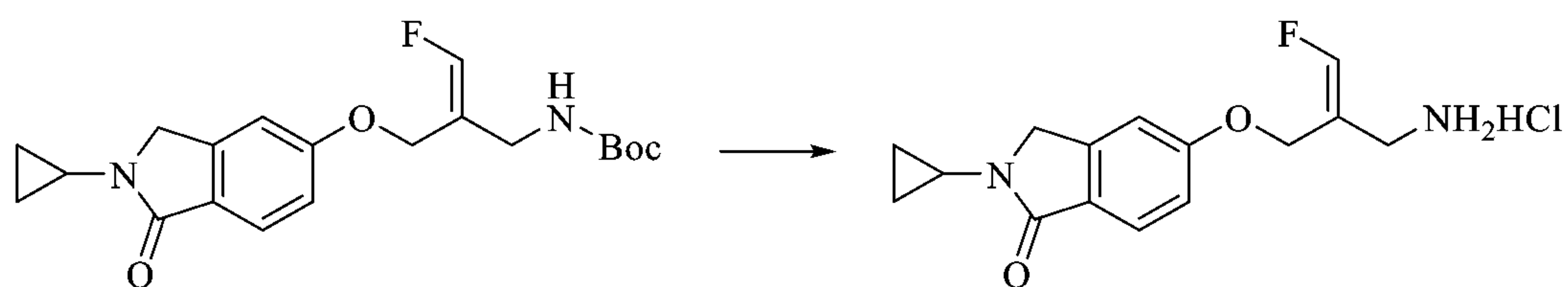
【0217】 將5-羥基異吲哚啉-1-酮(130 mg, 0.872mmol, 1.0 eq)和(Z)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(234 mg, 0.873mmol, 1.0 eq)溶解在DMF(3 mL)中，加入碳酸鉀(181mg, 1.310mmol, 1.5eq)，室溫攪拌反應過夜。TLC監測顯示反應完全，加入水，EA萃取，有機相用水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析分離(PE:EA=1:1)得到產品(407 mg粗品，直接投下步反應)。

步驟2：(Z)-2-(((2-環丙基-1-氧代異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基胺基甲酸第三丁酯的合成



【0218】 將中間體(Z)-(3-氟-2-(((1-氧代異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(407 mg粗品)溶於THF(10 mL)，加入環丙基硼酸(72 mg, 0.84mmol)、三乙胺(329 mg, 3.25mmol)、吡啶(412 mg, 5.21 mmol)和醋酸銅(236 mg, 1.18 mmol)，70°C反應5天，期間補加環丙基硼酸(72 mg×3)。反應液冷卻，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，攪拌，EA萃取，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析分離(PE:EA=1:1)得到產品(181 mg, 2步產率: 55.2%)。

步驟3：(Z)-5-((2-((胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基異吲哚啉-1-酮)鹽酸鹽的合成

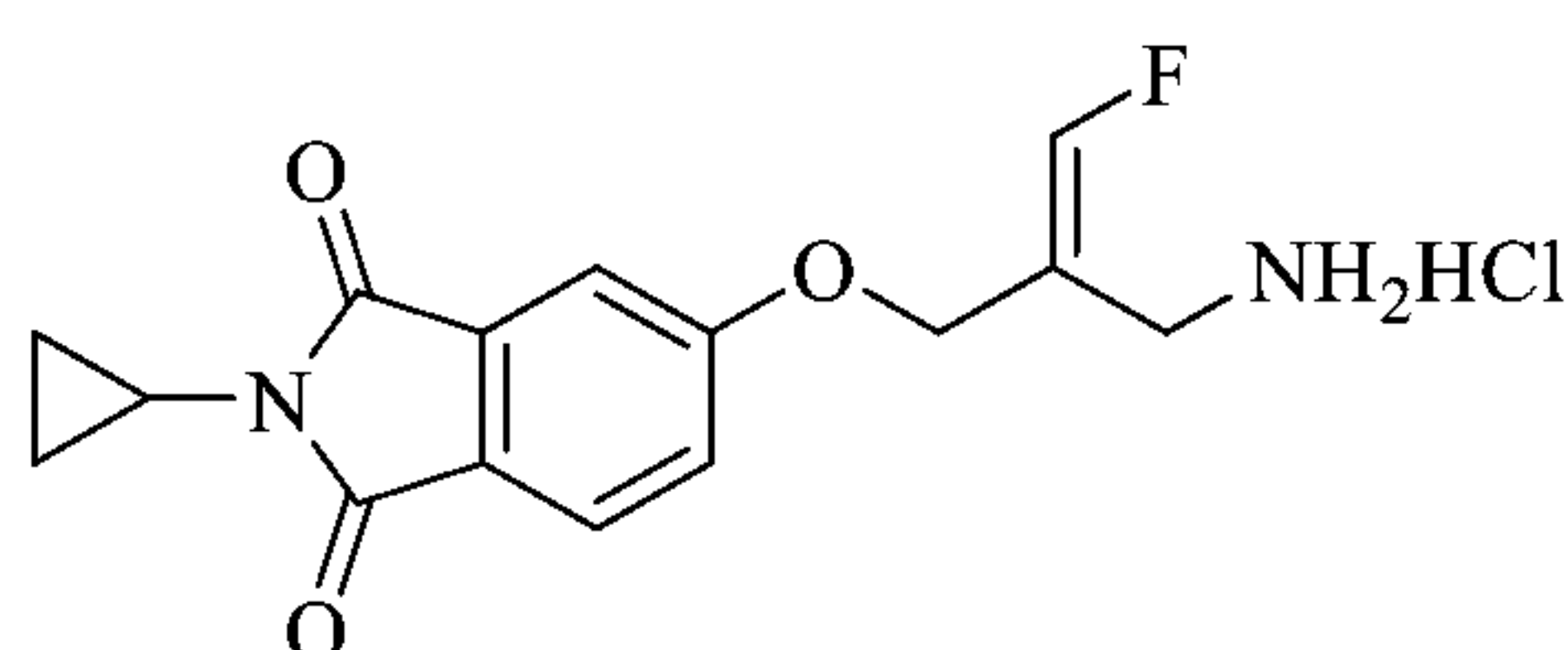


【0219】將中間體(Z)-2-(((2-環丙基-1-氧代異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基胺基甲酸第三丁酯(300 mg, 0.797mmol, 1.0 eq)溶解在DCM(4 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(0.5 mL)，攪拌12h，有固體析出，加入少量MTBE，抽濾，濾餅乾燥得到產品(160 mg, 產率: 64.2%)。

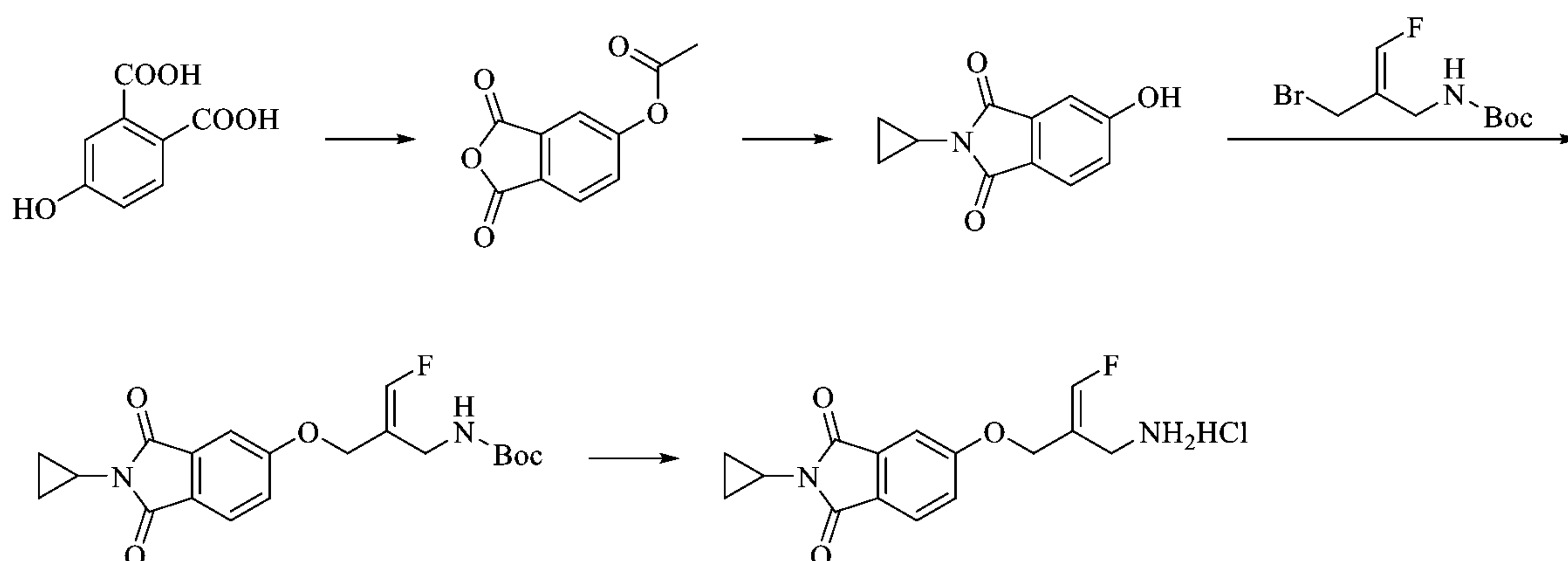
【0220】¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm):8.48(brs,3H), 7.55-7.57(d,*J*=8.4 Hz, 1H),7.26(d,*J*=82 Hz,1H), 7.16(s,1H), 7.06-7.09(m,1H),4.33(s,2H),3.52(s,2H), 2.87-2.89 (m, 1H), 1.01-1.11(m,2H),0.79-0.81(m, 4H).

【0221】分子式:C₁₅H₁₇FN₂O₂ 分子量: 276.31 LC-MS(Pos, *m/z*)=277.2 [M+H]⁺.

實施例25 (E)-5-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基異吲哚啉-1,3-二酮（化合物30）鹽酸鹽的合成

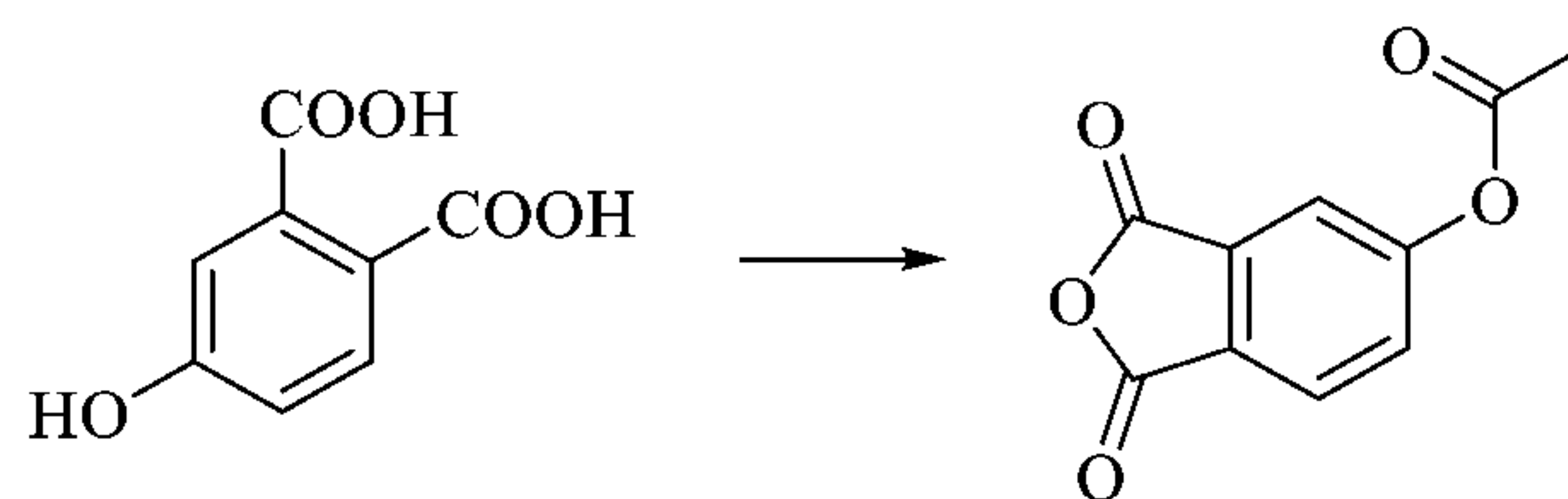


流程圖：



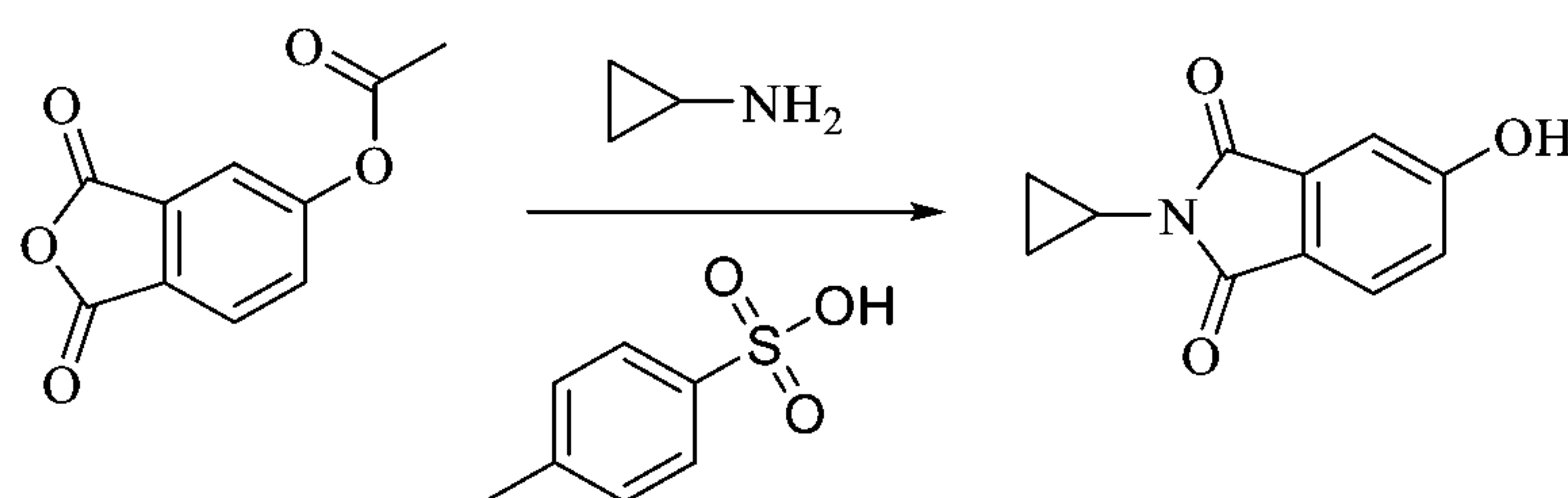
第73頁，共 91 頁(發明說明書)

步驟1：1,3-二氧代-1,3-二氫異苯駢呋喃-5-基乙酸酯的合成



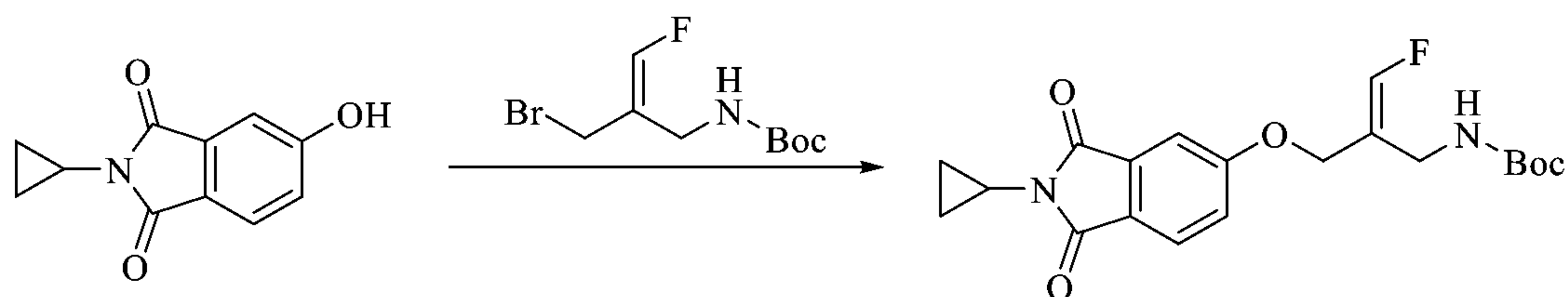
【0222】 將4-羥基鄰苯二甲酸(5 g, 27.5 mmol, 1.0 eq)和乙酸酐(23 mL)混合，氮氣保護下迴流過夜，減壓濃縮除去乙酸酐，得到固體，PE洗滌，抽濾得到淺棕色固體狀產品(4.8 g, 產率: 84.8%)，不經純化直接用於下一步反應。

步驟2：2-環丙基-5-羥基異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0223】 將1,3-二氧代-1,3-二氫異苯駢呋喃-5-基乙酸酯(1000 mg, 4.850 mmol, 1.0 eq)加入甲苯(15 mL)中，滴加環丙胺(831 mg, 14.55 mmol, 3.0 eq)，加入對甲苯磺酸一水合物(46 mg, 0.243mmol, 0.05 eq)，60°C反應1小時，迴流反應3小時。反應完畢，減壓濃縮，加入水和EA，攪拌，分液，水相用EA萃取兩次，合併有機相，水洗兩次，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮至剩餘少量液體，抽濾，濾餅用EA洗滌，乾燥得到產品(563 mg, 產率: 57.1%)。

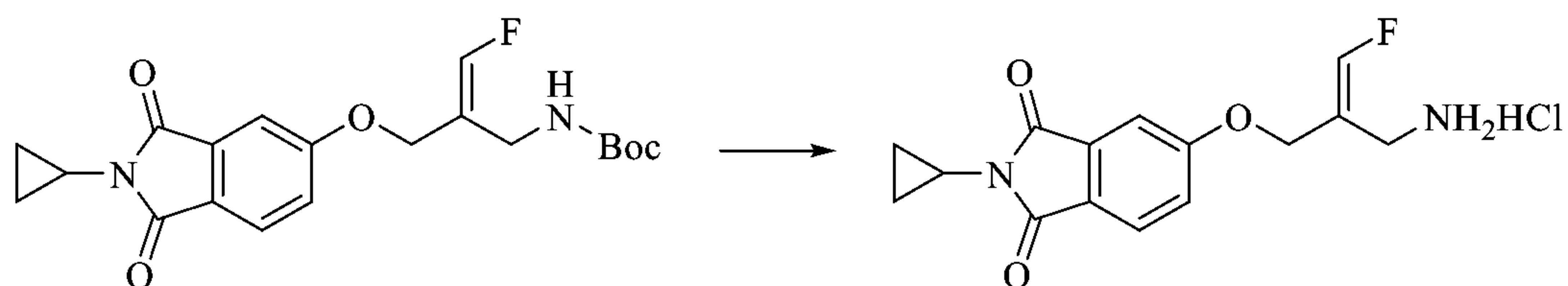
步驟3：(E)-2-(((2-環丙基-1,3-二氧代異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基胺基甲酸第三丁酯的合成



【0224】 將原料2-環丙基-5-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(150 mg, 0.738mmol, 1.0 eq)和(E)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(198 mg, 0.738mmol,

1.0 eq)溶解在DMF(4 mL)中，加入碳酸鉀(153mg, 1.107mmol, 1.5eq)，室溫攪拌反應過夜。TLC監測顯示反應完全，加入水，EA萃取，有機相用水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析分離(PE:EA=1:1)得到產品(249 mg, 產率: 86.5%)。

步驟4：(E)-5-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基異吡啶啉-1,3-二酮鹽酸鹽的合成

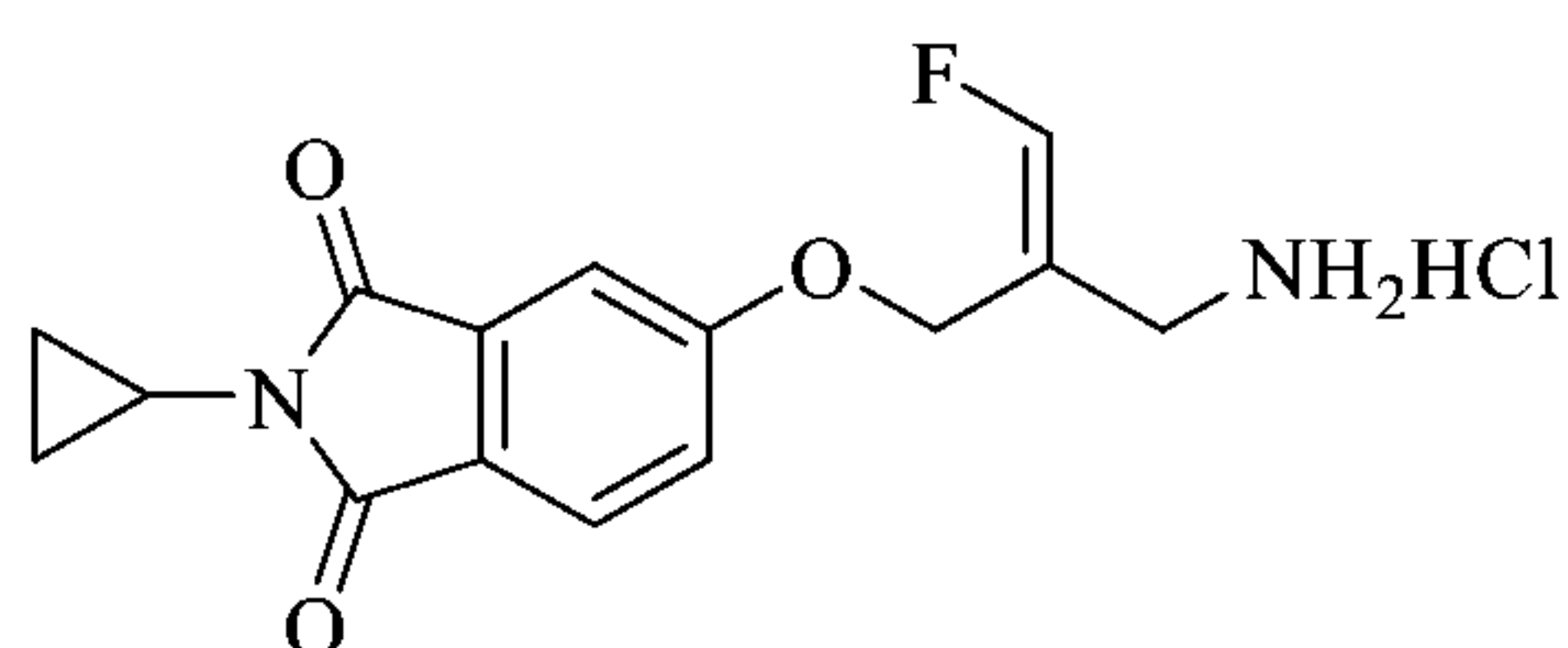


【0225】將中間體(E)-5-((2-((2-環丙基-1,3-二氧代異吡啶啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基胺基甲酸第三丁酯(249 mg, 0.638 mmol, 1.0eq)溶解在乙醇(4 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(2 mL)，攪拌12h，有固體析出，抽濾，濾餅用MTBE洗滌，乾燥得到白色固體狀產品(133 mg, 產率: 63.9%)。

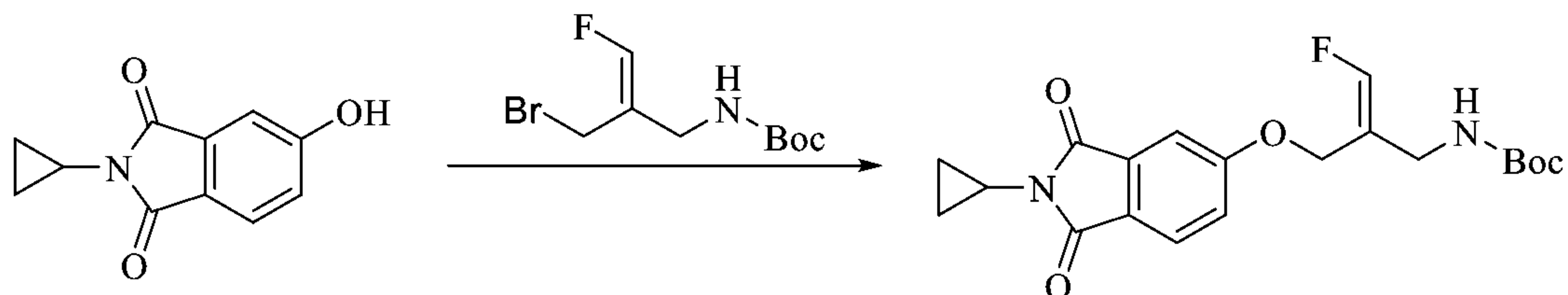
【0226】¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm):8.38(brs,3H), 7.77-7.79(d,*J*=8.2 Hz, 1H),7.42(s,1H),7.35(d,*J*=82 Hz,1H), 7.35-7.38(m,1H),4.83-4.84(d,2H),3.61(s,2H), 2.62-2.67(m, 1H), 0.85-0.91(m, 4H).

【0227】分子式: C₁₅H₁₅FN₂O₃ 分子量: 290.29 LC-MS(Pos, *m/z*)=291.1[M+H]⁺.

實施例26 (Z)-5-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基異吡啶啉-1,3-二酮(化合物31)鹽酸鹽的合成

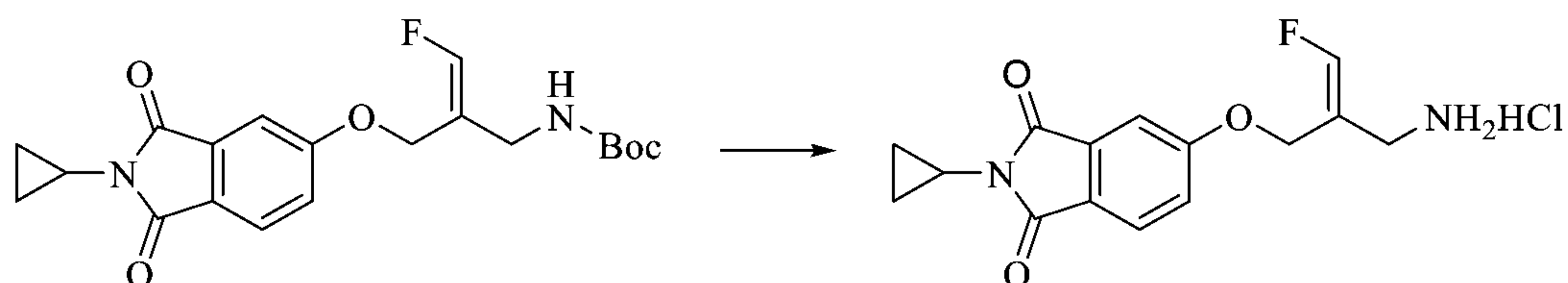


步驟1：(Z)-2-(((2-環丙基-1,3-二氧代異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0228】 將2-環丙基-5-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(150.0 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq)和(Z)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(238.6 mg, 0.89 mmol, 1.2 eq)溶解在DMF中，加入K₂CO₃ (153.4 mg, 1.11 mmol, 1.5 eq)，室溫攪拌6h，TLC監測顯示反應完全。加水(10 mL)和EA(10 mL)，攪拌，分液，水相用EA(10mL)萃取，合併有機相，用水洗三次，有機相乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析(PE:EA=1:1)純化得產品(206 mg, 產率: 71.3%)。

步驟2：(Z)-5-(((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基異吲哚啉-1,3-二酮鹽酸鹽的合成

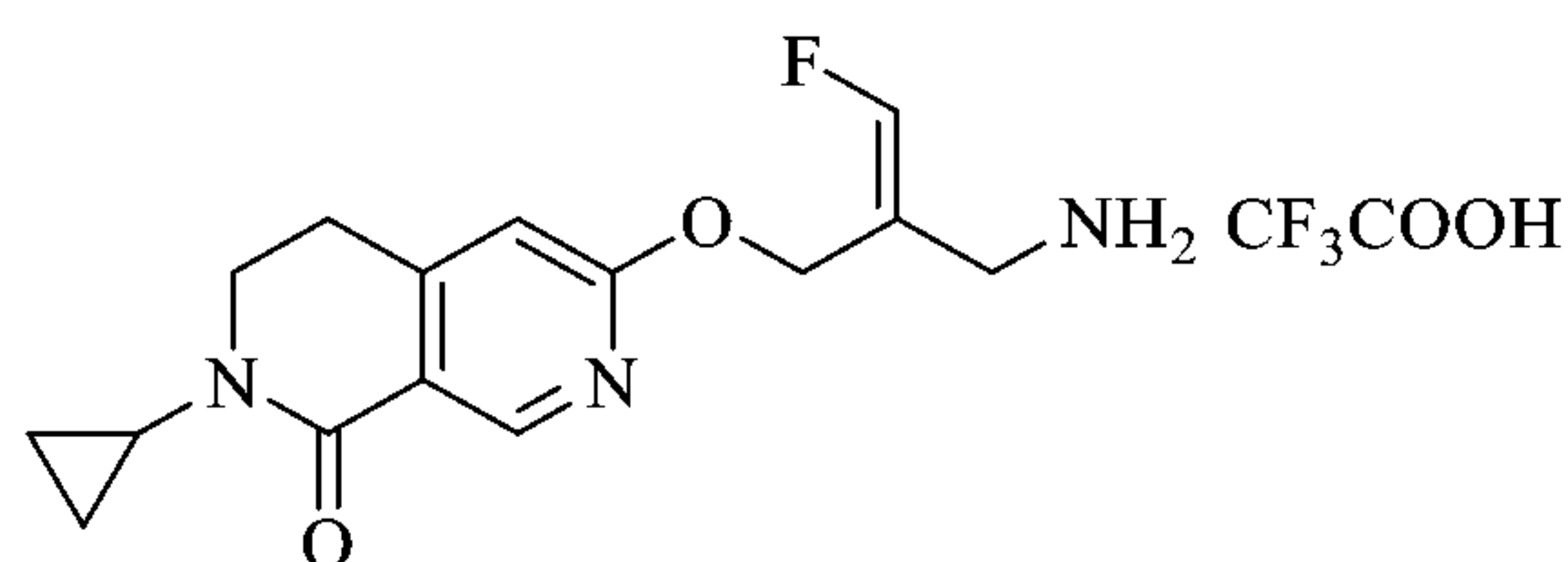


【0229】 將(Z)-2-(((2-環丙基-1,3-二氧代異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(206 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq)溶解在EtOH中，加入氯化氫的乙醇溶液(2 mL)，室溫攪拌4h，有固體析出，抽濾得產品(81.73 mg, 產率: 47.2%)。

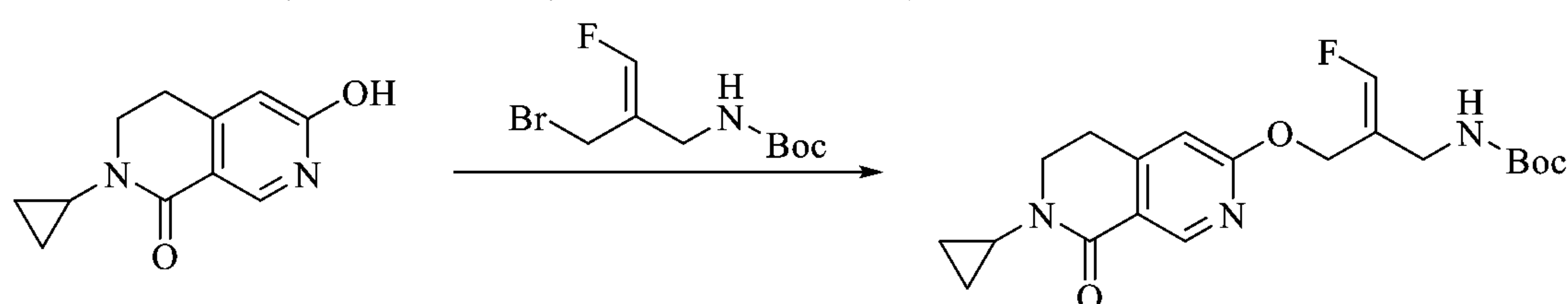
【0230】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.23 (s, 3H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=84 Hz, 1H), 4.92 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.60-2.67 (m, 1H), 0.84-0.94 (m, 4H).

【0231】 分子式:C₁₅H₁₅FN₂O₃ 分子量: 290.29 LC-MS (Pos, *m/z*)=291.11 [M+H]⁺.

實施例27 (Z)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (化合物32) 三氟乙酸鹽的合成

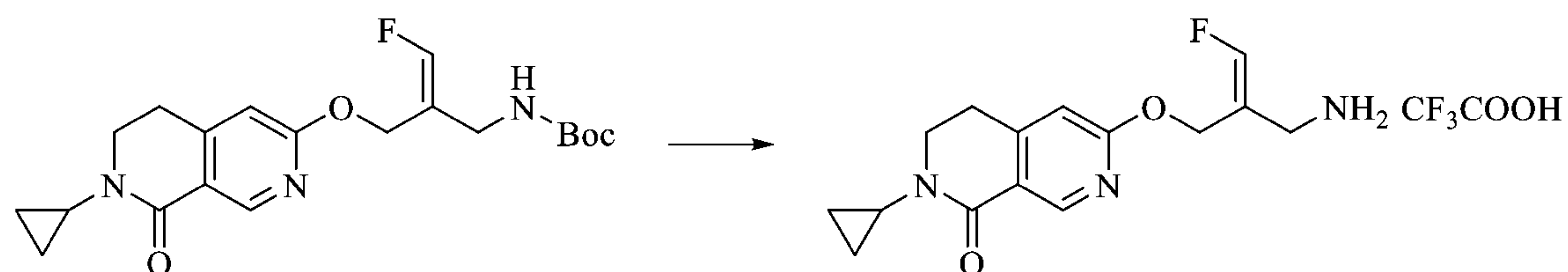


步驟1：(Z)-2-(((7-環丙基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁基酯的合成



【0232】 將2-環丙基-6-羥基-3,4-二氫-2,7-萘啶-1(2H)-酮(200 mg, 0.979 mmol, 1.0 eq)和(Z)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(315 mg, 1.175 mmol, 1.2 eq)溶解在甲苯(4 mL)中，加入碳酸銀(351 mg, 1.273 mmol, 1.3eq)，60°C攪拌2h，TLC監測顯示反應完全。加入DCM和MeOH的混合溶劑(10:1, 50 mL)，攪拌，抽濾，濾餅用MeOH(10 mL)洗滌。濾液濃縮，粗品通過製備薄層層析純化(PE:EA=1:1)得產品(110 mg, 產率: 28.7%)。

步驟2：(Z)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫-2,7-萘啶-1(2H)-酮三氟乙酸鹽的合成



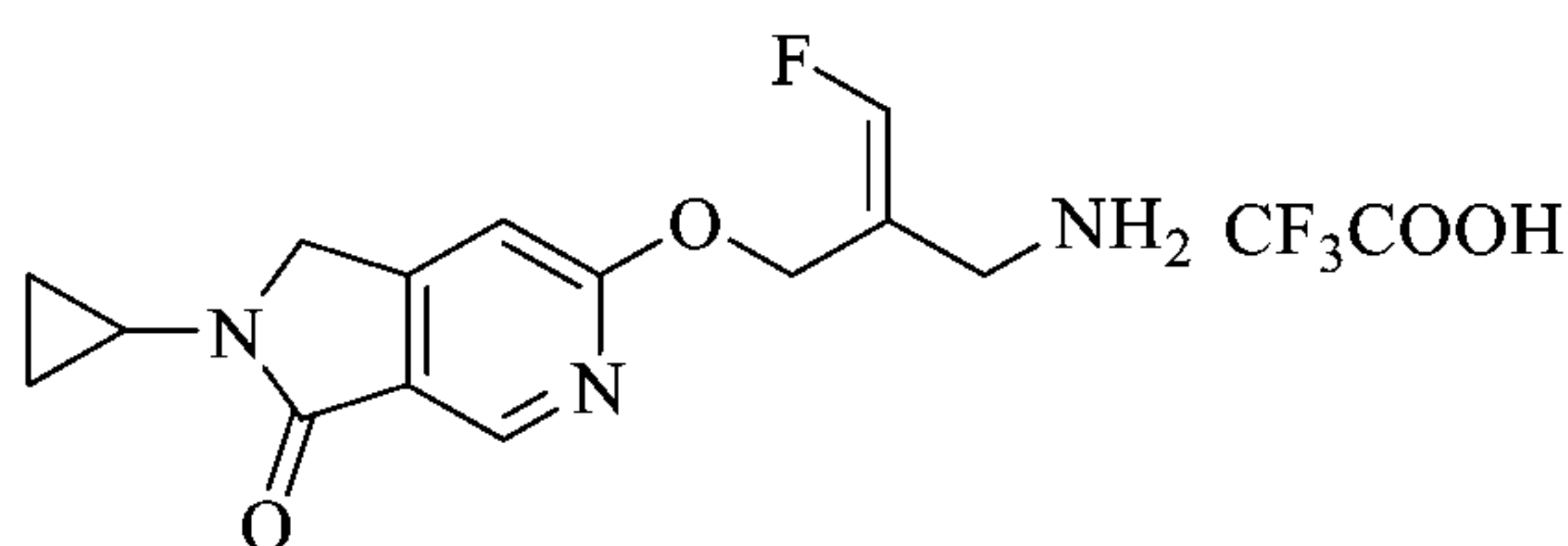
【0233】 將中間體(Z)-2-(((7-環丙基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁基酯(110 mg, 0.281 mmol, 1.0eq)溶解

在DCM(4 mL)中，加入CF₃COOH(0.5 mL)，攪拌12h，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得產品(83.5 mg, 產率: 73.3%)。

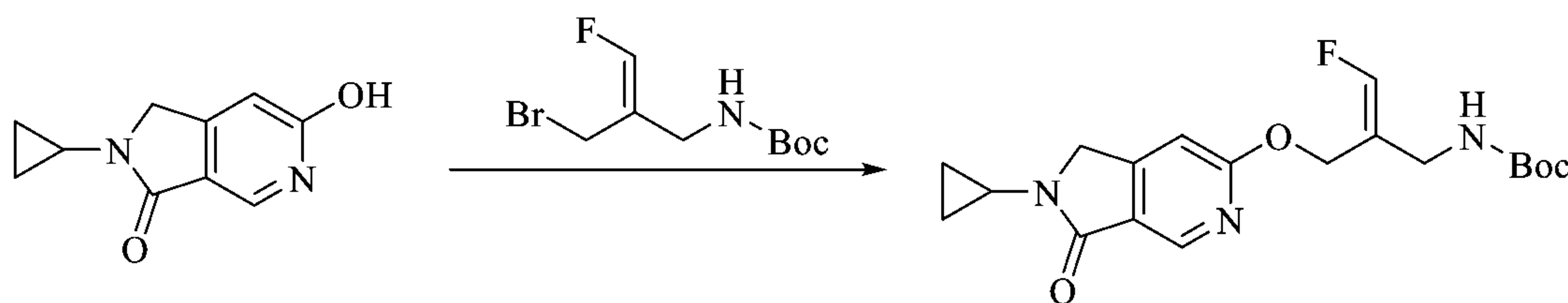
【0234】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.61 (s, 1H), 7.96 (brs, 3H), 7.09-7.29 (d, *J*=82 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.98-4.99 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45-3.54 (t, 2H), 2.91-2.94 (t, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 0.70-0.86 (m, 4H).

【0235】 分子式: C₁₅H₁₈FN₃O₂ 分子量: 291.33 LC-MS (Pos, *m/z*)=292.2 [M+H]⁺.

實施例28 (Z)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮 (化合物33) 三氟乙酸鹽的合成

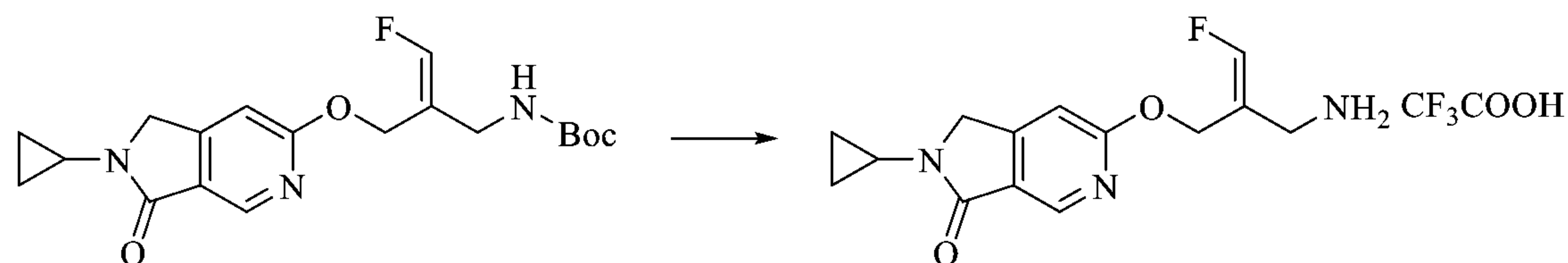


步驟1：(Z)-2-(((2-環丙基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0236】 將中間體2-環丙基-6-羥基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮 (500.0 mg, 2.63 mmol, 1.0 eq)和(Z)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯 (705.2 mg, 2.63 mmol, 1.0 eq)溶解在甲苯中，加入Ag₂CO₃(1.089 g, 3.95 mmol, 1.5 eq)，60°C攪拌4h，TLC監測顯示反應完全，加入DCM和MeOH的混合溶劑(10:1, 50 mL)，攪拌，抽濾，濾餅用MeOH(10 mL)淋洗，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=5:1~1:1)得產品(500 mg, 產率50.4%)。

步驟2：(Z)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮三氟乙酸鹽的合成

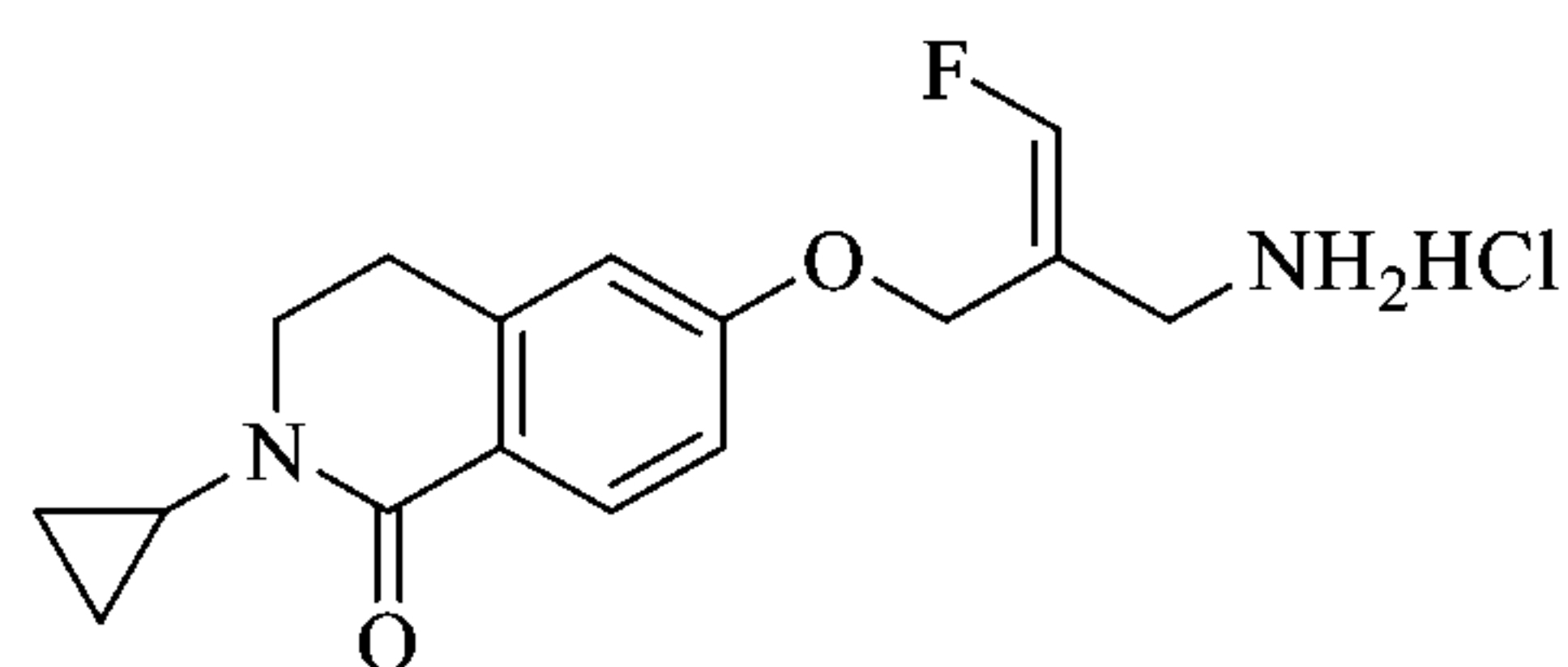


【0237】將中間體(Z)-2-(((2-環丙基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq)溶解在DCM中，加入CF₃COOH(5 mL)，攪拌12h，濃縮，粗品先經矽膠柱層析純化(DCM:MeOH=50:1~10:1)，然後凍乾得產品(350 mg, 產率67.8%)。

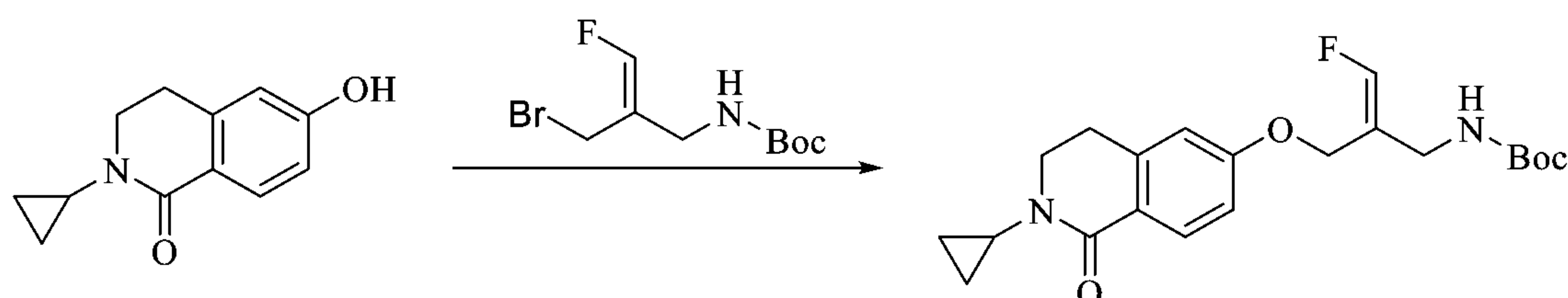
【0238】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 3H), 7.21 (d, *J*=84 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.86-2.91 (m, 1H), 0.78-0.83(m, 4H).

【0239】分子式:C₁₄H₁₆FN₃O₂ 分子量: 277.30 LC-MS (Pos, *m/z*)=278.19 [M+H]⁺.

實施例29 (Z)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮 (化合物34) 鹽酸鹽的合成

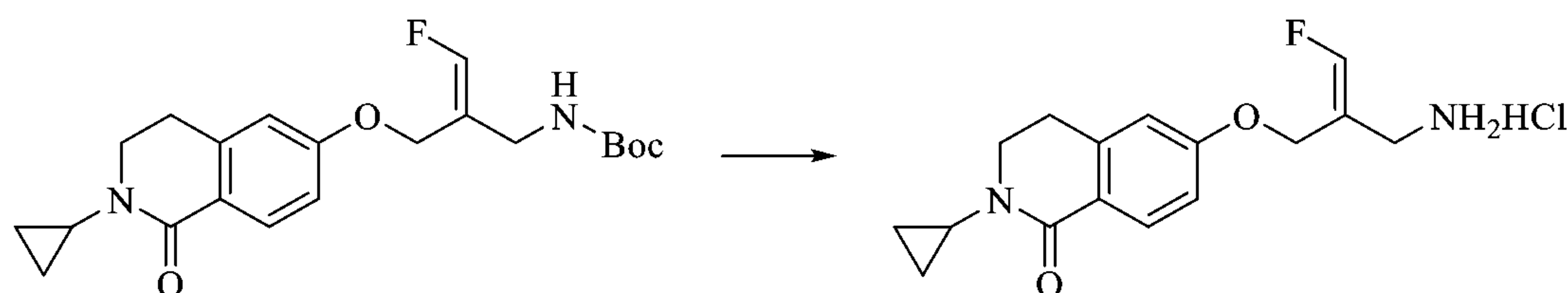


步驟1：(Z)-2-(((2-環丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0240】 將2-環丙基-6-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮(200.0 mg, 0.98 mmol, 1.0 eq)和(*Z*)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(316.7 mg, 1.18 mmol, 1.2 eq)溶解在DMF中，加入K₂CO₃ (204.0 mg, 1.48 mmol, 1.5 eq)，室溫攪拌6h，TLC監測顯示反應完全。加水(10 mL)和EA(10 mL)，攪拌，分液，水相用EA(10mL)萃取，合併有機相，用水洗三次，有機相乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析(PE:EA=1:1)純化得產品(350 mg, 產率: 91.1%)。

步驟2：(*Z*)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮鹽酸鹽的合成

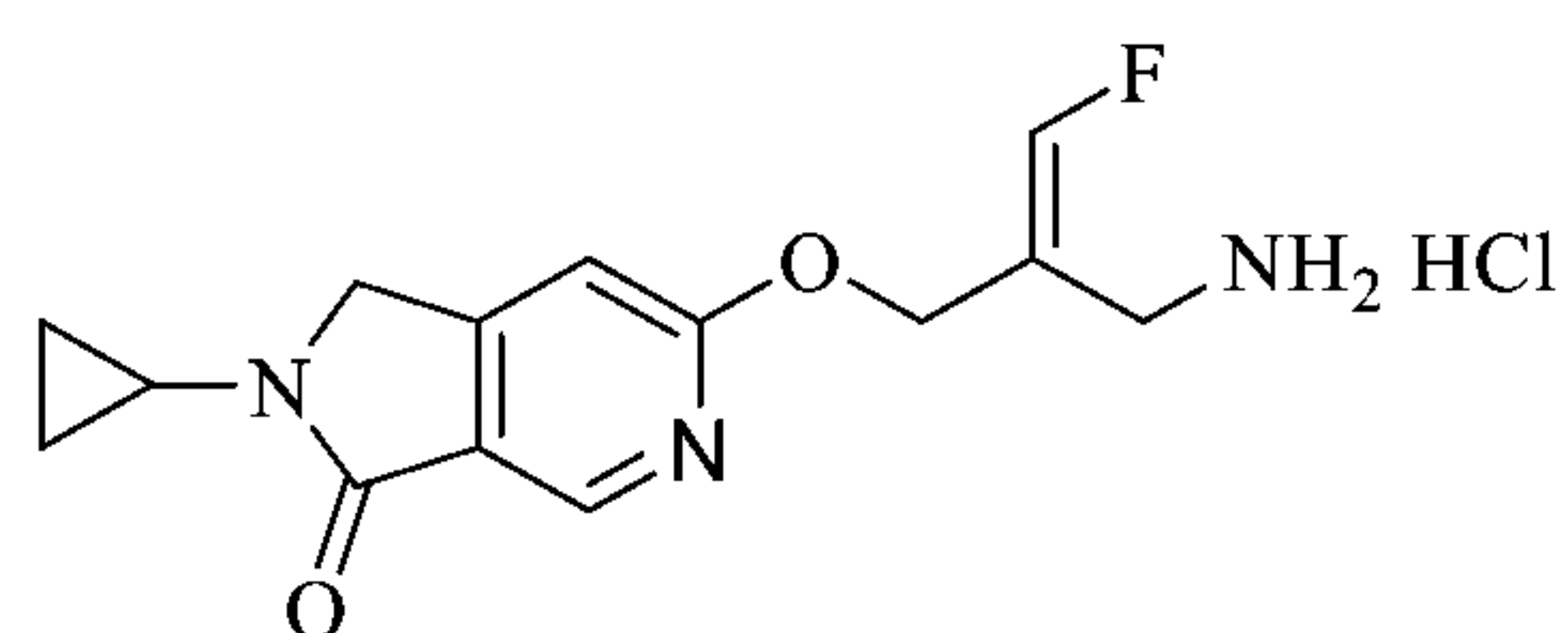


【0241】 將中間體(*Z*)-(2-(((2-環丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(350 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq)溶解在EtOH中，加入氯化氫的乙醇溶液(2 mL)中，室溫攪拌4h，濃縮，加DCM(3 mL)和MTBE(5 mL)，濃縮，有固體析出，抽濾得產品(206 mg, 產率: 70.8%)。

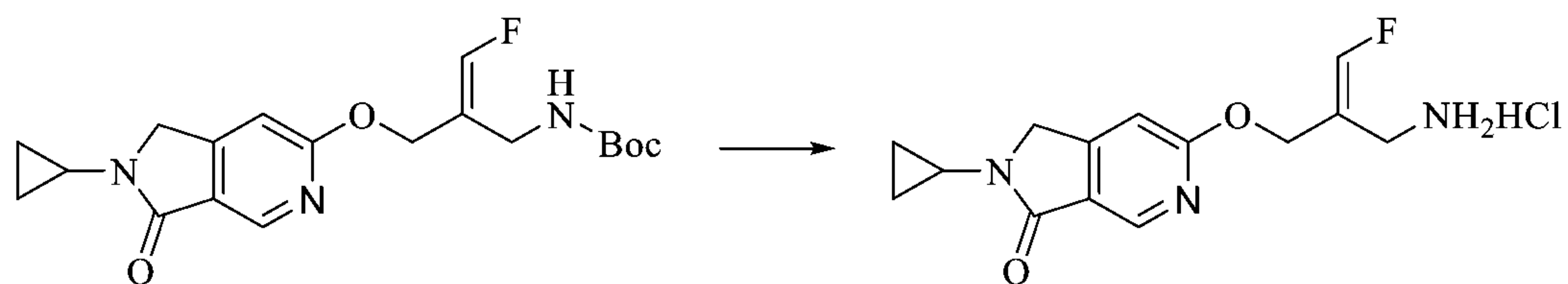
【0242】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.27 (s, 3H), 7.81-7.83 (d, 1H), 7.23 (d, J=84 Hz, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 4.78-4.79 (d, 2H), 3.43-3.52 (m, 4H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 0.63-0.78(m, 4H).

【0243】 分子式:C₁₆H₁₉FN₂O₂ 分子量: 290.34 LC-MS (Pos, *m/z*)=291.23 [M+H]⁺.

實施例30 (*E*)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-1,2-二氫-3*H*-吡咯駢[3,4-*c*]吡啶-3-酮 (化合物21) 鹽酸鹽的合成



步驟1：(E)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮鹽酸鹽的合成

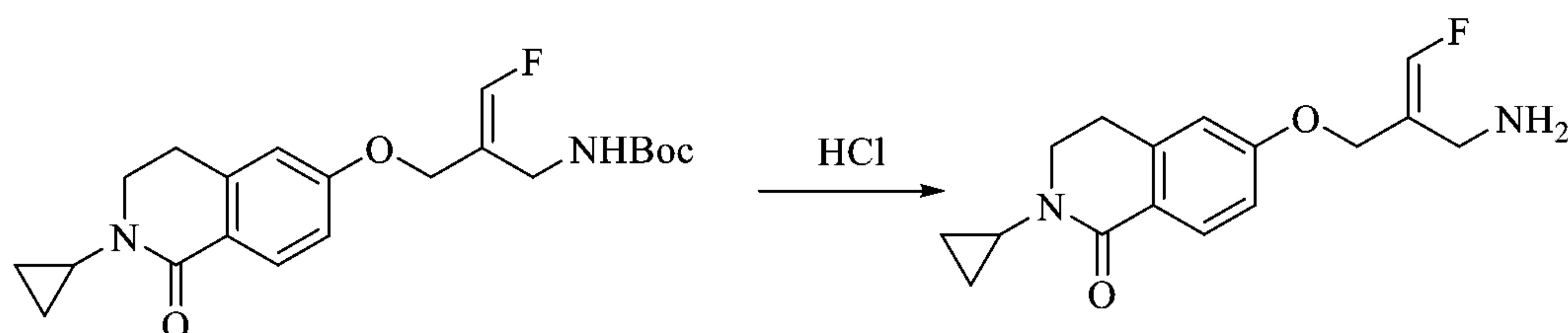


【0244】將(E)-2-(((2-環丙基-3-氧代-2,3-二氫-1H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(59.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq)溶解在EtOH中，加入氯化氫乙醇溶液(0.5 mL)攪拌5h，濃縮，加MTBE，有固體析出，抽濾得產品(E)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-1,2-二氫-3H-吡咯駢[3,4-c]吡啶-3-酮鹽酸鹽(13.6 mg, 產率: 28.4%)。

【0245】¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 3H), 7.34 (d, J=84 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 0.78-0.82 (m, 4H).

【0246】分子式:C₁₄H₁₆FN₃O₂ 分子量: 277.30 LC-MS (Pos, *m/z*)=278.16 [M+H]⁺.

實施例31 (E)-6-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮(化合物5)的合成

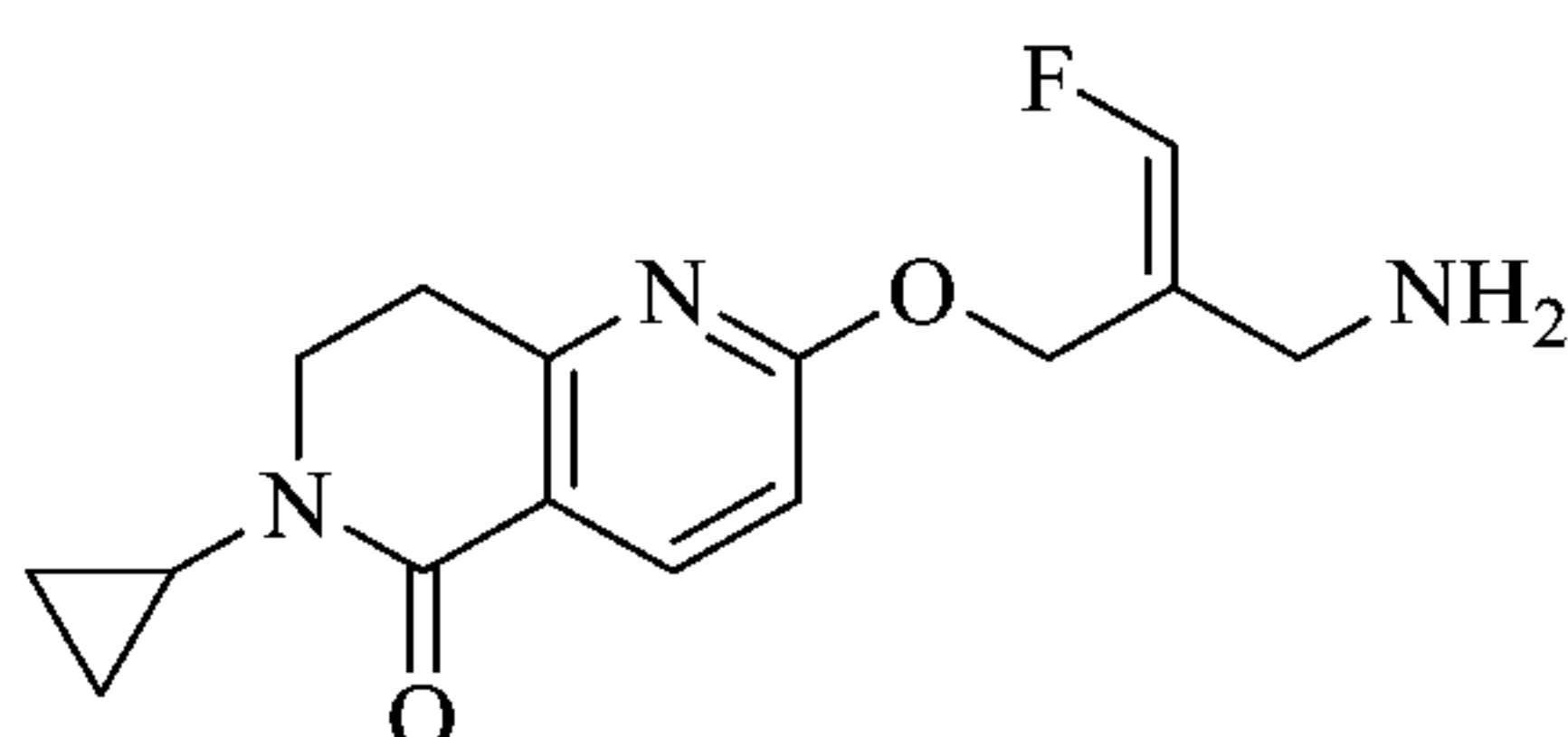


【0247】 將實施例6步驟1所得(*E*)-2-(((2-環丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(29.5 mg, 0.0756 mmol, 1 eq)溶於乙醇(2 mL)，加入氯化氫乙醇溶液(2 mL)，室溫反應3 h，LC-MS監測反應完全，直接將溶液濃縮，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)，二氯甲烷/甲醇(10/1)萃取(5 mL×4)，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(DCM:MeOH=10:1)得產品(12 mg，產率: 49%)。

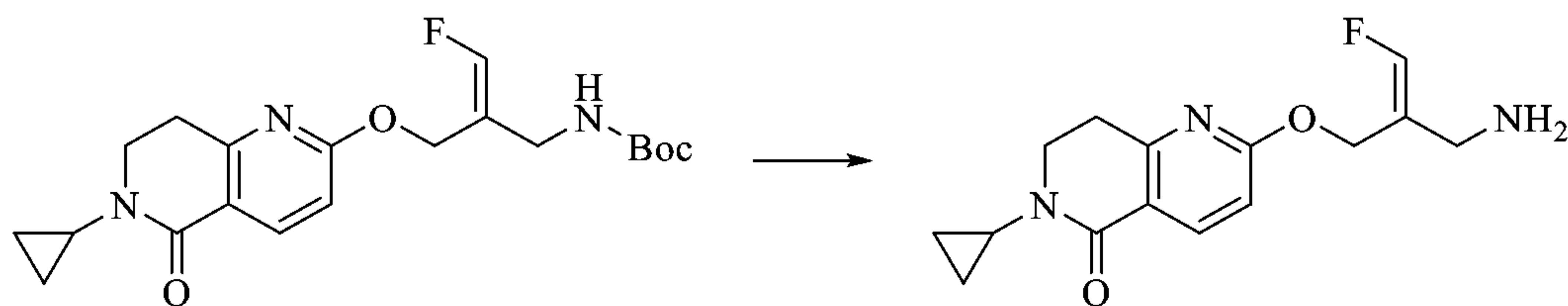
【0248】 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):7.79-7.81(d,1H), 6.98(d, $J=88$ Hz,1H), 6.90-6.93(dd,1H), 6.88(s, 1H), 4.60-4.61(d,2H), 3.42-3.46(t,2H), 3.31(s,2H), 2.87-2.90(t,2H), 2.77-2.83(m,1H), 1.56(brs, 2H), 0.75-0.78(m, 2H), 0.66-0.72(m, 2H)

【0249】 分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ 分子量: 290.14 LC-MS(Pos, m/z)=291.2[M+H] $^+$.

實施例32 (*Z*)-2-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-5(6*H*)-酮 (化合物23) 的合成



步驟1：(*Z*)-2-((2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-環丙基-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-5(6*H*)-酮的合成



【0250】 將原料(2-(((6-環丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(280.0 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq)溶解在

DCM中，加入CF₃COOH(2 mL)，攪拌12h，濃縮，粗品先經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化，得到順反混合物(224.0 mg)，再經製備薄層層析分離(DCM:Et₃N=98.5:1.5)，加入水(2 mL)，用DCM:MeOH(10:1, 30 mL)萃取得到產品(6.19 mg, 產率:2.95%)。

【0251】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.10-8.13 (m, 1H), 7.20 (d, *J*=84 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 4.98-4.99 (d, 2H), 3.52-3.56 (m, 4H), 2.96-2.99 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 1H), 0.77-0.79 (m, 2H), 0.68-0.69(m, 2H).

【0252】 分子式:C₁₅H₁₈FN₃O₂ 分子量: 291.33 LC-MS(Pos, *m/z*)=292.25 [M+H]⁺.

【0253】 本發明的以下生物實施例中，所謂劑量均折算為游離體化合物進行。

生物實施例1：測定化合物對rhVAP-1和MAO-A/B的抑制活性

測試物：表1所示本發明化合物，按照實施例方法製備

1. 化合物對rhVAP-1酶的抑制活性

【0254】 (1) 儀器耗材及試劑

【0255】 多功能酶標儀 (MD, FlexStation3)、黑色不透底96孔板 (Corning)、rhVAP-1 (PeproTech)

【0256】 (2) 化合物濃度梯度溶液配製

【0257】 取待測化合物適量，DMSO溶解至10mM後儲存。實驗前取適量10mM待測化合物母液用DMSO稀釋至10μM溶液，然後用DMSO進行3倍梯度稀釋，共10個濃度梯度。

【0258】 (3) 酶溶液配製

第83頁，共 91 頁(發明說明書)

【0259】 加入適量的蛋白稀釋液至rhVAP-1粉末中，得到1mg/mL的母液用於儲存。實驗前用PBS稀釋得到4×濃度酶溶液。

【0260】 (4) 2×濃度受質混合液配製

【0261】 稱取苯甲胺適量，加入PBS溶解得200mM的苯甲胺溶液，加入2mM的Amplex Red母液和500U/mL的HRP母液，用PBS稀釋得到2×濃度受質混合液。

【0262】 (5) 試驗方法

【0263】 首先向96孔板中加入10 μ L不同濃度的化合物溶液，25 μ L 4×rhVAP-1酶液以及15 μ L PBS，振盪混勻後，37°C孵育30min。然後每孔加入50 μ L 2×受質混合液，即刻使用酶標儀進行檢測，激發光565nm，發射光590nm，檢測各孔的螢光強度，5min/次，共檢測25min，抑制率按照如下公式計算：

【0264】 $V(\text{RFU}/\text{min}) = (\text{Ft}(\text{RFU}) - \text{F0}(\text{RFU})) / (\text{時間}(\text{min}))$

【0265】 抑制率(%) = $100\% - \text{Vcmpd}(\text{RFU}/\text{min}) / \text{Vmax}(\text{RFU}/\text{min}) \times 100\%$

【0266】 V：螢光變化速率；Ft：t時間點的螢光讀數；F0：0點的螢光讀數；Time：時長t；Vcmpd：受試化合物螢光變化速率；Vmax：Max孔螢光變化速率。

【0267】 (6) 擬合量效曲線

【0268】 以濃度的log值作為X軸，百分比抑制率為Y軸，採用分析軟體GraphPad Prism 5的log(inhibitor) vs. response -Variable slope擬合量效曲線，從而得出各個化合物對酶活性的IC₅₀值。

2. 化合物對MAO-A/B酶的選擇性

【0269】 (1) 儀器耗材及試劑

【0270】 酶標儀（Perkin Elmer，EnVision）、384孔板（Perkin Elmer）、離心機（Eppendorf）、MAO-Glo™（Promega）、MAO-A（Active Motif）和MAO-B（Active Motif）。

【0271】 （2）化合物濃度梯度溶液配製

【0272】 取待測化合物適量，DMSO溶解至10mM後儲存，實驗前取適量10 mM待測化合物母液用DMSO稀釋至100 μM溶液，然後用DMSO進行4倍梯度稀釋，共6個濃度梯度。

【0273】 （3）酶溶液配製

【0274】 用MAO-A/B的實驗緩衝液稀釋MAO-A/B母液至2×濃度酶溶液。

【0275】 （4）2×濃度受質混合液配製

【0276】 用MAO-A/B的實驗緩衝液稀釋MAO-A/B受質混合液母液至2×濃度受質混合液。

【0277】 （5）試驗方法

【0278】 向384孔板中加入200 nL不同濃度的化合物溶液或溶劑，10 μL 2×MAO-A/B酶液，振盪混勻後，37°C孵育60min。然後每孔加入10 μL 2×受質混合液，即刻使用酶標儀進行檢測，激發光 535 nm，發射光587 nm，檢測各孔的螢光強度，5 min/次，共檢測25 min。

【0279】 抑制率按照如下公式計算：

$$V(\text{RFU}/\text{min}) = (F_t(\text{RFU}) - F_0(\text{RFU})) / (\text{時間}(\text{min}))$$

$$\text{抑制率}(\%) = 100\% - V_{\text{cmpd}}(\text{RFU}/\text{min}) / V_{\text{max}}(\text{RFU}/\text{min}) \times 100\%$$

V：螢光變化速率；F_t：t時間點的螢光讀數；F₀：0點的螢光讀數；

Time：時長t；V_{cmpd}：受試化合物螢光變化速率；V_{max}：Max孔螢光變化速率。

【0280】 (6) 擬合量效曲線

【0281】 以濃度的log值作為X軸，百分比抑制率為Y軸，採用分析軟體GraphPad Prism 5的log(inhibitor) vs. response -Variable slope擬合量效曲線，從而得出各個化合物對酶活性的IC₅₀值。

3. 試驗結果

表1

測試物	rhVAP-1 酶 IC ₅₀ (nM)	MAO-B IC ₅₀ (nM)	MAO-A IC ₅₀ (nM)
化合物4的三氟乙酸鹽	59	—	—
化合物5的鹽酸鹽	18	6300	1300
化合物8的鹽酸鹽	30	>100000	—
化合物16的鹽酸鹽	24	2800	—
化合物19的鹽酸鹽	21	—	—
化合物21的鹽酸鹽	21	14000	>100000
化合物23的三氟乙酸鹽	14	19000	10000
化合物24的三氟乙酸鹽	24	37000	—
化合物25的三氟乙酸鹽	25	13000	—
化合物26的三氟乙酸鹽	51	8800	—
化合物27的鹽酸鹽	16	38000	—
化合物28的鹽酸鹽	14	20000	—
化合物29的鹽酸鹽	25	4100	—
化合物30的鹽酸鹽	32	5800	—
化合物31的鹽酸鹽	11	—	—
化合物32的三氟乙酸鹽	11	6600	—
化合物33的三氟乙酸鹽	14	8600	—
化合物34的鹽酸鹽	6	8400	—

“—”代表未測試。

【0282】 由上表可知，本發明的化合物對rhVAP-1酶具有良好的抑制活性，這表明其可應用於與VAP-1酶表達升高或者活性增加相關疾病的預防和/

或治療。並且，相對於單胺氧化酶（MAO），本發明的化合物對於SSAO/VAP-1酶表現出優異的特異性選擇性。

生物實施例2：本發明化合物的體外犬血漿穩定性測試

工作溶液製備：

【0283】 待測化合物：取測試物2 mg左右，先用DMSO配製成5 mM的儲備液，再用DMSO釋成1 mM溶液，最後用水稀釋成50 μ M的測試化合物工作溶液，待用。

【0284】 終止液：取化合物甲苯磺丁脲2 mg左右，先用DMSO配製成1 mg/mL的儲備液，最後用乙腈稀釋成100 ng/mL的終止液，並4°C保存，待用。

試驗步驟：

【0285】 (1). 將冰凍的Beagle犬血漿置於37°C水浴恆溫振盪器中預孵育解凍備用。

【0286】 (2). 取10 μ L待測化合物（10 μ M）加到490 μ L（Beagle犬血漿中，待測物終濃度0.2 μ M，兩個複樣。

【0287】 (3). 渦旋混勻，置於37°C水浴恆溫振盪器中孵育。

【0288】 (4). 在對應的時間點（T=0 h，0.5 h，1 h，2 h；0 h的樣品不進行溫育），取步驟2）的測試物與血漿中成分作用後的反應液40 μ L，加入400 μ L的終止液，混勻後置-80°C凍存。

【0289】 (5). 待孵育實驗完成後，解凍各時間點樣品管，混勻後至4 °C離心機中12000 rpm 離心5 min。。

【0290】 (6). 取96孔樣品板加入150 μ L的水，取上清50 μ L至樣品孔中，混勻後進行LC-MS/MS樣品分析。

資料分析：

【0291】 計算公式如下：保留率（%）= C_{Tn}/C_{T0}

其中， C_{Tn} 為化合物在各孵育時間點後終溶液測定濃度， $n=0.5\text{ h}$ ， 1 h ， 2 h ； C_{T0} 為化合物在起始孵育時終溶液測定濃度。

結果：

表2 本發明化合物的血漿穩定性（2h）

化合物	保留率
化合物5的鹽酸鹽	98.6%

【0292】 由表2可以看出，本發明的化合物表現出非常好的血漿穩定性。

生物實施例3：本發明化合物的人肝微粒體穩定性測試

溫孵體系的構成：

需要加入的物質	初始濃度	所占比例(%)	最終濃度
磷酸緩衝液	100 mM	50	50 mM
MgCl ₂	20 mM	5	1 mM
肝微粒體	20 mg 蛋白/mL	2.5	0.5 mg 蛋白/mL
需要補加的水	-	22.5	-
化合物	10 μM	10	1 μM
β-NADPH	10 mM	10	1 mM

試驗步驟：

【0293】 (1). 從-80°C冰箱中取出肝微粒體（20 mg蛋白/mL），置於37°C水浴恆溫振盪器上預溫孵3 min，融化待用。

【0294】 (2). 按照上面“實驗溫孵體系的構成”比例，製備溫孵體系混合溶液（不含化合物和 β -NADPH），置於37°C水浴恆溫振盪器上預孵育2 min。

【0295】 (3). 對照組（不含 β -NADPH）：分別取30 μ L水和30 μ L化合物工作溶液（濃度10 μ M）加入到240 μ L 步驟（2）所述溫孵體系混合液中，渦旋30s，混勻，反應總體積300 μ L，複樣。放入到37°C水浴恆溫振盪器中進行孵育，並開始計時，取樣時間點為0 min和60 min。

【0296】 (4). 樣品組：分別取70 μ L β -NADPH溶液（10 mM）和70 μ L 化合物工作溶液（濃度10 μ M）加入560 μ L 步驟（2）所述混合溶液中，反應總體積700 μ L，渦旋30s，混勻，複孔。放入到37°C水浴恆溫振盪器中進行孵育，並開始計時，取樣時間點為計時後0 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min。

【0297】 (5). 渦旋3 min後，12000 rpm離心5 min。

【0298】 (6). 取上清液50 μ L加入150 μ L水，渦旋混勻，LC/MS/MS進樣分析。

【0299】 (7). 資料分析計算清除率 Cl_H ，結果示於表3。

結果：

表3 本發明化合物的人肝微粒體穩定性實驗

化合物	Cl _H (mL/min/kg)
化合物5的鹽酸鹽	4.63
化合物16的鹽酸鹽	0.18
化合物19的鹽酸鹽	→0
化合物21的鹽酸鹽	4.95
化合物22	2.94
化合物23	4.63
化合物24的三氟乙酸鹽	→0
化合物28的鹽酸鹽	→0
化合物29的鹽酸鹽	4.18

【0300】 從表3可以看出，本發明化合物的肝臟清除率的結果優異，這表明本發明化合物具有優異的體內代謝穩定性。

生物實施例4 對rhVAP-1酶的時間依賴性抑制實驗

【0301】 按照表4對測試物進行相應時間間隔的孵育後，按照與生物實施例1的rhVAP-1 酶學測試方法相同的方法，測定每個時間點的活性。

【0302】 具體而言，向96孔板中加入10 μL不同濃度的化合物溶液或溶劑，25 μL 4×rhVAP-1酶液以及15 μL PBS，振盪混勻後，37°C孵育0min、3min、6min、9min、12 min。然後每孔加入50 μL 2×受質混合液，即刻使用酶標儀進行檢測，激發光 565 nm，發射光590 nm，檢測各孔的螢光強度，5 min/次，共檢測25 min。

表4 本發明化合物不同時間點的活性測定

測試物	IC ₅₀ (nM)				
	0min	3min	6min	9min	12min
化合物23的三氟乙酸鹽	205.9	18.58	15.19	13.99	12.55

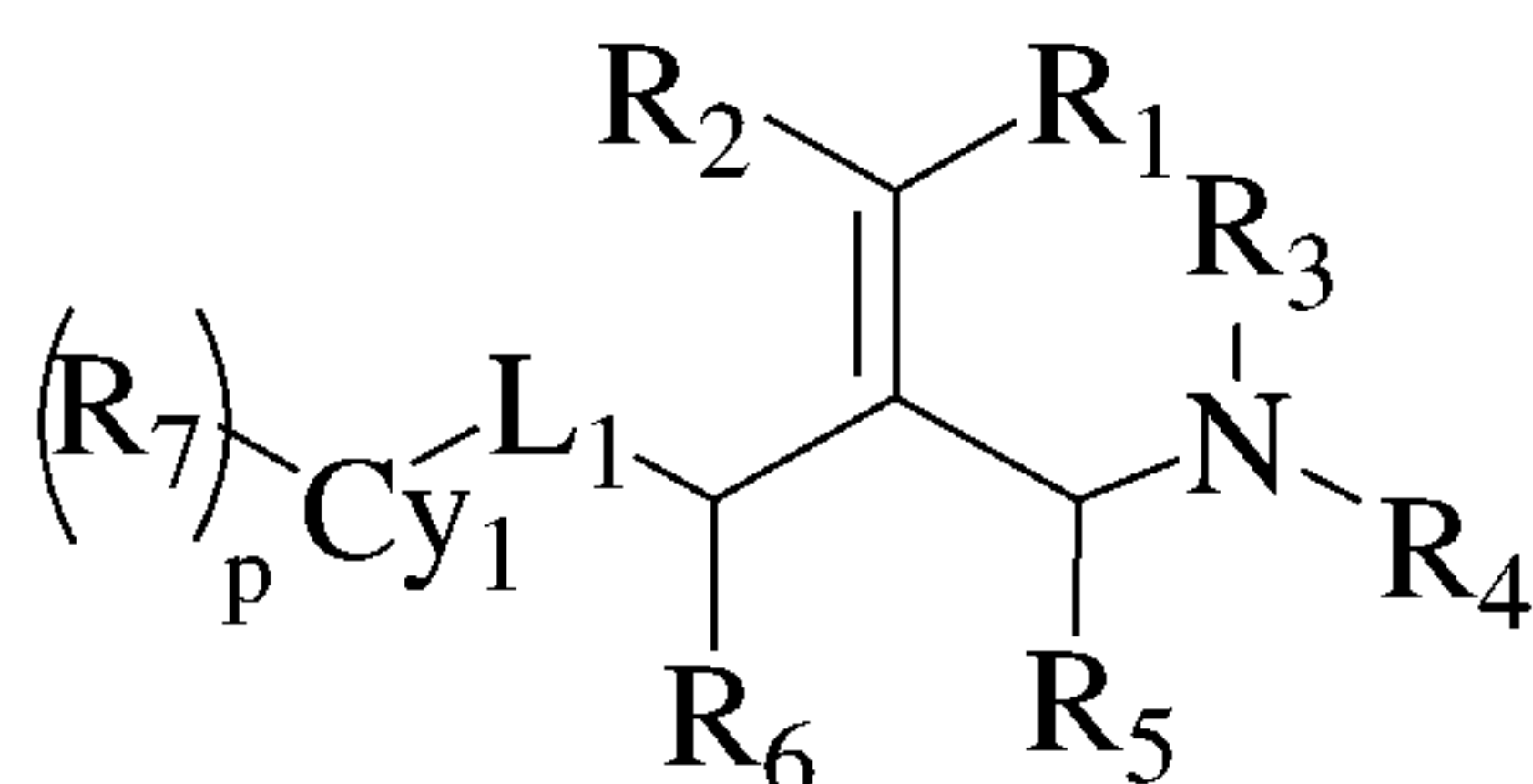
【0303】 從實驗結果可知，0分鐘時，本發明化合物與rhVAP-1酶結合更快，親和力更強，有利於更快的發揮抑制作用。隨著預孵育時間的延長IC₅₀值逐漸變小，然後趨於穩定。說明本發明化合物對rhVAP-1酶具有潛在的不可逆抑制活性，且呈時間依賴性。

產業實用性

【0304】 本發明的鹵代烯丙基胺類化合物可以用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病，並且，本發明的化合物對於SSAO/VAP-1酶表現出優異的特異性選擇性。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式I所示的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體：



I

其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、鹵素，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

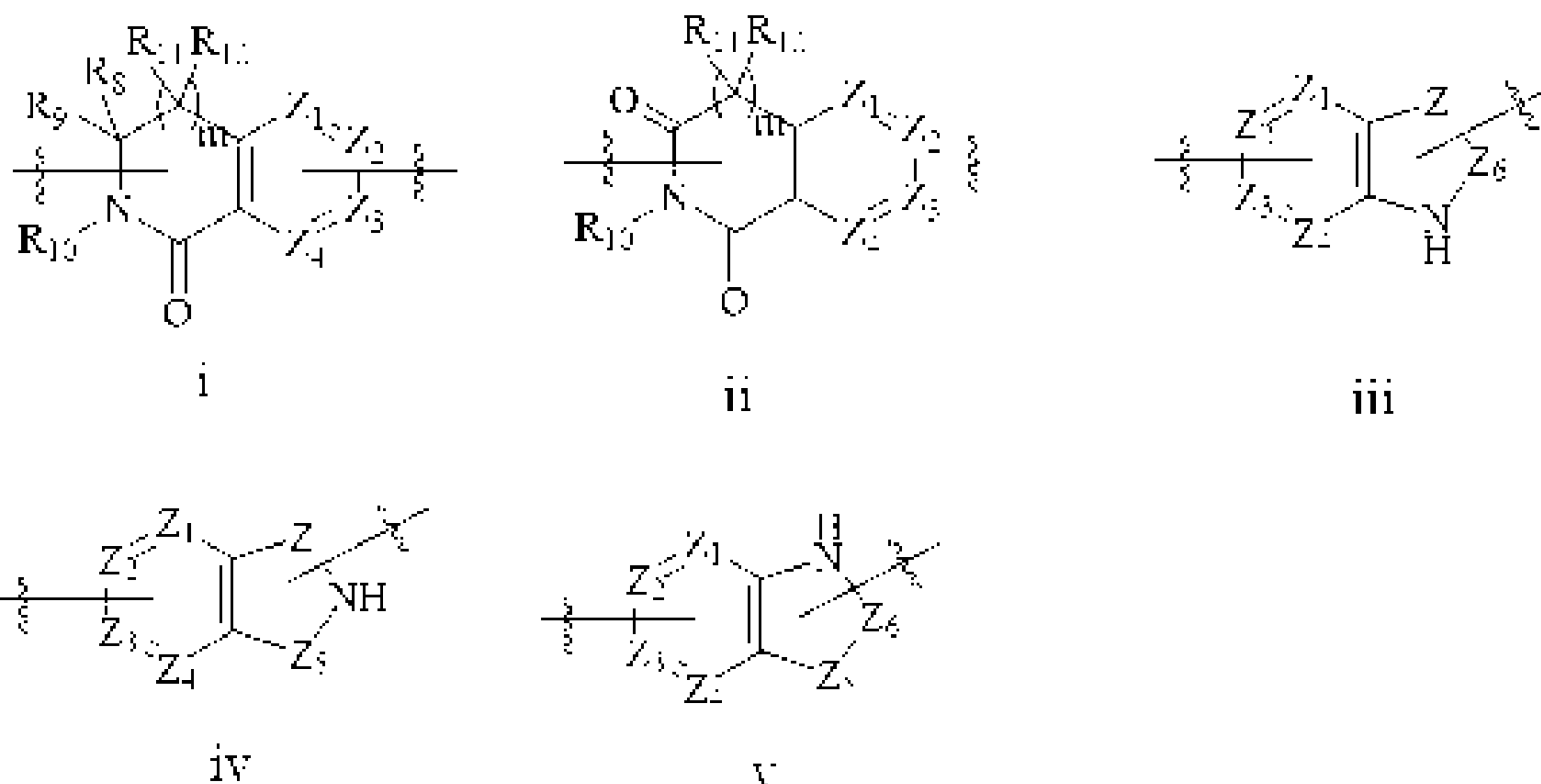
R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；或者與其連接的N原子一起組成任選被取代基取代的含氮5-10元雜環；

R_5 和 R_6 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

L_1 為鍵，或-O-或-S-；

C_{y1} 為任選被取代基取代的如下基團，所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基、5-10元雜芳基或氧代基，且當同一位置有兩個取代基時，兩個取代基可以與所連接的原子形成3-6元環；當兩個取代基在不同位置時，兩個取代基可以與所連接的原子形成3-6元環； C_{y1} 上的原子還可以與 R_6 和 L_1 中的原子一起形成4-7元環：

(2020年12月修正)



其中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 各自獨立地選自CH或N，

Z_5 、 Z_6 、 Z_7 各自獨立地選自 CH_2 或NH，

R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-6} 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基、5-10元雜芳基，或者， R_8 和 R_9 、 R_{11} 和 R_{12} 的至少一對可以與所連接的原子形成3-6元環烷基，或者， R_8 或 R_9 可以與 R_{11} 或 R_{12} 及所連接的原子形成3-6元環；或者， C_{y1} 上的原子還可以與 R_6 和 L_1 中的原子一起形成4-7元環；或者 R_8 和 R_9 、 R_{11} 和 R_{12} 的至少一對可以形成氧代基；

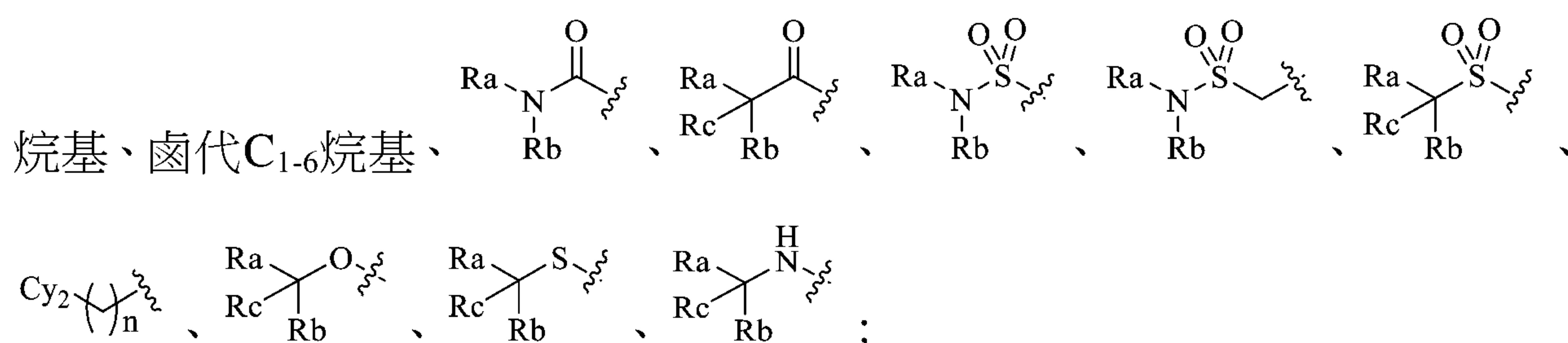
R_{10} 選自氫、羥基、氰基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-6} 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基、5-10元雜芳基，

m 為0或1；

(2020年12月修正)

p為1-4的整數，

R_7 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6}



R_a 、 R_b 和 R_c 各自獨立地選自氫、任選被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 烯基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 炔基、任選被取代基取代的3-8元環烷基、任選被取代基取代的芳基、任選被取代基取代的3-12元雜環基、任選被取代基取代的5-10元雜芳基，或者， R_a 和 R_b 可以與所連接的原子形成3-8元環； C_{y2} 為任選被取代基取代的芳基、任選被取代基取代的3-12元雜環基、任選被取代基取代的5-10元雜芳基，n為0-4的整數；所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基、5-10元雜芳基或氧代基。

【請求項2】 如請求項1所述的式I所示的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其中，

式i中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 均為CH、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 形成的環與 L_1 基團鍵合，m為0時， R_{10} 選自羥基、氰基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧

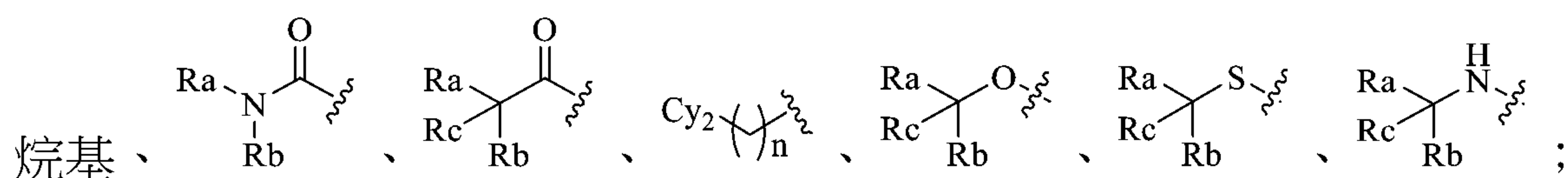
(2020年12月修正)

C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、3-8元環烷基、芳基、4-6元雜環基或5-10元雜芳基，或者

式i中，Z₁、Z₂、Z₃、Z₄均為CH、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄形成的環與L₁基團鍵合，m為1時，R₁₀選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、鹵代C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基硫基、3元環烷基或4元環烷基。

【請求項3】 如請求項1或2所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其中，

R₇各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C₁₋₆



R_a、R_b和R_c各自獨立地選自氫、任選被取代基取代的C₁₋₆烷基、任選被取代基取代的C₂₋₆烯基、任選被取代基取代的C₂₋₆炔基、任選被取代基取代的3-8元環烷基、任選被取代基取代的芳基、任選被取代基取代的4-6元雜環基或任選被取代基取代的5-6元雜芳基，或者，R_a和R_b可以與所連接的原子形成4-6元環；C_{y2}為任選被取代基取代的苯基、任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的5-6元雜芳基，n為0-3的整數；所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基羰基胺基、C₁₋₆烷基磺醯胺基、3-8元環烷基、苯基、4-6元雜環基、5-6元雜芳基。

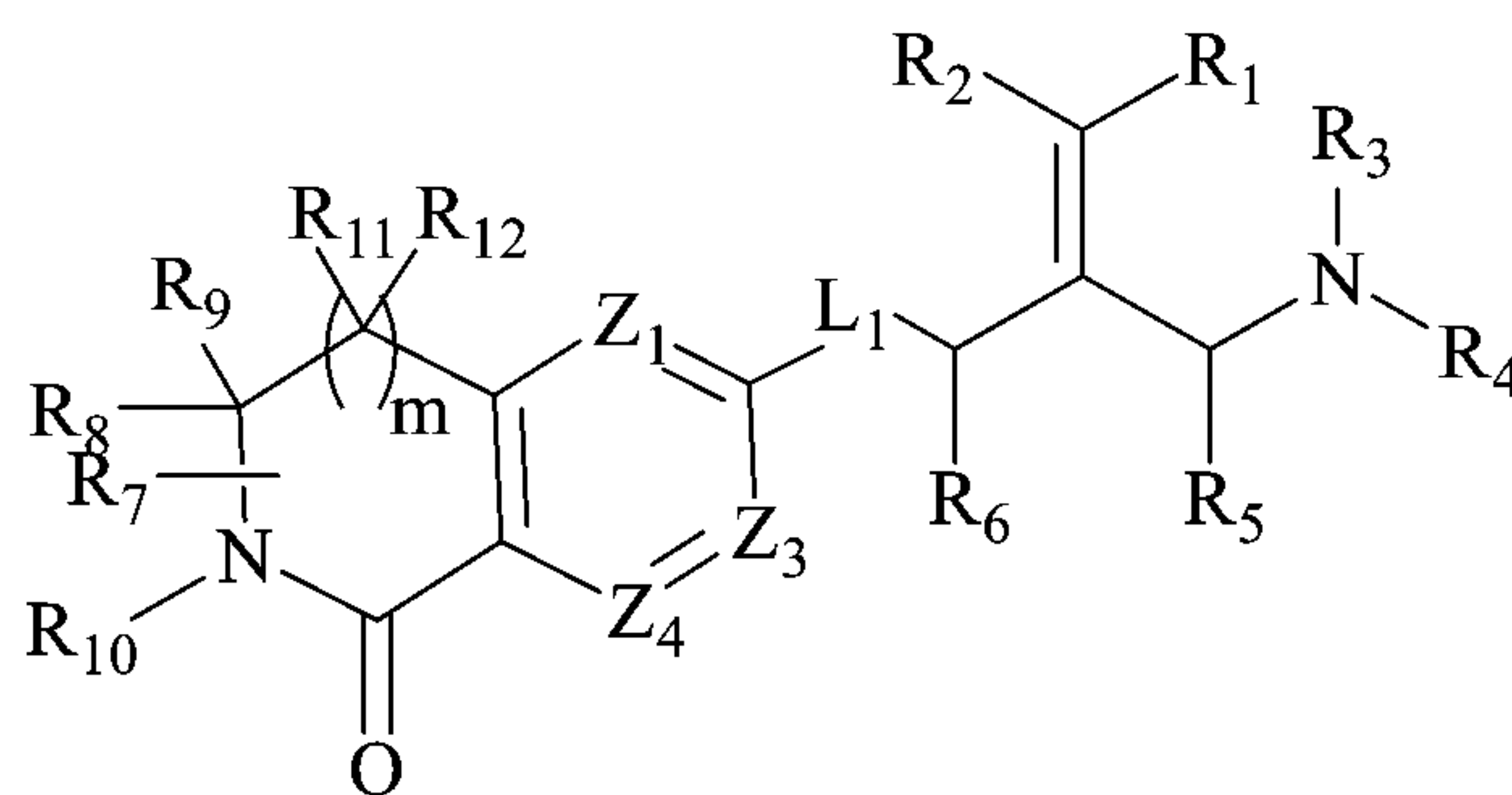
(2020年12月修正)

【請求項4】 如請求項1所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其中，式i和式ii中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 中的至少一個為N，且不同時為N時， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 形成的環與 L_1 基團鍵合。

【請求項5】 如請求項1所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其中，式i中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 均為CH、且 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 形成的環與 L_1 基團鍵合， m 為0時， R_{10} 選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈 C_{1-6} 烷基、3元環烷基或4元環烷基，或者

式i中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 均為CH、且 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 形成的環與 L_1 基團鍵合， m 為1時， R_{10} 選自羥基、氰基、鹵素原子、支鏈 C_{1-6} 烷基、3元環烷基或4元環烷基。

【請求項6】 如請求項1或2所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其具有下式II所示的結構：



II

其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟、氯、溴，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_5 和 R_6 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

L_1 為鍵、-O-或-S-；

Z_1 、 Z_3 、 Z_4 各自獨立地選自CH或N；

(2020年12月修正)

R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基，或者， R_8 和 R_9 、 R_{11} 和 R_{12} 的至少一對可以與所連接的原子形成3-6元環烷基；或者， R_8 或 R_9 可以與 R_{11} 或 R_{12} 及所連接的原子形成3-6元環烷基；或者 R_8 和 R_9 可以一起形成氧代基；

R_{10} 選自氫、羥基、氰基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基或3-6元環烷基，

m 為0或1；

R_7 選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基。

【請求項7】 如請求項6所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其中，

Z_1 、 Z_3 、 Z_4 中的至少一個為N。

【請求項8】 如請求項6所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其中，

式II所示的化合物中， Z_1 、 Z_3 、 Z_4 均為CH、攜帶羰基的左側環中 m 為0的情況下， R_{10} 選自支鏈 C_{1-6} 烷基、3元環烷基或4元環烷基，或者

式II所示的化合物中，攜帶羰基的左側環中 m 為1的情況下， R_{10} 選自支鏈 C_{1-6} 烷基、3元環烷基或4元環烷基。

【請求項9】 如請求項6所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其中

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_5 和 R_6 各自為氫；

L_1 為-O-；

(2020年12月修正)

Z_1 、 Z_3 、 Z_4 各自獨立地選自CH或N；

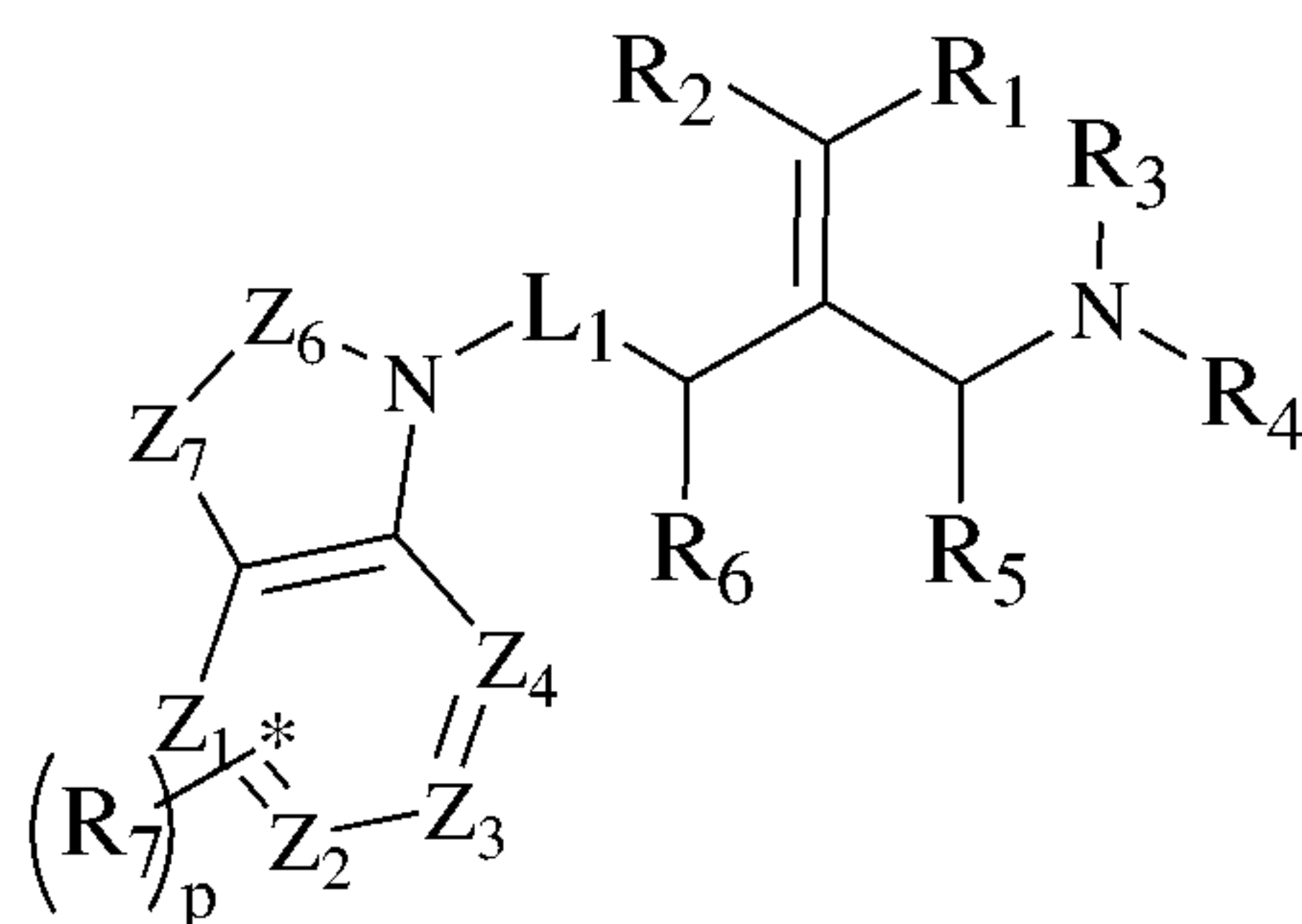
R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基，或者， R_8 和 R_9 可以與所連接的原子形成環丙烷、環丁烷、環戊烷；或者 R_8 和 R_9 可以一起形成氧代基；

R_{10} 選自支鏈 C_{1-6} 烷基、3元環烷基或4元環烷基；

m 為0或1；

R_7 選自氫。

【請求項10】 如請求項1所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其具有下式III所示的結構：



III

其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟、氯、溴，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_5 和 R_6 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

L_1 為鍵、-O-或-S-；

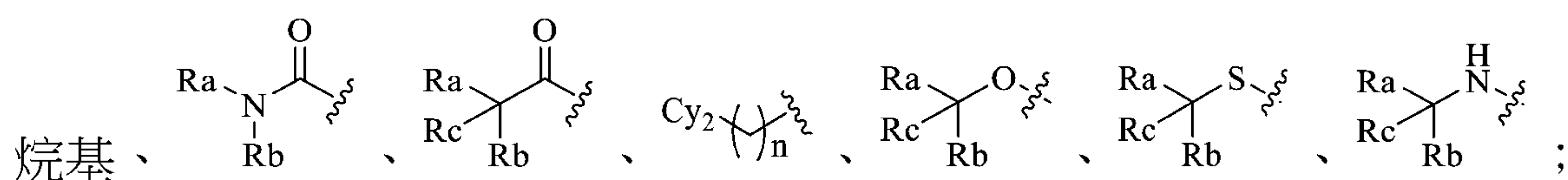
Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 各自獨立地選自CH或N，且不同時為N；

Z_6 、 Z_7 各自獨立地選自 CH_2 或NH；

p 為1-4的整數，

(2020年12月修正)

R_7 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6}



R_a 、 R_b 和 R_c 各自獨立地選自氫，任選被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 烯基、任選被取代基取代的 C_{2-6} 炔基、任選被取代基取代的3-8元環烷基、任選被取代基取代的芳基、任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的5-6元雜芳基，或者， R_a 和 R_b 可以與所連接的原子形成4-6元環； C_{y2} 為任選被取代基取代的苯基、任選被取代基取代的4-6元雜環基、任選被取代基取代的5-6元雜芳基， n 為0-3的整數；所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、3-8元環烷基、苯基、4-6元雜環基、5-6元雜芳基。

【請求項11】 如請求項10所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，

其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟，且 R_1 和 R_2 不同時為氫；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_5 和 R_6 各自為氫；

L_1 為鍵；

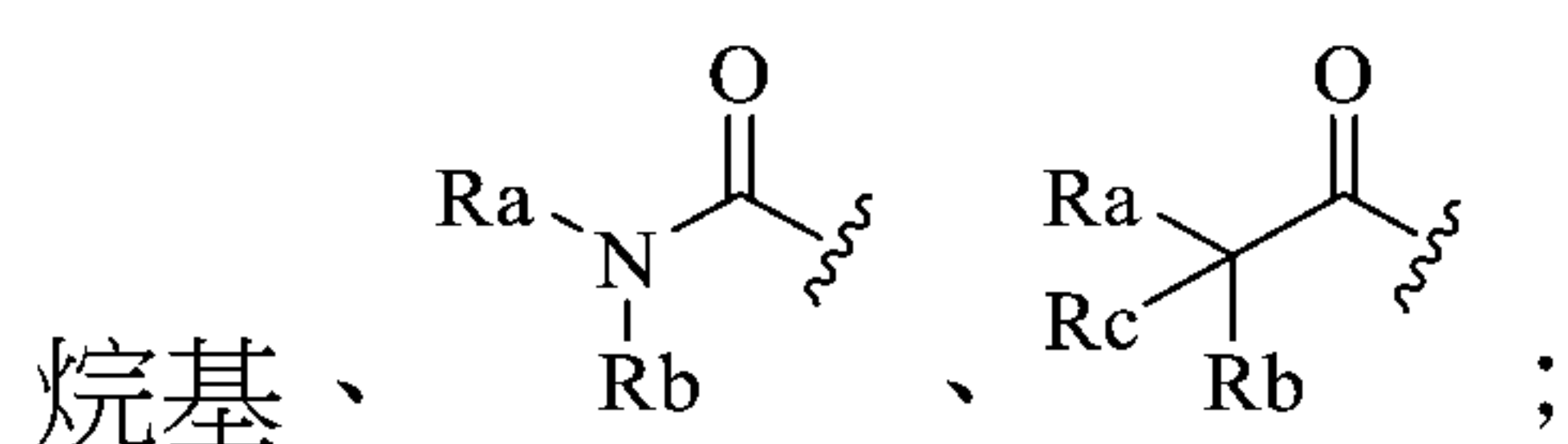
Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 各自獨立地選自CH或N，且不同時為N；

Z_6 、 Z_7 各自獨立地選自 CH_2 或NH；

p 為1或2，

(2020年12月修正)

R_7 各自獨立地選自氫、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6}



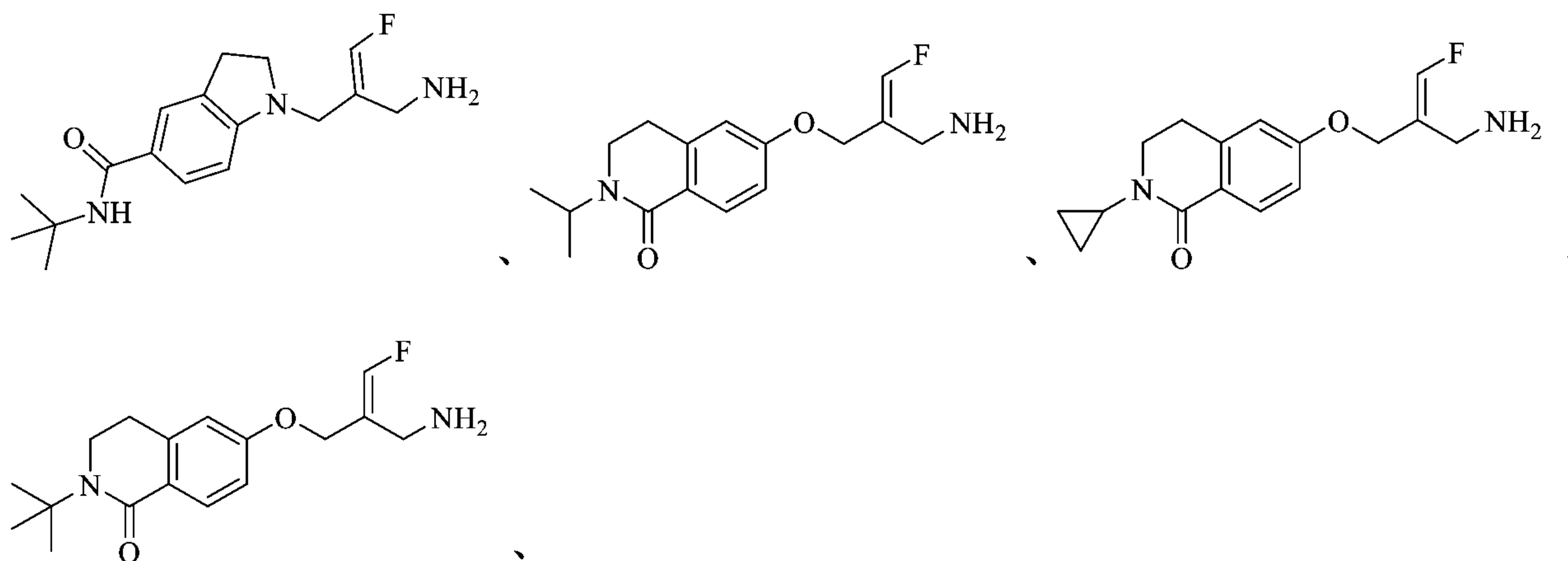
R_a 、 R_b 和 R_c 各自獨立地選自氫，任選被取代基取代的 C_{1-6} 烷基，所述取代基各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、3-8元環烷基、苯基、4-6元雜環基、5-6元雜芳基；

或者， R_a 和 R_b 可以與所連接的原子形成4-6元環。

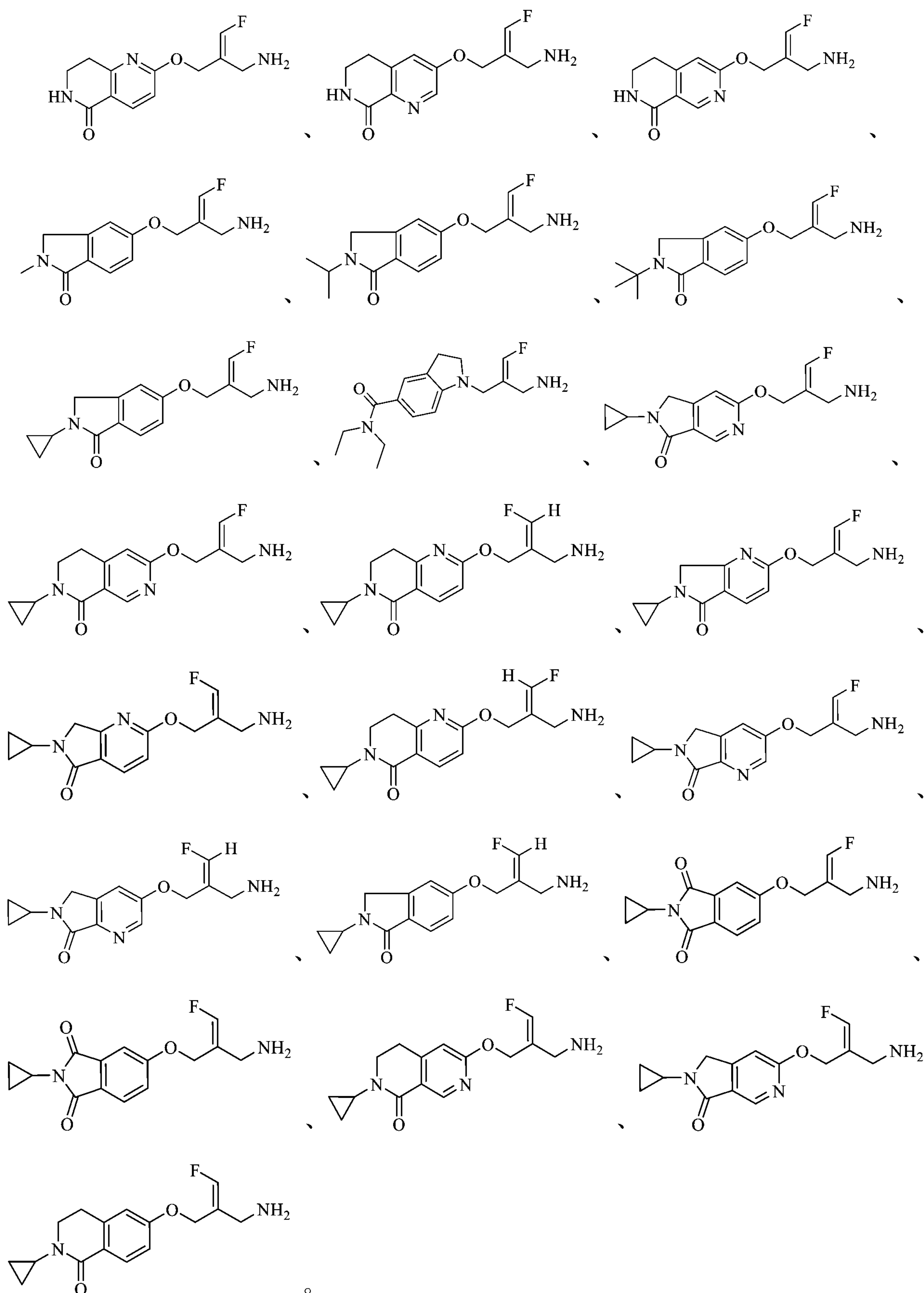
【請求項12】 如請求項1或2所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 全部為CH。

【請求項13】 如請求項1或2所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 最多一個為N。

【請求項14】 如請求項1所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，所述的化合物選自：



(2020年12月修正)



【請求項15】 一種藥物組合物，包含如請求項1-14中任一項所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體，及任選地一種或多種藥用載體。

(2020年12月修正)

【請求項16】 一種如請求項1-14中任一項所述的化合物、其藥學上可接受的鹽或它們的立體異構體在製備用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的藥物中的用途。

【請求項17】 一種如請求項15所述的藥物組合物在製備用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的藥物中的用途。