



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I783205 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：109101044

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 13 日

(51)Int. Cl. :	<i>C07D471/04 (2006.01)</i>	<i>C07D487/04 (2006.01)</i>
	<i>C07D498/04 (2006.01)</i>	<i>C07D231/14 (2006.01)</i>
	<i>C07D207/34 (2006.01)</i>	<i>C07D209/08 (2006.01)</i>
	<i>A61K31/437 (2006.01)</i>	<i>A61K31/415 (2006.01)</i>
	<i>A61K31/4162(2006.01)</i>	<i>A61K31/4155(2006.01)</i>
	<i>A61K31/40 (2006.01)</i>	<i>A61K31/4025(2006.01)</i>
	<i>A61K31/454 (2006.01)</i>	<i>A61K31/5377(2006.01)</i>
	<i>A61K31/4045(2006.01)</i>	<i>A61P43/00 (2006.01)</i>

(30)優先權：2019/01/11	中國大陸	201910025251.8
2019/03/15	中國大陸	201910196383.7
2019/05/23	中國大陸	201910434159.7
2019/09/24	中國大陸	201910914387.4
2019/10/26	中國大陸	201911026383.9

(71)申請人：大陸商藥捷安康（南京）科技股份有限公司（中國大陸）TRANSTHERA SCUENCES (NANJING), INC. (CN)

中國大陸

(72)發明人：萬 中暉 WAN, ZHONGHUI (US)；李琳 LI, LIN (CN)；吳 永謙 WU, FRANK (US)

(74)代理人：陳展俊

(56)參考文獻：

WO 2007120528A2

網路文獻 MC DONALD I A ET AL, "A GENERAL PREPARATION OF FLUOROALLYLAMINE ENZYME INHIBITORS INCORPORATING A B-SUBSTITUTED HETEROATOM", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, (19850101) , vol. 26, no. 32, pages 3807-3810

審查人員：陳瓊如

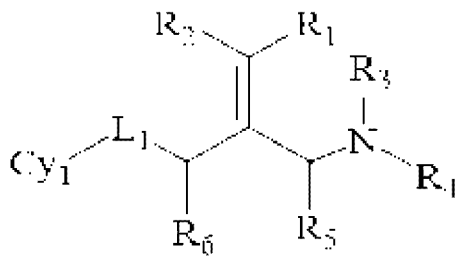
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 243 頁

(54)名稱

鹵代烯丙基胺類化合物及其用途

(57)摘要

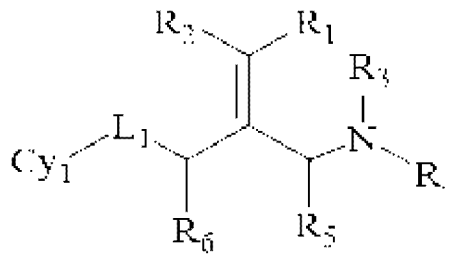
本發明涉及醫藥技術領域。具體而言，本發明涉及鹵代烯丙基胺類化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，及包含這些化合物的藥物製劑、藥物組合物，及其在預防和/或治療與 SSAO/VAP-1 蛋白有關或由 SSAO/VAP-1 蛋白介導的疾病中的應用。



I

其中，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>、Cy<sub>1</sub> 如說明書中所定義。

特徵化學式：



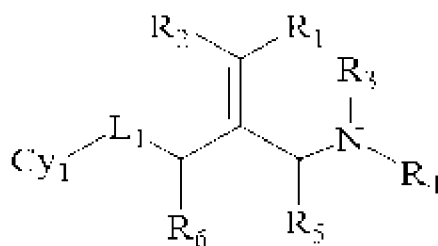


I783205

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 鹵代烯丙基胺類化合物及其用途

【中文】本發明涉及醫藥技術領域。具體而言，本發明涉及鹵代烯丙基胺類化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，及包含這些化合物的藥物製劑、藥物組合物，及其在預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病中的應用。



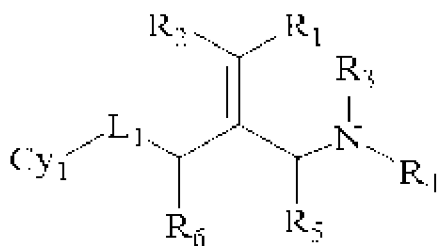
I

其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $L_1$ 、 $C_{y1}$ 如說明書中所定義。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 鹵代烯丙基胺類化合物及其用途

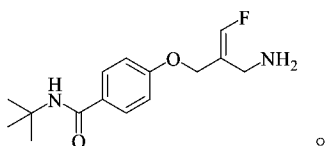
### 【技術領域】

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

### 【先前技術】

【0002】 胺基脲敏感的胺氧化酶(SSAO, semicarbaide-sensitive amine oxidase)是一類對胺基脲特別敏感的胺氧化酶，其在體內分佈廣泛，在細胞膜上和血漿中都有分佈。在內皮細胞中，SSAO以血管黏附蛋白-1(VAP-1, Vascular adhesion protein-1)的形式存在。目前認為其在體內的生理作用主要是參與胺的代謝，催化如甲胺和胺基丙酮等短鏈一級胺氧化脫胺並生成相應的醛類、過氧化氫和氨。SSAO結構中含有1個二價的銅離子，以醌基作為輔酶。SSAO沒有專一的底物，以脂肪族和芳香族一級胺為主。

【0003】 WO 2013163675A1公開了作為SSAO/VAP-1抑制劑的式I所示的3-鹵代烯丙胺衍生物，對於SSAO/VAP-1酶具有抑制活性，並具體公開了化合物23，也被稱為PXS-4728，其結構如下，



第1頁，共 226 頁(發明說明書)



**【0004】** 目前尚未有SSAO/VAP-1抑制劑上市，本發明的SSAO/VAP-1抑制劑可用於有效地減輕多種疾病狀態下與SSAO/VAP-1過表達等相關的失調狀態下的症狀和病變，因此具有巨大的應用前景。

**【發明內容】**

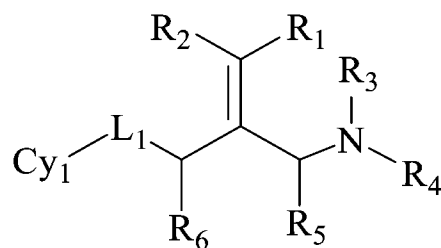
**【0005】** 鑒於本領域中的上述課題，本發明人進行了深入地研究，結果開發出一種新型的鹵代烯丙基胺類化合物(以下，有時也稱為“本發明化合物”)或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體作為SSAO/VAP-1抑制劑，此類抑制劑化合物對與SSAO/VAP-1蛋白表現出優異的抑制活性，因此，其可用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病。

**【0006】** 並且，本發明的SSAO/VAP-1抑制劑化合物相對於rhAOC1蛋白和MAO蛋白，對於SSAO/VAP-1蛋白表現出優異的選擇性抑制作用，因此在預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的同時，避免了其他不必要的副作用。

**【0007】** 另外，與現有的藥物相比，本發明的SSAO/VAP-1抑制劑化合物難以透過血腦屏障，因此，本發明化合物對於神經系統的毒性風險非常低，表現出優異的藥物安全性。

**【0008】** 具體而言，本發明提供以下技術方案。

**【0009】** 方案1. 下式I所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體：



I

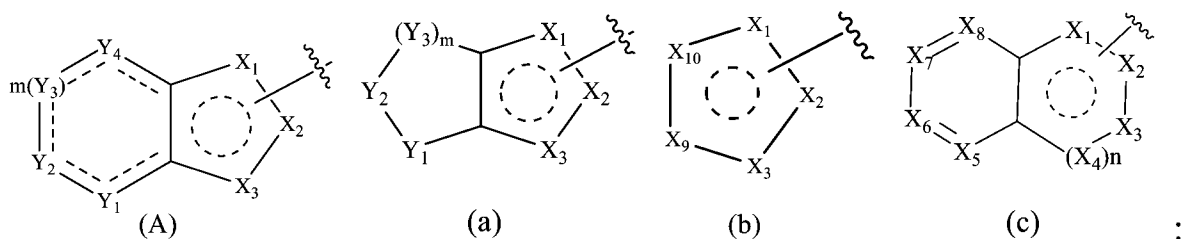
【0010】其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

【0011】 $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫和任選被取代基A取代的 $C_{1-6}$ 烷基；或者與其連接的N原子一起組成任選被取代基A取代的含氮5-10元雜環基；

【0012】 $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫和任選被取代基A取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

【0013】 $L_1$ 為鍵，或為 $-CR'R''-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SONR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 或 $-NR'CONR'-$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫和任選被取代基A取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

【0014】 $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(A)、(a)、(b)或(c)所示的基團：



【0015】 $m$ 為0-3的整數， $n$ 為0-2的整數；

【0016】 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 、 $NR^d$ 、O和S；

【0017】 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 、 $NR^d$ 、O和S， $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 和 $NR^d$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $NR^d$ ；

【0018】每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代

的C<sub>2-6</sub>烯基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷硫基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷硫基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基磺醯基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基磺醯基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基磺醯基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基磺醯基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基磺醯胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基磺醯胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-羰基胺基，

**【0019】** C<sub>y2</sub>各自獨立地選自3-12元環烷基、3-12元環烯基、3-12元雜環基、6-10元芳基、5-14元雜芳基；


【0020】 每個 $R^b$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基磺醯基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯胺基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基；

【0021】 取代基A各自獨立的選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基磺醯基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基磺醯基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、3-12元環烷基、6-10元芳基、3-12元雜環基、5-14元雜芳基和氧代基；

【0022】  $R^c$ 不存在，或者在每次出現時，各自獨立地選自氫原子；或者兩個 $R^c$ 一起形成氧代基；

【0023】  $R^d$ 不存在，或者在每次出現時，各自獨立地選自氫原子；

【0024】  $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0025】  表示在環結構中任選存在的雙鍵部分；

【0026】 條件是，當 $C_{y1}$ 為式(c)時，式(c)被一個以上 $R^a$ 取代；

【0027】 條件是，當 $C_{y1}$ 為式(b)時， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 不為 $C=O$ 。

【0028】 方案2. 根據方案1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，

【0029】 其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫和鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

【0030】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基；

【0031】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基；

【0032】  $L_1$ 為鍵，或為 $-CR'R''-$ 、 $-NR'-$ 或 $-S-$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基；

【0033】  $m$ 為0-3的整數， $n$ 為0-2的整數；

【0034】  $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 和 $NR^d$ ；

【0035】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 和 $NR^d$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $NR^d$ ；

【0036】  $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 和 $NR^d$ ，

【0037】 每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷硫基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷硫基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一

個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2-C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2-C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -羰基胺基，

【0038】  $Cy_2$ 各自獨立地選自3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基；

【0039】 每個 $R^b$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基；

【0040】 取代基A各自獨立的選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基和氧代基；

【0041】 優選的是，每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、氰基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷硫基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷硫基 $C_{1-4}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基

胺基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基胺基羰基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基羰基胺基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基羰基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-羰基胺基；

【0042】 優選的是，每個R<sup>b</sup>各自獨立地選自：羥基、胺基、氰基、鹵素原子、胺基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-4</sub>烷基、鹵代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-4</sub>烷氧基、鹵代C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基羰基、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基；

【0043】 優選的是，取代基A各自獨立的選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基羰基、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基、鹵代C<sub>1-4</sub>烷基、鹵代C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、3-6元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基和氧代基；

【0044】 優選的是，Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、Y<sub>4</sub>中的至少一個為C=O；

【0045】 優選的是，對於式(A)， $R^a$ 存在時，其至少一個連接於 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 和 $Y_4$ 中的任一者；

【0046】 優選的是，對於式(a)， $R^a$ 存在時，其至少一個連接於 $Y_1$ 、 $Y_2$ 和 $Y_3$ 中的任一者；

【0047】 優選的是，對於式(c)， $R^a$ 存在至少一個，並且其至少一個連接於 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 和 $X_8$ 中的任一者；

【0048】 優選的是，對於式(A)， $L_1$ 基團連接於式(A)中的 $X_1$ 、 $X_2$ 或 $X_3$ ；

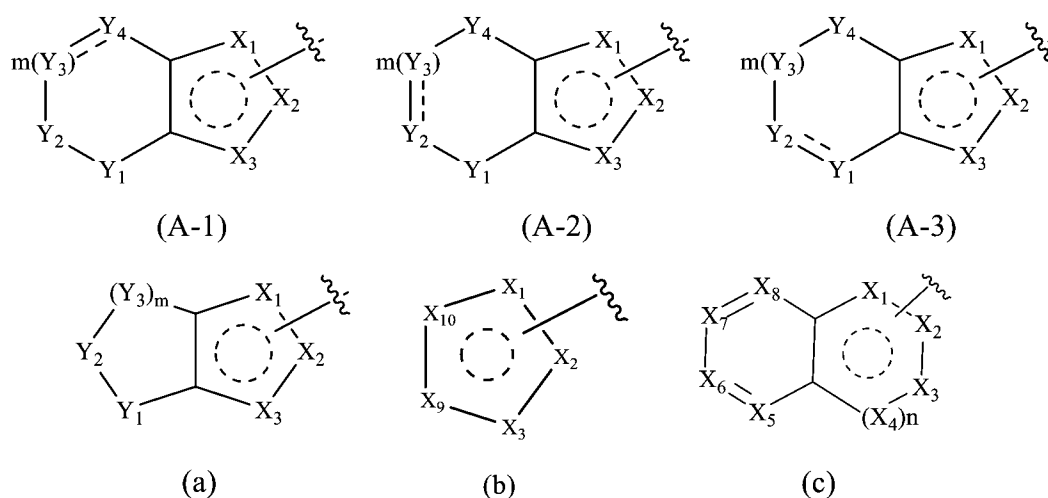
【0049】 優選的是，對於式(a)， $L_1$ 基團連接於式(a)中的 $X_1$ 、 $X_2$ 或 $X_3$ ；

【0050】 優選的是，對於式(c)， $L_1$ 基團連接於式(c)中的 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 或 $X_4$ ；

【0051】 優選的是， $L_1$ 基團連接於N原子。

【0052】 方案3. 根據方案1或方案2所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體：

【0053】 其中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(A-1)、(A-2)、(A-3)、(a)、(b)或(c)所示的基團：

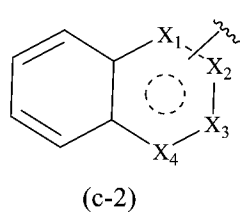
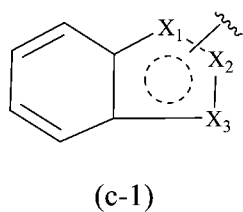
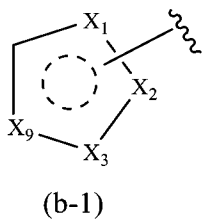
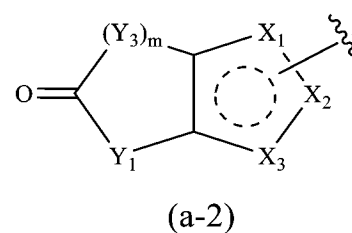
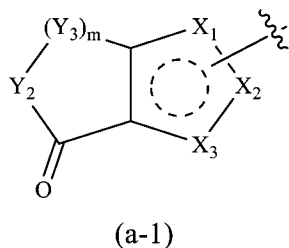
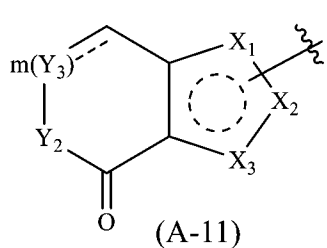


【0054】 方案4. 根據方案1-方案3任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，



【0055】 其中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(A-11)、

(a-1)、(a-2)、(b-1)、(c-1)或(c-2)所示的基團：



【0056】 其中， $m$ 為1-2的整數；

【0057】  $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $NH$ 、 $CH$ 和 $N$ ；

【0058】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ 和 $C=O$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ ；

【0059】 條件是，當 $C_{y1}$ 為式(c-1)、(c-2)時，式(c-1)、(c-2)被一個以上 $R^a$ 取代，

【0060】 條件是，當 $C_{y1}$ 為式(b-1)時， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 不為 $C=O$ ；

【0061】 優選的是，對於式(A-11)， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於 $Y_2$ ；

【0062】 優選的是，對於式(a-1)， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於 $Y_2$ ；

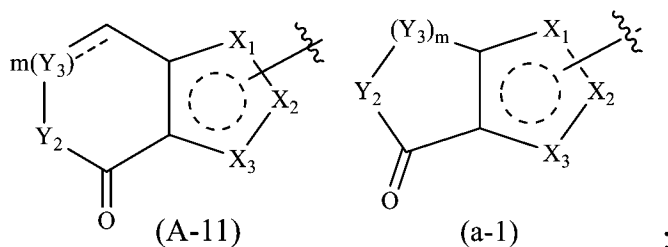
【0063】 優選的是，對於式(a-2)， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於 $Y_1$ ；

【0064】 優選的是，對於式(b-1)， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於成環碳原子；

【0065】 優選的是，對於式(c-1)、(c-2)， $R^a$ 存在至少一個，並且其至少一個連接於苯環基團。

【0066】 方案5. 根據方案1-方案4任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，

【0067】 其中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(A-11)、(a-1)所示的基團：



【0068】  $m$ 為1-2的整數；

【0069】  $Y_2$ 、 $Y_3$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $NH$ 、 $CH$ 和 $N$ ；

【0070】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ 和 $C=O$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ ；

【0071】 每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以

上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ - $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -胺基羰基，

**【0072】**  $Cy_2$ 各自獨立地選自3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基；

**【0073】** 每個 $R^b$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基；

**【0074】** 優選的是， $Cy_2$ 各自獨立地選自3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、萘基、5-6元雜芳基；

**【0075】** 優選的是， $R^a$ 各自獨立地選自：鹵素原子、氰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和3-6元環烷基中的至少一者取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的3-8元環烷基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的苯基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基的中至少一者取代的5-6元雜芳基；

**【0076】** 更優選的是， $R^a$ 各自獨立地選自：鹵素原子、氰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和3-5元環烷基中的至少一者取代的 $C_{1-4}$ 烷基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的3-5元環烷基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的苯基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基的中至少一者取代的5-6元含氮雜芳基；

【0077】 優選的是，式(A-11)中， $X_1$ 、 $X_2$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 和 $NH$ ；

【0078】 優選的是，式(a-1)中， $X_1$ 、 $X_2$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 和 $NH$ ；

【0079】 優選的是，式(A-11)、式(a-1)中， $Y_2$ 為 $NH$ ；

【0080】 優選的是，式(A-11)、式(a-1)中， $Y_3$ 為 $CH_2$ 或 $CH$ ；

【0081】 優選的是，式(A-11)、式(a-1)中， $R^a$ 存在時，其至少一個 $R^a$ 連接於 $Y_2$ 位置；

【0082】 優選的是，式(A-11)、式(a-1)中， $L_1$ 基團連接於 $X_1$ 、 $X_2$ 或 $X_3$ ；

【0083】 優選的是，式(A-11)、式(a-1)中， $L_1$ 基團連接於 $N$ 原子。

【0084】 方案6. 根據方案5所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，

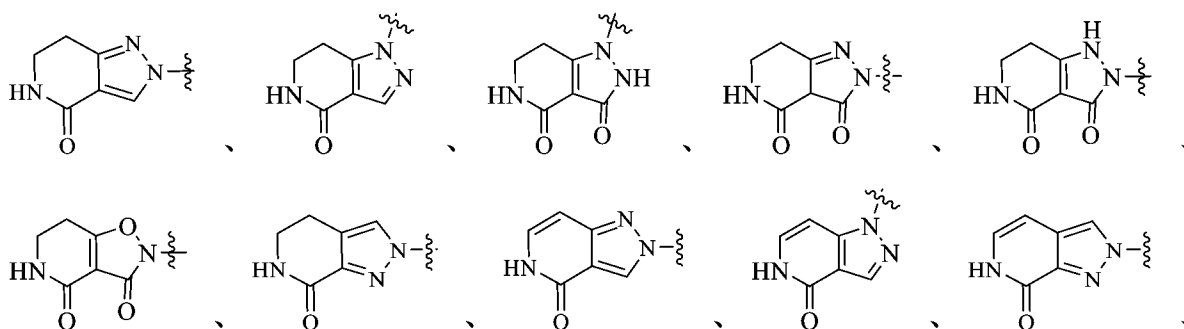
【0085】 其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫和鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

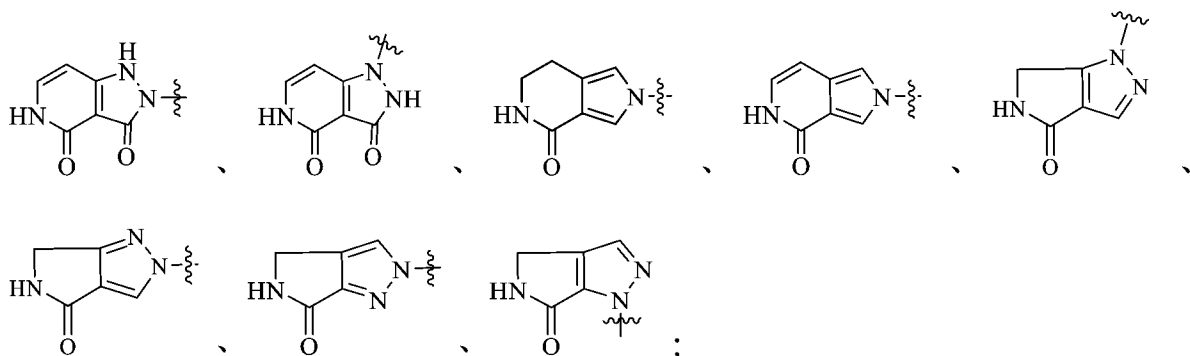
【0086】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基；

【0087】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基；

【0088】  $L_1$ 為鍵；

【0089】  $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下基團：





**【0090】** 每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ -、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ - $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ -羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ -胺基羰基，

**【0091】**  $C_{y2}$ 各自獨立地選自3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基；

**【0092】** 每個 $R^b$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基；

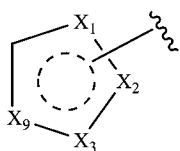
【0093】 優選的是， $C_{y_2}$ 各自獨立地選自3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、5-6元雜芳基；

【0094】 優選的是， $R^a$ 各自獨立地選自：鹵素原子、氰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和3-6元環烷基中的至少一者取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的3-8元環烷基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的苯基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基的中至少一者取代的5-6元雜芳基。

【0095】 更優選的是， $R^a$ 各自獨立地選自：氟、氯、溴；氰基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和3-5元環烷基中的至少一者取代的甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基；任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的環丙基、環丁基、環戊基；任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的苯基；任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基。

【0096】 方案7. 根據方案1-方案4任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，

【0097】 其中， $C_{y_1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(b-1)所示的基團：



(b-1) ;

【0098】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 和 $NH$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ ；

**【0099】** 每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ - $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -羰基胺基，

**【0100】**  $Cy_2$ 各自獨立地選自3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基；

**【0101】** 每個 $R^b$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基；

【0102】 優選的是， $C_{y_2}$ 各自獨立地選自3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、5-6元雜芳基；

【0103】 優選的是， $R^a$ 各自獨立地選自：任選被鹵素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、鹵素原子、胺基羰基、任選被鹵素取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被鹵素取代的 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的3-8元環烷基胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的苯基胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的5-6元雜芳基胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的5-10元雜環基羰基；

【0104】 更優選的是， $R^a$ 各自獨立地選自：胺基羰基、任選被鹵素取代的 $C_{1-4}$ 烷基胺基羰基、任選被鹵素取代的 $(C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的3-5元環烷基胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的苯基胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的5-6元含N雜環基羰基。

【0105】 優選的是，式(b-1)中， $L_1$ 基團與式(b-1)中的N原子連接；

【0106】 優選的是，式(b-1)中， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於式(b-1)的碳原子。

【0107】 方案8. 根據方案7所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，

【0108】 其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫和鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

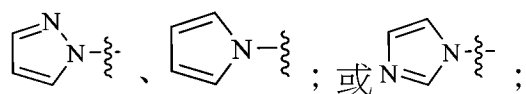
【0109】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基；

【0110】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基；



【0111】  $L_1$  為鍵；

【0112】  $C_{y1}$  為未被取代或被一個以上  $R^a$  取代的如下基團：



【0113】 每個  $R^a$  各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷基胺基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷基胺基  $C_{1-6}$  烷基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 胺基  $C_{1-6}$  烷基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷基胺基羰基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 胺基羰基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷基胺基羰基  $C_{1-6}$  烷基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 胺基羰基  $C_{1-6}$  烷基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷基羰基胺基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷基羰基胺基  $C_{1-6}$  烷基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷基羰基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{1-6}$  烷基羰基  $C_{1-6}$  烷基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{y2}$ -、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{y2}$ - $C_{1-6}$  烷基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{y2}$ - $C_{1-6}$  烷氧基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{y2}$ -羰基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{y2}$ -胺基羰基、任選被一個以上  $R^b$  取代的  $C_{y2}$ -羰基胺基，

【0114】  $C_{y2}$  各自獨立地選自 3-8 元環烷基、5-10 元雜環基、苯基、5-10 元雜芳基；

【0115】 每個  $R^b$  各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、胺基  $C_{1-6}$  烷基、鹵代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷

氧基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷  
硫基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、  
C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基；

【0116】 優選的是，Cy<sub>2</sub>各自獨立地選自3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯  
基、5-6元雜芳基；

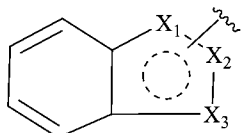
【0117】 優選的是，R<sup>a</sup>各自獨立地選自：任選被鹵素取代的C<sub>1-6</sub>烷基、鹵  
素原子、胺基羰基、任選被鹵素取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、任選被鹵素取代的  
(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取  
代的3-8元環烷基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少  
一者取代的苯基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一  
者取代的5-6元雜芳基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的  
至少一者取代的5-10元雜環基羰基；

【0118】 更優選的是，R<sup>a</sup>各自獨立地選自：胺基羰基；任選被鹵素取代  
的甲基胺基羰基、任選被鹵素取代的乙基胺基羰基、任選被鹵素取代的丙基  
胺基羰基、任選被鹵素取代的異丙基胺基羰基、任選被鹵素取代的正基胺基  
羰基、任選被鹵素取代的異丁基胺基羰基、任選被鹵素取代的第二丁基胺基  
羰基、任選被鹵素取代的第三丁基胺基羰基；任選被選自鹵素和C<sub>1-6</sub>烷基中的  
至少一者取代的環丙烷胺基羰基、任選被選自鹵素和C<sub>1-6</sub>烷基中的至少一者取  
代的環丁烷胺基羰基、任選被選自鹵素和C<sub>1-6</sub>烷基中的至少一者取代的環戊烷  
胺基羰基；任選被選自鹵素和C<sub>1-6</sub>烷基中的至少一者取代的苯基胺基羰基；任  
選被選自鹵素和C<sub>1-6</sub>烷基中的至少一者取代的吡咯烷基羰基、任選被選自鹵素

和C<sub>1-6</sub>烷基中的至少一者取代的吡啶基羰基、任選被選自鹵素和C<sub>1-6</sub>烷基中的至少一者取代的吡嗪基羰基。

【0119】 方案9. 根據方案1-方案4任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，

【0120】 其中，C<sub>y1</sub>為被一個以上R<sup>a</sup>取代的如下通式(c-1)所示的基團：



(c-1)

【0121】 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>各自獨立的選自CH<sub>2</sub>、CH、N、NH和C=O，且X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>中至少一個為N或NH；

【0122】 每個R<sup>a</sup>各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取

代的 $C_{y_2}$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y_2}$ -羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y_2}$ -胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y_2}$ -羰基胺基，

**【0123】**  $C_{y_2}$ 各自獨立地選自3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基；

**【0124】** 每個 $R^b$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基；

**【0125】** 優選的是， $C_{y_2}$ 各自獨立地選自3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、5-6元雜芳基；

**【0126】** 優選的是， $R^a$ 各自獨立地選自：任選被鹵素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、鹵素原子、胺基羰基、任選被鹵素取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被鹵素取代的 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的3-8元環烷基胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的苯基胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的5-6元雜芳基胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的5-10元雜環基羰基；

**【0127】** 更優選的是， $R^a$ 各自獨立地選自：胺基羰基、任選被鹵素取代的 $C_{1-4}$ 烷基胺基羰基、任選被鹵素取代的 $(C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的3-5元環烷基胺基羰基、任選被選自

鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的苯基胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的5-6元含N雜環基羰基；

【0128】 優選的是，式(c-1)中，至少一個 $R^a$ 連接於式(c-1)中的苯環部分；

【0129】 優選的是，式(c-1)中， $L_1$ 基團連接於 $X_1$ 、 $X_2$ 或 $X_3$ ；

【0130】 優選的是，式(c-1)中， $L_1$ 基團與式(c-1)中的N原子連接。

【0131】 方案10. 根據方案9所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體：

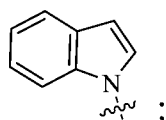
【0132】 其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫和鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

【0133】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基；

【0134】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基；

【0135】  $L_1$ 為鍵；

【0136】  $C_{y1}$ 為被一個以上取代基 $R^a$ 取代的如下基團：



【0137】 每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的

(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-羰基胺基；

【0138】 Cy<sub>2</sub>各自獨立地選自3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、5-10元雜芳基；

【0139】 每個R<sup>b</sup>各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-6</sub>烷基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基；

【0140】 優選的是，Cy<sub>2</sub>各自獨立地選自3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、5-6元雜芳基；

【0141】 優選的是，R<sup>a</sup>各自獨立地選自：任選被鹵素取代的C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素原子、胺基羰基、任選被鹵素取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、任選被鹵素取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的3-8元環烷基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的苯基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的5-6元雜芳基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的5-10元雜環基羰基；

【0142】更優選的是， $R^a$ 各自獨立地選自：胺基羰基；任選被鹵素取代的甲基胺基羰基、任選被鹵素取代的乙基胺基羰基、任選被鹵素取代的丙基胺基羰基、任選被鹵素取代的異丙基胺基羰基、任選被鹵素取代的正基胺基羰基、任選被鹵素取代的異丁基胺基羰基、任選被鹵素取代的第二丁基胺基羰基、任選被鹵素取代的第三丁基胺基羰基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的環丙烷胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的環丁烷胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的環戊烷胺基羰基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的苯基胺基羰基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的氮雜環丁烷基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的吡咯烷基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的吡啶基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的吡嗪基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的嗎啉基羰基。

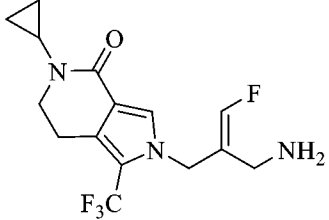
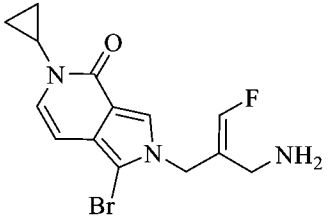
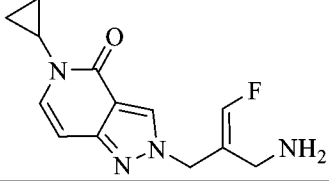
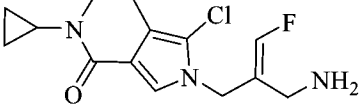
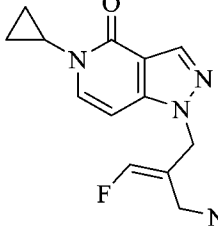
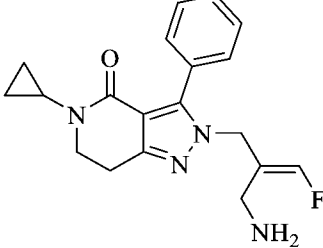
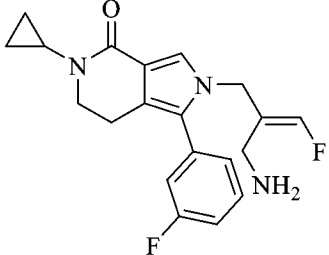
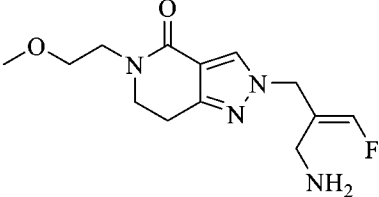
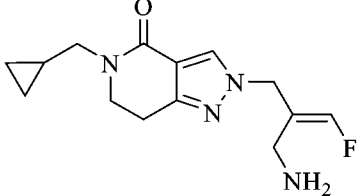
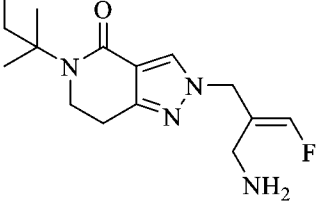
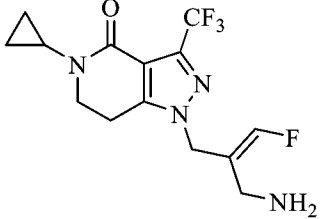
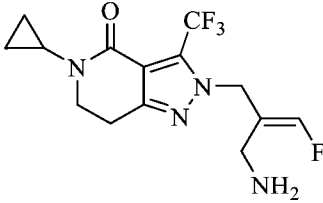
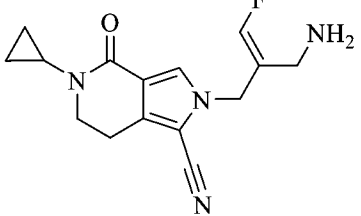
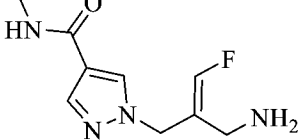
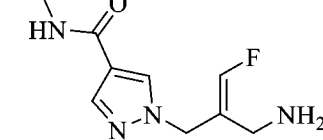
【0143】方案11. 根據方案1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，所述的化合物選自：

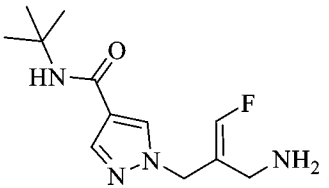
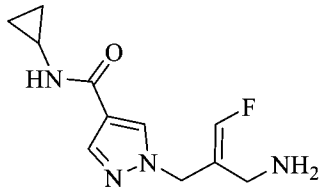
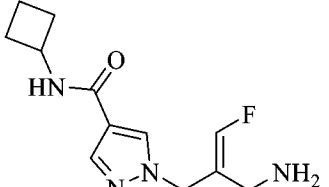
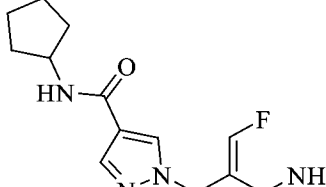
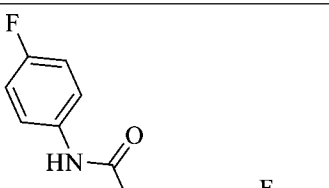
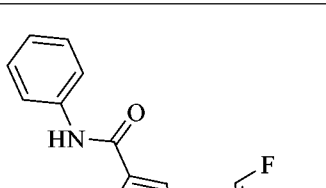
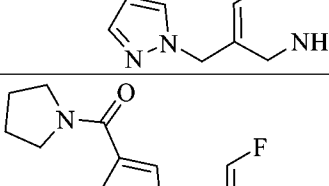
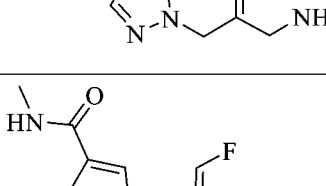
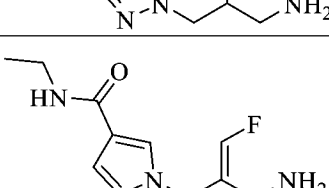
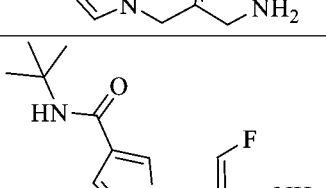
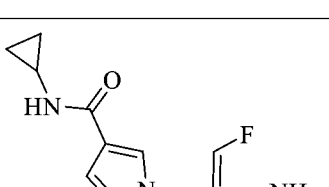
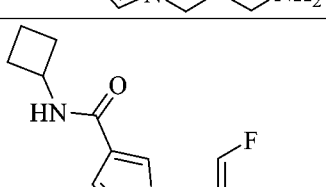
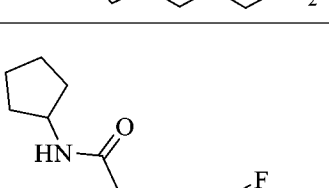
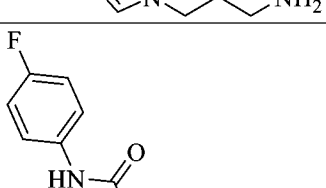
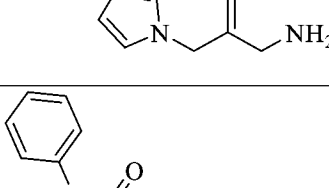
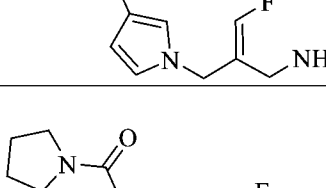
序號	結構式	序號	結構式
A1		A2	
A3		A4	

序號	結構式	序號	結構式
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	



序號	結構式	序號	結構式
A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	
A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	
A35		A36	
A37		A38	

序號	結構式	序號	結構式
A39		A40	
A41		A42	
A44		A45	
A46		A47	
A48		A49	
A50		A51	
A52			
B1		B2	

序號	結構式	序號	結構式
B3		B4	
B5		B6	
B7		B8	
B9		B10	
B11		B12	
B13		B14	
B15		B16	
B17		B18	

序號	結構式	序號	結構式
B19		B20	
B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	
B29		B30	
B31			
C1		C2	

序號	結構式	序號	結構式
C3		C4	
C5		C6	
C7		C8	
C9		C10	
C11		C12	
C13		C14	
C15			

o

【0144】 方案12. 含有方案1-方案11任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體的藥物組合物，其特徵在於任選地包含一種或多種藥用載體。

【0145】 方案13. 方案1-方案11任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體或方案12所述的藥物組合物在製備用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的藥物中的應用。

【0146】 發明效果

【0147】 本發明提供一種新型的鹵代烯丙基胺類化合物，其在與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的治療和/或預防中是有效的。具體而言，本發明的式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、酯或其立體異構體、互變異構體對SSAO/VAP-1蛋白表現出優異的抑制活性。因此，其可用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病。

【0148】 並且，相對於rhAOC1蛋白和 MAO蛋白，本發明化合物對於SSAO/VAP-1蛋白表現出優異的選擇性抑制作用。因此，本發明化合物在預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的同時，避免了其他不必要的副作用。

【0149】 另外，與現有的藥物相比，本發明化合物難以透過血腦屏障。因此，本發明化合物對於神經系統的毒性風險非常低，表現出優異的藥物安全性。

**【0150】** 由此，本發明可以提供一種高安全性地預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的化合物、其藥學上可接受的鹽、酯或其立體異構體、互變異構體。

### **【圖式簡單說明】**

**【0151】** 無

### **【實施方式】**

**【0152】** 下面將結合具體實施方式對本發明的實施方案進行更為詳細的說明，但是本領域的技術人員將會理解，下列描述的具體實施方式僅用於說明本發明，而不應視為對本發明的保護範圍的限定。相反，本發明意圖涵蓋可被包括在由申請專利範圍所限定的本發明範圍之內的所有替代、修改和等同的方式。在沒有特別說明的情況下，本發明的各實施方案可以以任意地方式進行組合，由此而得的技術方案的轉換、變形、改變也包括在本發明的範圍之中。

**【0153】** 定義

**【0154】** 本發明中，“C<sub>a-b</sub>基團”(a和b表示1以上的整數，a < b)的表述表示“基團”存在a-b個碳原子，例如，C<sub>1-6</sub>烷基，即表示碳原子數為1-6的烷基，C<sub>1-6</sub>烷氧基，即表示碳原子數為1-6的烷氧基，C<sub>3-8</sub>環烷基，即表示碳原子數為3-8的環烷基，C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基，即表示碳原子數為1-6的烷氧基與碳原子數為1-6的烷基鍵合而成的基團。另外，在本發明中，“基團”的表述還可以是包含兩個或更多個子基團的基團，此時“C<sub>a-b</sub>”表述限定的是包含兩個或更多個子基團的整個基團的碳原子數。例如，“C<sub>7-12</sub>烷基芳基”的表述表示包括烷基部分和芳

基部分的烷基芳基基團的碳原子總數為7-10，即，其可以分解為C<sub>1-6</sub>烷基苯基，也可以分解為C<sub>1-2</sub>烷基萘基，但不限於此。

**【0155】** 本發明中，“基”和“基團”表示一價基團或者根據需要的符合化合價的二價以上的基團，例如“環烷基(也表述為環烷基團)包括從環烷烴去除一個氫原子而得到的一價基團，也包括從環烷烴的相同的碳原子或不同的兩個以上碳原子上去除兩個以上的氫原子而得到的二價以上的基團。例如，當“環烷基”作為末端基團時，其上不攜帶取代基時以一價基團形式與化合物結構式其他部分連接，當其上攜帶取代基時，根據所攜帶的取代基數目，環烷基表現出相應的價態數(取代基數目+1)。本領域技術人員可以毫無疑義地確定“基”和“基團”所表示價態數。另外，本發明中，若“基團”表示化合價為二價以上的基團，則優選這些鍵合鍵連接於基團中的不同的原子(碳原子、氮原子等，但不限於此)。

**【0156】** 本發明所述的“鹵素”或“鹵素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。優選為氟原子，氯原子。

**【0157】** 本發明所述的“C<sub>1-6</sub>烷基”指從含有1-6個碳原子的烷烴部分去除一個氫原子而衍生得到的直鏈或支鏈的烷基，其包括直鏈C<sub>1-6</sub>烷基和支鏈C<sub>1-6</sub>烷基。事實上，本領域技術人員公知的是，C<sub>1-6</sub>烷基具有支鏈(支鏈C<sub>1-6</sub>烷基)的情況下，其至少具有3個碳原子。作為“C<sub>1-6</sub>烷基”的例子，例如，可以列舉甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二



甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和1-甲基-2-甲基丙基等。所述“C<sub>1-4</sub>烷基”指含有1-4個碳原子的上述實例。

**【0158】** 本發明所述的“C<sub>2-6</sub>烯基”指從含有至少一個碳碳雙鍵的2-6個碳原子的烯烴部分去除一個氫原子而衍生得到的直鏈或支鏈的烯烴基，例如，可以列舉乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯-1-基、1-戊烯-3-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、3-戊烯-2-基、1,3-戊二烯-1-基、1,4-戊二烯-3-基、1-己烯-3-基、1,4-己二烯-1-基等。優選的是，“C<sub>2-6</sub>烯基”中含有一個碳碳雙鍵。

**【0159】** 本發明所述的“C<sub>2-6</sub>炔基”指從含有至少一個碳碳三鍵的2-6個碳原子的炔烴部分去除一個氫原子而衍生得到的直鏈或支鏈的炔烴基，例如，可以列舉乙炔基、丙炔基、2-丁炔-1-基、2-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、4-甲基-2-戊炔-1-基、2-己炔-1-基、3-己炔-2-基、3-己炔-1-基、3-己炔-2-基等。優選的是，“C<sub>2-6</sub>炔基”中含有一個碳碳三鍵。

**【0160】** 本發明所述的“C<sub>1-6</sub>烷氧基”是指前文所定義的“C<sub>1-6</sub>烷基”通過氧原子與化學結構式的其他部分連接的基團，即“C<sub>1-6</sub>烷基-O-”基團，例如，可以列舉上述“C<sub>1-6</sub>烷基”中所列舉的基團與-O-鍵合而得的基團，包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C<sub>1-4</sub>烷氧基”指含有1-4個碳原子的上述實例，即“C<sub>1-4</sub>烷基-O-”基團。

**【0161】** 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>烷氧基上的一個以上氫原子所形成的基團。

【0162】本發明中所述的“C<sub>1-6</sub>烷基胺基(C<sub>1-6</sub>烷胺基)”、“(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基”、“C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基”、“C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基”、“C<sub>1-6</sub>烷基羰基”、“C<sub>1-6</sub>烷基胺基磺醯基”、“C<sub>1-6</sub>烷基磺醯胺基”、“C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基”、“C<sub>1-6</sub>烷基硫基(C<sub>1-6</sub>烷硫基)”等是指C<sub>1-6</sub>烷基各自與-NH<sub>2</sub>、-CO-NH<sub>2</sub>-、-NH<sub>2</sub>-CO-、-CO-、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-、-S-等相應的基團連接而形成的基團。

【0163】本發明中所述的“C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基”、“C<sub>1-6</sub>烷硫基C<sub>1-6</sub>烷基”、“C<sub>1-6</sub>烷胺基C<sub>1-6</sub>烷基”、“C<sub>1-6</sub>烷胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基”、“C<sub>1-6</sub>烷羰基胺基C<sub>1-6</sub>烷基”、“C<sub>1-6</sub>烷基羰基C<sub>1-6</sub>烷基”、“C<sub>1-6</sub>烷基胺基磺醯基C<sub>1-6</sub>烷基”、“C<sub>1-6</sub>烷基磺醯胺基C<sub>1-6</sub>烷基”、“C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基C<sub>1-6</sub>烷基”等是指C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷胺基、C<sub>1-6</sub>烷胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基磺醯基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯胺基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基取代C<sub>1-6</sub>烷基上的一個以上氫原子所形成的基團。

【0164】本發明所述的“稠環”是指由兩個或兩個以上環狀結構以并、螺、橋的連接方式所形成的多環系結構。所述的并環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此公用兩個相鄰的環原子(即共用一個鍵)所形成的稠環結構。所述的橋環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此公用兩個非相鄰的環原子所形成的稠環結構。所述的螺環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此共用一個環原子所形成的稠環結構。

【0165】本發明所述的“環烷基”，是指從環烷烴衍生得到的一價基團或(根據需要的)二價基團，所述環烷烴包括單環環烷烴或者稠環環烷烴，其可以具有3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個碳原子。在不特別指明的情況下，某元環烷基，包括可能形成的所有單環、稠環(包括以并、螺、橋的形式稠合)的情形。環烷基可以是3-12元的一價基團或(根據需要的)二價以上的基團，可

以是3-10元的一價基團或(根據需要的)二價以上的基團、3-8元的一價基團或(根據需要的)二價以上的基團、3-6元的一價基團或(根據需要的)二價以上的基團、4-6元的一價基團或(根據需要的)二價以上的基團、5-7元的一價基團或(根據需要的)二價以上的基團。

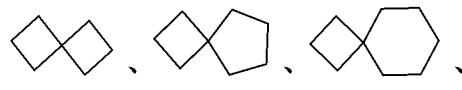
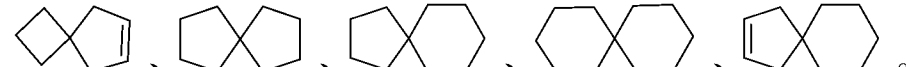
【0166】 (一價或二價以上的)單環環烷基可以為3-12元環烷基、3-10元環烷基、3-8元環烷基、3-6元環烷基、4-6元環烷基、5-7元環烷基，其實例包括但不限於：環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、環辛烷基、環戊烷-1,3-二基、環己烷-1,4-二基、環庚烷-1,4-二基等。

【0167】 (一價或二價以上的)稠環環烷基包括并環環烷基、橋環環烷基、螺環環烷基。

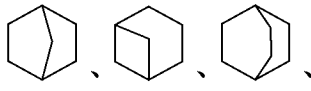






【0168】 (一價或二價以上的)并環環烷基可以為6-12元并環環烷基、7-10元并環環烷基，其實例包括但不限於：雙環[3.1.1]庚烷基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[2.2.2]辛烷基、雙環[3.2.2]壬烷基、雙環[3.3.1]壬烷基和雙環[4.2.1]壬烷基。

【0169】 本發明所述的“環烯基”，是指在上述環烷基的基團中具有至少一個碳碳雙鍵而得的基團。優選具有一個碳碳雙鍵。

【0170】 “環烷基”和“環烯基”還可以是從6-12元螺環、7-11元螺環去掉一個氫原子而得的一價基團，或者根據需要從不同的兩個碳原子上分別去掉一個

氫原子而得的二價基團。螺環實例包括但不限於：、。

【0171】 “環烷基”和“環烯基”還可以是從6-12元橋環、7-11元橋環去掉一個氫原子而得的一價基團，或者根據需要從不同的兩個碳原子上分別去掉一個

氫原子而得的二價基團。所述的橋環的實例包括但不限於：、、、、、、。

【0172】 因此，本發明所述的“3-12元環烯基”，在不特別指明的情況下，包括可能形成的所有單環、稠環(包括以并、螺、橋的形式稠合)的情形。其是在上述列舉的3-12元的一價基團或(根據需要的)二價以上基團的環烷基中具有至少一個碳碳雙鍵的基團。例如可以是由3-8元環烯、7-11元螺環烯、7-11元并環烯、6-11元橋環烯等衍生得到的一價或二價基團。例如可以列舉環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、1,4-環己二烯基、環庚烯基、1,4-環庚二烯基、環辛烯基、1,5-環辛二烯基。

【0173】 本發明所述的“雜環基”是指上述環烷基的至少一個環碳原子被選自O、S、N的雜原子替代的非芳香性的一價或二價的環狀基團。優選不具有碳碳雙鍵或具有一個碳碳雙鍵。優選是上述成環烷基的成環碳原子被1-3個選自O、S和N的雜原子替代而得的雜環基。另外，本發明所述的雜環基還包括作為成環原子的碳原子、硫原子被氧代、氮代的情況，例如成環碳原子被C(=O)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、S(=O)(=NH)替代。

【0174】 具體而言，對於本發明的“雜環基”，其可以為具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個成環原子的基團。其可以是3-14元雜環基、3-12元雜環基、3-10元雜環基、4-10元雜環基、3-8元雜環基、4-12元雜環基、4-8元雜環基、4-6元雜環基、5-10元雜環基。

【0175】 另外，“雜環基”還包括一價或(根據需要的)二價以上的單環雜環基系統或一價或(根據需要的)二價以上的多環雜環基系統(也稱為稠環系統)，

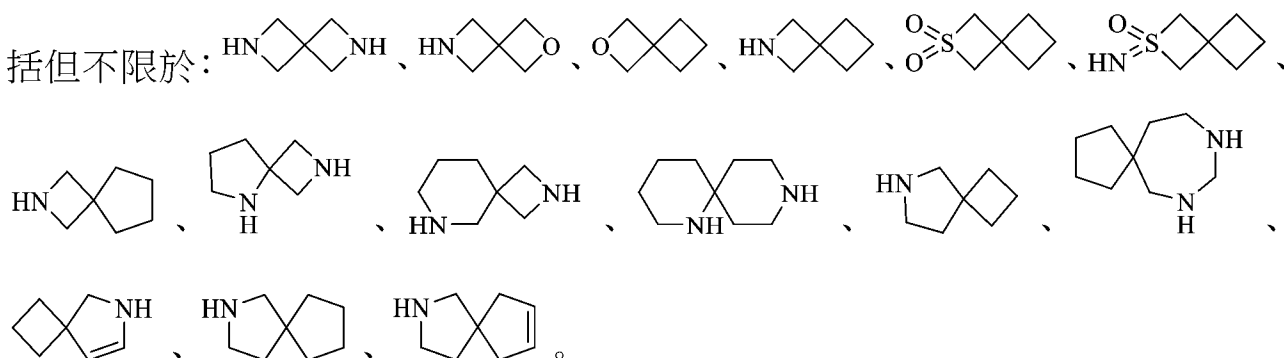
其包括飽和、不飽和的雜環基，但整體不具有芳香性。在不特別指明的情況下，包括可能形成的所有單環、稠環(包括以并、螺、橋的形式稠合)、飽和、不飽和的情形，但整體不具有芳香性。

**【0176】** 一價或(根據需要的)二價以上的單雜環基可以為3-14元雜環基、3-12元雜環基、3-10元雜環基、4-10元雜環基、3-8元雜環基、4-12元雜環基、4-8元雜環基、4-6元雜環基、5-10元雜環基、3-8元飽和雜環基、3-6元雜環基、4-12元雜環基、4-7元雜環基、4-6元雜環基、5-10元雜環基、5-7元雜環基、5-6元雜環基、5-6元含氧雜環基、5-6元含氮雜環基、5-6元飽和雜環基、5-7元飽和雜環基等，其可以是飽和的、部分飽和的或不飽和的，但不是芳香性的。其實例包括但不限於：氮雜環丙烷基、2H-氮雜環丙烷基、二氮雜環丙烷基、3H-二氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,4-二氧雜環己二烯基、四氫呋喃基、二氫吡咯基、吡咯烷基、咪唑烷基、4,5-二氫咪唑基、吡唑烷基、4,5-二氫吡唑基、2,5-二氫噻吩基、四氫噻吩基、4,5-二氫噻唑基、呋啶基、呋嗪基、嗎啉基、六氫嘧啶基、六氫噻嗪基、4,5-二氫噁唑基、4,5-二氫異噁唑基、2,3-二氫異噁唑基、2H-1,2-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、4H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、2H-吡喃基、2H-吡喃-2-酮基、3,4-二氫-2H-吡喃基、1,1-二氧代四氫噻喃基、1,1-二氧代四氫噻吩基、1-亞胺基-1-氧代-四氫硫丁環基、1-亞胺基-1-氧代-四氫噻吩基、1-亞胺基-1-氧代-六氫噻喃基等。

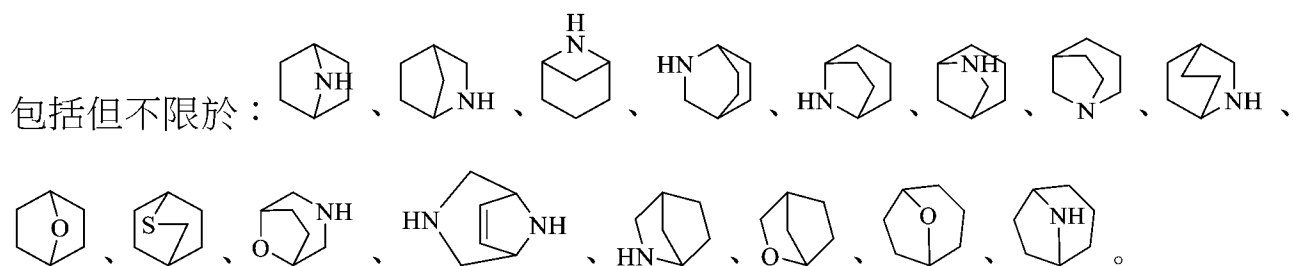
**【0177】** 一價或(根據需要的)二價以上的稠雜環包括并雜環基、螺雜環基、橋雜環基，其可以是飽和的、部分飽和的或不飽和的，但不是芳香性的。

【0178】 所述的并雜環基可以為6-12元并雜環基、7-10元并雜環基、6-10元并環基、6-12元飽和并雜環基、7-8元飽和并雜環基、8元飽和并雜環基，其實例包括但不限於：3-氮雜雙環[3.10.]己烷基、3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、2,3-二氫苯并呋喃-2-基、2,3-二氫苯并呋喃基-3-基、二氫吲哚-1-基、二氫吲哚-2-基、二氫吲哚-3-基、2,3-二氫苯并噻吩-2-基、八氫-1H-吲哚基、八氫苯并呋喃基、八氫環戊二烯并[c]吡咯基、六氫環戊二烯并[c]呋喃基、2,2-二氧化六氫環戊二烯并[c]噻吩基、2-亞胺基-2-氧代-八氫環戊烷并[c]噻吩基。

【0179】 所述的螺雜環基可以為從6-12元螺雜環、7-11元螺雜環、6-12元飽和螺雜環、7元飽和螺雜環去掉一個氫原子而得的一價基團，或者根據需要從不同的兩個碳原子上分別去掉一個氫原子而得的二價基團，螺雜環的實例包括但不限於：



【0180】 所述的橋雜環基可以為從6-12元橋雜環、7-11元橋雜環、6-12元飽和橋雜環，7-8元飽和橋雜環去掉一個氫原子而得的一價基團，或者根據需要從不同的兩個碳原子上分別去掉一個氫原子而得的二價基團，橋雜環的實例



【0181】本發明所述的“芳基”是指從芳香性的碳環烴衍生得到的一價基團或根據需要的二價以上基團，所述芳香性的碳環烴包括6-8元單環芳烴和8-14元稠環芳烴。6-8元單環芳基例如為苯基。8-14元稠環芳基例如為萘基、菲基、蔥基等。當為二價基團時，可以列舉亞苯基、亞萘基等。

【0182】本發明所述的“雜芳基”可以是5-14元雜芳基、5-10元雜芳基、5-6元雜芳基，是指具有至少一個選自O、S、N的雜原子的成環原子數為5、6、7、8、9、10、11、12、13或14的芳香性的一價或二價環狀基團。優選具有1-3個成環雜原子。另外，雜芳基還包括作為成環原子的碳原子、硫原子被氧代、氮代的情況，例如碳原子被C(=O)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、S(=O)(=NH)替代的情況。本發明所述的雜芳環可以是單環系統，也可以是稠環系統(以并、螺、橋的形式稠合)。雜芳基包括單雜芳基和稠雜芳基，在不特別指明的情況下，某元雜芳基，包括可能形成的所有單環、稠環、全部芳香、部分芳香的情形。單雜芳基例如可以為5-7元雜芳基、5-6元雜芳基，其實例包括但不僅限於呋喃基、咪唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡啶酮基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。稠雜芳基可以為8-12元并雜芳基、9-10元并雜芳基，其實例包括但不限於苯并咪唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚

基、異吡啶基、異喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啶基、喹啉基、。所述雜芳基也可以是從上述基團衍生的二價基團。

【0183】 本發明中，“雜原子”表示選自S、O和N中的原子。另外，在一些情況下，也包括S、O被氧代、氮代的情況。

【0184】 本發明所述的“3-6元環”、3-8元環”、“4-6元環”、“4-7元環”是指化學結構上可行的具有3-6個環原子、3-8個環原子、4-6個環原子、4-7個環原子的環狀結構，環原子可以任選地選自C、N、O、S、C(=O)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、S(=O)(=NH)，所形成的環狀結構可以是單環，也可以是稠合的多環，可以是飽和的，也可以是部分飽和的，還可以是芳香的。具體而言，可以列舉上述作為環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基所列舉的基團。

【0185】 本發明所述的“胺基”或者含有“胺基”的基團中的以胺基作為末端的基團/子基團可以用-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>表示，其中R<sup>c</sup>各自獨立地選自氫、任選被本發明的取代基A取代的上述C<sub>1-6</sub>烷基、任選被本發明的取代基A取代的上述C<sub>2-6</sub>烯基、任選被本發明的取代基A取代的上述C<sub>2-6</sub>炔基、任選被本發明的取代基A取代的上述環烷基、任選被本發明的取代基A取代的上述環烯基、任選被本發明的取代基A取代的上述芳基、任選被本發明的取代基A取代的上述雜芳基、任選被本發明的取代基A取代的上述雜環基、任選被本發明的取代基A取代的上述本發明的Cy<sub>2</sub>、以及本發明中包括“胺基”的基團中連接於胺基的其他基團(包括但不限於羰基、磺醯基等)。本發明中，含有“胺基”的基團中的以胺基作為末端的基團/子基團是指，胺基鍵合有2個R<sup>c</sup>後，再與其他基團連接。例如，對於“(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基”而言，其對應於含有“胺基”的基團中的以胺基作為末端的基團的情況；對於“C<sub>1-6</sub>烷基胺基”而言，其對應於含有“胺基”的基團中的以胺基作為





末端的基團的情況，在該基團中一個 $R^c$ 已經表示“ $C_{1-6}$ 烷基”，另外一個 $R^c$ 表示上述列舉的基團；對於“(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基C<sub>1-6</sub>烷基”，其中的“(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基”對應於含有“胺基”的基團中的以胺基作為末端的子基團的情況，即，胺基與兩個C<sub>1-6</sub>烷基(其對應於 $R^c$ )鍵合後，再鍵合於C<sub>1-6</sub>烷基；對於“(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基”，其中的“(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基”對應於含有“胺基”的基團中的以胺基作為末端的子基團的情況，即，胺基與兩個C<sub>1-6</sub>烷基(其對應於 $R^c$ )鍵合後，再鍵合於羰基；對於“C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基”，其中的“C<sub>1-6</sub>烷基胺基”對應於含有“胺基”的基團中的以胺基作為末端的子基團的情況，即，胺基與一個C<sub>1-6</sub>烷基(對應於 $R^c$ )鍵合後，再鍵合於羰基，該基團中的一個 $R^c$ 已經表示“C<sub>1-6</sub>烷基”，另外一個 $R^c$ 表示上述列舉的基團；對於“胺基C<sub>1-6</sub>烷基”，其中的“胺基”對應於含有“胺基”的基團中的以胺基作為末端的子基團的情況，該基團中的胺基可以表示為 $-N(R^c)_2$ ，即該基團可以表示為“ $N(R^c)_2-C_{1-6}$ 烷基”。總而言之，本發明中的胺基中的N的化合價為3價( $\overset{|}{-N-}$ )，其中的兩個鍵可以與 $R^c$ 鍵合。另外，本發明中，“ $-N(R^c)_2$ ”中的兩個 $R^c$ 可以與N原子一起形成含N雜環基，該雜環基具有本發明上述的定義。

**【0186】** 本發明中，術語“任選取代的”或“任選被...取代的”表示本領域技術人員已知可供取代的該部分的任一部分可以是未取代或被本發明所描述的取代基所取代，其中如果存在超過一個取代基，則每個取代基可被獨立地選擇。在取代的情況下，取代基的數目根據被取代基團上所能取代的位置數目而決定，可以是1取代、2取代、3取代、4取代、5取代、6取代、7取代、8取代或更多數目的取代，只要不超過被取代基團上所能取代的位置數目即可。存在取代基的情況下，“一至多個”取代基表示存在1個以上的取代基，具體的取代基的數目根據被取代基團而異，可以為1取代、2取代、3取代、4取代、5取代、6

取代、7取代、8取代或更多數目的取代，只要不超過被取代基團上所能取代的位置數目即可。

**【0187】** 在本發明中，在基團之前所附的“任選取代的”或“任選被...取代的”表示該基團中所包含的所有子基團可以被任選地取代。例如對於“任選被鹵素取代的C<sub>7-12</sub>烷基芳基”，可以是烷基部分被鹵素取代，也可以是芳基部分被鹵素取代，還可以是烷基部分和芳基部分均被鹵素取代。

**【0188】** 本發明中，環結構中的  表示在環中任選存在的雙鍵，該雙鍵可以存在1個、2個或3個，以環中可以存在的最大數目的雙鍵為限。例如，在五元環中，可以存在1個雙鍵或2個雙鍵；在六元環中，可以存在1個雙鍵、2個雙鍵或3個雙鍵。

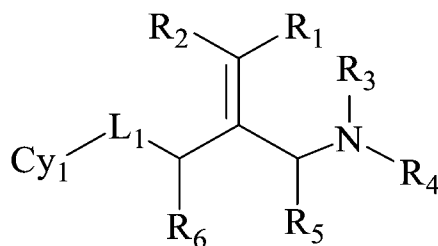
**【0189】** 本發明中， 表示單鍵或雙鍵。

**【0190】** 本發明中，對於某一基團“不存在”而言，可以是指該基團本身不存在，例如對於“R<sup>d</sup>不存在”的定義，當成環N原子在環內被相鄰原子分別以單鍵和雙鍵連接時，“NR<sup>d</sup>”的定義中，R<sup>d</sup>即表示不存在；另外，還可以是指該基團為鍵合鍵；例如對於本發明中“L<sub>1</sub>不存在”定義，其表示L<sub>1</sub>為鍵合鍵，使得C<sub>y1</sub>基團直接鍵合於連接有R<sub>6</sub>基團的碳原子。

**【0191】** 本發明中，“任選被取代基取代”中的取代基可以是本發明所述的“取代基A”。該取代基的數目根據被取代基團上所能取代的位置數目而決定，可以是1取代、2取代、3取代、4取代、5取代、6取代、7取代、8取代或更多數目的取代。

【0192】 本發明中，所有基團、取代基、化學鍵合位點、原子等的化合價均未違背化學領域的一般常識。例如，碳原子表現為4價，氮原子表現為3價，氧原子表現為2價，氫原子表現為一價。

【0193】 具體而言，本發明提供下式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體：



I

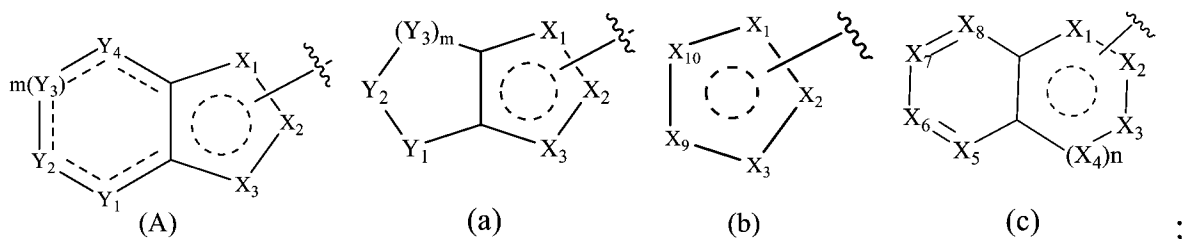
【0194】 其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

【0195】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫和任選被取代基A取代的 $C_{1-6}$ 烷基；或者與其連接的N原子一起組成任選被取代基A取代的含氮5-10元雜環基；

【0196】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫和任選被取代基A取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

【0197】  $L_1$ 為鍵，或為 $-CR'R''-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SONR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 或 $-NR'CONR'-$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫和任選被取代基A取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

【0198】  $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(A)、(a)、(b)或(c)所示的基團：



【0199】  $m$ 為0-3的整數， $n$ 為0-2的整數；

【0200】  $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 、 $NR^d$ 、O和S；

【0201】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 、 $NR^d$ 、O和S， $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 和 $NR^d$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $NR^d$ ；

【0202】 每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷硫基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷硫基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基磺醯基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基磺醯基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基磺醯基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基磺醯基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基磺醯胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基磺醯胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ 、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ - $C_{1-6}$ 烷基、任選被

一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y_2}$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y_2}$ -羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y_2}$ -胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y_2}$ -羰基胺基，

【0203】  $C_{y_2}$ 各自獨立地選自3-12元環烷基、3-12元環烯基、3-12元雜環基、6-10元芳基、5-14元雜芳基；


【0204】 每個 $R^b$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基磺醯基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯胺基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基；

【0205】 取代基A各自獨立的選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、胺基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯胺基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基磺醯基、 $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基磺醯基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、3-12元環烷基、6-10元芳基、3-12元雜環基、5-14元雜芳基和氧代基；

【0206】  $R^c$ 不存在，或者在每次出現時，各自獨立地選自氫原子；或者兩個 $R^c$ 一起形成氧代基；

【0207】  $R^d$ 不存在，或者在每次出現時，各自獨立地選自氫原子；

【0208】  $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0209】 表示在環結構中任選存在的雙鍵部分；

【0210】 條件是，當 $C_{y1}$ 為式(c)時，式(c)被一個以上 $R^a$ 取代；

【0211】 條件是，當 $C_{y1}$ 為式(b)時， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 不為 $C=O$ 。

【0212】 在本發明的一個實施方式中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫和鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫。在本發明的一個實施方式中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、氟、氯、溴和碘，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫。在本發明的一個實施方式中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、氟和氯，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫。在本發明的一個實施方式中， $R_1$ 為氫， $R_2$ 為氟。在本發明的一個實施方式中， $R_1$ 和 $R_2$ 與其連接的N原子一起組成5-8元含氮雜環基。

【0213】 在本發明的一個實施方式中， $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基。在本發明的一個實施方式中， $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-4}$ 烷基。在本發明的一個實施方式中， $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基和第三丁基。在本發明的一個實施方式中， $R_3$ 和 $R_4$ 為氫。在本發明的一個實施方式中， $R_3$ 和 $R_4$ 與其連接的N原子一起組成含氮5-6元雜環基。在本發明的一個實施方式中， $R_3$ 和 $R_4$ 與其連接的N原子一起組成吡咯啉基、吡咯烷基、吡啶基、嗎啉基。

【0214】 在本發明的一個實施方式中， $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基。在本發明的一個實施方式中， $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-4}$ 烷基。在本發明的一個實施方式中， $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基和第三丁基。在本發明的一個實施方式中， $R_5$ 和 $R_6$ 為氫。

【0215】 在本發明的一個實施方式中， $L_1$ 為鍵，或為 $-CR'R''$ -、 $-NR'$ -或 $-S-$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基。在本發明的一個實施方式中， $L_1$ 為鍵、 $-NR'$ -或 $-S-$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基。在本發明的一個實施

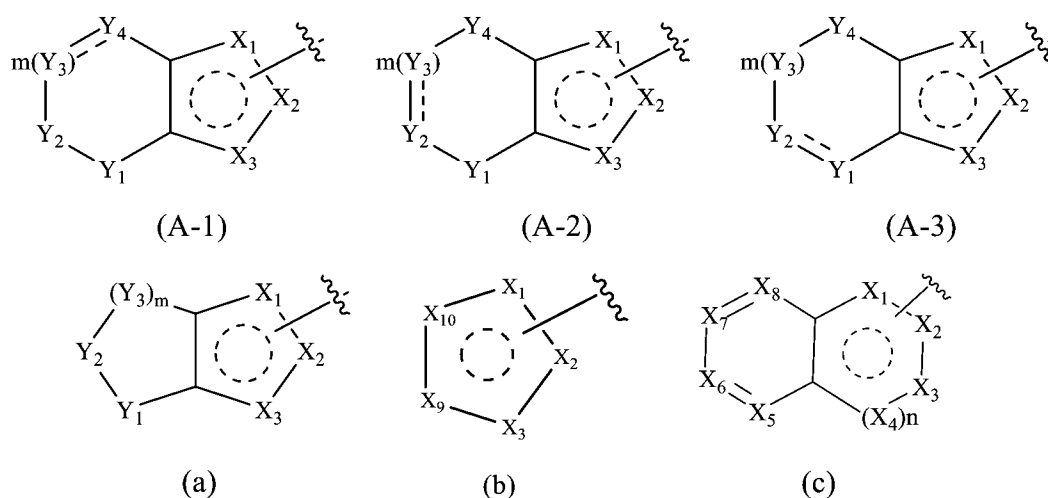
方式中， $L_1$ 為鍵或 $-NR'$ ， $R'$ 選自氫和 $C_{1-6}$ 烷基。在本發明的一個實施方式中， $L_1$ 為鍵。

【0216】 在本發明的一個實施方式中，對於式(A)， $R^a$ 存在時，其至少一個連接於 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 和 $Y_4$ 中的任一者。在本發明的一個實施方式中，對於式(a)， $R^a$ 存在時，其至少一個連接於 $Y_1$ 、 $Y_2$ 和 $Y_3$ 中的任一者。在本發明的一個實施方式中，對於式(c)， $R^a$ 存在至少一個，並且其至少一個連接於 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 和 $X_8$ 中的任一者。

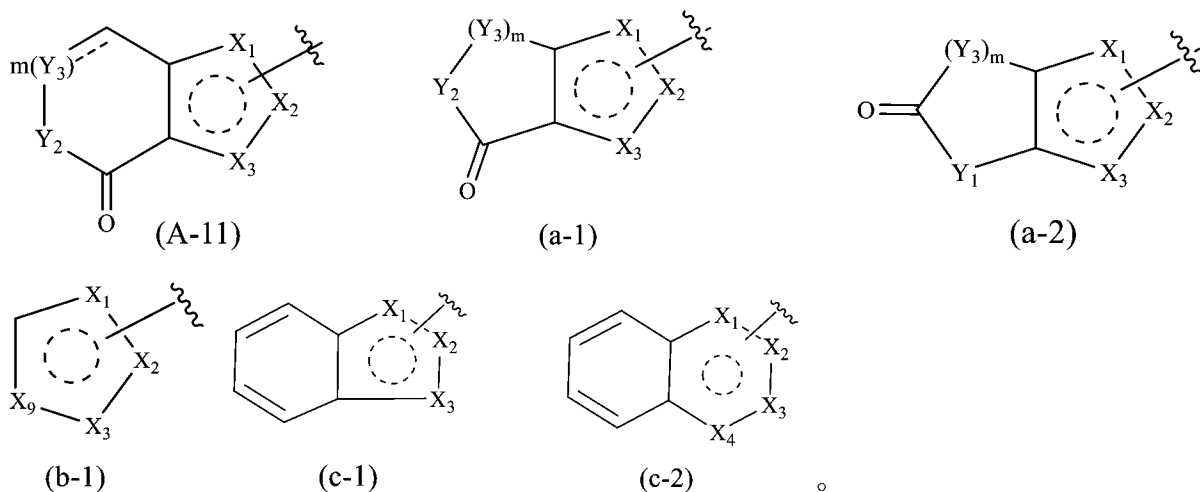
【0217】 在本發明的一個實施方式中，對於式(A)， $L_1$ 基團連接於式(A)中的 $X_1$ 、 $X_2$ 或 $X_3$ 。在本發明的一個實施方式中，對於式(a)， $L_1$ 基團連接於式(a)中的 $X_1$ 、 $X_2$ 或 $X_3$ 。在本發明的一個實施方式中，對於式(c)， $L_1$ 基團連接於式(c)中的 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 或 $X_4$ 。

【0218】 在本發明的一個實施方式中， $L_1$ 基團連接於N原子。

【0219】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(A-1)、(A-2)、(A-3)、(a)、(b)或(c)所示的基團：



【0220】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(A-11)、(a-1)、(a-2)、(b-1)、(c-1)或(c-2)所示的基團：



【0221】 在本發明的一個實施方式中，當 $C_{y1}$ 為式(c-1)、(c-2)時，式(c-1)、(c-2)被一個以上 $R^a$ 取代。

【0222】 在本發明的一個實施方式中，當 $C_{y1}$ 為式(b-1)時， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 不為 $C=O$ 。

【0223】 在本發明的一個實施方式中，對於式(A-11)， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於 $Y_2$ 。在本發明的一個實施方式中，對於式(a-1)， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於 $Y_2$ 。在本發明的一個實施方式中，對於式(a-2)， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於 $Y_1$ 。在本發明的一個實施方式中，對於式(b-1)， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於成環碳原子。在本發明的一個實施方式中，對於式(c-1)、(c-2)， $R^a$ 存在至少一個，並且其至少一個連接於苯環基團。

【0224】 在本發明的一個實施方式中， $m$ 為0-3的整數。在本發明的一個實施方式中， $m$ 為1或2。在本發明的一個實施方式中， $n$ 為0-2的整數。在本發明的一個實施方式中， $n$ 為1或2。

【0225】 在本發明的一個實施方式中， $R^c$ 不存在，或者在每次出現時，各自獨立地選自氫原子；或者兩個 $R^c$ 一起形成氧代基。



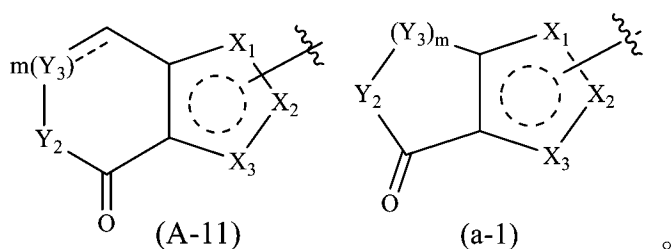
【0226】 在本發明的一個實施方式中， $R^d$ 不存在，或者在每次出現時，各自獨立地選自氫原子。

【0227】 在本發明的一個實施方式中， $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 和 $NR^d$ 。在本發明的一個實施方式中， $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 中的至少一個為 $C=O$ 。在本發明的一個實施方式中， $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $NH$ 、 $CH$ 和 $N$ 。

【0228】 在本發明的一個實施方式中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 和 $NR^d$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NR^d$ 。在本發明的一個實施方式中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ 和 $C=O$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ 。

【0229】 在本發明的一個實施方式中， $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 各自獨立的選自 $CR^cR^c$ 和 $NR^d$ 。

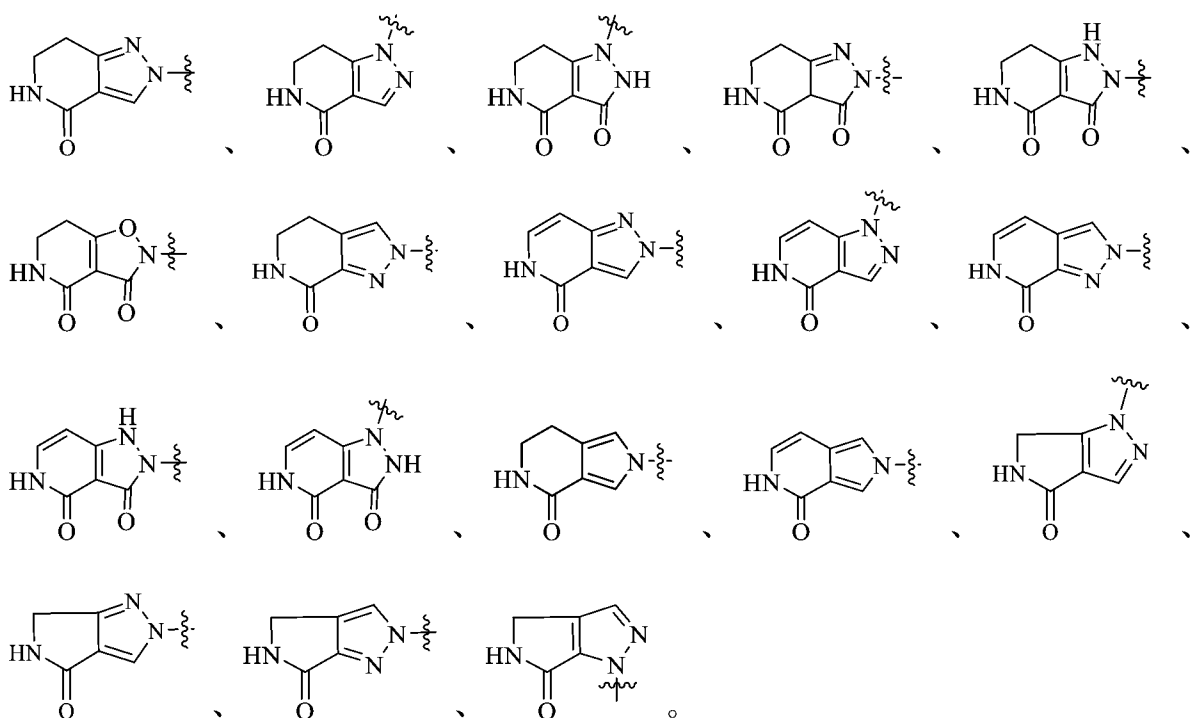
【0230】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(A-11)、(a-1)所示的基團：



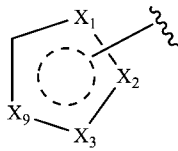
【0231】 在本發明的一個實施方式中，式(A-11)、(a-1)中， $Y_2$ 、 $Y_3$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $NH$ 、 $CH$ 和 $N$ 。在本發明的一個實施方式中，式(A-11)、(a-1)中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ 和 $C=O$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ 。

【0232】 在本發明的一個實施方式中，式(A-11)中， $X_1$ 、 $X_2$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 和 $NH$ 。在本發明的一個實施方式中，式(a-1)中， $X_1$ 、 $X_2$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 和 $NH$ 。在本發明的一個實施方式中，式(A-11)、式(a-1)中， $Y_2$ 為 $NH$ 。在本發明的一個實施方式中，式(A-11)、式(a-1)中， $Y_3$ 為 $CH_2$ 或 $CH$ 。在本發明的一個實施方式中，式(A-11)、式(a-1)中， $R^a$ 存在時，其至少一個 $R^a$ 連接於 $Y_2$ 位置。在本發明的一個實施方式中，式(A-11)、式(a-1)中， $L_1$ 基團連接於 $X_1$ 、 $X_2$ 或 $X_3$ 。在本發明的一個實施方式中，式(A-11)、式(a-1)中， $L_1$ 基團連接於 $N$ 原子。

【0233】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下基團：



【0234】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(b-1)所示的基團：

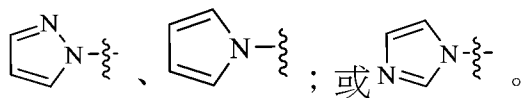


(b-1) 。

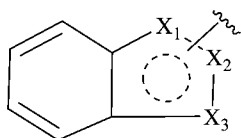
【0235】 在本發明的一個實施方式中，式(b-1)中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 和 $NH$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ 。

【0236】 在本發明的一個實施方式中，式(b-1)中， $L_1$ 基團與式(b-1)中的 $N$ 原子連接。在本發明的一個實施方式中，式(b-1)中， $R^a$ 存在時，其至少一者連接於式(b-1)的碳原子。

【0237】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一個以上 $R^a$ 取代的如下基團：



【0238】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為被一個以上 $R^a$ 取代的如下通式(c-1)所示的基團：



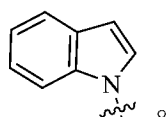
(c-1) 。

【0239】 在本發明的一個實施方式中，式(c-1)中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 各自獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ 和 $C=O$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ 。

【0240】 在本發明的一個實施方式中，式(c-1)中，至少一個 $R^a$ 連接於式(c-1)中的苯環部分。在本發明的一個實施方式中，式(c-1)中， $L_1$ 基團連接於 $X_1$ 、

$X_2$ 或 $X_3$ 。在本發明的一個實施方式中，式(c-1)中， $L_1$ 基團與式(c-1)中的N原子連接。

【0241】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為被一個以上取代基 $R^a$ 取代的如下基團：



【0242】 在本發明的一個實施方式中，每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷硫基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷硫基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ -、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ - $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ -羰基任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ -胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{y2}$ -羰基胺基。

【0243】 在本發明的一個實施方式中，每個 $R^a$ 各自各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ - $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $Cy_2$ -羰基胺基。

【0244】 在本發明的一個實施方式中，每個 $R^a$ 各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基 $C_{1-6}$ 烷基、任選被一個以上 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、任選被一個以上 $R^b$ 取

代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-胺基羰基。

【0245】 在本發明的一個實施方式中，每個R<sup>a</sup>各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的Cy<sub>2</sub>-胺基羰基。

【0246】 在本發明的一個實施方式中，每個R<sup>a</sup>各自獨立地選自：鹵素原子、氰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基和3-6元環烷基中的至少一者取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷基氧基中的至少一者取代

的3-8元環烷基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的苯基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基的中至少一者取代的5-6元雜芳基。

【0247】 在本發明的一個實施方式中，R<sup>a</sup>各自獨立地選自：任選被鹵素取代的C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素原子、胺基羰基、任選被鹵素取代的C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、任選被鹵素取代的(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的3-8元環烷基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的苯基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的5-6元雜芳基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的5-10元雜環基羰基。

【0248】 在本發明的一個實施方式中，每個R<sup>a</sup>各自獨立地選自：羥基、胺基、氰基、鹵素原子、胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷硫基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷硫基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基胺基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基胺基羰基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基羰基胺基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基羰基胺基C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基羰基

C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷氧基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-胺基羰基、任選被一個以上R<sup>b</sup>取代的C<sub>y2</sub>-羰基胺基。

【0249】 在本發明的一個實施方式中，R<sup>a</sup>各自獨立地選自：鹵素原子、氰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和3-5元環烷基中的至少一者取代的C<sub>1-4</sub>烷基；任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的3-5元環烷基；任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的苯基；任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基的中至少一者取代的5-6元含氮雜芳基。

在本發明的一個實施方式中，R<sup>a</sup>各自獨立地選自：氟、氯、溴；氰基；任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和3-5元環烷基中的至少一者取代的甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基；任選被選自鹵素和C<sub>1-6</sub>烷基中的至少一者取代的環丙基、環丁基、環戊基；任選被選自鹵素和C<sub>1-6</sub>烷基中的至少一者取代的苯基；任選被選自鹵素和C<sub>1-6</sub>烷基中的至少一者取代的吡咯基、咪唑基、吡啶基、噁唑基、噻唑基。

【0250】 在本發明的一個實施方式中，R<sup>a</sup>各自獨立地選自：胺基羰基、任選被鹵素取代的C<sub>1-4</sub>烷基胺基羰基、任選被鹵素取代的(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的3-5元環烷基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的苯基胺基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的5-6元含N雜環基羰基。



【0251】 在本發明的一個實施方式中， $R^a$ 各自獨立地選自：胺基羰基；任選被鹵素取代的甲基胺基羰基、任選被鹵素取代的乙基胺基羰基、任選被鹵素取代的丙基胺基羰基、任選被鹵素取代的異丙基胺基羰基、任選被鹵素取代的正基胺基羰基、任選被鹵素取代的異丁基胺基羰基、任選被鹵素取代的第二丁基胺基羰基、任選被鹵素取代的第三丁基胺基羰基；任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的環丙烷胺基羰基、任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的環丁烷胺基羰基、任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的環戊烷胺基羰基；任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的苯基胺基羰基；任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的吡咯烷基羰基、任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的吡啶基羰基、任選被選自鹵素和 $C_{1-6}$ 烷基中的至少一者取代的吡嗪基羰基。

【0252】 在本發明的一個實施方式中， $R^a$ 各自獨立地選自：胺基羰基；任選被鹵素取代的甲基胺基羰基、任選被鹵素取代的乙基胺基羰基、任選被鹵素取代的丙基胺基羰基、任選被鹵素取代的異丙基胺基羰基、任選被鹵素取代的正基胺基羰基、任選被鹵素取代的異丁基胺基羰基、任選被鹵素取代的第二丁基胺基羰基、任選被鹵素取代的第三丁基胺基羰基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的環丙烷胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的環丁烷胺基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的環戊烷胺基羰基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的苯基胺基羰基；任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的氮雜環丁烷基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基中的至少一者取代的吡咯烷基羰基、任選被選自鹵素、 $C_{1-6}$

6烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的吡啶基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的吡嗪基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的嗎啉基羰基。

【0253】 在本發明的一個實施方式中，R<sup>a</sup>各自獨立地選自：任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的氮雜環丁烷基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的吡咯烷基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的吡啶基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的吡嗪基羰基、任選被選自鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的至少一者取代的嗎啉基羰基時，位於環上的成環氮原子與羰基(C=O)鍵合。

【0254】 在本發明的一個實施方式中，Cy<sub>2</sub>各自獨立地選自3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基。在本發明的一個實施方式中，Cy<sub>2</sub>各自獨立地選自3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、萘基、5-6元雜芳基。

【0255】 在本發明的一個實施方式中，每個R<sup>b</sup>各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-6</sub>烷基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基。在本發明的一個實施方式中，每個R<sup>b</sup>各自獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-6</sub>烷基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷氧基、

C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基。

【0256】 在本發明的一個實施方式中，每個R<sup>b</sup>各自獨立地選自：羥基、胺基、氰基、鹵素原子、胺基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-4</sub>烷基、鹵代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-4</sub>烷氧基、鹵代C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基羰基、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基。

【0257】 在本發明的一個實施方式中，取代基A各自獨立的選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基和氧代基。

【0258】 在本發明的一個實施方式中，取代基A各自獨立的選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷氧基、胺基C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基羰基、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基、鹵代C<sub>1-4</sub>烷基、鹵代C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、3-6元環烷基、5-10元雜環基、苯基、萘基、5-10元雜芳基和氧代基。

【0259】 在本發明的一個實施方式中，在式(b)、式(b-1)中，在環結構上

鍵合有胺基羰基基團 $\left(-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\right)_x$ ，其中N原子與上述本發明記載的基團鍵合，或者

N原子包含在含N雜環之中)。在本發明的一個實施方式中，在式(b)、式(b-1)中，胺基羰基基團( $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}$ ，其中N原子與上述本發明記載的基團鍵合，或者N原子包含在含N雜環之中)連接於成環碳原子。

【0260】 在本發明的一個實施方式中，式(c)中， $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、 $\text{X}_7$ 或 $\text{X}_8$ 鍵合有胺基羰基基團( $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}$ ，其中N原子與上述本發明記載的基團鍵合，或者N原子包含在含N雜環之中)。在本發明的一個實施方式中，在式(c-1)和式(c-2)中，胺基羰基基團( $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}$ ，其中N原子與上述本發明記載的基團鍵合，或者N原子包含在含N雜環之中)連接於苯環結構。在本發明的一個實施方式中，式(c)中， $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、 $\text{X}_7$ 和 $\text{X}_8$ 各自獨立地表示CH。

【0261】 在本發明的一個實施方式中，式(c)中， $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、 $\text{X}_7$ 和 $\text{X}_8$ 不為C=O。

【0262】 在本發明的一個實施方式中，式(A-1)、式(A-2)中， $\text{Y}_1$ 為C=O， $\text{Y}_2$ 表示 $\text{NR}^d$ 。

【0263】 在本發明的一個實施方式中，位於環上的成環氮原子與羰基(C=O)鍵合形成胺基羰基。

【0264】 在本發明的一個實施方式中，提供本發明化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體，所述化合物選自：

序號	結構式	序號	結構式
A1		A2	

序號	結構式	序號	結構式
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	

序號	結構式	序號	結構式
A19		A20	
A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	
A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	

序號	結構式	序號	結構式
A35		A36	
A37		A38	
A39		A40	
A41		A42	
A44		A45	
A46		A47	
A48		A49	

序號	結構式	序號	結構式
A50		A51	
A52			
B1		B2	
B3		B4	
B5		B6	
B7		B8	
B9		B10	
B11		B12	



序號	結構式	序號	結構式
B13		B14	
B15		B16	
B17		B18	
B19		B20	
B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	

序號	結構式	序號	結構式
B29		B30	
B31			
C1		C2	
C3		C4	
C5		C6	
C7		C8	
C9		C10	
C11		C12	

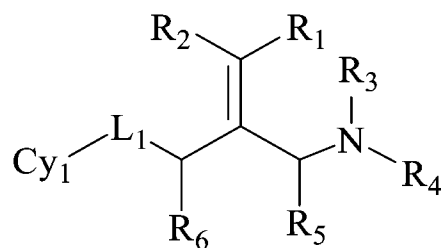
序號	結構式	序號	結構式
C13		C14	
C15			

【0265】 在本發明的一個實施方式中，提供一種藥物組合物，其包含上述本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體的藥物組合物，還任選地包含一種或多種藥用載體。

【0266】 在本發明的一個實施方式中，提供上述本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體的藥物組合物或者上述本發明的藥物組合物在製備用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的藥物中的應用。

【0267】 在本發明的一個實施方式中，提供一種預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的方法，其中，對於需要治療的物件給予有效量的上述本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體的藥物組合物或者上述本發明的藥物組合物。

【0268】 在本發明的一個實施方式中，提供式I所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體：



I

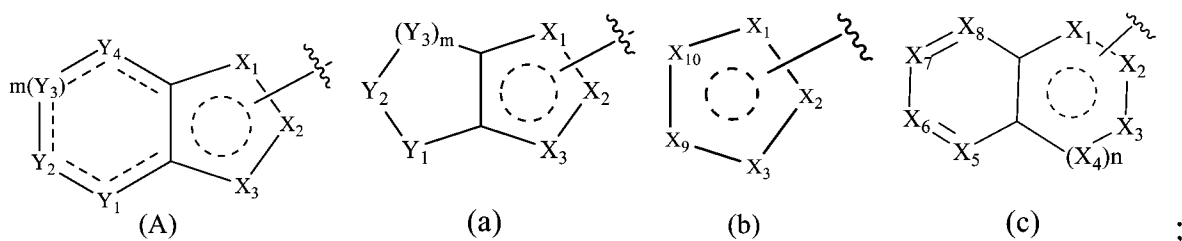
【0269】 其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

【0270】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；或者與其連接的N原子一起組成任選被取代基取代的含氮5-10元雜環；

【0271】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0272】  $L_1$ 不存在，或為 $-CR'R''-$ 、 $-N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $S(O)$ 、 $-SONR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 或 $-NR'CONR'-$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0273】  $Cy_1$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(A)、(a)、(b)或(c)所示的基團：



【0274】  $m$ 為0-3的整數， $n$ 為0-2的整數；

【0275】  $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $C=O$ ；

【0276】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $C=O$ ， $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 分別獨立的選自 $CH$ 或 $N$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ ；

【0277】 每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、

C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷硫基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷胺基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-6</sub>烷胺基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基磺醯基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基磺醯基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯胺基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯胺基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>y2</sub>-、C<sub>y2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>y2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>y2</sub>-羰基、C<sub>y2</sub>-胺基羰基，


【0278】 C<sub>y2</sub>為3-12元環烷基、3-12元環烯基、3-12元雜環基、芳基、5-14元雜芳基；

【0279】 每個R<sup>b</sup>獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷胺基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-6</sub>烷胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基胺基磺醯基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯胺基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基；

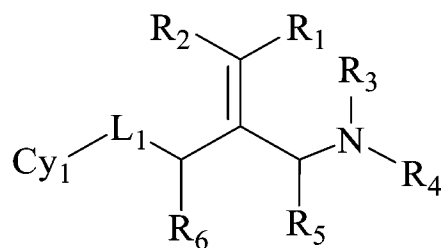
【0280】 條件是，當C<sub>y1</sub>為式(c)時，式(c)被一至多個R<sup>a</sup>取代；

【0281】 條件是，當C<sub>y1</sub>為式(b)時，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>9</sub>、X<sub>10</sub>不為C=O；

【0282】 ==表示單鍵或雙鍵；

【0283】 表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。

【0284】 在本發明的一個實施方式中，提供下式I所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體：



I

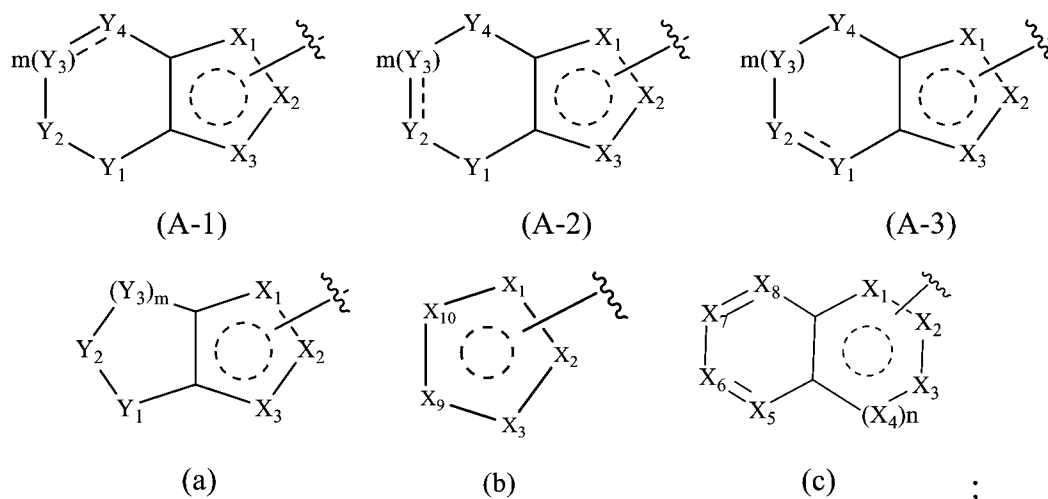
【0285】 其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

【0286】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；或者與其連接的N原子一起組成任選被取代基取代的含氮5-10元雜環；

【0287】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0288】  $L_1$ 不存在，或為 $-CR'R''-$ 、 $-N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $S(O)$ 、 $-SONR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 或 $-NR'CONR'-$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0289】  $Cy_1$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(A-1)、(A-2)、(A-3)、(a)、(b)或(c)所示的基團：



【0290】  $m$ 為0-3的整數， $n$ 為0-2的整數；

【0291】  $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $C=O$ ；

【0292】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $C=O$ ， $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 分別獨立的選自 $CH$ 或 $N$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ ；

【0293】 每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷硫基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基磺醯基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯胺基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{y_2}$ -、 $C_{y_2}$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{y_2}$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{y_2}$ -羰基、 $C_{y_2}$ -胺基羰基，


【0294】  $C_{y_2}$ 為3-12元環烷基、3-12元環烯基、3-12元雜環基、芳基、5-14元雜芳基；

【0295】 每個 $R^b$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯胺基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基；

【0296】 條件是，當 $C_{y_1}$ 為式(c)時，式(c)被一至多個 $R^a$ 取代；

【0297】 條件是，當 $C_{y_1}$ 為式(b)時， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 不為 $C=O$ ；

【0298】  $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

【0299】  表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。

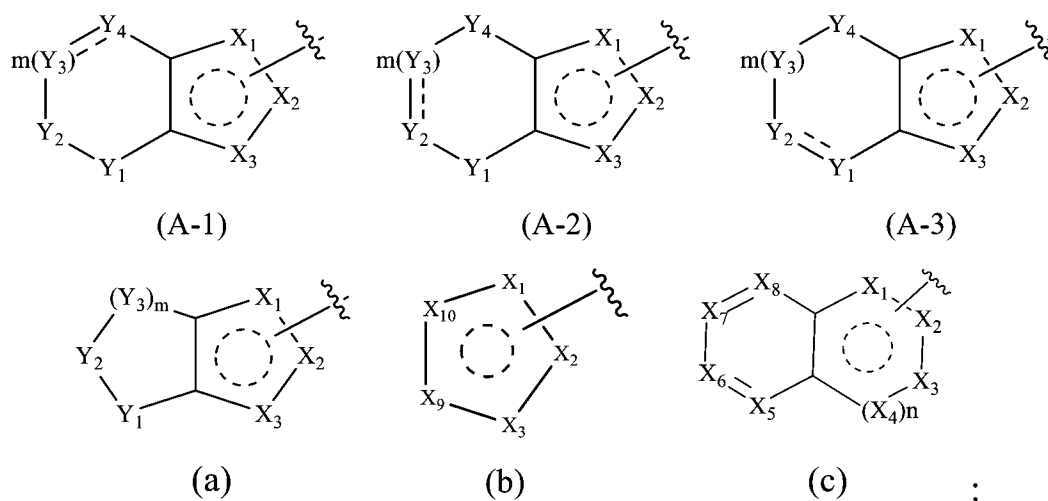
【0300】 在本發明的一個實施方式中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

【0301】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0302】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0303】  $L_1$ 不存在，或為 $-CR'R''$ 、 $-N$ 、 $-O$ 、 $-S$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0304】  $C_{y1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(A-1)、(A-2)、(A-3)、(a)、(b)或(c)所示的基團：



【0305】  $m$ 為0-3的整數， $n$ 為0-2的整數；

【0306】  $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $N$ 、 $C=O$ ；

【0307】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ 、 $C=O$ ，且 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 分別獨立的選自 $CH$ 或 $N$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ ；

【0308】 每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$




6烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷硫基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷胺基、C<sub>1-6</sub>烷胺基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷胺基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷羰基胺基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基C<sub>1-6</sub>烷基、Cy<sub>2</sub>、Cy<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、Cy<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷氧基、Cy<sub>2</sub>-羰基、Cy<sub>2</sub>-胺基羰基，

【0309】 Cy<sub>2</sub>為3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、5-10元雜芳基；

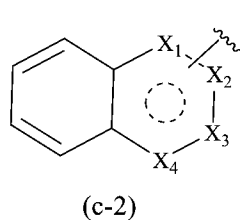
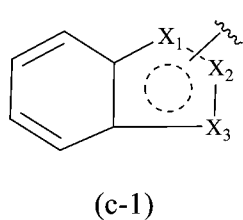
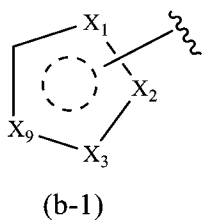
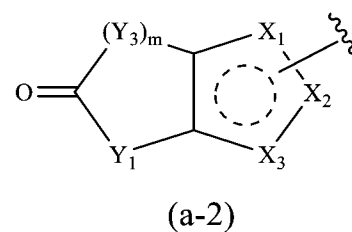
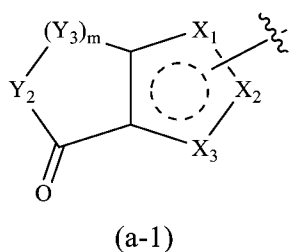
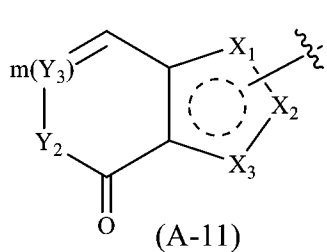
【0310】 每個R<sup>b</sup>獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷胺基、C<sub>1-6</sub>烷胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基；

【0311】 條件是，當C<sub>y1</sub>為式(c)時，式(c)被一至多個R<sup>a</sup>取代；

【0312】 條件是，當C<sub>y1</sub>為式(b)時，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>9</sub>、X<sub>10</sub>不為C=O；

【0313】 表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。

【0314】 在本發明的一個實施方式中，C<sub>y1</sub>為未被取代或被一至多個R<sup>a</sup>取代的如下通式(A-11)、(a-1)、(a-2)、(b-1)、(c-1)或(c-2)所示的基團：




【0315】 m為1-2的整數；

【0316】 Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>分別獨立的選自CH<sub>2</sub>、CH、NH、N；

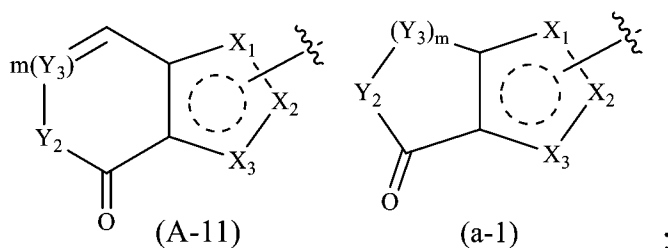
【0317】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_9$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ 、 $C=O$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ ；

【0318】 條件是，當 $C_{y1}$ 為式(c-1)、(c-2)時，式(c-1)、(c-2)被一至多個 $R^a$ 取代；

【0319】 條件是，當 $C_{y1}$ 為式(b-1)時， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 不為 $C=O$ ；

【0320】 表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。


【0321】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(A-11)、(a-1)所示的基團：



【0322】  $m$ 為1-2的整數；

【0323】  $Y_2$ 、 $Y_3$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $N$ ；

【0324】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ ；

【0325】 表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。

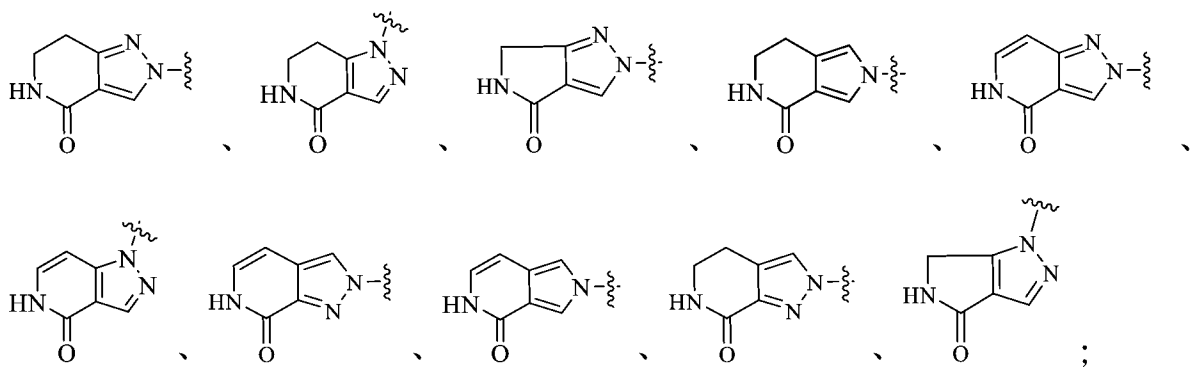
【0326】 在本發明的一個實施方式中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

【0327】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0328】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0329】  $L_1$ 不存在；


【0330】  $C_{y1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下基團：



【0331】 每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $Cy_2$ 、 $Cy_2$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $Cy_2$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、 $Cy_2$ -羰基、 $Cy_2$ -胺基羰基，

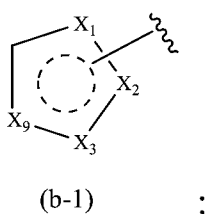
【0332】  $Cy_2$ 為3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、5-10元雜芳基；

【0333】 每個 $R^b$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基；


【0334】  表示在環結構中任選存在的雙鍵部分；

【0335】 優選地， $Cy_2$ 為3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、5-6元雜芳基。

【0336】 在本發明的一個實施方式中， $Cy_1$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(b-1)所示的基團：



【0337】  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ 或 $NH$ ；

【0338】 表示在環結構中任選存在的雙鍵部分；

【0339】 條件是，通式(b-1)中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 不為 $C=O$ 。

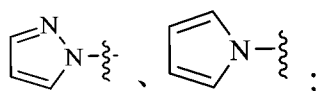
【0340】 在本發明的一個實施方式中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

【0341】  $R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0342】  $R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

【0343】  $L_1$ 不存在；

【0344】  $C_{y1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下基團：

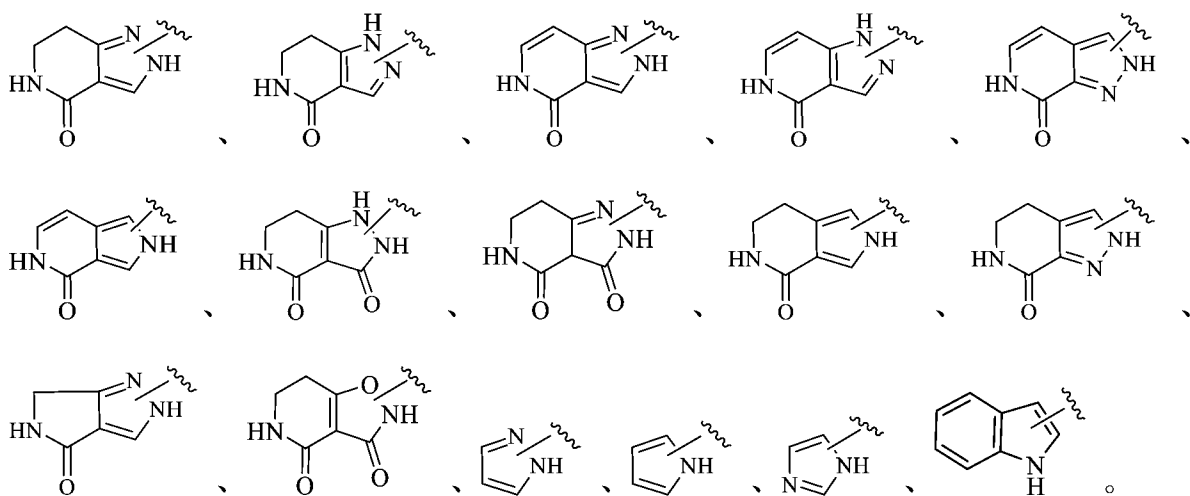


【0345】 每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{y2}$ 、 $C_{y2}$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{y2}$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{y2}$ -羰基、 $C_{y2}$ -胺基羰基，

【0346】  $C_{y2}$ 為3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、5-10元雜芳基；

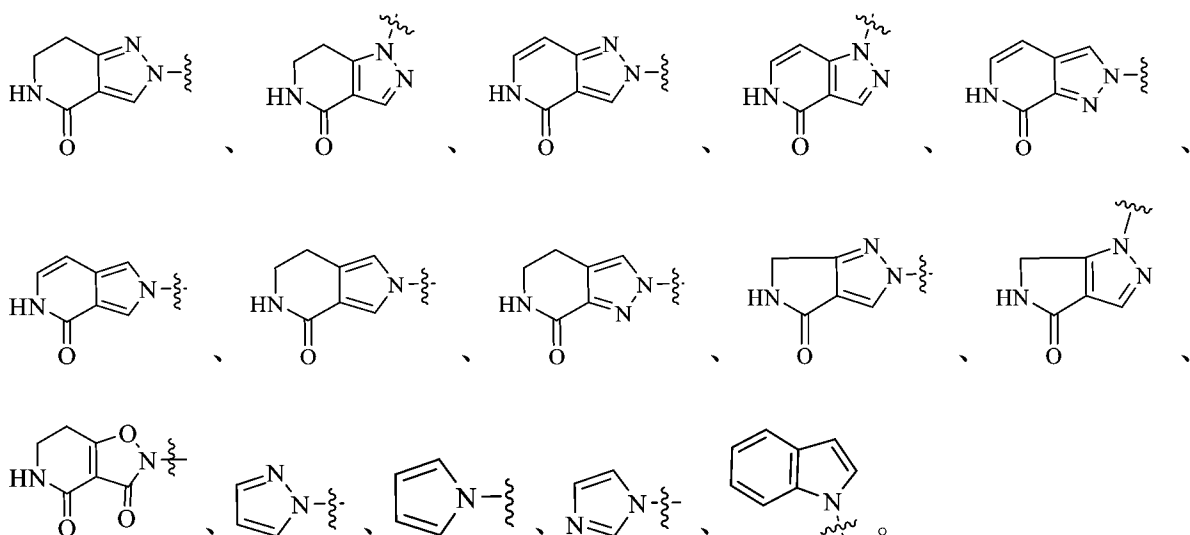
【0347】 每個 $R^b$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基。

【0348】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下基團：



【0349】 在本發明的一個實施方式中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、氟，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫。

【0350】 在本發明的一個實施方式中， $C_{y1}$ 為被一至多個取代基 $R^a$ 取代的如下基團：

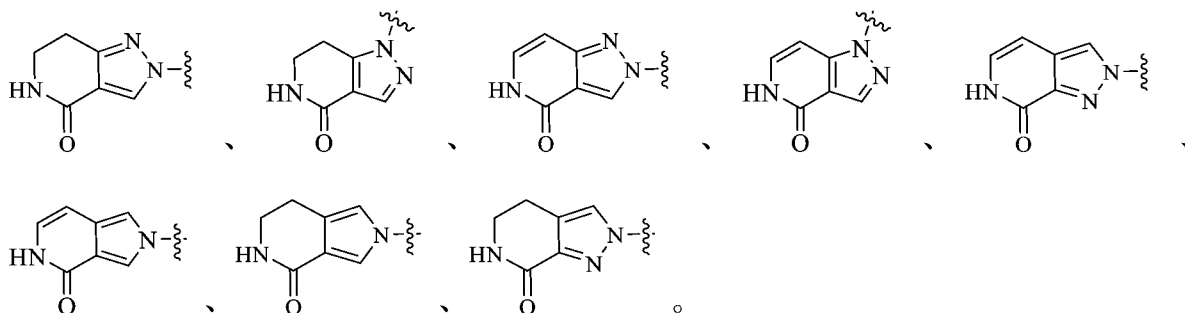


【0351】 在本發明的一個實施方式中，每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{y2}$ 、 $C_{y2}$ -羰基、 $C_{y2}$ -胺基羰基，

【0352】  $Cy_2$  為3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、5-6元雜芳基。

【0353】 在本發明的一個實施方式中，每個 $R^b$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基。

【0354】 在本發明的一個實施方式中， $Cy_1$  為被一至多個取代基 $R^a$ 取代的如下基團：



【0355】 在本發明的一個實施方式中，每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、3-6元環烷基。

【0356】 在本發明的一個實施方式中，每個 $R^b$ 獨立地選自：羥基、胺基、氰基、硝基、鹵素原子。

【0357】 本發明所述的“藥學上可接受的鹽”是指式I化合物的可藥用的酸或鹼的加成鹽或其溶劑化物的加成鹽。當化合物中存在酸性官能團(如-COOH、-OH、-SO<sub>3</sub>H等)時，其可以與適當的無機或有機陽離子(鹼)形成的鹽，包括與鹼金屬或鹼土金屬等形成的鹽、銨鹽，以及與含氮有機鹼形成的鹽。當化合物中存在鹼性官能團(如-NH<sub>2</sub>等)時，其可以與適當的無機或者有機陰離子(酸)形成的鹽，包括與無機酸鹽、有機酸形成的鹽。這樣的“藥學上可接受的鹽”包括但不限於諸如以下的酸鹽：氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2,3-二羥基丁二酸鹽、

樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、丙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、黏酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽等，特別優選苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、鏈烷酸( $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 $n$ 是 $0\sim 4$ ))鹽(如甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽)。另外，“藥學上可接受的鹽”還包括但不限於與諸如以下鹼形成的鹽：精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、 $\text{N,N}'$ -二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、 $\text{N}$ -乙基-嗎啉、 $\text{N}$ -乙基呱啶、葡甲胺、胺基葡萄糖、織胺酸、海巴明、異丙基胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、呱嗪、呱啶、普魯卡因、嘌呤、可哥鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺和胺丁三醇；另外，還可以是鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋅鹽、鋇鹽、鋁鹽、鐵鹽、銅鹽、亞鐵鹽、錳鹽、二價錳鹽等。

**【0358】** 本發明化合物的“藥學上可接受的酯”是指本發明化合物在體內(*in vivo*)水解的酯並且包括容易在人體內分解留下母體化合物或其鹽的酯。合適的酯基包括例如衍生自藥學上可接受的脂肪族羧酸(尤其鏈烷酸、鏈烯酸、環鏈烷酸和鏈烷二酸)的酯基，其中各烷基或烯基部分宜具有6個以下碳原子。特定酯的代表性實例包括(但不限於)甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

**【0359】** 本發明中，在反應時，胺基的 $\text{N}$ 原子可以任選地用胺基保護基進行保護。“胺基保護基”是指連接在胺基上且在一定條件下容易脫除的化學基團，其包括但不限於烷氧羰基類、醯基類、烷基類；例如第三丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基、鄰苯二甲醯基、苄基、對甲氧基苄基、三苯





【0367】 本發明的藥物組合物可以以本領域公知的任何合適的給藥方式，例如可以通過口服，腸胃外(包括皮下、肌內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內和硬膜外)，透皮，直腸，鼻，經肺，局部(包括口腔和舌下)，陰道，腹膜內，肺內和鼻內等給藥等方式，施用於需要預防和/或治療的患者或受試者。

【0368】 本發明的藥物組合物可製成傳統的固體製劑，如片劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑等；也可製成口服液體製劑，如口服溶液劑、口服混懸劑、糖漿劑等。製成口服製劑時，可以加入適宜的賦形劑、稀釋劑、甜味劑、增溶劑、潤滑劑、黏合劑、片劑崩解劑、穩定劑、防腐劑或包封材料的一種或多種物質。用於腸胃外給藥時，所述藥物組合物可製成注射劑、包括注射液、注射用無菌粉末與注射用濃溶液。製成注射劑時，可採用現有製藥領域中的傳統方法生產，配置注射劑時，可以不加入附加劑，也可以根據藥物的性質加入適宜的附加劑。用於直腸給藥時，所述藥物組合物可製成栓劑等。用於經肺給藥時，所述藥物組合物可製成吸入劑或噴霧劑等。本發明中，合適的固體載體包括但不限於例如纖維素、葡萄糖、乳糖、甘露醇、硬脂酸鎂、碳酸鎂、碳酸鈉、糖精鈉、蔗糖、糊精、滑石、澱粉、果膠、明膠、黃芪膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、對羥基苯甲酸酯、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可哥脂等。合適的液體載體包括但不限於水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇等)、植物油、甘油酯及其混合物。

【0369】 製備本發明的藥物組合物的方法一般是已知的。以已知的方法製備本發明的藥物組合物包括傳統的混合、製粒、壓片、包衣、溶解或凍乾方法。

**【0370】** 藥物製劑優選為單位劑量形式。在該形式中，製劑被細分成含有適當量的活性組份的單位劑量。可以將單位劑量形式包裝成含有離散量的製劑的包裝，諸如包裝的片劑、膠囊劑或在小瓶或安瓿中的粉劑。

**【0371】** 藥物的施用劑量取決於各種因素，包括患者的年齡、體重和狀態以及給藥途徑。施用的精確劑量基於治療醫生的判斷確定。用於施用活性化合物的通常劑量可以是例如每天約0.01至大約100 mg，大約0.05至大約75 mg/天，大約0.1至大約50 mg/天，或者大約5至大約10 mg/天。期望的劑量還取決於採用的具體化合物、疾病的嚴重程度、施用途徑、患者的體重和健康狀況以及治療醫生的判斷。

**【0372】** 本發明的化合物還包含一個或多個的氫原子、氟原子、碳原子、氮原子、氧原子、硫原子被置換為放射性同位素或穩定同位素的化合物。這些標記化合物可用於代謝或藥代動力學研究、作為受體的配體等進行生物學分析等。

**【0373】** 本發明的化合物可以用於治療和/或預防與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病，其包括對對象施用本發明的化合物。

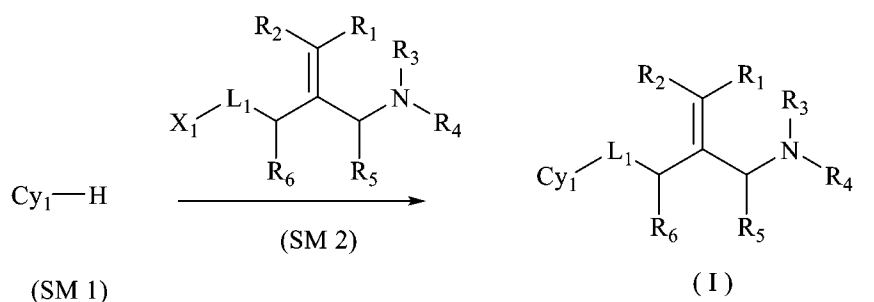
**【0374】** 包含本發明化合物的藥物組合物可以用於治療和/或預防與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病，其包括對對象施用本發明的化合物

**【0375】** 本發明通式(I)化合物的製備方法

**【0376】** 通過標準化學方法在內的多種方法，可以製備本發明的化合物。除非另外指出，否則任何前面定義的變數將繼續具有前面定義的含義。示例性的一般合成方法闡述在下述方案中，並且可以很容易的改進以製備本

發明的其他化合物。本領域技術人員可以根據本領域教導的傳統方法(例如 *Organic Synthesis 2<sup>nd</sup> edition, Michael B. Smith etc.*)實施以下的反應。在實施例部分中具體地製備本發明的具體化合物。

【0377】 在本發明的一個實施方式中，通式(I)化合物，通過式(SM1)與式(SM2)反應獲得，

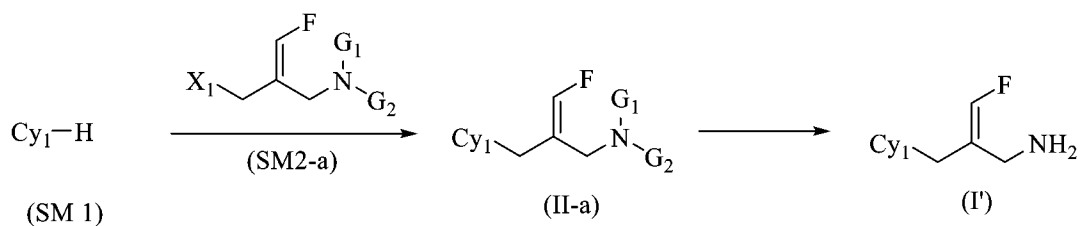


【0378】 其中， $\text{Cy}_1$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{L}_1$ 如前文所述； $\text{X}_1$ 為離去基團，包括但不限於鹵素或磺酸酯。

【0379】 進一步的，當 $\text{R}_3$ 和 $\text{R}_4$ 為氫時，在製備過程中需要對 $\text{N}^{\text{R}_3}\text{R}_4$ 結構中N上的氫原子進行保護，形成 $\text{N}^{\text{G}_1}\text{G}_2$ ，其中， $\text{G}_1$ 和 $\text{G}_2$ 分別為胺基保護基。

【0380】 所述的“胺基保護基”，為本領域技術人員常用的保護基，例如：第三丁氧羰基、苄氧羰基、第三丁基、9-苄基甲氧基羰基、烯丙氧羰基、三氟乙醯基、氯乙醯基、三苯基甲基、四氫吡喃基、4-甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、鄰硝基苯磺醯基、鄰苯二甲醯基。並且，胺基的保護和脫保護的方法也可以通過本領域技術人員所公知的方法來進行，例如，可以參考 *Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition* 中記載的步驟。

【0381】 在本發明的一個實施方式中，通過以下步驟，製備通式(I')所示的化合物：

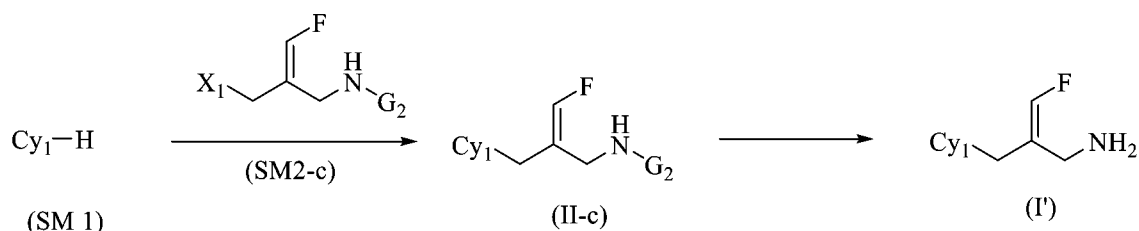


【0382】 其中， $\text{Cy}_1$ 、 $\text{G}_1$ 、 $\text{G}_2$ 、 $\text{X}_1$ 的定義如前文所述。

【0383】 (1)將式(SM1)溶於有機溶劑<sup>1</sup>中，加入合適的鹼，與式(SM2-a)進行反應，得到式(II-a)；

【0384】 (2)將式(II-a)溶於有機溶劑<sup>2</sup>中，加入合適的脫保護試劑進行脫保護，得到式(I')。

【0385】 在本發明的一個實施方式中，通過以下步驟，製備通式(I')所示的化合物：



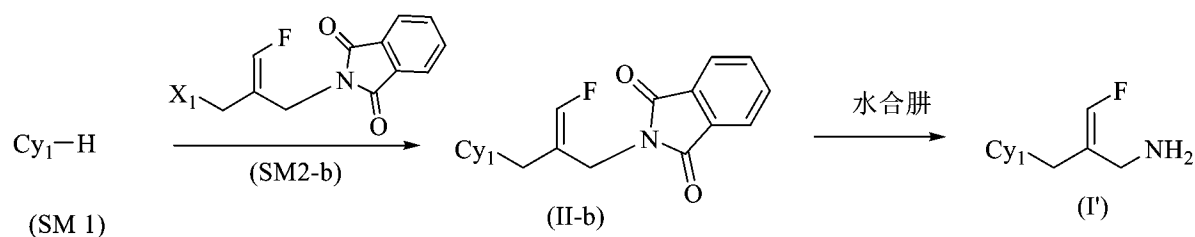
【0386】 其中， $\text{Cy}_1$ 、 $\text{X}_1$ 的定義如前文所述；

【0387】  $\text{G}_2$ 選自：第三丁氧羰基、苄氧羰基、第三丁基、9-芡基甲氧基羰基、烯丙氧羰基、三氟乙醯基、氯乙醯基、三苯基甲基、四氫吡喃基、4-甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、鄰硝基苯磺醯基；其中，

【0388】 (1)將式(SM1)溶於有機溶劑<sup>1</sup>中，加入式(SM2-c)和鹼，得到式(II-c)；

【0389】 (2)將式(II-c)溶於有機溶劑<sup>2</sup>中，加入脫保護劑進行脫保護，得到式(I')。

【0390】 在本發明的一個實施方式中，通過以下步驟，製備通式(I')所示的化合物：



【0391】 其中， $\text{Cy}_1$ 、 $\text{X}_1$ 的定義如前文所述，其中，

【0392】 (1)將式(SM1)溶於有機溶劑<sup>1</sup>中，加入合適的鹼，與式(SM2-b)進行反應，得到式(II-b)；

【0393】 (2)將式(II-b)溶於有機溶劑<sup>2</sup>中，加入水合肼進行肼解反應，得到式(I')。

【0394】 在本發明的一個實施方式中，所述的有機溶劑<sup>1</sup>為DMF、DMA、ACN、甲醇、乙醇、異丙醇、THF。

【0395】 在本發明的一個實施方式中，所述的有機溶劑<sup>2</sup>為甲醇、乙醇、異丙醇。

【0396】 在本發明的一個實施方式中，所述的鹼為氫化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀。

【0397】 在本發明的一個實施方式中，所述的脫保護劑為鹽酸、三氟乙酸、氫溴酸、三甲基碘矽烷等。

【0398】 在本發明的一個實施方式中，在反應過程中，可加入相轉催化劑以得到目標化合物，所述相轉催化劑，可以是本領域常用的催化劑，包括但不限於如醋酸銅，氯化銅、鈹炭、氯化鐵、醋酸鈹、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹、四丁基溴化鈹、苄基三乙基氯化鈹、四丁基氯化鈹等。

【0399】所述的“合適的脫保護劑”，是指本領域技術人員根據化學結構中胺基保護基G<sub>1</sub>和G<sub>2</sub>的種類不同，選擇相應的酸、鹼或者氧化劑，進行脫保護反應所用的試劑。其可以使用Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition中記載的那些。

【0400】本發明中，所述的“酸”，可以是本領域常用的酸類，包括有機酸和無機酸。作為有機酸，可以列舉甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、馬來酸、富馬酸、扁桃酸、戊二酸、蘋果酸、安息香酸、鄰苯二甲酸、抗壞血酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲基磺酸、乙基磺酸；作為無機酸，可以列舉鹽酸、硫酸、硝酸、碳酸、氫溴酸、磷酸、氫碘酸等。優選鹽酸。

【0401】本發明中，所述的“鹼”，可以是本領域常用的鹼類，包括有機鹼和無機鹼。作為有機鹼，可以列舉甲胺、乙胺、丙胺、N,N-二異丙基乙胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基嗎啉、二環己基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、二乙醇胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等；作為無機鹼，可以列舉鹼金屬(例如鋰、鈉、鉀、銫)的氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽；鹼土金屬(鎂、鈣、鋇、鋇)的氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽；第三丁醇鈉，第三丁醇鉀，乙醇鈉等。

【0402】本發明中，所述的“氧化劑”，可以是本領域常用的氧化劑，包括但不限於，硝酸銻銨、2,3-二氯-5,6-二氰對苯醌、氯化銅、二氧化錳、高錳酸鹽、重鉻酸鹽、過氧乙酸、過氧苯甲酸等。

【0403】本發明中，所述的“有機溶劑<sup>1</sup>”是指本領域常用的單一或混合有機溶劑，包括但不限於醚類，烷烴類，鹵代烷烴類，芳烴類，醇類等。具

體而言，可以列舉N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷，芳族烴類(例如甲苯、苯、二甲苯、三甲苯等)、飽和烴類(例如環己烷、己烷等)，鹵代烴類(例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)，醚類(例如四氫呋喃、乙醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)，酯類(例如乙酸甲酯、乙酸乙酯等)，酮類(例如丙酮、甲基乙基酮等)，腈類(例如乙腈等)，醇類(例如甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇等)，水和它們的混合溶劑等。

**【0404】** 本發明中，所述的“有機溶劑<sup>2</sup>”是指本領域常用的單一或混合有機溶劑，包括但不限於醚類，烷烴類，鹵代烷烴類，芳烴類，醇類等。具體而言，可以列舉N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷，芳族烴類(例如甲苯、苯、二甲苯、三甲苯等)，飽和烴類(例如環己烷、己烷等)，鹵代烴類(例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)，醚類(例如四氫呋喃、乙醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)，酯類(例如乙酸甲酯、乙酸乙酯等)，酮類(例如丙酮、甲基乙基酮等)，腈類(例如乙腈等)，醇類(例如甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇等)，水和它們的混合溶劑等。

**【0405】** 本發明中，在上述反應過程中，可根據需要調節反應溫度，例如高溫，室溫，低溫等。高溫通常指高於30°C，需要時可進行加熱處理，室溫通常指15~30°C，低溫通常指低於15°C，需要時可進行冷卻處理。

#### **【0406】 實施例**

**【0407】** 實施例中未注明具體反應條件者，按照傳統條件或製造商建議的條件進行。所用試劑或儀器未注明生產廠商者，均為可以通過市售獲得的傳統產品。

【0408】 在本發明中，除非另外說明，其中：(i)溫度以攝氏度(°C)表示，操作在室溫環境下進行；(ii)反應進程用薄層層析(TLC)或LC-MS跟蹤；(iii)終產物具有清晰的質子核磁共振光譜(<sup>1</sup>H-NMR)資料和質譜(MS)數據。

【0409】 在本發明中所使用的縮寫和英文表述具有以下含義：

【0410】 DCM：二氯甲烷

【0411】 DIPEA：N,N-二異丙基乙胺

【0412】 -Boc：第三丁氧羰基

【0413】 (Boc)<sub>2</sub>O：二碳酸二第三丁基甲酯

【0414】 TEA：三乙胺

【0415】 DMSO：二甲基亞砜

【0416】 DMA或DMAc：二甲基乙醯胺

【0417】 DMAP：4-二甲胺基吡啶

【0418】 DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺

【0419】 EDCI：1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽

【0420】 EtOH：乙醇

【0421】 EtONa：乙醇鈉

【0422】 aq.HCl：稀鹽酸

【0423】 NaH：氫化鈉

【0424】 N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>：胼

【0425】 AcONa：醋酸鈉

【0426】 Ac<sub>2</sub>O：乙酸酐

【0427】 ACN：乙腈



【0428】 THF：四氫呋喃

【0429】 CuI：碘化亞銅

【0430】 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>：碳酸銫

【0431】 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>：碳酸鉀

【0432】 EA：乙酸乙酯

【0433】 MeOH：甲醇

【0434】 MTBE：甲基第三丁醚

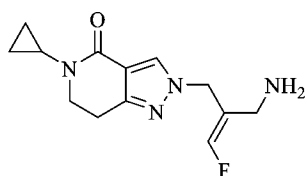
【0435】 PE：石油醚

【0436】 HATU：2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯

【0437】 TBAB：四丁基溴化銨

【0438】 (*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮，參照Ian A. McDonald等人報導了該中間體的合成方法(Ian A. McDonald, Philippe Bey. A general preparation of fluoroallylamine enzyme inhibitors incorporating a  $\beta$ -substituted heteroatom. Tetrahedron Letters, Vol.26, No.32, pp 3807-3810, 1985)製備得到。

【0439】 實施例1：(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A1)的合成

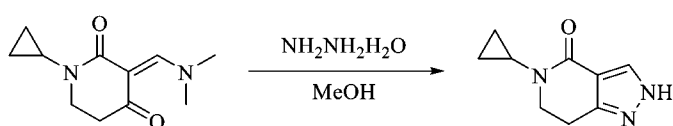


【0440】 步驟1：(*E*)-1-環丙基-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮的合成



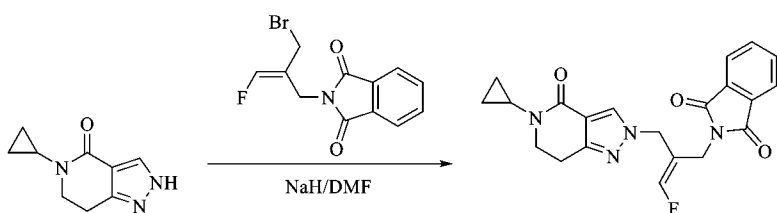
【0441】將原料環丙基吡啶-2,4-二酮(5 g, 32.6 mmol, 1.0eq)緩慢加入到DMF-DMA(5g, 41.8 mmol, 1.28 eq)中，25°C下反應2小時，TLC監測反應完全，將反應體系濃縮得到粗品(理論產量6.789g)，直接投下步反應。

【0442】步驟2：5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮的合成



【0443】將上步所得(E)-1-環丙基-3-((二甲基氨基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮粗品(按6.789 g計, 32.6 mmol)溶於MeOH(50 mL)中，加入85%的水合肼(2.1 g, 35.9 mmol, 1.1eq)，迴流反應0.5小時，TLC監測反應完全。將反應液濃縮，放置有大量白色固體析出，加入少量MTBE，抽濾，濾餅用2倍體積95%EtOH重結晶，抽濾，50°C烘乾得到產品(3.7 g, 兩步收率: 64%)。

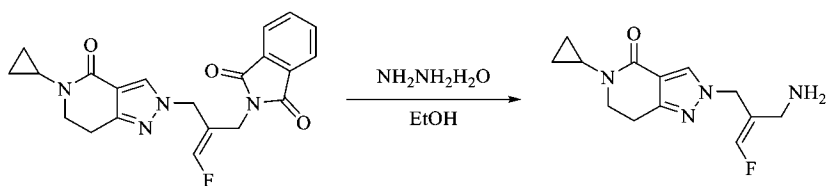
【0444】步驟3：(E)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮的合成



【0445】將中間體5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮(1.0 g, 5.643 mmol, 1eq)溶於DMF(2.5 mL)中，冷卻至0°C，氮氣保護下，加入60%含量的NaH(248 mg, 6.207 mmol, 1.1eq)，N<sub>2</sub>保護下攪拌30 min，滴加(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮(2.019 g, 6.722 mmol, 1.2 eq)的DMF(2.5

mL)溶液，18°C室溫下反應1小時，TLC監測反應完全，加入水(10 mL)，DCM:MeOH=10:1(15 mL×3)萃取，有機相用水洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(洗脫劑DCM:MeOH=200:1)得到產品(583 mg, 收率: 26.2%)。

【0446】 步驟4：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮的合成

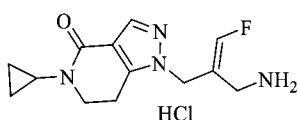


【0447】 將中間體(E)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮(583 mg, 1.478 mmol, 1eq)溶於EtOH(15 mL)中，加入85%的水合肼(305 mg, 5.174 mmol, 3.5 eq)，迴流反應2小時。TLC監測反應完畢，抽濾，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得到產品(70 mg, 收率: 17.9%)。

【0448】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.12 (s, 1H), 6.79-7.00 (d, 1H), 4.70-4.71 (d, 2H), 3.48-3.51 (t, 2H), 3.04-3.05 (d, 2H), 2.75-2.78 (t, 2H), 2.59-2.65 (m, 1H), 0.71-0.76(m, 2H), 0.59-0.61 (m, 2H).

【0449】 分子式:  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$ , 分子量: 264.30, LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 265.25 [M+H] $^+$ .

【0450】 實施例2：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮(化合物A2)鹽酸鹽的合成

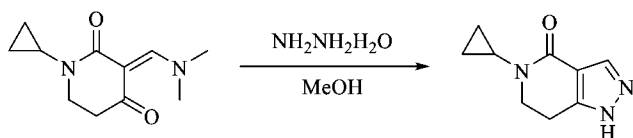


【0451】 步驟1：*(E)*-1-環丙基-3-((二甲基氨基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮的合成



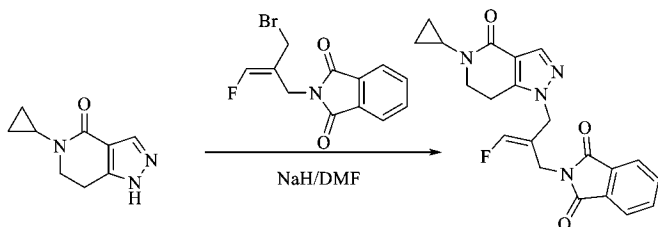
【0452】 將原料環丙基吡啶-2,4-二酮(20 g, 0.130 mol, 1.0 eq)緩慢加入到DMF-DMA(19.9 g, 0.167 mol, 1.28 eq)中，攪拌，25°C下反應2小時，TLC監測反應完全。將反應體系50°C濃縮得到粗品，直接投下步反應。

【0453】 步驟2：5-環丙基-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0454】 將中間體*(E)*-1-環丙基-3-((二甲基氨基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮(按27.073 g計, 0.130 mol)溶於MeOH(100 mL)中，加入85%含量的水合肼(8.4 g, 0.143 mol, 1.1 eq)，迴流反應1小時，TLC監測反應完全。將反應液濃縮，得到粗品，用95%EtOH重結晶，抽濾，濾餅50°C烘乾得到產品(16 g, 收率: 69.6%)。

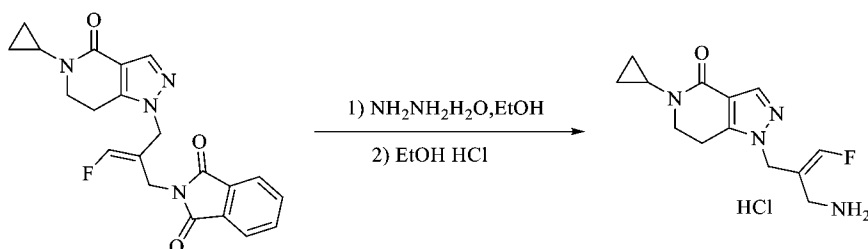
【0455】 步驟3：*(E)*-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮的合成



【0456】 將中間體5-環丙基-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(2000 mg, 11.286 mmol, 1eq)溶於DMF(5 mL)中，冷卻至0°C，N<sub>2</sub>保護下，加入

60%含量的NaH(496 mg, 12.414 mmol, 1.1eq)，N<sub>2</sub>保護下攪拌30 min，滴加(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮(4037 mg, 13.543 mmol, 1.2eq)的DMF(5 mL)溶液，19°C室溫下反應過夜，TLC監測反應完全，加入水(20 mL)，DCM:MeOH=10:1(30 mL×3)萃取反應液，有機相用水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(洗脫劑DCM:MeOH=200:1)得產品(100 mg, 收率: 2.2%)。

【0457】 步驟4：(*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成



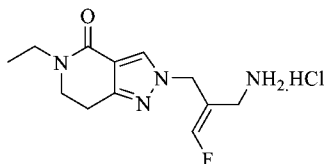
【0458】 將中間體(*E*)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮(70 mg, 0.177 mmol, 1eq)溶於EtOH(1.75 mL)中，加入85%含量的水合肼(36 mg, 0.621 mmol, 3.5 eq)，迴流反應2小時。TLC監測反應完畢，抽濾，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得到粗品，將粗品溶解少量乙醇中，加入氯化氫乙醇(0.1 mL)攪拌1h，有固體析出，加入MTBE和PE，析出白色固體，抽濾，濾餅乾燥得到產品(40 mg, 收率74.9%)。

【0459】 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.46 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.06-7.26 (d, 1H), 4.89 (d, 2H), 3.54-3.57 (t, 2H), 3.43-3.44 (d, 2H), 2.98-3.02 (t, 2H), 2.57-2.62 (m, 1H), 0.71-0.76 (t, 2H), 0.56-0.60 (m, 2H).

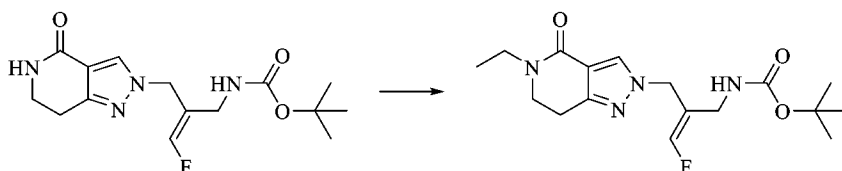
【0460】 分子式:  $C_{13}H_{18}ClFN_4O$  分子量: 300.76 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) =

264.8  $[M+H]^+$ .

【0461】 實施例3：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A6)鹽酸鹽的合成

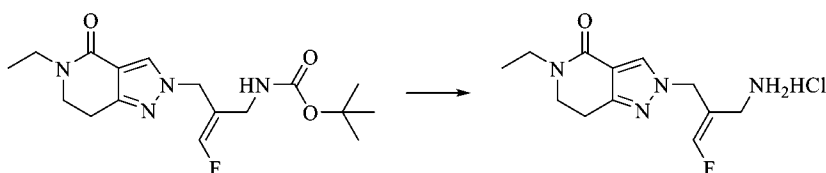


【0462】 步驟1：中間體(*E*)-(3-氟-2-((5-乙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0463】 將中間體(*E*)-(3-氟-2-((4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 g, 3.08 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(10 mL)，加入氫化鈉(160 mg, 4.0 mmol, 1.3eq, 60%)，室溫反應30 min，加入碘乙烷(576 mg, 3.7 mmol, 1.2eq)，升溫至60°C反應4h，LC-MS檢測反應完全，向反應瓶中加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有機相乾燥，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(MeOH:DCM=1:20)得產品(180 mg, 收率: 16%)。

【0464】 步驟2：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

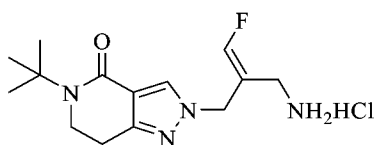


【0465】將中間體(*E*)-(3-氟-2-((5-乙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(180 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq)，溶於乙醇(2 mL)，加入氯化氫乙醇溶液(2 mL)，反應12h，LC-MS檢測反應完全，減壓濃縮，加水溶解，凍乾得產品(120 mg, 收率: 83%)。

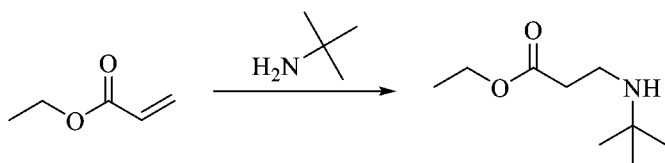
【0466】<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.47 (s, 3H), 8.27 (s, 1H), 7.37 (s, 0.5H), 7.16 (s, 0.5H), 4.93 (s, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.32-3.33 (d, 2H), 2.81-2.84(m, 2H), 1.04-1.07 (m, 3H).

【0467】分子式: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O 分子量:252.29 LC-MS(Pos, *m/z*) = 253.22[M+H]<sup>+</sup>.

【0468】實施例4：*(E)*-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-第三丁基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A7)鹽酸鹽的合成

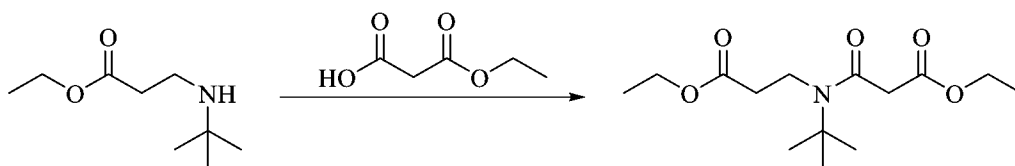


【0469】步驟1：3-(第三丁基胺基)丙酸乙酯的合成



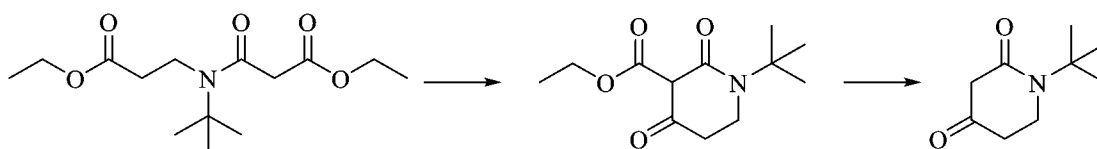
【0470】將第三丁胺(87.66 g, 1.20 mol, 1.2 eq)溶於乙醇(400 mL)中，冰浴下緩慢滴加丙烯酸乙酯(100.00 g, 1.00 mol, 1.0 eq)，室溫反應過夜，GC檢測無原料剩餘，減壓濃縮得到產品(173 g, 收率: 99%)。

【0471】步驟2：3-(第三丁基(3-乙氧基-3-氧代丙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



【0472】將中間體3-(第三丁基氨基)丙酸乙酯(70.00 g, 0.404 mol, 1.0 eq)、丙二酸單乙酯(53.37 g, 0.404 mol, 1.0 eq)、4-二甲氨基吡啶(9.88 g, 0.0808 mmol, 0.2 eq)和三乙胺(102.30 g, 1.010 mol, 2.5 eq)溶於二氯甲烷(490 mL)，冰浴下攪拌15min，分批加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(93.02 g, 0.485 mol, 1.2 eq)，自然升至室溫反應過夜，TLC檢測反應完全。冰浴下，向反應瓶中加入水和濃鹽酸(3:1, 360 mL)，攪拌15min，分液，水相用二氯甲烷(300 mL)萃取，有機相合併，依次用飽和碳酸氫鈉水溶液(800 mL)和飽和氯化鈉水溶液(800 mL×2)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到產品(114 g, 收率: 98.2%)。

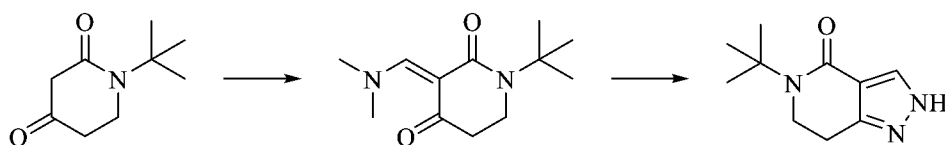
【0473】步驟3：1-第三丁基哌啶-2,4-二酮的合成



【0474】將3-(第三丁基(3-乙氧基-3-氧代丙基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯(114.00 g, 0.397 mol, 1.0 eq)和乙醇鈉(53.99 g, 0.793 mol, 2.0 eq)溶於乙醇(456 mL)，80°C反應4 h，TLC檢測反應完全，減壓濃縮得到中間體1-第三丁基-2,4-二氧代哌啶-3-羧酸乙酯的鈉鹽，加入水，濃鹽酸調節pH=2，85°C反應5小時，95°C反應1.5小時，LC-MS顯示反應完全。將反應液冷卻至室溫，加入氯化鈉至反應液飽和，用二氯甲烷(400 mL×3)萃取，有機相乾燥，濃縮，得到油狀粗品，冷卻後有固體析出，加入MTBE，攪拌析出大量固體，抽濾，濾餅用少量MTBE淋洗，乾燥，得到產品(45.3g, 收率: 67.48%)。

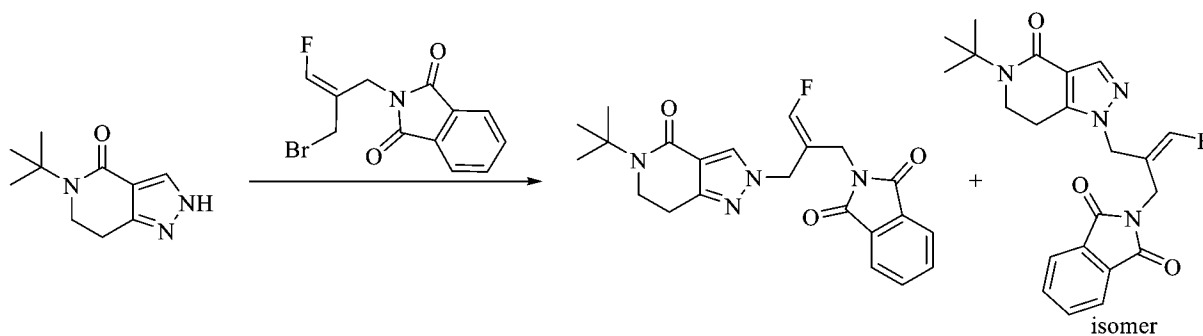


【0475】 步驟4：5-第三丁基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0476】 將中間體1-第三丁基吡啶-2,4-二酮(40 g, 0.207 mol, 1.0 eq)溶於*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(35.04 g, 0.265 mol, 1.28 eq)，室溫反應3 h，TLC檢測反應完全，減壓濃縮得中間體(*E*)-1-第三丁基-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮。加入甲醇(200 mL)和水合肼(15.3 g, 0.228 mol, 1.1 eq)，迴流反應1 h。LC-MS顯示反應完全，減壓濃縮，加入MTBE(300 mL)，攪拌過夜，析出大量固體，抽濾，濾餅用MTBE淋洗，乾燥得到產品(40.00 g, 收率: 87.7%)。

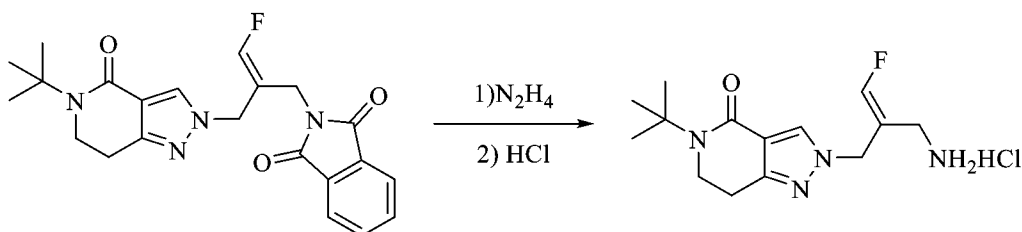
【0477】 步驟5：(*E*)-2-(2-((5-第三丁基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0478】 將5-第三丁基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(1.08 g, 5.59 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(10 mL)中，冷卻至0°C，加入NaH(品質分數60%，246 mg, 6.147 mmol, 1.1 eq)，攪拌30 min，滴加(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.00 g, 6.706 mmol, 1.2 eq)的DMF(5 mL)溶液，室溫反應1 h，LC-MS監測反應完全，加入水(12 mL)，用二氯甲烷和甲醇混合液(10:1, 25 mL×3)萃取，分液，有機相合併，用水反洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減

壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=3:1~2:1, 加入0.5%三乙胺)得產品(*E*)-2-(2-((5-第三丁基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.3 g, 收率56.7%)，以及位置異構體(*E*)-2-(2-((5-(第三丁基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(350 mg, 收率15.3%)。

**【0479】** 步驟6：*(E)*-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-第三丁基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

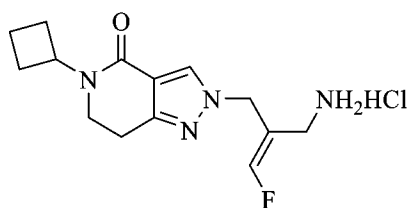


**【0480】** 將(*E*)-2-(2-((5-第三丁基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1000 mg, 2.438 mmol, 1.0 eq) 溶於EtOH(30 mL)中，加入水合肼(502.4 mg, 8.531 mmol, 3.5 eq, 85%)，迴流反應2 h。LC-MS監測反應完全，抽濾，濾液減壓濃縮，加入EA(30 mL)，迴流，趁熱過濾，濾液減壓濃縮，加入少量乙醇稀釋，加入氯化氫乙醇溶液，室溫攪拌30 min，加入乙腈，減壓濃縮得到產品(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-第三丁基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽(747.9 mg, 收率: 98%)。

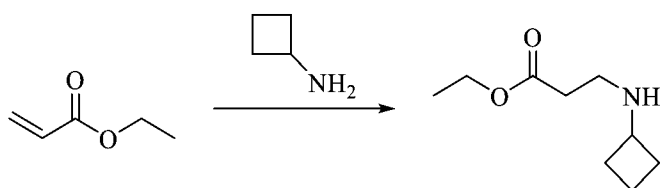
**【0481】**  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.51 (brs, 3H), 8.22 (s, 1H), 7.16-7.36 (d,  $J=82$  Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.52-3.56 (t, 2H), 3.31-3.32(d,2H), 2.73-2.76 (t, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.42 (s, 9H).

**【0482】** 分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 280.35 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 281.23[M+H] $^+$ .

【0483】 實施例5：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丁基-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮(化合物A9)鹽酸鹽的合成

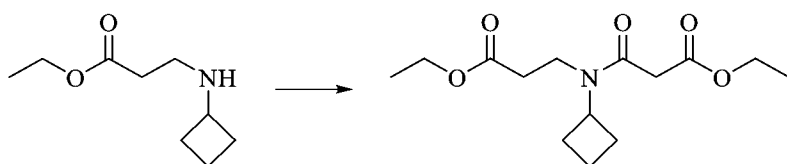


【0484】 步驟1：3-(環丁基胺基)丙酸乙酯的合成



【0485】 將原料環丁胺(4.26 g, 59.93 mmol, 1.2 eq)溶於乙醇(50 mL)中，在冰浴下緩慢滴加丙烯酸乙酯(5.0 g, 49.94 mmol, 1.0 eq)，反應12 h，TLC檢測無原料剩餘，80°C減壓濃縮得到產品(8.55 g, 收率: 100%)。

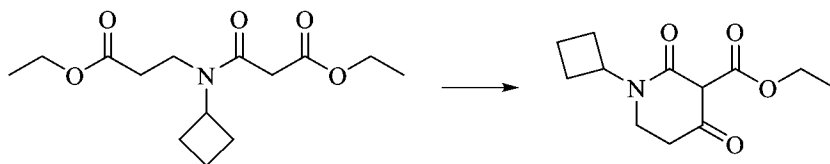
【0486】 步驟2：3-(環丁基(3-乙氧基-3-氧代丙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



【0487】 將中間體3-(環丁基胺基)丙酸乙酯(8.55 g, 49.94 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(100 mL)中，冰水浴降溫至0°C，滴加丙二酸單乙酯(6.6 g, 49.94 mmol, 1.0 eq)，滴畢，攪拌10分鐘，依次加三乙胺(12.6 g, 124.85 mmol, 2.5 eq)、4-二甲胺基吡啶(609.6 mg, 4.99 mmol, 0.1 eq)和1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(11.5 g, 59.93 mmol, 1.2 eq)，反應12小時，TLC檢測反應完全。加入2.5 mol/L鹽酸(100 mL)，攪拌10分鐘，分液，水相用二氯甲烷(50 mL)萃取，有機相合併，有機相依次用飽和碳酸鈉水溶液(50 mL)和水(50 mL)洗，分

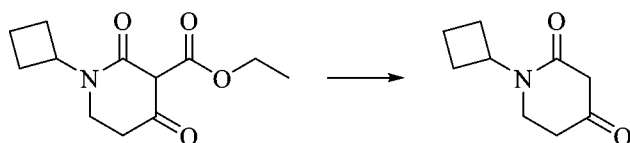
液，有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得產品(10.1 g, 收率: 71.1%)。

**【0488】** 步驟3：1-環丁基-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯的合成



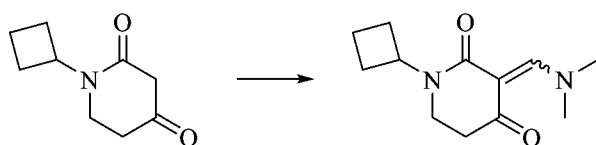
**【0489】** 將中間體3-(環丁基(3-乙氧基-3-氧代丙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(10.1 g, 35.40 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(50 mL)，加乙醇鈉(6.0 g, 88.49 mmol, 2.5 eq)，80°C反應1h，TLC檢測反應完全，減壓濃縮得到產品(8.47 g, 收率: 100%)。

**【0490】** 步驟4：1-環丁基吡啶-2,4-二酮的合成



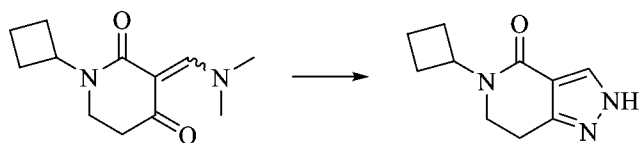
**【0491】** 將中間體1-環丁基-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯(8.47 g, 35.40 mmol, 1.0 eq)溶於水(20 mL)和濃鹽酸(30 mL)，120°C反應2h，TLC檢測反應完全，冷卻至室溫，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，有機相合併，用無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液濃縮得產品(3 g, 收率: 50.8%)。

**【0492】** 步驟5：1-環丁基-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮的合成



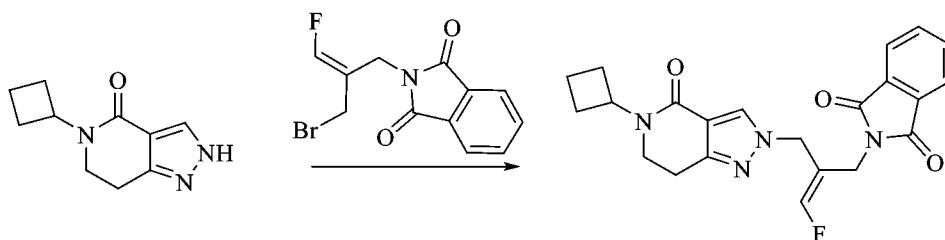
**【0493】** 將中間體1-環丁基吡啶-2,4-二酮(3 g, 17.94 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(2 mL)中，加*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(2.35 g, 19.74 mmol, 1.1 eq)，室溫反應1h，TLC檢測反應完全，減壓濃縮得產品(3.98 g, 收率: 100%)。

【0494】 步驟6：5-環丁基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



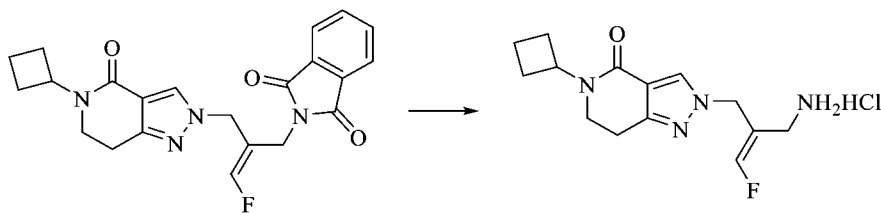
【0495】 將中間體(*E*)-1-環丁基-3-((二甲基氨基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮(3.98 g, 17.94 mmol, 1.0 eq)和水合肼(1.16 g, 19.73 mmol, 1.1 eq)溶於甲醇(4 mL)，升溫至迴流反應1h，TLC檢測反應完全，減壓濃縮，粗品經柱層析純化(DCM:MeOH=100:1~50:1)得產物(2.1 g, 收率: 61.2%)。

【0496】 步驟7：(*E*)-2-(2-((5-環丁基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0497】 將中間體5-環丁基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(1.0 g, 5.23 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(5 mL)中，冰水浴降溫，加入NaH(品質分數60%，230 mg, 5.75 mmol, 1.1 eq)，室溫攪拌30分鐘，滴加(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.0 g, 6.29 mmol, 1.2 eq)的DMF(5 mL)溶液，滴畢反應1小時，TLC監測反應完全，加入水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相用水(50 mL×2)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(PE:EA=1:2)純化得到產品(572 mg, 收率: 27.2%)。

【0498】 步驟8：(*E*)-2-(2-(氨基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丁基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

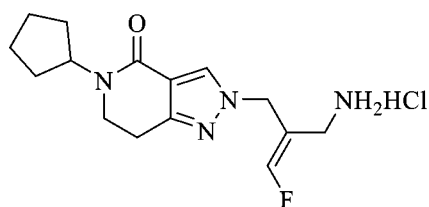


【0499】將中間體(*E*)-2-(2-((5-環丁基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(572 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq)溶於EtOH(10 mL)中，加入水合肼(245 mg, 4.90 mmol, 3.5 eq)，80°C反應3h。LC-MS監測反應完畢，降至室溫，抽濾，濾液濃縮，粗品加二氯甲烷(10 mL)打漿，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到油狀液體(296 mg)，加入二氯甲烷(2 mL)溶解，滴入氯化氫乙醇溶液(129 mg)，攪拌10分鐘，減壓濃縮得產品(256 mg, 收率: 58%)。

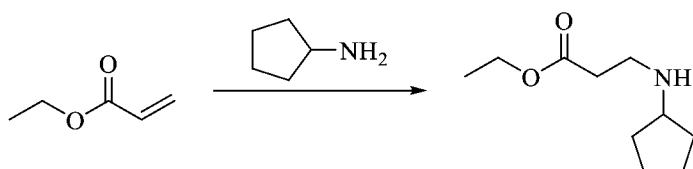
【0500】<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.43 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.36 (s, 0.5H), 7.15 (s, 0.5H), 4.93-4.92 (m, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.20-2.13(m, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.67-1.66 (m, 2H).

【0501】分子式: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O 分子量:278.33 LC-MS(Pos, *m/z*) = 279.19[M+H]<sup>+</sup>.

【0502】實施例6：(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環戊基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A10)鹽酸鹽的合成

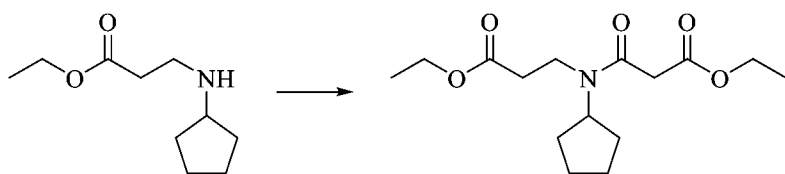


【0503】步驟1：中間體3-(環戊基胺基)丙酸乙酯的合成



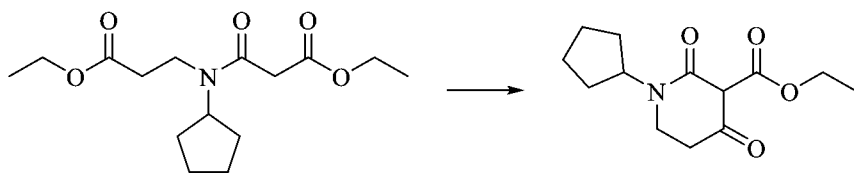
【0504】 將原料環戊胺(5.1 g, 60 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(10 mL)中，在冰浴下緩慢滴加丙烯酸乙酯(5.0 g, 50 mmol, 1.0 eq)反應12h，TLC檢測無原料剩餘，減壓濃縮得到產品(9.2 g, 收率: 99%)。

【0505】 步驟2：中間體3-(環戊基(3-乙氧基-3-氧代丙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



【0506】 將中間體3-(環戊基胺基)丙酸乙酯(8.2 g, 44.26 mmol, 1.0 eq)、丙二酸單乙酯(5.85 g, 44.26 mmol, 1.0 eq)、4-二甲胺基吡啶(1.08 g, 8.85 mmol, 0.2 eq)和三乙胺(10.3 g, 101.8 mmol, 2.3 eq)溶於二氯甲烷(100 mL)，攪拌5min後，分批加入1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(8.49 g, 53.11 mmol, 1.2 eq)，反應12小時，TLC檢測反應完全。向反應瓶中加入水和濃鹽酸(3: 1, 100 mL)，攪拌10 min，分液，水相用二氯甲烷(100 mL)萃取，有機相合併，依次用飽和碳酸鈉水溶液(100 mL)和水(100 mL×2)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得產品(11.5 g, 收率: 87%)。

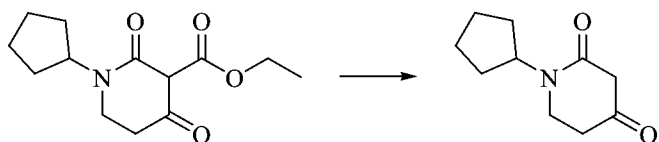
【0507】 步驟3：中間體1-環戊基-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯的合成



【0508】 將中間體3-(環戊基(3-乙氧基-3-氧代丙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(11.5 g, 38.4 mmol, 1.0 eq)和乙醇鈉(5.23 g, 76.8 mmol, 2.0 eq)溶於乙醇(100

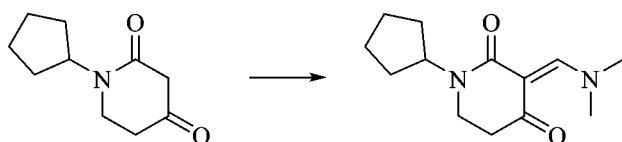
mL)，80°C反應2h，LC-MS檢測反應完全，減壓濃縮得到產品(9.73 g, 收率: 100%)。

【0509】 步驟4：中間體1-環戊基哌啶-2,4-二酮的合成



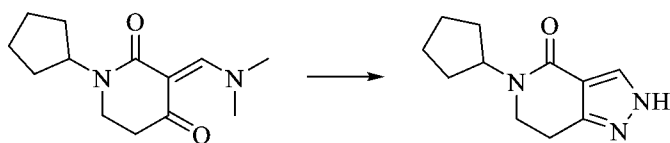
【0510】 將中間體1-環戊基-2,4-二氧代哌啶-3-羧酸乙酯(9.72 g, 38.4 mmol, 1.0 eq)溶於水(50 mL)和濃鹽酸(20 mL)，120°C反應1.5h，LC-MS檢測反應完全，冷卻至室溫，加入氯化鈉固體至飽和，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，有機相乾燥濃縮得產品(6.95 g, 收率: 100%)。

【0511】 步驟5：中間體1-環戊基-3-((二甲基胺基)亞甲基)哌啶-2,4-二酮的合成



【0512】 將中間體1-環戊基哌啶-2,4-二酮(6.95 g, 38.4 mmol, 1.0 eq)溶於*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(5.04 g, 42.24 mmol, 1.1 eq)，反應1h，LC-MS檢測反應完全，減壓濃縮得產品(9.07 g, 收率: 100%)。

【0513】 步驟6：中間體5-環戊基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成

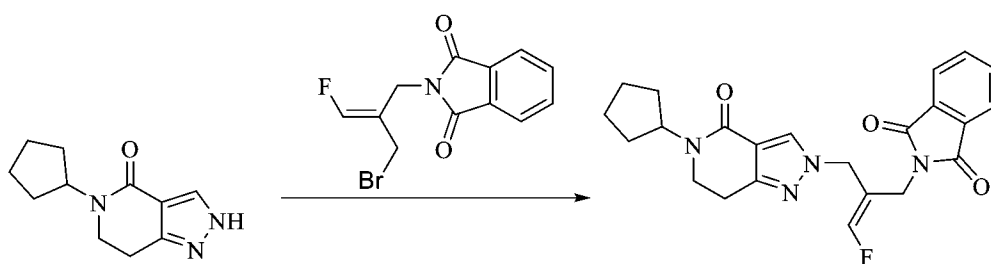


【0514】 將中間體1-環戊基-3-((二甲基胺基)亞甲基)哌啶-2,4-二酮(9.07 g, 38.4 mmol, 1.0 eq)和水合肼(2.114 g, 42.24 mmol, 1.1 eq)溶於甲醇(50 mL)，



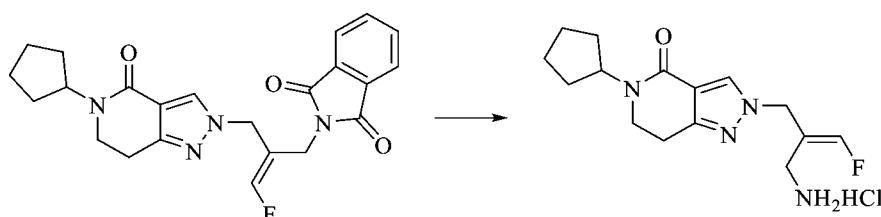
60°C反應40 min，LC-MS檢測反應完全，冷卻至室溫，減壓濃縮，粗品先經矽膠柱層析純化(DCM:MeOH=50:1)，再用甲基第三丁醚(50 mL)打漿，抽濾得產品(3.1 g, 收率: 39%)。

**【0515】** 步驟7：中間體(*E*)-2-(2-((5-環戊基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



**【0516】** 將中間體5-環戊基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(1.0 g, 4.87 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(5 mL)中，加入氫化鈉(214 mg, 5.36 mmol, 1.12 eq, 60%)，攪拌30 min後，滴加(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.74 g, 5.84 mmol, 1.2 eq)的DMF(5 mL)溶液，反應1小時，LC-MS監測反應完全，加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，分液，有機相用水洗(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=1:1)得到產品(700 mg, 收率: 34%)。

**【0517】** 步驟8：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環戊基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

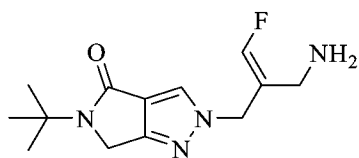


【0518】將中間體(*E*)-2-(2-((5-環戊基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(700 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq)溶於EtOH(10 mL)中，加入水合肼(290 mg, 5.77 mmol, 3.5 eq)，80°C反應30 min。LC-MS監測反應完全，抽濾，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)，將所得油狀物加入甲醇(2 mL)溶解，再滴入氯化氫乙醇溶液(0.25 mL)，攪拌30 min，減壓濃縮得產品(230 mg, 收率: 42%)。

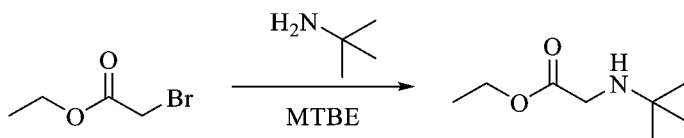
【0519】<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.37 (s, 3H), 8.24 (s, 1H), 7.36 (s, 0.5H), 7.16 (s, 0.5H), 4.91 (s, 3H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.34-3.35 (d, 2H), 2.78-2.81 (m, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.54 (s, 4H).

【0520】分子式: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O 分子量:292.36 LC-MS(Pos, *m/z*) = 293.20[M+H]<sup>+</sup>.

【0521】實施例7：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(第三丁基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4(2*H*)-酮(化合物A13)的合成



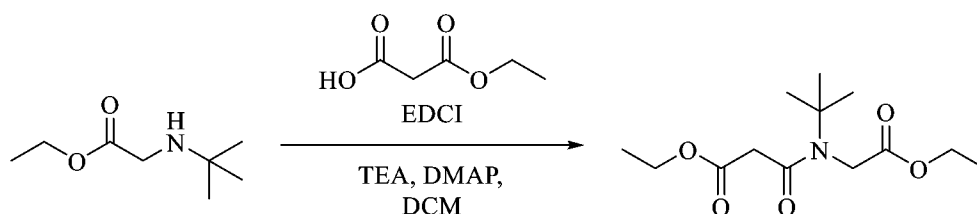
【0522】步驟1：中間體第三丁基甘胺酸乙酯的合成



【0523】將溴乙酸乙酯(10.0 g, 59.88 mmol, 1.0 eq)逐滴加入到第三丁基胺(21.9 g, 299.40 mmol, 5.0 eq)的甲基第三丁基醚(200 mL)溶液中，加畢，室溫攪拌反應40 h，反應液過濾，濾液濃縮，向濃縮液中加入甲基第三丁基醚(100

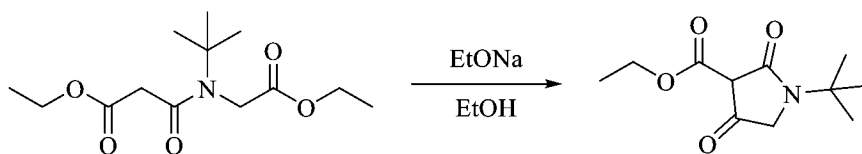
mL)，依次用水(30 mL)和飽和食鹽水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾，濾液濃縮得產品(8.5 g, 產率: 89.2%)。

**【0524】** 步驟2：中間體3-(第三丁基(2-乙氧基-2-氧代乙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



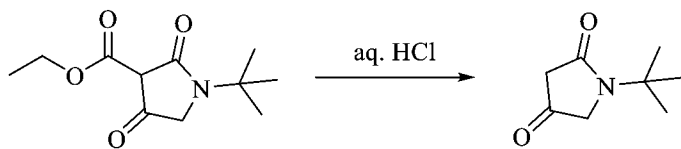
**【0525】** 將第三丁基甘胺酸乙酯(6.0 g, 37.68 mmol, 1.0 eq)、丙二酸單乙酯(5.48 g, 41.15 mmol, 1.1 eq)、三乙胺(8.77 g, 86.67 mmol, 2.3 eq)和DMAP(921 mg, 7.54 mmol, 0.2 eq)依次加入到DCM(150 mL)中，再將EDCI(8.62 g, 45.22 mmol, 1.2 eq)分批加入到DCM中，室溫攪拌反應過夜，TLC顯示反應完全，將反應液倒入1 mol/L鹽酸(300 mL)中，分液，有機相依次用水(50 mL)和飽和食鹽水(100 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得產品(10.0 g, 產率: 97.1%)。

**【0526】** 步驟3：中間體1-(第三丁基)-2,4-二氧代吡咯烷-3-羧酸乙酯的合成



**【0527】** 將乙醇鈉(4.98 g, 73.17 mmol, 2.0 eq)加入到乙醇(100 mL)中，室溫攪拌下，將3-(第三丁基(2-乙氧基-2-氧代乙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(10.0 g, 36.59 mmol, 1.0 eq)加入到上述乙醇鈉的乙醇溶液中，室溫攪拌反應5h，TLC顯示反應完全，反應液濃縮得粗品(按理論收率計算)，直接用於下一步反應。

**【0528】** 步驟4：中間體1-(第三丁基)吡咯烷-2,4-二酮的合成



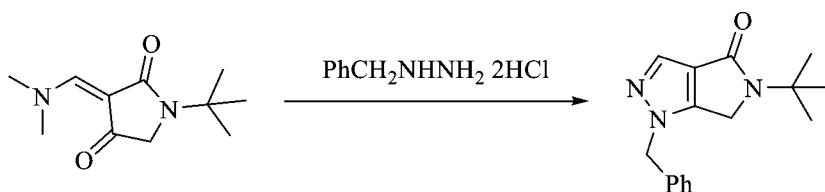
【0529】將1-(第三丁基)-2,4-二氧代吡咯烷-3-羧酸乙酯(8.31 g, 36.57 mmol, 1.0 eq)分批加入到1 mol/L鹽酸(150 mL)中，加畢，升溫至85°C攪拌反應4h，TLC顯示反應完全，冷卻至室溫，加DCM(200 mL)，分液，有機相用水(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得產品(4.2 g, 兩步產率: 74.0%)。

【0530】步驟5：中間體1-(第三丁基)-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡咯烷-2,4-二酮的合成



【0531】將1-(第三丁基)吡咯烷-2,4-二酮(2.20 g, 14.18 mmol, 1.0 eq)加入到1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(1.69 g, 14.18 mmol, 1.0 eq)中，室溫攪拌反應0.5 h，TLC顯示反應完全，減壓蒸除甲醇得產品(粗品, 按理論收率計算)，直接用於下一步反應中。

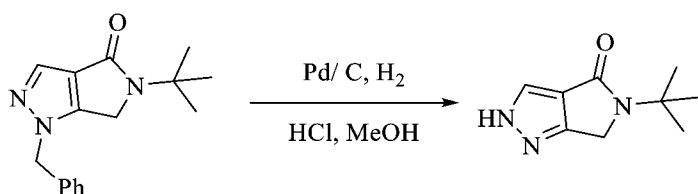
【0532】步驟6：中間體1-苄基-5-(第三丁基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-4(1*H*)-酮的合成



【0533】將苄基肼二鹽酸鹽(2.76 g, 14.17 mmol, 1.0 eq)和1-(第三丁基)-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡咯烷-2,4-二酮(2.98 g, 14.17 mmol, 1.0 eq)依次加入

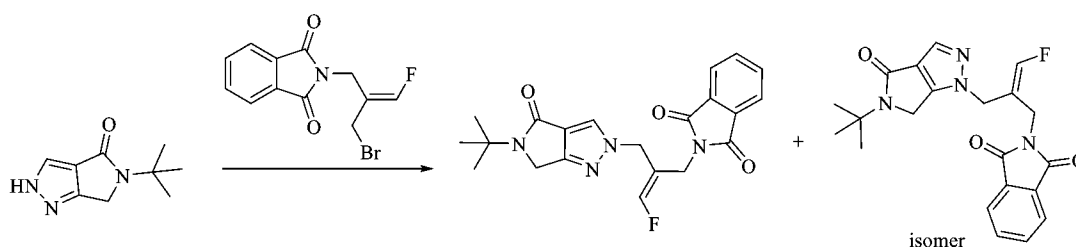
到乙醇(30 mL)中，20°C攪拌反應1 h後，加熱至90°C反應3 h，TLC顯示反應完全，將反應液冷卻至室溫，倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中，DCM(25 mL×3)萃取，有機相用水(20 mL)和飽和食鹽水(20 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得產品(3.0 g, 兩步產率: 78.6%)。

**【0534】** 步驟7：中間體5-(第三丁基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4(2*H*)-酮的合成



**【0535】** 將中間體1-苄基-5-(第三丁基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4(1*H*)-酮(3.0 g, 11.14 mmol, 1.0 eq)溶於甲醇(45 mL)中，再加入濃鹽酸(1.0 mL)和濕鈀炭(1.0 g)，氫氣下反應40 h，TLC顯示反應完全，反應液經矽藻土過濾，濾液濃縮得產品(1.8 g, 產率: 90.2%)。

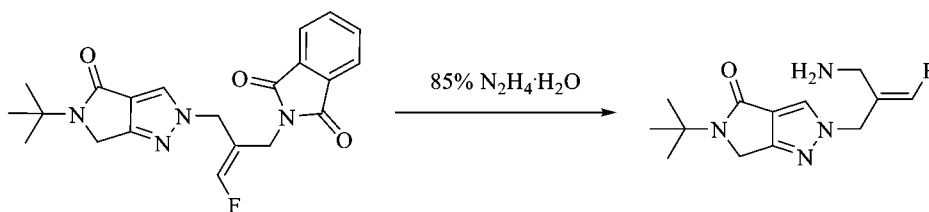
**【0536】** 步驟8：中間體(*E*)-2-(2-((5-(第三丁基)-4-氧代-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2(4*H*)-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



**【0537】** 將5-(第三丁基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4(2*H*)-酮(359 mg, 2.01 mmol, 1.2 eq)、碳酸鉀(1.20 g, 3.69 mmol, 2.2 eq)和(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(500 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq)加入到DMAc(10 mL)中，

55°C攪拌反應16 h，TLC顯示反應完全，過濾，濾餅用乙酸乙酯(30 mL)淋洗，有機相用水(20 mL)和飽和食鹽水(20 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析(乙酸乙酯)純化得產品(320 mg, 0.81 mmol, 產率: 48.0%)和位置異構體(*E*)-2-(2-((5-(第三丁基)-4-氧代-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1(4*H*)-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮(100 mg, 產率: 15.0%)。

【0538】 步驟9： 化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(第三丁基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4(2*H*)-酮的合成

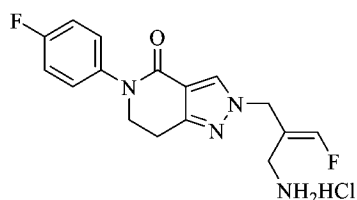


【0539】 將中間體(*E*)-2-(2-((5-(第三丁基)-4-氧代-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2(4*H*)-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(320 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq)和85%水合肼(190 mg, 3.23 mmol, 4.0 eq)依次加入到乙醇(8.0 mL)中，40°C攪拌反應15 h，TLC顯示反應完全，冷卻至室溫，過濾，濾餅用少量乙醇淋洗，濾液濃縮，再加入無水乙醇(4 mL)，過濾，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析(二氯甲烷:甲醇, 5:1, v/v)純化得產品(85 mg, 產率: 39.54%)。

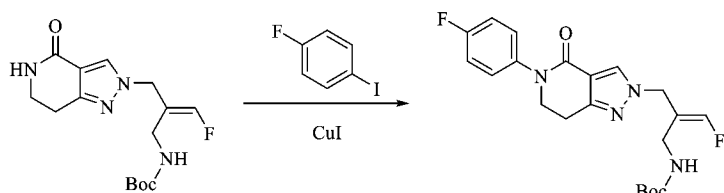
【0540】 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.05 (s, 1H), 6.87-7.08 (d, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.10 (d, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0541】 分子式: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O 分子量:266.32 LC-MS(*m/z*) = 267.24 [M+H]<sup>+</sup>.

【0542】 實施例8： (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(4-氟苯基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶(化合物A14)鹽酸鹽的合成

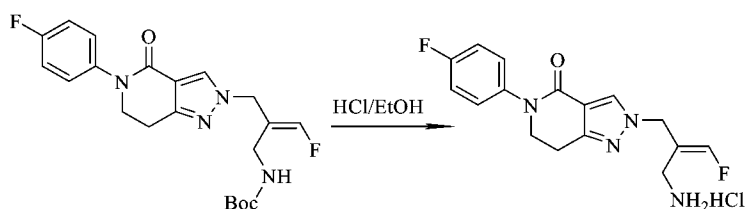


【0543】 步驟1：中間體(*E*)-3-氟-2-((5-(4-氟苯基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0544】 將中間體(*E*)-3-氟-2-((4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.62 mol, 1.0 eq)溶解在*N,N*-二甲基乙醯胺(2 mL)中，加入1-氟-4-碘苯(412.9 mg, 1.86 mmol, 3.0 eq)、無水碳酸鉀(171.1 mg, 1.24 mmol, 2.0 eq)和碘化亞銅(11.8 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq)，氮氣保護下加熱至130°C反應16 h，TLC監測反應完全，反應液冷卻至室溫，加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，分液，有機相合併，用無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析純化(MeOH:DCM=1:20)得到產品(97 mg, 收率: 40.5%)。

【0545】 步驟2：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(4-氟苯基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶鹽酸鹽的合成



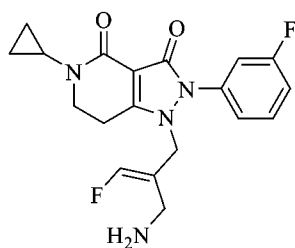
【0546】 將中間體(*E*)-3-氟-2-((5-(4-氟苯基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(97 mg, 0.23 mmol, 1.0

eq)溶於30%氯化氫乙醇溶液(2 mL)中，室溫攪拌3h，LC-MS監測反應完全，減壓濃縮，粗品經反相柱層析(0.5%三氟乙酸水溶液洗脫)純化，凍乾得到產品(25 mg, 收率: 30.6%)。

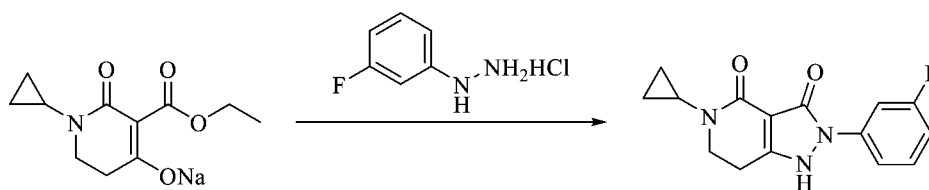
【0547】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.37-8.35 (s, 4H), 7.39-7.34 (m, 2.5H), 7.25-7.19 (m, 2.5H), 4.94 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.39-3.38 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H).

【0548】 分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$  分子量: 318.33 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 319.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0549】 實施例9：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-2-(3-氟苯基)-1,2,6,7-四氫-3H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,4(5H)-二酮(化合物A19)的合成



【0550】 步驟1：5-環丙基-2-(3-氟苯基)-1,2,6,7-四氫-3H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,4(5H)-二酮的合成

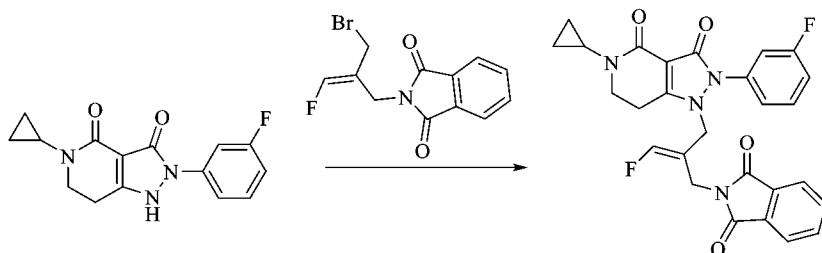


【0551】 將1-環丙基-5-(乙氧羰基)-6-氧代-1,2,3,6-四氫吡啶-4-醇鈉(1.0 g, 4.05 mmol)和間氟苯肼鹽酸鹽(656.3 mg, 4.05 mmol)加入乙醇(10 mL)中，80°C加熱反應過夜，TLC監測反應完全，向反應液加入檸檬酸水溶液，調節pH值至6~7。水相乙酸乙酯萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減



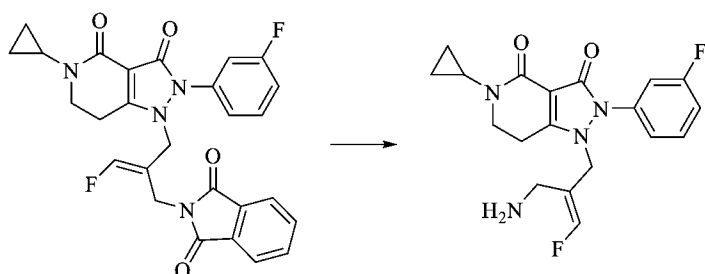
壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=40:1~20:1)純化得到產品(440.0 mg, 收率: 37.8%)。

**【0552】** 步驟2：(E)-5-環丙基-1-(2-((1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-2-(3-氟苯基)-1,2,6,7-四氫-3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3,4(5H)-二酮的合成



**【0553】** 將5-環丙基-2-(3-氟苯基)-1,2,6,7-四氫-3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3,4(5H)-二酮(440.0 mg, 1.54 mmol)、(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(551.0 mg, 1.85 mmol)和碳酸鉀(425.6 mg, 3.08 mmol)加入DMA(8 mL)中，室溫攪拌12小時，抽濾，濾液減壓濃縮，加入乙酸乙酯(50 mL)，水洗(10 mL×4)，飽和食鹽水洗(10 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH= 200:1~40:1)純化得產品(450.0 mg, 產率: 58.0%)。

**【0554】** 步驟3：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-2-(3-氟苯基)-1,2,6,7-四氫-3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3,4(5H)-二酮的合成



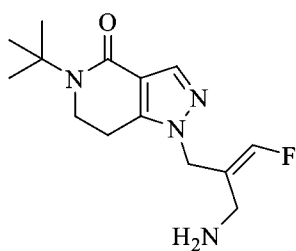
**【0555】** 將(E)-5-環丙基-1-(2-((1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-2-(3-氟苯基)-1,2,6,7-四氫-3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3,4(5H)-二酮(450.0 mg,

0.893 mmol)加入乙醇(5 mL)和水合肼(49% wt, 446.8 mg, 8.93 mmol)，室溫攪拌過夜，TLC監測反應完全，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得產品(100.0 mg, 收率: 29.9%)。

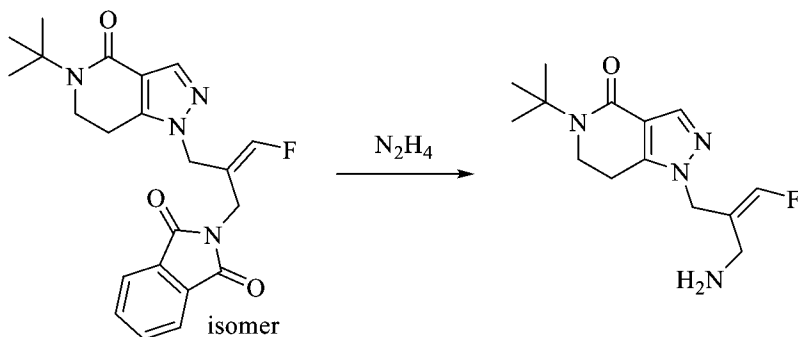
【0556】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 7.95 (s, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.38 (s, 0.5H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 0.5H), 5.19-5.18 (d, 2H), 3.61-3.58 (t, 2H), 3.57-3.51 (d, 2H), 2.85-2.81 (t, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 0.79-0.76 (m, 2H), 0.69-0.66 (m, 2H).

【0557】 分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$  分子量: 375.24 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 375.22[M+H] $^+$ .

【0558】 實施例10：*(E)*-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(第三丁基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A21)的合成



【0559】 步驟1：*(E)*-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(第三丁基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



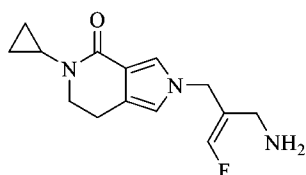
【0560】 將實施例4中製備的*(E)*-2-(2-((5-(第三丁基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(350 mg,

0.853 mmol, 1.0 eq)溶於EtOH(15 mL)中，加入水合肼(175.8 mg, 2.984 mmol, 3.5 eq)，迴流反應2 h。LC-MS監測反應完畢，抽濾，濾液減壓濃縮，加入EA(20 mL)，迴流，趁熱過濾，濾液冷卻後再次抽濾，濾液減壓濃縮得到產品(*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(第三丁基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(192.2 mg, 收率: 80.0%)。

【0561】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 7.63 (s, 1H), 6.78-6.99 (d,  $J=84$  Hz, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.56-3.59 (t, 2H), 3.04-3.05 (d, 2H), 2.90-2.94 (t, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0562】 分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 280.35 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 281.22[M+H] $^+$ .

【0563】 實施例11：*E*-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(化合物A22)的合成

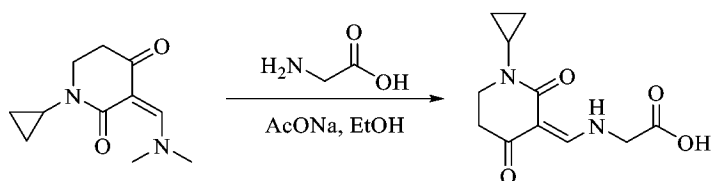


【0564】 步驟1：中間體1-環丙基-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮的合成



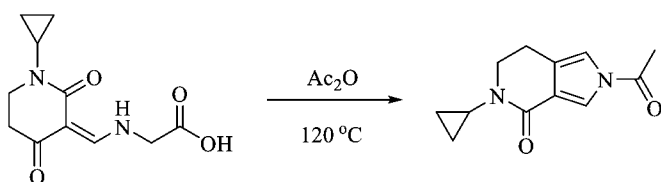
【0565】 將1-環丙基吡啶-2,4-二酮(2.50 g, 16.33 mmol, 1.0 eq)加入到1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(2.14 g, 17.95 mmol, 1.1 eq)中，室溫攪拌反應0.5 h，TLC顯示反應完全，減壓蒸除過量的1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺得粗品(按理論收率計算)，直接用於下一步反應中。

【0566】 步驟2：中間體((1-環丙基-2,4-二氧代吡啶-3-亞基)甲基)甘胺酸的合成



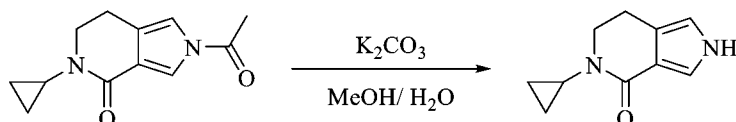
【0567】 將上步所得1-環丙基-3-((二甲基氨基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮粗品(3.40 g, 16.33 mmol, 1.0 eq)、甘胺酸(1.23 g, 16.33 mmol, 1.0 eq)和醋酸鈉(1.61 g, 19.59 mmol, 1.2 eq)加入到乙醇(50 mL)中，加熱至50°C攪拌反應至完全，濃縮得粗產品(按理論收率計算)，直接用於下一步反應。

【0568】 步驟3：中間體2-乙酰基-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成



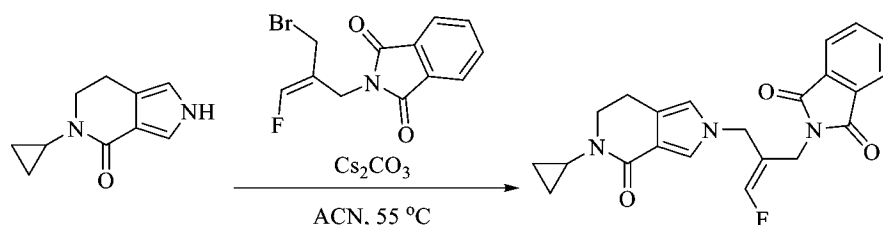
【0569】 將((1-環丙基-2,4-二氧代吡啶-3-亞基)甲基)甘胺酸(3.89 g, 16.33 mmol, 1.0 eq)加入到乙酸酐(40 mL)中，加熱至120°C攪拌反應5 h，LC-MS顯示反應完全，濃縮，倒入到飽和碳酸氫鈉水溶液中(100 mL)，乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌(40 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得粗品(按理論收率計算)，直接用於下一步反應。

【0570】 步驟4：中間體5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成



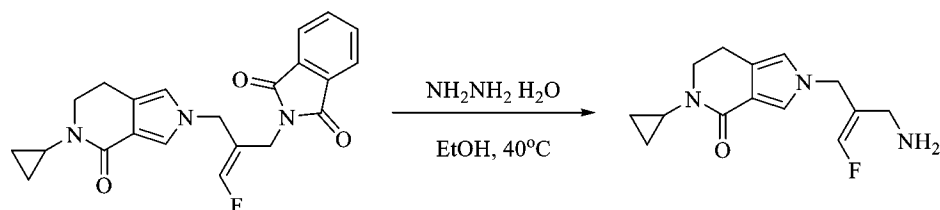
【0571】 將2-乙醯基-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(3.55 g, 16.33 mmol, 1.0 eq)和碳酸鉀(4.51g, 32.66 mmol, 2.0 eq)依次加入到甲醇(30 mL)和水(30 mL)的混合溶劑中，室溫攪拌反應3 h，TLC顯示反應完全，反應液濃縮，加入乙酸乙酯(100 mL)，依次用水(30 mL)和飽和食鹽水(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1~0:1, v/v)得產品(950 mg, 4步產率: 33.1%)。

【0572】 步驟5：中間體(*Z*)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮的合成



【0573】 將5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(900 mg, 5.11 mmol, 1.0 eq)、碳酸銻(2.50 g, 7.66 mmol, 1.5 eq)和(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.67 g, 5.62 mmol, 1.1 eq)加入到乙腈(30 mL)中，55°C攪拌反應16 h，TLC顯示有少量原料剩餘，反應液冷卻至室溫，過濾，濾餅用乙酸乙酯(15 mL)洗滌一次，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1~0:1, v/v)得產品(1.05 g, 2.67 mmol, 產率: 52.3%)。

【0574】 步驟6：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成



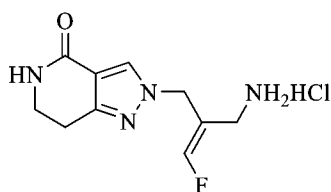
【0575】 將(Z)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(600 mg, 1.53 mmol, 1.0 eq)和85%水合肼(898 mg, 15.25 mmol, 10 eq)依次加入到乙醇(15 mL)中，40°C攪拌反應5 h，TLC顯示反應完全，冷卻至室溫，過濾，濾餅用少量乙醇洗滌，濾液濃縮，再加入無水乙醇(10 mL)，過濾，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析(二氯甲烷:甲醇, 5:1, v/v)純化得產品(105 mg, 產率: 26.2%)。

【0576】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.09 (brs, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.31-7.10 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.60-2.63 (m, 3H), 0.69-0.74 (m, 2H), 0.55-0.56 (m, 2H).

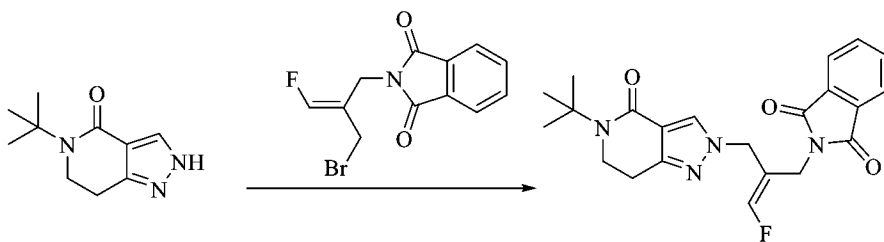
【0577】 分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$  分子量: 263.32 LC-MS( $m/z$ ) = 264.20

[M+H] $^+$ .

【0578】 實施例12: (E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮(化合物A23)鹽酸鹽的合成



【0579】 步驟1: 中間體(E)-2-(2-((5-(第三丁基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成

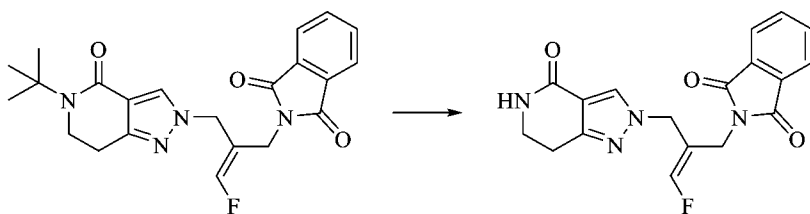


【0580】 將中間體5-(第三丁基)-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮(5.0 g, 25.87 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(20 mL)中，氮氣保護下，降溫至-10°C，加

第119頁，共 226 頁(發明說明書)

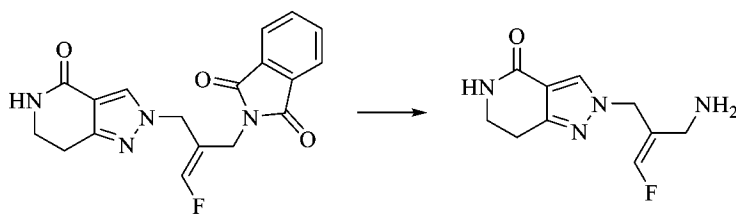
入氫化鈉(1.14 g, 28.46 mmol, 1.1 eq, 60%)，反應30 min，緩慢滴加(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(9.3 g, 31.04 mmol, 1.2 eq)的DMF(10 mL)溶液，反應2h，LC-MS檢測反應完全，加入飽和氯化銨水溶液(100 mL)，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，有機相用水(100 mL×3)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE: EA=1:1)得到產品(5.9 g, 收率: 59%)。

【0581】 步驟2：中間體(*E*)-2-(3-氟-2-((4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



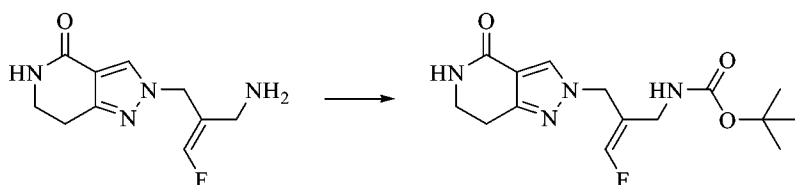
【0582】 將中間體(*E*)-2-(2-((5-(第三丁基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(6.3 g, 15.34 mmol, 1.0 eq)溶於濃鹽酸(30 mL)和乙醇(30 mL)，60°C反應12小時，LC-MS檢測反應完全。減壓濃縮，粗品用乙酸乙酯(50 mL)打漿，抽濾得產品(5.4 g, 收率: 99%)。

【0583】 步驟3：中間體(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



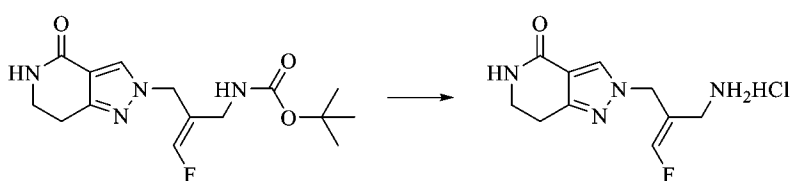
【0584】 將中間體(*E*)-2-(3-氟-2-((4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(5.4 g, 15.24 mmol, 1.0 eq)和水合肼(3.05 g, 60.96 mmol, 4.0 eq)溶於乙醇(100 mL)，80°C反應1.5h，LC-MS檢測反應完全，降至室溫，過濾，母液減壓濃縮得到產品(3.4 g, 收率: 100%)。

【0585】 步驟4：中間體(*E*)-(3-氟-2-((4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0586】 將中間體(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(3.4 g, 15.24 mmol, 1.0 eq)、二碳酸二第三丁酯(6.65 g, 30.48 mmol, 2.0 eq)、4-二甲胺基吡啶(171 mg, 1.52 mmol, 0.1 eq)和三乙胺(2.31 g, 22.86 mmol, 1.5 eq)溶於二氯甲烷(50 mL)，反應2.5 h，LC-MS檢測反應完全，加入飽和碳酸鈉水溶液(50 mL)，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，有機相乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(MeOH:DCM=1:60)得產品(2.57 g, 收率: 51%)。

【0587】 步驟5：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成



【0588】 將中間體(*E*)-(3-氟-2-((4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(2 mL)，加入氯化氫乙醇溶液(2 mL)，反應2.5 h，LC-MS檢測反應完全，減壓濃縮，粗品用乙酸乙酯(5 mL)打漿，抽濾，濾餅烘乾得產品(150 mg, 收率: 93%)。

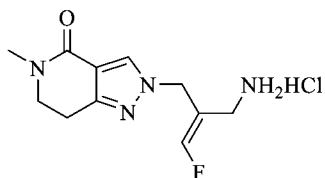
【0589】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 8.55 (s, 3H), 8.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (s, 0.5H), 7.17 (s, 0.5H), 4.97 (s, 2H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.31-3.33 (d, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H).



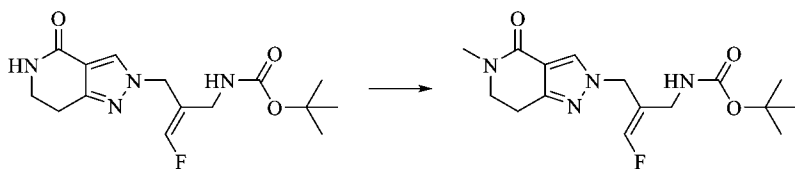
【0590】 分子式:  $C_{10}H_{13}FN_4O$  分子量: 224.24 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) =

225.16[M+H]<sup>+</sup>.

【0591】 實施例13 : (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-甲基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A24)鹽酸鹽的合成

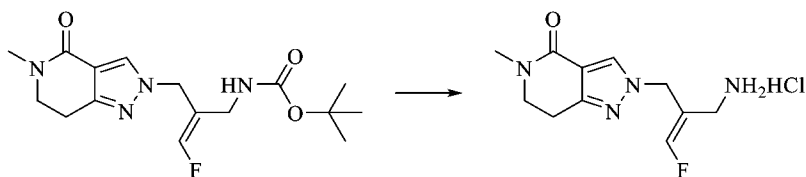


【0592】 步驟1 : 中間體(*E*)-(3-氟-2-((5-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0593】 將中間體(*E*)-(3-氟-2-((4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(5 mL)，加入氫化鈉(80 mg, 2.0 mmol, 1.3 eq, 60%)，室溫反應30 min，加入碘甲烷(263 mg, 1.85 mmol, 1.2 eq)，反應2h，LC-MS檢測反應完全，向反應瓶中加入水(5 mL)，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，有機相乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(MeOH:DCM=1:80)得產品(100 mg, 收率: 19%)。

【0594】 步驟2 : (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-甲基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

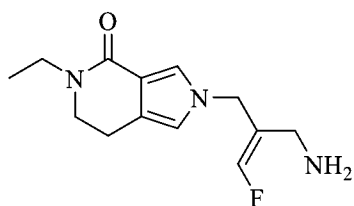


【0595】將中間體(*E*)-(3-氟-2-((5-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(1 mL)，加入氯化氫乙醇溶液(1 mL)，反應12 h，LC-MS檢測反應完全，減壓濃縮得產品(55 mg, 收率: 69%)。

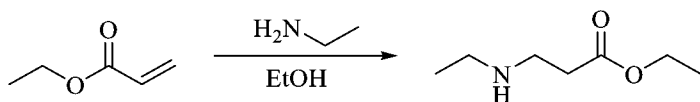
【0596】<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.41 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.37 (s, 0.5H), 7.16 (s, 0.5H), 4.91-4.92 (d, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.33-3.35 (d, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.83-2.85 (m, 2H).

【0597】分子式: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O 分子量:238.27 LC-MS(Pos, *m/z*) = 239.19[M+H]<sup>+</sup>.

【0598】實施例14：(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(化合物A25)的合成

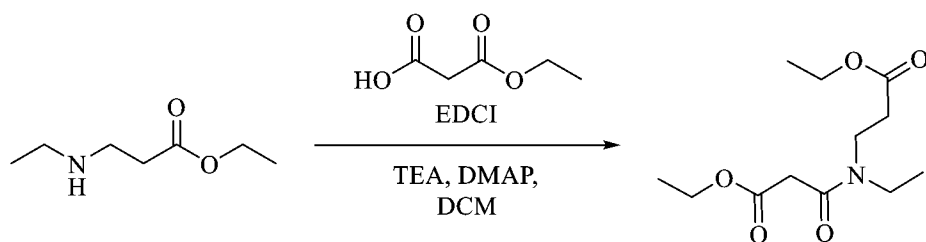


【0599】步驟1：中間體3-(乙基胺基)丙酸乙酯的合成



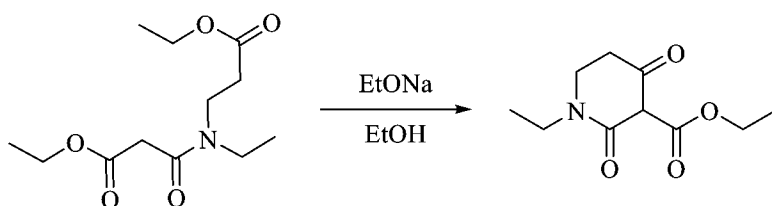
【0600】將65%乙胺水溶液(29.1 g, 419.51 mmol, 1.4 eq, 65%)溶於乙醇(100 mL)中，將丙烯酸乙酯(30.00 g, 299.65 mmol, 1.0 eq)的乙醇溶液(20 mL)逐滴加入到上述溶液中(1.5 h)，加畢，室溫攪拌反應1 h，反應液濃縮得產品(42.0 g, 產率: 96.5%)。

【0601】步驟2：中間體3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(乙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



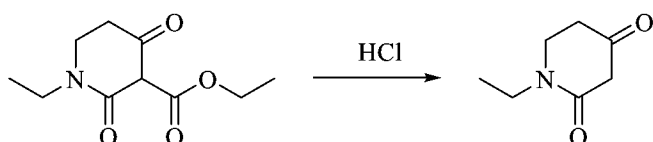
【0602】 將中間體3-(乙基胺基)丙酸乙酯(20.0 g, 137.74 mmol, 1.0 eq)、丙二酸單乙酯(18.20 g, 137.74 mmol, 1.0 eq)、三乙胺(32.06 g, 316.80 mmol, 2.3 eq)和DMAP (3.37 g, 27.55 mmol, 0.2 eq)依次加入到DCM(500 mL)中，再分批加入EDCI(31.69 g, 165.29 mmol, 1.2 eq)，室溫攪拌反應過夜，TLC顯示反應完全，將反應液倒入水(300 mL)中，用3 mol/L鹽酸調pH值至3-4，分液，有機相用水洗(150 mL×2)，飽和食鹽水(300 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得產品(29.0 g, 產率: 81.2%)。

【0603】 步驟3：中間體1-乙基-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯的合成



【0604】 將鈉(5.14 g, 223.68 mmol, 2.0 eq)加入到乙醇(150 mL)中，攪拌至反應完全，將3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(乙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(29.0 g, 118.84 mmol, 1.0 eq)加入到上述乙醇鈉的乙醇溶液中，加畢，室溫攪拌反應2h，TLC顯示反應完全，將反應液濃縮得粗品(按理論收率計算)，直接用於下一步反應。

【0605】 步驟4：中間體1-乙基吡啶-2,4-二酮的合成



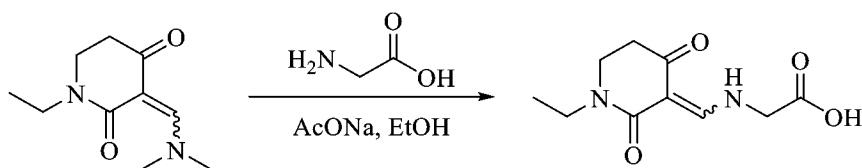
【0606】 將1-乙基-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯(23.85 g, 111.84 mmol, 1.0 eq)分批加入到2 mol/L鹽酸(300 mL)中，加熱至100°C反應3h，TLC顯示反應完全，冷卻至室溫，用DCM(150 mL×3)萃取，有機相依次用水(100 mL)和飽和食鹽水(100 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得產品(12.0 g, 兩步產率: 76.0%)。

【0607】 步驟5：中間體1-乙基-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮的合成



【0608】 將中間體1-乙基吡啶-2,4-二酮(6.00 g, 42.50 mmol, 1.0 eq)加入到1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(5.32 g, 44.63 mmol, 1.05 eq)中，室溫攪拌至反應0.5 h，TLC顯示反應完全，將反應液濃縮得粗品(按理論收率計算)，直接用於下一步反應中。

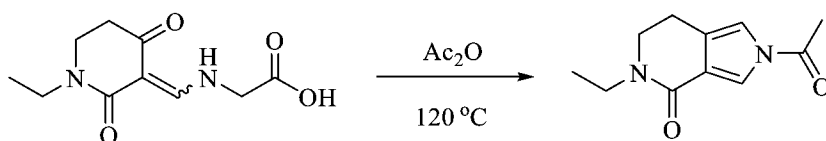
【0609】 步驟6：中間體((1-乙基-2,4-二氧代吡啶-3-亞基)甲基)甘胺酸的合成



【0610】 將中間體1-乙基-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮(8.85 g, 42.49 mmol, 1.0 eq)、甘胺酸(3.19 g, 42.49 mmol, 1.0 eq)和醋酸鈉(4.18 g, 50.99 mmol, 1.2 eq)加入到乙醇(100 mL)中，50°C加熱攪拌至反應完全，濃縮得粗產品(按理論收率計算)，直接用於下一步反應。

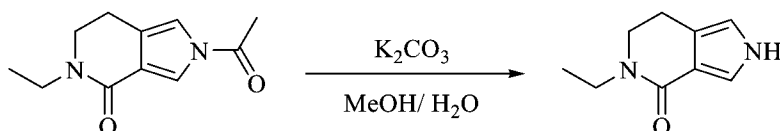
【0611】 步驟7：中間體2-乙醯基-5-乙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]

吡啶-4-酮的合成



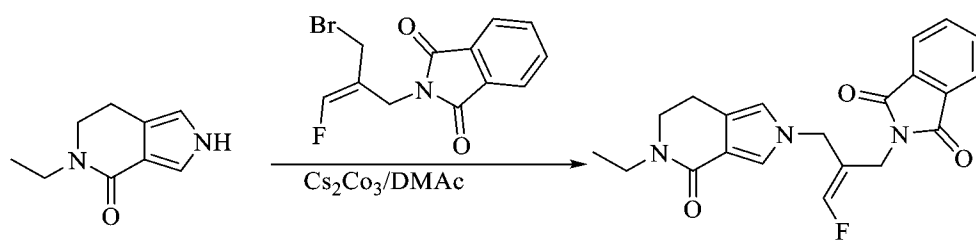
【0612】 將中間體((1-乙基-2,4-二氧代吡啶-3-亞基)甲基)甘胺酸(10.12 g, 42.49 mmol, 1.0 eq)加入到乙酸酐(80 mL)中，加熱至120°C攪拌反應5 h，LC-MS顯示反應完全，濃縮，將殘餘物倒入到飽和碳酸氫鈉水溶液中(200 mL)，乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌(100mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得粗品(按理論收率計算)，直接用於下一步反應。

【0613】 步驟8：中間體5-乙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成



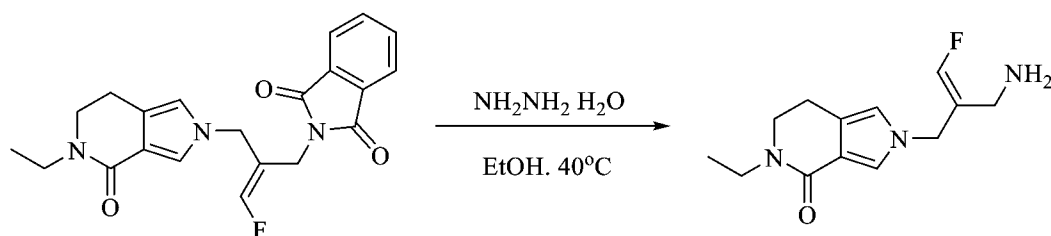
【0614】 將中間體2-乙醯基-5-乙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(8.76 g, 42.49 mmol, 1.0 eq)和碳酸鉀(11.74 g, 84.98 mmol, 2.0 eq)依次加入到甲醇(50 mL)和水(50 mL)的混合溶劑中，室溫攪拌反應3 h，TLC顯示反應完全，反應液濃縮，加入乙酸乙酯(200 mL)，依次用水(50 mL)和飽和食鹽水洗(50 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯: 石油醚, 1:1至1:0, v/v)得產品(2.2 g, 4步產率: 31.53%)。

【0615】 步驟9：中間體(*Z*)-2-(2-((5-乙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0616】將5-乙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(1.5 g, 9.13 mmol, 1.0 eq)、碳酸銨(4.46 g, 13.70 mmol, 1.5 eq)和(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.00 g, 10.05 mmol, 1.1 eq)加入到DMA(20 mL)中，55°C攪拌反應16 h，TLC顯示有少量原料剩餘，反應液冷卻至室溫，過濾，濾餅用乙酸乙酯(40 mL)淋洗，有機相依次用水(20 mL×2)和飽和食鹽水(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯)純化得產品(1.45 g, 產率: 41.6%)。

【0617】步驟10：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成

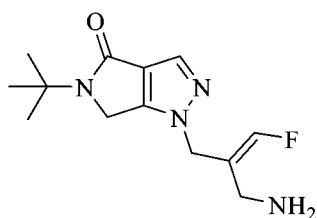


【0618】將(*Z*)-2-(2-((5-乙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.45 g, 3.80 mmol, 1.0 eq)和85%的水合肼(1.12 g, 19.01 mmol, 5 eq)依次加入到乙醇(20 mL)中，40°C攪拌反應15 h，TLC顯示反應完全，冷卻至室溫，過濾，濾餅用少量乙醇淋洗，濾液濃縮，再加入無水乙醇(10 mL)，過濾，濾液濃縮得粗品(750 mg)，取其中375 mg經製備薄層層析(二氯甲烷: 甲醇, 5:1, v/v)純化得產品(85 mg, 產率17.8%)。

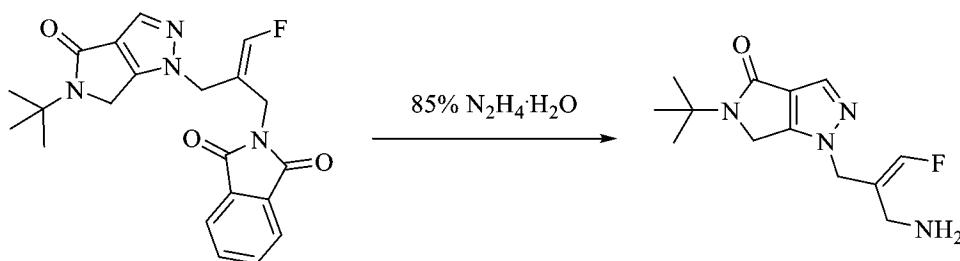
【0619】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 7.22 (s, 1H), 6.96-7.17 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.13 (d, 2H), 2.65-2.68 (t, 2H), 1.02-1.06 (t, 3H).

【0620】 分子式:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$  分子量: 251.31 LC-MS( $m/z$ ) = 252.28  
[M+H] $^+$ .

【0621】 實施例15：化合物 (*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(第三丁基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4(1*H*)-酮(化合物A26)的合成



【0622】 步驟1：化合物 (*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(第三丁基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4(1*H*)-酮的合成

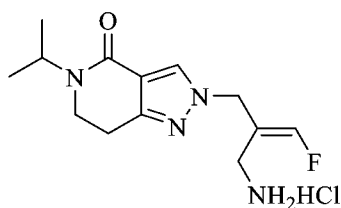


【0623】 將實施例7中製備的(*E*)-2-(2-((5-(第三丁基)-4-氧代-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1(4*H*)-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮(100 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq)和85%水合肼(59 mg, 1.01 mmol, 4.0 eq)依次加入到乙醇(5.0 mL)中，40°C攪拌反應5 h，TLC顯示反應完全，冷卻至室溫，過濾，濾餅用少量乙醇淋洗，濾液濃縮，再加入無水乙醇(3.0 mL)，過濾，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析(二氯甲烷:甲醇, 5:1, v/v)純化得產品(35 mg, 產率: 52.1%)。

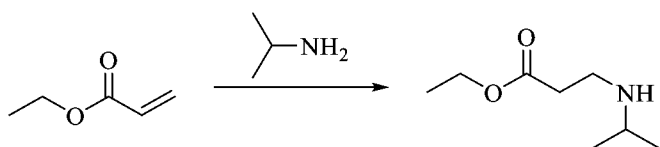
【0624】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 7.58 (s, 1H), 7.02-7.23 (d, 1H), 4.85 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.26 (d, 2H), 1.43 (m, 9H).

【0625】 分子式:  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 266.32 LC-MS( $m/z$ ) = 267.22  
[M+H $^+$ ].

【0626】 實施例16: (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-異丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A27)鹽酸鹽的合成

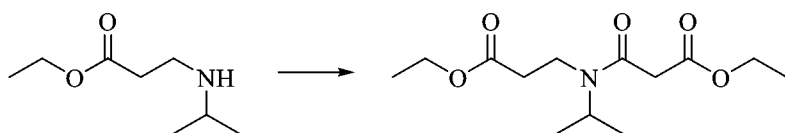


【0627】 步驟1: 3-(異丙基胺基)丙酸乙酯的合成



【0628】 將原料異丙胺(7.09 g, 0.12 mol, 1.2eq)溶於乙醇(20 mL)中, 在冰浴下緩慢滴加丙烯酸乙酯(10 g, 0.1 mol, 1.0eq), 反應12h, TLC檢測無原料剩餘, 減壓濃縮得到產品(15 g, 收率: 94%)。

【0629】 步驟2: 3-(異丙基(3-乙氧基-3-氧代丙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成

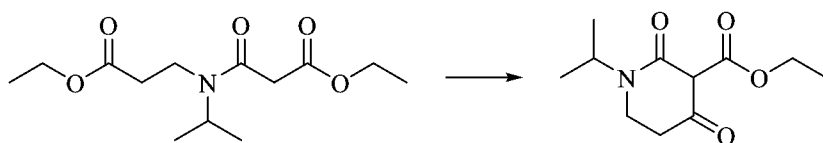


【0630】 將中間體3-(異丙基胺基)丙酸乙酯(15 g, 94.2 mmol, 1.0 eq)、丙二酸單乙酯(12.44 g, 94.2 mmol, 1.0 eq)、4-二甲胺基吡啶(2.3 g, 18.84 mmol, 0.2 eq)和三乙胺(21.9 g, 220 mmol, 2.3 eq)溶於二氯甲烷(150 mL), 攪拌10分鐘, 冰



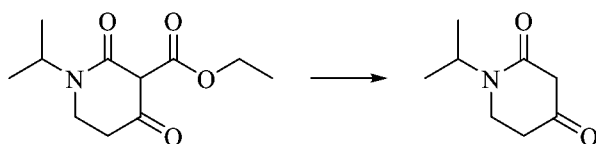
浴下分批加入1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(21.66 g, 113 mmol, 1.2 eq)，加畢自然升至室溫，反應2小時。TLC檢測反應完全，加入水和濃鹽酸(4:1, 150 mL)，攪拌10分鐘，分液，水相用二氯甲烷(100 mL×2)萃取，有機相合併，依次用飽和碳酸鈉水溶液(150 mL)和水(150 mL×2)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得產品(17.25 g, 收率: 67%)。

**【0631】 步驟3：1-異丙基-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯的合成**



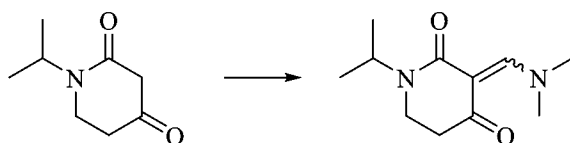
**【0632】** 將中間體3-(異丙基(3-乙氧基-3-氧代丙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(17.25 g, 63.11 mmol, 1.0 eq)和乙醇鈉(8.59 g, 126 mmol, 2.0 eq)溶於乙醇(100 mL)，80°C反應1h，TLC檢測反應完全，減壓濃縮得到產品(14.34 g, 收率: 100%)。

**【0633】 步驟4：1-異丙基吡啶-2,4-二酮的合成**



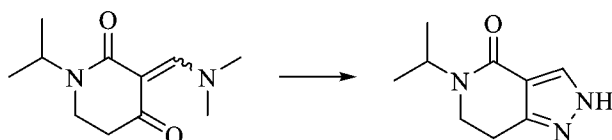
**【0634】** 將中間體1-異丙基-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯(14.23 g, 63.11 mmol, 1.0 eq)溶於水(80 mL)和濃鹽酸(20 mL)，110°C反應1h，LC-MS檢測反應完全，冷卻至室溫，反應液用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，有機相乾燥，濃縮得產品(7.14 g, 收率: 72%)。

**【0635】 步驟5：1-異丙基-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮的合成**



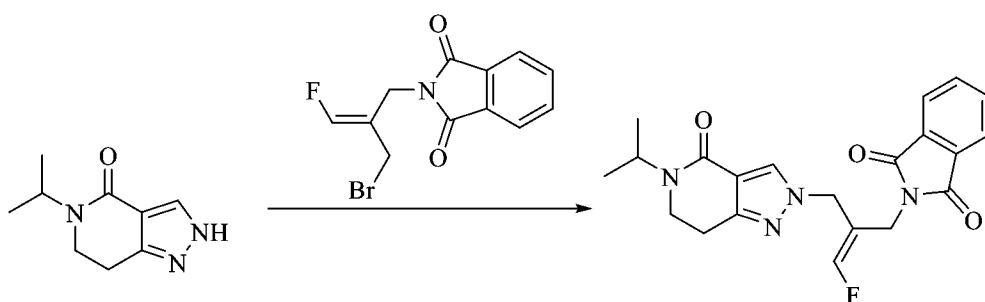
【0636】 將中間體1-異丙基吡啶-2,4-二酮(7.14 g, 46 mmol, 1.0 eq)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(6.03 g, 50.6 mmol, 1.1 eq)，反應0.5小時，LC-MS檢測反應完全，減壓濃縮得產品(9.67 g, 收率: 100%)。

【0637】 步驟6：5-異丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0638】 將中間體1-異丙基-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮(9.67 g, 46 mmol, 1.0eq)和水合肼(2.506 g, 50.06 mmol, 1.1 eq)溶於甲醇(50 mL)，60°C反應30分鐘，LC-MS檢測反應完全，冷卻至室溫，減壓濃縮，粗品用乙酸乙酯(80 mL)重結晶，抽濾，濾餅烘乾得產品(4.5 g, 收率: 54%)。

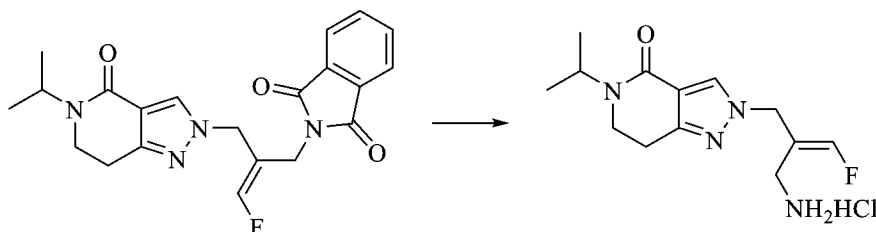
【0639】 步驟7：(*E*)-2-(2-((5-異丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0640】 將中間體5-異丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(300 mg, 1.67 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(1.5 mL)中，加入NaH(87 mg, 2.21 mmol, 1.3 eq)，攪拌30分鐘，滴加(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(599 mg, 2.0 mmol, 1.2 eq)的DMF(1.5 mL)溶液，反應30分鐘，LC-MS監測反應完全，加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，有機相用水(20 mL×2)洗，無

水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=1:2)得產品(200 mg, 收率: 30%)。

【0641】 步驟8：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-異丙基-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

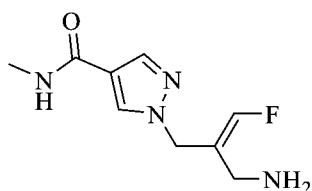


【0642】 將中間體(E)-2-(2-((5-異丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(200 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq)溶於EtOH(2 mL)中，加入水合肼(88 mg, 1.75 mmol, 3.5 eq)，80°C反應30分鐘。TLC監測反應完全，抽濾，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得到油狀液體，加入甲醇(2 mL)，再加入氯化氫乙醇溶液(0.15 mL)，攪拌5分鐘，減壓濃縮得產品(60 mg, 收率: 39%)。

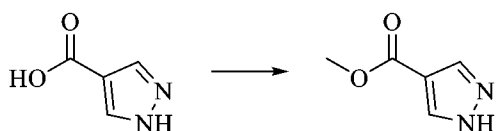
【0643】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.24 (s, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 0.5H), 7.16 (s, 0.5H), 4.86-4.87 (d, 2H), 4.73-4.80 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.77-2.79 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

【0644】 分子式:  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}$  分子量: 302.78 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 267.28[M+H] $^+$ 。

【0645】 實施例17：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(化合物B1)的合成

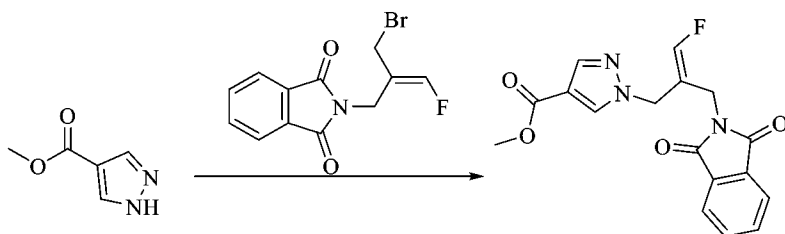


**【0646】** 步驟1：1*H*-吡唑-4-羧酸甲酯的合成



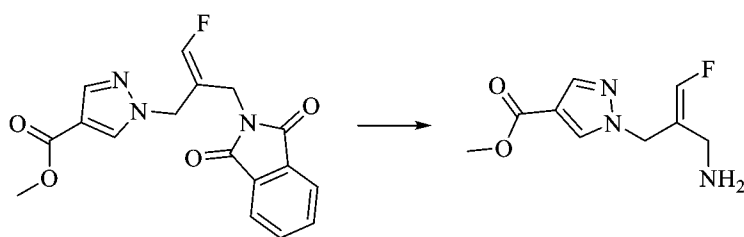
**【0647】** 將1*H*-吡唑-4-羧酸(10.0 g, 0.0892 mol, 1.0 eq)溶於甲醇(36.0 mL)中，0°C下滴入硫酸(10.0 mL)，升溫至75°C過夜，LC-MS顯示反應完全。將反應液倒入冷水中(50.0 mL)，滴加飽和碳酸鈉水溶液調pH值至8~9，乙酸乙酯(20.0 mL×4)萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得產品(10.37 g, 收率: 92.2%)。

**【0648】** 步驟2：(*E*)-1-(2-((1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟基)-1*H*-吡唑-4-羧酸甲酯的合成



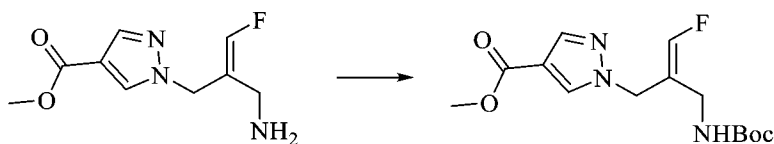
**【0649】** 將1*H*-吡唑-4-羧酸甲酯(2.0 g, 15.86 mmol, 1.0 eq)、(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(5.2 g, 17.44 mmol, 1.1 eq)和碳酸鉀(3.29 g, 23.79 mmol, 1.5 eq)溶於乙腈(20.0 mL)中，室溫過夜，TLC顯示反應完全，向反應液中加入水(30.0 mL)，乙酸乙酯(20.0 mL×2)萃取，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得產品(6.0 g粗品)。

【0650】 步驟3：*(E)*-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸甲酯的合成



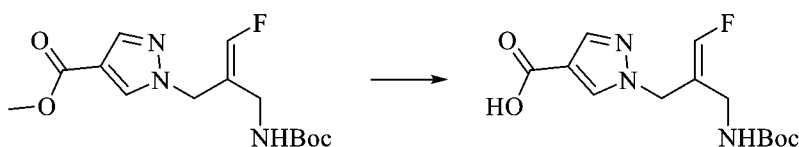
【0651】 將*(E)*-1-(2-((1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)甲基)-3-氟基)-1*H*-吡唑-4-羧酸甲酯(6.0 g粗品)溶於乙醇(60.0 mL)中，加入水合肼(10.27 g, 174.44 mmol, 85%)，室溫反應過夜，LC-MS顯示反應完全。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，加入甲苯，減壓濃縮得產品(5.0 g粗品)。

【0652】 步驟4：*(E)*-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸甲酯的合成



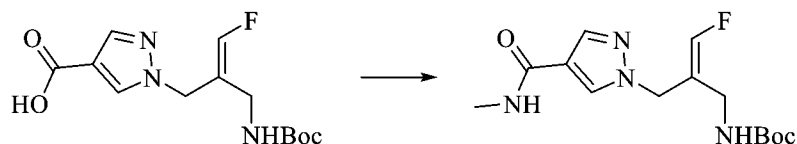
【0653】 將*(E)*-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸甲酯(5.0 g粗品)和碳酸鈉(1.85 g, 17.44 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(20.0 mL)和水(10.0 mL)中，40°C反應2.5h，TLC顯示原料反應完全。將反應液減壓濃縮，加乙酸乙酯(40.0 mL×2)萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得產品(3.2 g, 三步收率: 64.4%)。

【0654】 步驟5：*(E)*-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸的合成



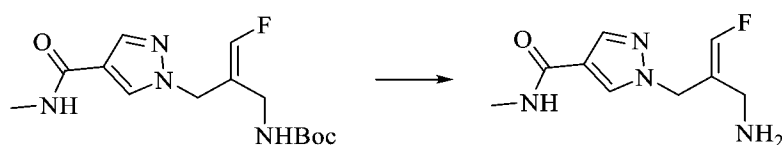
【0655】 將(*E*)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡啶-4-羧酸甲酯(1.98 g, 6.32 mmol, 1.0 eq)、NaOH(1.517g, 37.915mmol)溶於甲醇(9.0 mL)和水(9.0 mL)中, 60°C反應4h, TLC顯示原料反應完全。反應液減壓濃縮, 加水(20.0 mL), 用檸檬酸調節pH值至5~6, 二氯甲烷(20.0 mL×4)萃取, 有機相無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 粗品加入少量乙酸乙酯(2.5 mL)打漿, 抽濾, 濾餅為產品(690.0 mg, 收率: 36.5%)。

【0656】 步驟6: (*E*)-(3-氟-2-((4-(甲基胺基甲醯基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0657】 將(*E*)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡啶-4-羧酸(150.0 mg, 0.501 mmol, 1.0 eq)和DIPEA(272.0 mg, 2.11 mmol, 4.2 eq)溶於DMF(2.0 mL)中, 氮氣保護, 0°C下加入HATU(286.0 mg, 0.752 mmol, 1.5 eq), 0°C攪拌0.5h, 加入甲胺鹽酸鹽(41.0 mg, 0.601 mmol, 1.2 eq), 緩慢升至室溫過夜, TLC顯示反應完全。向反應液中加入乙酸乙酯(40.0 mL), 依次用飽和碳酸鈉水溶液(4.0 mL)、飽和氯化銨水溶液(4.0 mL)洗和飽和氯化鈉水溶液(4.0 mL)洗, 有機相無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=150:1~30:1)純化得產品(133.0 mg, 收率: 85%)。

【0658】 步驟7: (*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-*N*-甲基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺的合成



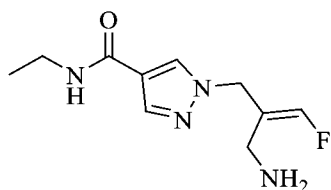
第135頁, 共 226 頁(發明說明書)

【0659】將(E)-3-氟-2-((4-(甲基胺基甲醯基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(133.0 mg, 0.426 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(1.0 mL)，滴入氯化氫乙醇溶液(1.0 mL)，室溫反應2h，TLC顯示反應完全。反應液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=8:1)純化得產品(80.0 mg, 收率: 88.9%)。

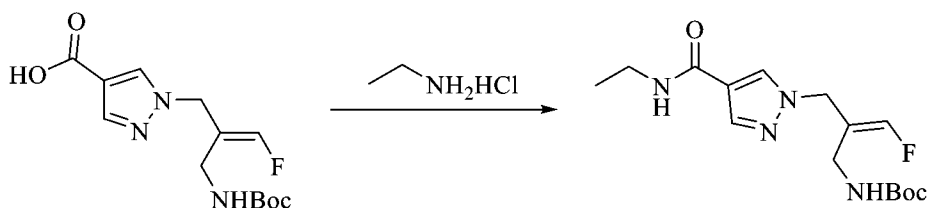
【0660】<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.16 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.03-6.82 (d, 1H), 4.76-4.75 (d, 2H), 3.06-3.05 (d, 2H), 2.71-2.69 (d, 3H), 1.71(s, 2H).

【0661】分子式：C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O 分子量：212.23 LC-MS(Pos, *m/z*) = 213.19[M+H]<sup>+</sup>

【0662】實施例18：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-*N*-乙基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(化合物B2)的合成



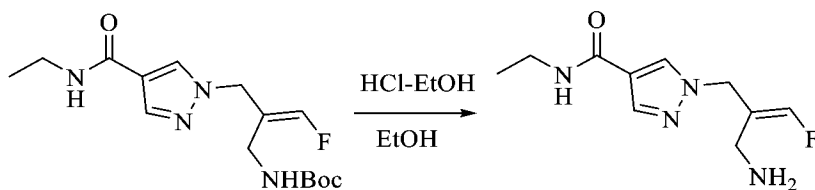
【0663】步驟1：(E)-2-((4-(乙基胺基甲醯基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0664】將(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(500.0 mg, 1.67 mmol, 1.0 eq.)加入DMF(4.0 mL)，冰浴下加入DIPEA(1.29 g, 10.02 mmol, 6.0 eq.)和HATU(952.5 mg, 2.50 mmol, 1.5 eq.)，攪拌2小時，再加乙胺鹽酸鹽(340.4 mg, 4.17 mmol, 2.5 eq.)，逐漸升至室溫攪拌12

小時，TLC監測反應完全，加入EA(70 mL)和碳酸鈉水溶液(40 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=20:1)純化得到產品(426.0 mg, 收率: 78.1%)。

【0665】 步驟2：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-乙基-1H-吡唑-4-甲醯胺的合成



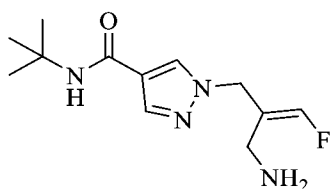
【0666】 將(E)-2-((4-(乙基胺基甲醯基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(426.0 mg, 1.30 mmol, 1.0 eq.)加入EtOH(4 mL)，冰浴下滴加氯化氫乙醇溶液(4 mL)，逐漸升至室溫攪拌3小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，用飽和碳酸鈉水溶液將pH值調節至7~8，加入DCM(50 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到產品(157.0 mg, 收率: 53.4%)。

【0667】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.16 (s, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.03 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.5H), 4.75 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 2H), 3.04-3.05 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.06-1.10 (m, 3H).

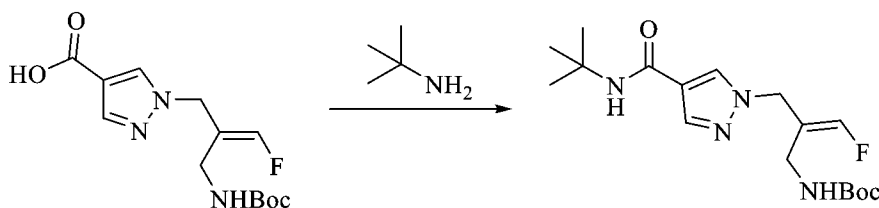
【0668】 分子式: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 226.26 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 227.21[M+H] $^+$ .

【0669】 實施例19：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-(第三丁基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物B3)的合成



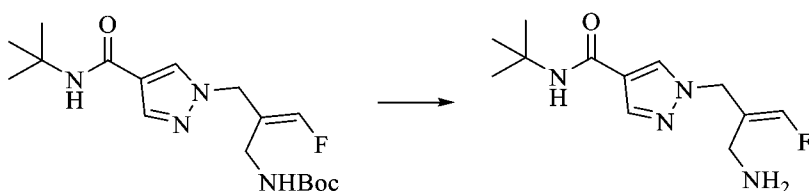


【0670】 步驟1：*(E)*-2-((4-(第三丁基胺基甲醯基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0671】 將*(E)*-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(440.0 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq.)加入DMF(4.5 mL)，冰浴下加入DIPEA(285.0 mg, 2.20 mmol, 1.5 eq.)和HATU(1.67 g, 4.41 mmol, 3.0 eq.)，冰浴攪拌2小時，加第三丁胺(150.5 mg, 2.05 mmol, 1.4 eq.)，逐漸升至室溫攪拌12小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入EA(100 mL)和碳酸鈉水溶液(60 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=20:1)純化得到產品(400.0 mg, 收率: 76.7%)。

【0672】 步驟2：*(E)*-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-*N*-(第三丁基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺的合成



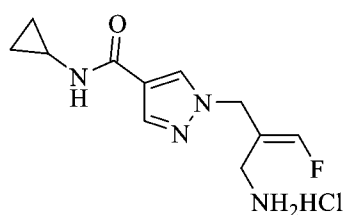
【0673】 將*(E)*-2-((4-(第三丁基胺基甲醯基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(300.0 mg, 0.84 mmol, 1.0 eq.)加入EtOH(4 mL)中，冰浴下滴加氯化氫乙醇溶液(4 mL)，逐漸升至室溫攪拌3小時，TLC監測反應完

全，減壓濃縮，用飽和碳酸鈉水溶液調節pH值至7~8，加入DCM(30 mL)，分液，水相再用正丁醇(10 mL)萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得產品(92.0 mg, 收率: 43%)。

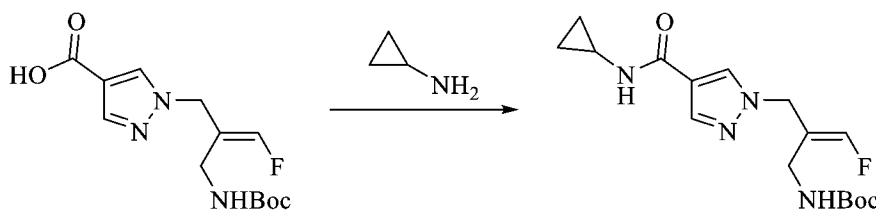
【0674】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.5H), 4.73-4.74 (d, 2H), 3.05 (d, 2H), 1.53-1.70 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

【0675】 分子式: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 254.31 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 255.24[M+H] $^+$ .

【0676】 實施例20：*(E)*-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-*N*-環丙基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(化合物B4)鹽酸鹽的合成



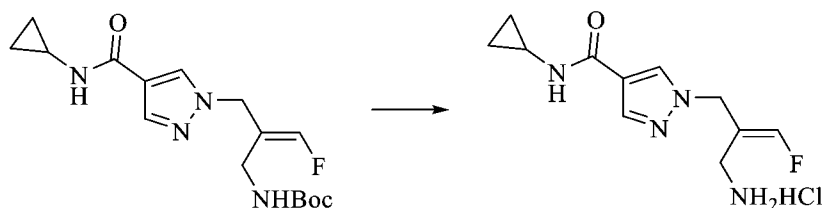
【0677】 步驟1：*(E)*-2-(((4-(環丙基胺基甲醯基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0678】 將*(E)*-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-4-羧酸(133.0 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.)加入DMF(3.0 mL)，冰浴下加入DIPEA(170.4 mg, 1.32 mmol, 3.0 eq.)和HATU(253.4 mg, 0.667 mmol, 1.5 eq.)，攪拌2小時，再加環丙胺(32.6 mg, 0.57 mmol, 1.3 eq.)，逐漸升至室溫攪拌12小

時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入EA(50 mL)、飽和氯化銨水溶液(30 mL)和飽和氯化鈉水溶液(30 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化得到產品(97.6 mg, 收率: 65.5%)。

【0679】 步驟2：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-環丙基-1H-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽的合成

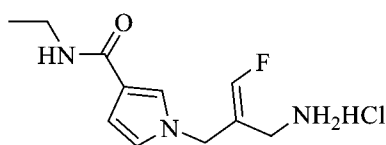


【0680】 將(E)-2-((4-(環丙基胺基甲醯基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(97.6 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.)加入EtOH(3 mL)中，冰浴下滴加氯化氫乙醇溶液(3 mL)，逐漸升至室溫攪拌2小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮得產物(35.7 mg, 收率: 46.3%)。

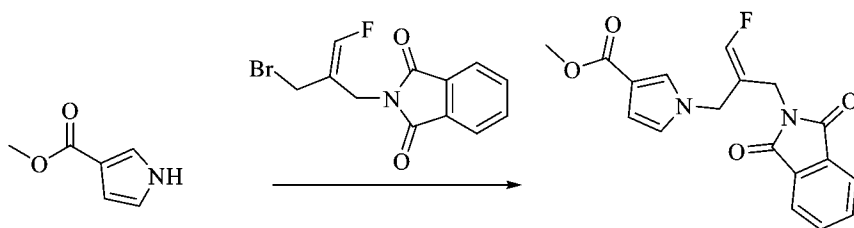
【0681】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.27 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.13-8.14 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.35 (s, 0.5H), 7.15 (s, 0.5H), 4.89-4.90 (d, 2H), 2.71-2.75 (m, 1H), 0.64-0.67 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H).

【0682】 分子式: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 238.27 LC-MS(Pos, $m/z$ ) = 239.21[M+H] $^+$ .

【0683】 實施例21：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-乙基-1H-吡咯-3-甲醯胺(化合物B11)鹽酸鹽的合成

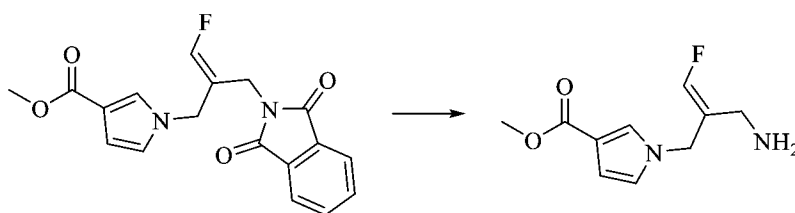


【0684】 步驟1：(Z)-1-(2-((1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯的合成



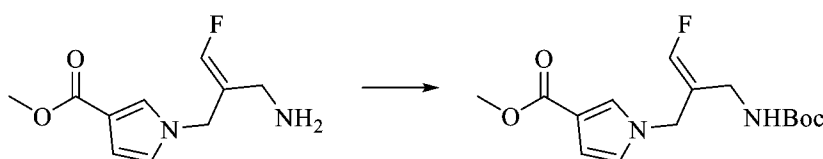
【0685】 將1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(1.77 g, 14.19 mmol, 1.0 eq.)、(*E*)-2-(2-溴甲基-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(5.50 g, 18.45 mmol, 1.3 eq)和碳酸鉀(5.88 g, 42.57 mmol, 3.0 eq)加入DMF(100 mL)中，室溫攪拌反應2 h。TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入乙酸乙酯(100 mL)，水(50 mL×4)洗，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮得產品(5.89 g粗品)。

【0686】 步驟2：(*E*)-1-(2-胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯的合成



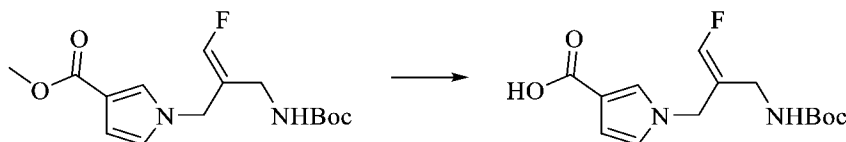
【0687】 將(*Z*)-1-(2-((1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(5.89 g粗品)和水合肼(85%, 10.16 g, 172.6 mmol, 10.0 eq)加入乙醇(60 mL)中，室溫攪拌反應過夜。TLC監測反應完全，加入乙酸乙酯(60 mL)，用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30 mL×4)洗，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮得產品(1.96 g粗品)。

【0688】 步驟3：(*E*)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯的合成



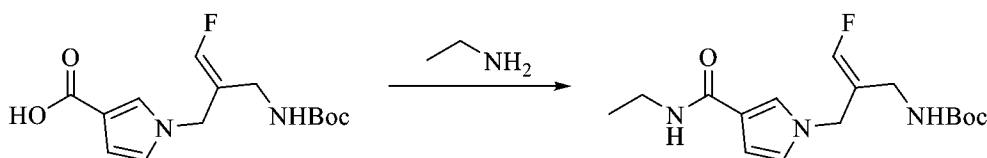
【0689】 將(*E*)-1-(2-(胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(1.96 g 粗品)和三乙胺(1.40 g, 13.85 mmol, 1.5 eq)加入四氫呋喃(20 mL)中，滴加(Boc)<sub>2</sub>O(2.22 g, 10.16 mmol, 1.1 eq)，室溫攪拌反應2 h。TLC監測反應完全，加入乙酸乙酯(80 mL)，加入飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(40 mL×2)洗滌，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化得產品(2.87 g, 三步收率: 65.0%)。

【0690】 步驟4: (*E*)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲酸的合成



【0691】 將(*E*)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(2.87 g, 9.19 mmol, 1.0 eq.)溶解於甲醇(15 mL)中，加入NaOH (2.21 g, 55.13 mmol, 6.0 eq)水溶液(15 mL)，60°C下攪拌反應4 h。TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入5%檸檬酸水溶液調節pH值至4，用DCM(50 mL)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得產品(2.00 g, 收率: 73.0%)。

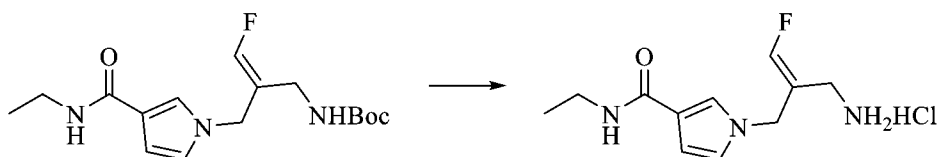
【0692】 步驟5: (*E*)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-*N*-乙基-1*H*-吡咯-3-甲醯胺的合成



【0693】 將(*E*)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲酸(200.0 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq.)加入DMF(2 mL)，冰浴下加入DIPEA(519.8 mg, 4.02 mmol, 6.0 eq.)和HATU(382.4 mg, 1.01 mmol, 1.5 eq.)，攪拌1小時，加入乙

胺鹽酸鹽(164.0 mg, 2.01 mmol, 3.0 eq.)，緩慢升至室溫攪拌過夜。TLC監測反應完全，減壓濃縮，用EA(60 mL)溶解，依次用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL×4)洗，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=40:1)純化得到產品(133.0 mg, 收率: 61.0%)。

【0694】 步驟6：(E)-1-(2-胺甲基-3-氟烯丙基)-N-乙基-1H-吡咯-3-甲醯胺鹽酸鹽的合成

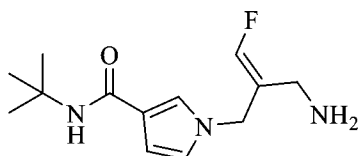


【0695】 將(E)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-N-乙基-1H-吡咯-3-甲醯胺(133.0 mg, 0.41 mmol)加入EtOH(5.0 mL)，冰浴下滴加氯化氫乙醇溶液(5.0 mL)，逐漸升至室溫攪拌3小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，粗品用甲基第三丁醚打漿2 h，過濾得到產品(93.0 mg, 收率: 86.9%)。

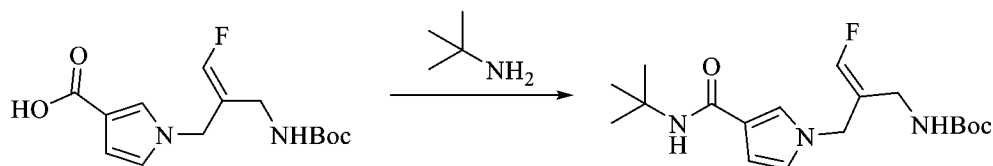
【0696】 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.55 (s, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.37-7.36 (t, 1H), 7.32 (s, 0.5H), 7.11 (s, 0.5H), 6.88-6.87 (t, 1H), 6.49-6.47 (q, 1H), 4.74-4.73 (d, 2H), 3.24-3.16 (m, 4H), 1.06 (t, 3H).

【0697】 分子式:C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>FO 分子量: 261.73 LC-MS(Pos, *m/z*) = 226.18[M+H]<sup>+</sup>.

【0698】 實施例22：(E)-1-(2-胺甲基-3-氟烯丙基)-N-第三丁基-1H-吡咯-3-甲醯胺(化合物B12)的合成

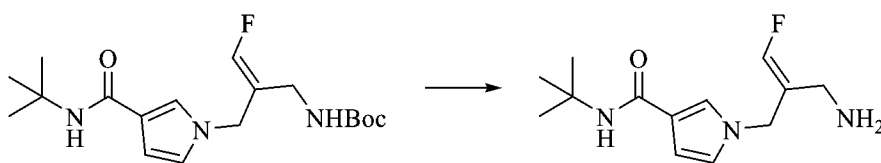


【0699】 步驟1：(E)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-N-第三丁基-1H-吡咯-3-甲醯胺的合成



【0700】 將(E)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-1H-吡咯-3-甲酸(200.0 mg, 0.67 mmol, 1.05 eq.)加入DMF(2 mL)，冰浴下加入DIPEA(248.3 mg, 1.92 mmol, 3.0 eq.)和HATU(365.2 mg, 0.96 mmol, 1.5 eq.)，冰浴攪拌1小時，加入第三丁胺(51.5 mg, 0.70 mmol, 1.1 eq.)，緩慢升至室溫攪拌過夜。TLC監測反應完全，減壓濃縮，用EA(60 mL)溶解，依次用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50 mL)和飽和食鹽水(50×4mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到產品(165.0 mg, 收率: 69.6%)。

【0701】 步驟2：(E)-1-(2-胺甲基-3-氟烯丙基)-N-第三丁基-1H-吡咯-3-甲醯胺的合成

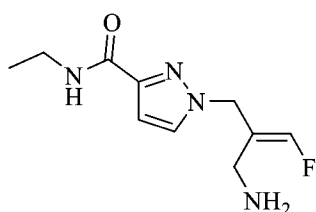


【0702】 將(E)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-N-第三丁基-1H-吡咯-3-甲醯胺(165.0 mg, 0.47 mmol)，加入EtOH(5.0 mL)冰浴下滴加鹽酸乙醇溶液(5.0 mL)，逐漸升至室溫攪拌3小時，TLC監測反應完全後，減壓濃縮，加入DCM(40 mL)和15% NaOH水溶液(40 mL)分液，有機相無水硫酸鈉乾燥後過濾，濾液減壓濃縮，經薄層製備層析(DCM:MeOH=10:1)分離純化得到(E)-1-(2-胺甲基-3-氟烯丙基)-N-第三丁基-1H-吡咯-3-甲醯胺(77.0 mg, 收率: 65.1%)。

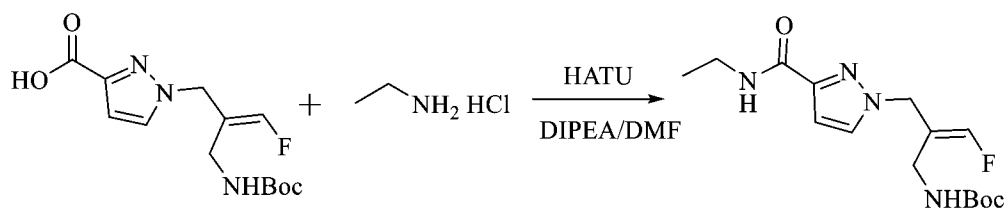
【0703】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 7.31 (s, 1H), 7.01 (s, 0.5H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (s, 0.5H), 6.72-6.71 (t, 1H), 6.44-6.43 (d, 1H), 4.50-4.49 (d, 2H), 3.03-3.02 (d, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.33 (s, 9H).

【0704】 分子式: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}$  分子量: 253.32 LC-MS(Pos,  $m/z$ )  
= 254.24[M+H] $^+$ .

【0705】 實施例23: (*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-*N*-乙基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物B20)的合成



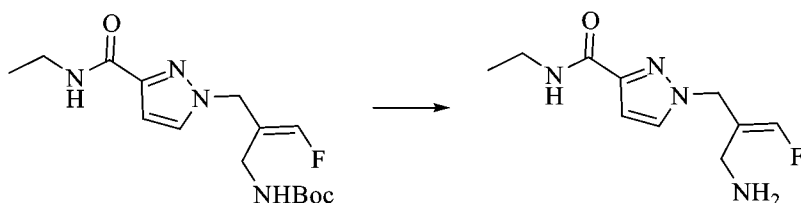
【0706】 步驟1: (*E*)-(2-(((3-(乙基胺基甲醯基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0707】 將(*E*)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡啶-3-羧酸(233.5 mg, 0.78 mmol, 1.0 eq.)加入DMF(3 mL), 冰浴下加入DIPEA(604.5 mg, 4.68 mmol, 6.0 eq.)和HATU(444.8 mg, 1.17 mmol, 1.5 eq.), 攪拌2小時, 再加入乙胺鹽酸鹽(159.0 mg, 1.95 mmol, 2.5 eq.), 逐漸升至室溫攪拌3小時, TLC監測反應完全, 加入EA(40 mL)和飽和碳酸鈉水溶液(50 mL), 分液, 有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=20:1)純化得到產品(153.0 mg, 收率: 60.2%)。



【0708】 步驟2：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-乙基-1H-吡唑-3-甲醯胺的合成

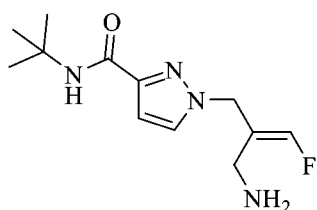


【0709】 將(E)-2-((3-(乙基胺基甲醯基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(153.0 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.)加入EtOH(3.0 mL)，冰浴下滴加氯化氫乙醇溶液(3.0 mL)，逐漸升至室溫攪拌3小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入DCM(25 mL)和飽和碳酸鈉水溶液(25 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得產品(30.1 mg, 收率: 28.6 %)。

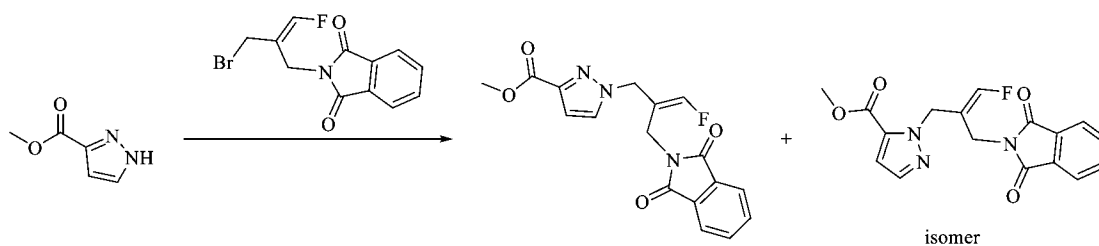
【0710】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.01-8.03 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.00 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 6.61-6.62 (m, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.06-3.07 (m, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.06-1.10 (m, 3H).

【0711】 分子式: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 226.26 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 227.21[M+H] $^+$ .

【0712】 實施例24：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-(第三丁基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(化合物B21)的合成

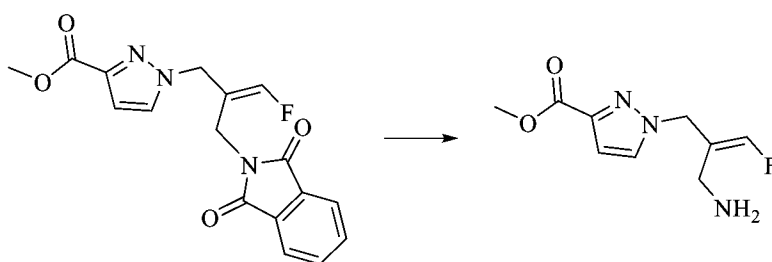


【0713】 步驟1：(E)-1-(2-((1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯的合成



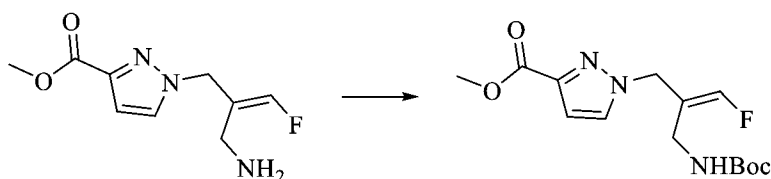
【0714】 將(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.0 g, 10.0 mmol, 1.0 eq.)、碳酸鉀(2.0 g, 15.0 mmol, 1.5 eq.)和1*H*-吡唑-3-羧酸甲酯(1.5 g)加入DMF(10 mL)，室溫攪拌2小時，TLC檢測反應完全，減壓濃縮除去DMF，加入EA(100 mL)和水(200 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=6:1~1:1)得到產品(*E*)-1-(2-((1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-3-羧酸甲酯(2.25 g, 收率: 66.1%)，以及位置異構體(*E*)-1-(2-((1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-5-羧酸甲酯(772.5 mg, 收率: 22.7%)。

【0715】 步驟2: (*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-3-羧酸甲酯的合成



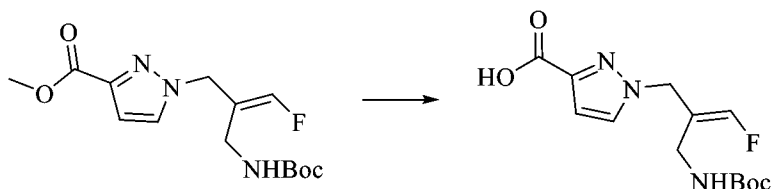
【0716】 將(*E*)-1-(2-((1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡唑-3-羧酸甲酯(2.25 g, 6.55 mmol, 1.0 eq.)和水合肼(984.2 mg, 19.6 mmol, 3.0 eq.)加入乙醇(20 mL)，室溫攪拌12小時，抽濾，濾液濃縮，用乙醇(20 mL)打漿，過濾，濾液減壓濃縮得到產品(1.79 g 粗品)。

【0717】 步驟3：(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯的合成



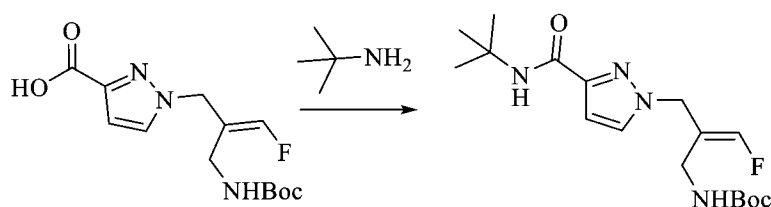
【0718】 將(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(1.79 g 粗品)、三乙胺(993.6 mg, 9.82 mmol, 1.5 eq.)和二碳酸二第三丁酯(1.85 g, 8.51 mmol, 1.3 eq.)加入THF(40 mL)，室溫攪拌2小時，TLC監測反應完全，加入EA(100 mL)和飽和氯化銨水溶液(150 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=8:1~5:1)得到產品(545.1 mg, 兩步收率: 27.2%)。

【0719】 步驟4：(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-3-羧酸的合成



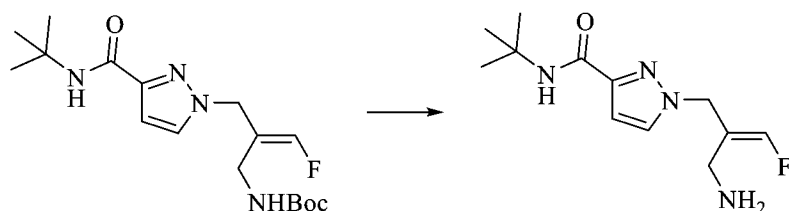
【0720】 將(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(545.0 mg, 1.73 mmol, 1.0 eq.)溶於甲醇(5 mL)，加入NaOH水溶液(6 mol/L, 2.5 mL)，40°C攪拌1小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入5%檸檬酸水溶液，將體系pH值調至4，用DCM(50 mL)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到產品(490.7 mg粗品)。

【0721】 步驟5：(E)-2-((3-(第三丁基胺基甲醯基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0722】將(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡啶-3-羧酸(296.0 mg, 0.98 mmol, 1.0 eq.)加入DMF(5 mL)，冰浴下加入DIPEA(382.8 mg, 2.96 mmol, 3.0 eq.)和HATU(563.5 mg, 1.48 mmol, 1.5 eq.)，攪拌2小時，加入第三丁胺(86.8 mg, 1.18 mmol, 1.2 eq.)，逐漸升至室溫攪拌12小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入EA(60 mL)和飽和碳酸鈉水溶液(50 mL)，分液，有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=20:1)純化得到產品(200.0 mg, 兩步收率: 32.6%)。

【0723】步驟6：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-(第三丁基)-1H-吡啶-3-甲醯胺的合成

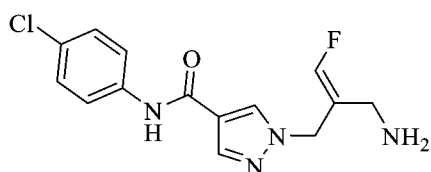


【0724】將(E)-2-((3-(第三丁基胺基甲醯基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(200.0 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.)加入EtOH(3.0 mL)，冰浴下滴加氯化氫乙醇溶液(3.0 mL)，逐漸升至室溫攪拌3小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入DCM(40 mL)和飽和碳酸鈉水溶液(40 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到產品(118.0 mg, 收率: 82.5%)。

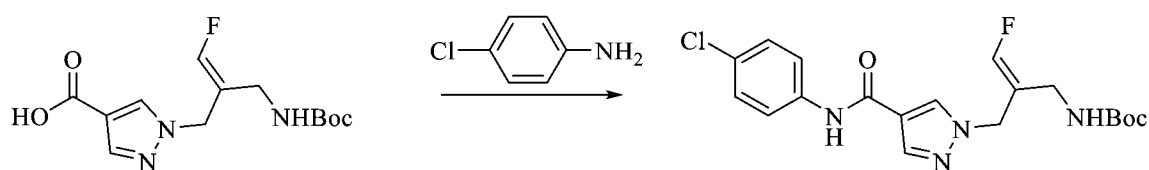
【0725】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 7.81-7.82 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02(s, 0.5H), 6.81 (s, 0.5H), 6.60-6.61 (d, 1H), 4.78-4.79 (d, 2H), 3.06-3.07 (d, 2H), 1.36 (s, 9H).

【0726】 分子式: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 254.31 LC-MS(Pos, $m/z$ ) = 255.25[M+H] $^+$ .

【0727】 實施例25：(E)-1-(2-胺甲基-3-氟烯丙基)-N-對氯苯基-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物B28)的合成

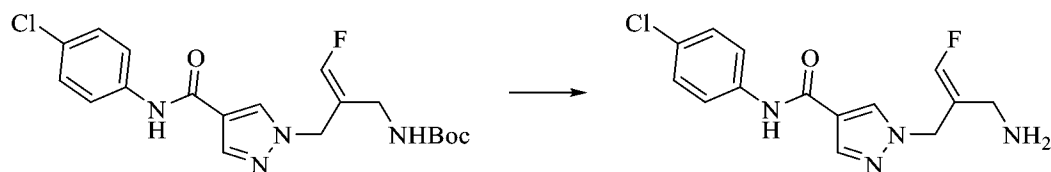


【0728】 步驟1：(E)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-N-對氯苯基-1H-吡唑-4-甲醯胺的合成



【0729】 將(E)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-4-甲酸(190.0 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq.)加入DMF(2 mL)，冰浴下加入DIPEA(246.1 mg, 1.90 mmol, 3.0 eq.)和HATU(362.1 mg, 0.95 mmol, 1.5 eq.)，冰浴攪拌1小時，加入對氯苯胺(89.1 mg, 0.70 mmol, 1.1 eq.)，緩慢升至室溫攪拌過夜。TLC監測反應完全，減壓濃縮，用EA(60 mL)溶解，依次用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(50 mL)、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL $\times$ 4)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到產品(90.0 mg, 收率: 34.7%)。

【0730】 步驟2：(E)-1-(2-(2-胺甲基-3-氟烯丙基)-N-對氯苯基-1H-吡唑-4-甲醯胺的合成

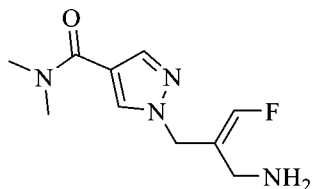


【0731】 將(E)-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-N-對氯苯基-1H-吡唑-4-甲醯胺(90.0 mg, 0.22 mmol)加入EtOH(5.0 mL)，冰浴下滴加氯化氫乙醇溶液(5.0 mL)，逐漸升至室溫攪拌3小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入DCM(40 mL)和15% NaOH水溶液(40 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到產品(48.0 mg, 收率: 70.6%)。

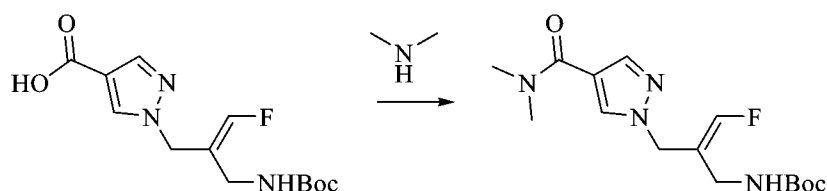
【0732】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 9.96 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, 2H), 7.41-7.38 (d, 2H), 7.09 (s, 0.5H), 6.87 (s, 0.5H), 4.82 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.81 (s, 2H).

【0733】 分子式: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{ClFO}$  分子量: 308.74 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 309.09[M+H] $^+$ .

【0734】 實施例26: (E)-1-(2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(化合物B29)

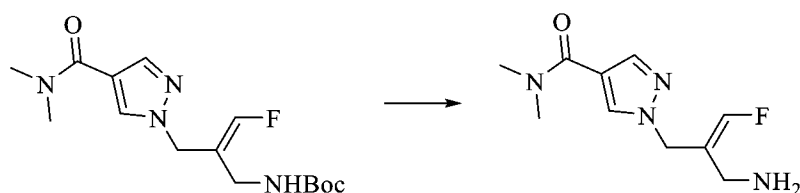


【0735】 步驟1: (E)-2-((4-(二甲基胺基甲醯基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0736】將(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡啶-4-羧酸(150.0 mg, 0.501 mmol, 1.0 eq)和DIPEA(272.0 mg, 2.105 mmol, 4.2 eq)溶於DMF(2.0 mL)中，氮氣保護，0°C下加入HATU(286.0 mg, 0.752 mmol, 1.5 eq)，攪拌0.5h，加入二乙胺的甲醇溶液(90.4 mg, 0.601 mmol, 1.2 eq, 30%)，緩慢升至室溫過夜，TLC顯示反應完全。向反應液中加入乙酸乙酯(40.0 mL)，依次用飽和碳酸鈉水溶液(4.0 mL)、飽和氯化銨水溶液(4.0 mL)和飽和氯化鈉水溶液(4.0 mL)洗，有機相無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=120:1~30:1)純化得產品(132.0 mg, 收率: 80.7%)。

【0737】步驟2：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N,N-二甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺的合成



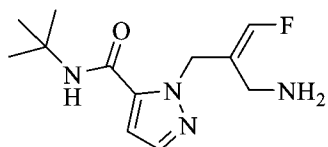
【0738】將(E)-1-(2-(((4-(二甲基胺基甲醯基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(132.0 mg, 0.404 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(1.0 mL)，滴入氯化氫乙醇溶液(1.5 mL)，室溫反應2h，TLC顯示反應完全。反應液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得產品(37.0 mg, 收率: 40.4%)。

【0739】<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.03-6.81 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.35-2.95(m, 8H), 1.75 (s, 2H).

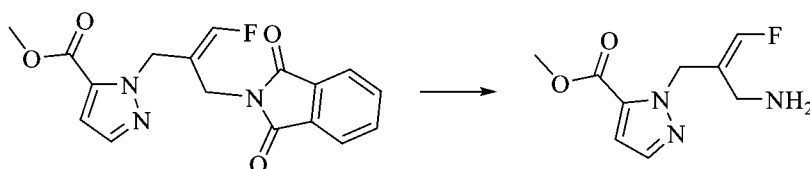
【0740】 分子式：C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O 分子量：226.26 LC-MS(Pos, *m/z*)

= 227.19[M+H]<sup>+</sup>

【0741】 實施例27：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-(第三丁基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(化合物B30)的合成

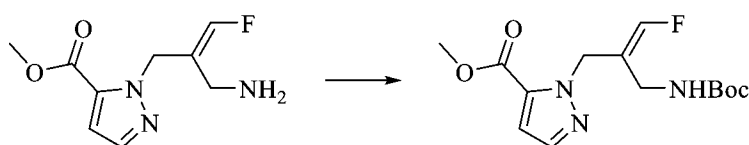


【0742】 步驟1：(E)-1-(2-((1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯的合成



【0743】 將(E)-1-(2-((1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(772.5 mg, 2.25 mmol, 1.0 eq.)加入乙醇(20 mL)中，加入水合肼(337.5 mg, 6.75 mmol, 3.0 eq.)，室溫攪拌5小時，TLC監測反應完全，加入DCM(150 mL)和水(80 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到產物(441.6 mg粗品)。

【0744】 步驟2：(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯的合成

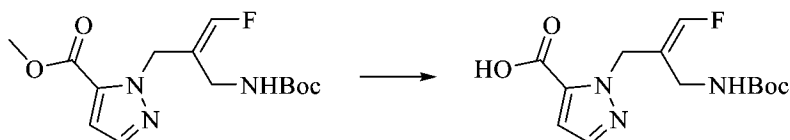


【0745】 將(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(441.6 mg粗品)溶於THF(7 mL)，加入三乙胺(290.0 mg, 2.86 mmol)和二碳酸二第三丁酯(541.9 mg, 2.48 mmol)，室溫攪拌2小時，TLC監測反應完全，加入EA(50 mL)



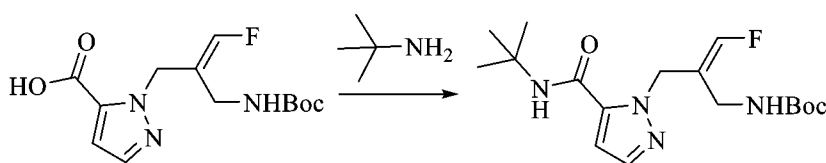
和飽和氯化銨水溶液(60 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=6:1~1:1)得到產品(176.6 mg, 兩步收率: 27.2%)。

【0746】 步驟3：(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-5-羧酸的合成



【0747】 將(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(176.6 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.)溶於甲醇(2 mL)，加入NaOH水溶液(6 mol/L, 1 mL)，40°C攪拌2小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入5%檸檬酸水溶液將體系pH值調至4，用DCM(20 mL)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到產品(124.3 mg, 收率: 74.1%)。

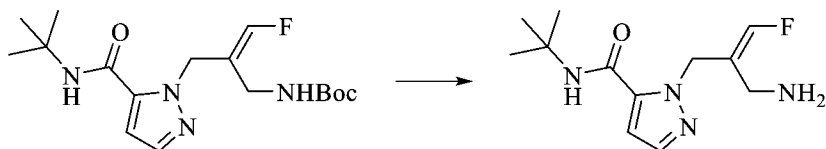
【0748】 步驟4：(E)-2-((5-(第三丁基胺基甲醯基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0749】 將(E)-1-(2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡唑-5-羧酸(124.3 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.)加入DMF(3 mL)，冰浴下加入DIPEA(160.7 mg, 1.24 mmol, 3.0 eq.)和HATU(236.6 mg, 0.62 mmol, 1.5 eq.)，攪拌2小時，再加入第三丁胺(36.4 mg, 0.49 mmol, 1.2 eq.)，逐漸升至室溫攪拌3小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入EA(50 mL)和飽和碳酸鈉水溶液(50

mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=20:1)純化得到產品(100.0 mg, 收率: 68.0%)。

【0750】 步驟5：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-N-(第三丁基)-1H-吡啶-5-甲醯胺的合成

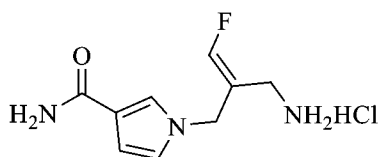


【0751】 將(E)-2-((5-(第三丁基胺基甲醯基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(100.0 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.)加入EtOH(2.5 mL)，冰浴下滴加氯化氫乙醇溶液(2.5 mL)，逐漸升至室溫，攪拌2小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入DCM(30 mL)和飽和碳酸鈉水溶液(40 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到產品(23.0 mg, 收率: 32.3%)。

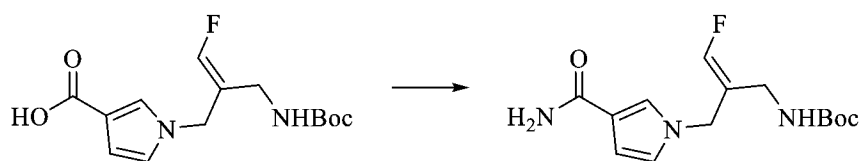
【0752】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.0 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.80-6.81 (d, 1H), 6.70 (s, 0.5H), 5.07 (d, 2H), 3.05-3.06 (d, 2H), 1.36 (s, 9H).

【0753】 分子式: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 254.31 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 255.22[M+H] $^+$ .

【0754】 實施例28：(E)-1-(2-胺甲基-3-氟烯丙基)-1H-吡啶-3-甲醯胺(化合物B31)鹽酸鹽的合成

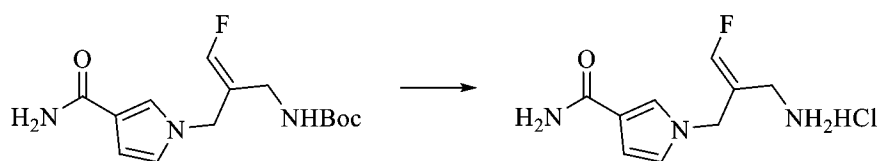


【0755】 步驟1：*(E)*-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺的合成



【0756】 將*(E)*-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲酸(200.0 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq.)，加入DMF(2 mL)，冰浴下加入DIPEA(259.9 mg, 2.01 mmol, 3.0 eq.)和HATU(382.4 mg, 1.01 mmol, 1.5 eq.)，攪拌1小時，加入胺甲醇溶液(5%，685.1 mg, 2.01 mmol, 3.0 eq.)，緩慢升至室溫攪拌2 h。TLC監測反應完全，減壓濃縮，用EA(60 mL)溶解，依次用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL×4)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=20:1)純化得到產品(155.0 mg, 收率: 77.8%)。

【0757】 步驟2：*(E)*-1-(2-胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺鹽酸鹽的合成

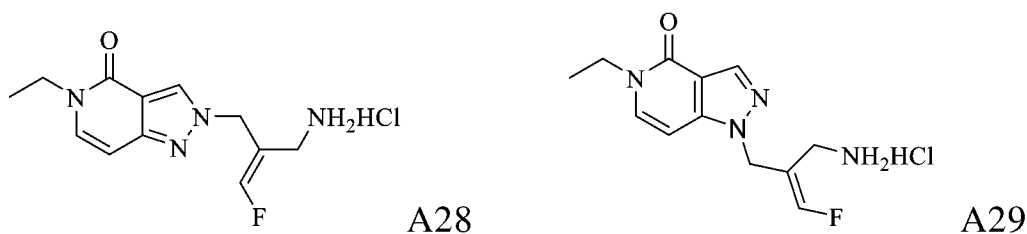


【0758】 將*(E)*-1-(2-(第三丁氧羰基)胺甲基-3-氟烯丙基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(155.0 mg, 0.52 mmol)加入EtOH(5.0 mL)，冰浴下滴加氯化氫乙醇溶液(5.0 mL)，逐漸升至室溫攪拌3小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，加入甲基第三丁基醚打漿2 h，過濾，收集濾餅得產品(94.0 mg, 收率: 77.2%)。

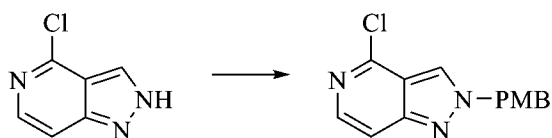
【0759】  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.54 (s, 3H), 7.64 (s, 2H), 7.41-7.40 (t, 1H), 7.31 (s, 0.5H), 7.11 (s, 0.5H), 6.88-6.87 (t, 1H), 6.50-6.49 (q, 1H), 4.74-4.73 (d, 2H), 3.25-3.23 (d, 2H).

【0760】 分子式: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{FO}$  分子量: 197.21 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 198.21[M+H] $^+$ .

【0761】 實施例29：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-2,5-二氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮(化合物A28)鹽酸鹽和(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-1,5-二氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮(化合物A29)鹽酸鹽的製備

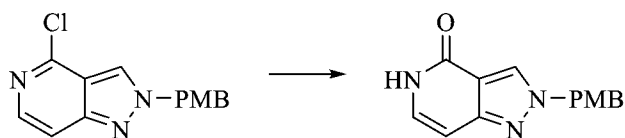


【0762】 步驟1：4-氯-2-(4-甲氧基苄基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶的合成



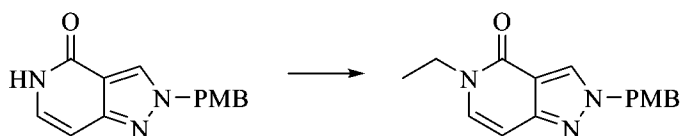
【0763】 將原料4-氯-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶(5.0 g, 32.55 mmol, 1.0 eq)、4-甲氧基氯苄(5.58 g, 35.81 mmol, 1.1 eq)和碳酸鉀(8.98 g, 65.1 mmol, 2.0 eq)溶於DMF(30 mL)中，室溫反應1.5 h，LC-MS檢測無原料剩餘，將反應液倒入水中(50 mL)，用乙酸乙酯(80 mL $\times$ 2)萃取，有機相用水(100 mL $\times$ 2)洗，乾燥，濃縮得到產品(8.9 g, 收率: 100%)。

【0764】 步驟2：中間體2-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮的合成



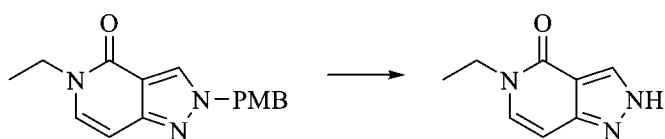
【0765】將中間體4-氯-2-(4-甲氧基苄基)-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶(8.9 g, 32.51 mmol, 1.0 eq)溶於醋酸(80 mL)和水(20 mL)，100°C反應12小時，LC-MS檢測反應完全。減壓濃縮，粗品用甲基第三丁醚(100 mL)打漿，抽濾得產品(8.3 g, 收率: 100%)。

【0766】步驟3：5-乙基-2-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0767】將中間體2-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(8.3 g, 32.51 mmol, 1.0 eq)和氫化鈉(1.95 g, 48.76 mmol, 1.5 eq)溶於DMF(80mL)，攪拌30 min後，滴加碘乙烷(7.6 g, 48.76 mmol, 1.5 eq)，60°C反應30 min，LC-MS檢測反應完全，緩慢向瓶中加入水(80 mL)，用乙酸乙酯(100 mL×4)萃取，有機相用水(200 mL×4)洗，乾燥，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=1:1)得到產品(5.0 g, 收率: 54%)。

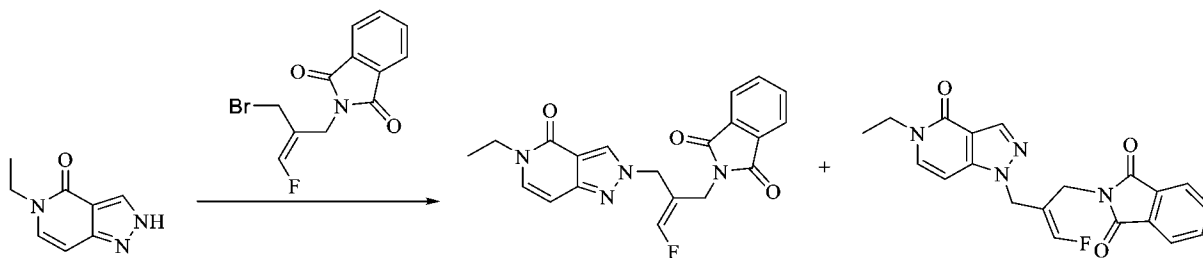
【0768】步驟4：中間體5-乙基-2-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0769】將中間體5-乙基-2-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(5.0 g, 17.64 mmol, 1.0eq)溶於三氟乙酸(50 mL)，75°C反應12 h，LC-

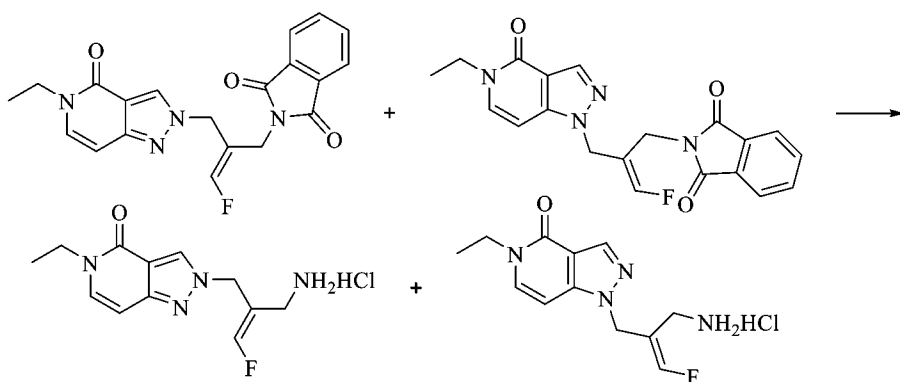
MS檢測反應完全，減壓濃縮，粗品先經矽膠柱層析(PE:EA=1:1)純化，再用甲基第三丁醚(10 mL)打漿，抽濾得產品(1.1 g, 收率: 38%)。

【0770】 步驟5：(E)-2-(2-((5-乙基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮和(E)-2-(2-((5-乙基-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0771】 將中間體5-乙基-2,5-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮(500 mg, 3.06 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(3 mL)中，加入NaH(159 mg, 3.98 mmol, 1.3 eq)，攪拌30 min後，滴加(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.004 g, 3.37 mmol, 1.1 eq)的DMF(2 mL)溶液，反應30 min，LC-MS監測反應完全，加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，分液，有機相用水(20 mL×2)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，粗品用甲基第三丁醚(10 mL)打漿，抽濾得(E)-2-(2-((5-乙基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮和(E)-2-(2-((5-乙基-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的混合物(390 mg)。

【0772】 步驟6：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-2,5-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮鹽酸鹽和 (E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-1,5-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮鹽酸鹽



【0773】 將(*E*)-2-(2-((5-乙基-4-氧代-4,5-二氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮和(*E*)-2-(2-((5-乙基-4-氧代-4,5-二氫-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(390 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq)溶於EtOH (8 mL)中，加入水合肼(178 mg, 3.57 mmol, 3.5 eq)，80°C反應30 min。LC-MS監測反應完畢，冷卻至室溫，抽濾，濾液液減壓濃縮，粗品先經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)，所得產品加入甲醇(1 mL)溶解，再滴入氯化氫乙醇溶液(0.015 mL)，攪拌5 min，減壓濃縮，粗品經製備薄層層析純化(二氯甲烷:異丙醇:氨水=10:1:0.5)得Rf值較小的(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽(18 mg, 產率: 6.1%)，為化合物A28的鹽酸鹽，

【0774】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.65 (s, 1H), 8.27 (s, 3H), 7.44 (s, 0.5H), 7.35-7.37 (d, 1H), 7.24 (s, 0.5H), 6.48-6.50 (m, 1H), 5.07-5.08 (d, 2H), 3.88-3.90 (m, 2H), 3.38-3.39 (m, 2H), 1.17-1.21 (m, 3H).

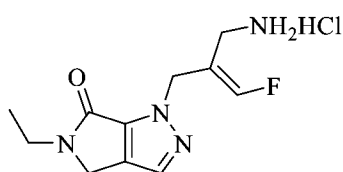
【0775】 分子式:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}$  分子量: 286.74 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 251.21[M+H] $^+$ .

【0776】 和Rf值較大的(*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-1,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽(13 mg, 產率: 4.4%)，為化合物A29的鹽酸鹽，

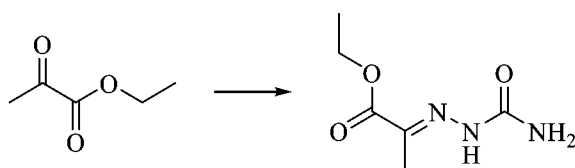
【0777】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 8.38 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.62-7.64 (d, 1H), 7.36 (s, 0.5 H), 7.16 (s, 0.5H), 6.90-6.91 (d, 1H), 5.06-5.10 (d, 2H), 3.95-3.97 (m, 2H), 3.38-3.39 (m, 2H), 1.19-1.23 (m, 3H).

【0778】 分子式:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}$  分子量: 286.74 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 251.19[M+H] $^+$ .

【0779】 實施例30: (*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-4,5-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-6(1*H*)-酮(化合物A31)鹽酸鹽的合成

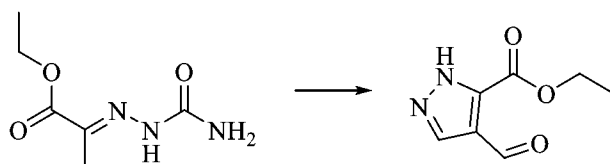


【0780】 步驟1: (*E*)-2-(2-胺基甲醯基亞胼基)丙酸乙酯的合成



【0781】 將原料2-氧代丙酸乙酯(21 g, 0.18 mol, 1.0 eq)和胺基脲鹽酸鹽(20 g, 0.18 mol, 1.0 eq)溶於水(150 mL)中，加入醋酸鈉(29 g, 0.35 mol, 1.9 eq)，室溫攪拌反應12 h，TLC監測反應完全，抽濾，濾餅用少量水洗滌，烘乾，得到產品(29 g, 收率: 94%)，直接用於下一步反應。

【0782】 步驟2: 4-甲醯基-1*H*-吡啶-5-羧酸乙酯的合成

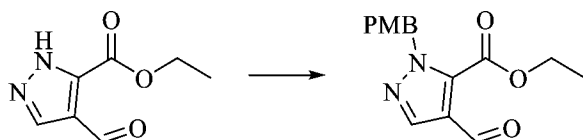


【0783】 冰浴條件下，將三氯氧磷(32.8 mL)滴入DMF(71.3 mL)中，滴完移除冰浴，升至室溫，攪拌反應30min，將反應液加熱至40°C，加入(*E*)-2-(2-胺基甲醯基亞胼基)丙酸乙酯(26.6 g, 0.154 mol, 1.0 eq)，加完升至80°C，反應3 h，



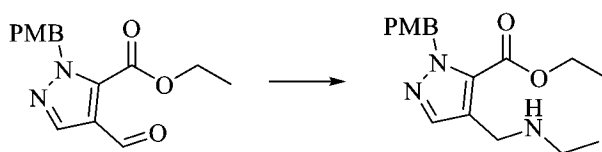
TLC監測反應完全，將反應液倒入冰水中，攪拌下用品質分數50%的氫氧化鈉水溶液調節溶液pH=10，將水溶液加熱至50°C至完全溶解，冰浴條件下用濃鹽酸調節溶液pH=7，乙酸乙酯萃取(2×200 mL)，合併有機相，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，粗品經DCM打漿，得到產品(14 g, 收率: 66%)。

【0784】 步驟3：4-甲醯基-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙酯的合成



【0785】 將中間體4-甲醯基-1*H*-吡唑-5-羧酸乙酯(10.5 g, 0.06 mol, 1.0 eq)溶於DMF(60 mL)中，加入碳酸鉀(25.9 g, 0.18 mol, 3.0 eq)和對甲氧基苄基氯(12.2 g, 0.078 mol, 1.3 eq)，室溫攪拌反應3 h，TLC監測反應完全，向反應液中加入水(200 mL)，乙酸乙酯萃取(2×200 mL)，飽和食鹽水洗滌(2×200 mL)，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(EA:PE=0~1:2)純化得到產品(12.5 g, 收率: 69%)。

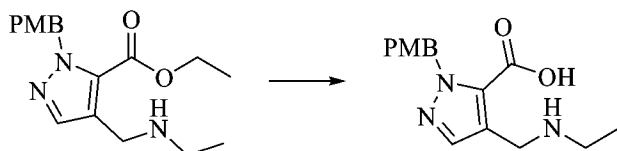
【0786】 步驟4：4-((乙基胺基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙酯的合成



【0787】 將乙胺鹽酸鹽(4.0 g, 48.4 mmol, 4.0 eq)溶於MeOH(20 mL)中，加入三乙胺(4.9 g, 48.4 mmol, 4.0 eq)，攪拌反應10 min，加入4-甲醯基-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙酯(3.5 g, 12.1 mmol, 1.0 eq)和醋酸(0.5 mL)，室溫攪拌反應30 min，加入氰基硼氫化鈉(2.3 g, 36.3 mmol, 3.0 eq)，室溫反應12 h，LCMS監測反應完全，用飽和碳酸氫鈉水溶液調節溶液pH=10，DCM萃取(2×30

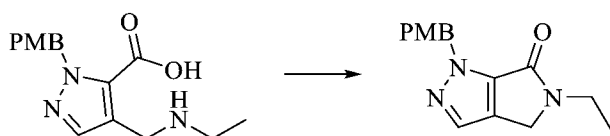
mL)，飽和食鹽水洗滌(2×20 mL)，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濃縮得到產品(4.3 g, 收率以100%計)。

**【0788】** 步驟5 4-((乙基胺基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑-5-羧酸的合成



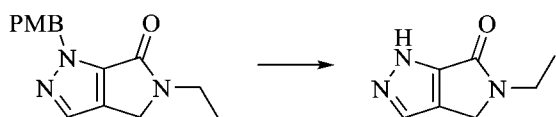
**【0789】** 將中間體4-((乙基胺基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙酯(4.3 g粗品, 13.5 mmol, 1.0 eq)溶於MeOH(20 mL)和水(20 mL)中，加入一水合氫氧化鋰(1.7 g, 40.6 mmol, 3.0 eq)，50°C攪拌反應3 h，LC-MS監測反應完全，用2 mol/L鹽酸水溶液調節溶液pH=2，凍乾得產品(5 g粗品, 收率以100%計)。

**【0790】** 步驟6：5-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-6(1*H*)-酮的合成



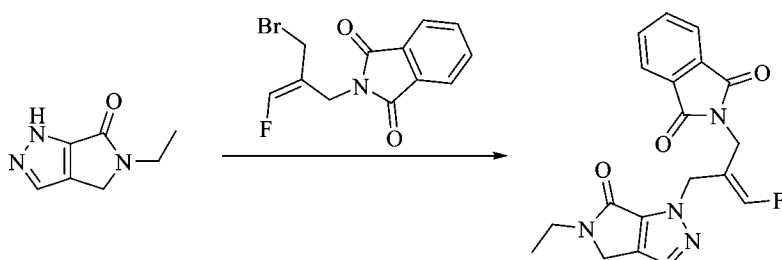
**【0791】** 將中間體4-((乙基胺基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑-5-羧酸(5.0 g粗品, 17.28mmol, 1.0 eq)溶於DMF(30 mL)中，加入HATU(8.5 g, 22.46 mmol, 1.9 eq)和DIPEA(6.7 g, 51.84 mmol, 3.0 eq)，攪拌反應1.5 h，LC-MS監測反應完全，向反應液中加入水(50 mL)，乙酸乙酯萃取(2×50 mL)，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=20:1)得產品(1.4 g, 3步收率: 30%)。

**【0792】** 步驟7：5-乙基-4,5-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-6(1*H*)-酮的合成



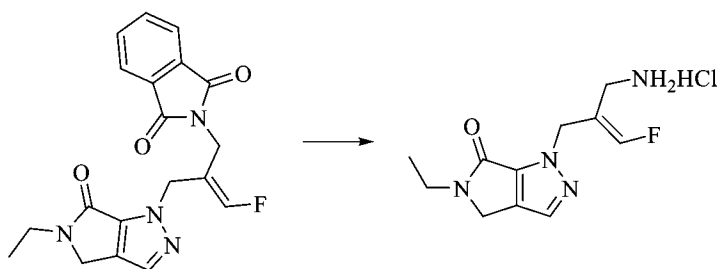
【0793】 將中間體5-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-6(1*H*)-酮(1.4 g, 5.16 mmol, 1.0 eq)溶於TFA(8 mL)中，加入苯甲醚(0.15 mL)，80°C攪拌反應3 h，TLC監測反應完全，將反應液濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=20:1)得產品(560 mg, 收率: 72%)。

【0794】 步驟8：(E)-2-(2-((5-乙基-6-氧代-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1(4*H*)-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0795】 將中間體5-乙基-4,5-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-6(1*H*)-酮(560 mg, 3.7 mmol, 1.0 eq)溶於DMF(10 mL)中，加入碳酸鉀(1.5 g, 11.1 mmol, 3.0 eq)和(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.3 g, 4.4 mmol, 1.2 eq)，室溫攪拌反應12 h，TLC監測反應完全，向反應液中加入水(30 mL)，乙酸乙酯萃取(2×30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=20:1)得產品(300 mg, 收率: 22%)。

【0796】 步驟9：(E)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-乙基-4,5-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-6(1*H*)-酮鹽酸鹽的合成

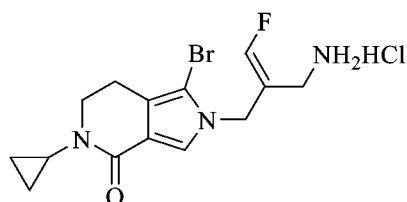


【0797】 將中間體(*E*)-2-(2-((5-乙基-6-氧代-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-1(4*H*)-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(300 mg, 0.814 mmol, 1.0 eq)溶於EtOH(5 mL)中，加入水合肼(203.8 mg, 4.072 mmol, 5.0 eq)，45°C攪拌反應3 h，TLC監測反應完全，將反應液冷卻至室溫，濾去固體，將濾液濃縮，再次濾去固體，濾液濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=5:1)純化，所得油狀物溶於DCM(3 mL)中，滴加氯化氫乙醇溶液(1 mL)，TLC監測反應完全，將溶液濃縮得產品(90 mg, 收率: 40%)。

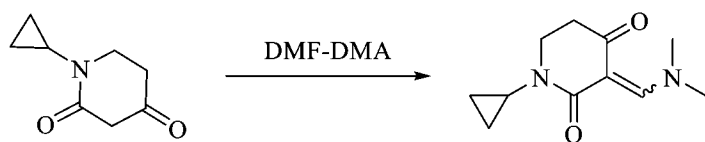
【0798】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.35(s, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 0.5H), 7.11 (s, 0.5H), 4.99 (d, 2H), 4.23-4.29 (d, 2H), 3.46-3.47 (d, 4H), 1.16 (m, 3H).

【0799】 分子式:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}$  分子量:238.27 LC-MS( $m/z$ ) = 239.21 [M+H] $^+$ .

【0800】 實施例31：*(E)*-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1-溴-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(化合物A32)鹽酸鹽的合成

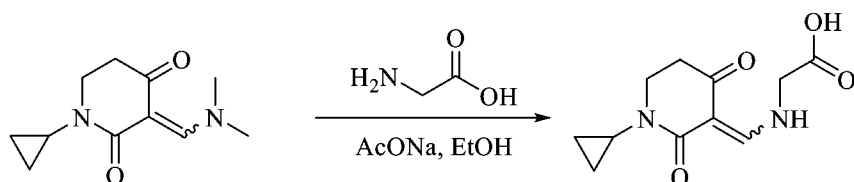


【0801】 步驟1：中間體1-環丙基-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮的合成



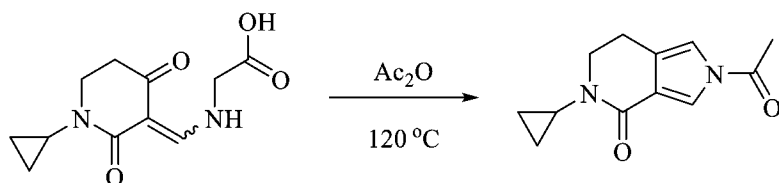
【0802】 將1-環丙基哌嗪-2,4-二酮(50 g, 326.6 mmol, 1 eq)加入到1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(42.8 g, 359 mmol, 1.1 eq)中，室溫攪拌0.5 h，TLC檢測反應完全，反應液直接用於下一步反應。

【0803】 步驟2：中間體((1-環丙基-2,4-二氧代哌嗪-3-亞基)甲基)甘胺酸的合成



【0804】 將上步所得1-環丙基-3-((二甲基胺基)亞甲基)哌嗪-2,4-二酮溶液溶於乙醇(1000 mL)，向其中加入甘胺酸(24.5 g, 326.6 mmol, 1 eq)和醋酸鈉(32.2 g, 391.8 mmol, 1.2 eq)，升溫至50 °C反應6 h。反應完畢，濃縮得產物，直接投入下一步反應。

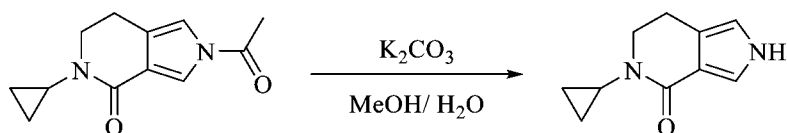
【0805】 步驟3：中間體2-乙酰基-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯環并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0806】 將上步所得((1-環丙基-2,4-二氧代哌嗪-3-亞基)甲基)甘胺酸粗品加入到乙酸酐(1000 mL)中，加熱至120°C反應5h。反應完畢，濃縮除去乙酸酐，濃縮液倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，調節pH至中性。乙酸乙酯(300 mL×4)

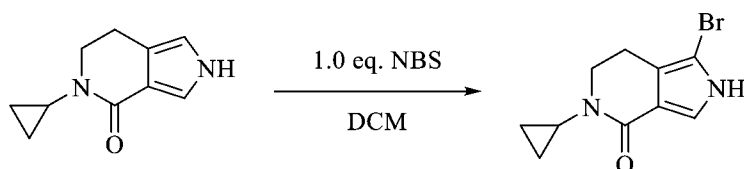
萃取，有機相合併，乾燥，濃縮得產品，按理論收率計算，直接投入下一步反應。

**【0807】** 步驟4：中間體5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯環并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成



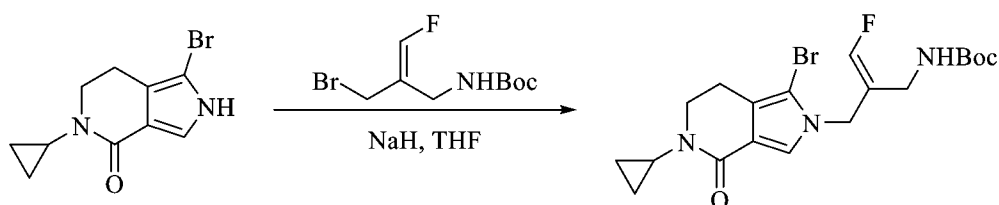
**【0808】** 將2-乙醯基-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯環并[3,4-*c*]吡啶-4-酮粗品溶於甲醇(300 mL)，向其中加入碳酸鉀(33.9 g, 464.3 mmol, 1.5 eq)的水(300 mL)溶液，常溫攪拌20 min，TLC檢測反應完畢。濃縮除去甲醇，調節pH至弱酸性，乙酸乙酯萃取，合併有機相，乾燥，濃縮得粗品(37.8 g)，經矽膠柱層析(乙酸乙酯:石油醚, 1:1~1:0, v/v)得產品(13.05 g, 四步產率: 21.4%)。

**【0809】** 步驟5：中間體1-溴-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯環并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成



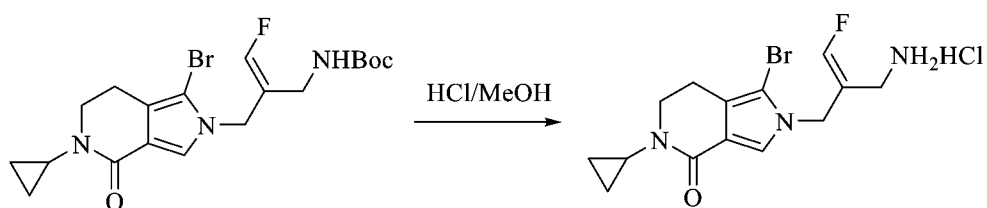
**【0810】** 將5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯環并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(3 g, 17 mmol, 1 eq)溶於DCM(50 mL)，冰水浴條件下，分批加入NBS(3 g, 17 mmol, 1 eq)，0°C反應30 min，TLC檢測反應完畢。反應液依次用水(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL)洗滌，有機相乾燥，濃縮得粗品(4.47 g)，經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=3:1, v/v)得產品(2.82 g, 產率: 65.6%)。

【0811】 步驟6：中間體 (*E*)-2-((1-溴-5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0812】 將1-溴-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯環并[3,4-*c*]吡啶-4-酮 (2.14 g, 8.37 mmol, 1 eq) 溶於無水THF(40 mL)，冰水浴條件下，緩慢分批加入 NaH(670 mg, 16.74 mmol)，加畢，0°C攪拌30 min，加入(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(2.34 g, 8.74 mmol, 1.05 eq)，常溫反應40 h，TLC檢測反應完畢。飽和氯化銨水溶液淬滅，有機相依次用水和飽和食鹽水洗滌，乾燥，濃縮得粗品(3.89 g)，經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=4:1~3:1, v/v)得產品(1.77 g, 產率: 47.8%)。

【0813】 步驟7：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1-溴-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

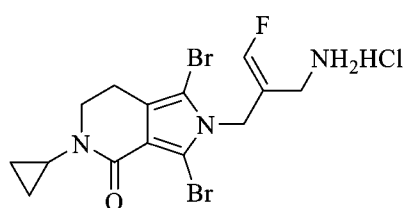


【0814】 將(*E*)-2-((1-溴-5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(350 mg, 0.791 mmol, 1 eq) 溶於氯化氫乙醇溶液(12 mL)，攪拌至反應完全，濃縮，凍乾得產品(134 mg, 產率: 49.6%)。

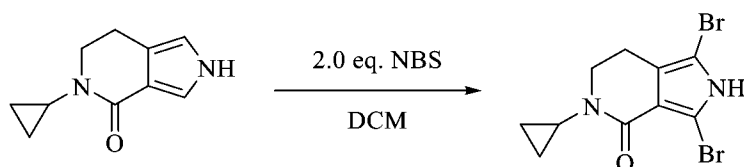
【0815】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.41 (brs, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.30-7.02 (d, 1H), 4.76 (d, 2H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.29-3.30 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 3H), 0.71-0.77 (m, 2H), 0.56-0.60 (m, 2H).

【0816】 分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrFN}_3\text{O}$  分子量: 342.21 LC-MS( $m/z$ ) = 343.92[M+H] $^+$ .

【0817】 實施例32: (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1,3-二溴-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(化合物A33)鹽酸鹽的合成



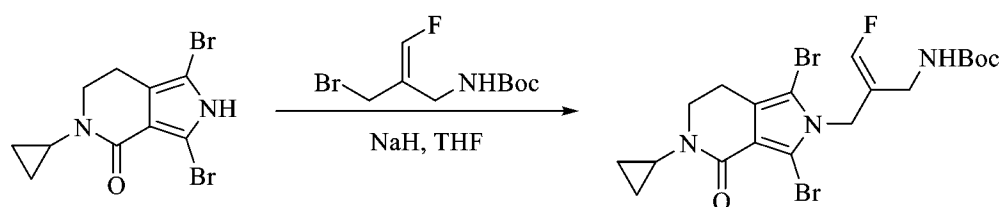
【0818】 步驟1: 1,3-二溴-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0819】 將5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(3 g, 17 mmol, 1 eq)溶於DCM(50 mL)，冰水浴條件下，分批加入NBS(6 g, 34 mmol, 2 eq)，常溫反應20 min，TLC檢測反應完畢。依次用水(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL)洗滌，有機相乾燥，濃縮得粗品(6.03 g)，經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1~4:1, v/v)得產品(3.33 g, 產率: 58.4%)。

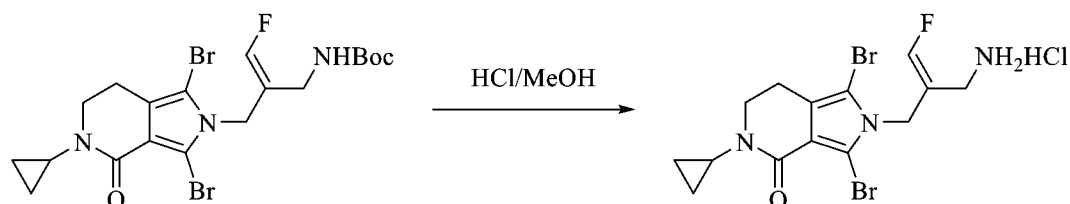
【0820】 步驟2: (*E*)-(2-((1,3-二溴-5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成





【0821】 將1,3-二溴-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(3.83 g, 11.4 mmol, 1.0 eq)溶於無水THF(60 mL)，冰水浴條件下，緩慢加入NaH(912 mg, 22.8 mmol, 2.0 eq)，加畢，0°C攪拌30 min，加入(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(3.06 g, 11.4 mmol, 1.0 eq)，常溫反應40 h，TLC檢測反應完畢。飽和氯化銨水溶液淬滅，有機相依次用水和飽和食鹽水洗滌，乾燥，濃縮得粗品(6.17 g)，經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=4:1~2:1, v/v)得產品(3.98 g, 產率: 67.5%)。

【0822】 步驟3：*(E)*-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1,3-二溴-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成



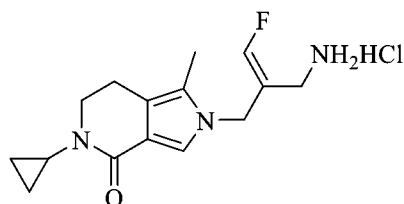
【0823】 將(*E*)-2-((1,3-二溴-5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg, 0.767 mmol, 1 eq)溶解於氯化氫乙醇溶液(12 mL)，攪拌至反應完全，濃縮，凍乾得產品(103 mg, 產率: 31.9%)。

【0824】  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.53 (brs, 3H), 6.58-6.85 (d, 1H), 4.81-4.82 (d, 2H), 3.43-3.45 (m, 4H), 2.60-2.62 (m, 3H), 0.71-0.78 (m, 2H), 0.56-0.61 (m, 2H).

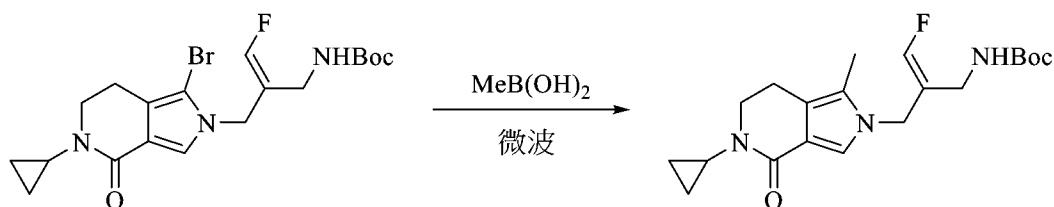
【0825】 分子式： $C_{14}H_{16}Br_2FN_3O$  分子量：421.11 LC-MS( $m/z$ ) =

421.94[M+H]<sup>+</sup>.

【0826】 實施例33：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1-甲基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(化合物A35)鹽酸鹽的合成

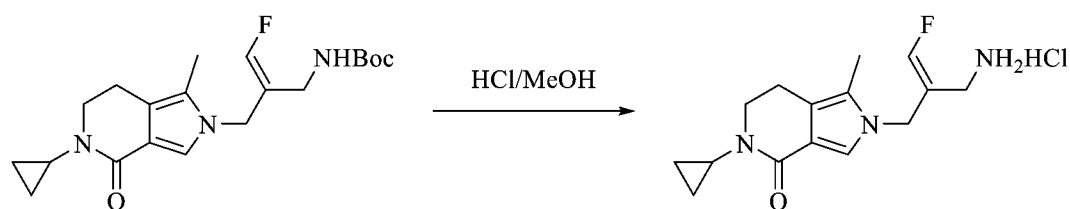


【0827】 步驟1：中間體(*E*)-2-((5-環丙基-1-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0828】 將(*E*)-2-((1-溴-5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg, 1.13 mmol, 1 eq)、磷酸鉀(720 mg, 3.39 mmol, 3 eq)、甲基硼酸(271 mg, 4.52 mmol, 4 eq)和三環己基膦(31.7 mg, 0.113 mmol, 0.1 eq)置於微波管中，加入甲苯(30 mL)， $N_2$ 鼓泡5 min後，加入 $Pd_2(dba)_3$ (52 mg, 0.0565 mmol, 0.05 eq)，微波120°C反應1 h，反應完畢，濃縮反應液，粗品經反相柱層析純化( $CH_3CN:H_2O=1:4$ )，凍乾得產品(230 mg, 產率: 53.9%)。

【0829】 步驟2：化合物(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1-甲基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

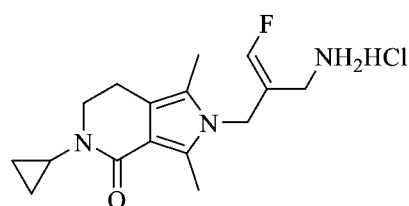


【0830】將(E)-2-((5-環丙基-1-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(230 mg, 0.609 mmol, 1 eq)溶於氯化氫乙醇溶液(10 mL)，攪拌至反應完全，濃縮，凍乾得產品(134.7 mg, 產率:79.7%)。

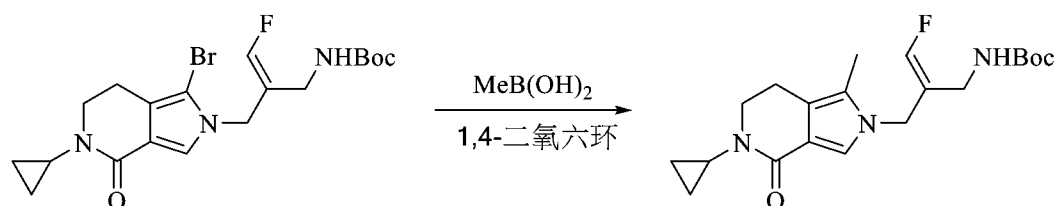
【0831】<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.62 (brs, 3H), 7.33 (s, 1H), 6.87-7.14 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.68-0.72 (m, 2H), 0.55-0.58 (m, 2H).

【0832】分子式: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>3</sub>O 分子量: 277.34 LC-MS(*m/z*) = 278.09[M+H]<sup>+</sup>.

【0833】實施例34：化合物(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1,3-二甲基-2,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-酮(化合物A36)鹽酸鹽的合成



【0834】步驟1：(E)-2-((5-環丙基-1,3-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-酮基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成

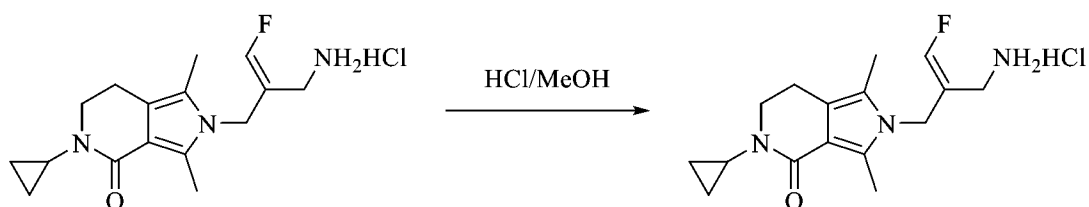


【0835】將(E)-2-((5-環丙基-1,3-二溴-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-酮基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg, 0.96 mmol, 1 eq)溶於氯化氫乙醇溶液(10 mL)，攪拌至反應完全，濃縮，凍乾得產品(134.7 mg, 產率:79.7%)。

第172頁，共 226 頁(發明說明書)

eq)、甲基硼酸(230 mg, 3.84 mmol, 4 eq)和磷酸鉀(1.63 g, 7.68 mmol, 8 eq)置於燒瓶中,加入1,4-二氧六環(12 mL),氮氣置換,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(60 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq),氮氣保護下攪拌5h, TLC檢測反應完全,濃縮反應液,加入乙酸乙酯,依次用水和飽和食鹽水洗滌,乾燥,濃縮得粗品(570 mg),經反相柱層析(CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O=1:3)純化得產品(170 mg, 產率: 45.2%)。

【0836】 步驟2: (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1,3-二甲基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

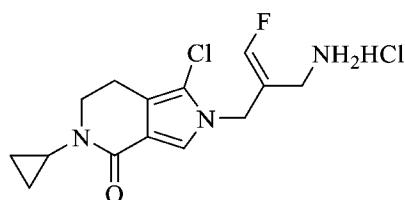


【0837】 將(*E*)-2-((5-環丙基-1,3-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-酮基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(170 mg, 0.434 mmol, 1 eq)溶解於氯化氫乙醇溶液(10 mL),攪拌至反應完全,濃縮,凍乾得產品(102.8 mg, 產率: 81.6%)。

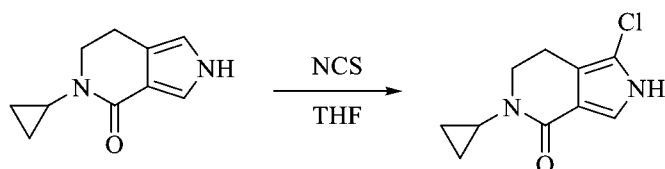
【0838】 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.62 (brs, 3H), 5.85-6.12 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.33-3.46 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.69-0.71 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).

【0839】 分子式: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>3</sub>O 分子量: 291.37 LC-MS(*m/z*) = 292.20[M+H]<sup>+</sup>

【0840】 實施例35 (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1-氯-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(化合物A42)鹽酸鹽的合成

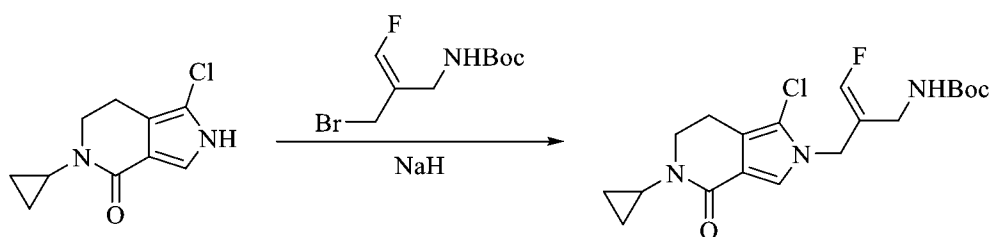


【0841】 步驟1：1-氯-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0842】 將5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(600 g, 3.4 mmol, 1 eq)溶於THF(20 mL)，冰水浴條件下，分批加入NCS(455 mg, 3.4 mmol, 1 eq)，室溫反應30 min，TLC檢測反應完畢。減壓蒸除THF，加入DCM(30 mL)，依次用水(30 mL)和飽和食鹽水(30 mL)洗滌，有機相乾燥，濃縮得粗品(820 mg)，經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=3:1, 1:1, v/v)得產品(540 mg, 產率: 75.4%)。

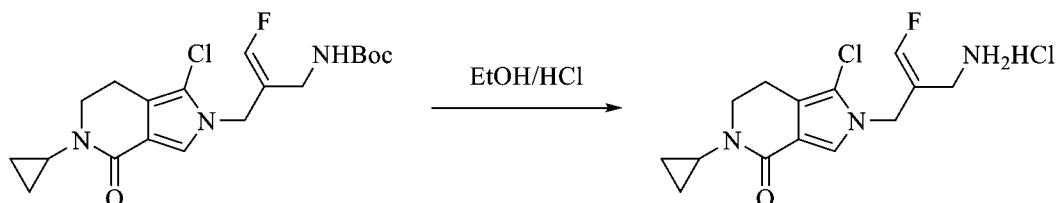
【0843】 步驟2：(*E*)-2-((1-氯-5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0844】 將1-氯-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮(500 mg, 2.37 mmol, 1 eq)溶於無水THF(20 mL)，冰水浴條件下，緩慢分批加入NaH(190 mg, 4.74 mmol)，加畢，0°C攪拌30 min，加入(*E*)-2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(668 mg, 2.49 mmol, 1.05 eq)，常溫反應23h。TLC檢測

反應完畢，飽和氯化銨水溶液淬滅，有機相依次用水和飽和食鹽水洗滌，乾燥，濃縮得粗品(1.03 g)，經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=2.5:1~2:1, v/v)得產品(320 mg, 產率: 34 %)。

【0845】 步驟3：*(E)*-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1-氯-5-環丙基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成



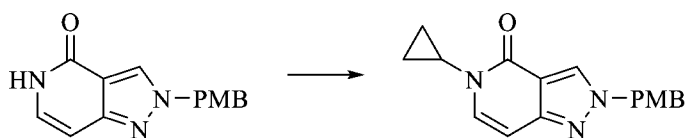
【0846】 將*(E)*-2-((1-氯-5-環丙基-4-羰基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(320 mg, 0.804 mmol, 1 eq)溶於氯化氫乙醇溶液(10 mL)，室溫攪拌4h，LC-MS檢測反應完全，濃縮，得粗品(200mg)，碳十八柱層析純化(CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O=1:4)，凍乾得產品(34 mg, 產率:14.2 %)。

【0847】 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.41 (brs, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.02-7.30 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.42-3.47(m, 2H), 3.29-3.30 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 2H), 0.70-0.77 (m, 2H), 0.52-0.59 (m, 2H).

【0848】 分子式: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>3</sub>O 分子量: 297.10 LC-MS(*m/z*) = 297.74[M+H]<sup>+</sup>.

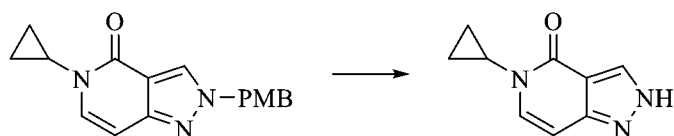
【0849】 實施例36 *(E)*-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A41)和*(E)*-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A44)鹽酸鹽的合成

【0850】 步驟1：5-環丙基-2-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



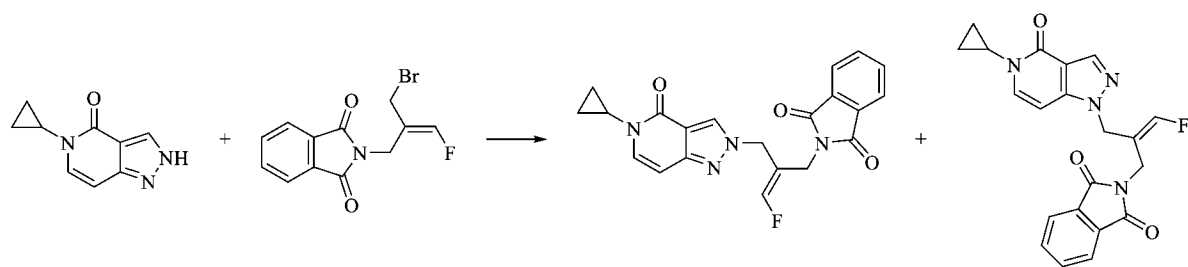
【0851】 將2-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(6.4 g, 32.51 mmol, 1.0 eq)、環丙基硼酸(10.77 g, 125.35 mmol, 5.0 eq)、醋酸銅(13.66 g, 75.21 mmol, 3.0 eq)和吡啶(9.92 g, 125.35 mmol, 5.0 eq)溶於甲苯(150 mL)，空氣條件下100°C反應47 h，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=1:1)得到產品(2.0 g, 收率: 27%)。

【0852】 步驟2：5-環丙基-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



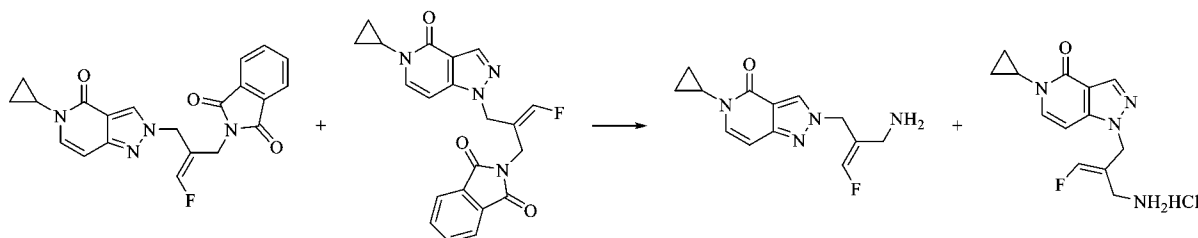
【0853】 將5-環丙基-2-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(2.0 g, 6.77 mmol, 1.0 eq)溶於三氟乙酸(20 mL)，75°C反應14 h，LC-MS檢測反應完全，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(MeOH:DCM=1:50)得產品(1.0 g, 收率: 84%)。

【0854】 步驟3：(*E*)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5-二氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮和(*E*)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5-二氫-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成：



【0855】 將5-環丙基-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(1.0 g, 5.71 mmol, 1.0 eq)、(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.87 g, 6.28 mmol, 1.1 eq)、碳酸鉀(867 mg, 6.28 mmol, 1.1 eq)和TBAB(184 mg, 0.57 mmol, 0.1 eq)溶於無水乙醇(8 mL)中，反應19小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=1:1)得(*E*)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5-二氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮和(*E*)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-4,5-二氫-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的混合物(1.8 g, 收率: 80%)。

【0856】 步驟4: (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮和(*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成



【0857】 將上步所得混合物(1.4 g, 3.57 mmol, 1.0 eq)和水合肼(335 mg, 5.35 mmol, 1.5 eq)溶於EtOH(20 mL)中，80°C反應20 min。TLC監測反應完畢，冷卻至室溫，抽濾，濾液減壓濃縮，粗品用二氯甲烷溶解，抽濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析純化(二氯甲烷:異丙醇:氨水=10:1:0.5)，得到

【0858】 *R<sub>f</sub>*值較小的(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-2,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮 (350 mg, 收率: 37%)，為化合物A41。



【0859】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.55 (s, 1H), 6.87-7.02(d, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 0.96-0.97 (d, 2H), 0.79 (s, 2H).

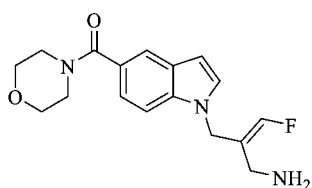
【0860】 分子式:  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$  分子量:262.29 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 263.13[M+H] $^+$ .

【0861】 Rf值較大的用乙醇溶解，加入氯化氫乙醇溶液，減壓濃縮，凍乾得(*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1,5-二氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽(220 mg, 收率: 20%)，為化合物A44。

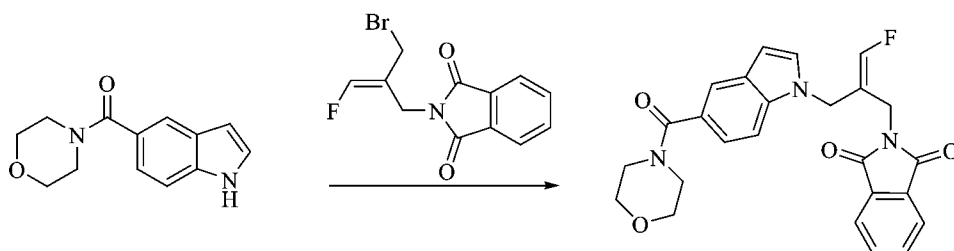
【0862】  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.48 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.44-7.46 (d, 1H), 7.35 (s, 0.5H), 7.08 (s, 0.5H), 6.86-6.88 (d, 1H), 5.10-5.11 (d, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.22-3.26 (m, 1H), 0.98-1.00 (d, 2H), 0.81-0.84 (m, 2H).

【0863】 分子式:  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$  分子量:262.29 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 263.10[M+H] $^+$ .

【0864】 實施例37: (*E*)-1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡啶-5-基(嗎啉代)甲酮(化合物C1)的合成

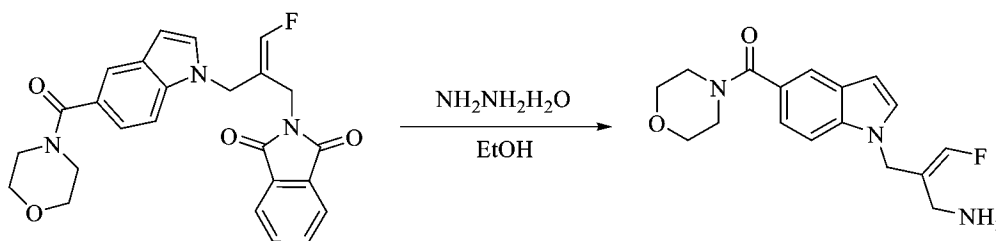


【0865】 步驟1 :(*Z*)-2-(3-氟-2-((5-(嗎啉-4-羰基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮的合成



【0866】 將(1*H*-吡啶-5-基)(嗎啉代)甲酮(1.00 g, 4.34 mmol, 1 eq)溶於DMF(10 mL)中，冷卻至0°C，氮氣保護，加入品質分數60%的NaH(0.19 g, 4.77 mmol, 1.1 eq)，N<sub>2</sub>保護下，攪拌30 min，滴加(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(1.55 g, 5.21 mmol, 1.2 eq)的DMF(10 mL)溶液，逐漸升至室溫反應過夜，TLC監測反應完全，加入水(60 mL)，EA(80 mL×3)萃取，有機相合併，用水反洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(DCM: MeOH=150:1)得到產品(1.42 g, 收率: 73.2%)。

【0867】 步驟2：(*E*)-(1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡啶-5-基)(嗎啉代)甲酮的合成

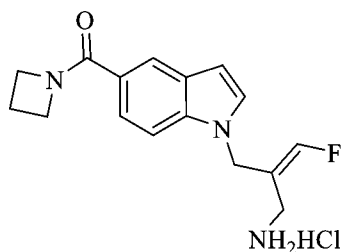


【0868】 將中間體(*Z*)-2-(3-氟-2-((5-(嗎啉-4-羰基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(1.42 g, 3.17 mmol, 1 eq)溶於EtOH(35 mL)中，加入85%含量的水合肼(0.65 g, 11.08 mmol, 3.5 eq)，迴流反應2小時。TLC監測反應完畢，抽濾，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(DCM:MeOH=10:1)得到產品(0.13 g, 收率: 13.1%)。

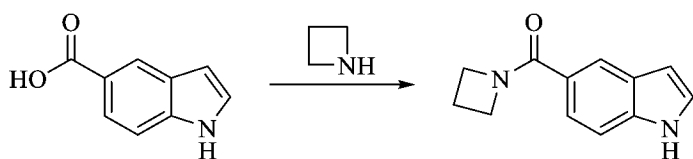
【0869】 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 7.64-7.65 (t, 2H), 7.59-7.60 (d, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.04-7.25 (d, *J*=84 Hz, 1H), 6.55-6.56 (d, 1H), 4.96 (d, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.52 (s, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.12 (d, 2H).

【0870】 分子式: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 分子量: 317.36, LC-MS(Pos, *m/z*) = 318.19 [M+H]<sup>+</sup>.

【0871】 實施例38：(E)-2-(2-((5-(氮雜環丁烷-1-基)甲酰基)-1H-吲哚-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吲哚-5-基(氮雜環丁烷-1-基)甲酰基(化合物C13)鹽酸鹽的合成

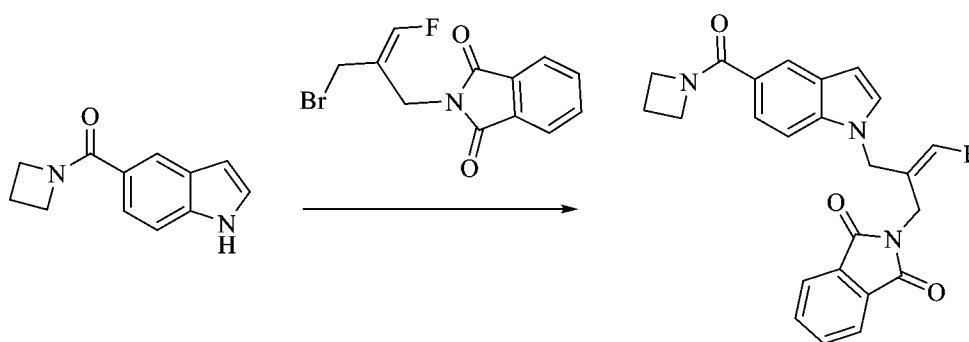


【0872】 步驟1：氮雜環丁烷-1-基(1H-吲哚-5-基)甲酰基的合成



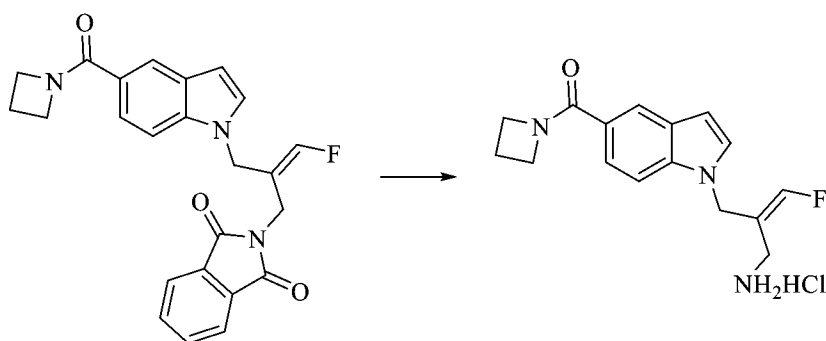
【0873】 將原料1H-吲哚-5-羧酸(1 g, 6.2 mmol, 1.0 eq)和DIPEA(2.4 g, 18.6 mmol, 3.0 eq)溶於N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)中，氮氣置換，降溫至0°C，加HATU(3.5 g, 9.3 mmol, 1.5 eq)，反應0.5h，加氮雜環丁烷(708.6 mg, 12.41 mmol, 2.0 eq)，反應1h，TLC檢測無原料剩餘，加水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相合併，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(MeOH:DCM=1:100~1:50)純化，所得固體加少量乙酸乙酯，過濾，濾餅烘乾得到產品(1.1 g, 收率: 88.7%)。

【0874】 步驟2：(Z)-2-(2-((5-(氮雜環丁烷-1-羧基)-1H-吲哚-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0875】將中間體氮雜環丁烷-1-基(1*H*-吡啶-5-基)甲酮(500 mg, 2.5 mmol, 1.0 eq)，溶於*N,N*-二甲基乙醯胺(5 mL)中，氮氣置換，降溫至0°C，加品質分數60%氫化鈉(109.8 mg, 2.75 mmol, 1.1 eq)，攪拌0.5h，加(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(894.3 mg, 3 mmol, 1.2 eq)反應1h，TLC檢測無原料剩餘。加飽和氯化銨水溶液(50 mL)和水(50 mL)，攪拌10min，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相合併，用水(50 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(MeOH:DCM=1:100~1:60)純化得到產品(643 mg, 收率: 64.3%)。

【0876】步驟3: (*E*)-(1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡啶-5-基)(氮雜環丁烷-1-基)甲酮鹽酸鹽的合成

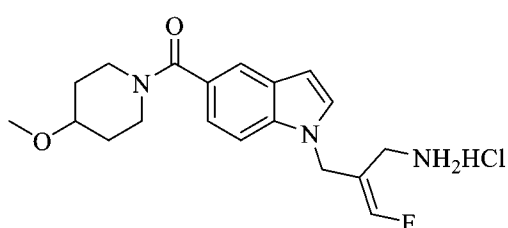


【0877】將中間體(*Z*)-2-(2-((5-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(643 mg, 1.59 mmol, 1.0eq)溶於EtOH (10 mL)中，加入80%水合肼(348 mg, 5.56 mmol, 3.5 eq)，80°C反應1h。TLC監測反應完畢，降至室溫，抽濾，濾液濃縮，加入二氯甲烷(10 mL)打漿，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到油狀液體(260 mg)，加入二氯甲烷(5 mL)，滴入20%氯化氫乙醇溶液(104 mg)，攪拌10min，減壓濃縮得產品(238 mg, 收率: 46.2%)。

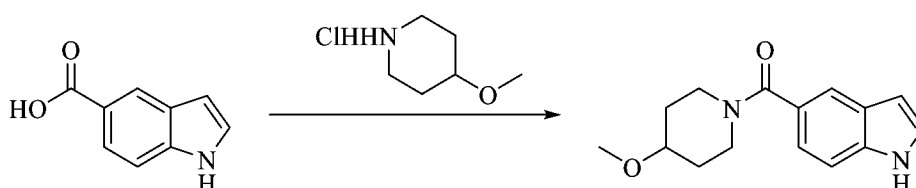
【0878】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 7.88 (d, 1H), 7.67-7.64 (d, 2H), 7.47-7.43 (d, 1H), 7.38 (s, 0.5H), 7.11 (s, 0.5H), 6.60-6.59 (s, 1H), 5.04-5.03 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 4H), 2.31-2.21 (m, 2H).

【0879】 分子式:  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}$  分子量: 323.8 LC-MS (Pos,  $m/z$ ) = 287.65[M+H] $^+$ .

【0880】 實施例39: (*E*)-(1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡啶-5-基)(4-甲氧基哌啶-1-基)甲酮(化合物C14)鹽酸鹽的合成

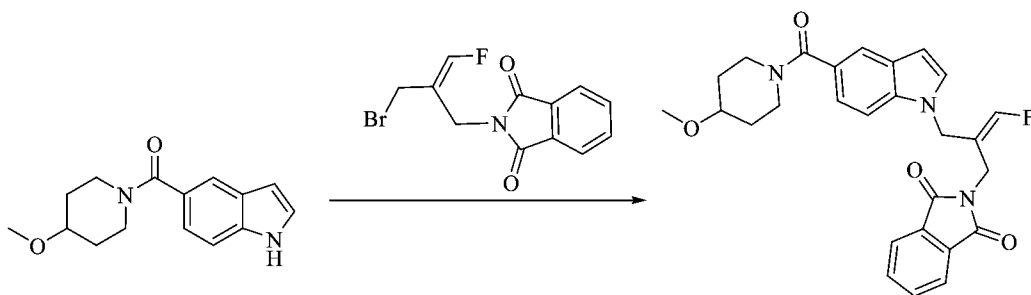


【0881】 步驟1: (1*H*-吡啶-5-基)-(4-甲氧基哌啶-1-基)甲酮的合成



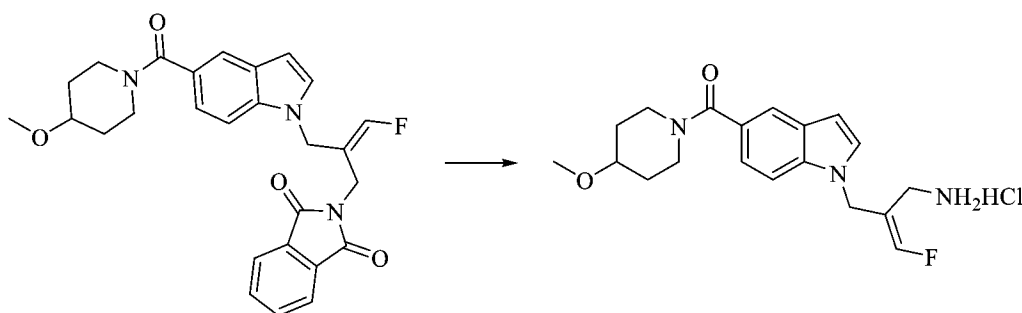
【0882】 將原料1*H*-吡啶-5-羧酸(1 g, 6.2 mmol, 1.0 eq)和DIPEA(2.4 g, 18.6 mmol, 3.0 eq)溶於*N,N*-二甲基乙醯胺(5 mL)中，氮氣置換，降溫至0°C，加HATU(3.5 g, 9.3 mmol, 1.5 eq)，反應0.5h，加4-甲氧基哌啶鹽酸鹽(1.88 g, 12.41 mmol, 2.0 eq)，反應1h，TLC檢測無原料剩餘，加入飽和氯化銨(50mL)、水(50 mL)，攪拌10min，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相合併，用水(50 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得產品(1.6 g, 收率: 100%)。

【0883】 步驟2: (*Z*)-2-(3-氟-2-((5-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮的合成



【0884】將中間體(1*H*-吡啶-5-基)-(4-甲氧基哌啶-1-基)甲酮(500 mg, 1.94 mmol, 1.0 eq)溶於*N,N*-二甲基乙醯胺(5 mL)中，氮氣置換，降溫至0°C，加品質分數60%氫化鈉(85.2 mg, 2.13 mmol, 1.1 eq)，攪拌0.5h，加(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(694 mg, 2.33 mmol, 1.2 eq)，反應18h，TLC檢測反應還有少量原料。加飽和氯化銨水溶液(50 mL)和水(20 mL)，攪拌10min，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相合併，用水(50 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(MeOH:DCM=1:20)純化得到產品(431 mg, 收率: 48.1%)。

【0885】步驟3: (*E*)-(1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡啶-5-基)(4-甲氧基哌啶-1-基)甲酮鹽酸鹽的合成



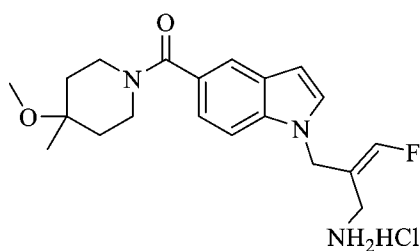
【0886】將中間體(*Z*)-2-(3-氟-2-((5-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(431 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq)溶於EtOH (10 mL)中，加入80%水合肼(204.5 mg, 3.26 mmol, 3.5 eq)，80°C反應1h。TCL監測反應完畢，降至室溫，抽濾，濾液濃縮，加入二氯甲烷(10 mL)打漿，過濾，濾液

減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到油狀液體(86 mg)，加入二氯甲烷(5 mL)，滴入20%氯化氫乙醇溶液(45 mg)，攪拌10min，減壓濃縮得產品(84 mg, 收率: 23.6%)。

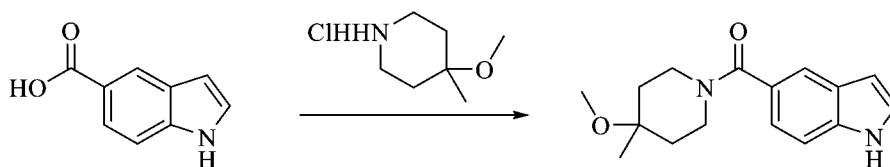
【0887】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.44 (s, 3H), 7.67-7.63 (d, 3H), 7.40 (s, 0.5H), 7.27-7.18 (d, 1H), 7.13 (s, 0.5H), 6.57-6.56 (d, 1H), 5.04 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.21-3.21 (m, 7H), 1.84 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H).

【0888】 分子式:  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_2$  分子量: 381.88 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 346.17[M+H] $^+$ .

【0889】 實施例40:(*E*)-(1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1*H*-吡啶-5-基)(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮(化合物C15)鹽酸鹽的合成

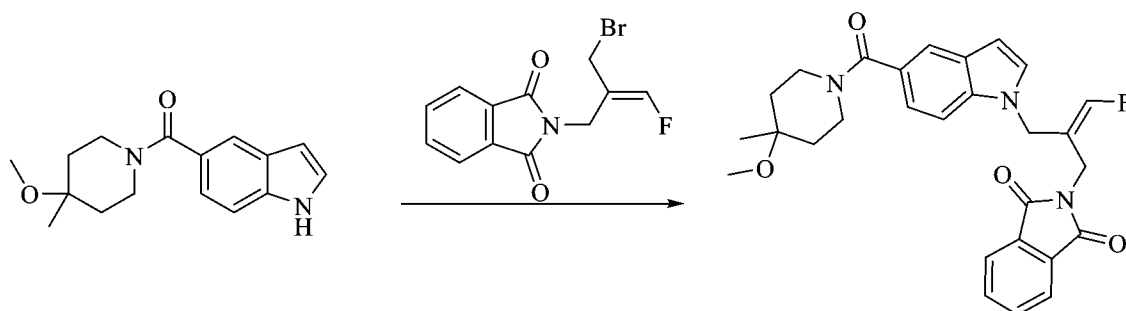


【0890】 步驟1：(1*H*-吡啶-5-基)(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮的合成



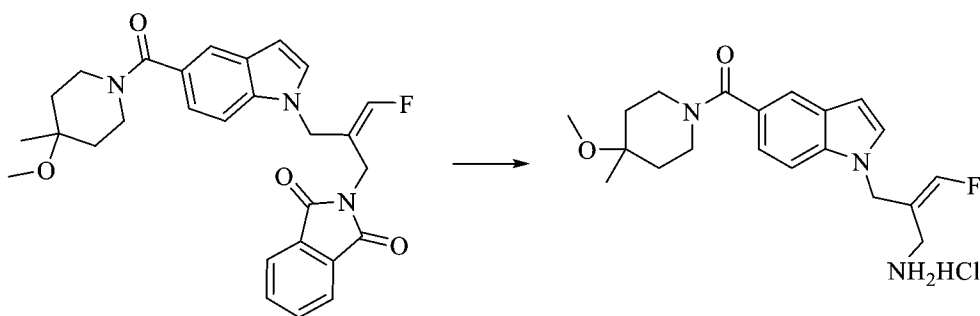
【0891】 將原料1*H*-吡啶-5-羧酸(1 g, 6.2 mmol, 1.0 eq)和DIPEA(2.4 g, 18.6 mmol, 3.0 eq)溶於*N,N*-二甲基乙醯胺(5 mL)中，氮氣置換，降溫至0°C，加HATU(3.5 g, 9.3 mmol, 1.5 eq)，反應0.5h，加4-甲氧基-4-甲基哌啶鹽酸鹽(1.88 g, 12.41 mmol, 2.0 eq)，反應1h，TLC檢測無原料剩餘，加水(50 mL)，攪拌10min，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，分液，有機相合併，用水(50 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得產品(1.68 g, 收率: 100%)。

【0892】 步驟2：(Z)-2-(3-氟-2-((5-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0893】 將中間體(1H-吡啶-5-基)(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮(500 mg, 1.84 mmol, 1.0 eq)溶於N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)中，氮氣置換，降溫至0°C，加品質分數60%氫化鈉(80.9 mg, 2.13 mmol, 1.1 eq)，攪拌0.5h，加(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(658.2mg, 2.20 mmol, 1.2 eq)，反應1h，TLC檢測反應還有少量原料。加入飽和氯化銨水溶液(50 mL)和水(50 mL)，攪拌過夜，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相合併，用水(50 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到油狀液體，經製備薄層層析純化(MeOH:DCM=1:20)得到產品(421 mg, 收率: 48.1%)。

【0894】 步驟3：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡啶-5-基(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮鹽酸鹽的合成



【0895】 將中間體(Z)-2-(3-氟-2-((5-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(421 mg, 0.88 mmol, 1.0eq)溶於



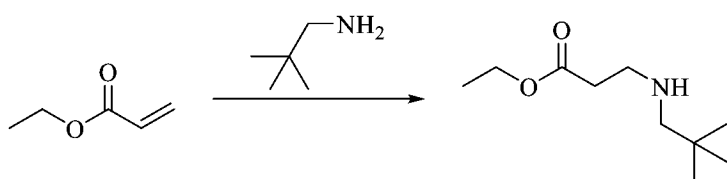
EtOH (15 mL)中，加入80%水合肼(193.9 mg, 3.10 mmol, 3.5 eq)，80°C反應1h。TLC監測反應完畢，降至室溫，抽濾，濾液濃縮得到白色固體，加二氯甲烷(10 mL)打漿，過濾，母液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10~15:1)純化得到產品(200 mg)，加入二氯甲烷(5 mL)，滴入20%氯化氫乙醇溶液(102 mg)，攪拌10min，減壓濃縮得產品(200 mg, 收率57%)。

【0896】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.46 (s, 3H), 7.66-7.62 (d, 3H), 7.41 (s, 0.5H), 7.21-7.18 (d, 1H), 7.13 (s, 0.5 H), 6.56-6.55 (s, 1H), 5.04-5.04 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.14 (s, 3H).

【0897】 分子式:  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_2$  分子量:395.9 LC+MS(Pos,  $m/z$ ) = 360.14[M+H] $^+$ .

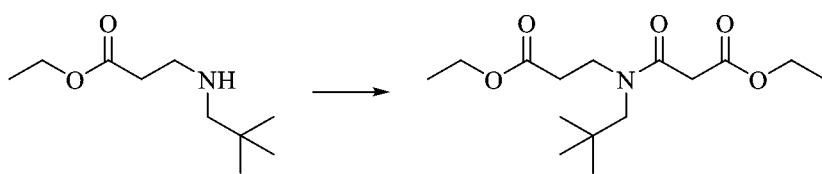
【0898】 實施例41: (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-新戊基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A37)鹽酸鹽的合成

【0899】 步驟1：3-(新戊基胺基)丙酸乙酯的合成



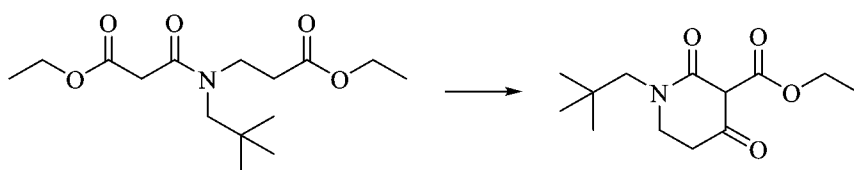
【0900】 將新戊胺(31.38g, 0.36 mol, 1.2eq)溶於乙醇(100 mL)中，在10°C條件下緩慢滴加丙烯酸乙酯(30 g, 0.3 mol, 1.0eq)，滴加完成後20°C反應3h，TLC檢測無原料剩餘，減壓濃縮得到產品(56.18 g,收率: 100%)。

【0901】 步驟2：3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)新戊基胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



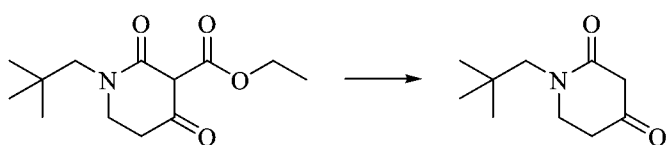
【0902】將中間體3-(新戊基胺基)丙酸乙酯(56.18 g, 0.3 mol, 1.0 eq)、丙二酸單乙酯鉀鹽(61.27 g, 0.36 mol, 1.2 eq)、4-二甲胺基吡啶(7.33 g, 0.06 mol, 0.2 eq)和三乙胺(39.46 g, 0.39 mol, 1.3 eq)溶於二氯甲烷(300 mL)，攪拌5min後，冰浴下分批加入1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(69.01 g, 0.36 mol, 1.2 eq)，反應15小時，TLC檢測反應完全。加入水(200 mL)，分液，水相用二氯甲烷(200 mL)萃取，有機相合併，減壓濃縮，粗品用乙酸乙酯(200 mL)溶解，鹽酸調pH值至5，分液，有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得產品(85 g, 收率: 94%)。

【0903】步驟3：1-新戊基-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯的合成



【0904】將中間體3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)新戊基胺基)-3-氧代丙酸乙酯(85g, 0.282mmol, 1.0eq)和第三丁醇鈉(32.48 g, 0.338 mol, 1.2eq)溶於乙醇(400 mL)，60°C反應30min，TLC檢測反應完全，減壓濃縮得產品，直接用於下一步反應。

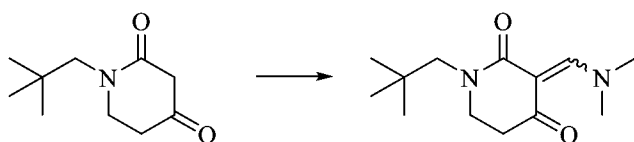
【0905】步驟4：1-新戊基吡啶-2,4-二酮的合成



【0906】將上步所得粗品溶於水，調pH值至3，升溫90°C反應3h，TLC檢測反應完全，冷卻至室溫，加入氯化鈉固體至飽和，用乙酸乙酯(300 mL×3)萃

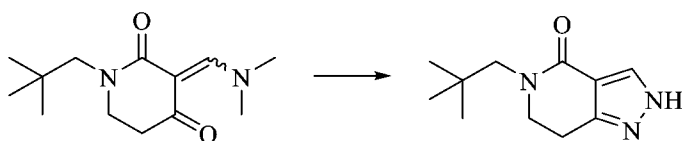
取，有機相乾燥，濃縮，粗品用MTBE:PE(1:1)打漿，抽濾，濾餅烘乾得產品(42g, 兩步收率:81%)。

【0907】 步驟5：1-新戊基-3-((二甲基氨基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮的合成



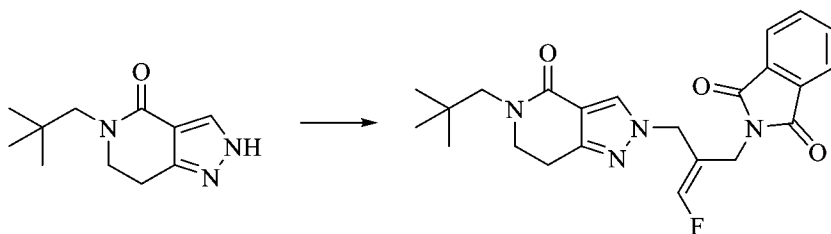
【0908】 向*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(3.58 g, 30 mmol, 1.1eq)中分批加入1-新戊基吡啶-2,4-二酮(5 g, 27.28 mmol, 1.0eq)，反應30min，TLC檢測反應完全，減壓濃縮，粗品用異丙醇處理得產品(6.5 g, 收率: 100%)。

【0909】 步驟6：5-新戊基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



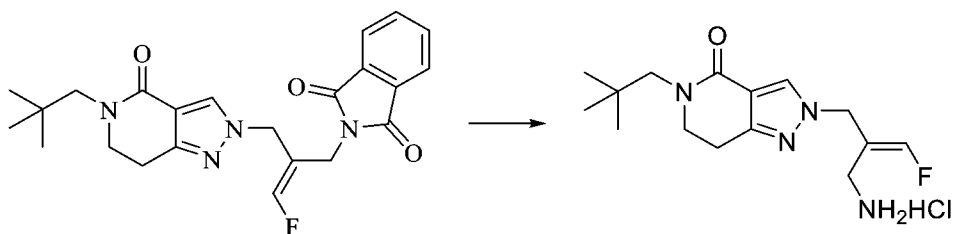
【0910】 將中間體1-新戊基-3-((二甲基氨基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮(6.5g, 27.28 mmol, 1.0eq)和水合肼(1.77 g, 30 mmol, 1.1eq)溶於異丙醇(30 mL)，80°C反應1h，TLC檢測反應完全，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯)得產品(4.4g, 收率:77%)。

【0911】 步驟7：(*E*)-2-(3-氟-2-((5-新戊基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0912】 將5-新戊基-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮(4.4g, 21.22 mmol, 1.0eq)、(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(6.96 g, 23.34 mmol, 1.1eq)、碳酸鉀(3.22 g, 23.34 mmol, 1.1eq)和TBAB(684 mg, 2.12 mmol, 0.1eq)溶於無水乙醇(50mL)中，反應17小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(PE:EA=1:1)得到產品(4.0 g, 收率: 44%)。

【0913】 步驟8：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-新戊基-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成



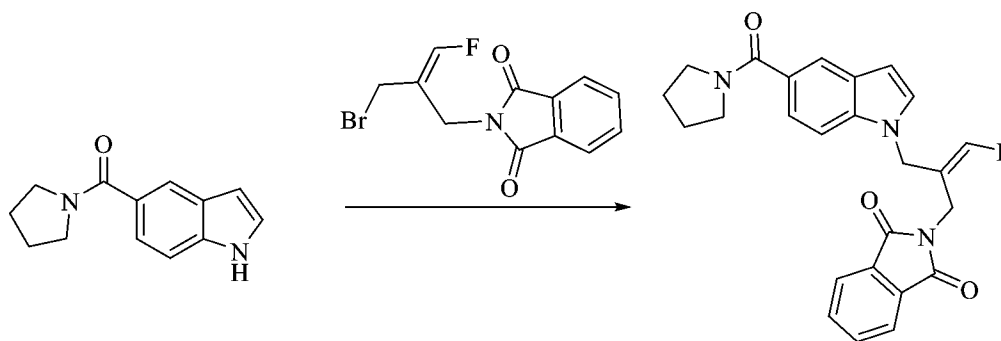
【0914】 將中間體(E)-2-(3-氟-2-((5-新戊基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(4.0mg, 9.42mmol, 1.0eq)和水合肼(884 mg, 14.13 mmol, 1.5eq)溶於EtOH (40 mL)中，80°C反應1h。LC-MS監測反應完畢，冷卻至室溫，抽濾，濾液減壓濃縮，粗品用醋酸異丙酯(20mL)打漿，抽濾，再冰浴下向濾液中加入20%氯化氫乙醇溶液(2.06 g, 1.2eq)攪拌10min，有大量白色固體析出，抽濾，濾餅40°C烘乾得產品(2.32 g, 收率: 74%)。

【0915】  $^1\text{H}$ NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm):8.49(s, 3H), 8.27(s, 1H), 7.41(s, 0.5H),7.13(s, 0.5H), 4.94(d, 2H), 3.55-3.59(t, 2H), 3.34-3.35(d, 2H),3.20(s, 2H) 2.81-2.85(t, 2H), 0.91(s, 9H).

【0916】 分子式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}$  分子量:330.83 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 295.12[M+H] $^+$ .

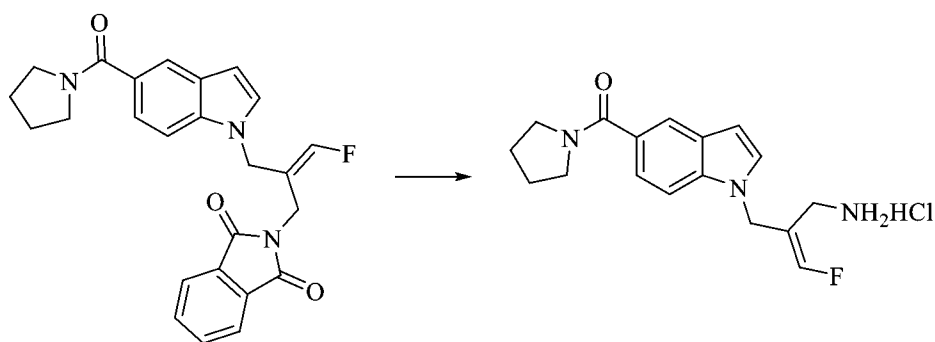
【0917】 實施例42：(E)-(1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡啶-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物C7)鹽酸鹽的合成

【0918】 步驟1：(Z)-2-(3-氟-2-((5-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮的合成



【0919】 將中間體(1H-吡啶-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(500 mg, 2.33 mmol, 1.0 eq)，溶於*N,N*-二甲基乙醯胺(3 mL)中，氮氣置換，降溫至0°C，加入品質分數60%氫化鈉(102.6 mg, 2.56 mmol, 1.1 eq)，攪拌0.5h，滴加(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(833.5 mg, 2.80 mmol, 1.2 eq)的*N,N*-二甲基乙醯胺(2 mL)溶液，反應1h，LC-MS檢測原料<10%，加飽和氯化銨水溶液(50 mL)，攪拌10 min，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有機相合併，水洗(50mL)，分液，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=20:1)純化得到產品(755 mg, 收率: 77.8%)。

【0920】 步驟2：(E)-(1-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-1H-吡啶-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮鹽酸鹽的合成

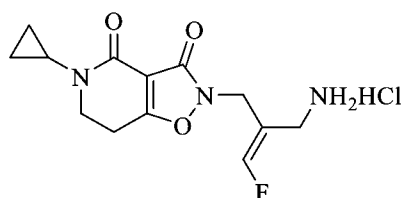


【0921】 將中間體(Z)-2-(3-氟-2-((5-(吡咯烷-1-羰基)-1*H*-吡啶-1-基)甲基)烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(755 mg, 1.81 mmol, 1.0 eq)溶於EtOH (10 mL)中，加入品質分數80%水合肼(397 mg, 6.34 mmol, 3.5 eq)，80°C反應2h。TLC檢測無原料，降至室溫，抽濾，乙醇淋洗，濾液濃縮得到白色固體，加入二氯甲烷(10 mL)打漿5 min，過濾，濾餅用DCM淋洗，濾液合併，減壓濃縮得到油狀液體(487 mg)，經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到油狀液體(357 mg)，加入二氯甲烷(5 mL)溶解，加入20%氯化氫乙醇溶液(104.2 mg)，攪拌10 min，減壓濃縮得淡黃色固體(325 mg)，再經製備HPLC(0.05%鹽酸：水：乙腈)純化得到產品(120 mg, 收率: 19.6%)。

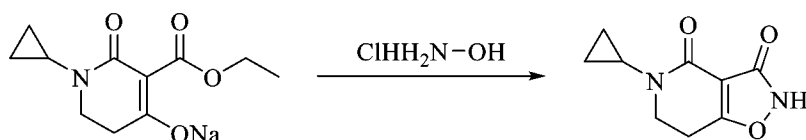
【0922】  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.58 (s, 3H), 7.78-7.77 (s, 1H), 7.70-7.64 (d, 2H), 7.41 (s, 0.5H), 7.35-7.32 (d, 1H), 7.13 (s, 0.5H), 6.56-6.55 (d, 1H), 5.08-5.07 (d, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.24-3.23 (d, 2H), 1.85-1.82 (m, 4H).

【0923】 分子式:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}$  分子量: 337.82 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 302.10  $[\text{M}+\text{H}^+]$

【0924】 實施例43：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-6,7-二氫異噁唑并[4,5-*c*]吡啶-3,4(2*H*,5*H*)-二酮(化合物A18)鹽酸鹽的合成

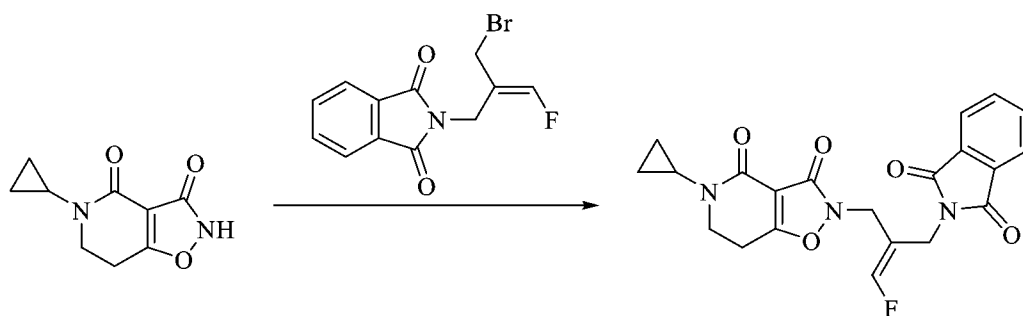


【0925】 步驟1：5-環丙基-6,7-二氫異噁唑并[4,5-*c*]吡啶-3,4(2*H*,5*H*)-二酮的合成



【0926】 將1-環丙基-5-(乙氧羰基)-6-氧代-1,2,3,6-四氫吡啶-4-醇鈉(10.0 g, 0.040 mol, 1.0 eq)、氫氧化鈉(19.4 g, 0.485 mol, 12 eq)、鹽酸脛胺(30.9 g, 0.444 mol, 11 eq)加入乙醇(100 mL)和水(10 mL)，室溫下調節pH值至7-8，50°C反應17小時，LC-MS顯示反應完全。冷卻至室溫，過濾，將濾液減壓濃縮，加入乙醇(100 mL)，加熱至60°C溶解，趁熱過濾，濾液減壓濃縮得到產品(5.1 g, 收率: 64.97%)

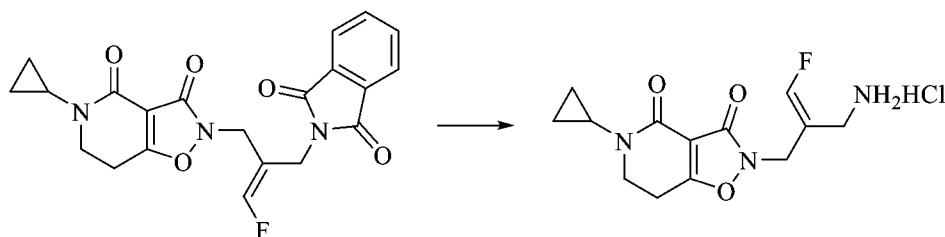
【0927】 步驟2：(*E*)-5-環丙基-2-(2-(((1,3-二氧異吲哚-2-基)-2-甲基)甲基)-3-氟烯丙基)-6,7-二氫異噁唑并[4,5-*c*]吡啶-3,4(2*H*,5*H*)-二酮的合成



【0928】 將中間體5-環丙基-6,7-二氫異噁唑并[4,5-*c*]吡啶-3,4(2*H*,5*H*)-二酮(1.00 g, 5.15 mmol, 1eq)溶於DMF(15 mL)中，0°C下加入氫化鈉(品質分數60%，0.25 g, 6.18 mmol, 1.2 eq)，保溫攪拌15 min，加入(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟

烯丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(1.84 g, 6.18 mmol, 1.2 eq), 60°C反應17小時。反應液冷卻, 加入水(15 mL), 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 分液, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 粗品經矽膠柱層析分離(DCM:MeOH=200:1)得到產品(688 mg, 收率: 32.4%)。

【0929】 步驟3:(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-6,7-二氫異噁唑并[4,5-*c*]吡啶-3,4(2*H*,5*H*)-二酮鹽酸鹽的合成



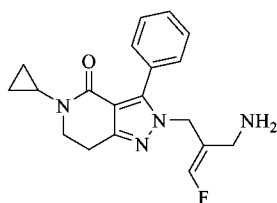
【0930】 將中間體(*E*)-5-環丙基-2-(2-(((1,3-二氧異吡啶-2-基)-2-甲基)甲基)-3-氟烯丙基)-6,7-二氫異噁唑并[4,5-*c*]吡啶-3,4(2*H*,5*H*)-二酮(545 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq)溶於無水乙醇(20 mL), 加入水合肼(85%, 273 mg, 4.64 mmol, 3.5 eq)迴流2小時, 反應完畢。將反應液熱過濾, 濾液冷卻後再抽濾, 濾液減壓濃縮, 加入EA(20 mL), 85°C迴流, 趁熱過濾, 濾液冷卻後再過濾, 濾液減壓濃縮, 粗品經製備薄層層析分離(DCM:MeOH=10:1)得到油狀物產品, 加入少量乙醇溶解, 滴加氯化氫乙醇溶液, 有白色固體析出, 抽濾, 得到產品(62.92 mg, 收率: 16.9%)。

【0931】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.40 (s, 3H), 7.22-7.42 (d,  $J=80$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.53-3.56 (t, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.05-3.08 (t, 2H), 2.53-2.57 (m, 1H), 0.70-0.74 (m, 2H), 0.54-0.58 (m, 2H).

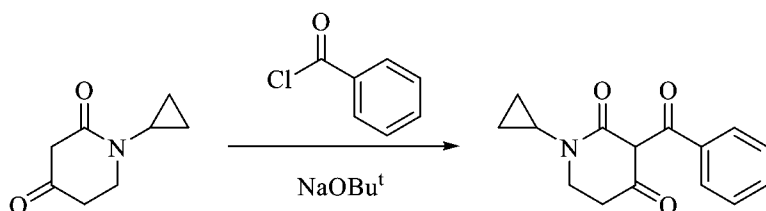
【0932】 分子式: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_3$  分子量: 317.75 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 282.15[M+H] $^+$ .



【0933】 實施例44：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-3-苯基-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮(化合物A45)的合成

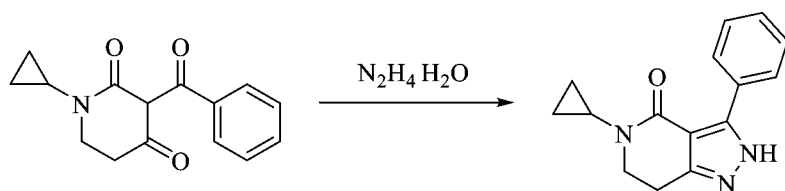


【0934】 步驟1：3-苯甲酰基-1-環丙基哌啶-2,4-二酮的合成



【0935】 將1-環丙基哌啶-2,4-二酮(50.00 g, 0.33 mol, 1.0 eq)加入反應瓶，加入THF(500 mL)，冷卻至0°C，加入第三丁醇鈉(66.60 g, 0.69 mol, 2.1 eq)，攪拌30 min，0°C下，緩慢滴加苯甲酰氯(55.06 g, 0.39 mol, 1.2 eq)，加完後緩慢升至室溫，反應5小時，TLC顯示反應完全，加入水稀釋，調節pH=3，加入EA(100 mL×3)萃取，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1-50:1)分離得到產品(28.3 g, 收率: 33.7%)。

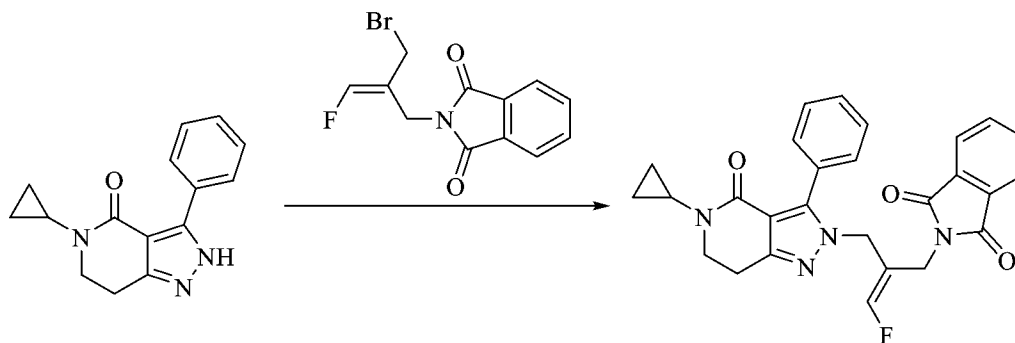
【0936】 步驟2：5-環丙基-3-苯基-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮的合成



【0937】 將水合肼(85%, 9.72 g, 0.16 mol, 1.5 eq)溶解於乙醇(100 mL)，加入鹽酸調節pH=3，加入3-苯甲酰基-1-環丙基哌啶-2,4-二酮(28.30 g, 0.11 mol, 1.0 eq)，調節pH=6，加熱迴流2小時，TLC顯示反應完全，反應液減壓濃縮，

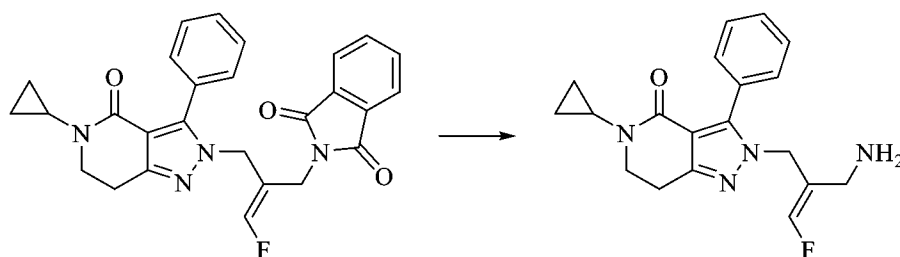
粗品先經矽膠柱層析分離(DCM:MeOH=50:1)，再用無水乙醇重結晶(50 mL)得產品(8.0 g, 收率: 28.7%)。

【0938】 步驟3: (*E*)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-3-苯基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚-1,3-二酮的合成



【0939】 將中間體5-環丙基-3-苯基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(3.00 g, 0.012 mol, 1 eq)、(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.89 g, 0.013 mol, 1.1eq)、碳酸鉀(1.80 g, 0.013 mol, 1.1eq)和四丁基溴化銨(0.39 g, 0.001 mol, 0.1 eq)加入無水乙醇(30 mL)，室溫攪拌72小時，TLC顯示有少量吡唑原料剩餘。將反應液抽濾，濾餅加入乙醇洗滌，濾液合併，加入MTBE(5 mL)，減壓濃縮至一半體積，冷卻至室溫，析出大量白色固體，抽濾，乾燥，粗品乙醇(15 mL)重結晶得到產品(1.8 g, 收率: 32.1%)。

【0940】 步驟4: (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-3-苯基-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-酮



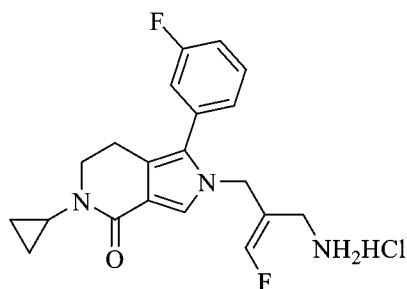
【0941】 將(*E*)-2-(2-((5-環丙基-4-氧代-3-苯基-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.80 g, 3.83 mmol, 1.0

eq)溶於EtOH (18 mL)中，加入水合肼(85%，0.34 g, 5.74 mmol, 1.5 eq)，迴流反應1小時。反應完畢，抽濾，濾液減壓濃縮，加入乙酸異丙酯(30 mL)，加熱迴流30 min，冷至室溫，有少量固體析出，抽濾，濾液減壓濃縮，析出大量固體，抽濾，濾餅用少量乙酸異丙酯洗滌，濃縮，乾燥得到產品(850 mg, 收率: 65.4%)。

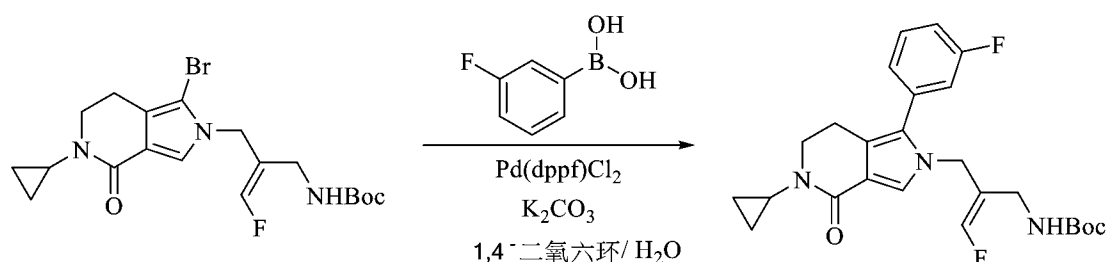
【0942】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.06-8.08 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 6.82-7.04 (d,  $J=84$  Hz, 1H), 4.76-4.77 (d, 2H), 3.57-3.60 (t, 2H), 3.32 (brs, 2H), 3.12-3.13 (d, 2H), 2.98-3.02 (t, 2H), 2.60-2.67 (m, 1H), 0.74-0.79 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H).

【0943】 分子式:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$  分子量: 340.40 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 341.12[M+H] $^+$ .

【0944】 實施例45：(E)-2-(2-(胺甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1-(3-氟苯基)-2,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-酮(化合物A46)鹽酸鹽的合成

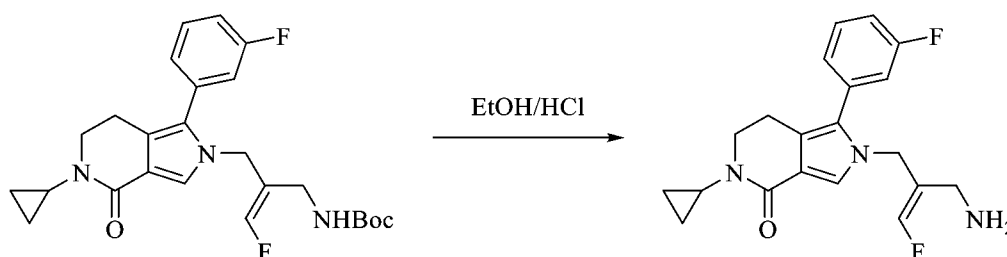


【0945】 中間體(E)-2-((5-環丙基-1-(3-氟苯基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯的合成



【0946】 將(*E*)-2-((1-溴-5-環丙基-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(150 mg, 0.339 mmol, 1 eq)、間氟苯硼酸(72 mg, 0.509 mmol, 1.5 eq)溶於1,4-二氧六環(5 mL)中，加入碳酸鉀(118 mg, 0.848 mmol, 2.5 eq)的水溶液(1 mL)，N<sub>2</sub>保護下加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28 mg, 0.0339 mmol, 0.1 eq)。加畢，90°C反應17 h，TLC檢測反應完畢。反應液經矽藻土過濾，濾液加入乙酸乙酯(20 mL)，依次用水(20 mL)和飽和食鹽水(20 mL)洗滌，無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濾液濃縮濃縮，得粗品(190 mg)，經製備薄層層析純化(PE：EA=1：1)得產品(70 mg, 產率: 45%)。

【0947】 步驟2：化合物(*E*)-2-(2-(胺甲基)-3-氟烯丙基)-5-環丙基-1-(3-氟苯基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

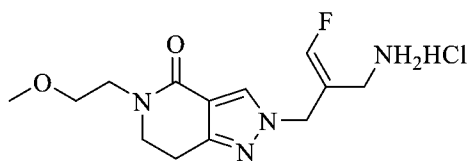


【0948】 將(*E*)-2-((5-環丙基-1-(3-氟苯基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)胺基甲酸第三丁酯(70 mg, 0.153 mmol, 1 eq)溶於氯化氫乙醇溶液(5 mL)，攪拌3h，LC-MS檢測反應完全，濃縮，凍乾得產品(28 mg, 產率:51%)。

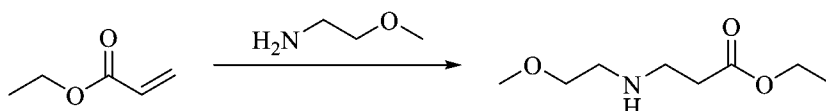
【0949】 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.32 (brs, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 3H), 6.36-6.63 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.40-3.44 (t, 2H), 3.12-3.13 (m, 2H), 2.59-2.67 (m, 3H), 0.72-0.78 (m, 2H), 0.58-0.60 (m, 2H).

【0950】 分子式: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 分子量: 357.17 LC-MS(*m/z*) = 358.12 [M+H]<sup>+</sup>.

【0951】 實施例46:(*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(2-甲氧基乙基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A47)鹽酸鹽的合成

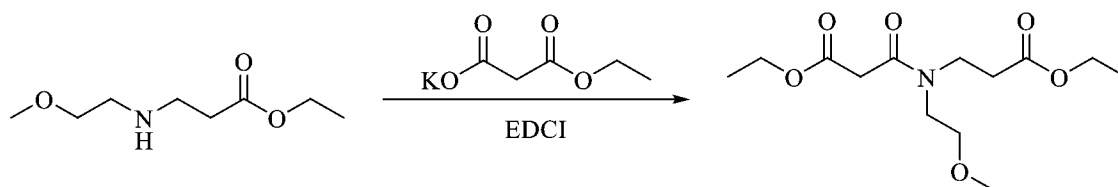


【0952】 步驟1：3-((2-甲氧基乙基)胺基)丙酸乙酯的合成



【0953】 將原料2-甲氧基乙烷-1-胺(10 g, 133.14 mmol, 1.0 eq)溶於無水乙醇(100 mL)中，在冰浴下緩慢滴加丙烯酸乙酯(11.32 g, 113.06 mmol, 0.85 eq)，滴畢反應2h，TLC檢測無原料剩餘，80°C減壓濃縮得到粗品，按理論量投入下一步。

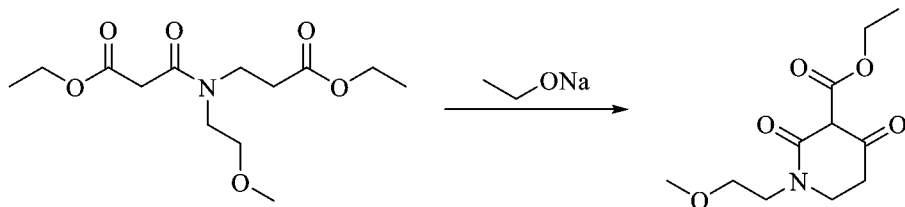
【0954】 步驟2：3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



【0955】 將中間體3-((2-甲氧基乙基)胺基)丙酸乙酯(133.14 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(100 mL)中，冰水降溫至0°C，依次加入丙二酸單乙酯鉀鹽(19.2g, 133.14 mmol, 1.0 eq)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(26 g, 135.63 mmol, 1.2 eq)、4-二甲胺基吡啶(1.38g, 11.32 mmol, 0.1 eq)和三乙胺(17.2 g, 169.98 mmol, 1.5 eq)，加完升至室溫反應16小時，TLC檢測無原料剩餘。加入水(200 mL)，滴加濃鹽酸(20 mL)，pH=5左右，分液，水相用二氯甲烷(100 mL)

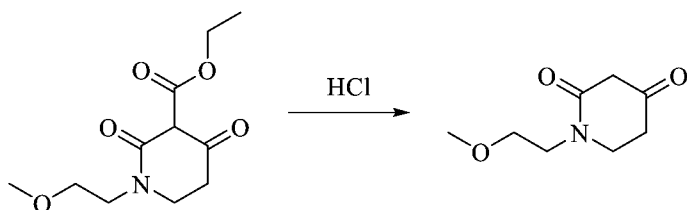
萃取，有機相合併，依次用5%碳酸氫鈉水溶液(100 mL)和水(100 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得黃色油狀液體 (26.2 g, 兩步收率: 80.3%)。

**【0956】** 步驟3：1-(2-甲氧基乙基)-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯的合成



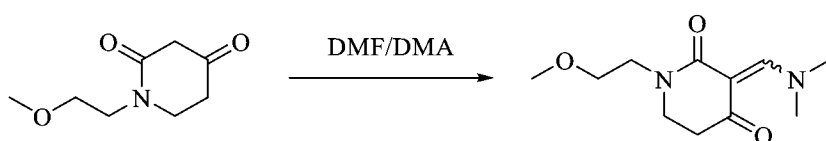
**【0957】** 將中間體3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(26.2 g, 90.55 mmol, 1.0 eq)溶於無水乙醇(100 mL)中，加乙醇鈉(15.4 g, 226.38 mmol, 2.5 eq)，80°C反應1h，TLC檢測無原料剩餘，減壓濃縮得到產品。

**【0958】** 步驟4：1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2,4-二酮的合成



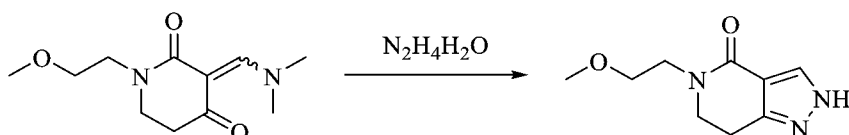
**【0959】** 將中間體1-(2-甲氧基乙基)-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯(90.55 mmol, 1.0 eq)溶於水(50 mL)中，滴加濃鹽酸(20 mL)，加熱至80°C反應3h，TLC檢測無原料剩餘，冷卻至室溫，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，有機相合併，用無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液濃縮得產品，按理論量投入下一步。

**【0960】** 步驟5：3-((二甲基胺基)亞甲基)-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2,4-二酮的合成



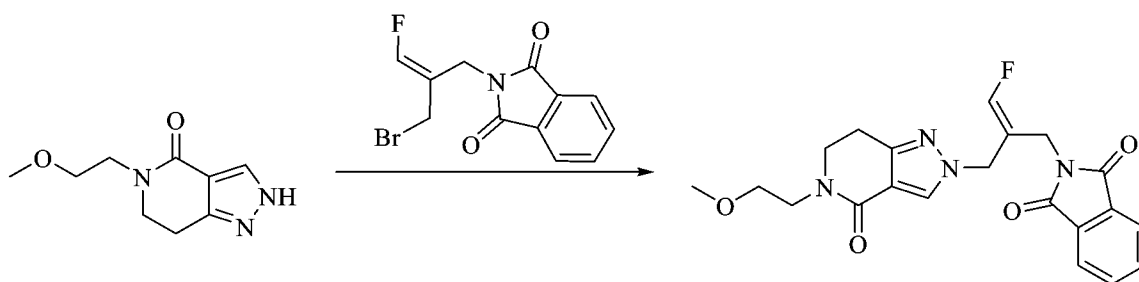
【0961】 向中間體1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2,4-二酮(90.55 mmol, 1.0 eq)中滴加*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(11.8 g, 99.60 mmol, 1.1eq)，放熱劇烈，加畢室溫反應1h，TLC檢測無原料剩餘，減壓濃縮得產品，按理論量投入下一步。

【0962】 步驟6：5-(2-甲氧基乙基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0963】 將中間體3-((二甲基胺基)亞甲基)-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2,4-二酮(20.4g, 90.55 mmol, 1.0 eq)和品質分數80%水合肼(6.23 g, 99.60 mmol, 1.1 eq)溶於甲醇(20 mL)中，升溫至70°C反應0.5h，TLC檢測無原料剩餘，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1-60:1)純化得產品(10.6 g, 四步收率: 60.2%)。

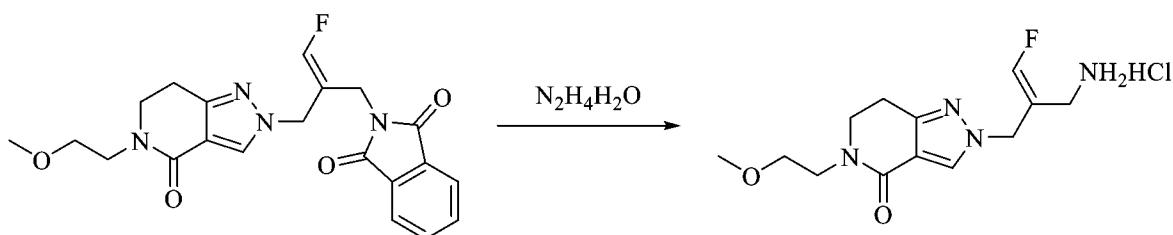
【0964】 步驟7：(*E*)-2-(3-氟-2-((5-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0965】 將中間體5-(2-甲氧基乙基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(5.0 g, 25.61 mmol, 1.0 eq)、(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(8.4 g, 28.17 mmol, 1.1 eq)、無水碳酸鉀 (3.9 g, 28.17 mmol, 1.1 eq)和四丁基溴化銨(825.6 mg, 2.56 mmol, 0.1 eq)加入無水乙醇(50 mL)中，室溫攪拌20h。

TLC檢測少量原料剩餘，過濾，濾餅用乙酸乙酯淋洗，濾液減壓濃縮，加乙酸乙酯(50 mL)，過濾，濾液減壓濃縮得粗品(11 g)，取部分粗品(2 g)經製備薄層層析(DCM:MeOH=60:1)純化得到產品(907 mg)。

【0966】 步驟8：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(2-甲氧基乙基)-2,5,6,7-四氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成



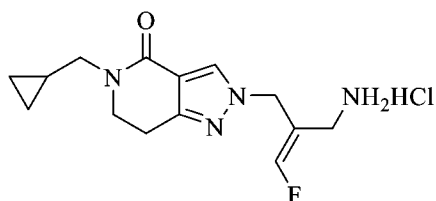
【0967】 將中間體(E)-2-(3-氟-2-((5-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(900 mg, 2.18 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(10 mL)中，加熱溶解，加入品質分數85%水合肼(128.3 mg, 3.27 mmol, 1.5 eq)，80°C反應3h。TLC檢測少量原料剩餘，降至室溫，抽濾，濾餅用二氯甲烷淋洗，濾液濃縮，加二氯甲烷(10 mL)打漿，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到產品(338 mg)，加入二氯甲烷(5 mL)，滴入品質分數20%氯化氫乙醇溶液(218 mg)，攪拌10 min，減壓濃縮得產品(317 mg, 收率: 45.6%)。

【0968】  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.34 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.40 (s, 0.5H), 7.13 (s, 0.5H), 4.90-4.89 (d, 2H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.84-2.79 (m, 2H).

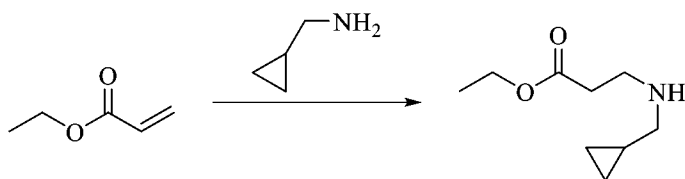
【0969】 分子式:  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_2$  分子量: 318.78 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 283.07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



【0970】 實施例47: (*E*)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(環丙基甲基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(化合物A48)鹽酸鹽的合成

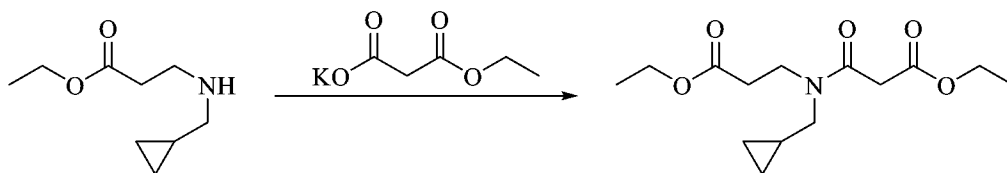


【0971】 步驟1：3-((環丙基甲基)胺基)丙酸乙酯的合成



【0972】 將原料環丙基甲胺(10 g, 99.88 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(30 mL)中，在冰浴下緩慢滴加丙烯酸乙酯(12.67 g, 89.89 mmol, 0.9 eq)，加完室溫反應16h，TLC檢測無原料剩餘，減壓濃縮得到產品(15.39 g, 收率: 100%)。

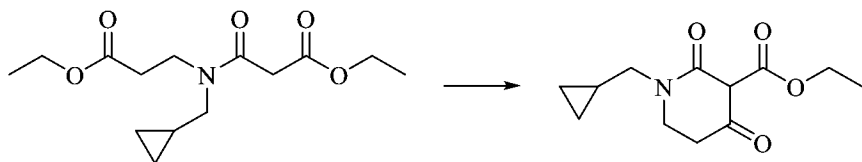
【0973】 步驟2：3-((環丙基甲基) (3-乙氧基-3-氧代丙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



【0974】 將中間體3-((環丙基甲基)胺基)丙酸乙酯(15.39 g, 89.89 mmol, 1.0 eq)、丙二酸單乙酯鉀鹽(18.36 g, 107.87 mmol, 1.2 eq)、4-二甲胺基吡啶(2.2 g, 17.98 mmol, 0.2 eq)和三乙胺(11.83 g, 116.83 mmol, 1.3 eq)溶於二氯甲烷(150 mL)，分批加入1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(20.68 g, 107.87 mmol, 1.2 eq)，反應23小時，TLC檢測反應完全。加入水(100 mL)和鹽酸(50

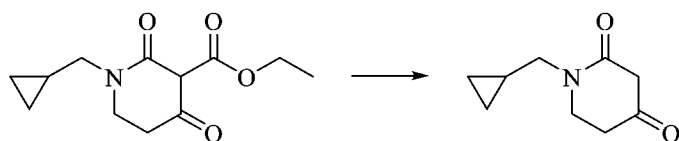
mL)，分液，水相用二氯甲烷(200 mL)萃取，有機相合併，減壓濃縮得產品(21 g, 收率: 81.8%)。

【0975】 步驟3：1-(環丙基甲基)-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯的合成



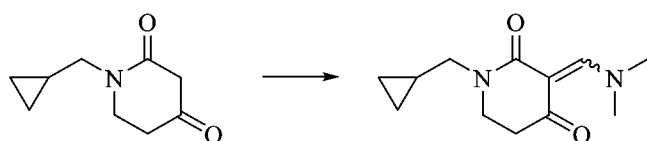
【0976】 將中間體3-((環丙基甲基)(3-乙氧基-3-氧代丙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(21 g, 73.59 mmol, 1.0 eq)和第三丁醇鈉(8.49 g, 88.3 mmol, 1.2 eq)溶於乙醇(100 mL)，80°C反應20 min，TLC檢測反應完全，減壓濃縮得產品(17.6 g, 收率: 100%)。

【0977】 步驟4：1-(環丙基甲基)吡啶-2,4-二酮的合成



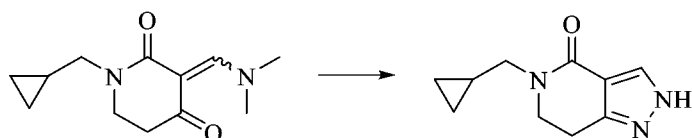
【0978】 將中間體1-(環丙基甲基)-2,4-二氧代吡啶-3-羧酸乙酯(17.6 g, 73.59 mmol, 1.0 eq)溶於鹽酸(10 mL)和水(100 mL)，80°C反應3h，LC-MS檢測反應完全，冷卻至室溫，加入氯化鈉固體至飽和，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，有機相乾燥，濃縮得產物(11 g, 收率:89%)。

【0979】 步驟5：1-(環丙基甲基)-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮的合成



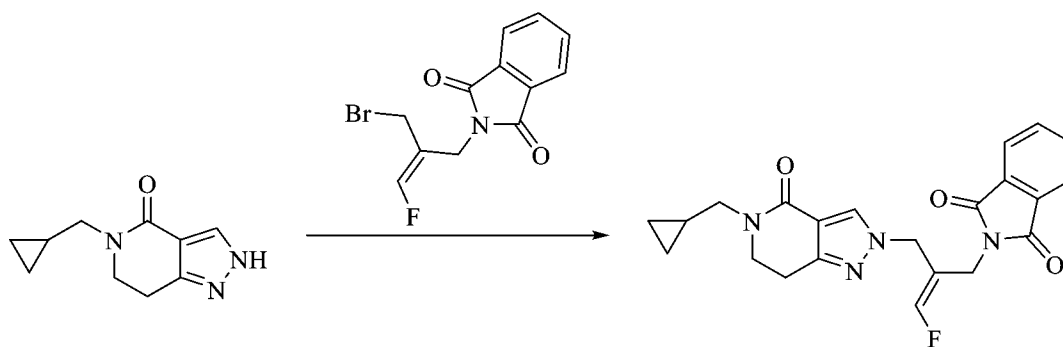
【0980】將中間體1-(環丙基甲基)吡啶-2,4-二酮(11 g, 65.78 mmol, 1.0 eq)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(8.62 g, 72.36 mmol, 1.1 eq)，室溫反應40min，TLC檢測反應完全，減壓濃縮得產品(15.08 g, 收率: 100%)。

【0981】步驟6：5-(環丙基甲基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



【0982】將中間體(E)-1-(環丙基甲基)-3-((二甲基胺基)亞甲基)吡啶-2,4-二酮(15.08 g, 65.78 mmol, 1.0 eq)和水合肼(4.26 g, 72.36 mmol, 1.1 eq)溶於異丙醇(100 mL)，80°C反應30min，TLC檢測反應完全，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(MeOH:DCM=1:40)得產品(8.2 g, 收率: 65%)。

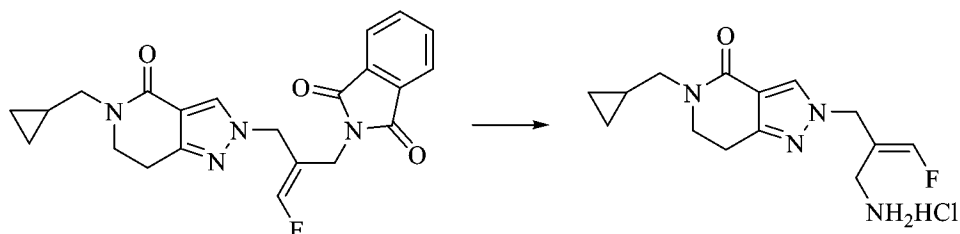
【0983】步驟7：(E)-2-(2-((5-(環丙基甲基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【0984】將中間體5-(環丙基甲基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(4.2 g, 21.96 mmol, 1.0 eq)、(E)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(7.18 g, 24.16 mmol, 1.1 eq)、碳酸鉀(3.34 g, 24.16 mmol, 1.1 eq)和四丁基溴化銨(709 mg, 2.2 mmol, 0.1 eq)加入無水乙醇(30 mL)中，反應15小時，TLC監測反應完全，減壓濃縮，除去乙醇，加入DCM(50mL)，攪拌30min，抽濾，母

液減壓濃縮，得黃色油滴粗品 8.0g，取 2.0g 粗品經製備薄層層析純化 (MeOH:DCM=1:20) 得產品(1.3 g, 收率: 56%)。

【0985】 步驟 8：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(環丙基甲基)-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成

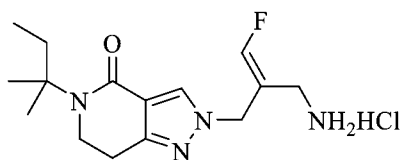


【0986】 將中間體(E)-2-(2-((5-(環丙基甲基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.3 g, 3.18 mmol, 1.0 eq)、水合肼(281 mg, 4.77 mmol, 1.5 eq)溶於EtOH (20 mL)中，80°C反應1h。LC-MS監測反應完畢，冷卻至室溫，抽濾，濾液減壓濃縮，粗品用醋酸異丙酯溶解，攪拌30min，抽濾，冰浴下向濾液中加入氯化氫乙醇溶液，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(MeOH:DCM=1:15)得產品(800 mg, 收率: 80%)。

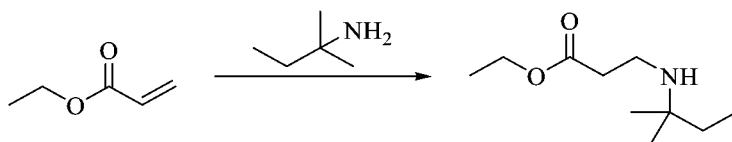
【0987】  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.47 (s, 3H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (s, 0.5H), 7.13 (s, 0.5H), 4.93-4.94 (d, 2H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.33-3.34 (d, 2H), 3.27-3.29 (d, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 0.96-1.00 (m, 1H), 0.40-0.50 (m, 2H), 0.20-0.30 (m, 2H).

【0988】 分子式:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}$  分子量:314.79 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 279.11[M+H] $^+$ .

【0989】 實施例 48：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(第三戊基)-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮(化合物A49)鹽酸鹽的合成

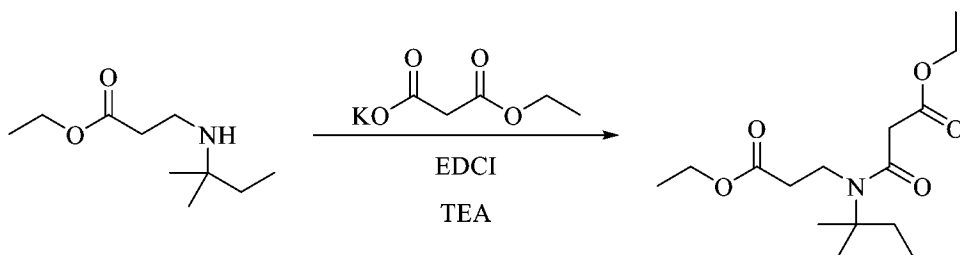


【0990】 步驟1：3-(第三戊基氨基)丙酸乙酯的合成



【0991】 將原料2-甲基丁-2-胺(7.44 g, 85.35 mmol, 1.0 eq)溶於無水乙醇(75 mL)中，在冰浴下緩慢滴加丙烯酸乙酯(7.26 g, 72.54 mmol, 0.85 eq)，滴畢，自然升至室溫反應9h，TLC檢測無原料剩餘，80°C減壓濃縮得到產品，按理論量投入下一步。

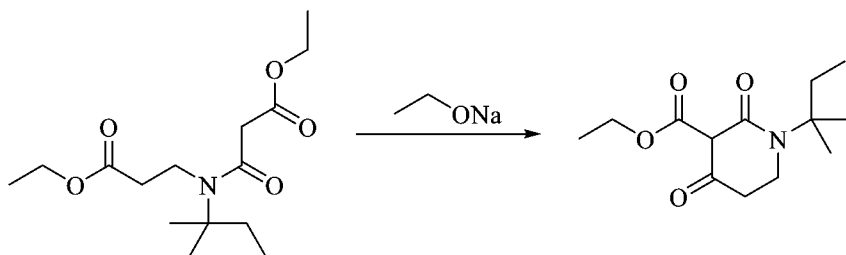
【0992】 步驟2：3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(第三戊基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



【0993】 將中間體3-(第三戊基氨基)丙酸乙酯(85.35 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(150 mL)中，依次加入丙二酸單乙酯鉀鹽(14.5 g, 85.35 mmol, 1.0 eq)、三乙胺(12.9 g, 128 mmol, 1.5 eq)和4-二甲氨基吡啶(1 g, 8.53 mmol, 0.1 eq)，冰水降溫至0°C，加1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(19.6 g, 102.42 mmol, 1.2 eq)，加畢，自然升至室溫反應15小時，TLC檢測無原料剩餘，加入水(100 mL)，冰水降溫，滴加品質分數濃鹽酸(20 mL)，pH=4-5左右，分液，水相用二氯甲烷(100 mL)萃取，有機相合併，加水(100 mL)，加碳酸鈉調節pH值

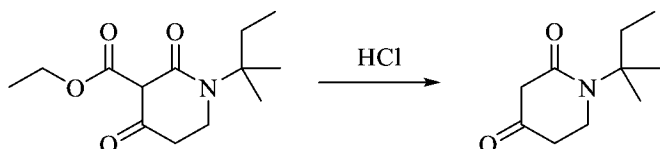
至8-9左右，分液，有機相用水(100 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得產物(14.5 g, 兩步收率: 56.4%)。

**【0994】** 步驟3：3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(第三戊基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯的合成



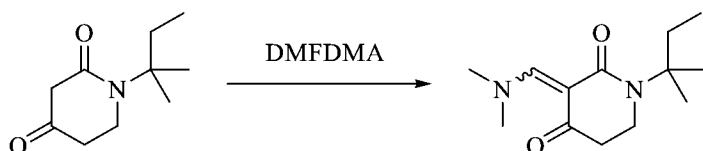
**【0995】** 將中間體3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(14.5 g, 48.11 mmol, 1.0 eq)溶於無水乙醇(100 mL)，加乙醇鈉(8.2 g, 120.2 mmol, 2.5 eq)，80°C反應1h，TLC檢測無原料剩餘，減壓濃縮得到產品，按理論量投入下一步。

**【0996】** 步驟4：1-(第三戊基)吡啶-2,4-二酮的合成



**【0997】** 將中間體3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(第三戊基)胺基)-3-氧代丙酸乙酯(48.11 mmol, 1.0eq)溶於水(100 mL)，滴加品質分數濃鹽酸(10 mL)，80°C反應3h，TLC檢測無原料剩餘，冷卻至0°C，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，有機相合併，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濾液濃縮得產品(8.4 g, 兩步收率: 95.5%)。

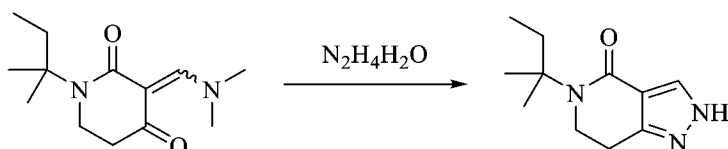
**【0998】** 步驟5：3-((二甲基胺基)亞甲基)-1-(第三戊基)吡啶-2,4-二酮的合成



第207頁，共 226 頁(發明說明書)

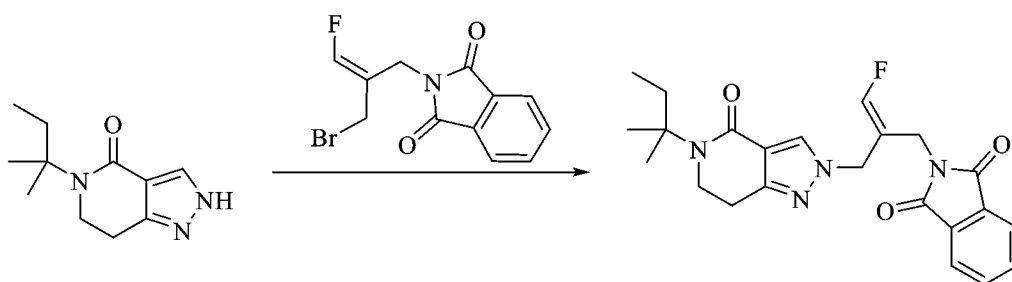
【0999】 向中間體1-(第三戊基)吡啶-2,4-二酮(8.4 g, 45.84 mmol, 1.0 eq)中滴加*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(6.0 g, 50.42 mmol, 1.1 eq)，放熱劇烈，加畢室溫反應1h，TLC檢測無原料剩餘，減壓濃縮得產品，按理論量投入下一步。

【1000】 步驟6：5-(第三戊基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮的合成



【1001】 將中間體(*E*)-3-((二甲基氨基)亞甲基)-1-(第三戊基)吡啶-2,4-二酮(45.84 mmol, 1.0 eq)和品質分數80%水合肼(3.15 g, 50.42 mmol, 1.1 eq)溶於異丙醇(100 mL)中，加熱迴流反應0.5h，TLC檢測無原料剩餘，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1-50:1)純化得產品(4.29 g，兩步收率：45.2%)。

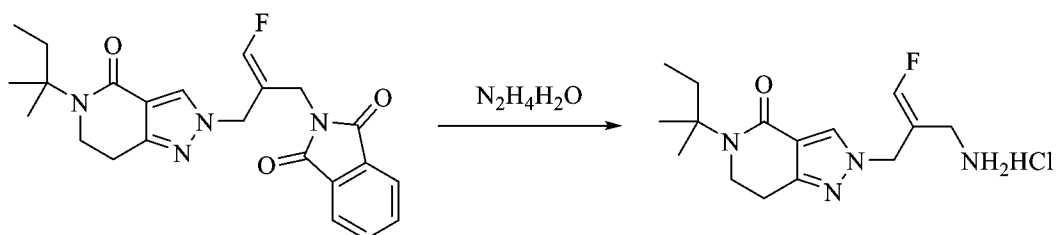
【1002】 步驟7：(*E*)-2-(3-氟-2-((4-氧代-5-(第三戊基)-4,5,6,7-四氫-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮的合成



【1003】 將中間體5-(第三戊基)-2,5,6,7-四氫-4*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-酮(2.0 g, 9.65 mmol, 1.0 eq)、(*E*)-2-(2-(溴甲基)-3-氟烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.16 g, 10.61 mmol, 1.1 eq)、無水碳酸鉀(1.46 g, 10.61 mmol, 1.1eq)和四丁基溴化銨(341.7 mg, 1.06 mmol, 0.1eq)加入無水乙醇(20 mL)中，室溫攪拌48h。

TLC檢測還有少量原料剩餘，過濾，濾餅用乙酸乙酯淋洗，濾液減壓濃縮得到粗品(4.9 g)，取粗品(2g)經製備薄層層析(DCM:MeOH=60:1)純化得到油狀液體(821 mg)。

【1004】 步驟8：(E)-2-(2-(胺基甲基)-3-氟烯丙基)-5-(第三戊基)-2,5,6,7-四氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮鹽酸鹽的合成



【1005】 將中間體(E)-2-(3-氟-2-((4-氧代-5-(第三戊基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(821 mg, 1.93 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(10 mL)中，加入品質分數85%水合肼(398.6 mg, 6.77 mmol, 3.5 eq)，80°C反應1h。TLC檢測無原料剩餘，降至室溫，抽濾，濾餅用乙醇淋洗，濾液濃縮，加二氯甲烷(10 mL)打漿，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層層析(DCM:MeOH=10:1)純化得到產品(329 mg)，將產品溶於二氯甲烷(10 mL)，滴入品質分數20%氯化氫乙醇溶液(200 mg)，攪拌5min，減壓濃縮得產品(352 mg, 收率: 61.9%)。

【1006】  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.38 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.40 (s, 0.5H), 7.13 (s, 0.5H), 4.89-4.88 (d, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.36-3.35 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.79-0.74 (m, 3H).

【1007】 分子式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}$  分子量: 330.83 LC-MS(Pos,  $m/z$ ) = 295.11  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



【1008】 在本發明的以下生物實施例中，劑量均折算為游離體化合物進行表示。

【1009】 生物實施例1：酶學活性測定

【1010】 測試物：表1所示本發明化合物，按照實施例方法製備

【1011】 1. 化合物對rhVAP-1酶的抑制活性

【1012】 (1)儀器耗材及試劑

【1013】 多功能酶標儀(MD, FlexStation3)、黑色不透底96孔板(Corning)、rhVAP-1(PeproTech)

【1014】 (2)化合物濃度梯度溶液配製

【1015】 取待測化合物適量，DMSO溶解至10mM後儲存。實驗前取適量10mM待測化合物母液用DMSO稀釋至1mM溶液，然後用DMSO進行3倍梯度稀釋，共10個濃度梯度，再使用PBS進行100倍稀釋，製成10×系列濃度化合物溶液。

【1016】 (3)酶溶液配製

【1017】 加入適量的蛋白稀釋液至rhVAP-1粉末中，得到1mg/mL的母液用於儲存。實驗前用PBS稀釋得到4×濃度酶溶液。

【1018】 (4)2×濃度底物混合液配製

【1019】 稱取苯甲胺適量，加入PBS溶解得200mM的苯甲胺溶液，加入2mM的Amplex Red母液和500U/mL的HRP母液，用PBS稀釋得到2×濃度底物混合液。

【1020】 (5)試驗方法

【1021】 首先向96孔板中加入10 $\mu$ L不同濃度的化合物溶液，25 $\mu$ L 4 $\times$ rhVAP-1酶液以及15 $\mu$ L PBS，振盪混勻後，37 $^{\circ}$ C孵育30min。然後每孔加入50 $\mu$ L 2 $\times$ 底物混合液，即刻使用酶標儀進行檢測，激發光565nm，發射光590nm，檢測各孔的螢光強度，5min/次，共檢測25min，抑制率按照如下公式計算：

$$\text{【1022】 } V(\text{RFU}/\text{min})=(F_t(\text{RFU})-F_0(\text{RFU})) / (\text{時間}(\text{min}))$$

$$\text{【1023】 } \text{抑制率}(\%)=100\%-V_{\text{compd}}(\text{RFU}/\text{min})/V_{\text{max}}(\text{RFU}/\text{min}) \times 100\%$$

【1024】 V：螢光變化速率；F<sub>t</sub>：t時間點的螢光讀數；F<sub>0</sub>：初始螢光讀數；時間：時長t；V<sub>compd</sub>：受試化合物螢光變化速率；V<sub>max</sub>：Max孔螢光變化速率。

【1025】 (6)擬合量效曲線

【1026】 以濃度的log值作為X軸，百分比抑制率為Y軸，採用分析軟體GraphPad Prism 5的log(inhibitor) vs. response -Variable slope擬合量效曲線，從而得出各個化合物對酶活性的IC<sub>50</sub>值。

【1027】 2. 化合物對rhAOC1酶的選擇性

【1028】 (1)儀器耗材及試劑

【1029】 酶標儀(Perkin Elmer，Nivo 5S)、黑色不透底96孔板(Corning)和rhAOC1(R&D)

【1030】 (2)化合物濃度梯度溶液配製

【1031】 取待測化合物適量，DMSO溶解至10mM後儲存，實驗前取適量10 mM待測化合物母液用DMSO進行3倍梯度稀釋，共10個濃度梯度。然後各濃度梯度分別用0.1M PBS進行10倍稀釋。

【1032】 (3)酶溶液配製

【1033】 取適量濃度為0.441mg/mL的rhAOC1母液，加入適量50mM HEPES緩衝溶液，稀釋得到4×濃度酶溶液。

【1034】 (4)2×濃度底物混合液配製

【1035】 稱取組胺適量，加入50mM HEPES緩衝溶液，溶解得20mM的組胺溶液，加入2mM的Amplex Red母液和500U/mL的HRP母液，用50mM HEPES緩衝溶液稀釋得到2×濃度底物混合液。

【1036】 (5)試驗方法

【1037】 首先向96孔板中加入10 $\mu$ L不同濃度的化合物溶液，25 $\mu$ L 4×rhAOC1酶液以及15 $\mu$ L 50mM HEPES緩衝溶液，振盪混勻後，37°C孵育30min。然後每孔加入50 $\mu$ L 2×底物混合液，即刻使用酶標儀進行檢測，激發光580nm(20nm)，發射光620nm(10nm)，檢測各孔的螢光強度，5min/次，共檢測30min，抑制率按照如下公式計算：

【1038】  $V(\text{RFU}/\text{min})=(F_t(\text{RFU})-F_0(\text{RFU})) / (\text{時間}(\text{min}))$

【1039】 抑制率(%)=100%- $V_{\text{compd}}(\text{RFU}/\text{min}) / V_{\text{max}}(\text{RFU}/\text{min}) \times 100\%$

【1040】 V：螢光變化速率； $F_t$ ：t時間點的螢光讀數； $F_0$ ：初始螢光讀數；時間：時長t； $V_{\text{compd}}$ ：受試化合物螢光變化速率； $V_{\text{max}}$ ：Max孔螢光變化速率。

【1041】 (6)擬合量效曲線

【1042】 以濃度的log值作為X軸，百分比抑制率為Y軸，採用分析軟體GraphPad Prism 5的log(inhibitor) vs. response -Variable slope擬合量效曲線，從而得出各個化合物對酶活性的IC<sub>50</sub>值。

【1043】 3. 試驗結果如表1所示

表1

測試物	rhVAP-1	rhAOC1
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
化合物A1	38	22067
化合物A2鹽酸鹽	73	>10000
化合物C1	79	26884

【1044】 由上表可知，本發明的化合物相對於rhAOC1酶，對rhVAP-1酶表現出優異的選擇性抑制作用。這表明本發明化合物可應用於與VAP-1酶表達升高或者活性增加相關疾病的預防和/或治療，同時，由於本發明化合物對於VAP-1酶具有優異的選擇性，所以，不會發生因rhAOC1酶受到抑制而導致的副作用。

【1045】 生物實施例2：酶學活性測定

【1046】 測試物：表2所示本發明化合物，按照實施例方法製備

【1047】 1. 化合物對rhVAP-1酶的抑制活性

【1048】 (1)儀器耗材及試劑

【1049】 酶標儀(Perkin Elmer，Nivo 5S)、黑色不透底96孔板(Corning)、rhVAP-1(PeproTech)

【1050】 (2)化合物濃度梯度溶液配製

【1051】 取待測化合物適量，DMSO溶解至10mM後儲存。實驗前取適量10mM待測化合物母液用DMSO進行3倍梯度稀釋，共10個濃度梯度。然後各濃度梯度分別用0.1M PBS進行100倍稀釋。

**【1052】 (3)酶溶液配製**

**【1053】** 加入適量的蛋白稀釋液至rhVAP-1粉末中，得到1mg/mL的母液用於儲存。實驗前用PBS稀釋得到4×濃度酶溶液。

**【1054】 (4)2×濃度底物混合液配製**

**【1055】** 稱取苯甲胺適量，加入PBS溶解得200mM的苯甲胺溶液，加入2mM的Amplex Red母液和500U/mL的HRP母液，用PBS稀釋得到2×濃度底物混合液。

**【1056】 (5)試驗方法**

**【1057】** 首先向96孔板中加入10 $\mu$ L不同濃度的化合物溶液，25 $\mu$ L 4×rhVAP-1酶液以及15 $\mu$ L PBS，振盪混勻後，37°C孵育30min。然後每孔加入50 $\mu$ L 2×底物混合液，即刻使用酶標儀進行檢測，激發光580nm(20nm)，發射光620nm(10nm)，5min/次，共檢測30min，抑制率按照如下公式計算：

$$\text{【1058】 } V(\text{RFU}/\text{min}) = (F_t(\text{RFU}) - F_0(\text{RFU})) / (\text{時間}(\text{min}))$$

$$\text{【1059】 } \text{抑制率}(\%) = 100\% - V_{\text{compd}}(\text{RFU}/\text{min}) / V_{\text{max}}(\text{RFU}/\text{min}) \times 100\%$$

**【1060】** V：螢光變化速率； $F_t$ ：t時間點的螢光讀數； $F_0$ ：初始螢光讀數；時間：時長t； $V_{\text{compd}}$ ：受試化合物螢光變化速率； $V_{\text{max}}$ ：Max孔螢光變化速率。

**【1061】 (6)擬合量效曲線**

**【1062】** 以濃度的log值作為X軸，百分比抑制率為Y軸，採用分析軟體GraphPad Prism 5的log(inhibitor) vs. response -Variable slope擬合量效曲線，從而得出各個化合物對酶活性的IC<sub>50</sub>值。

**【1063】 2. 化合物對rhAOC1酶的選擇性****【1064】 (1)儀器耗材及試劑**

【1065】 酶標儀(Perkin Elmer, Nivo 5S)、黑色不透底96孔板(Corning)和 rhAOC1(R&D)

【1066】 (2)化合物濃度梯度溶液配製

【1067】 取待測化合物適量，DMSO溶解至10mM後儲存，實驗前取適量 10 mM待測化合物母液用DMSO進行3倍梯度稀釋，共10個濃度梯度。然後各濃度梯度分別用0.1M PBS進行10倍稀釋。

【1068】 (3)酶溶液配製

【1069】 取適量濃度為0.441mg/mL的rhAOC1母液，加入適量50mM HEPES緩衝溶液，稀釋得到4×濃度酶溶液。

【1070】 (4)2×濃度底物混合液配製

【1071】 稱取組胺適量，加入50mM HEPES緩衝溶液，溶解得20mM的組胺溶液，加入2mM的Amplex Red母液和500U/mL的HRP母液，用50mM HEPES緩衝溶液稀釋得到2×濃度底物混合液。

【1072】 (5)試驗方法

【1073】 首先向96孔板中加入10 $\mu$ L不同濃度的化合物溶液，25 $\mu$ L 4×rhAOC1酶液以及15 $\mu$ L 50mM HEPES緩衝溶液，振盪混勻後，37°C孵育30min。然後每孔加入50 $\mu$ L 2×底物混合液，即刻使用酶標儀進行檢測，激發光580nm(20nm)，發射光620nm(10nm)，檢測各孔的螢光強度，5min/次，共檢測30min，抑制率按照如下公式計算：

【1074】  $V(\text{RFU}/\text{min}) = (F_t(\text{RFU}) - F_0(\text{RFU})) / (\text{時間}(\text{min}))$

【1075】 抑制率(%) =  $100\% - V_{\text{compd}}(\text{RFU}/\text{min}) / V_{\text{max}}(\text{RFU}/\text{min}) \times 100\%$

【1076】  $V$ ：螢光變化速率； $F_t$ ： $t$ 時間點的螢光讀數； $F_0$ ：初始螢光讀數；  
時間：時長 $t$ ； $V_{\text{cmpd}}$ ：受試化合物螢光變化速率； $V_{\text{max}}$ ：Max孔螢光變化速率。

【1077】 (6)擬合量效曲線

【1078】 以濃度的 $\log$ 值作為 $X$ 軸，百分比抑制率為 $Y$ 軸，採用分析軟體  
GraphPad Prism 5的 $\log(\text{inhibitor})$  vs. response -Variable slope擬合量效曲線，從  
而得出各個化合物對酶活性的 $IC_{50}$ 值。

【1079】 3. 試驗結果如表2所示

表2

測試物	rhVAP-1	rhAOC1
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
化合物A6鹽酸鹽	23	8946
化合物A7鹽酸鹽	46	50000
化合物A9鹽酸鹽	37	911
化合物A10鹽酸鹽	40	1237
化合物A13	58	4181
化合物A21	96	4051
化合物A22	44	14799
化合物A23鹽酸鹽	39	NA
化合物A24鹽酸鹽	54	4719
化合物A25	45	11535
化合物A27鹽酸鹽	112	9652
化合物A28鹽酸鹽	33	4058
化合物A29鹽酸鹽	60	674
化合物A31鹽酸鹽	53	8281
化合物A32鹽酸鹽	15	23618
化合物A33鹽酸鹽	23	>100000
化合物A35鹽酸鹽	24	7035
化合物A37鹽酸鹽	8	NA
化合物A42鹽酸鹽	17	28909
化合物A41	8	9646



測試物	rhVAP-1	rhAOC1
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
化合物A44鹽酸鹽	13	NA
化合物A47鹽酸鹽	20	NA
化合物A48鹽酸鹽	12	NA
化合物A49鹽酸鹽	17	NA
化合物B1	40	3177
化合物B2	55	5385
化合物B3	89	12520
化合物B4鹽酸鹽	51	5930
化合物B12	83	8581
化合物B28	14	NA
化合物B29	70	10763
化合物C7鹽酸鹽	96	13426
化合物C13鹽酸鹽	67	1085
化合物C14鹽酸鹽	50	13108
化合物C15鹽酸鹽	63	8382

NA表示未測試。

【1080】 由上表可知，本發明的化合物相對於rhAOC1酶，對rhVAP-1酶表現出優異的選擇性抑制作用。這表明本發明化合物可應用於與VAP-1酶表達升高或者活性增加相關疾病的預防和/或治療，同時，由於本發明化合物對於

VAP-1酶具有優異的選擇性，所以，不會發生因rhAOC1酶受到抑制而導致的副作用。

【1081】 生物實驗例3 本發明化合物對MAO-A/B酶的選擇性

【1082】 (1)儀器耗材及試劑

【1083】 酶標儀(Perkin Elmer, EnVision)、384孔板(Perkin Elmer)、離心機(Eppendorf)、MAO-Glo™ (Promega)、MAO-A(Active Motif)和MAO-B(Active Motif)。

【1084】 (2)化合物濃度梯度溶液配製

【1085】 取待測化合物適量，DMSO溶解至10mM後儲存，然後用DMSO進行4倍梯度稀釋，共6個濃度梯度。

【1086】 (3)酶溶液配製

【1087】 用MAO-A/B的實驗緩衝液稀釋MAO-A/B母液至2×濃度酶溶液。

【1088】 (4)2×濃度底物混合液配製

【1089】 用MAO-A/B的實驗緩衝液稀釋MAO-A/B底物混合液母液至2×濃度底物混合液。

【1090】 (5)試驗方法

【1091】 向384孔板中加入200 nL不同濃度的化合物溶液或溶劑，10 μL 2×MAO-A/B酶液，1000rpm離心60s，振盪混勻後，室溫孵育15min。然後每孔加入10 μL 2×底物混合液，起始反應。將384孔板1000rpm離心60s，振盪混勻後室溫孵育60min。加入20μL終止檢測液停止反應，1000rpm離心60s，振盪混勻。靜置30min後用酶標儀進行讀數。

【1092】 抑制率按照如下公式計算：

【1093】 抑制率(%) = (Signal\_Max - Signal\_sample)/(Signal\_Max -

Signal\_min)×100

【1094】 (6)擬合量效曲線

【1095】 以濃度的log值作為X軸，百分比抑制率為Y軸，採用分析軟體GraphPad Prism 5的log(inhibitor) vs. response -Variable slope擬合量效曲線，從而得出各個化合物對酶活性的IC<sub>50</sub>值。

【1096】 3. 試驗結果如表3所示

表3

測試物	MAO-A	MAO-B
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
化合物A1	67000	>100000
化合物A2鹽酸鹽	>100000	>100000
化合物A6鹽酸鹽	89120	>100000
化合物A7鹽酸鹽	>100000	>100000
化合物A22	>100000	>100000
化合物A25	>100000	>100000
化合物A28鹽酸鹽	>100000	>100000
化合物A29鹽酸鹽	87730	>100000
化合物A32鹽酸鹽	60970	>100000
化合物A33鹽酸鹽	55940	>100000
化合物A35鹽酸鹽	8809	92740
化合物A37鹽酸鹽	>100000	>100000
化合物A41	>100000	>100000
化合物A42鹽酸鹽	47600	>100000
化合物A44鹽酸鹽	77430	88900
化合物B1	>100000	>100000

【1097】 由上表3可知，本發明的化合物對rhVAP-1酶具有良好的抑制活性，並且與單胺氧化酶(MAO)相比，本發明的化合物對於rhVAP-1酶表現出優異的選擇性抑制作用。綜合上述表1、2、和3可知，本發明化合物在治療和/或

預防與SSAO/VAP-1酶相關的疾病的同時，不會發生因rhAOC1酶、MAO酶受到抑制而導致的副作用。

【1098】 生物實驗例4 本發明化合物大鼠血腦屏障評價

【1099】 (1)動物給藥和採樣方式：

【1100】 實驗用化合物A1、化合物A41、PXS-4728用生理鹽水溶解製備成溶液劑，將得到的溶液劑分別以10 mg/kg的劑量給予SD大鼠灌胃給藥，血液及腦組織樣品採集時間點為：0.0167 h，1 h，6 h。每個時間點3只SD大鼠。

【1101】 (2)樣品收集：

【1102】 實驗當天，固定動物，分別於各設定時間點經由頸靜脈采血0.15 mL，全血樣品置於含EDTA-K2抗凝管中。血液樣品採集完成後，立即對動物進行心臟灌流，並於灌流結束後摘取腦組織樣品。

【1103】 (3)樣品處理：

【1104】 全血樣品於1524g條件下離心10 min後分離血漿，收集上層血漿樣品至樣品管中。對組織樣品進行稱量，按照重量-體積比1：5(組織：勻漿液)的比例加入20%甲醇水溶液，進行勻漿處理。生物樣品於-40至-20 °C條件保存待分析。

【1105】 (4)樣品分析方法：

【1106】 血漿樣品：從冰箱中取出待測樣品，室溫自然融化後渦旋5 min，精密吸取20 $\mu$ L血漿樣品至1.5 mL離心管中；加入100  $\mu$ L的內標工作溶液(維拉帕米 5 ng/mL及格列本脲 50 ng/mL的乙腈溶液)，混勻；渦旋1 min後，13000 rpm離心8 min；精密吸取40 $\mu$ L上清液至預先加有160 $\mu$ L/每孔水的96-孔板中；渦旋混勻10 min，進行LC-MS/MS測定分析。

【1107】 腦組織樣品：從冰箱中取出待測樣品，室溫自然融化後渦旋5 min，精密吸取50  $\mu$ L血漿樣品至1.5 mL離心管中；加入250 $\mu$ L的內標工作溶液(維拉帕米 5 ng/mL及格列本脲 50 ng/mL的乙腈溶液)，混勻；渦旋1 min後，13000 rpm離心8 min；精密吸取30  $\mu$ L上清液至預先加有150  $\mu$ L/每孔水的96-孔板中；渦旋混勻10 min，進行LC-MS/MS測定分析。

【1108】 (5)資料處理方法：

【1109】 受試物濃度使用AB公司的Analyst 1.6.2輸出結果。Microsoft Excel計算均值、標準差、變異係數等參數(Analyst 1.6.2直接輸出的不用計算)。

【1110】 (6)結果見表4

表4

測試物	時間 (h)	平均濃度 (N=3)		腦組織/血漿濃 度比的平均值
		血漿濃度(ng/mL)	腦組織濃度(ng/g)	
化合物A1	0.167	158	BLOQ	0←
	1	1300	39.1	0.030
	6	80.7	31.3	0.39
化合物A41	0.167	624	BLOQ	NA
	1	1753	BLOQ	NA
	6	39.7	BLOQ	NA
PXS-4728	0.167	373	337	0.89
	1	1043	1400	1.34
	6	175	311	1.89

BLOQ：示濃度低於定量下限，NA：表示不能計算

【1111】 由上表4可知，本發明化合物A1、化合物A41即使隨著時間經過，在腦組織濃度中也非常低，以至於低於檢測限。這表明本發明化合物難以通過血腦屏障，本發明化合物對於神經系統的毒性風險非常低。

【1112】 生物實驗例5：化合物的大鼠PK評價

【1113】 動物給藥及樣品採集：

【1114】 實驗用化合物A1、A6、A32、A41、A42分別用生理鹽水溶解製備溶液劑，化合物的溶液劑均以5.0 mg/kg的劑量分別給予SD大鼠灌胃給藥，采血時間點均為：15 min，30 min，1 hr，2 hr，4 hr，6 hr，8 hr，24 hr。

【1115】 實驗用化合物A1、A6、A32、A41、A42分別用生理鹽水溶解製備溶液劑，化合物的溶液劑均以1.0 mg/kg的劑量分別給予SD大鼠靜脈推注給藥，采血時間點均為：5 min，15min，30 min，1 hr，2 hr，4 hr，6 hr，8 hr，24 hr。

【1116】 動物給藥前一天行頸靜脈插管，給藥後經頸靜脈採集300  $\mu$ L左右的血液，放置到含有EDTA-K<sub>2</sub>抗凝管中。在血液採集後的30min內製備，在4°C條件下8000 rpm離心6 min得到血漿樣品，血漿測試前存放在-80°C冰箱內。

【1117】 樣品分析方法：

【1118】 1) 從-80°C冰箱中取出待測樣品，室溫自然融化後渦旋5 min；

【1119】 2) 精密吸取20  $\mu$ L血漿樣品至1.5 mL離心管中；

【1120】 3) 加入200  $\mu$ L濃度為100 ng/mL的內標工作溶液(甲苯磺丁脲的甲醇溶液)，混勻；

【1121】 4) 渦旋5 min後，12000 rpm離心5 min；

【1122】 5) 精密吸取50  $\mu$ L上清液至預先加有150  $\mu$ L/每孔水的96-孔板中；

【1123】 6) 渦旋混勻5 min，進行LC-MS/MS測定分析。

【1124】 資料處理方法：

【1125】 受試物濃度使用AB公司的Analyst 1.6.3輸出結果。Microsoft Excel計算均值、標準差、變異係數等參數(Analyst 1.6.3直接輸出的不用計算)，PK參數採用Pharsight Phoenix 6.1軟體NCA計算( $T_{max}$ 為中位數)。

【1126】 結果：

表5 化合物在SD大鼠體內的PK參數(IV：1 mg/kg，PO：5 mg/kg，n=3)

化合物	$t_{z1/2}$ iv/po (h)	$V_z$ _obs iv (L/kg)	$Cl$ _obs iv (L/h/kg)	$T_{max}$ po (h)	$AUC_{inf}$ iv/po (h*ng/mL)	F%
A1	0.87/1.17	2.31	1.85	2.00	545/2371	87.0
A6(鹽酸鹽)	0.73/1.09	2.38	2.27	0.50	445/1697	76.3
A32(鹽酸鹽)	0.48/0.75	1.20	1.75	0.25	572/4950	173
A41	0.56/1.79	1.53	1.89	1.00	531/1643	61.9
A42(鹽酸鹽)	0.53/1.33	1.29	1.77	1.00	591/4477	151

註： $t_{z1/2}$ ：末端消除半衰期， $Cl_{obs}$ ：清除率， $V_z$ \_obs：表觀分佈容積， $T_{max}$ ：血藥濃度達峰時間， $AUC_{inf}$ ：藥-時曲線下面積0~ $\infty$ ，F%：絕對生物利用度



【1127】 由表5結果可知，本發明化合物具有較低的清除率和優異的口服絕對生物利用度，這表明本發明化合物具有優異的藥代動力學性質。

【1128】 產業實用性

【1129】 本發明的鹵代烯丙基胺類化合物可以用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病。並且，相對於rhAOC1酶和MAO酶，本發明化合物對於VAP-1酶表現出優異的選擇性抑制作用，難以引發其他副作用。另外，與現有的藥物相比，本發明化合物難以透過血腦屏障，因此，本發明化合物對於神經系統的毒性風險非常低，即本發明化合物的安全性優異。

【符號說明】

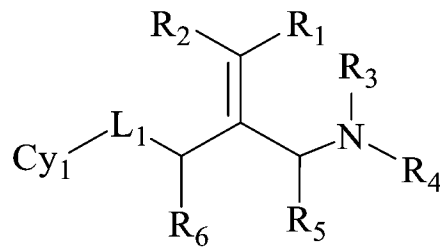
【1130】 無

【生物材料寄存】

【1131】 無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式I所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，



I

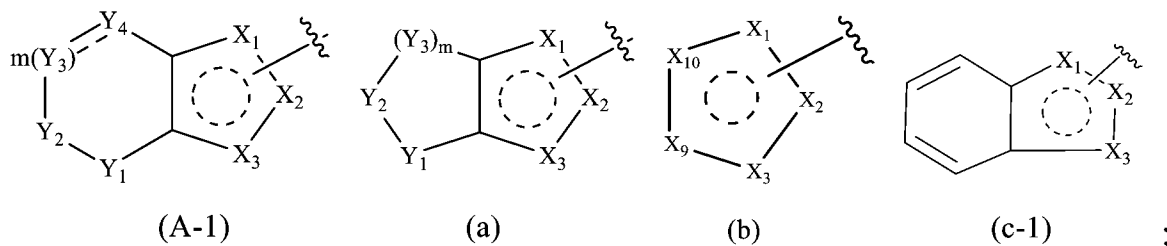
其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

$R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$L_1$ 不存在，或為 $-CR'R''-$ 、 $-N-$ 、 $-O-$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$Cy_1$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(A-1)、(a)、(b)或(c-1)所示的基團：



$m$ 為0-3的整數；

$Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $NH$ 、 $C=O$ ；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 、 $X_{10}$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ ；每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、鹵素原子、胺基羰基，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基 $C_{1-6}$ 烷

基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{y_2}$ -、 $C_{y_2}-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{y_2}-C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{y_2}$ -羰基、 $C_{y_2}$ -胺基羰基，

$C_{y_2}$ 為3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、或5-10元雜芳基；

每個 $R^b$ 獨立地選自：羥基、胺基、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基；

條件是，當 $C_{y_1}$ 為式(c-1)時，式(c-1)被一至多個 $R^a$ 取代；

≡表示單鍵或雙鍵；

○表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。

【請求項2】如請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

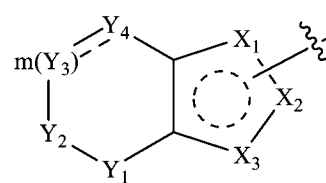
其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

$R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$L_1$ 不存在，或為 $-CR'R''$ 、 $-N$ 、 $-O$ ， $R'$ 和 $R''$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

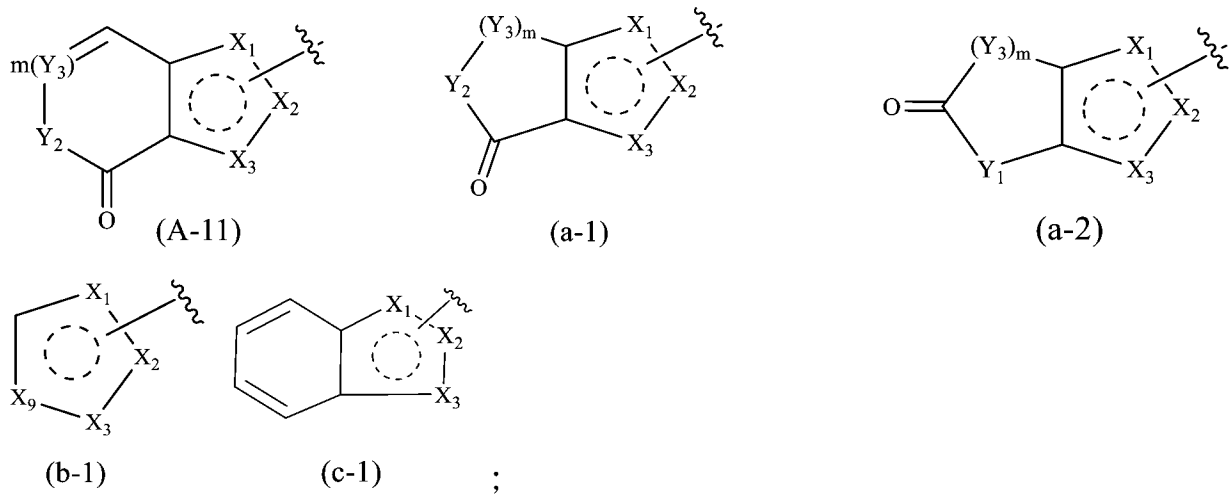
$C_{y_1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(A-1)、(a)、(b)或(c-1)所示的基團：



(A-1)



其中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(A-11)、(a-1)、(a-2)、(b-1)、(c-1)所示的基團：



$m$ 為1-2的整數；

$Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $NH$ ；

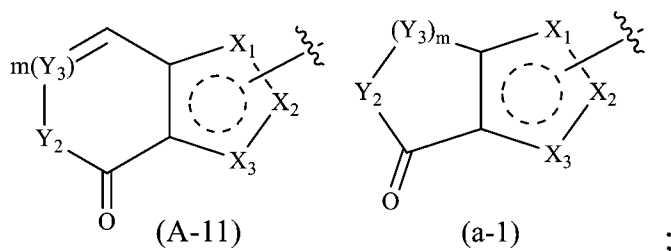
$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ ；

條件是，當 $C_{y1}$ 為式(c-1)時，式(c-1)被一至多個 $R^a$ 取代；

○表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。

【請求項4】 如請求項3所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

其中， $C_{y1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(A-11)、(a-1)所示的基團：



$m$ 為1-2的整數；

$Y_2$ 、 $Y_3$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $NH$ ；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ ；

○表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。

【請求項5】如請求項4所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

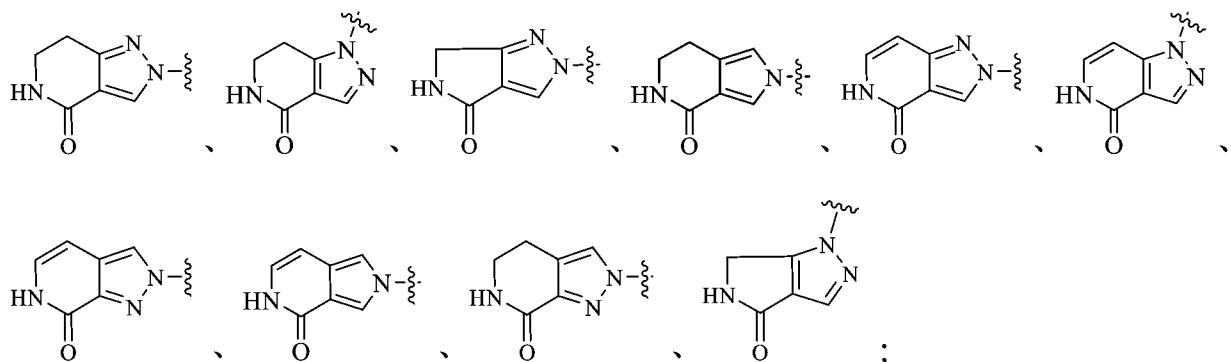
其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

$R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$L_1$ 不存在；

$C_{y1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下基團：



每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、鹵素原子、胺基羰基，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{y2}$ 、 $C_{y2}$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{y2}$ - $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{y2}$ -羰基、 $C_{y2}$ -胺基羰基，

$C_{y_2}$ 為3-8元環烷基、5-10元雜環基、苯基、或5-10元雜芳基；

每個 $R^b$ 獨立地選自：羥基、胺基、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷胺基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基；

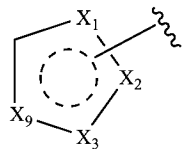
○表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。

【請求項6】如請求項5所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

其中， $C_{y_2}$ 為3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、或5-6元雜芳基。

【請求項7】如請求項3所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

其中， $C_{y_1}$ 為未被取代或被一至多個 $R^a$ 取代的如下通式(b-1)所示的基團：



(b-1) ;

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_9$ 分別獨立的選自 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ ，且 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 中至少一個為 $N$ ；

○表示在環結構中任選存在的雙鍵部分。

【請求項8】如請求項7所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

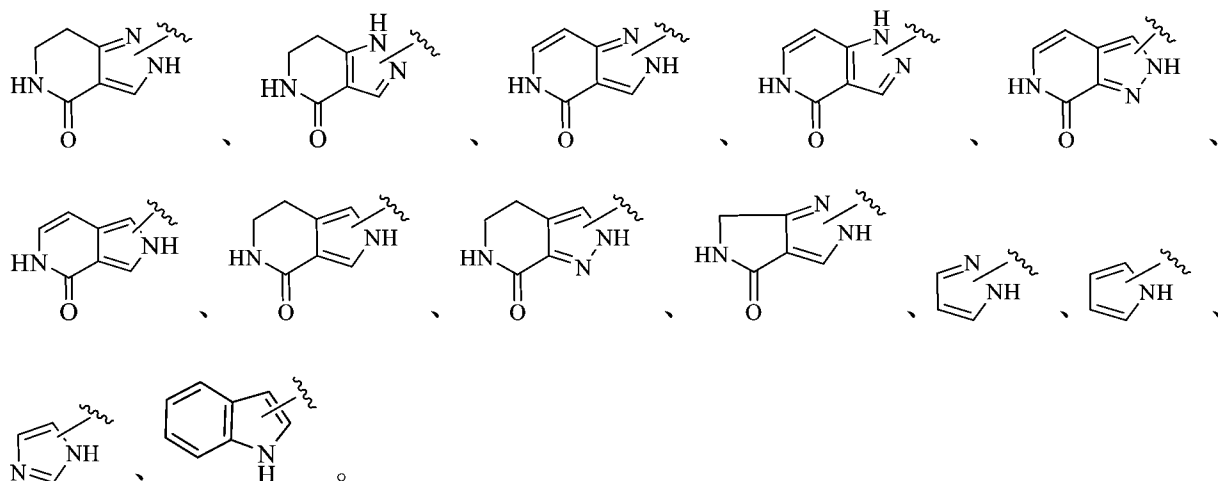
其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、鹵素，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

$R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_5$ 和 $R_6$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；







【請求項10】 如請求項9所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

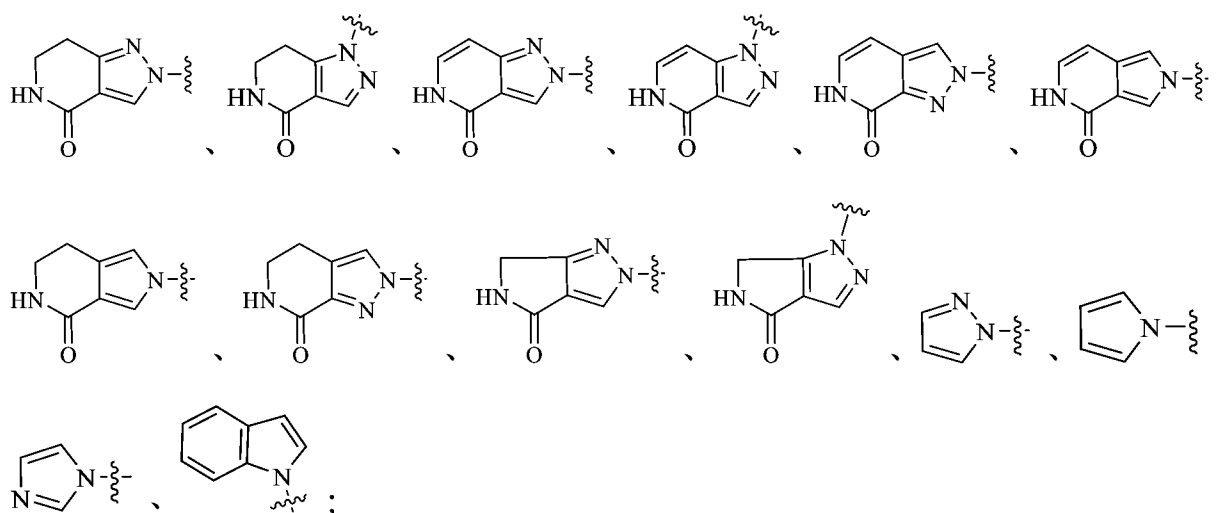
其中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自獨立地選自氫、氟，且 $R_1$ 和 $R_2$ 不同時為氫；

$R_3$ 和 $R_4$ 各自獨立地選自氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_5$ 和 $R_6$ 各自為氫；

$L_1$ 不存在；

$C_{y1}$ 為未被取代或被一至多個取代基 $R^a$ 取代的如下基團：



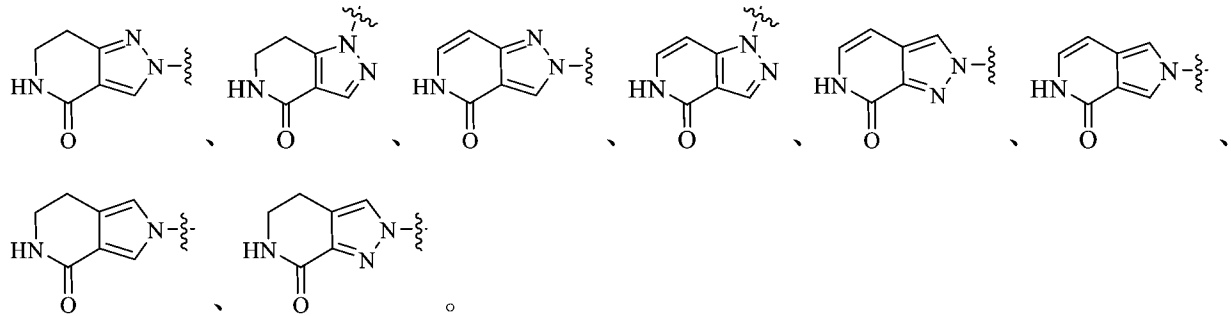
每個 $R^a$ 獨立地選自：羥基、胺基、鹵素原子、胺基羰基，或未被取代或被一至多個 $R^b$ 取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷胺基羰基、 $C_{y2}$ 、 $C_{y2}$ -羰基、 $C_{y2}$ -胺基羰基，

Cy<sub>2</sub>為3-6元環烷基、5-6元雜環基、苯基、或5-6元雜芳基；

每個R<sup>b</sup>獨立地選自：羥基、胺基、鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基。

【請求項11】如請求項10所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

其中，C<sub>y1</sub>為被一至多個取代基R<sup>a</sup>取代的如下基團：



【請求項12】如請求項10所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

其中，每個R<sup>a</sup>獨立地選自：羥基、胺基、鹵素原子，或未被取代或被一至多個R<sup>b</sup>取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、3-6元環烷基。

【請求項13】如請求項10所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，

其中，每個R<sup>b</sup>獨立地選自：羥基、胺基、鹵素原子。

【請求項14】如請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，所述的化合物選自：

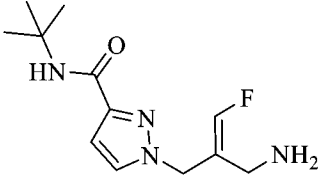
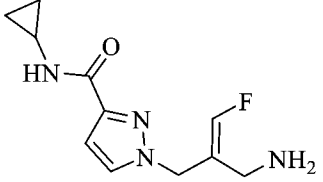
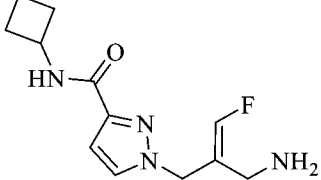
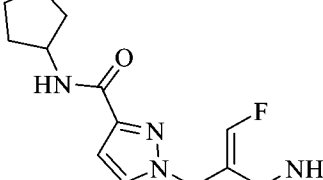
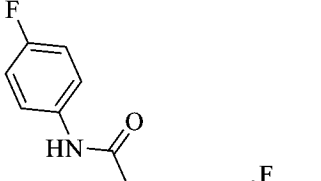
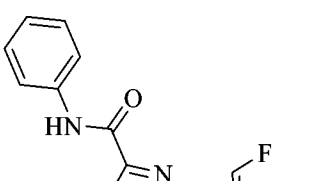
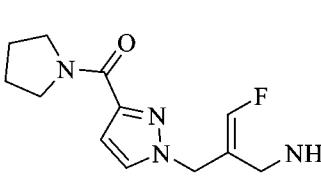
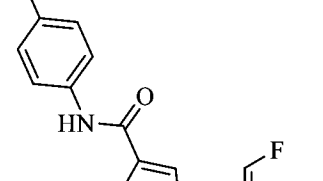
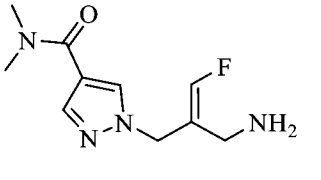
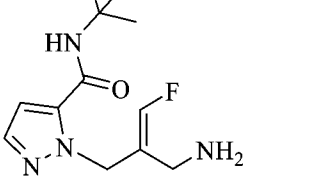
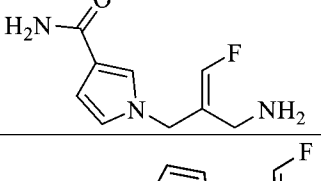
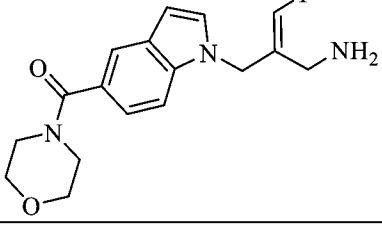
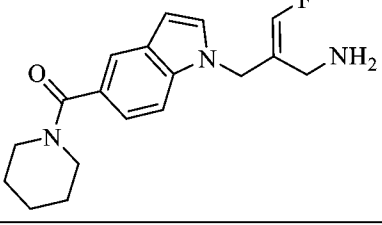
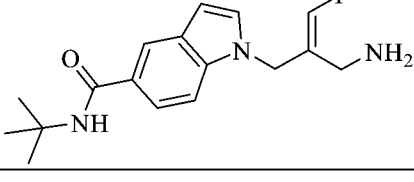
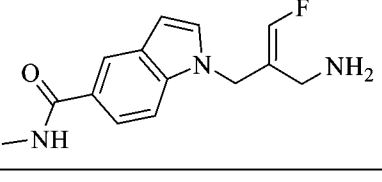
序號	結構式	序號	結構式
A1		A2	

序號	結構式	序號	結構式
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17			
A21		A22	
A23		A24	

序號	結構式	序號	結構式
A25		A26	
A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	
A35		A36	
A37		A38	
A39		A40	

序號	結構式	序號	結構式
A41		A42	
A44		A45	
A46		A47	
A48		A49	
A50		A51	
A52			
B1		B2	
B3		B4	

序號	結構式	序號	結構式
B5		B6	
B7		B8	
B9		B10	
B11		B12	
B13		B14	
B15		B16	
B17		B18	
B19		B20	

序號	結構式	序號	結構式
B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	
B29		B30	
B31			
C1		C2	
C3		C4	

序號	結構式	序號	結構式
C5		C6	
C7		C8	
C9		C10	
C11		C12	
C13		C14	
C15			

。

【請求項15】 一種藥物組合物，含有如請求項1-14中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體，及任選地包含一種或多種藥用載體。



【請求項16】 一種如請求項1-14中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、或互變異構體或如請求項15所述的藥物組合物在製備用於預防和/或治療與SSAO/VAP-1蛋白有關或由SSAO/VAP-1蛋白介導的疾病的藥物中的用途。