



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109810041 B

(45) 授权公告日 2023. 08. 15

(21) 申请号 201811386564.8

A61K 31/404 (2006.01)

(22) 申请日 2018.11.20

A61K 31/4035 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/472 (2006.01)

申请公布号 CN 109810041 A

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.05.28

A61K 31/44 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 3/00 (2006.01)

201711163324.7 2017.11.21 CN

201810081619.8 2018.01.29 CN

201810854213.9 2018.07.30 CN

(73) 专利权人 药捷安康(南京)科技股份有限公司

地址 210032 江苏省南京市江北新区生物医药谷加速器二期9栋3楼

(72) 发明人 吴永谦

(51) Int. Cl.

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104520268 A, 2015.04.15

CN 110352188 A, 2019.10.18

WO 2018196677 A1, 2018.11.01

CN 109251166 A, 2019.01.22

US 2007293548 A1, 2007.12.20

CN 1921841 A, 2007.02.28

CN 101917845 A, 2010.12.15

CN 1863763 A, 2006.11.15

CN 109988106 A, 2019.07.09

WO 2019024924 A1, 2019.02.07

CN 107266332 A, 2017.10.20

CN 109988093 A, 2019.07.09

CN 1450997 A, 2003.10.22

CN 110914234 A, 2020.03.24

审查员 杨谔

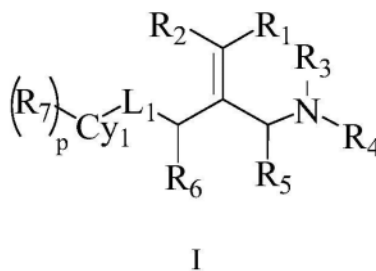
权利要求书3页 说明书57页

(54) 发明名称

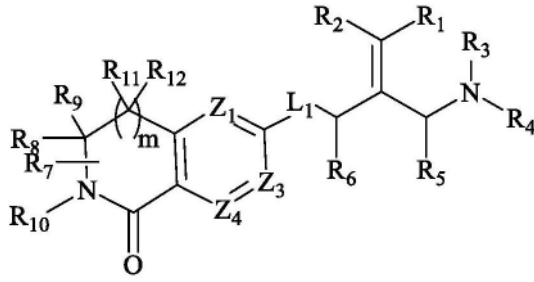
卤代烯丙基胺类SSAO/VAP-1抑制剂及其应用

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及式I所示的卤代烯丙基胺类化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体,R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、L<sub>1</sub>、C<sub>y1</sub>、R<sub>7</sub>、p如说明书中所定义;本发明还涉及包含这些化合物的药物制剂、药物组合物,及其在预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病的应用。



1. 式II所示的化合物,其药学上可接受的盐:



II

其中,  $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自氢、氟、氯、溴,且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同时为氢;

$R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地选自氢;

$R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自氢;

$L_1$ 为 $-O-$ ;

其中, $Z_1$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 各自独立地选自CH或N,

$R_8$ 、 $R_9$ 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子;

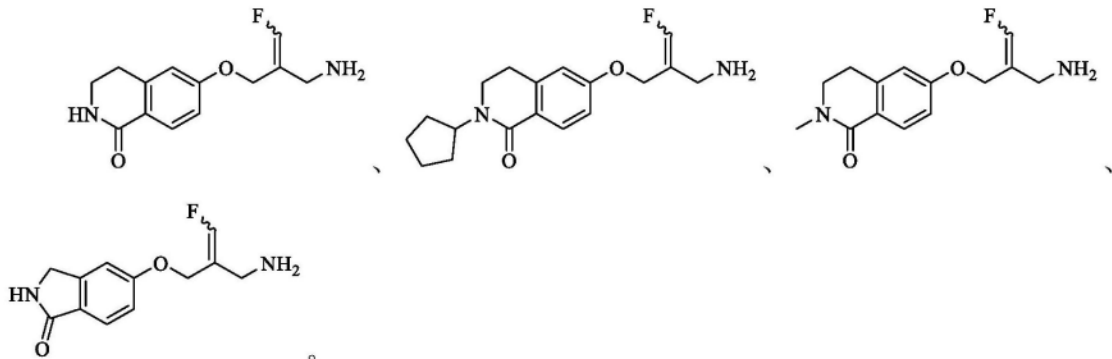
$R_{11}$ 、 $R_{12}$ 各自独立地选自氢;

$R_{10}$ 选自氢、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、3-6元环烷基,

$m$ 为0或1;

$R_7$ 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基;

其中,所述化合物不包括以下结构:



2. 如权利要求1所述的化合物,其药学上可接受的盐,其中,

$m$ 为0时, $R_{10}$ 选自羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、3元环烷基或4元环烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物,其药学上可接受的盐,其中,

$m$ 为1时, $R_{10}$ 选自羟基、卤素原子、支链 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、3元环烷基或4元环烷基。

4. 如权利要求1所述的化合物,其药学上可接受的盐,

其中, $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自氢、氟,且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同时为氢;

$R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地选自氢;

$R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自氢;

$L_1$ 为 $-O-$ ;

$Z_1$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 各自独立地选自CH或N;

$R_8$ 、 $R_9$ 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子;

$R_{11}$ 、 $R_{12}$ 各自独立地选自氢；

$R_{10}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基或3-6元环烷基，

$m$ 为0或1；

$R_7$ 选自氢。

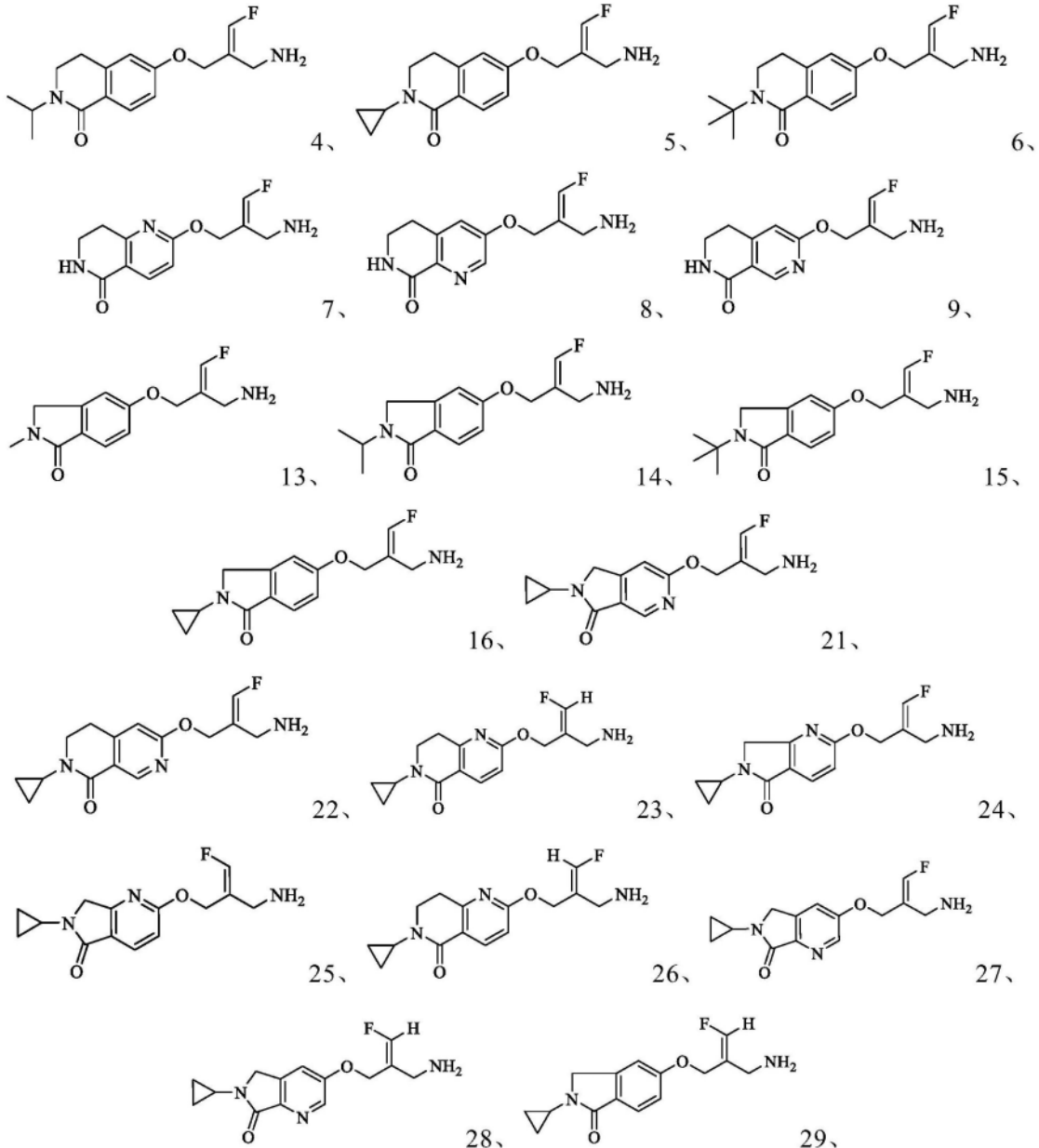
5. 如权利要求2所述的化合物，其药学上可接受的盐，

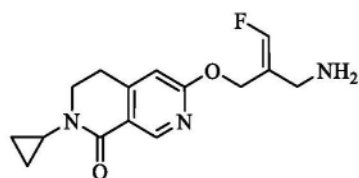
其中， $R_{10}$ 选自支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基。

6. 如权利要求3所述的化合物，其药学上可接受的盐，

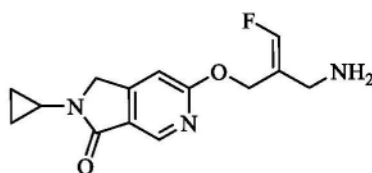
其中， $R_{10}$ 选自支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基。

7. 如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐，所述的化合物选自：

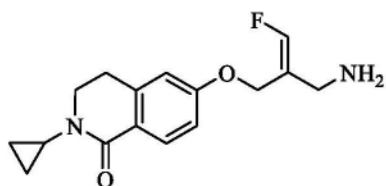




32、



33、



34。

8. 含有权利要求1-7任一项所述的化合物,其药学上可接受的盐的药物组合物,其特征在于任选地包含一种或多种药用载体。

9. 权利要求1-7任一项所述的化合物,其药学上可接受的盐在制备用于预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病的药物中的应用。

10. 权利要求8所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病的药物中的应用。

## 卤代烯丙基胺类SSAO/VAP-1抑制剂及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及卤代烯丙基胺类化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体,及包含这些化合物的药物制剂、药物组合物,及其在预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病中的应用。

### 背景技术

[0002] 氨基脲敏感的胺氧化酶(SSAO, semicarbaide-sensitive amine oxidase)是一类对氨基脲特别敏感的胺氧化酶,其在体内分布广泛,在细胞膜上和血浆中都有分布。在内皮细胞中,SSAO以血管粘附蛋白-1(VAP-1, Vascular adhesion protein-1)的形式存在。目前认为其在体内的生理作用主要是参与胺的代谢,催化如甲胺和氨基丙酮等短链伯胺氧化脱氨并生成相应的醛类、过氧化氢和氨。SSAO结构中含有1个二价的铜离子,以醌基作为辅酶。SSAO没有专一的底物,以脂肪族和芳香族伯胺为主。

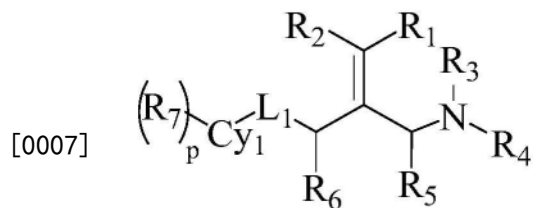
[0003] 目前尚未有SSAO/VAP-1抑制剂上市,本发明的SSAO/VAP-1抑制剂可用于有效地减轻多种疾病状态下与SSAO/VAP-1过表达等相关的失调状态下的症状和病变,因此具有巨大的应用前景。

### 发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是提供一类新型的SSAO/VAP-1抑制剂,此类化合物对与SSAO/VAP-1蛋白表现出很强的抑制活性,其可用于预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病。并且,本发明的卤代烯丙基胺类化合物对于SSAO/VAP-1蛋白表现出优异的特异性选择性,因此在预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病的同时,避免了其他副作用。

[0005] 具体而言,本发明提供以下技术方案。

[0006] 本发明的一个实施方案中,提供下式I所示的化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体(以下,有时也称为“本发明化合物”):



I

[0008] 其中,  $R_1$  和  $R_2$  各自独立地选自氢、卤素原子,且  $R_1$  和  $R_2$  不同时为氢;

[0009]  $R_3$  和  $R_4$  各自独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基,或者与其连接的N原子一起组成任选被取代基取代的含氮5-10元杂环;

[0010]  $R_5$  和  $R_6$  各自独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基;

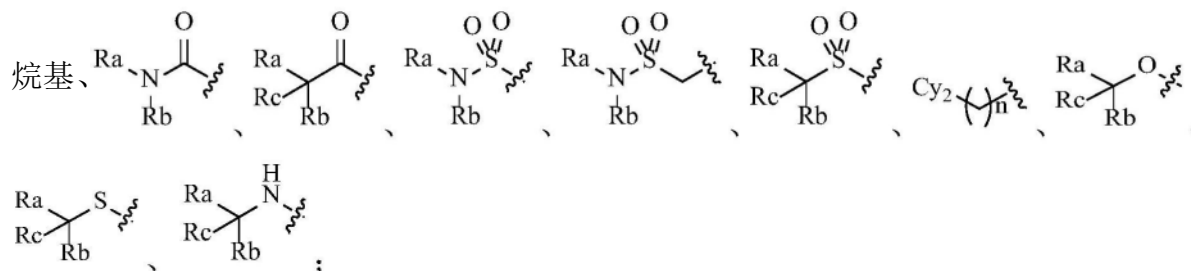
[0011]  $L_1$  为键,  $-CR'R''-$ 、 $-N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SONR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、或  $-NR'CONR'-$ ,

R' 和R"各自独立地选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基；

[0012] C<sub>y1</sub>为任选被取代基取代的3-12元环烷基团、任选被取代基取代的3-12元环烯基团、任选被取代基取代的3-12元杂环基团、任选被取代基取代的5-14元杂芳基团，所述取代基各自独立地选自：羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、3-8元环烷基、芳基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基或氧代基，且当同一位置有两个取代基时，两个取代基可以与所连接的原子形成3-6元环；当两个取代基在不同位置时，两个取代基可以与所连接的原子形成3-6元环；C<sub>y1</sub>上的原子还可以与R<sub>6</sub>和L<sub>1</sub>中的原子一起形成4-7元环；

[0013] p为1-4的整数，

[0014] R<sub>7</sub>各自独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>

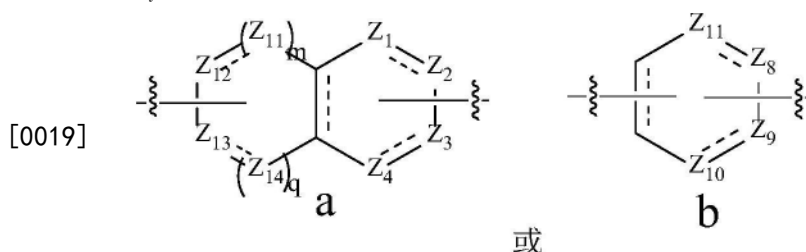


[0015] R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>各自独立地选自氢、任选被取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任选被取代基取代的C<sub>2-6</sub>烯基、任选被取代基取代的C<sub>2-6</sub>炔基、任选被取代基取代的3-8元环烷基、任选被取代基取代的芳基、任选被取代基取代的3-12元杂环基、任选被取代基取代的5-10元杂芳基，或者，R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>可以与所连接的原子形成3-8元环；C<sub>y2</sub>为任选被取代基取代的芳基、任选被取代基取代的3-12元杂环基、任选被取代基取代的5-10元杂芳基，n为0-4的整数；所述取代基各自独立地选自：羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、3-8元环烷基、芳基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基或氧代基。

[0016] 本发明的另一个实施方案中，提供上式I所述的化合物、其药学上可接受的盐，酯或它们的立体异构体：

[0017] 其中，

[0018] C<sub>y1</sub>为如下式a或b所示的基团：



[0020] 其中，Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>8</sub>、Z<sub>9</sub>、Z<sub>10</sub>、Z<sub>11</sub>、Z<sub>12</sub>、Z<sub>13</sub>和Z<sub>14</sub>各自独立地选自CR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>、NR<sub>g</sub>、CR<sub>e</sub>、N、O或S，且Z<sub>8</sub>、Z<sub>9</sub>、Z<sub>10</sub>、Z<sub>11</sub>不同时为CH，

[0021] ==表示单键或双键，条件是不违反所键合原子的化合价，

[0022]  $R_e$ 、 $R_f$ 、 $R_g$ 各自独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、3-8元环烷基、芳基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基,或者, $R_e$ 和 $R_f$ 可以与所连接的原子形成3-6元环,或者 $R_e$ 和 $R_f$ 一起形成氧代基;

[0023]  $m$ 为0、1或2, $q$ 为0、1或2。

[0024] 本发明的另一个实施方案中,式a中, $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 均为 $CR_eR_f$ 或 $CR_e$ , $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 形成的环与 $R_7$ 基团键合时, $Z_{11}$ 、 $Z_{12}$ 、 $Z_{13}$ 和 $Z_{14}$ 的至少一个为N或 $NR_g$ , $Z_{11}$ 、 $Z_{12}$ 、 $Z_{13}$ 和 $Z_{14}$ 形成的环与 $L_1$ 基团键合。

[0025] 本发明的另一个实施方案中,式a中, $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 中的至少一个为 $NR_g$ 或N且不同时为 $NR_g$ 或N时, $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 形成的环与 $L_1$ 基团键合。

[0026] 本发明的另一个实施方案中,式a中, $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 均为 $CR_eR_f$ 或 $CR_e$ ,且 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 形成的环与 $L_1$ 基团键合, $m+q=1$ 时, $Z_{11}$ 、 $Z_{12}$ 、 $Z_{13}$ 和 $Z_{14}$ 的至少一个为 $NR_g$ ,且 $R_g$ 各自独立地选自羟基、氰基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、3-8元环烷基、芳基、4-6元杂环基或5-10元杂芳基,优选的是, $R_g$ 各自独立地选自羟基、氰基、卤素原子、支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基。

[0027] 本发明的另一个实施方案中,式a中, $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 均为 $CR_eR_f$ 或 $CR_e$ ,且 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 形成的环与 $L_1$ 基团键合, $m+q \geq 2$ 时, $Z_{11}$ 、 $Z_{12}$ 、 $Z_{13}$ 和 $Z_{14}$ 的至少一个为 $NR_g$ ,且 $R_g$ 各自独立地选自羟基、氰基、卤素原子、支链 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、3元环烷基或4元环烷基,优选的是 $R_g$ 各自独立地选自羟基、氰基、卤素原子、支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基。

[0028] 本发明的另一个实施方案中,式I中, $q$ 为1, $Z_{14}$ 表示 $C=O$ 。

[0029] 本发明的另一个实施方案中,式I所示的化合物的结构式中不存在两个以上羰基( $C=O$ )直接键合的情况。

[0030] 本发明的另一个实施方案中,式I中, $m+q=2$ , $Z_{12}$ 和 $Z_{14}$ 的至少一个表示 $C=O$ 。

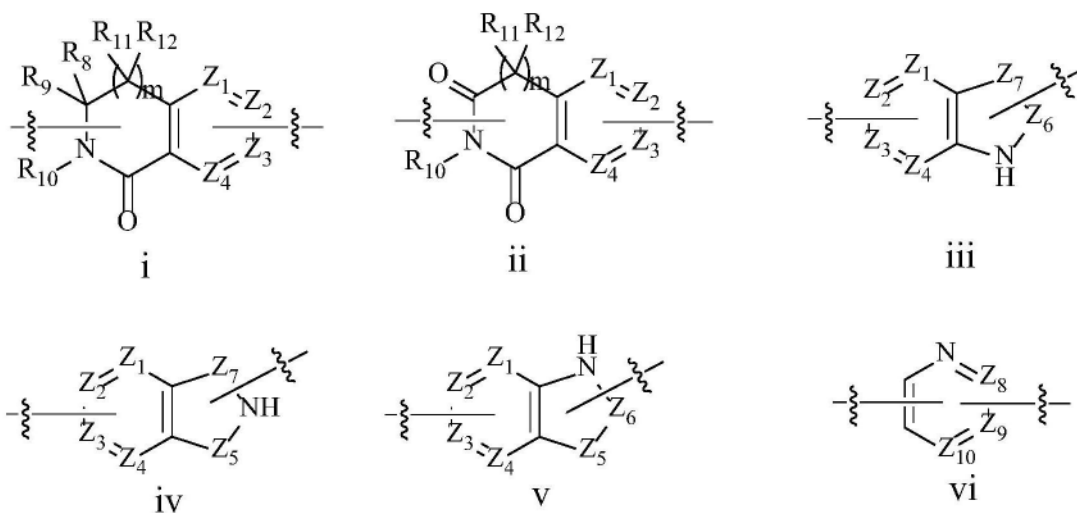
[0031] 本发明的另一个实施方案中,式I中, $Z_{11}$ 、 $Z_{12}$ 、 $Z_{13}$ 和 $Z_{14}$ 不同时为N或 $NR_g$ 。

[0032] 本发明的另一个实施方案中,式I中, $Z_8$ 、 $Z_9$ 、 $Z_{10}$ 、 $Z_{11}$ 不同时为N或 $NR_g$ 。

[0033] 本发明的另一个实施方案中,式I中, $Z_{11}$ 、 $Z_{12}$ 、 $Z_{13}$ 和 $Z_{14}$ 的至少一个表示 $NR_g$ ,且至少一个表示 $C=O$ 。

[0034] 本发明的另一个实施方案中,式I中,

[0035] 所述 $C_{y1}$ 为任选被取代基取代的如下基团:

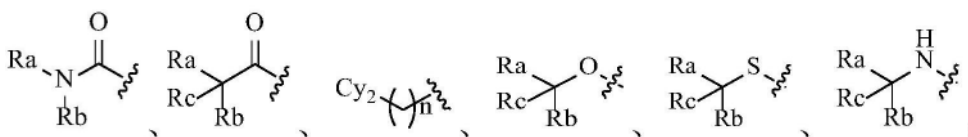


[0036]

[0037] 其中,  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 各自独立地选自CH或N,[0038]  $Z_5$ 、 $Z_6$ 、 $Z_7$ 各自独立地选自 $\text{CH}_2$ 或NH,[0039]  $Z_8$ 、 $Z_9$ 、 $Z_{10}$ 各自独立地选自CH或N,且不同时为N,

[0040]  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 各自独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基、 $(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基硫基、3-8元环烷基、芳基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基,或者, $R_8$ 和 $R_9$ 、 $R_{11}$ 和 $R_{12}$ 的至少一对可以与所连接的原子形成3-6元环烷基,或者, $R_8$ 或 $R_9$ 可以与 $R_{11}$ 或 $R_{12}$ 及所连接的原子形成3-6元环;或者, $\text{C}_{y1}$ 上的原子还可以与 $R_6$ 和 $L_1$ 中的原子一起形成4-7元环;或者 $R_8$ 和 $R_9$ 、 $R_{11}$ 和 $R_{12}$ 的至少一对可以形成氧代基;

[0041]  $R_{10}$ 选自氢、羟基、氰基、卤素原子、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基、 $(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基硫基、3-8元环烷基、芳基、4-6元杂环基、5-10元杂芳基,

[0042]  $m$ 为0或1;[0043]  $R_7$ 各自独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、

[0044]  $R_a$ 、 $R_b$ 和 $R_c$ 各自独立地选自氢、任选被取代基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、任选被取代基取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、任选被取代基取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、任选被取代基取代的3-8元环烷基、任选被取代基取代的芳基、任选被取代基取代的4-6元杂环基或任选被取代基取代的5-6元杂芳基,或者, $R_a$ 和 $R_b$ 可以与所连接的原子形成4-6元环; $\text{C}_{y2}$ 为任选被取代基取代的苯基、任选被取代基取代的4-6元杂环基、任选被取代基取代的5-6元杂芳基, $n$ 为0-3的整数;所述取代基各自独立地选自:羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基、 $(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、3-8元环烷基、苯基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基。

[0045] 本发明的另一个实施方案中,式i和式ii中, $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 中的至少一个为N,且不同



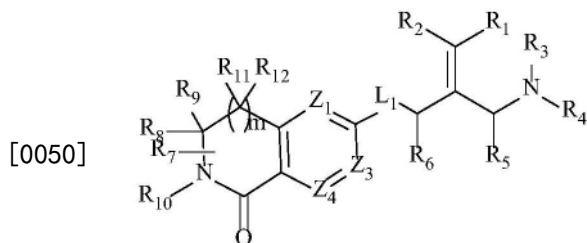
时为N,  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 形成的环与 $L_1$ 基团键合。

[0046] 本发明的另一个实施方案中, 式i中,  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 形成的环与 $L_1$ 基团键合,  $m$ 为0时,  $R_{10}$ 选自羟基、氰基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、3-8元环烷基、芳基、4-6元杂环基或5-10元杂芳基, 优选的是 $R_{10}$ 选自羟基、氰基、卤素原子、支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基。

[0047] 本发明的另一个实施方案中, 式i中,  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 形成的环与 $L_1$ 基团键合,  $m$ 为1时,  $R_{10}$ 选自羟基、氰基、卤素原子、支链 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、3元环烷基或4元环烷基, 优选的是 $R_{10}$ 选自羟基、氰基、卤素原子、支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基。

[0048] 本发明的另一个实施方案中, 式iii、式iv和式v中, 五元环与 $L_1$ 基团键合, 六元环与 $R_7$ 键合。

[0049] 本发明的另一个实施方案中, 上述式I所示的化合物为下式II所示的化合物, 其药学上可接受的盐, 酯或它们的立体异构体:



II

[0051] 其中,  $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自氢、氟、氯、溴, 且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同时为氢;

[0052]  $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0053]  $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0054]  $L_1$ 为键,  $-CR'R''$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ,  $R'$ 和 $R''$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0055]  $Z_1$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 各自独立地选自CH或N;

[0056]  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 各自独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子或 $C_{1-6}$ 烷基, 或者,  $R_8$ 和 $R_9$ 、 $R_{11}$ 和 $R_{12}$ 的至少一对可以与所连接的原子形成3-6元环烷基; 或者,  $R_8$ 或 $R_9$ 可以与 $R_{11}$ 或 $R_{12}$ 及所连接的原子形成3-6元环烷基; 或者 $R_8$ 和 $R_9$ 可以一起形成氧代基;

[0057]  $R_{10}$ 选自氢、羟基、氰基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基或3-6元环烷基,

[0058]  $m$ 为0或1;

[0059]  $R_7$ 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0060] 本发明的另一个实施方案中,  $Z_1$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 中的至少一个为N。

[0061] 本发明的另一个实施方案中, 式II所示的化合物中, 携带羰基的左侧环中 $m$ 为0的情况下,  $R_{10}$ 选自羟基、氰基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基或3-6元环烷基, 优选 $R_{10}$ 选自支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基。

[0062] 本发明的另一个实施方案中, 式II所示的化合物中, 携带羰基的左侧环中 $m$ 为1的情况下,  $R_{10}$ 选自羟基、氰基、卤素原子、支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基, 优选 $R_{10}$ 选自支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基。

[0063] 本发明的另一个实施方案中,提供上式II所示的化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体:

[0064] 其中, $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自氢、氟,且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同时为氢;

[0065]  $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0066]  $R_5$ 和 $R_6$ 各自为氢;

[0067]  $L_1$ 为 $-CR'R''-$ 或 $-O-$ , $R'$ 和 $R''$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0068]  $Z_1$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 各自独立地选自CH或N;

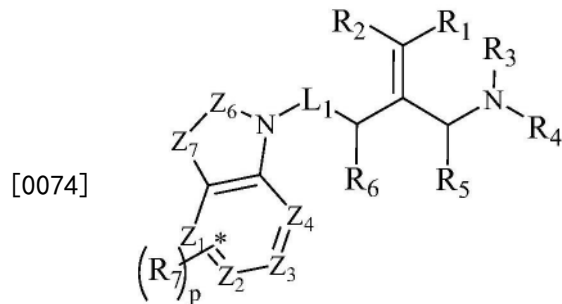
[0069]  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基,或者, $R_8$ 和 $R_9$ 可以与所连接的原子形成环丙烷、环丁烷、环戊烷;或者 $R_8$ 和 $R_9$ 可以一起形成氧代基;

[0070]  $R_{10}$ 选自支链 $C_{1-6}$ 烷基、3元环烷基或4元环烷基;

[0071]  $m$ 为0或1;

[0072]  $R_7$ 选自氢。

[0073] 本发明的另一个实施方案中,上述式I所示的化合物为下式III所示的化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体:



### III

[0075] 其中, $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自氢、氟、氯、溴,且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同时为氢;

[0076]  $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0077]  $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

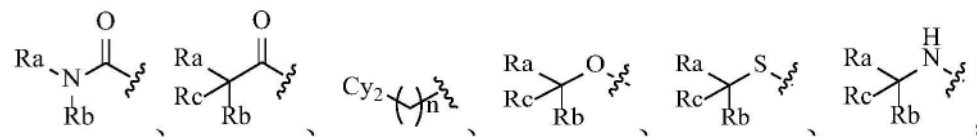
[0078]  $L_1$ 为键, $-CR'R''-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ , $R'$ 和 $R''$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0079]  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 各自独立地选自CH或N,且不同时为N;

[0080]  $Z_6$ 、 $Z_7$ 各自独立地选自 $CH_2$ 或 $NH$ ;

[0081]  $p$ 为1-4的整数,

[0082]  $R_7$ 各自独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、



[0083]  $R_a$ 、 $R_b$ 和 $R_c$ 各自独立地选自氢,任选被取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选被取代基取代的 $C_{2-6}$ 烯基、任选被取代基取代的 $C_{2-6}$ 炔基、任选被取代基取代的3-8元环烷基、任选被取代基取代的芳基、任选被取代基取代的4-6元杂环基、任选被取代基取代的5-6元杂芳基,或者, $R_a$ 和 $R_b$ 可以与所连接的原子形成4-6元环; $C_{y2}$ 为任选被取代基取代的苯基、任选被取代基取代的4-6元杂环基、任选被取代基取代的5-6元杂芳基, $n$ 为0-3的整数;所述取代基各自独立地选自:羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧 $C_{1-6}$ 烷氧基、

C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基、3-8元环烷基、苯基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基。

[0084] 本发明的另一个实施方案中,提供上式III所示的化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体:

[0085] 其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自氢、氟,且R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>不同时为氢;

[0086] R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>各自独立地选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0087] R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>各自为氢;

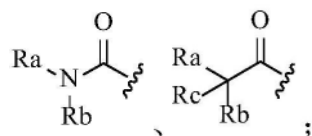
[0088] L<sub>1</sub>为键;

[0089] Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>各自独立地选自CH或N,且不同时为N;

[0090] Z<sub>6</sub>、Z<sub>7</sub>各自独立地选自CH<sub>2</sub>或NH;

[0091] p为1或2,

[0092] R<sub>7</sub>各自独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、



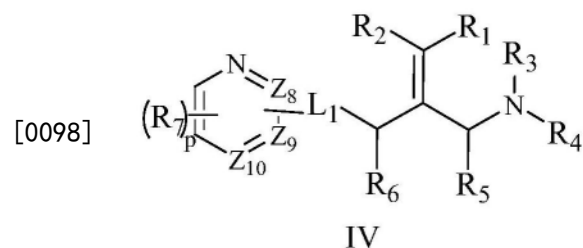
[0093] R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>各自独立地选自氢,任选被取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,所述取代基各自独立地选自:羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基、3-8元环烷基、苯基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基;

[0094] 或者,R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>可以与所连接的原子形成4-6元环。

[0095] 本发明的另一个实施方案中,式III中,Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>全部为CH。

[0096] 本发明的另一个实施方案中,式III中,Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>最多一个为N。

[0097] 本发明的另一个实施方案中,上述式I所示的化合物为下式IV所示的化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体:



[0099] 其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自氢、氟、氯、溴,且R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>不同时为氢;

[0100] R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>各自独立地选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0101] R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>各自独立地选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

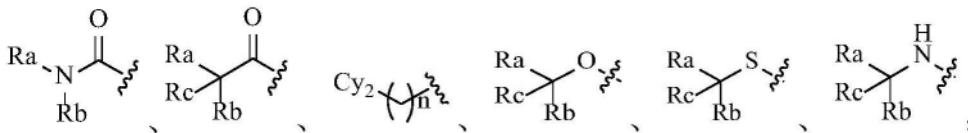
[0102] L<sub>1</sub>为-CR' R''、-O-或-S-,R'和R''各自独立地选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0103] Z<sub>8</sub>、Z<sub>9</sub>、Z<sub>10</sub>各自独立地选自CH或N,且不同时为N;基团上的原子还可以与R<sub>6</sub>

和L<sub>1</sub>中的原子一起形成4-7元环;

[0104] p为1-4的整数,

[0105]  $R_7$ 各自独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、



[0106]  $R_a$ 、 $R_b$ 和 $R_c$ 各自独立地选自氢,或任选被取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选被取代基取代的 $C_{2-6}$ 烯基、任选被取代基取代的 $C_{2-6}$ 炔基、任选被取代基取代的3-8元环烷基、任选被取代基取代的芳基、任选被取代基取代的4-6元杂环基、任选被取代基取代的5-6元杂芳基,或者, $R_a$ 和 $R_b$ 可以与所连接的原子形成4-6元环; $C_{y_2}$ 为任选被取代基取代的苯基、任选被取代基取代的4-6元杂环基、任选被取代基取代的5-6元杂芳基, $n$ 为0-3的整数;所述取代基各自独立地选自:羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、3-8元环烷基、苯基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基。

[0107] 本发明的另一个实施方案中,提供上式IV所示的化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体:

[0108] 其中, $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自氢、氟,且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同时为氢;

[0109]  $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

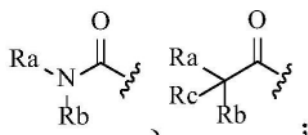
[0110]  $R_5$ 和 $R_6$ 各自为氢;

[0111]  $L_1$ 为- $CR'R''$ -或-O-, $R'$ 和 $R''$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0112]  $Z_8$ 、 $Z_9$ 、 $Z_{10}$ 各自独立地选自CH;

[0113]  $p$ 为1或2,

[0114]  $R_7$ 各自独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、



[0115]  $R_a$ 、 $R_b$ 和 $R_c$ 各自独立地选自氢,任选被取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基,所述取代基各自独立地选自:羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基、3-8元环烷基、苯基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基;

[0116] 或者, $R_a$ 和 $R_b$ 可以与所连接的原子形成4-6元环。

[0117] 本发明的另一个实施方案中,提供如下化合物、其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体:

[0118]

序号	结构式	序号	结构式
2		4	
5		6	
7		8	
9			
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

[0119]

序号	结构式	序号	结构式
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

[0120] 本发明的另一技术方案中,提供含有式I、II、III和IV所示化合物,其药理学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体的药物组合物,其可以任选含有一种或多种药用载体。

[0121] 本发明的另一技术方案中,所述的药物组合物可以以本领域公知的任何合适的给药方式,例如可以通过口服,肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外),透皮,直肠,鼻,经肺,局部(包括口腔和舌下),阴道,腹膜内,肺内和鼻内等给药等方式,施用于需要预防和/或治疗的患者或受试者。

[0122] 本发明的另一技术方案中,所述药物组合物可制成常规的固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;也可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时,可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时,所述药物组合物可制成注射剂、包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时,可采用现有制药领域中的常规方法生产,配置注射剂时,可以不加入附加剂,也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时,所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时,所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

[0123] 本发明的另一技术方案中,提供式I、II、III和IV所示化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体在制备用于预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病的药物中的应用。

[0124] 本发明的另一技术方案中,提供一种预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病的方法,其包括对对象施用式I、II、III和IV所示化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体。

[0125] 本发明的另一技术方案中,提供式I、II、III和IV所示化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体,其用于预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病。

[0126] 本发明的另一技术方案中,提供上述药物组合物用于预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病的用途。

#### [0127] 发明效果

[0128] 本发明提供一种新型的卤代烯丙基胺类化合物,其在与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病的治疗和/或预防中是有效的。具体而言,本发明的式I、II、III和IV所示化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体对SSAO/VAP-1蛋白表现出很强的抑制活性。并且,相对于单胺氧化酶(MAO),本发明的化合物对于SSAO/VAP-1蛋白表现出优异的特异性选择性。

[0129] 由此,本发明可以提供一种特异性地预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病的药物。

#### [0130] 发明详述

[0131] 下面将结合具体实施方式对本发明的实施方案进行更为详细的说明,但是本领域的技术人员将会理解,下列描述的具体实施方式仅用于说明本发明,而不应视为对本发明的保护范围的限定。相反,本发明意图涵盖可被包括在由权利要求所限定的本发明范围内的所有替代、修改和等同的方式。在没有特别说明的情况下,本发明的各实施方案可以以任意地方式进行组合,由此而得的技术方案的转换、变形、改变也包括在本发明的范围之内。

#### [0132] 定义

[0133] 本发明中,“C<sub>a-b</sub>基团”(a和b表示1以上的整数,a<b)的表述表示“基团”存在a-b个碳原子,例如,C<sub>1-4</sub>烷基,即表示碳原子数为1-4的烷基,C<sub>1-4</sub>烷氧基,即表示碳原子数为1-4的烷氧基,C<sub>3-10</sub>环烷基,即表示碳原子数为3-10的环烷基,C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基,即表示碳原子数为1-4的烷氧基与碳原子数为1-4的烷基键合而成的基团。

[0134] 本发明所述的“卤素”或“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。优选为氟原子,氯原子。

[0135] 本发明所述的“卤代”是指基团中的任一碳原子上的氢被一个或多个相同或不同的卤素或卤素原子取代。“卤素”或“卤素原子”如前文所定义。优选为氟代,氯代。

[0136] 本发明所述的“C<sub>1-6</sub>烷基”指从含有1-6个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子而衍生得到的直链或支链的烷基,其包括直链C<sub>1-6</sub>烷基和支链C<sub>1-6</sub>烷基。事实上,本领域技术人员公知的是,C<sub>1-6</sub>烷基具有支链(支链C<sub>1-6</sub>烷基)的情况下,其至少具有3个碳原子。作为“C<sub>1-6</sub>烷基”的例子,例如,可以列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正

戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、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“C<sub>1-4</sub>烷基”指含有1-4个碳原子的上述实例。

[0137] 本发明所述的“C<sub>2-6</sub>烯基”指从含有至少一个碳碳双键的2-6个碳原子的烯烃部分去除一个氢原子而衍生得到的直链或支链的烯基，例如，可以列举乙烯基、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。优选的是，“C<sub>2-6</sub>烯基”中含有一个碳碳双键。

[0138] 本发明所述的“C<sub>2-6</sub>炔基”指从含有至少一个碳碳叁键的2-6个碳原子的炔基部分去除一个氢原子而衍生得到的直链或支链的炔基，例如，可以列举乙炔基、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。优选的是，“C<sub>2-6</sub>炔基”中含有一个碳碳叁键。

[0139] 本发明所述的“C<sub>1-6</sub>烷氧基”是指前文所定义的“C<sub>1-6</sub>烷基”通过氧原子与母体分子部分连接的基团，即“C<sub>1-6</sub>烷基-0-”基团，例如，可以列举上述“C<sub>1-6</sub>烷基”中所列举的基团与-0-键合而得的基团，包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C<sub>1-4</sub>烷氧基”指含有1-4个碳原子的上述实例，即“C<sub>1-4</sub>烷基-0-”基团。所述的“C<sub>1-6</sub>烷氧C<sub>1-6</sub>烷氧基”是指C<sub>1-6</sub>烷氧基取代C<sub>1-6</sub>烷氧基上的一至多个氢原子所形成的基团。

[0140] 本发明所述的“C<sub>1-6</sub>烷基氨基”、“(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基”、“C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基”、“C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基”、“C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基”、“C<sub>1-6</sub>烷基硫基”是指C<sub>1-6</sub>烷基各自与-NH<sub>2</sub>、-CO-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-、-S-连接形成的基团。例如，可以列举上述“C<sub>1-6</sub>烷基”中所列举的基团各自与-NH<sub>2</sub>、-CO-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-、-S-连接形成的基团。

[0141] 本发明所述的“稠环”是指由两个或两个以上环状结构以并、螺、桥的连接方式所形成的多环系结构。所述的并环是指由两个或两个以上环状结构彼此公用两个相邻的环原子(即共用一个键)所形成的稠环结构。所述的桥环是指由两个或两个以上环状结构彼此公用两个非相邻的环原子所形成的稠环结构。所述的螺环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的稠环结构。

[0142] 本发明所述的“环烷基”，是指从环烷烃衍生得到的一价基团或(根据需要的)二价基团，所述环烷烃包括单环环烷烃或者稠环环烷烃，可以具有3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个碳原子。环烷基可以是3-12元的一价基团或(根据需要的)二价基团，可以是3-8元的一价基团或(根据需要的)二价基团、3-6元的一价基团或(根据需要的)二价基团、5-7元的一价基团或(根据需要的)二价基团。

[0143] 单环环烷基可以为3-12元环烷基、3-8元环烷基、3-6元环烷基、5-7元环烷基，其实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、环戊烷-1,3-二基、环己烷-1,4-二基、环庚烷-1,4-二基等。

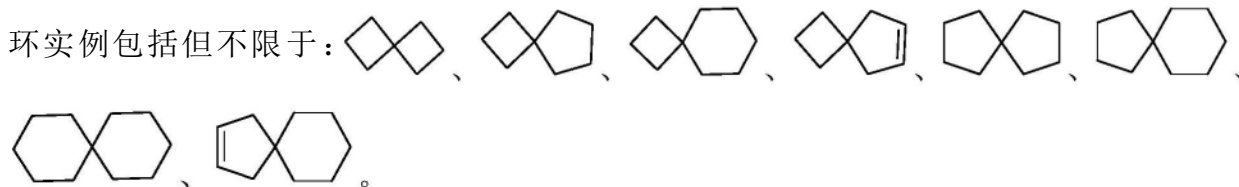
[0144] 稠环环烷基包括并环环烷基、桥环烷基、螺环烷基。

[0145] 本发明所述的“环烯基”，是指在上述环烷基的基团中具有至少一个碳碳双键而得的基团。优选具有一个碳碳双键。

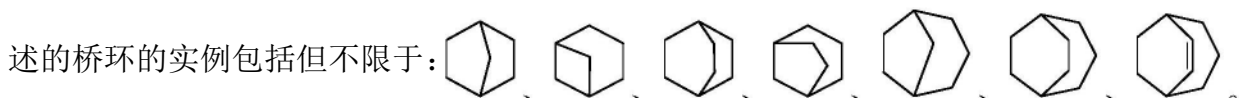


[0146] 所述的并环环烷基可以为6-12元并环环烷基、7-10元并环环烷基,其实例包括但不限于:双环[3.1.1]庚烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[3.2.2]壬烷基、双环[3.3.1]壬烷基和双环[4.2.1]壬烷基。

[0147] “环烷基”和“环烯基”还可以是从6-12元螺环、7-11元螺环去掉一个氢原子而得的一价基团,或者根据需要从不同的两个碳原子上分别去掉一个氢原子而得的二价基团。螺



[0148] “环烷基”和“环烯基”还可以是从6-12元桥环、7-11元桥环去掉一个氢原子而得的一价基团,或者根据需要从不同的两个碳原子上分别去掉一个氢原子而得的二价基团。所



[0149] 因此,本发明所述的“3-12元环烯基”,在不特别指明的情况下,包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)的情形。其是在上述列举的3-12元的一价基团或(根据需要的)二价基团的环烷基中具有至少一个碳碳双键的基团。例如可以是由3-8元环烯、7-11元螺环烯、7-11元并环烯、6-11元桥环烯等衍生得到的一价或二价基团。例如可以列举环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、1,4-环己二烯基、环庚烯基、1,4-环庚二烯基、环辛烯基、1,5-环辛二烯基。

[0150] 本发明所述的“杂环基”是指上述环烷基的至少一个环碳原子被选自O、S、N的杂原子替代的非芳香性的一价或二价的环状基团。优选不具有碳碳双键或具有一个碳碳双键。优选被1-3个杂原子替代。另外,杂环基还包括作为成环原子的碳原子、硫原子被氧代、氮代的情况,例如碳原子被C(=O)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、S(=O)(=NH)替代。

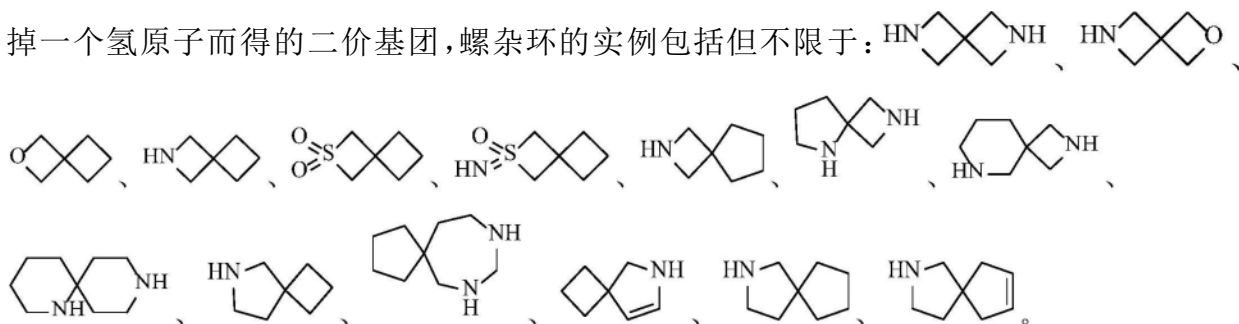
[0151] 具体而言,“杂环基”,可以为具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个成环原子的基团。其可以是3-12元杂环基、4-12元杂环基、5-10元杂环基,包括单杂环基或者稠杂环基。单杂环基可以为3-12元杂环基、3-8元杂环基、3-8元饱和杂环基、3-6元杂环基、4-12元杂环基、4-7元杂环基、4-6元杂环基、5-10元杂环基、5-7元杂环基、5-6元杂环基、5-6元含氧杂环基、5-6元含氮杂环基、5-6元饱和杂环基、5-7元饱和杂环基等,其可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的,但不是芳香性的。其实例包括但不限于:氮杂环丙烷基、2H-氮杂环丙烷基、二氮杂环丙烷基、3H-二氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环己二烯基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、吡咯烷基、咪唑烷基、4,5-二氢咪唑基、吡唑烷基、4,5-二氢吡唑基、2,5-二氢噻吩基、四氢噻吩基、4,5-二氢噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、六氢嘧啶基、六氢哒嗪基、4,5-二氢噁唑基、4,5-二氢异噁唑基、2,3-二氢异噁唑基、2H-1,2-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、4H-1,3-噁嗪基、2H-吡喃基、2H-吡喃-2-酮基、3,4-二氢-2H-吡喃基、1,1-二氧化四氢噻喃基、1,1-二氧化四氢噻吩基、1-亚氨基-1-氧代-四氢硫丁环基、1-亚氨基-1-氧代-四氢噻吩基、1-亚氨基-1-氧代-六氢噻喃基等。

[0152] 稠杂环包括并杂环基、螺杂环基、桥杂环基,其可以是饱和的、部分饱和的或不饱

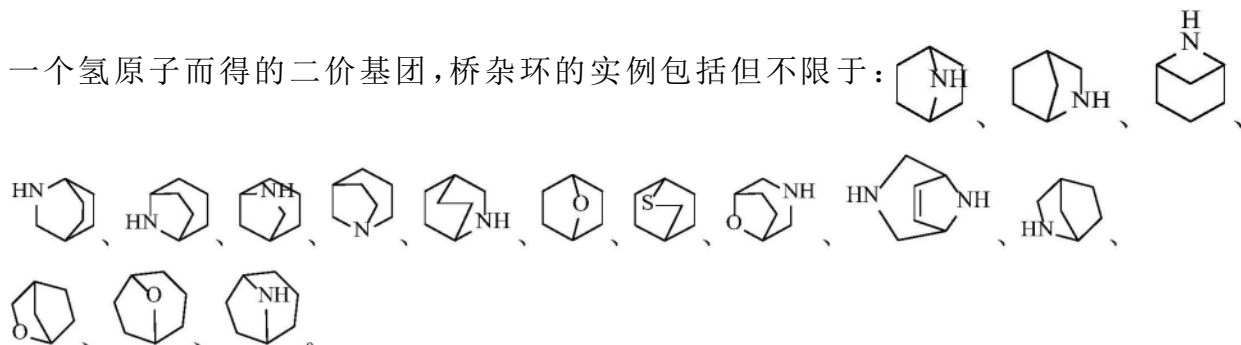
和的,但不是芳香性的。

[0153] 所述的并杂环基可以为6-12元并杂环基、7-10元并杂环基、6-12元饱和并杂环基、7-8元饱和并杂环基、8元饱和并杂环基,其实例包括但不限于:3-氮杂双环[3.10.]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃基-3-基、二氢吡啶-1-基、二氢吡啶-2-基、二氢吡啶-3-基、2,3-二氢苯并噁吩-2-基、八氢-1H-吡啶基、八氢苯并呋喃基、八氢环戊二烯并[c]吡咯基、六氢环戊二烯并[c]呋喃基、2,2-二氧代六氢环戊二烯并[c]噁吩基、2-亚氨基-2氧代-八氢环戊烷并[c]噁吩基。

[0154] 所述的螺杂环基可以为从6-12元螺杂环、7-11元螺杂环、6-12元饱和螺杂环、7元饱和螺杂环去掉一个氢原子而得的一价基团,或者根据需从不同的两个碳原子上分别去掉一个氢原子而得的二价基团,螺杂环的实例包括但不限于:



[0155] 所述的桥杂环基可以为从6-12元桥杂环、7-11元桥杂环、6-12元饱和桥环,7-8元饱和桥环去掉一个氢原子而得的一价基团,或者根据需从不同的两个碳原子上分别去掉



[0156] 本发明所述的“芳基”是指从芳香性的碳环烃衍生得到的一价基团或根据需的二价基团,所述芳香性的碳环烃包括6-8元单环芳烃和8-14元稠环芳烃。6-8元单环芳基例如为苯基。8-14元稠环芳基例如为萘基、菲基、蒽基等。当为二价基团时,可以列举亚苯基、亚萘基等。

[0157] 本发明所述的“杂芳基”可以是5-14元杂芳基、5-10元杂芳基、5-6元杂芳基,是指具有至少一个选自O、S、N的杂原子的成环原子数为5、6、7、8、9、10、11、12、13或14的芳香性的一价或二价环状基团。优选具有1-3个杂原子。另外,杂芳基还包括作为成环原子的碳原子、硫原子被氧代、氮代的情况,例如碳原子被C(=O)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、S(=O)(=NH)替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基。单杂芳基可以为5-7元杂芳基、5-6元杂芳基,其实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡啶酮基、哒嗪基、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。稠杂芳基可以为8-12元并杂芳基、9-10元并杂芳基,其实例包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、吡啶基、吡啶基、异喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基。所述杂芳基也可以是从上述基团衍生的二价基团。

[0158] 本发明所述的“3-6元环”、“3-8元环”、“4-6元环”、“4-7元环”是指化学结构上可行的3-6个环原子、3-8个环原子、4-6个环原子、4-7个环原子的环状结构,环原子可以任选地选自C、N、O、S、C(=O)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、S(=O)(=NH),所形成的环状结构可以是单环,也可以是稠合的多环,可以是饱和的,也可以是部分饱和的,还可以是芳香的。具体而言,可以列举上述作为环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基所列举的基团。

[0159] 本发明所述的“药学上可接受的盐”是指式I、II、III和IV化合物的可药用的酸或碱的加成盐。当化合物中存在酸性官能团(如-COOH、-OH、-SO<sub>3</sub>H等)与适当的无机或有机阳离子(碱)形成的盐,包括与碱金属或碱土金属形成的盐、铵盐,以及与含氮有机碱形成的盐。当化合物中存在碱性官能团(如-NH<sub>2</sub>等)与适当的无机或者有机阴离子(酸)形成的盐,包括与无机酸盐、有机酸形成的盐。这样的“药学上可接受的盐”包括但不限于,酸的盐:与盐酸、三氟乙酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(如乙酸、HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH(其中n是0~4))等形成的盐;碱的盐:钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、镁盐等。

[0160] 本发明中,在反应时,氨基的N原子可以任选地用氨基保护基进行保护。“氨基保护基”是指连接在氨基上且在一定条件下容易脱除的化学基团,其包括但不限于烷氧羰基类、酰基类、烷基类;例如叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基、邻苯二甲酰基、苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基等。本领域技术人员可以参照本领域常用教科书Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(4<sup>th</sup> edition)进行适当的选择和操作。

[0161] 术语“任选取代的”或“任选被取代的”表示本领域技术人员已知可供取代的该部分的任一部分可以未取代或被本发明所描述的取代基所取代,其中如果存在多于一个取代基,则每个取代基被独立地选择。

[0162] 短语“药学上可接受的”表示该物质或组合物与包含在制剂和/或药物组合物中的其他成分必须在药学上和/或毒理学上兼容。

[0163] 本发明所述的“异构体”是指当式I、II、III和IV化合物存在不对称碳原子时,会产生对映异构体;当化合物存在碳碳双键或环状结构时,会产生顺反异构体;当化合物存在酮或肟时,会产生互变异构体,所有式I、II、III和IV化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物,均包括在本发明范围内。

[0164] 本发明的药物组合物包含式I、II、III和IV所示化合物,其药学上可接受的盐,酯或它们的立体异构体的至少一种和任选的一种或多种药用载体。

[0165] 本发明的药物组合物可以以本领域公知的任何合适的给药方式,例如可以通过口服,肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外),透皮,直肠,鼻,经肺,局部(包括口腔和舌下),阴道,腹膜内,肺内和鼻内等给药等方式,施用于需要预防和/或治疗的患者或受试者。

[0166] 本发明的药物组合物可制成常规的固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;也

可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时,可以加入适宜的赋形剂、稀释剂、甜味剂、增溶剂、润滑剂、粘合剂、片剂崩解剂、稳定剂、防腐剂或包封材料的一种或多种物质。用于肠胃外给药时,所述药物组合物可制成注射剂、包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时,可采用现有制药领域中的常规方法生产,配置注射剂时,可以不加入附加剂,也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时,所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时,所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。本发明中,合适的固体载体包括但不限于例如纤维素、葡萄糖、乳糖、甘露醇、硬脂酸镁、碳酸镁、碳酸钠、糖精钠、蔗糖、糊精、滑石、淀粉、果胶、明胶、黄芪胶、阿拉伯胶、藻酸钠、对羟基苯甲酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。合适的液体载体包括但不限于水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、甘油酯及其混合物。

[0167] 制备本发明的药物组合物的方法一般是已知的。以已知的方法制备本发明的药物组合物包括常规的混合、制粒、压片、包衣、溶解或冻干方法。

[0168] 药物制剂优选为单位剂量形式。在该形式中,制剂被细分成含有适当量的活性组分的单位剂量。可以将单位剂量形式包装成含有离散量的制剂的包装,诸如包装的片剂、胶囊剂或在小瓶或安瓿中的粉剂。

[0169] 药物的施用剂量取决于各种因素,包括患者的年龄、体重和状态以及给药途径。施用的精确剂量基于治疗医生的判断确定。用于施用活性化合物的通常剂量可以是例如每天约0.01至大约100mg,大约0.05至大约75mg/天,大约0.1至大约50mg/天,或者大约5至大约10mg/天。期望的剂量还取决于采用的具体化合物、疾病的严重程度、施用途径、患者的体重和健康状况以及治疗医生的判断。

[0170] 本发明的化合物还包含一个或多个的氢原子、氟原子、碳原子、氮原子、氧原子、硫原子被置换为放射性同位素或稳定同位素的化合物。这些标记化合物可用于代谢或药代动力学研究、作为受体的配体等进行生物学分析等。

[0171] 本发明的化合物可以用于治疗和/或预防与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病,其包括对对象施用本发明的化合物。

[0172] 包含本发明化合物的药物组合物可以用于治疗和/或预防与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病,其包括对对象施用本发明的化合物。

## 实施例

[0173] 实施例中未注明具体反应条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售获得的常规产品。

[0174] 在本发明中,除非另外说明,其中:(i)温度以摄氏度(°C)表示,操作在室温环境下进行;(ii)反应进程用薄层色谱(TLC)或LC-MS跟踪;(iii)终产物具有清晰的质子核磁共振光谱(<sup>1</sup>H-NMR)数据和质谱(MS)数据。

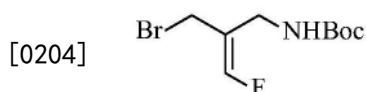
[0175] 在本发明中所使用的缩写和英文表述具有以下含义:

[0176] DAST:二乙胺基三氟化硫

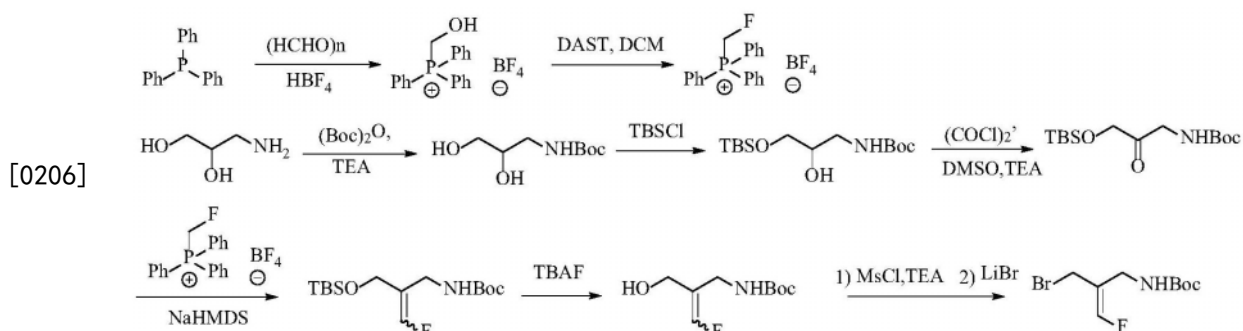
[0177] DCM:二氯甲烷

[0178] -Boc:叔丁氧羰基

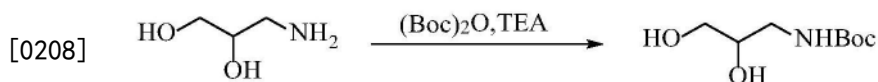
- [0179] TEA:三乙胺  
 [0180] TBSCl:叔丁基二甲基氯硅烷  
 [0181] TBS-:叔丁基二甲基硅基  
 [0182] DMSO:二甲基亚砜  
 [0183] NaHMDS:六甲基二硅烷重氮钠  
 [0184] TBAF:四丁基氟化铵  
 [0185] MsCl:甲磺酰氯  
 [0186] TFA:三氟乙酸  
 [0187] DMF:N,N-二甲基甲酰胺  
 [0188] Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>:三(二亚苄基丙酮)二钯  
 [0189] conc.HCl:浓盐酸  
 [0190] NBS:N-溴代丁二酰亚胺  
 [0191] AIBN:偶氮二异丁腈  
 [0192] THF:四氢呋喃  
 [0193] TMSCN:三甲基腈硅烷  
 [0194] CPBA:间氯过氧苯甲酸  
 [0195] TMSI:三甲基硅烷咪唑  
 [0196] BHT:二丁基羟基甲苯  
 [0197] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:双(三苯基膦)二氯化钯  
 [0198] EA:乙酸乙酯  
 [0199] MTBE:甲基叔丁醚  
 [0200] PE:石油醚  
 [0201] HATU:2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脒六氟磷酸酯  
 [0202] reflux:回流  
 [0203] 实施例1中间体(E)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0205] 流程图:



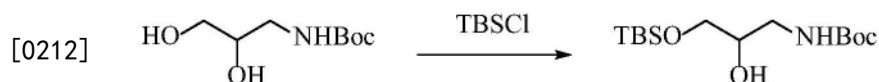
[0207] 步骤1: (2,3-二羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0209] 将3-氨基丙烷-1,2-二醇(30g,0.33mol,1.0eq)溶于甲醇(600mL)中,依次加入三乙胺(69mL,0.51mol,1.5eq)和二碳酸二叔丁酯(79.2g,0.36mol,1.1eq),室温反应5小时。<sup>1</sup>H-NMR检测反应完全后,浓缩得淡黄色油状粗品(63g粗品),未经纯化直接用于下一步。

[0210] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm: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)。

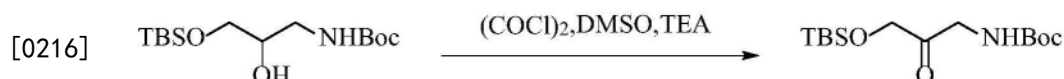
[0211] 步骤2:(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0213] 将(2,3-二羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(63g粗品)溶于二氯甲烷(600mL)中,降温至0℃,依次加入咪唑(33.6g,0.50mol,1.5eq)和TBSCl(47.2g,0.315,0.95eq),保持0℃反应2小时。<sup>1</sup>H-NMR检测反应完全,加入水(500mL)和二氯甲烷(500mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(100-200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=0-10%)纯化,得无色油状物(78g,收率:78%)。

[0214] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm:0.07(s,6H),0.90(s,9H),1.44(s,9H),2.48(brs,1H),3.12(ddd,J=14.1,6.7,5.3Hz,1H),3.30-3.43(m,1H),3.54(dd,J=10.1,6.2Hz,1H),3.66(dd,J=10.1,4.5Hz,1H),3.70-3.76(m,1H),5.00(brs,1H)。

[0215] 步骤3:(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

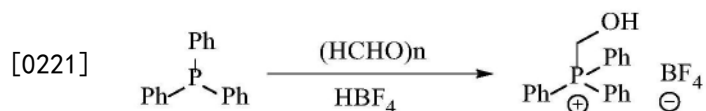


[0217] 氮气保护下,将草酰氯(18.5mL,0.21mmol,1.5eq)溶解在二氯甲烷(250mL)中。降温至-78℃,滴加DMSO(21mL,0.28mol,2.0eq),滴毕,保温1小时。将(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(44g,0.14mol,1.0eq)溶解在二氯甲烷(50mL)中,缓慢滴入反应体系。滴毕,继续保温1小时,滴加三乙胺(81mL,0.56mmol,4.0eq),滴加完毕后缓慢升至室温。TLC检测,反应完全后,加水(400mL),分液,水相用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(100-200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=0-10%)纯化,得油状粘稠液体(28g,收率:64%)。

[0218] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm:0.10(s,6H),0.93(s,9H),1.47(s,9H),4.25(m,4H),5.21(brs,1H)。

[0219] LC-MS(m/z)=325.0[M+Na<sup>+</sup>]

[0220] 步骤4:(羟甲基)三苯基磷四氟硼酸盐的合成



[0222] 室温下将三苯基磷(26.2g,0.1mol,1.0eq),多聚甲醛(3g,0.1mol,1.0eq)溶于无水乙醚(100mL)中,缓慢滴加化合物四氟硼酸(45mL,0.25mol,2.5eq),室温反应5天。<sup>1</sup>H-NMR检测反应完全后,抽滤,滤饼用乙醚(100mL)洗,冷水(100mL)洗,烘干得白色固体(20g,收率:52%)

[0223] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>) δppm:4.48(brs,1H),5.36(s,2H),7.66-7.70(m,12H),7.80-7.81(m,3H)。

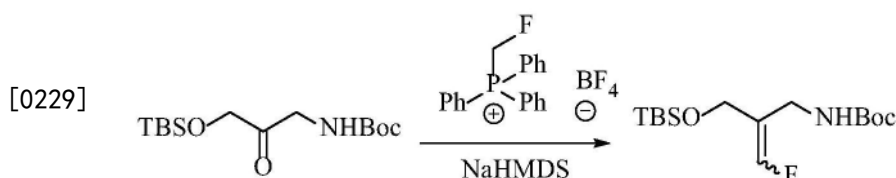
[0224] 步骤5: (氟甲基)三苯基磷四氟硼酸盐的合成



[0226] 将(羟甲基)三苯基磷四氟硼酸盐(11.4g, 0.03mol, 1.0eq), 溶于无水二氯甲烷(100mL)中, 降温至0度, 缓慢滴加DAST(7.2mL, 0.06mol, 2.0eq), 滴毕恢复室温反应1小时。TLC检测反应完全, 降温至0度, 缓慢滴加水(30mL)淬灭反应, 分液, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(100-200目硅胶, 甲醇/二氯甲烷=0-10%)纯化得粗品, 用乙醚/二氯甲烷重结晶, 得棕色固体(5.0g, 收率: 44%)。

[0227]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 6.30 (d,  $J=45\text{Hz}$ , 2H), 7.72-7.76 (m, 12H), 7.85-7.87 (m, 3H) .

[0228] 步骤6: (2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0230] 氮气保护下, 将(氟甲基)三苯基磷四氟硼酸盐(5.0g, 13.1mmol, 1.5eq)溶于无水THF(50mL)中, 降温至 $-20^\circ\text{C}$ , 缓慢滴加NaHMDS(1.6M, 6.5mL, 10.45mmol, 1.5eq), 加完保温10分钟。缓慢滴加(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.64g, 8.7mmol, 1.0eq)的THF(5mL)溶液, 滴毕保温1小时, 恢复至室温, LC-MS检测反应完全, 滴加水(10mL)淬灭反应, 浓缩反应液至粘稠液体, 加入水(50mL), 乙醚(50mL)萃取三次, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(100-200目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=0-30%)纯化得无色粘稠液体(顺反异构体混合物, 4.0g, 97%)。

[0231]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 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) .

[0232] 步骤7: (3-氟-2-(羟基甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

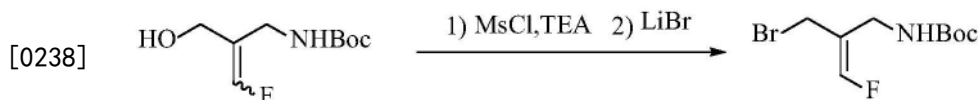


[0234] 室温下将(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g, 7.2mmol, 1.0eq)溶于无水THF(30mL)中, 加入TBAF(2.83g, 10.8mmol, 1.5eq), 室温反应2小时。LC-MS检测反应完全后, 加入水(50mL), 乙酸乙酯萃取(50mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(100-200硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=0-40%)纯化得无水油状液体(顺反异构体混合物, 1.1g, 收率: 74%)。

[0235]  $^1\text{H-NMR}$  (Z) (300MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1.45 (s, 9H), 3.41 (br, 1H), 3.74 (dd,  $J=6.5$ , 3.1Hz, 2H), 4.28 (dd,  $J=6.0$ , 2.3Hz, 2H), 4.98 (br, 1H), 6.52 (d,  $J=83.4\text{Hz}$ , 1H) .

[0236] (E) (300MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1.45 (s, 9H), 3.78 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.93-4.02 (m, 4H), 4.98 (br, 1H), 6.61 (d,  $J=83.7\text{Hz}$ , 1H) .

[0237] 步骤8: (E) - (2- (溴甲基) -3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

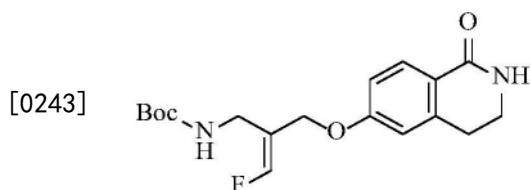


[0239] 氮气保护下,将(3-氟-2-(羟基甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 5.85mmol, 1.0eq)溶于丙酮(20mL)中,降温至0℃,依次加入三乙胺(1.22mL, 8.77mmol, 1.5eq)和甲磺酰氯(0.54mL, 7.07mmol, 1.2eq),保温30分钟,抽滤,滤饼用丙酮(10mL)洗,合并滤液。将溴化锂(2.54g, 29.2mmol, 5.0eq)加入滤液中,室温反应1小时,LC-MS检测,反应完全后,加水(25mL),乙酸乙酯(30mL×2)萃取,合并有机相,干燥,浓缩,粗品经制备HPLC(C18柱, H<sub>2</sub>O: CH<sub>3</sub>CN=55:45)纯化得白色固体(130mg)。

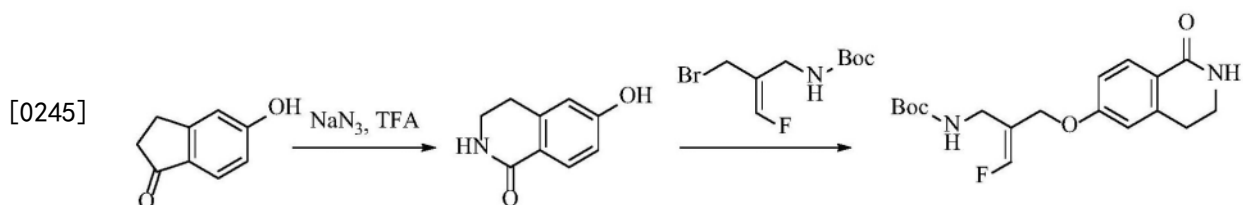
[0240] <sup>1</sup>H-NMR (Z) (300MHz; CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.47 (s, 9H), 4.03-3.97 (m, 4H), 4.78 (br, 1H), 6.79 (d, J=80.8Hz, 1H)。

[0241] LC-MS (m/z) = 291.9 [M+Na]<sup>+</sup>。

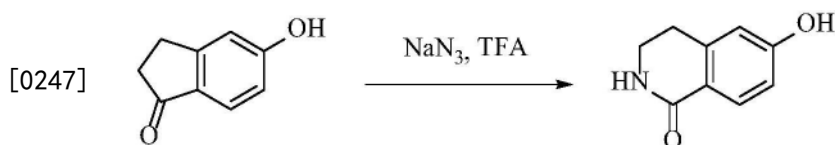
[0242] 实施例2中间体(E) - (3-氟-2-(((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0244] 流程图:



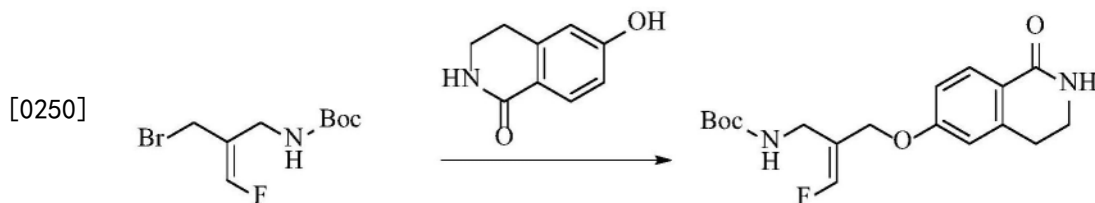
[0246] 步骤1: 中间体6-羟基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮的合成



[0248] 将5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(2.5g, 16.87mmol)溶于三氟乙酸(20mL),加入叠氮化钠(1.65g, 25.31mmol),反应液回流搅拌2小时,然后冷至室温。减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL),乙酸乙酯萃取(3×50mL)。有机相合并,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化得到浅黄色固体6-羟基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(0.7g, 25.4%)。

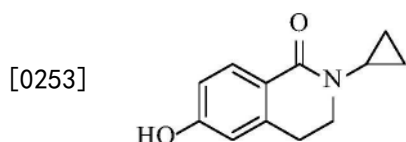
[0249] 步骤2: (E) - (3-氟-2-(((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



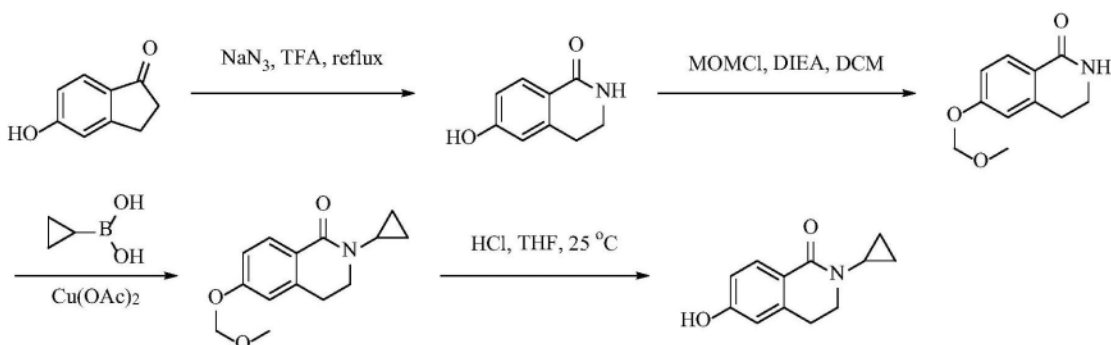


[0251] 将中间体(E) - (2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(206.0mg, 0.768mmol, 1.0eq)溶于DMF(3mL)中,加6-羟基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(150.5mg, 0.922mmol, 1.2eq)和碳酸钾(159.2mg, 0.152mmol, 1.5eq),氮气保护下室温搅拌反应10h。反应完全,加入饱和氯化铵水溶液(30mL),乙酸乙酯萃取(3×30mL),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~20:1)纯化得到白色固体(E) - (3-氟-2-((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(219.6mg, 收率:77%)。

[0252] 实施例3中间体2-环丙基-6-羟基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮的合成

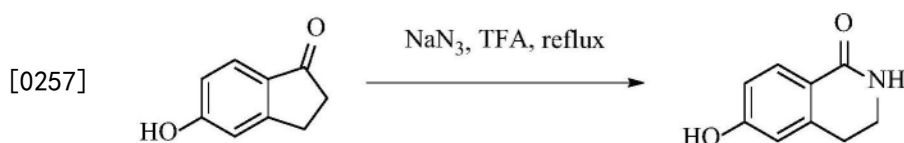


[0254] 流程图:



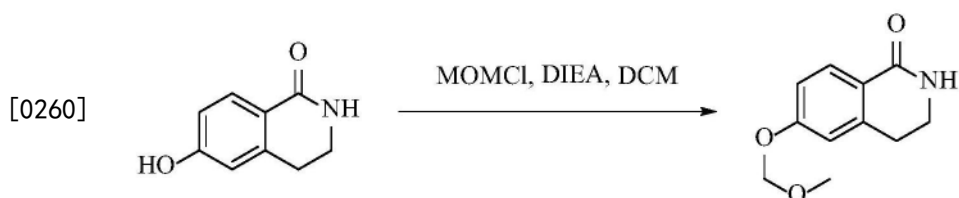
[0255]

[0256] 步骤1:6-羟基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮的合成



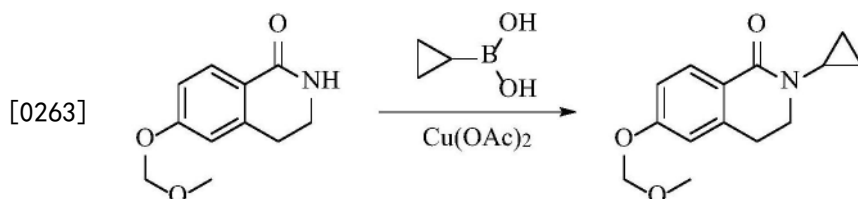
[0258] 将5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(10g, 67.50mmol, 1.0eq)加入到三氟乙酸(80mL)中,控温在25℃以下分批加入叠氮化钠(6.6g, 101.5mmol, 1.5eq)。加毕,回流反应6h。HPLC检测未反应完全,降温至25℃,补加叠氮化钠(6.6g, 101.5mmol, 1.5eq),回流反应过夜。TLC检测反应完全,冷却至室温,倒入冰水(300mL)中,饱和碳酸氢钠调pH值至6-7,用DCM和MeOH混合溶剂(10:1)萃取(100mL×3),有机相干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(EA)得到产品(7.1g, 收率:64.5%)。

[0259] 步骤2:6-(甲氧甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮的合成



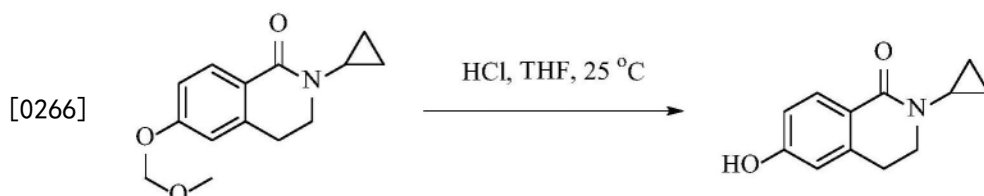
[0261] 将6-羟基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(6g, 36.77mmol, 1.0eq)加入到DCM(120mL)中,加入DIEA(9.5g, 73.50mmol, 2.0eq),冷却至0℃,缓慢滴加MOMCl(3.55g, 44.09mmol, 1.2eq)的DCM(36mL)溶液。滴毕,25℃反应过夜。TLC和LC-MS检测反应完全,加水(100mL),分液,水相用DCM和MeOH混合溶剂(10:1)萃取(50mL×5),有机相干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1~EA)得到产物(4.8g,收率:63%)。

[0262] 步骤3:3-环丙基-6-(甲氧甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮的合成



[0264] 将6-(甲氧甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(3.36g, 16.21mmol, 1.0eq)、碳酸钠(2.59g, 24.32mmol, 1.5eq)、乙酸铜(4.86g, 24.32mmol, 1.5eq)和环丙基硼酸(2.79g, 32.42mmol, 2.0eq)加入至甲苯(135mL)中,置换氧气,升温至80℃反应过夜。LC-MS、HPLC检测原料剩余33%,降温至25℃,抽滤,滤饼用DCM洗(50mL×3),滤液浓缩,粗品经硅胶柱层析(PE:EA=1:1~EA)纯化得到产物(2.48g,收率:62%)。

[0265] 步骤4:2-环丙基-6-羟基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮的合成

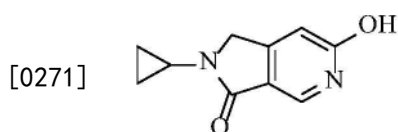


[0267] 将3-环丙基-6-(甲氧甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(2.48g, 10.03mmol)加入到四氢呋喃(24.8mL)中,加入6mol/L盐酸(24.8mL, 149mmol, 14.85eq),30℃搅拌反应2h。TLC、LC-MS检测反应完全,倒入冰水(20mL)中,饱和碳酸氢钠调pH值至3-4,乙酸乙酯萃取(30mL×3),有机相合并,饱和食盐水洗(50mL×3),干燥,浓缩得到产物(1.85g,收率:70%)。

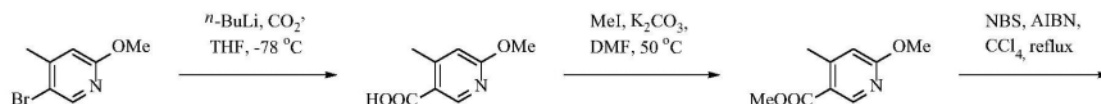
[0268]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.05 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.64 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 3.46 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.93-2.76 (m, 3H), 0.80-0.79 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H)。

[0269] 分子式:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  分子量: 203.2 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 204.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

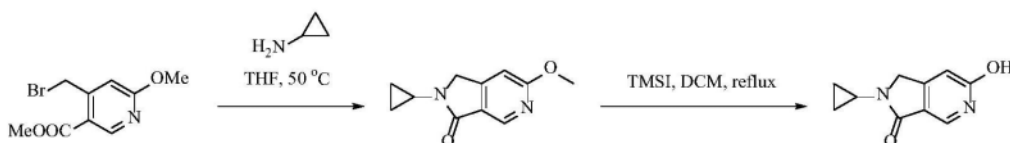
[0270] 实施例4中间体2-环丙基-6-羟基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮的合成



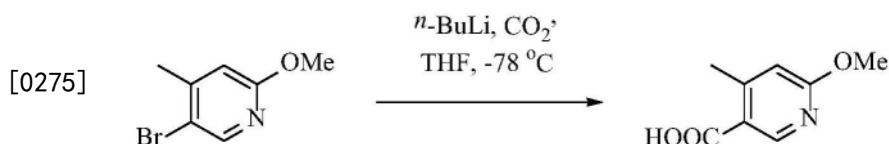
[0272] 流程图:



[0273]

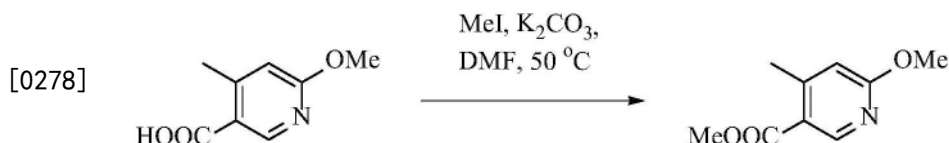


[0274] 步骤1: 中间体6-甲氧基-4-甲基烟酸的合成



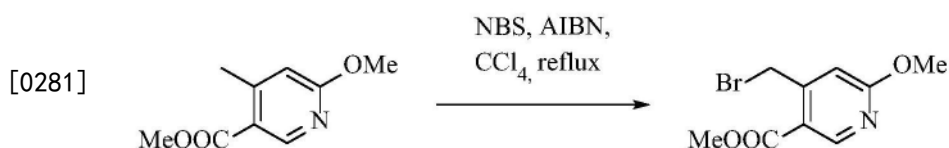
[0276] 在氮气保护下,将5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(10g,49.5mmol,1.0eq)溶于无水THF(170mL)中,降温至-78℃,缓慢滴加正丁基锂的THF溶液(2.4mol/L)。滴毕,保温10min,通二氧化碳气体直至体系呈亮黄色,-78℃继续反应1小时,缓慢滴加1mol/L的盐酸溶液(25mL)。滴毕,缓慢恢复至室温。LC-MS检测反应完全,用6mol/L的盐酸溶液调pH值至3。体系减压浓缩,除去大部分有机溶剂,析出固体,抽滤,滤饼用水洗(100mL×2),烘干,滤液用DCM(50mL×3)萃取,合并有机相,干燥,浓缩得产品(6.5g粗品),不经纯化直接用于下步反应。

[0277] 步骤2: 中间体6-甲氧基-4-甲基烟酸甲酯的合成



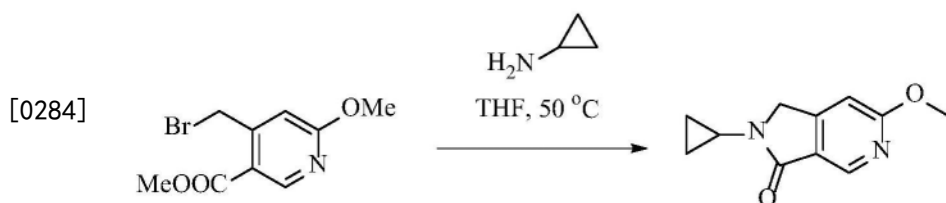
[0279] 将中间体6-甲氧基-4-甲基烟酸(3.5g,20.94mmol,1.0eq)、碳酸钾(8.67g,62.82mmol,3.0eq)和碘甲烷(3.7g,26.07mmol,1.2eq)依次加入DMF溶液(50mL)中,加热至50℃反应12小时。LC-MS检测反应完全,体系降至室温,将反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目的硅胶,EA/PE=0~5%)得到白色固体状产品(2.7g,收率:71%)。

[0280] 步骤3: 中间体4-(溴甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯的合成



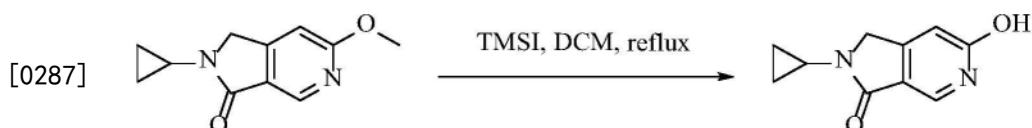
[0282] 将中间体6-甲氧基-4-甲基烟酸甲酯(2.7g,15.0mmol,1.0eq)、NBS(2.67g,15.0mmol,1.0eq)和偶氮二异丁腈(120mg,0.7mmol,0.05eq)加入CCl<sub>4</sub>中(30mL)中,加热回流反应2小时。LC-MS检测反应结束,降至室温,反应液减压浓缩,将EA(30mL)加入到底物中,抽滤,滤液浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,EA/PE=0~5%)得到黄色油状产物(3.0g粗品),直接用于下一步反应。

[0283] 步骤4: 中间体2-环丙基-6-甲氧基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮的合成



[0285] 将中间体4-(溴甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯(3.0g,粗品)溶于THF(30mL)中,加入环丙胺(1.98g,34.61mmol,3.0eq),在封管内加热至50℃反应15小时。LC-MS检测反应完全后,降至室温,将反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,EA/PE=0~40%)得到产品(1.25g,两步的收率:40%)。

[0286] 步骤5:中间体2-环丙基-6-羟基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮的合成

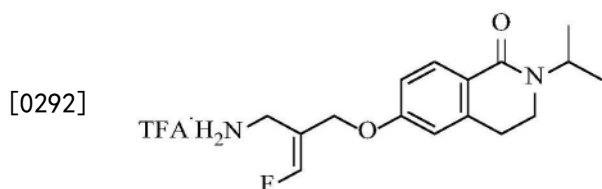


[0288] 在氮气保护下,将2-环丙基-6-甲氧基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(1.2g,5.87mmol,1.0eq)和三甲基碘硅烷(3.5g,17.61mmol,3.0eq)加入到DCM中,加热回流反应12小时。LC-MS检测反应完全,降至室温,将反应液减压浓缩,然后加入10%的甲醇与二氯甲烷混合溶液(20mL),有黑色不溶固体,抽滤,滤液浓缩,粗品先经硅胶柱层析纯化(300-400目硅胶,0~5%MeOH/DCM)得到不纯产品1.05g,再经制备薄层色谱纯化得到白色固体状产品(485mg,收率:43%)。

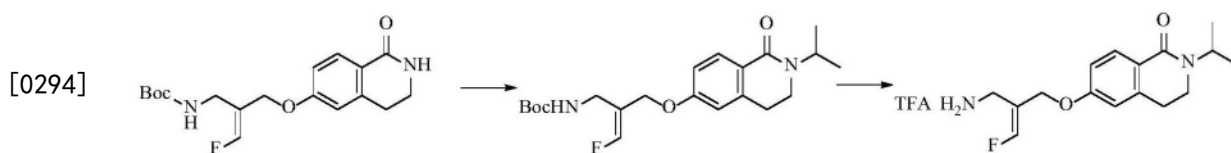
[0289]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.01 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 0.77-0.71 (m, 4H).

[0290] 分子式:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  分子量: 190.2 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 191.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

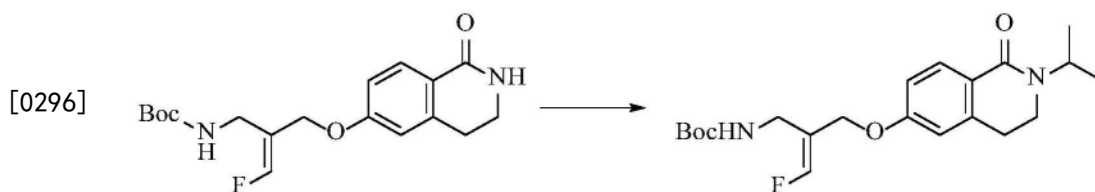
[0291] 实施例5(E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物4)三氟乙酸盐的合成



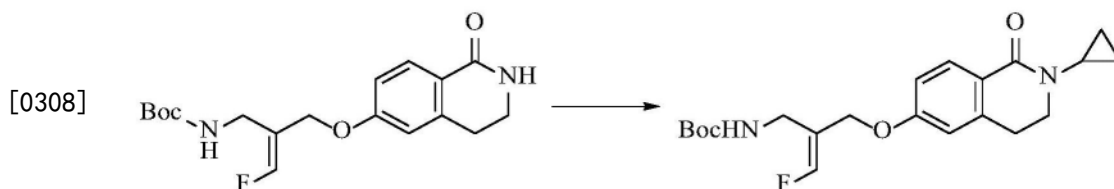
[0293] 流程图:



[0295] 步骤1: (E)-3-氟-2-(((2-异丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

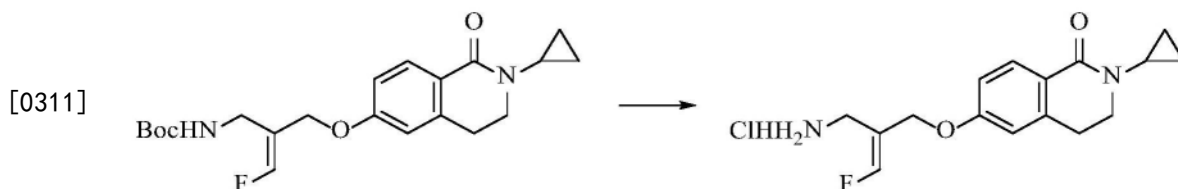






[0309] 将中间体(E)-3-氟-2-(((1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.143mmol,1.0eq)溶于四氢呋喃(5mL)中,加入环丙基硼酸(15.9mg,0.186mmol,1.3eq)、三乙胺(72.4mg,0.715mmol,5.0eq)、吡啶(90.5mg,1.144mmol,8.0eq)和醋酸铜(57.1mg,0.286mmol,2.0eq),70℃反应72h,LC-MS监测反应完全,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),乙酸乙酯萃取(3×15mL),无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,粗品经制备薄层色谱(PE:EA=1:1)纯化得到无色油状产物(E)-2-(((2-环丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(29.5mg,收率:53%)。

[0310] 步骤2:(E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐的合成

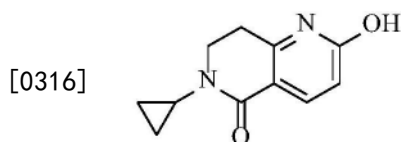


[0312] 将中间体(E)-2-(((2-环丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(29.5mg,0.0756mmol,1.0eq)溶于乙醇(5mL)中,加入氯化氢乙醇溶液(8mL),搅拌反应3h,LC-MS监测反应完全,直接将溶液浓缩,粗品经反相柱层析(MeCN:H<sub>2</sub>O(0.018% HCl)=1:4.5)纯化得白色固体(E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(12mg,收率:49%)。

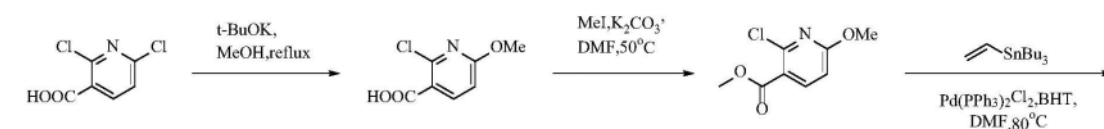
[0313] <sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):8.05(m,3H),7.82-7.85(d,1H),7.24-7.45(d,1H,J=81.8Hz),6.93-6.96(m,1H),6.88-6.89(m,1H),4.64(m,2H),3.63(m,2H),3.43-3.45(d,2H),2.88-2.91(m,2H),2.81(m,1H),0.76-0.77(m,2H),0.65-0.66(m,2H)。

[0314] 分子式:C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 分子量:290.34 LC-MS(m/z)=291.09[M+H]<sup>+</sup>。

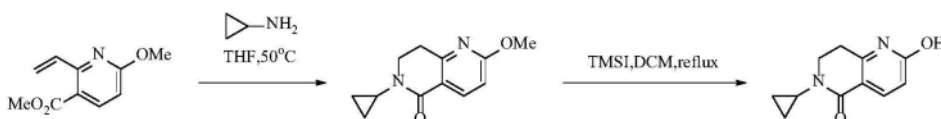
[0315] 实施例7中间体6-环丙基-2-羟基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮的合成



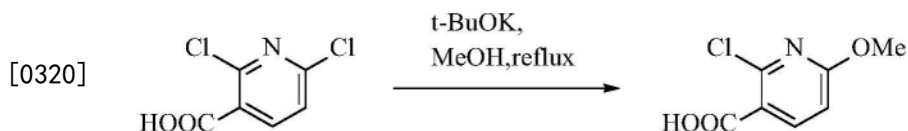
[0317] 流程图:



[0318]

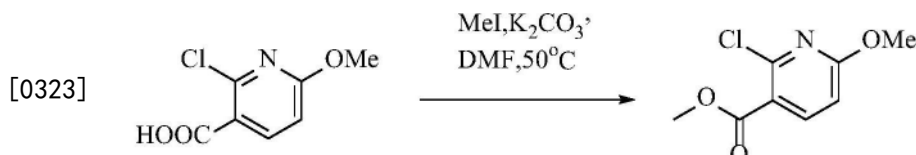


[0319] 步骤1: 中间体2-氯-6-甲氧基烟酸的合成



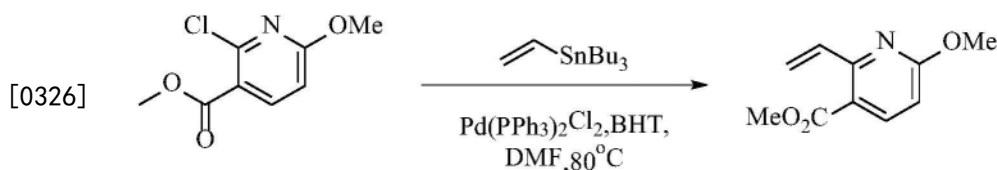
[0321] 将2,6-二氯烟酸(10g, 52.1mmol, 1.0eq)溶于甲醇(460mL)中,加入叔丁醇钾(23.37g, 208.3mmol, 4.0eq),加热回流反应48小时。LC-MS检测反应完全,降至室温,减压浓缩,残余物加入水(150mL),然后缓慢滴加6N的盐酸水溶液,析出大量白色固体,抽滤,滤饼用水洗(300mL×3),烘干得白色固体状产品(8.5g, 收率:86%)。

[0322] 步骤2: 中间体2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯的合成



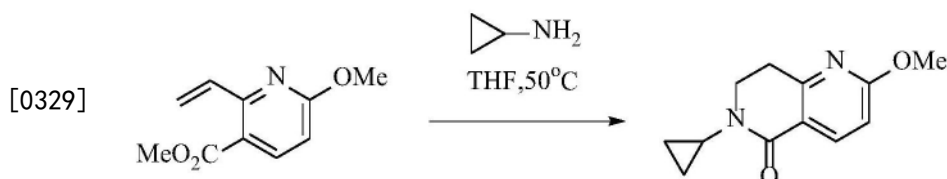
[0324] 将中间体2-氯-6-甲氧基烟酸(3.0g, 16.00mmol, 1.0eq)、碳酸钾(2.48g, 17.94mmol, 1.1eq)和碘甲烷(3.07g, 21.6mmol, 1.4eq)加入DMF溶液(35mL)中,加热至50°C反应12小时。LC-MS检测反应完全,降至室温,将反应液直接减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶)得白色固体状产品(1.5g, 收率:47%)。

[0325] 步骤3: 中间体6-甲氧基-2-乙烯烟酸甲酯的合成



[0327] 在氮气保护下,将中间体2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯(4.0g, 19.88mmol, 1.0eq)、三丁基乙烯基锡(7.57g, 23.86mmol, 1.2eq)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(219mg, 0.99mmol, 0.05eq)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(700mg, 0.99mmol, 0.05eq)依次加入DMF(45mL)中,加热至80°C反应12小时。LC-MS检测还有少量原料未反应完全,体系降至室温,将反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状产物(2.7g, 收率:71%)。

[0328] 步骤4: 中间体6-环丙基-2-甲氧基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮的合成



[0330] 将中间体6-甲氧基-2-乙烯烟酸甲酯(2.5g, 12.94mmol, 1.0eq)加入到环丙胺中(25mL)中,在封管内加热至50°C反应6小时。LC-MS检测反应完全,降至室温,将反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化得到白色固体状产品(1.3g, 收率:46%)。

[0331] 步骤5: 中间体6-环丙基-2-羟基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮的合成

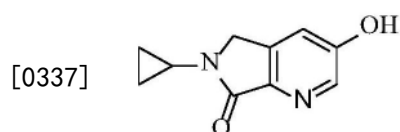


[0333] 在氮气保护下,将中间体6-环丙基-2-甲氧基-7,8-二氢-1,6-萘啉-5(6H)-酮(1.1g,5mmol,1.0eq)和三甲基碘硅烷(3g,15mmol,3.0eq)加入到DCM中,加热回流反应12小时。LC-MS、HPLC检测有少量原料未反应完全,体系降至室温,将反应液减压浓缩,加入10%的甲醇与二氯甲烷混合溶液(20mL),抽滤,滤液浓缩,粗品先经硅胶柱层析纯化得到890mg粗品,然后经制备薄层色谱纯化得到类白色固体状产品(450mg,收率:44%)。

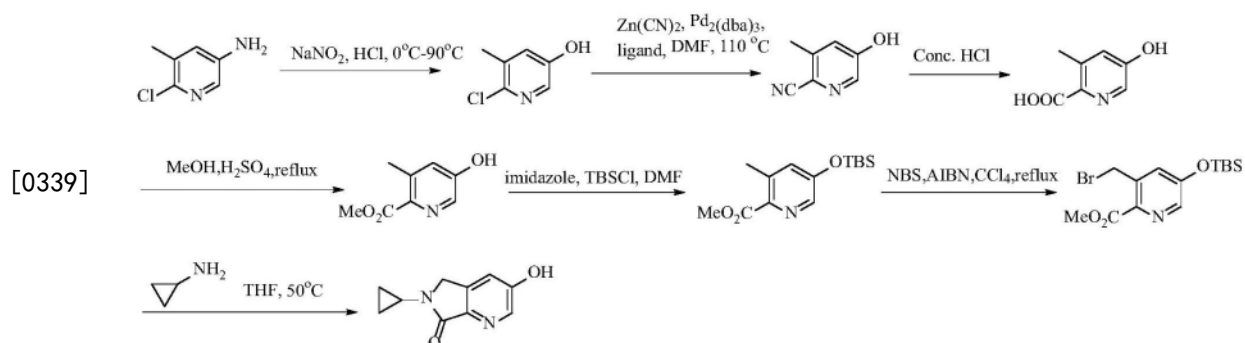
[0334]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  (ppm): 7.97(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 6.40(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.63(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.92(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.72-2.70(m, 1H), 0.88-0.86(m, 2H), 0.72-0.70(m, 2H)。

[0335] 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$

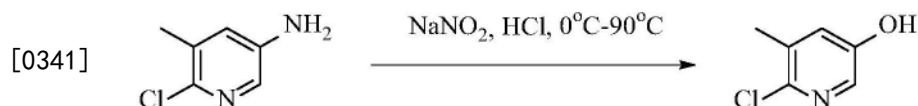
[0336] 实施例8中间体6-环丙基-3-羟基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮的合成



[0338] 流程图:

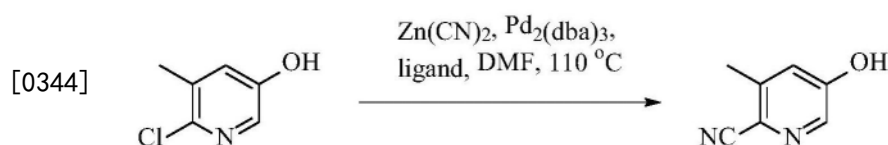


[0340] 步骤1:6-氯-5-甲基吡啶-3-醇的合成



[0342] 将6-氯-5-甲基吡啶-3-胺(50g,0.352mol,1.0eq)溶于6mol/L盐酸溶液(500mL)中,搅拌30分钟,降温至0°C,滴加亚硝酸钠(29.1g,0.422mol,1.2eq)的水(300mL)溶液。滴毕,保温20分钟,恢复至室温搅拌20分钟。然后加热至90°C反应30分钟,LC-MS检测反应完全,体系降温至室温,EA萃取(500mL×5),合并有机相,干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,PE:EA=15:1)得白色固体状产品(17g,收率:34%)。

[0343] 步骤2:5-羟基-3-甲基-2-氰基吡啶的合成



[0345] 氮气保护下,将6-氯-5-甲基吡啶-3-醇(10.8g,75.2mmol,1.0eq)、氰化锌(10.6g,90.2mmol,1.2eq)、2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(6.17g,15.0mmol,0.2eq)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(6.87g,7.5mmol,0.1eq)依次加入DMF中(200mL)中,加热至110°C反应12小时。LC-MS检测原料未反应完,体系降至室温,抽滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200



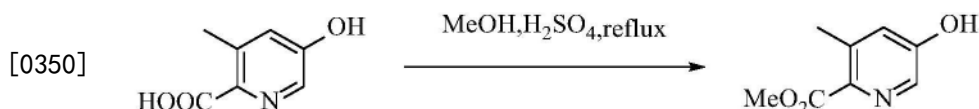
目硅胶,EA:PE=0~50%)得到白色固体状产品(3.1g,收率:31%)。

[0346] 步骤3:5-羟基-3-甲基吡啶甲酸的合成



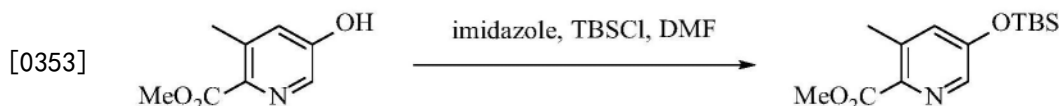
[0348] 将5-羟基-3-甲基-2-氰基吡啶(3.1g,23.1mmol,1.0eq)溶于浓盐酸(60mL)中,加热至100℃反应24小时。LC-MS检测原料未反应完全,体系浓缩得黄棕色固体状产品(3.8g粗品),不经纯化直接用于下一步。

[0349] 步骤4:5-羟基-3-甲基吡啶甲酸甲酯的合成



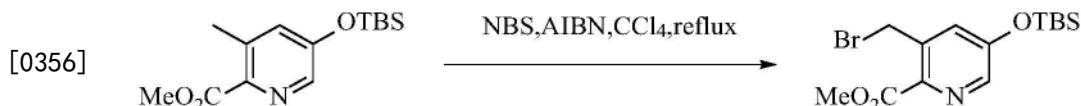
[0351] 将5-羟基-3-甲基吡啶甲酸(3.8g粗品)溶于甲醇(30mL)中,加入浓硫酸(4mL),加热至回流反应24小时。LC-MS检测反应完全,反应液直接浓缩,残余物用1N氢氧化钠溶液调pH值至8,EA萃取8次,合并有机相,干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,EA:PE=0-10%)得白色固体状产品(2.1g,两步收率:55%)。

[0352] 步骤5:5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基吡啶甲酸甲酯的合成



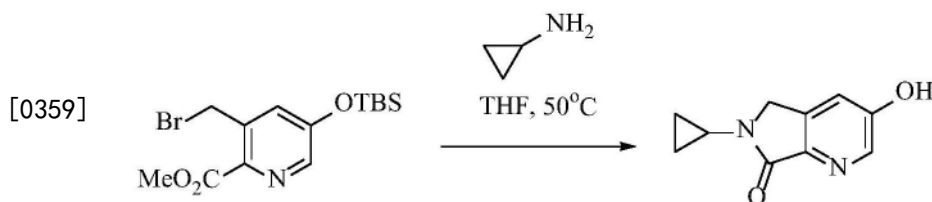
[0354] 将中间体5-羟基-3-甲基吡啶甲酸甲酯(两批合并共2.4g,14.35mmol,1.0eq)和咪唑(1.46g,21.53mmol,1.5eq)溶于DMF(35mL)中,降温至0℃,加入TBSCl(3.25g,21.53mmol,1.5eq),恢复至室温反应12小时。LC-MS检测反应完全,加入水(50mL)和EA(50mL),分液,有机相食用饱和食盐水(50mL×2)洗,干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,EA:PE=0~5%)得无色油状产物(3.0g,收率:74%)。

[0355] 步骤6:3-(溴甲基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶甲酸甲酯的合成



[0357] 将5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基吡啶甲酸甲酯(3.0g,10.7mmol,1.0eq)和NBS(2.47g,13.8mmol,1.3eq)加入到CCl<sub>4</sub>溶液(30mL)中,加入偶氮二异丁腈(175mg,1.07mmol,0.1eq),加热至回流反应3小时。LC-MS检测反应完全,体系降至室温,反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,EA:PE=0~5%)得到黄色油状产物(3.0g,粗品),直接用于下一步。

[0358] 步骤7:6-环丙基-3-羟基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮的合成



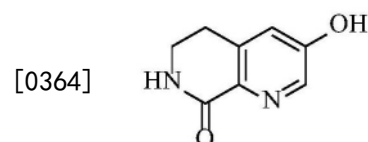
[0360] 将3-(溴甲基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶甲酸甲酯(2.0g,

5.55mmol, 1.0eq) 和环丙胺(0.95g, 16.65mmol, 3.0eq) 加入到THF (20mL) 中, 加热至50℃反应过夜。LC-MS检测反应完全, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(300-400目硅胶, MeOH:DCM = 0~10%) 得白色固体状产品(415mg, 两步收率:30%)。

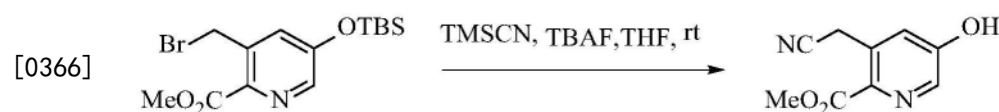
[0361]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.60 (brs, 1H), 8.20 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (s, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 0.79-0.74 (m, 4H) .

[0362] 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$  .

[0363] 实施例9中间体3-羟基-6,7-二氢-1,7-二氮杂萘-8(5H)-酮的合成

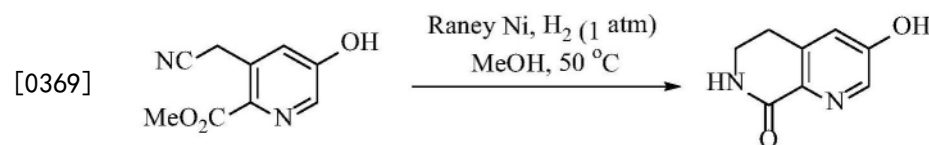


[0365] 步骤1: 3-(氰基甲基)-5-羟基吡啶甲酸甲酯的合成



[0367] 将3-(溴甲基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶甲酸甲酯(5.0g, 13.9mmol, 1.0eq) 溶于THF (50mL) 中, 室温下加入TMSCN (2.76g, 27.8mmol, 2.0eq), 加入1.0mol/L的TBAF/THF溶液(28mL, 28mmol, 2.0eq), 滴加过程中放热明显, 控制滴加速度, 加完室温下反应2小时。LC-MS检测原料未反应完全, 将反应体系直接浓缩除去大部分溶剂, 残余物加入EA (100mL) 和水(100mL), 分液, 水相用EA (50mL  $\times$  5) 萃取, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶, EA:PE=1:1) 得白色固体状产品(1.5g粗品), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0368] 步骤2: 中间体3-羟基-6,7-二氢-1,7-二氮杂萘-8(5H)-酮的合成

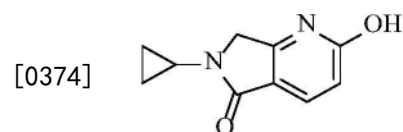


[0370] 将3-(氰基甲基)-5-羟基吡啶甲酸甲酯(1.4g, 7.28mmol, 1.0eq) 溶于甲醇(30mL) 中, 加入雷尼镍(1.0g), 置换氢气3次, 常压加热至50℃搅拌反应过夜。LC-MS检测反应完全, 抽滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液浓缩, 所得粗品用制备HPLC纯化(0.1% TFA, 乙腈、水为流动相) 得白色固体状产品(400mg, 两步收率:17%)。

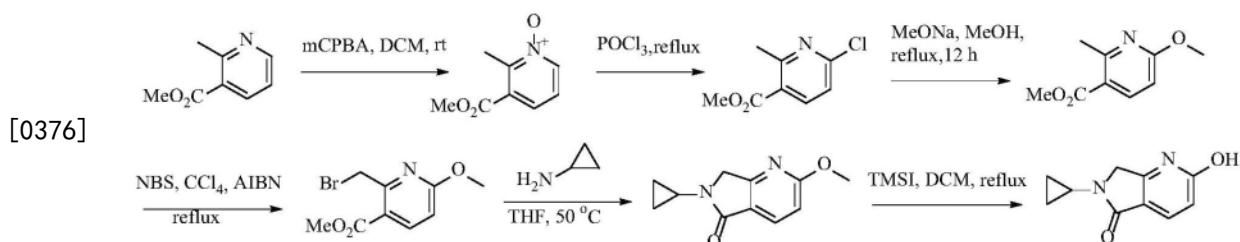
[0371]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.33 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (s, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H) .

[0372] 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$  .

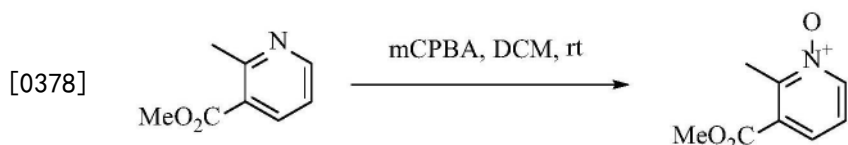
[0373] 实施例10中间体6-环丙基-2-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮的合成



[0375] 流程图:

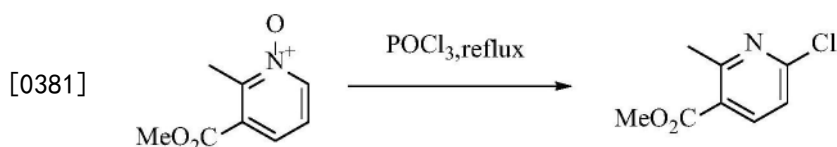


[0377] 步骤1: 3-(甲氧基羰基)-2-甲基吡啶1-氧化物的合成



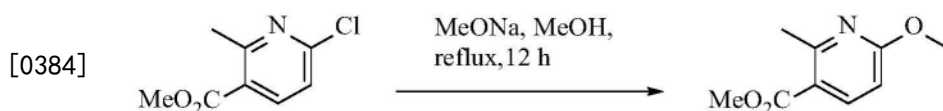
[0379] 将2-甲基烟酸甲酯(12g, 80mmol, 1.0eq)溶于二氯甲烷(180mL)中,加入m-CPBA(15.19g, 88mmol, 1.1eq), 25℃搅拌反应12小时。LC-MS检测反应完全,加入饱和亚硫酸钠与碳酸氢钠混合溶液(100mL),分液,然后用EA(100mL×3)萃取,合并有机相,干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶, MeOH/EA=0~10%)得到黄白色固体状产品(9.5g, 收率:71%)。

[0380] 步骤2: 中间体6-氯-2-甲基烟酸甲酯的合成



[0382] 将3-(甲氧基羰基)-2-甲基吡啶1-氧化物(9.5g, 56.14mmol, 1.0eq)加入到三氯氧磷中(35mL)中,加热至回流反应3小时。LC-MS检测反应完全,体系降至室温,将反应液直接减压浓缩,除去大部分溶剂,倒入到冰水(100mL)中,用NaOH调pH值至7~8,用EA(100mL×3)萃取,合并有机相,干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(200-300目硅胶, EA/PE=0~5%)得到白色固体状产品(2.5g, 收率:24%)。

[0383] 步骤3: 中间体6-甲氧基-2-甲基烟酸甲酯的合成



[0385] 将中间体6-氯-2-甲基烟酸甲酯(1.9g, 10.24mmol, 1.0eq)和甲醇钠(1.1g, 20.48mmol, 2.0eq)加入甲醇(35mL)中,加热回流反应12小时。LC-MS检测反应完全后,体系降至室温,将反应液直接减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶, EA/PE=0~2%)得到无色油状产品(1.4g, 产率:73.7%)。

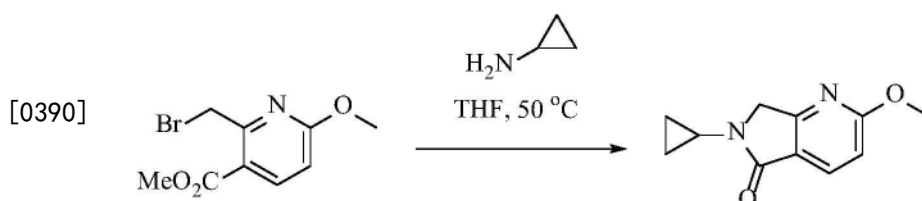
[0386] 步骤4: 中间体2-(溴甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯的合成



[0388] 将中间体6-甲氧基-2-甲基烟酸甲酯(1.4g, 7.73mmol, 1.0eq)、NBS(1.53g, 8.60mmol, 1.2eq)和偶氮二异丁腈(115mg, 0.77mmol, 0.1eq)加入CCl<sub>4</sub>(30mL)中,加热回流反应3小时。LC-MS检测反应完全,体系降至室温,反应液直接减压浓缩,加入EA(30mL),抽滤,

滤液浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,EA/PE=0~2%)得到类白色固体状产品(2.0g,粗品),直接进行下一步反应。

[0389] 步骤5:中间体6-环丙基-2-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮的合成



[0391] 将中间体2-(溴甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯(2.0g,7.30mmol,1.0eq)溶于THF(20mL)中,加入环丙胺(1.25g,21.90mmol,3.0eq),在封管内加热至50℃反应12小时。LC-MS检测反应完全,体系降至室温,将反应液直接减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,EA/PE=0~50%)得到白色固体状产品(850mg,两步收率:53.8%)。

[0392] 步骤6:中间体6-环丙基-2-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮的合成

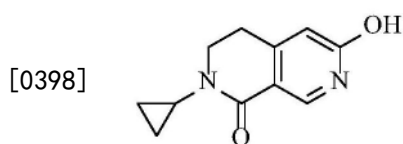


[0394] 在氮气保护下,将中间体6-环丙基-2-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(850mg,4.20mmol,1.0eq)和三甲基碘硅烷(2.52g,12.60mmol,3.0eq)加入到DCM(15mL)中,加热回流反应12小时。LC-MS检测反应完全,体系降至室温,将反应液减压浓缩,加入EA(20mL),抽滤,将滤饼溶解,先经硅胶柱层析纯化(300-400目硅胶,MeOH/DCM=0~5%)得到不纯产品850mg,再经制备薄层色谱纯化得到白色固体状产品(320mg,收率:40%)。

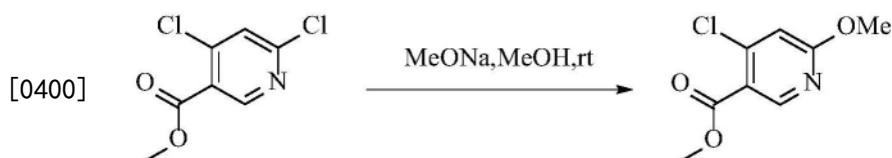
[0395]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.37 (brs, 1H), 7.57 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 4.24 (s, 2H), 2.73-7.71 (m, 1H), 0.74-0.72 (m, 4H).

[0396] 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 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

[0397] 实施例11中间体2-环丙基-6-羟基-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮的合成



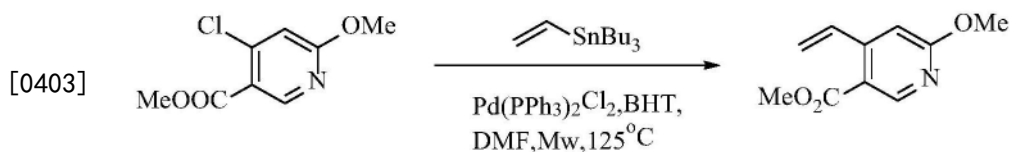
[0399] 步骤1:中间体4-氯-6-甲氧基烟酸甲酯的合成



[0401] 将4,6-二氯烟酸甲酯(20g,97mmol,1.0eq)溶于甲醇(80mL)中,降温至0℃,滴加0.5mol/L的甲醇钠甲醇溶液(195mL,97.5mmol,1.0eq),滴加完毕,恢复至室温反应2小时。LC-MS检测反应完全,体系直接浓缩,加入DCM(200mL),水(150mL)洗,食盐水(100mL)洗,干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(300-400目硅胶,EA/PE=0~5%)得产品(4.4g,收率:

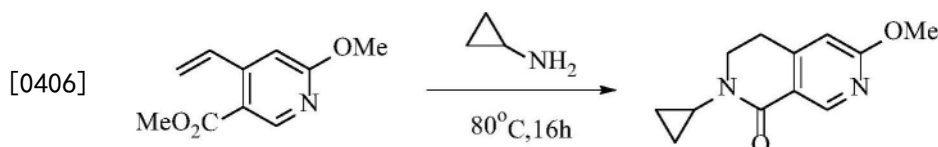
22%)。

[0402] 步骤2: 中间体6-甲氧基-4-乙烯基烟酸甲酯的合成



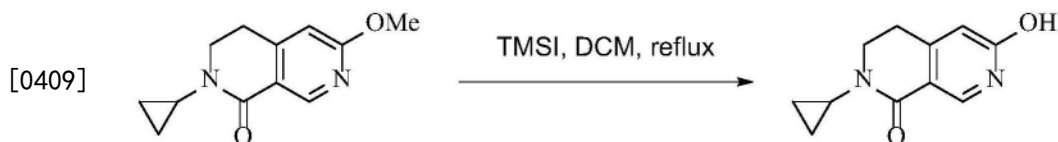
[0404] 将中间体4-氯-6-甲氧基烟酸甲酯(1.1g, 5.47mmol, 1.0eq)、三丁基乙烯基锡(2.6g, 8.2mmol, 1.5eq)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(120mg, 0.55mmol, 0.1eq)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(380mg, 0.55mmol, 0.1eq)依次加入DMF(11mL)中,微波加热至125°C反应40分钟。LC-MS检测约15%的原料未反应完全,体系降至室温。(平行投料,共投料4-氯-6-甲氧基烟酸甲酯4.4g,反应液合并后处理)。将反应液直接减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,EA/PE=0~2%)得产品(2.6g粗品),直接用于下一步。

[0405] 步骤3: 中间体2-环丙基-6-甲氧基-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮的合成



[0407] 将6-甲氧基-4-乙烯基烟酸甲酯(2.6g, 粗品)加入到环丙胺中(30mL)中,在封管内加热至80°C反应16小时。LC-MS检测反应完全,降至室温,将反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(100-200目硅胶,EA/PE=0~50%)得类白色固体状产品(860mg, 两步总收率: 72%)。

[0408] 步骤4: 中间体2-环丙基-6-羟基-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮的合成

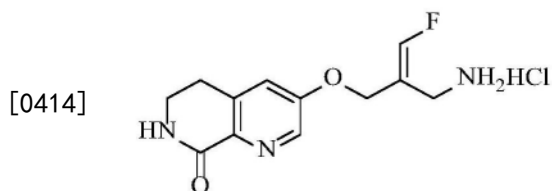


[0410] 在氮气保护下,将中间体2-环丙基-6-甲氧基-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮(860mg, 3.94mmol, 1.0eq)和三甲基碘硅烷(2.36g, 11.83mmol, 3.0eq)加入到DCM(10mL)中,加热回流反应12小时。LC-MS检测反应完全,体系降温至室温,析出黄色固体,抽滤,固体用EA(10mL)洗,所得固体经制备薄层色谱纯化得类白色固体状产品(440mg, 收率: 55%)。

[0411] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.84 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.39 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.77-2.72 (m, 3H), 0.76-0.74 (m, 2H), 0.73-0.72 (m, 2H)。

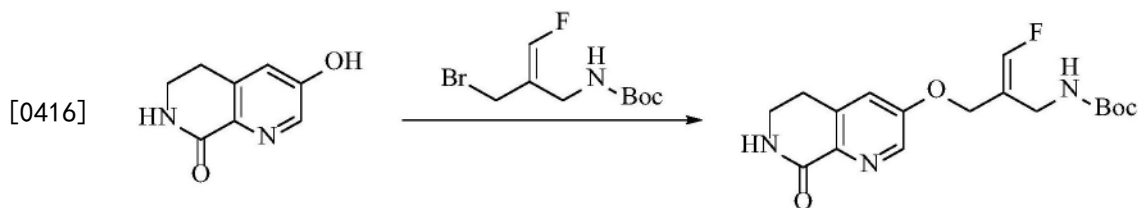
[0412] 分子式: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 分子量: 204.23 LC-MS (Pos, m/z) = 205.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0413] 实施例12 (E)-3-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6,7-二氢-1,7-萘啶-8(5H)-酮(化合物8)盐酸盐的合成



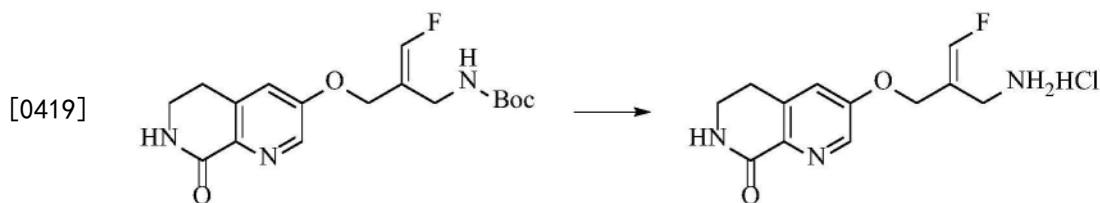
[0415] 步骤1: (E)-3-氟-2-(((8-氧代-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)烯丙

## 基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0417] 将中间体3-羟基-6,7-二氢-1,7-二氮杂萘-8(5H)-酮(80.0mg,0.49mmol,1.0eq)和(E)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(130.6mg,0.49mmol,1.0eq)溶解在DMF中,加入 $K_2CO_3$ (101.0mg,0.73mmol,1.5eq)。室温搅拌12h,TLC监测显示反应完全,加水(10mL)和EA(10mL),搅拌,分液,水相用EA(10mL)萃取,合并有机相,用水洗三次,有机相干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~20:1)纯化得产品(80mg,收率46.5%)。

[0418] 步骤2:(E)-3-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6,7-二氢-1,7-萘啶-8(5H)-酮盐酸盐的合成

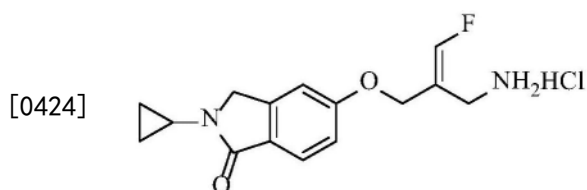


[0420] 将中间体(E)-(3-氟-2-(((8-氧代-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.23mmol,1.0eq)溶解在EtOH中,加入氯化氢的乙醇溶液(2mL),室温搅拌2h,浓缩,加MTBE(10mL),有固体析出,抽滤得产品(49.0mg,收率74.8%)。

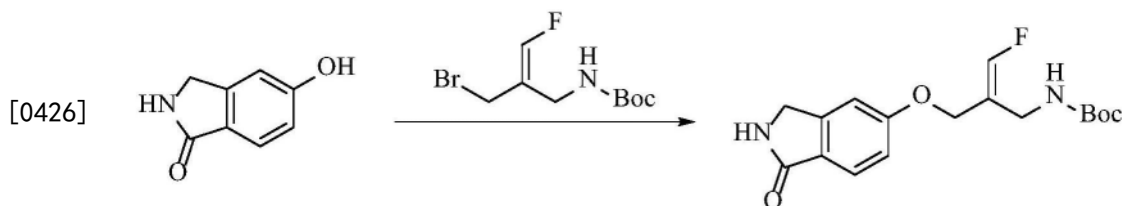
[0421]  $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm):8.34-8.45(m,5H),7.76(s,1H),7.38(d,J=84Hz,1H),4.85-4.86(d,2H),3.61-3.63(m,2H),3.41-3.45(m,2H),3.02-3.05(m,2H)。

[0422] 分子式: $C_{12}H_{14}FN_3O_2$  分子量:251.26 LC-MS(Pos,m/z)=252.15[M+H] $^+$ 。

[0423] 实施例13(E)-5-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基异吲哚啉-1-酮(化合物16)盐酸盐的合成



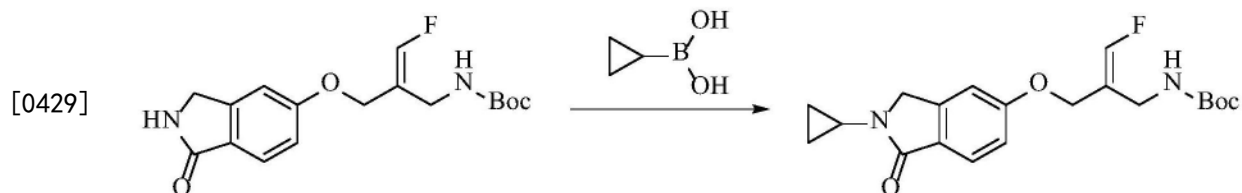
[0425] 步骤1:(E)-(3-氟-2-(((1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0427] 将5-羟基异吲哚啉-1-酮(130mg,0.872mmol,1.0eq)和(E)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(234mg,0.872mmol,1.0eq)溶解在DMF中,加入碳酸钾(181mg,

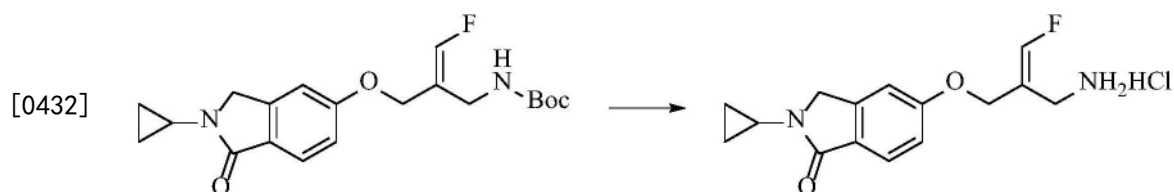
1.308mmol, 1.5eq), 室温搅拌反应过夜, TLC监测显示反应完全, 加入水, EA萃取, 有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱分离 (PE:EA=1:1) 得到产品 (219mg, 收率:74.7%)。

[0428] 步骤2: (E)-2-(((2-环丙基-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基氨基甲酸叔丁酯的合成



[0430] 将中间体 (E)-3-氟-2-(((1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基氨基甲酸叔丁酯 (219mg, 0.651mmol, 1.0eq) 溶于 THF (10mL) 中, 加入环丙基硼酸 (72mg, 0.846mmol, 1.3eq)、三乙胺 329mg, 3.255mmol, 5.0eq)、吡啶 (412mg, 5.209mmol, 8.0eq) 和醋酸铜 (236mg, 1.182mmol, 1.8eq), 70℃ 反应5天, 期间补加环丙基硼酸 (72mg×3)。反应液冷却, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 搅拌, EA萃取, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱分离 (PE:EA=1:1) 得产品 (152mg, 收率:62%)。

[0431] 步骤3: (E)-5-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基异吲哚啉-1-酮盐酸盐的合成

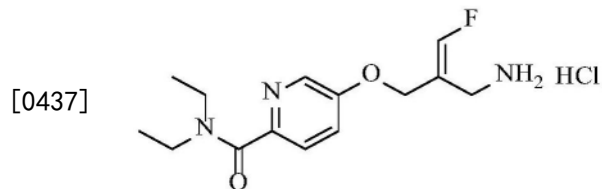


[0433] 将中间体 (E)-2-(((2-环丙基-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.266mmol, 1.0eq) 溶解在乙醇 (4mL) 中, 加入氯化氢乙醇溶液 (0.5mL), 搅拌12h, 有固体析出, 抽滤, 滤饼干燥得到产品 (60.0mg, 收率:72.3%)。

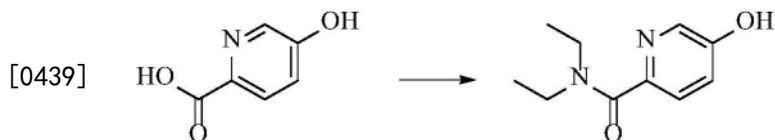
[0434]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.36 (m, 3H), 7.55-7.58 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=82\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.72 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.58-3.59 (d, 2H), 2.85-2.88 (m, 1H), 0.76-0.81 (m, 4H)。

[0435] 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0436] 实施例14 (E)-5-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-N,N-二乙基吡啶酰胺 (化合物19) 盐酸盐的合成

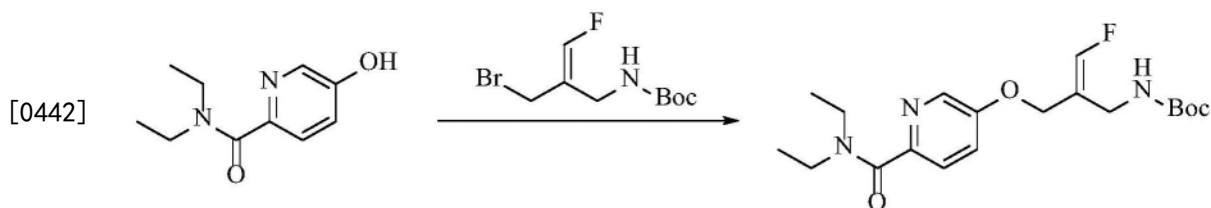


[0438] 步骤1: N,N-二乙基-5-羟基吡啶酰胺的合成



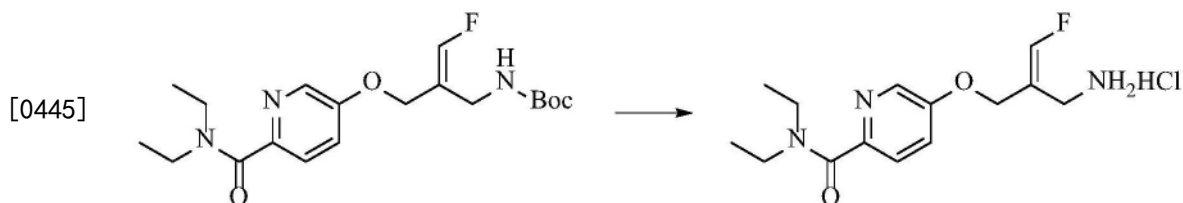
[0440] 将原料5-羟基吡啶甲酸(200mg, 1.580mmol, 1.0eq)溶于DMF,依次加入HATU(708mg, 1.868mmol, 1.3eq)、二乙胺(156mg, 2.156mmol, 1.5eq)和DIPEA(372mg, 2.872mmol, 2.0eq),氮气保护下,室温搅拌反应过夜。TLC检测反应完全,加入水稀释,EA萃取,分液,有机相用水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱分离(DCM:MeOH=15:1)得到产品(140mg, 收率:50.2%)。

[0441] 步骤2:(E)-(2-((6-(二乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0443] 将中间体N,N-二乙基-5-羟基吡啶酰胺(140mg, 0.721mmol, 1.0eq)溶于DMF,加入(E)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(193mg, 0.721mmol, 1.0eq)和碳酸钾(149mg, 1.08mmol, 1.5eq),室温搅拌过夜。TLC检测显示反应完全,加水稀释,DCM萃取,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(PE:EA=1:1)得产品(139mg, 收率:50.5%)。

[0444] 步骤3:(E)-5-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-N,N-二乙基吡啶酰胺盐酸盐的合成



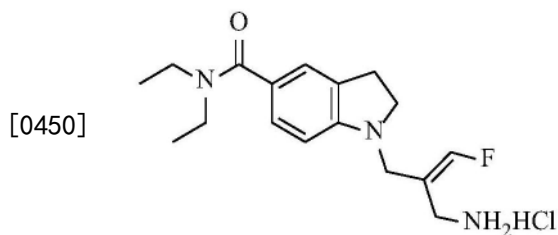
[0446] 将中间体(E)-(2-((6-(二乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(139mg)溶解于乙醇(4mL)中,加入氯化氢乙醇溶液(0.5mL),搅拌12h,有固体析出,加入MTBE,抽滤,滤饼干燥得到产品(77mg, 收率:66.3%)。

[0447]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.37-8.31 (m, 4H), 7.57-7.55 (d, 2H), 7.35 (d,  $J=82\text{Hz}$ , 1H), 4.77 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 6H) .

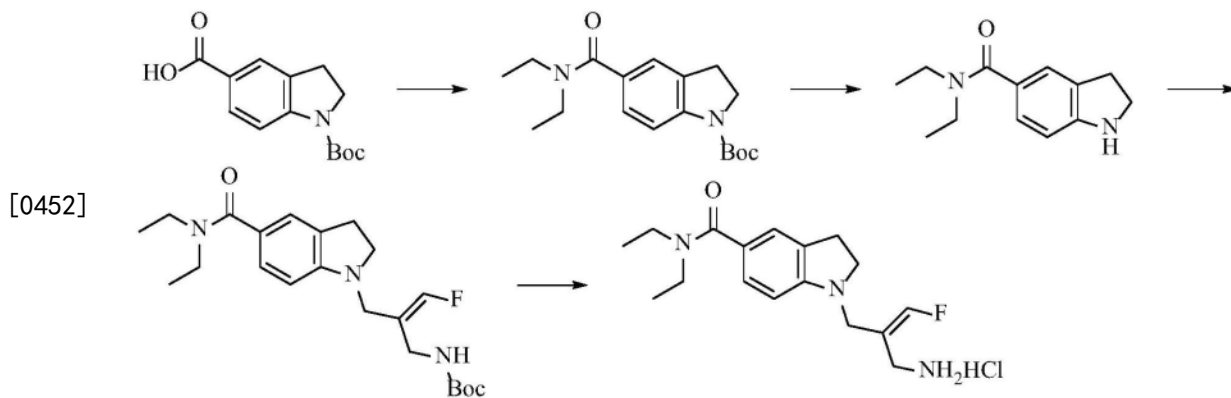
[0448] 分子式: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$  分子量:281.33 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 282.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0449] 实施例15 (E)-1-(2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)-N,N-二乙基二氢吡啶-5-甲酰胺(化合物20)盐酸盐的合成

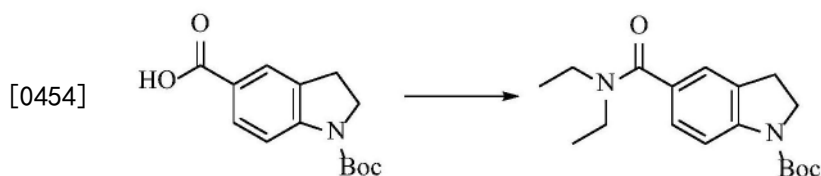




[0451] 流程图:

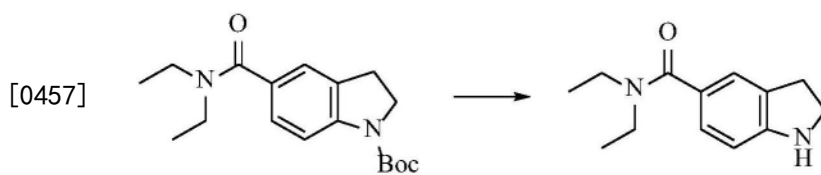


[0453] 步骤1:5-(二乙基氨基甲酰基)二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯的合成



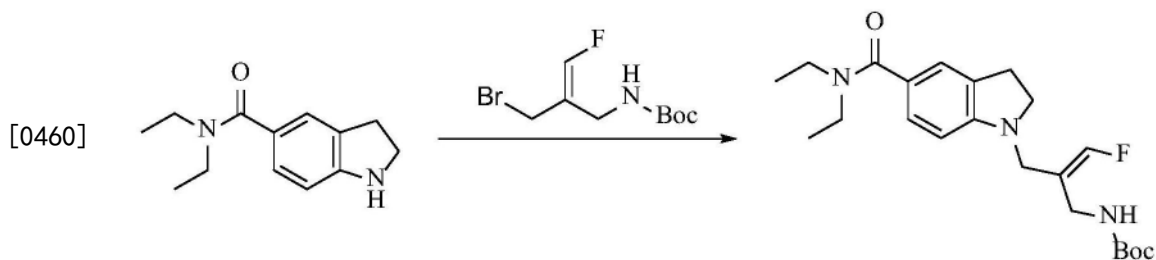
[0455] 将原料1-(叔丁氧基羰基)二氢吡啶-5-羧酸(230.0mg, 0.87mmol, 1.0eq)、HATU(498.2mg, 1.31mmol, 1.5eq)和三乙胺(265.2mg, 2.62mmol, 3.0eq)溶解在DMF中, 搅拌1h后, 加入二乙胺(95.8mg, 1.31mmol, 1.5eq)。继续搅拌2h, LC-MS显示反应完全, 加水(10mL)和EA(10mL), 分液, 有机相用水洗三次, 干燥, 浓缩得产品(270mg, 收率:97.1%)。

[0456] 步骤2:N,N-二乙基二氢吡啶-5-甲酰胺的合成



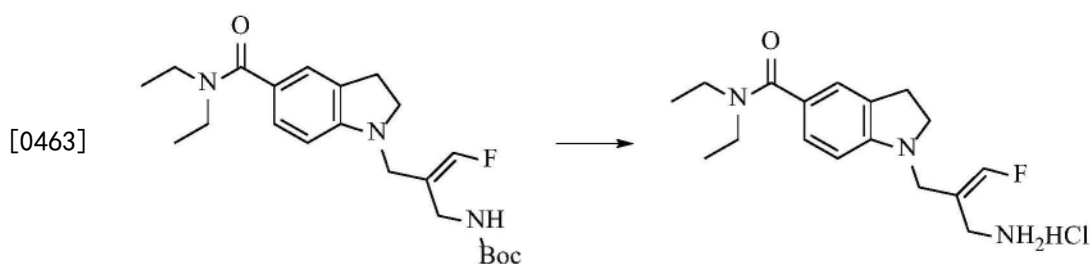
[0458] 将中间体5-(二乙基氨基甲酰基)二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(230.0mg, 0.72mmol, 1.0eq)溶解在EtOH(2mL)中, 加入氯化氢的乙醇溶液(1mL), 50°C反应2h, TLC监测显示反应完全。加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和EA(10mL), 分液, 有机相干燥, 浓缩得产品(134.0mg, 收率:85.0%)。

[0459] 步骤3:(E)-2-((5-(二乙基氨基甲酰基)二氢吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0461] 将中间体N,N-二乙基二氢吡啶-5-甲酰胺 (118.0mg, 0.54mmol, 1.0eq)、(E)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯 (144.8mg, 0.54mmol, 1.0eq) 溶解在甲苯中, 加入  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (178.7mg, 0.65mmol, 1.2eq),  $50^\circ\text{C}$  反应2h, 加DCM (10mL), 抽滤, 滤液浓缩, 粗品经制备薄层色谱分离 (PE:EA=1:1) 得产品 (129.0mg, 收率58.9%)。

[0462] 步骤4: (E)-1-(2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)-N,N-二乙基二氢吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的合成

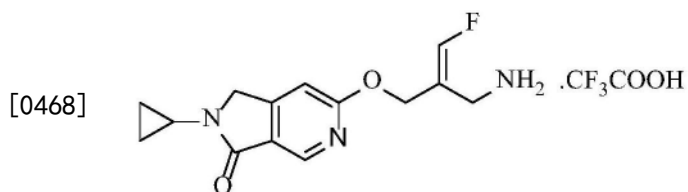


[0464] 将中间体 (E)-2-((5-(二乙基氨基甲酰基)二氢吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯 (120.0mg, 0.29mmol, 1.0eq) 溶解在EtOH (2mL) 中, 加入氯化氢的乙醇溶液 (1mL), 室温反应12h后, LC-MS监测显示反应完全。加入DCM (10mL), 浓缩, 加MTBE (10mL), 浓缩, 有固体析出, 抽滤得产品 (76.0mg, 收率76.7%)。

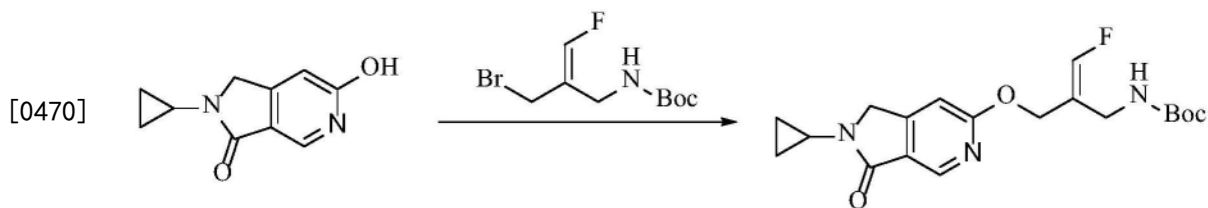
[0465]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.39 (s, 3H), 7.13 (d,  $J=84\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (m, 2H), 6.73-6.75 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.49-3.50 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 6H), 2.90-2.94 (m, 2H), 1.07-1.24 (m, 6H)。

[0466] 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0467] 实施例16 (E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(化合物21)三氟乙酸盐的合成

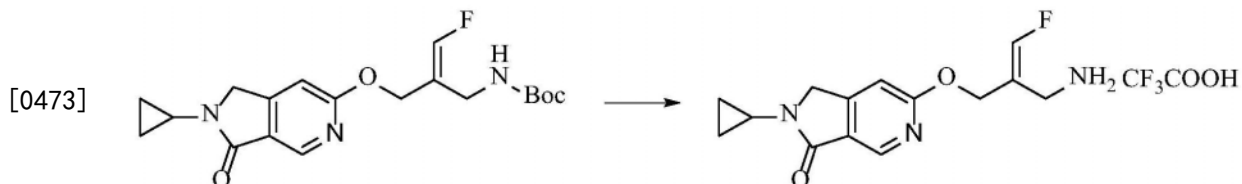


[0469] 步骤1: (E)-2-(((2-环丙基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0471] 将2-环丙基-6-羟基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(150.0mg, 0.79mmol, 1.0eq)和(E)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(211.4mg, 0.79mmol, 1.0eq)溶解在甲苯中,加入 $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ (260.9mg, 0.95mmol, 1.2eq), 80°C搅拌2h。TLC监测显示反应完全,加DCM和MeOH的混合溶剂(10:1, 50mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼用MeOH(10mL)淋洗。滤液浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(PE:EA=1:1)得产品(92mg, 收率:30.8%)。

[0472] 步骤2: (E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮三氟乙酸盐的合成

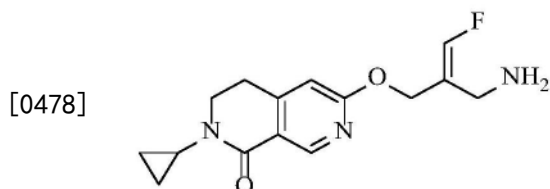


[0474] 将(E)-(2-(((2-环丙基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(92.0mg, 0.24mmol, 1.0eq)溶解在DCM中,加入 $\text{CF}_3\text{COOH}$ (0.5mL), 搅拌12h, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=10:1)得产品(35.0mg, 收率:37.3%)。

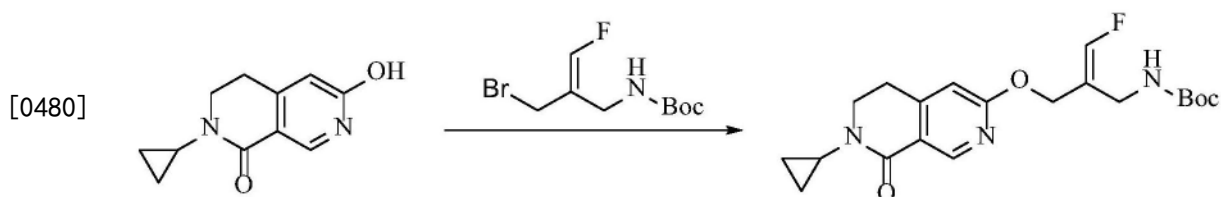
[0475]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.49 (s, 1H), 7.87 (s, 3H), 7.32 (d,  $J=82.4\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 0.78-0.82 (m, 4H).

[0476] 分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$  分子量: 277.30 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 278.16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0477] 实施例17 (E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮(化合物22)的合成

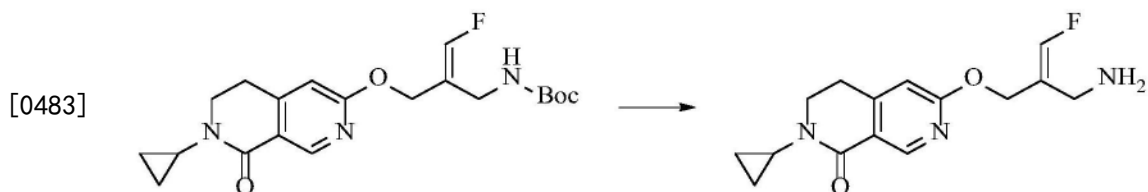


[0479] 步骤1: (E)-(2-(((7-环丙基-8-氧代-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0481] 将2-环丙基-6-羟基-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮(63.5mg, 0.31mmol, 1.0eq)和(E)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(100.0mg, 0.37mmol, 1.2eq)溶解在甲苯中,加入 $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ (102.8mg, 0.37mmol, 1.2eq), 80°C搅拌2h。TLC监测显示反应完全,加入DCM和MeOH的混合溶剂(10:1, 50mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼用MeOH(10mL)淋洗, 滤液浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(PE:EA=1:1)得产品(104.0mg, 收率:85.9%)。

[0482] 步骤2: (E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮的合成



[0484] 将(E)-2-(((7-环丙基-8-氧代-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(104.0mg, 0.26mmol, 1.0eq)溶解在EtOH中,加入氯化氢乙醇溶液(0.5mL),室温搅拌12h,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=20:1~10:1)得产品(38.6mg, 收率:44.3%)。

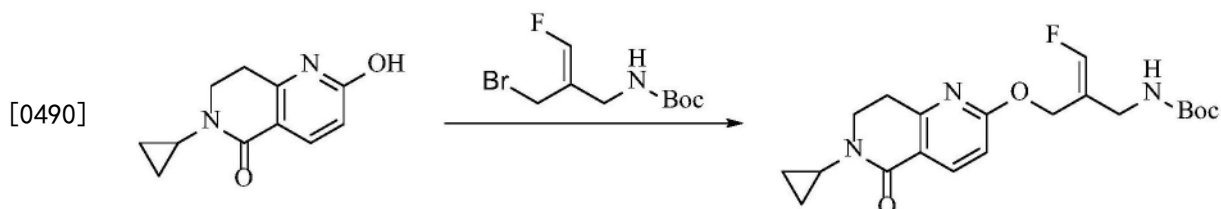
[0485]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.60 (s, 1H), 7.32 (d,  $J=84\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.04-3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.82 (m, 1H), 0.68-0.78 (m, 4H).

[0486] 分子式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$  分子量: 291.33 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 292.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0487] 实施例18(Z)-2-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮(化合物23)三氟乙酸盐的合成

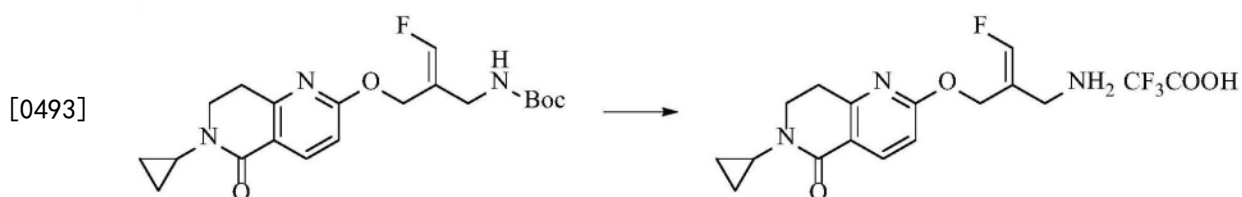


[0489] 步骤1: (Z)-2-(((6-环丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0491] 将6-环丙基-2-羟基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮(2.5g, 12.2mmol, 1.0eq)和(Z)-2-((溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.9g, 18.4mmol, 1.5eq)溶解在甲苯中,加入 $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ (6.75g, 24.5mmol, 2.0eq),  $80^\circ\text{C}$ 搅拌12h. TLC监测显示反应完全,加入DCM和MeOH的混合溶剂(10:1, 100mL),搅拌,抽滤,滤饼用MeOH(20mL)淋洗.滤液浓缩,粗品通过硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1~1:1)得产品(2.0g, 收率:41.6%)。

[0492] 步骤2: (Z)-2-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮三氟乙酸盐的合成



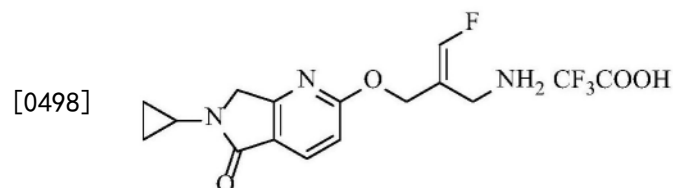
[0494] 将(Z)-2-(((6-环丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氧基)甲基)-3-

氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 5.11mmol, 1.0eq)溶解在DCM中,加入CF<sub>3</sub>COOH(5mL),搅拌12h,浓缩,粗品先经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~10:1),然后冻干得产品(1.0g,收率:48.3%)。

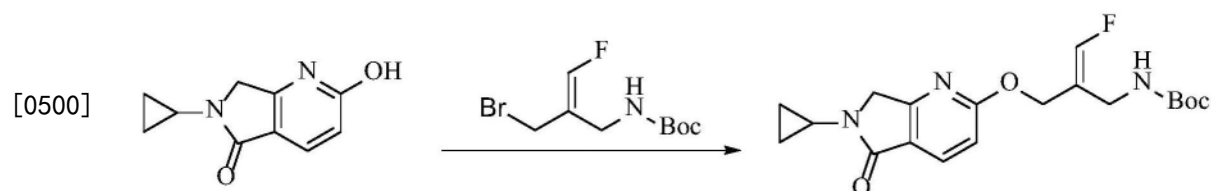
[0495] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.04-8.12 (m, 4H), 7.20 (d, J=84Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 4.92-4.98 (d, 2H), 3.52-3.57 (m, 4H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 1H), 0.65-0.79 (m, 4H).

[0496] 分子式: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 分子量: 291.33 LC-MS (Pos, m/z) = 292.27 [M+H]<sup>+</sup>.

[0497] 实施例19(E)-2-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(化合物24)三氟乙酸盐的合成

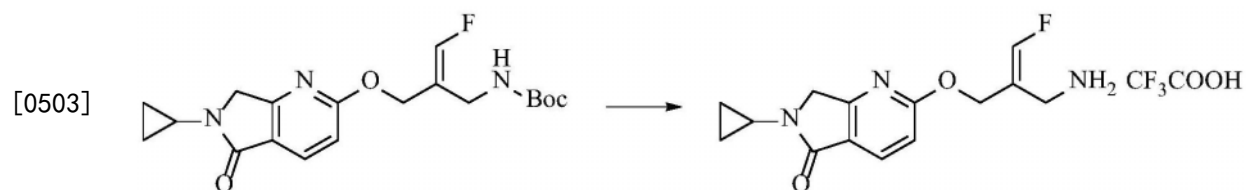


[0499] 步骤1: (E)-2-(((6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0501] 将6-环丙基-2-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(150.0mg, 0.79mmol, 1.0eq)和(E)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(211.4mg, 0.79mmol, 1.0eq)溶解在甲苯中,加入Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(260.9mg, 0.95mmol, 1.2eq), 80℃搅拌2h. TLC监测显示反应完全,加入DCM和MeOH的混合溶剂(10:1, 50mL),搅拌,抽滤,滤饼用MeOH(10mL)淋洗,滤液浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(PE:EA=1:1)得产品(130mg,收率:43.6%)。

[0502] 步骤2: (E)-2-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮三氟乙酸盐的合成

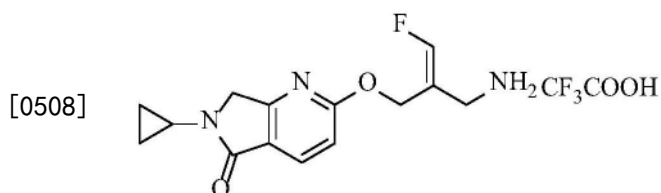


[0504] 将(E)-2-(((6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(130.0mg, 0.34mmol, 1.0eq)溶解在DCM中,加入CF<sub>3</sub>COOH(0.5mL),搅拌12h,浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=10:1)得产品(54.4mg,收率:40.4%)。

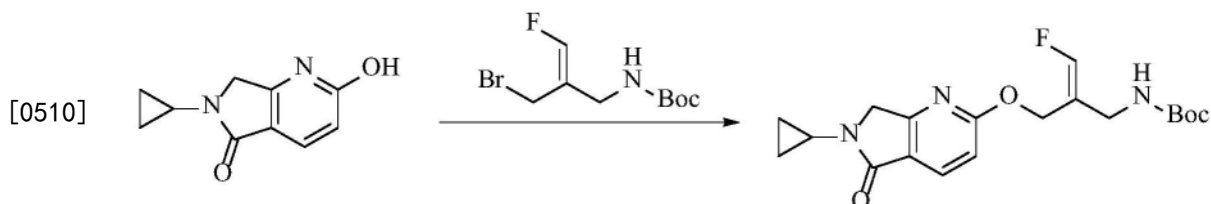
[0505] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.10 (brs, 3H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.34 (d, J=84Hz, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 4.90-4.91 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.89-2.92 (m, 1H), 0.83 (m, 4H).

[0506] 分子式: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 分子量: 277.30 LC-MS (Pos, m/z) = 278.20 [M+H]<sup>+</sup>.

[0507] 实施例20(Z)-2-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(化合物25)三氟乙酸盐的合成

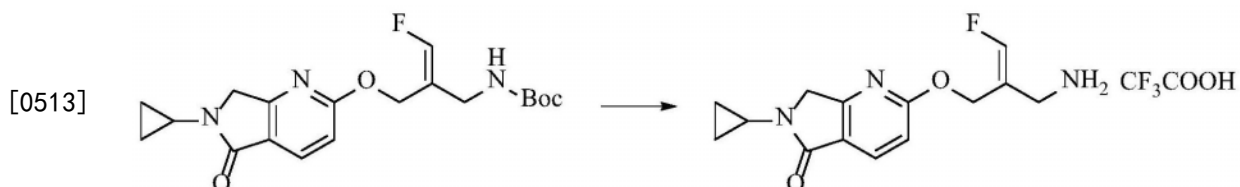


[0509] 步骤1:(Z)-2-(((6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0511] 将6-环丙基-2-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(177mg,0.932mmol,1.0eq)、(Z)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.119mmol,1.2eq)溶解在甲苯(4mL)中,加入碳酸银(334mg,1.21mmol,1.3eq),60℃搅拌2h,TLC监测显示反应完全。加入DCM和MeOH的混合溶剂(10:1,50mL),搅拌,抽滤,滤饼用MeOH(10mL)淋洗。滤液浓缩,粗品通过制备薄层色谱纯化(PE:EA=1:1)得产品(157mg,收率:44.7%)。

[0512] 步骤2:(Z)-2-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮三氟乙酸盐的合成

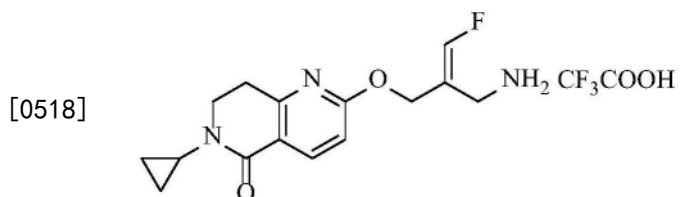


[0514] 将中间体(Z)-2-(((6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(157mg,0.416mmol,1.0eq)溶解在DCM(4mL)中,加入CF<sub>3</sub>COOH(0.5mL),搅拌12h,浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=10:1)得产品(90.0mg,收率55.3%)。

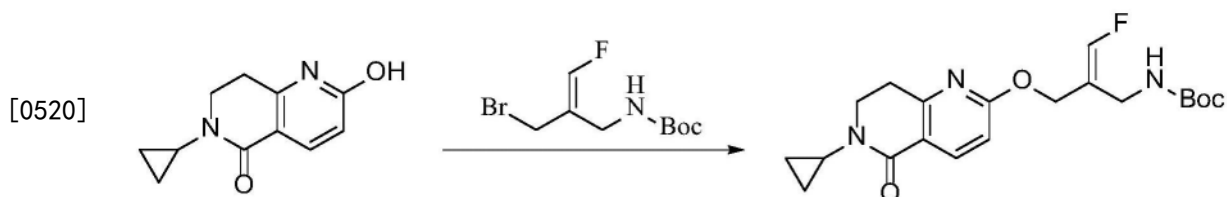
[0515] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):8.00(brs,3H),7.97(d,J=8.4Hz,1H),7.22(d,J=8.2Hz,1H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),5.00-5.01(d,2H),4.37(s,2H),3.59(s,2H),2.89-2.95(m,1H),0.77-0.92(m,4H)。

[0516] 分子式:C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 分子量:277.30 LC-MS(Pos,m/z)=278.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0517] 实施例21(E)-2-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮(化合物26)三氟乙酸盐的合成

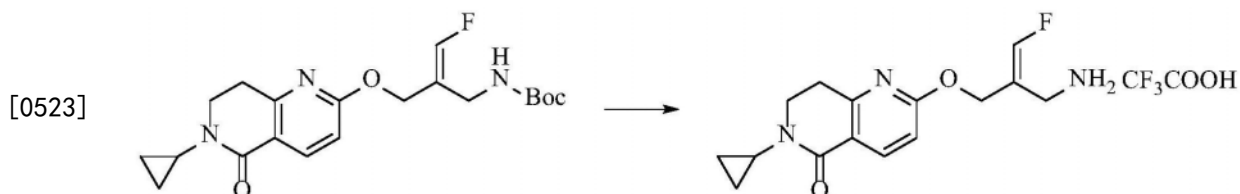


[0519] 步骤1: (E) - (2 - (((6 - 环丙基 - 5 - 氧代 - 5,6,7,8 - 四氢 - 1,6 - 萘啶 - 2 - 基) 氧基) 甲基) - 3 - 氟烯丙基叔丁基) 氨基甲酸酯的合成



[0521] 将6-环丙基-2-羟基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮(150mg, 0.734mmol, 1.0eq)和(E)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基氨基甲酸叔丁酯(197mg, 0.734mmol, 1.0eq)溶解在甲苯(5mL)中,加入碳酸银(243mg, 0.881mmol, 1.2eq),室温搅拌过夜。TLC监测显示反应完全,加水稀释,DCM萃取,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(PE:EA=1:1)得产品(220mg, 收率:76.6%)。

[0522] 步骤2: (E) - 2 - ((2 - (氨基甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氧基) - 6 - 环丙基 - 7,8 - 二氢 - 1,6 - 萘啶 - 5(6H) - 酮三氟乙酸盐的合成

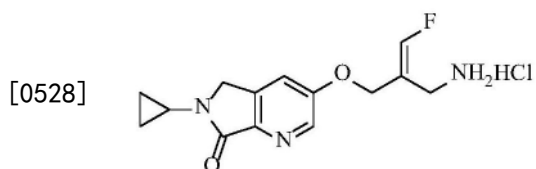


[0524] 将中间体(E)-2-(((6-环丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基叔丁基)氨基甲酸酯(220mg, 0.562mmol, 1.0eq)溶解在DCM(4mL)中,加入CF<sub>3</sub>COOH(0.5mL),搅拌12h,浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=10:1)得到产品(80mg, 收率:35.1%)。

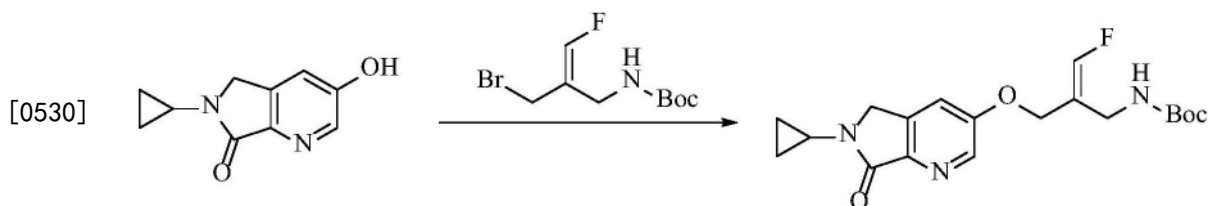
[0525] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.18 (brs, 3H) , 8.09-8.12 (d, 1H) , 7.34 (d, J=84Hz, 1H) , 7.03 (m, 1H) , 4.89 (s, 2H) , 3.64 (s, 2H) , 3.52-3.55 (t, 2H) , 2.96-2.99 (t, 2H) , 2.77-2.83 (m, 1H) , 0.76-0.79 (m, 2H) , 0.66-0.69 (m, 2H) .

[0526] 分子式:C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 分子量:291.33LC-MS (Pos, m/z) = 292.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0527] 实施例22(E)-3-(((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮(化合物27)盐酸盐的合成

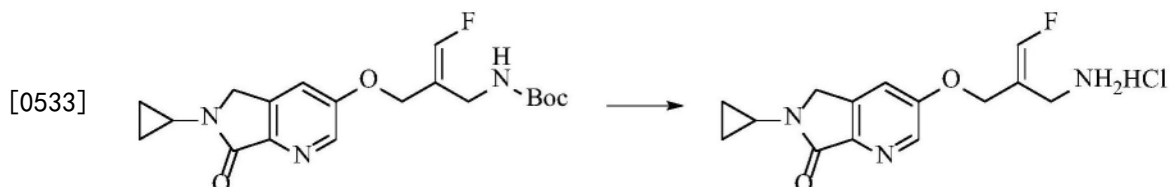


[0529] 步骤1: (E) - (2 - (((6 - 环丙基 - 7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 5H - 吡咯并 [3,4 - b] 吡啶 - 3 - 基) 氧基) 甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



[0531] 将6-环丙基-3-羟基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮(140mg, 0.736mmol, 1.0eq)和(E)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(197mg, 0.736mmol, 1.0eq)溶解在DMF(3mL)中,加入碳酸钾(153mg, 1.104mmol, 1.5eq),室温搅过夜。TLC监测显示反应完全,加水稀释,DCM萃取,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(PE:EA=1:1)得产品(213mg, 收率:76.3%)。

[0532] 步骤2:(E)-3-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮盐酸盐的合成

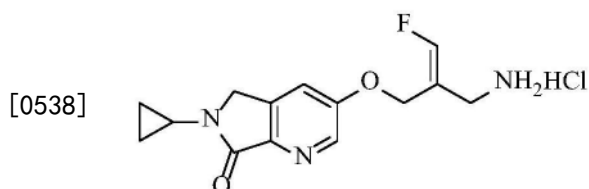


[0534] 将中间体(E)-(2-(((6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(213mg, 0.564mmol, 1.0eq)溶解在乙醇(4mL)中,加入氯化氢乙醇溶液(1.0mL),搅拌3h,有固体析出,抽滤,少量乙醇洗涤,干燥得产品(90mg, 收率:50.8%)。

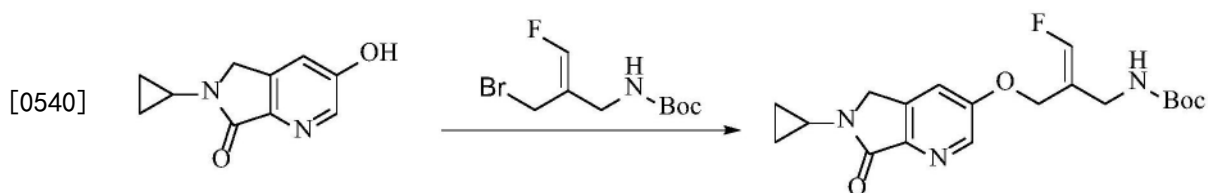
[0535]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.39-8.42 (m, 4H), 7.66-7.67 (d, 1H), 7.36 (d,  $J=84\text{Hz}$ , 1H), 4.80-4.81 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.60-3.61 (d, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 0.77-0.87 (m, 4H).

[0536] 分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$  分子量: 277.3 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 278.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0537] 实施例23(Z)-3-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮(化合物28)盐酸盐的合成



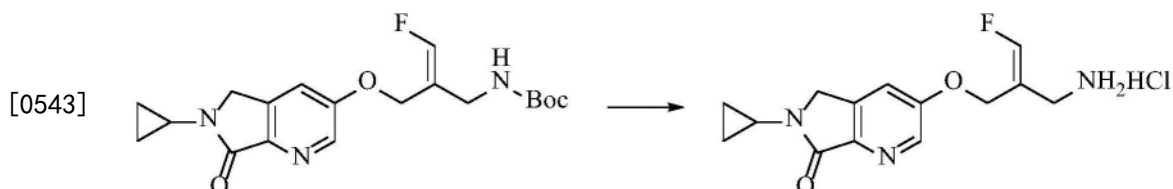
[0539] 步骤1:(Z)-(2-(((6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0541] 将6-环丙基-3-羟基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮(140.0mg, 0.74mmol, 1.0eq)和(Z)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(197.0mg, 0.74mmol, 1.0eq)溶解在DMF中,加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (153.0mg, 1.11mmol, 1.5eq),室温搅拌12h。TLC监测显示反应完全,加水(10mL)和EA(10mL),搅拌,分液,水相用EA(10mL)萃取一次,合并有机相,用水洗三次,干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱(PE:EA=1:1)纯化得产品(200mg, 收率:71.6%)。

[0542] 步骤2:(Z)-3-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮盐酸盐的合成



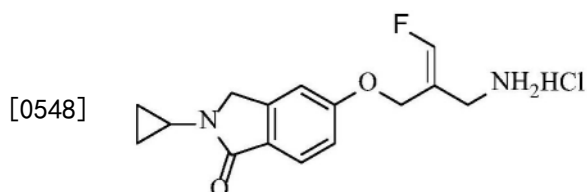


[0544] 将(Z)-2-(((6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(200.0mg,0.53mmol,1.0eq)溶解在EtOH中,加入氯化氢的乙醇溶液(2mL),室温搅拌12h,有固体析出,抽滤得产品(50.3mg,收率:30.2%)。

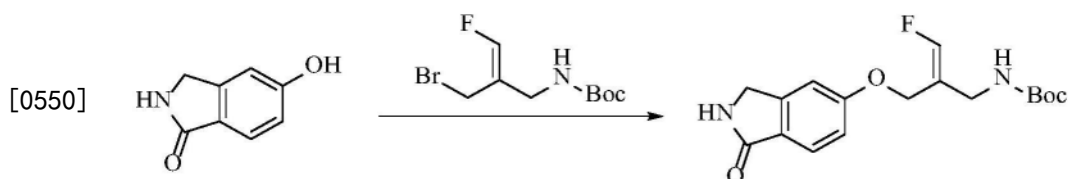
[0545]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 3H), 7.65-7.66 (d, 1H), 7.26 (d,  $J=84\text{Hz}$ , 1H), 4.87 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 1H), 0.79-0.84 (m, 4H)。

[0546] 分子式: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$  分子量:277.30 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 278.22[M+H] $^+$ 。

[0547] 实施例24 (Z)-5-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基异吲哚啉-1-酮(化合物29)盐酸盐的合成

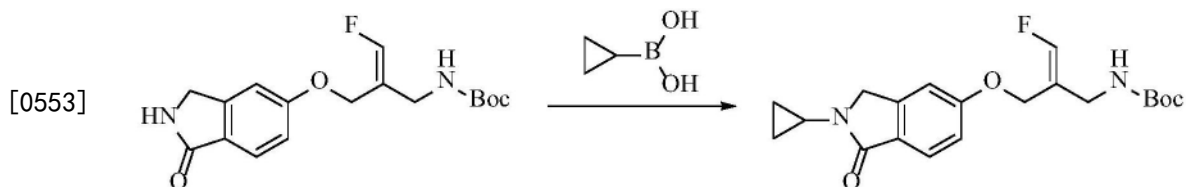


[0549] 步骤1: (Z)-3-氟-2-(((1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0551] 将5-羟基异吲哚啉-1-酮(130mg,0.872mmol,1.0eq)和(Z)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(234mg,0.873mmol,1.0eq)溶解在DMF(3mL)中,加入碳酸钾(181mg,1.310mmol,1.5eq),室温搅拌反应过夜。TLC监测显示反应完全,加入水,EA萃取,有机相用水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱分离(PE:EA=1:1)得到产品(407mg粗品,直接投下步反应)。

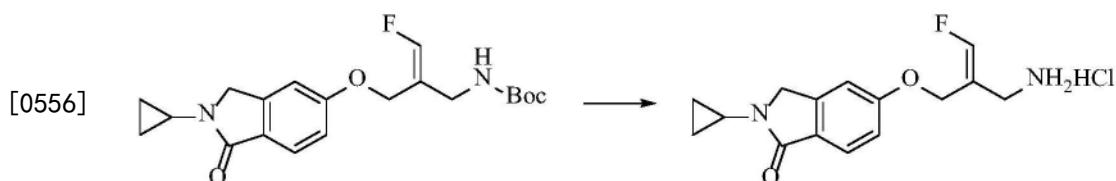
[0552] 步骤2: (Z)-2-(((2-环丙基-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0554] 将中间体(Z)-3-氟-2-(((1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(407mg粗品)溶于THF(10mL),加入环丙基硼酸(72mg,0.84mmol)、三乙胺(329mg,3.25mmol)、吡啶(412mg,5.21mmol)和醋酸铜(236mg,1.18mmol),70°C反应5天,期间补加环丙基硼酸(72mg $\times$ 3)。反应液冷却,加入饱和碳酸氢钠水溶液,搅拌,EA萃取,分液,有机相用

无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱分离(PE:EA=1:1)得到产品(181mg,2步收率:55.2%)。

[0555] 步骤3: (Z)-5-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基异吲哚啉-1-酮盐酸盐的合成

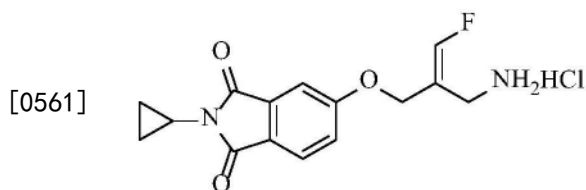


[0557] 将中间体(Z)-2-(((2-环丙基-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.797mmol,1.0eq)溶解在DCM(4mL)中,加入氯化氢乙醇溶液(0.5mL),搅拌12h,有固体析出,加入少量MTBE,抽滤,滤饼干燥得到产品(160mg,收率:64.2%)。

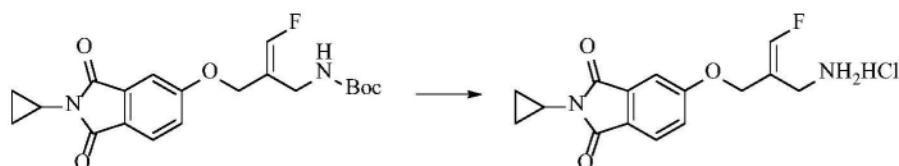
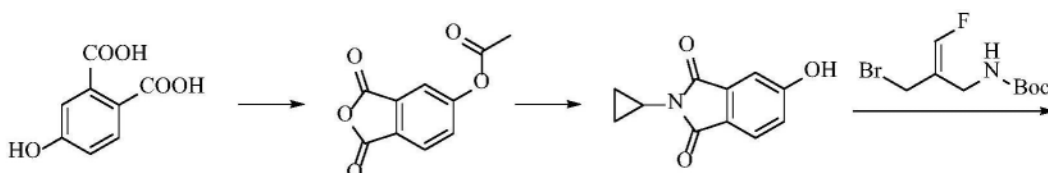
[0558]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.48 (brs, 3H), 7.55-7.57 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (d,  $J=82\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.87-2.89 (m, 1H), 1.01-1.11 (m, 2H), 0.79-0.81 (m, 4H).

[0559] 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

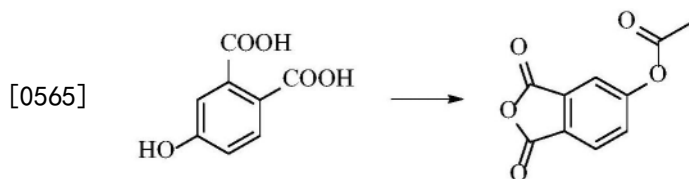
[0560] 实施例25(E)-5-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基异吲哚啉-1,3-二酮(化合物30)盐酸盐的合成



[0562] 流程图:



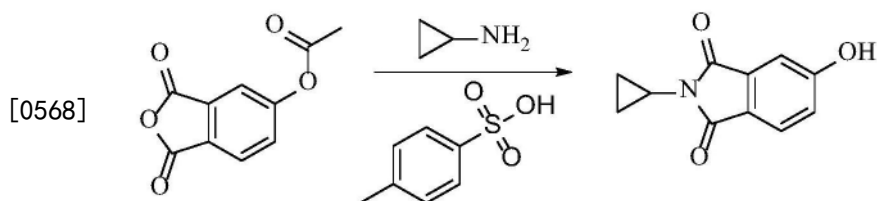
[0564] 步骤1: 1,3-二氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基乙酸酯的合成



[0566] 将4-羟基邻苯二甲酸(5g,27.5mmol,1.0eq)和乙酸酐(23mL)混合,氮气保护下回流过夜,减压浓缩除去乙酸酐,得到固体,PE洗涤,抽滤得到浅棕色固体状产品(4.8g,收率:

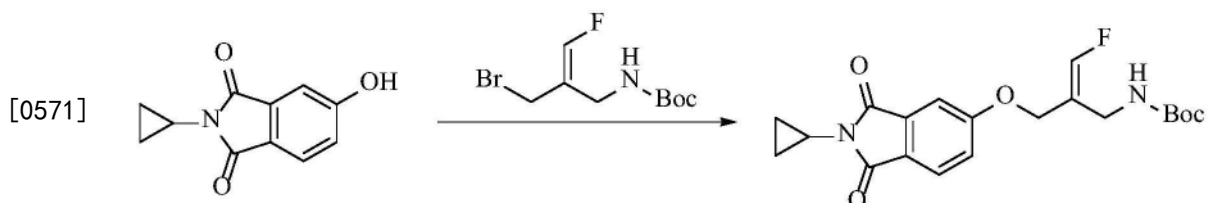
84.8%)，不经纯化直接用于下一步反应。

[0567] 步骤2: 2-环丙基-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮的合成



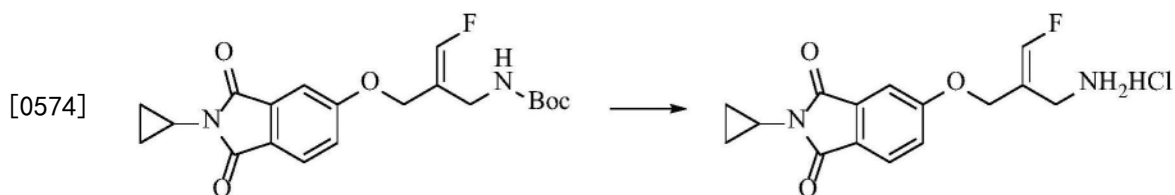
[0569] 将1,3-二氧化-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基乙酸酯(1000mg, 4.850mmol, 1.0eq) 加入甲苯(15mL)中,滴加环丙胺(831mg, 14.55mmol, 3.0eq),加入对甲苯磺酸一水合物(46mg, 0.243mmol, 0.05eq), 60℃反应1小时,回流反应3小时。反应完毕,减压浓缩,加入水和EA,搅拌,分液,水相用EA萃取两次,合并有机相,水洗两次,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至剩余少量液体,抽滤,滤饼用EA洗涤,干燥得到产品(563mg, 收率:57.1%)。

[0570] 步骤3: (E)-2-(((2-环丙基-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基氨基甲酸叔丁酯的合成



[0572] 将原料2-环丙基-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(150mg, 0.738mmol, 1.0eq)和(E)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基氨基甲酸叔丁酯(198mg, 0.738mmol, 1.0eq)溶解在DMF(4mL)中,加入碳酸钾(153mg, 1.107mmol, 1.5eq),室温搅拌反应过夜。TLC监测显示反应完全,加入水,EA萃取,有机相用水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱分离(PE:EA=1:1)得到产品(249mg, 收率:86.5%)。

[0573] 步骤4: (E)-5-(((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基异吲哚啉-1,3-二酮)盐酸盐的合成



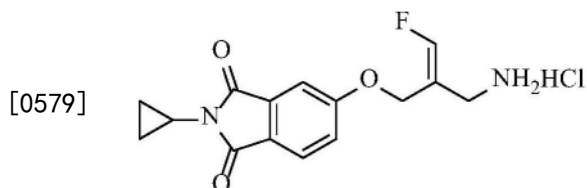
[0575] 将中间体(E)-2-(((2-环丙基-1,3-二氧化异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基氨基甲酸叔丁酯(249mg, 0.638mmol, 1.0eq)溶解在乙醇(4mL)中,加入氯化氢乙醇溶液(2mL),搅拌12h,有固体析出,抽滤,滤饼用MTBE洗涤,干燥得到白色固体状产品(133mg, 收率:63.9%)。

[0576]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.38 (brs, 3H), 7.77-7.79 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d,  $J=82\text{Hz}$ , 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).

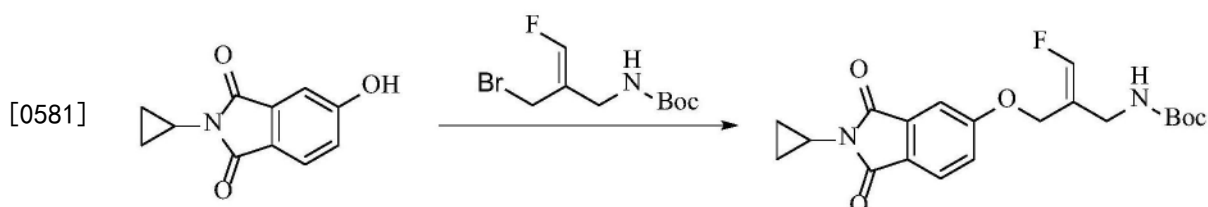
[0577] 分子式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$  分子量: 290.29 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 291.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0578] 实施例26 (Z)-5-(((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基异吲哚啉-1,3-二

酮(化合物31)盐酸盐的合成

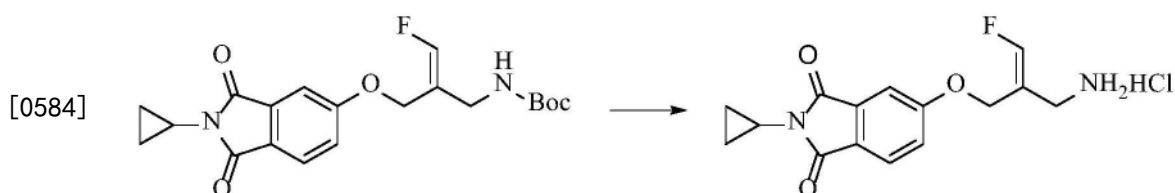


[0580] 步骤1: (Z) - (2 - (((2 - 环丙基 - 1,3 - 二氧代异吲哚啉 - 5 - 基) 氧基) 甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



[0582] 将2-环丙基-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(150.0mg,0.74mmol,1.0eq)和(Z)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(238.6mg,0.89mmol,1.2eq)溶解在DMF中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(153.4mg,1.11mmol,1.5eq),室温搅拌6h,TLC监测显示反应完全。加水(10mL)和EA(10mL),搅拌,分液,水相用EA(10mL)萃取,合并有机相,用水洗三次,有机相干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱(PE:EA=1:1)纯化得产品(206mg,收率:71.3%)。

[0583] 步骤2: (Z) - 5 - ((2 - (氨基甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氧基) - 2 - 环丙基异吲哚啉 - 1,3 - 二酮盐酸盐的合成

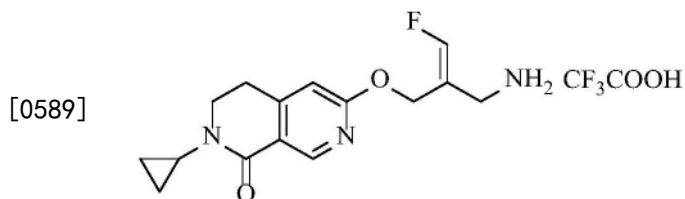


[0585] 将(Z)-(2-(((2-环丙基-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(206mg,0.53mmol,1.0eq)溶解在EtOH中,加入氯化氢的乙醇溶液(2mL),室温搅拌4h,有固体析出,抽滤得产品(81.73mg,收率:47.2%)。

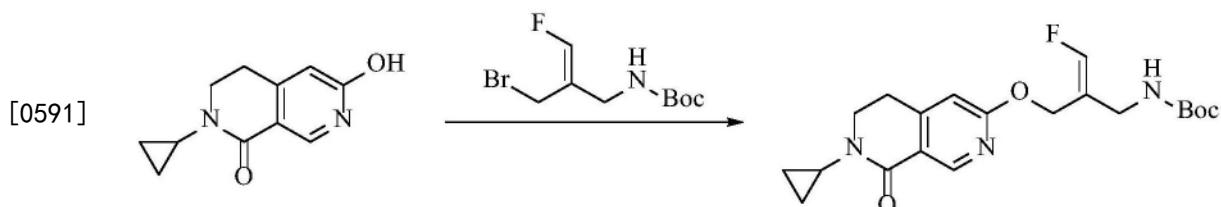
[0586] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.23 (s, 3H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 2H), 7.25 (d, J=84Hz, 1H), 4.92 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.60-2.67 (m, 1H), 0.84-0.94 (m, 4H).

[0587] 分子式: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 分子量: 290.29 LC-MS (Pos, m/z) = 291.11 [M+H]<sup>+</sup>.

[0588] 实施例27 (Z) - 6 - ((2 - (氨基甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氧基) - 2 - 环丙基 - 3,4 - 二氢 - 2,7 - 萘啶 - 1 (2H) - 酮(化合物32)三氟乙酸盐的合成

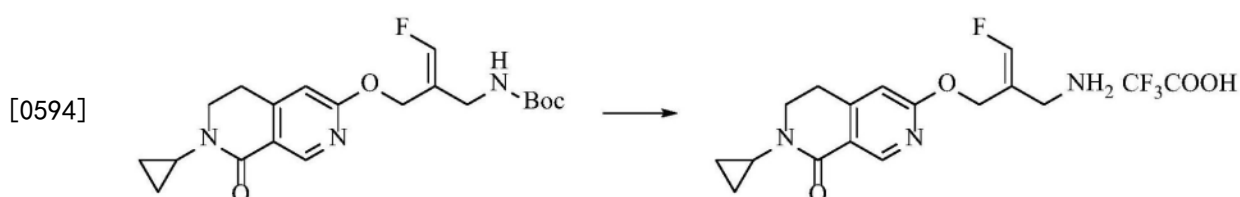


[0590] 步骤1: (Z) - (2 - (((7 - 环丙基 - 8 - 氧代 - 5,6,7,8 - 四氢 - 2,7 - 萘啶 - 3 - 基) 氧基) 甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



[0592] 将2-环丙基-6-羟基-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮(200mg,0.979mmol,1.0eq)和(Z)-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(315mg,1.175mmol,1.2eq)溶解在甲苯(4mL)中,加入碳酸银(351mg,1.273mmol,1.3eq),60℃搅拌2h,TLC监测显示反应完全。加入DCM和MeOH的混合溶剂(10:1,50mL),搅拌,抽滤,滤饼用MeOH(10mL)洗涤。滤液浓缩,粗品通过制备薄层色谱纯化(PE:EA=1:1)得产品(110mg,收率:28.7%)。

[0593] 步骤2:(Z)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮三氟乙酸盐的合成

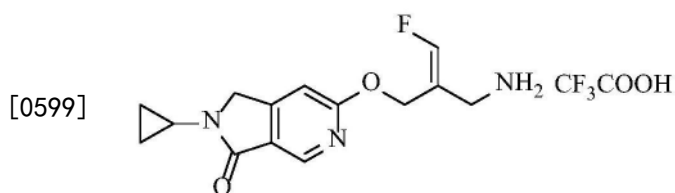


[0595] 将中间体(Z)-(2-(((7-环丙基-8-氧代-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁基酯(110mg,0.281mmol,1.0eq)溶解在DCM(4mL)中,加入CF<sub>3</sub>COOH(0.5mL),搅拌12h,浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=10:1)得产品(83.5mg,收率:73.3%)。

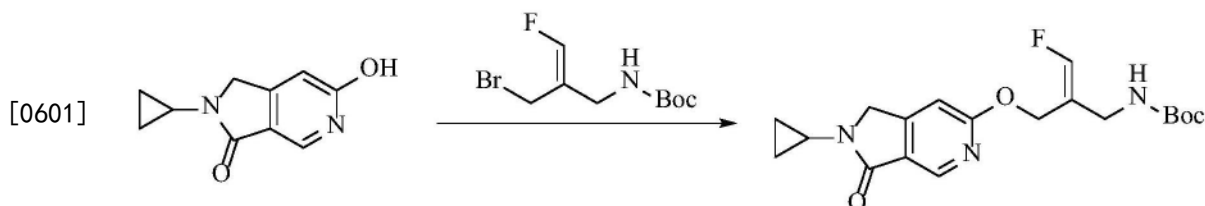
[0596] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):8.61(s,1H),7.96(brs,3H),7.09-7.29(d,J=82Hz,1H),6.78(s,1H),4.98-4.99(d,2H),3.55(d,2H),3.45-3.54(t,2H),2.91-2.94(t,2H),2.79-2.85(m,1H),0.70-0.86(m,4H)。

[0597] 分子式:C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 分子量:291.33 LC-MS(Pos,m/z)=292.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0598] 实施例28(Z)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(化合物33)三氟乙酸盐的合成



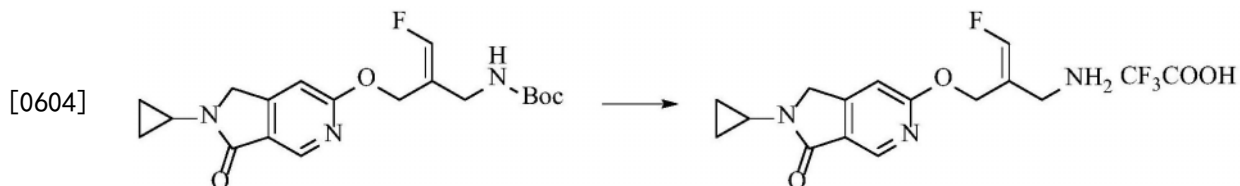
[0600] 步骤1:(Z)-(2-(((2-环丙基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0602] 将中间体2-环丙基-6-羟基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(500.0mg,

2.63mmol, 1.0eq) 和 (Z) - (2 - (溴甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (705.2mg, 2.63mmol, 1.0eq) 溶解在甲苯中, 加入  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (1.089g, 3.95mmol, 1.5eq),  $60^\circ\text{C}$  搅拌 4h, TLC 监测显示反应完全, 加入 DCM 和 MeOH 的混合溶剂 (10:1, 50mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼用 MeOH (10mL) 淋洗, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (PE:EA=5:1~1:1) 得产品 (500mg, 收率 50.4%)。

[0603] 步骤2: (Z) - 6 - ((2 - (氨基甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氧基) - 2 - 环丙基 - 1, 2 - 二氢 - 3H - 吡咯并 [3, 4 - c] 吡啶 - 3 - 酮三氟乙酸盐的合成

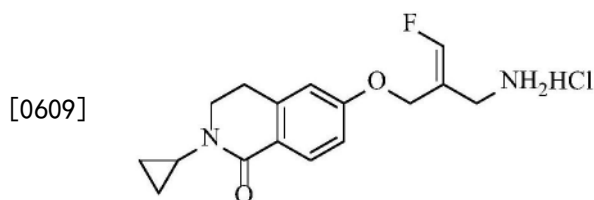


[0605] 将中间体 (Z) - (2 - (((2 - 环丙基 - 3 - 氧代 - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡咯并 [3, 4 - c] 吡啶 - 6 - 基) 氧基) 甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.32mmol, 1.0eq) 溶解在 DCM 中, 加入  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (5mL), 搅拌 12h, 浓缩, 粗品先经硅胶柱层析纯化 (DCM:MeOH=50:1~10:1), 然后冻干得产品 (350mg, 收率 67.8%)。

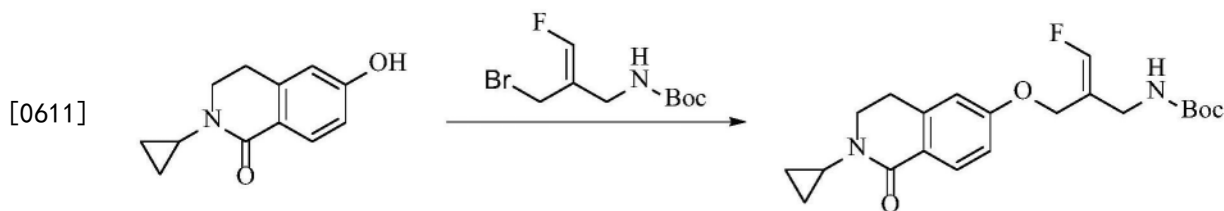
[0606]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 3H), 7.21 (d,  $J=84\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (s, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.86-2.91 (m, 1H), 0.78-0.83 (m, 4H).

[0607] 分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$  分子量: 277.30 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 278.19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0608] 实施例 29 (Z) - 6 - ((2 - (氨基甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氧基) - 2 - 环丙基 - 3, 4 - 二氢异喹啉 - 1 (2H) - 酮 (化合物 34) 盐酸盐的合成

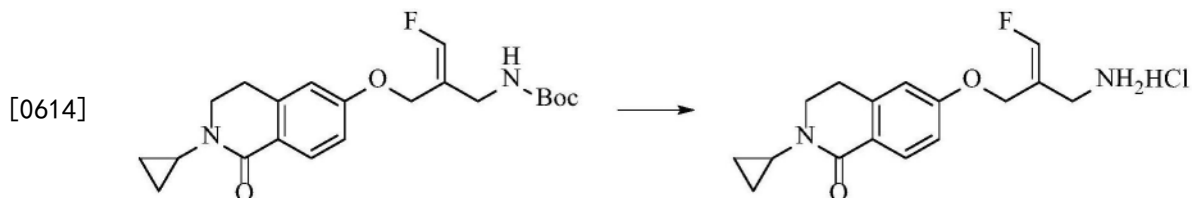


[0610] 步骤1: (Z) - (2 - (((2 - 环丙基 - 1 - 氧代 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 6 - 基) 氧基) 甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



[0612] 将 2 - 环丙基 - 6 - 羟基 - 3, 4 - 二氢异喹啉 - 1 (2H) - 酮 (200.0mg, 0.98mmol, 1.0eq) 和 (Z) - (2 - (溴甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (316.7mg, 1.18mmol, 1.2eq) 溶解在 DMF 中, 加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (204.0mg, 1.48mmol, 1.5eq), 室温搅拌 6h, TLC 监测显示反应完全。加水 (10mL) 和 EA (10mL), 搅拌, 分液, 水相用 EA (10mL) 萃取, 合并有机相, 用水洗三次, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱 (PE:EA=1:1) 纯化得产品 (350mg, 收率: 91.1%)。

[0613] 步骤2: (Z) - 6 - ((2 - (氨基甲基) - 3 - 氟烯丙基) 氧基) - 2 - 环丙基 - 3, 4 - 二氢异喹啉 - 1 (2H) - 酮盐酸盐的合成

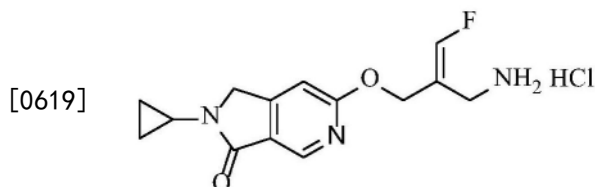


[0615] 将中间体(Z)-2-(((2-环丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(350mg,0.89mmol,1.0eq)溶解在EtOH中,加入氯化氢的乙醇溶液(2mL)中,室温搅拌4h,浓缩,加DCM(3mL)和MTBE(5mL),浓缩,有固体析出,抽滤得产品(206mg,收率:70.8%)。

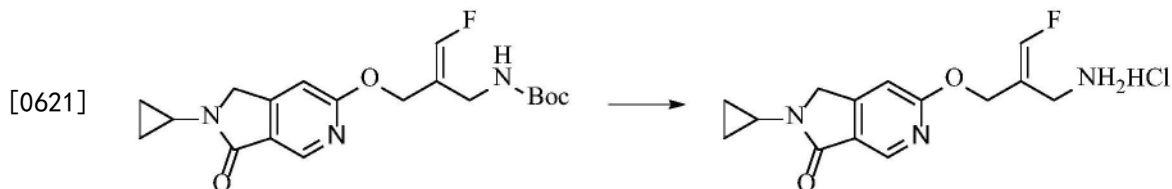
[0616]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.27 (s, 3H), 7.81-7.83 (d, 1H), 7.23 (d, J=84Hz, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 4.78-4.79 (d, 2H), 3.43-3.52 (m, 4H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 0.63-0.78 (m, 4H) .

[0617] 分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$  分子量:290.34 LC-MS (Pos, m/z) = 291.23 [M+H] $^+$ .

[0618] 实施例30(E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(化合物21)盐酸盐的合成



[0620] 步骤1:(E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮盐酸盐的合成

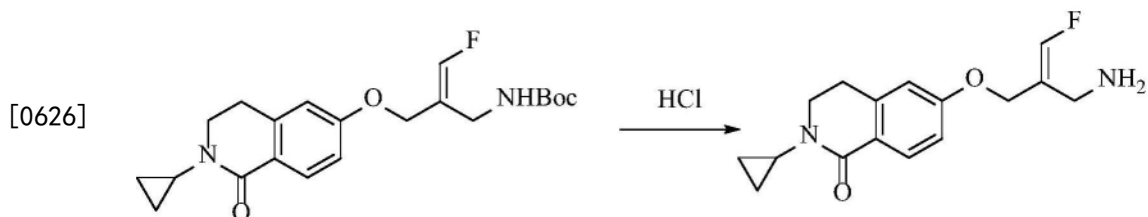


[0622] 将(E)-2-(((2-环丙基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(59.0mg,0.16mmol,1.0eq)溶解在EtOH中,加入氯化氢乙醇溶液(0.5mL)搅拌5h,浓缩,加MTBE,有固体析出,抽滤得产品(E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮盐酸盐(13.6mg,收率:28.4%)。

[0623]  $^1\text{HNMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 3H), 7.34 (d, J=84Hz, 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) .

[0624] 分子式: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$  分子量:277.30 LC-MS (Pos, m/z) = 278.16 [M+H] $^+$ .

[0625] 实施例31(E)-6-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-2-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物5)的合成

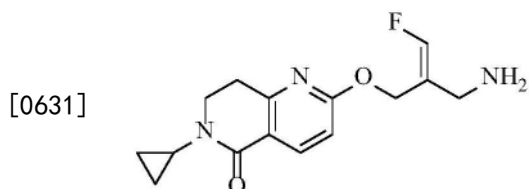


[0627] 将实施例6步骤1所得(E)-(2-(((2-环丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(29.5mg,0.0756mmol,1eq)溶于乙醇(2mL),加入氯化氢乙醇溶液(2mL),室温反应3h,LC-MS监测反应完全,直接将溶液浓缩,加入饱和碳酸氢钠水溶液(2mL),二氯甲烷/甲醇(10/1)萃取(5mL×4),有机相合并,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=10:1)得产品(12mg,收率:49%)。

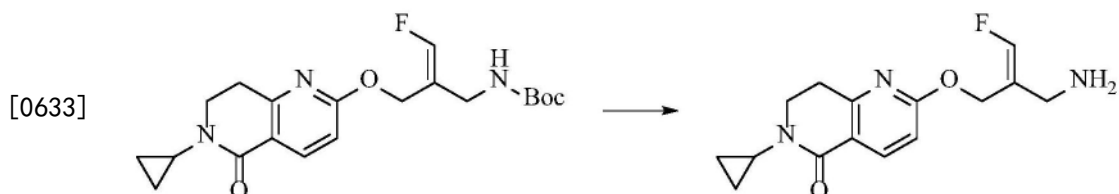
[0628]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.79-7.81 (d, 1H), 6.98 (d,  $J=88\text{Hz}$ , 1H), 6.90-6.93 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.60-4.61 (d, 2H), 3.42-3.46 (t, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.87-2.90 (t, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 1.56 (brs, 2H), 0.75-0.78 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H)

[0629] 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0630] 实施例32(Z)-2-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮(化合物23)的合成



[0632] 步骤1:(Z)-2-((2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)氧基)-6-环丙基-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮的合成



[0634] 将原料(2-(((6-环丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟烯丙基)氨基甲酸叔丁酯(280.0mg,0.72mmol,1.0eq)溶解在DCM中,加入 $\text{CF}_3\text{COOH}$ (2mL),搅拌12h,浓缩,粗品先经制备薄层色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到顺反混合物(224.0mg),再经制备薄层色谱分离(DCM: $\text{Et}_3\text{N}$ =98.5:1.5),加入水(2mL),用DCM:MeOH(10:1,30mL)萃取得到产品(6.19mg,收率:2.95%)。

[0635]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.10-8.13 (m, 1H), 7.20 (d,  $J=84\text{Hz}$ , 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).

[0636] 分子式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$  分子量: 291.33 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 292.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0637] 本发明的以下生物实施例中,所谓剂量均折算为游离体化合物进行。

[0638] 生物实施例1:测定化合物对rhVAP-1和MAO-A/B的抑制活性

[0639] 测试物:表1所示本发明化合物,按照实施例方法制备



[0640] 1. 化合物对rhVAP-1酶的抑制活性

[0641] (1) 仪器耗材及试剂

[0642] 多功能酶标仪 (MD, FlexStation3)、黑色不透底96孔板 (Corning)、rhVAP-1 (PeproTech)

[0643] (2) 化合物浓度梯度溶液配制

[0644] 取待测化合物适量, DMSO溶解至10mM后储存。实验前取适量10mM待测化合物母液用DMSO稀释至10 $\mu$ M溶液, 然后用DMSO进行3倍梯度稀释, 共10个浓度梯度。

[0645] (3) 酶溶液配制

[0646] 加入适量的蛋白稀释液至rhVAP-1粉末中, 得到1mg/mL的母液用于储存。实验前用PBS稀释得到4 $\times$ 浓度酶溶液。

[0647] (4) 2 $\times$ 浓度底物混合液配制

[0648] 称取苯甲胺适量, 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稀释得到2 $\times$ 浓度底物混合液。

[0649] (5) 试验方法

[0650] 首先向96孔板中加入10 $\mu$ L不同浓度的化合物溶液, 25 $\mu$ L 4 $\times$ rhVAP-1酶液以及15 $\mu$ L PBS, 振荡混匀后, 37 $^{\circ}$ C孵育30min。然后每孔加入50 $\mu$ L 2 $\times$ 底物混合液, 即刻使用酶标仪进行检测, 激发光565nm, 发射光590nm, 检测各孔的荧光强度, 5min/次, 共检测25min, 抑制率按照如下公式计算:

[0651]  $V(\text{RFU}/\text{min}) = (\text{Ft}(\text{RFU}) - \text{F0}(\text{RFU})) / (\text{时间}(\text{min}))$

[0652] 抑制率(%) =  $100\% - \text{V}_{\text{compd}}(\text{RFU}/\text{min}) / \text{V}_{\text{max}}(\text{RFU}/\text{min}) \times 100\%$

[0653] V: 荧光变化速率; Ft: t时间点的荧光读数; F0: 0点的荧光读数; Time: 时长t; V<sub>compd</sub>: 受试化合物荧光变化速率; V<sub>max</sub>: Max孔荧光变化速率。

[0654] (6) 拟合量效曲线

[0655] 以浓度的log值作为X轴, 百分比抑制率为Y轴, 采用分析软件GraphPad Prism 5的log(inhibitor) vs. response-Variable slope拟合量效曲线, 从而得出各个化合物对酶活性的IC<sub>50</sub>值。

[0656] 2. 化合物对MAO-A/B酶的选择性

[0657] (1) 仪器耗材及试剂

[0658] 酶标仪 (Perkin Elmer, EnVision)、384孔板 (Perkin Elmer)、离心机 (Eppendorf)、MAO-Glo<sup>TM</sup> (Promega)、MAO-A(Active Motif) 和MAO-B(Active Motif)。

[0659] (2) 化合物浓度梯度溶液配制

[0660] 取待测化合物适量, DMSO溶解至10mM后储存, 实验前取适量10mM待测化合物母液用DMSO稀释至100 $\mu$ M溶液, 然后用DMSO进行4倍梯度稀释, 共6个浓度梯度。

[0661] (3) 酶溶液配制

[0662] 用MAO-A/B的实验缓冲液稀释MAO-A/B母液至2 $\times$ 浓度酶溶液。

[0663] (4) 2 $\times$ 浓度底物混合液配制

[0664] 用MAO-A/B的实验缓冲液稀释MAO-A/B底物混合液母液至2 $\times$ 浓度底物混合液。

[0665] (5) 试验方法

[0666] 向384孔板中加入200nL不同浓度的化合物溶液或溶剂, 10 $\mu$ L 2 $\times$ MAO-A/B酶液, 振

荡混匀后,37℃孵育60min。然后每孔加入10 $\mu$ L 2 $\times$ 底物混合液,即刻使用酶标仪进行检测,激发光535nm,发射光587nm,检测各孔的荧光强度,5min/次,共检测25min。

[0667] 抑制率按照如下公式计算:

[0668]  $V(\text{RFU}/\text{min}) = (\text{Ft}(\text{RFU}) - \text{F0}(\text{RFU})) / (\text{时间}(\text{min}))$

[0669] 抑制率(%) =  $100\% - \text{V}_{\text{compd}}(\text{RFU}/\text{min}) / \text{V}_{\text{max}}(\text{RFU}/\text{min}) \times 100\%$

[0670] V: 荧光变化速率; Ft: t时间点的荧光读数; F0: 0点的荧光读数; Time: 时长t; V<sub>compd</sub>: 受试化合物荧光变化速率; V<sub>max</sub>: Max孔荧光变化速率。

[0671] (6) 拟合量效曲线

[0672] 以浓度的log值作为X轴, 百分比抑制率为Y轴, 采用分析软件GraphPad Prism 5的log(inhibitor) vs. response-Variable slope拟合量效曲线, 从而得出各个化合物对酶活性的IC<sub>50</sub>值。

[0673] 3. 试验结果

[0674] 表1

测试物	rhVAP-1 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	MAO-B IC <sub>50</sub> (nM)	MAO-A IC <sub>50</sub> (nM)
化合物 4 的三氟乙酸盐	59	—	—
化合物 5 的盐酸盐	18	6300	1300
化合物 8 的盐酸盐	30	>100000	—
化合物 16 的盐酸盐	24	2800	—
化合物 19 的盐酸盐	21	—	—
化合物 21 的盐酸盐	21	14000	>100000
化合物 23 的三氟乙酸盐	14	19000	10000
[0675] 化合物 24 的三氟乙酸盐	24	37000	—
化合物 25 的三氟乙酸盐	25	13000	—
化合物 26 的三氟乙酸盐	51	8800	—
化合物 27 的盐酸盐	16	38000	—
化合物 28 的盐酸盐	14	20000	—
化合物 29 的盐酸盐	25	4100	—
化合物 30 的盐酸盐	32	5800	—
化合物 31 的盐酸盐	11	—	—
化合物 32 的三氟乙酸盐	11	6600	—
化合物 33 的三氟乙酸盐	14	8600	—
化合物 34 的盐酸盐	6	8400	—

[0676] “—”代表未测试。

[0677] 由上表可知, 本发明的化合物对rhVAP-1酶具有良好的抑制活性, 这表明其可应用于与VAP-1酶表达升高或者活性增加相关疾病的预防和/或治疗。并且, 相对于单胺氧化酶(MAO), 本发明的化合物对于SSAO/VAP-1酶表现出优异的特异性选择性。

[0678] 生物实施例2: 本发明化合物的体外犬血浆稳定性测试

[0679] 工作溶液制备:

[0680] 待测化合物: 取测试物2mg左右, 先用DMSO配制成5mM的储备液, 再用DMSO释成1mM

溶液,最后用水稀释成50 $\mu$ M的测试化合物工作溶液,待用。

[0681] 终止液:取化合物甲苯磺丁脲2mg左右,先用DMSO配制成1mg/mL的储备液,最后用乙腈稀释成100ng/mL的终止液,并4 $^{\circ}$ C保存,待用。

[0682] 试验步骤:

[0683] (1).将冰冻的Beagle犬血浆置于37 $^{\circ}$ C水浴恒温振荡器中预孵育解冻备用。

[0684] (2).取10 $\mu$ L待测化合物(10 $\mu$ M)加到490 $\mu$ L(Beagle犬血浆中,待测物终浓度0.2 $\mu$ M,两个复样。

[0685] (3).涡旋混匀,置于37 $^{\circ}$ C水浴恒温振荡器中孵育。

[0686] (4).在对应的时间点(T=0h,0.5h,1h,2h;0h的样品不进行温育),取步骤2)的测试物与血浆中成分作用后的反应液40 $\mu$ L,加入400 $\mu$ L的终止液,混匀后置-80 $^{\circ}$ C冻存。

[0687] (5).待孵育实验完成后,解冻各时间点样品管,混匀后至4 $^{\circ}$ C离心机中12000rpm离心5min。

[0688] (6).取96孔样品板加入150 $\mu$ L的水,取上清50 $\mu$ L至样品孔中,混匀后进行LC-MS/MS样品分析。

[0689] 数据分析:

[0690] 计算公式如下:保留率(%) =  $C_{Tn}/C_{T0}$

[0691] 其中, $C_{Tn}$ 为化合物在各孵育时间点后终溶液测定浓度,n=0.5h,1h,2h; $C_{T0}$ 为化合物在起始孵育时终溶液测定浓度。

[0692] 结果:

[0693] 表2本发明化合物的血浆稳定性(2h)

化合物	保留率
化合物5的盐酸盐	98.6%

[0695] 由表2可以看出,本发明的化合物表现出非常好的血浆稳定性。

[0696] 生物实施例3:本发明化合物的人肝微粒体稳定性测试

[0697] 温孵体系的构成:

需要加入的物质	初始浓度	所占比例(%)	最终浓度
磷酸缓冲液	100 mM	50	50 mM
MgCl <sub>2</sub>	20 mM	5	1 mM
[0698] 肝微粒体	20 mg 蛋白/mL	2.5	0.5 mg 蛋白/mL
需要补加的水	-	22.5	-
化合物	10 $\mu$ M	10	1 $\mu$ M
$\beta$ -NADPH	10 mM	10	1 mM

[0699] 试验步骤:

[0700] (1).从-80 $^{\circ}$ C冰箱中取出肝微粒体(20mg蛋白/mL),置于37 $^{\circ}$ C水浴恒温振荡器上预温孵3min,融化待用。

[0701] (2).按照上面“实验温孵体系的构成”比例,制备温孵体系混合溶液(不含化合物和 $\beta$ -NADPH),置于37 $^{\circ}$ C水浴恒温振荡器上预孵育2min。

[0702] (3).对照组(不含 $\beta$ -NADPH):分别取30 $\mu$ L水和30 $\mu$ L化合物工作溶液(浓度10 $\mu$ M)加入到240 $\mu$ L步骤(2)所述温孵体系混合液中,涡旋30s,混匀,反应总体积300 $\mu$ L,复样。放入到

37℃水浴恒温振荡器中进行孵育,并开始计时,取样时间点为0min和60min。

[0703] (4). 样品组:分别取70 $\mu$ L B-NADPH溶液(10mM)和70 $\mu$ L化合物工作溶液(浓度10 $\mu$ M)加入560 $\mu$ L步骤(2)所述混合溶液中,反应总体积700 $\mu$ L,涡旋30s,混匀,复孔。放入到37℃水浴恒温振荡器中进行孵育,并开始计时,取样时间点为计时后0min,5min,10min,20min,30min,60min。

[0704] (5). 涡旋3min后,12000rpm离心5min。

[0705] (6). 取上清液50 $\mu$ L加入150 $\mu$ L水,涡旋混匀,LC/MS/MS进样分析。

[0706] (7). 数据分析计算清除率 $Cl_H$ ,结果示于表3。

[0707] 结果:

[0708] 表3本发明化合物的人肝微粒体稳定性实验

化合物	$Cl_H$ (mL/min/kg)
化合物5的盐酸盐	4.63
化合物16的盐酸盐	0.18
化合物19的盐酸盐	→0
化合物21的盐酸盐	4.95
化合物22	2.94
化合物23	4.63
化合物24的三氟乙酸盐	→0
化合物28的盐酸盐	→0
化合物29的盐酸盐	4.18

[0710] 从表3可以看出,本发明化合物的肝脏清除率的结果优异,这表明本发明化合物具有优异的体内代谢稳定性。

[0711] 生物实施例4对rhVAP-1酶的时间依赖性抑制实验

[0712] 按照表4对测试物进行相应时间间隔的孵育后,按照与生物实施例1的rhVAP-1酶学测试方法相同的方法,测定每个时间点的活性。

[0713] 具体而言,向96孔板中加入10 $\mu$ L不同浓度的化合物溶液或溶剂,25 $\mu$ L 4 $\times$  rhVAP-1酶液以及15 $\mu$ L PBS,振荡混匀后,37℃孵育0min,3min,6min,9min,12min。然后每孔加入50 $\mu$ L 2 $\times$ 底物混合液,即刻使用酶标仪进行检测,激发光565nm,发射光590nm,检测各孔的荧光强度,5min/次,共检测25min。

[0714] 表4本发明化合物不同时间点的活性测定

测试物	$IC_{50}$ (nM)				
	0min	3min	6min	9min	12min
化合物 23 的三氟乙酸盐	205.9	18.58	15.19	13.99	12.55

[0716] 从实验结果可知,0分钟时,本发明化合物与rhVAP-1酶结合更快,亲和力更强,有利于更快的发挥抑制作用。随着预孵育时间的延长 $IC_{50}$ 值逐渐变小,然后趋于稳定。说明本发明化合物对rhVAP-1酶具有潜在的不可逆抑制活性,且呈时间依赖性。

[0717] 产业实用性

[0718] 本发明的卤代烯丙基胺类化合物可以用于预防和/或治疗与SSAO/VAP-1蛋白有关或由SSAO/VAP-1蛋白介导的疾病,并且,本发明的化合物对于SSAO/VAP-1酶表现出优异的

特异性选择性。