



(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 I810773 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：111100091

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 03 日

(51)Int. Cl. : A61K31/661 (2006.01)

A61K31/662 (2006.01)

C07F9/6561 (2006.01)

A61P7/04 (2006.01)

(30)優先權：2020/12/31

中國大陸

202011623062.X

(71)申請人：大陸商賽諾哈勃藥業（成都）有限公司（中國大陸） SCINNOHUB

PHARMACEUTICAL CO., LTD (CN)

中國大陸

(72)發明人：陽 安樂 YANG, ANLE (US)；紀森 JI, SEN (CN)；王志 WANG, ZHI (CN)；王浩 WANG, HAO (CN)；張德偉 ZHANG, DEWEI (CN)；王宵 WANG, XIAO (CN)；沈歡 SHEN, HUAN (CN)；向杰 XIANG, JIE (CN)；鮮嘉陵 XIAN, JIALING (CN)；王燕 WANG, YAN (CN)；胡曉 HU, XIAO (CN)；張曉東 ZHANG, XIAODONG (CN)；唐 軍 TANG, JUN (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 101115760A

CN 106458991A

CN 110684048A

WO 2007002013A2

WO 2019063015A1

WO 2020108538A1

審查人員：吳敏翠

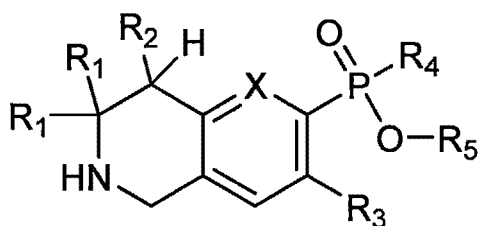
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 76 頁

(54)名稱

一種纖溶酶抑制劑、其製備方法及應用

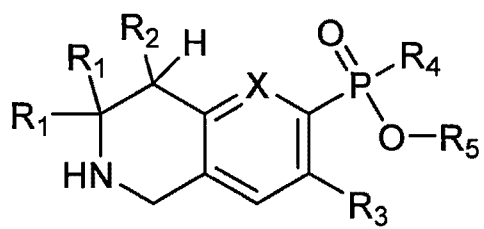
(57)摘要

本發明關於可以抑制纖溶酶活性，延緩纖溶，具有凝血、止血活性的式(I)的化合物，其藥學上可接受的鹽、水合物、異構體、前藥及混合物，其中 X、R₁ 至 R₅ 如說明書中所定義。



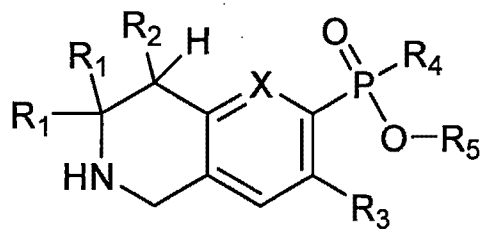
(I)

The present invention relates to compounds of formula (I) that can inhibit plasmin activity, delay fibrinolysis, and have coagulation and hemostatic activities, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, isomers, prodrugs and mixtures thereof, wherein X, R₁ to R₅ are as defined in the specification.



(I)

特徵化學式：



(I)

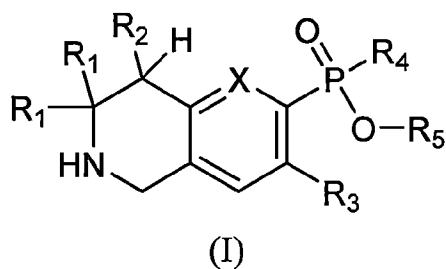
【發明摘要】

【中文發明名稱】 一種纖溶酶抑制劑、其製備方法及應用

【英文發明名稱】 PLASMIN INHIBITOR, PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREOF

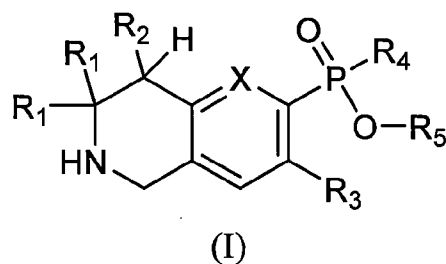
【中文】

本發明關於可以抑制纖溶酶活性，延緩纖溶，具有凝血、止血活性的式(I)的化合物，其藥學上可接受的鹽、水合物、異構體、前藥及混合物，其中 X、R₁ 至 R₅ 如說明書中所定義。



【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I) that can inhibit plasmin activity, delay fibrinolysis, and have coagulation and hemostatic activities, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, isomers, prodrugs and mixtures thereof, wherein X, R₁ to R₅ are as defined in the specification.

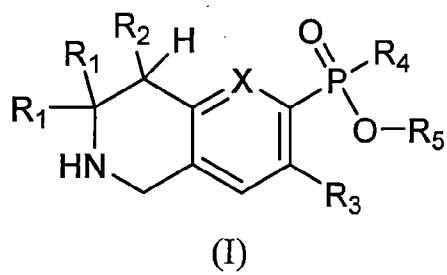


【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

本案無圖式。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 一種纖溶酶抑制劑、其製備方法及應用

【英文發明名稱】 PLASMIN INHIBITOR, PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明關於醫藥化學領域，具體關於一種纖溶酶抑制劑、其製備方法及在製藥領域的應用。

【先前技術】

【0002】 纖溶酶是一種蛋白水解酶，可降解纖維蛋白。當組織受損造成血管破裂時，會觸發止血機制：血管收縮，血小板栓塞形成，凝結過程啟動，最終形成穩定的血纖蛋白。與此同時，由於血纖蛋白的沉積，纖溶系統被啟動，該系統在血纖蛋白的形成和裂解之間保持平衡，在修復受損血管壁的過程中，發揮維持血管暢通並重塑受損組織的作用(Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Thromb Res. 2015 Feb;135(2):231-42)。

【0003】 纖溶系統包括纖溶酶原，組織型纖溶酶原啟動物（tPA）和尿激酶型纖溶酶原啟動物（uPA）。纖溶酶原與纖維蛋白表面的賴胺酸殘基結合，藉由從內皮細胞釋放的活化劑（即 tPA）轉化為纖溶酶。纖維蛋白溶解抑制可用於治療出血。抗纖溶藥的使用可以減少心臟手術、創傷、骨科手術、實體器官移植、婦產科、神經外科和非外科疾病中的失血(Ng W, Jerath A, Wąsowicz M. Anaesthesiol Intensive Ther. 2015;47(4):339-50)。1950 年初，人們發現賴胺酸胺基

酸抑制了纖溶酶原的活化，但是作用太弱，無法用於治療纖維蛋白溶解性出血病。1953 年，Shosuke Okamoto 等研究顯示幾種巯基和胺基碳酸具有抗血漿蛋白的作用，並發現賴胺酸的合成衍生物 ϵ -胺基己酸（EACA）對纖溶酶原具有很強的抑制作用。EACA 已在臨床上被廣泛使用，但是除了輕微的胃腸道副作用如噁心之外，還需要較大劑量。1962 年，4-胺基-甲基-環己烷-碳酸（AMCHA）被發現，該化合物包含兩個立體異構體，進一步研究表明其反式形式（反式-4-胺基甲基環己烷甲酸，即胺甲環酸，TXA）具有抗纖維蛋白溶解能力，活性是 EACA 的 10 倍左右，並且被證明具有更強的耐受性(Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Thromb Res. 2015 Feb;135(2):231-42)。

【0004】 胺甲環酸是一種合成的賴胺酸衍生物和抗纖溶劑，能與纖溶酶原形成可逆的複合物。藉由與纖溶酶原結合，阻斷纖溶酶原及纖溶酶重鏈與纖維蛋白賴胺酸殘基的相互作用，從而阻止纖溶酶原與纖維蛋白表面的結合，進而延緩纖溶。胺甲環酸已被批准用於治療嚴重的月經出血和各種外科出血性疾病，是目前臨床上最常用的止血藥物。然而，大量文獻報導顯示，胺甲環酸口服後容易產生胃腸道，如噁心、嘔吐、腹瀉和消化不良等不良反應，且其給藥劑量較大，患者用藥後可能引發癲癇等併發症。

【0005】 其他同類止血藥物，如胺基己酸，存在人體內排泄較快、止血效果弱、作用持續的時間短且毒性反應較多等問題，當用量過多時可形成血栓，限制了在有血栓形成傾向或有血栓性血管疾病病史者及腎功能不全者上的應用。胺甲苯酸機制同胺基己酸，作用較胺基己酸強 4~5 倍。對一般慢性滲血效果較顯著，但對創傷出血以及癌症出血無止血作用。此外，用量過大也可促

進血栓形成。在心臟搭橋手術中常用的止血藥物抑肽酶也因可誘發腎衰竭、心肌梗死、心衰竭等原因，於 2008 年被 FDA 從市場撤回。

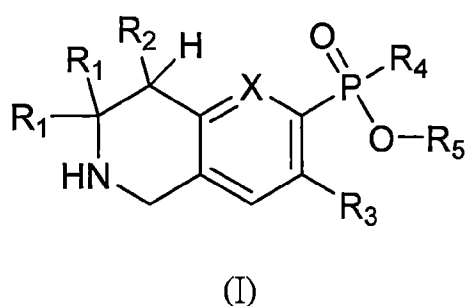
【0006】其他機制的止血藥物，如作用於血管的卡巴克絡，反復使用可誘發癲癇；促進凝血過程的止血藥凝血酶，僅可應用於胃腸道出血或局部出血。

【0007】鑑於臨床上可選擇的止血藥物十分有限，在使用劑量、臨床適應症等方面或多或少存在一定缺陷，且現有同類型藥物均存在用藥劑量大、不良反應多，易引發癲癇等併發症等問題，有必要開發一種新的止血藥物，以更好的滿足臨床需求。

【發明內容】

【0008】本發明的目的之一是提供一種可以抑制纖溶酶活性，延緩纖溶，具有凝血、止血活性的新化合物。

【0009】具體的，本發明提供下式 I 結構所示的化合物，其藥學上可接受的鹽、水合物、異構體、前藥及混合物：



【0010】其中，X 選自 N 或 CR，R=H 或鹵素；

【0011】R₁彼此獨立地選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、鹵烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的脂雜環基、取代或未

取代的芳基、取代或未取代的芳雜環基、或者兩個 R_1 與所連接的碳原子一起形成包含 3 至 8 個碳原子的碳環；

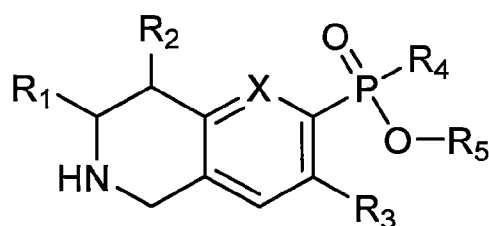
【0012】 R_2 選自氫、羥基、鹵素、取代或未取代的胺基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、鹵烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的脂雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳雜環基；

【0013】 R_3 選自氫、鹵素、取代或未取代的烷基；

【0014】 R_4 選自氫、取代或未取代的胺基、羥基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳雜環基；

【0015】 R_5 選自氫、取代或未取代的烷基、鹵烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的脂雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳雜環基、烷基羰基氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基。

【0016】 在一個實施方案中，本發明關於如下式(I')的結構所示的化合物，其藥學上可接受的鹽、水合物、異構體、前藥及混合物：



式 I'

【0017】 其中，X 選自 N 或 CR，R=H 或鹵素；

【0018】 R_1 選自氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、鹵烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的脂雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳雜環基；

【0019】 R_2 選自氫、羥基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、鹵烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的脂雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳雜環基；

【0020】 R_3 選自氫、鹵素、取代或未取代的烷基；

【0021】 R_4 選自氫、取代或未取代的胺基、羥基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳雜環基；

【0022】 R_5 選自氫、取代或未取代的烷基、鹵烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的脂雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳雜環基。

【0023】 在某些具體的實施方案中，X 是 N。

【0024】 在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_1 彼此獨立地選自氫、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 環烷基、取代或未取代的 4-8 員脂雜環基、取代或未取代的 6-10 員芳基、取代或未取代的 6-10 員芳雜環基，或者兩個 R_1 與所連接的碳原子一起形成包含 3 至 8 個碳原子的碳環。

【0025】 在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_2 選自氫、鹵素、羥基、取代或未取代的胺基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 環烷基、取代或未取代的 4-8 員脂雜環基、取代或未取代的 6-10 員芳基、取代或未取代的 6-10 員芳雜環基。

【0026】 在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_3 選自氫、氟、氯、溴、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。

【0027】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_4 選自氫、取代或未取代的胺基、羥基、取代或未取代的 6-10 員芳基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 6-10 員芳雜環基。

【0028】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_3 選自氫、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 鹵烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 環烷基、取代或未取代的 4-8 員脂雜環基、取代或未取代的 6-10 員芳基、取代或未取代的 6-10 員芳雜環基、 C_1 - C_4 烷基羰基氧基- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基氧基 C_1 - C_4 烷基。

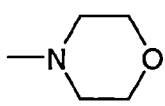
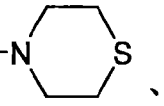
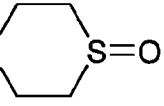
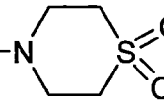
【0029】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_1 基團彼此獨立地選自氫、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基；其中，該取代的 C_1 - C_6 烷基或取代的 C_1 - C_6 烷氧基被一個或多個選自羥基、烷基、環烷基、烷氧基、芳基或取代芳基的基團取代；在某些具體的實施方案中，所述取代的 C_1 - C_6 烷基或取代的 C_1 - C_6 烷氧基被一個或多個選自羥基、苯基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基取代的苯基、環己基的基團取代。

【0030】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_1 基團彼此獨立地選自氫、 $-CH_2OH$ 、異丁基、第三丁基、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_4OH$ 、 $-CH_2-O(CH_2)_3OH$ 、苯乙基、丙基、異戊基、3,3-二甲基丁基、環己基甲基、環己基乙基、苯丙基、4-甲氧基苯乙基。

【0031】在某些具體的實施方案中， R_1 基團之一是氫。

【0032】在某些具體的實施方案中，兩個 R_1 與所連接的碳原子一起形成環丁基、環戊基或環己基環。

【0033】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_2 基團選自氫、鹵素、
 羥基、羥基取代的 C_1 - C_6 烷氧基、包含 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 6 員
 脂雜環基，其中的 S 雜原子可選擇地被氧化。

【0034】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_2 基團選自氫、羥基、-
 OCH_2CH_2OH 、、、 和 。

【0035】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_2 基團選自氫。

【0036】在某些具體的實施方式中，本發明所述 R_3 基團選自氫或氟。

【0037】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_4 基團選自羥基、苯
 基、 C_1 - C_6 烷基或苯基取代的 C_1 - C_6 烷基。

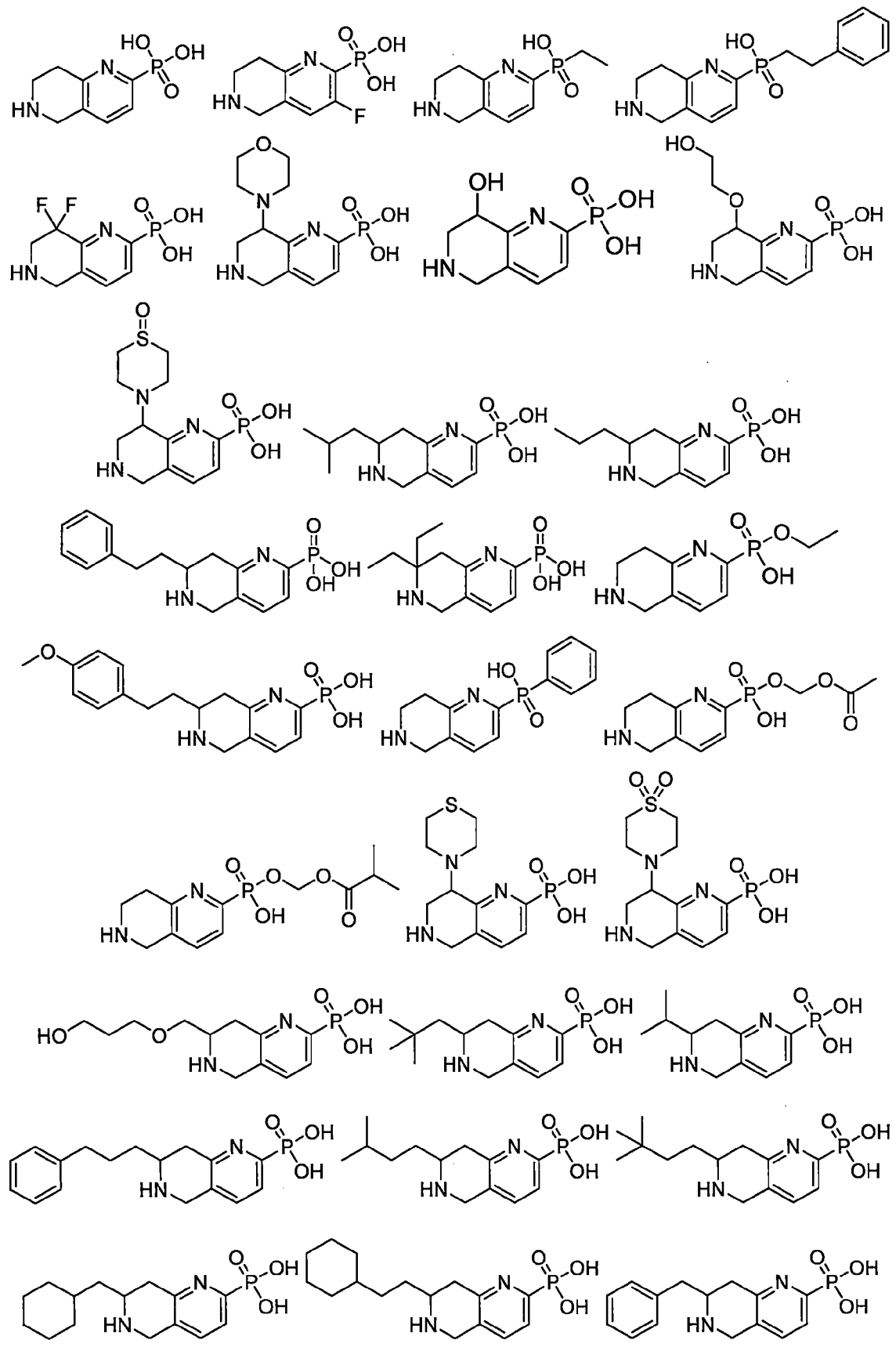
【0038】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_4 基團選自羥基、苯
 基、乙基或苯乙基。

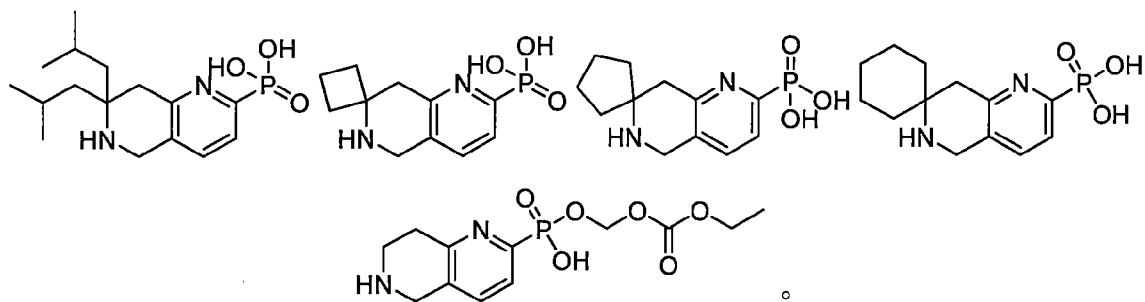
【0039】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_4 基團選自羥基、苯基
 或苯乙基。

【0040】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_5 基團選自氫、取代或
 未取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基羰基氧基- C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基羰基氧基 C_1 -
 C_4 烷基。

【0041】在某些具體的實施方案中，本發明所述 R_5 基團選自氫、乙基、
 甲基羰基氧基甲基、異丙基羰基氧基甲基或甲氧基羰基氧基甲基。

【0042】在某些具體的實施方案中，本發明所述式 I 化合物具有如下結
 構：





【0043】 本發明的另一目的是提供一種醫藥組成物，包含至少一種前述的化合物，或其藥學上可接受的鹽、水合物、異構體、前藥及混合物，和至少一種藥學上可接受的輔料。

【0044】 本發明的另一目的，是提供一種前述化合物或其藥學上可接受的鹽、水合物、異構體、前藥及混合物、或醫藥組成物，用於製備藥物的用途。該藥物可有效抑制纖溶酶活性，延緩纖溶，發揮優異的凝血、止血的治療活性，可用於纖溶亢進所致異常出血，外科手術和術後出血等。

【0045】 在某些本發明的另一目的是提供一種治療和/或緩解出血疾病或病症的方法，包括給予所需要的患者一種或多種前述的醫藥組成物或式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽、水合物、異構體、前藥或混合物。

【0046】 術語定義

【0047】 除非另有說明，本文所用的下列術語和短語旨在具有下列含義。一個特定的術語或短語在沒有特別定義的情況下不應該被認為是不確定的或不清楚的，而應該按照普通的含義去理解。當本文中出現商品名時，意在指代其對應的商品或其活性成分。

【0048】 這裡所採用的術語“藥學上可接受的”，是只適用於與人類和動物的組織接觸使用，而沒有過多的毒性、刺激性、過敏性反應或其它問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱。

【0049】術語“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物的鹽，由本發明發現的具有特定取代基的化合物與相對無毒的酸或鹼製備。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以藉由在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的鹼與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得鹼加成鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以藉由在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的酸與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得酸加成鹽。

【0050】本發明的化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本發明設想所有的這類化合物。本文中所用的術語“異構體”包括順式和反式異構體、(-)-和(+)-對映體、(R)-和(S)-對映體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，所有這些混合物都屬於本發明的範圍之內。

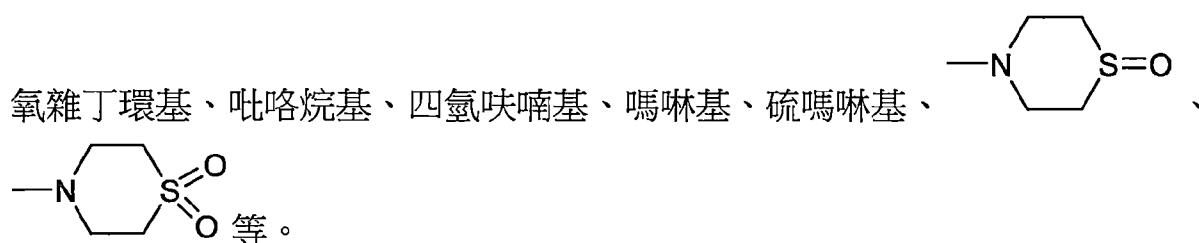
【0051】“烷基”是指直鏈或含支鏈的飽和脂族烴基，例如：C₁-C₄烷基和C₁-C₆烷基分別是指含有1到4個碳原子和1到6個碳原子的飽和脂肪族烴基。本發明所述烷基的例子包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異戊基、3,3-二甲基丁基等及他們的各種異構體。

【0052】“烷氧基”是指-O-烷基；例如：C₁-C₆烷氧基指包含1~6個碳的直鏈烷氧基或支鏈烷氧基，C₁-C₃烷氧基指包含1~3個碳的直鏈烷氧基或支鏈烷氧基。本發明所述的烷氧基的例子包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基等。

【0053】“環烷基”是指飽和或部分不飽和的單環或多環環狀烴取代基。例如，“C₃-C₆環烷基”指包含3至6個碳原子的環烷基。本發明所述環烷基的

例子包括但不限於：環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基等。

【0054】“脂雜環基”指飽和的單環烴取代基，其中一個或多個環原子被選自 N、O、S 的雜原子取代，其餘環原子為碳，並且其中的 S 雜原子可選擇地被氧化。例如：“3-8 員脂雜環”是指包含 3-8 個環原子的飽和環狀烴取代基，其中一個或多個環原子被選自 N、O、S 的雜原子取代，其餘環原子為碳，並且其中的 S 雜原子可選擇地被氧化。本發明所述脂雜環基的例子包括但不限於：



【0055】“芳雜環基”是指芳香族環狀取代基，其中一個或多個環原子被選自 N、O、S 的雜原子取代，其餘環原子為碳。例如：“5-6 員芳雜環”是指包含 5 到 6 個環原子的芳香族雜環基。本發明所述芳雜環基的例子包括但不限於吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基。

【0056】“芳基”是指芳香族環基，例如“6-10 員芳基”是指包含 6 到 10 個碳環原子的芳香族環基。本發明所述芳基部分的例子包括但不限於苯基、萘基等。

【0057】“可選擇地”是指隨後描述的事件或狀況可能但不是必需出現。

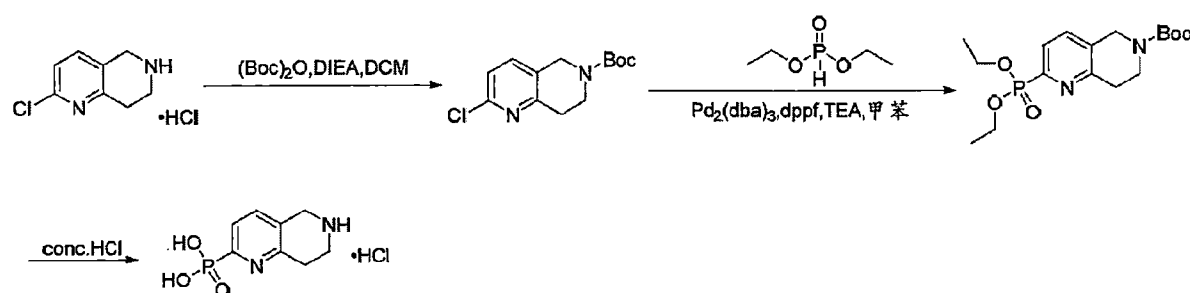
【0058】本發明中的縮寫均為所屬技術領域具有通常知識者已知的，除另有說明外，均代表本領域所通知的含義。例如：DMF 是指 N,N-二甲基甲醯胺；THF 是指四氫呋喃；Me 是指甲基。

【0059】藉由血漿凝塊降解實驗及血栓彈力圖（TEG）實驗測定本發明化合物的活性。在實驗中，分別在人血漿或全血中加入 rtPA 啟動纖溶酶原（Plasminogen），形成的纖溶酶（Plasmin）可對纖維蛋白進行降解，具體表現為血漿纖維凝塊和全血血凝塊的快速降解。本發明化合物在上述兩個實驗中，均能夠有效抑制纖溶過程，延長血漿凝塊降解時間（CLT，clot lysis time）時間，發揮優異的凝血、止血活性。本發明化合物藥理活性和安全性均明顯優於目前臨床上應用最廣的止血藥物胺甲環酸，且製備方便，便於工業化大生產，可有效降低用藥成本，具有極大的臨床應用價值。

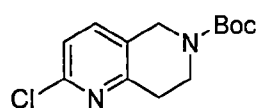
【實施方式】

【0060】下面藉由舉例說明本發明的化合物和中間體的合成方法，下述舉例僅作為本發明的示例，而不應作為對本發明範圍的限制。除特殊說明外，本發明中所涉及的原料和試劑均可藉由商業化管道獲得，具體管道來源並不影響本發明技術方案的實施。

【0061】實施例 1：(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備



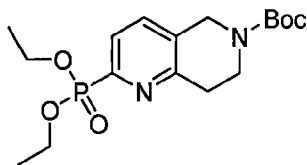
【0062】步驟 1：2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6-(5H)-甲酸第三丁酯的製備



【0063】將 2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶鹽酸鹽(0.9 g)混懸於二氯甲烷(15 mL)，加入 *N,N*-二異丙基乙胺(1.4 g)，隨後加入二碳酸二第三丁酯(1.15 g)，室溫反應 1 h。TLC 顯示原料消耗完畢，加水稀釋反應液，二氯甲烷萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得粗品經管柱層析純化得目標化合物 (1.12 g)。

【0064】MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 269.0.

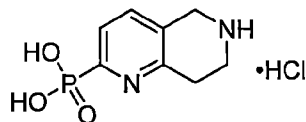
【0065】步驟 2：2-(二乙氧基磷醯基)-7,8-二氫-1,6-萘吡啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備



【0066】氬氣氛中，將 2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(100 mg)溶於甲苯(20 mL)，加入亞磷酸二乙酯(102 mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(34 mg)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(41 mg)以及三乙胺(75 mg)，體系於 120 °C 下反應過夜。TLC 顯示原料消耗完畢，加入乙酸乙酯稀釋，藉由加矽藻土過濾，收集濾液並濃縮，所得粗品經製備 TLC 純化得目標化合物 (70 mg)。

【0067】MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 371.1.

【0068】步驟 3：(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備

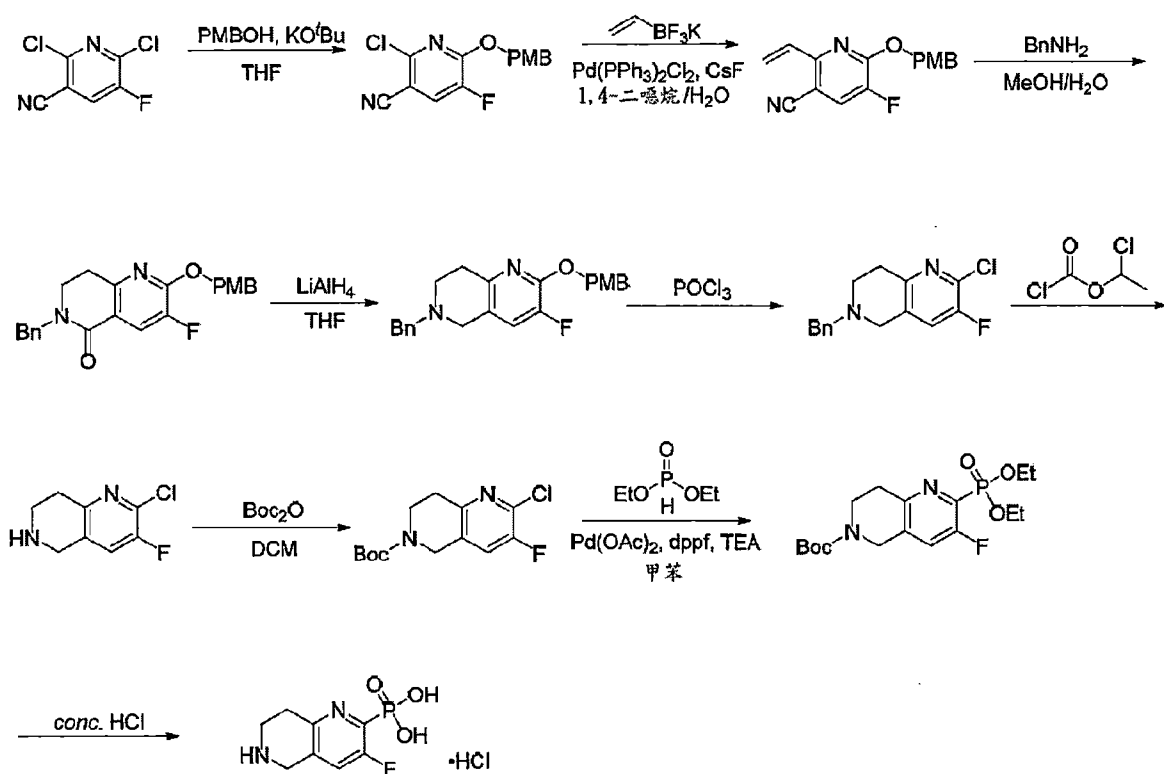


【0069】將 2-(二乙氧基磷醯基)-7,8-二氫-1,6-萘吡啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯 (70 mg)溶於濃鹽酸(5 mL)，100 °C 下反應過夜。LCMS 顯示原料消耗完畢，濃縮反應液，粗品經 pre-HPLC 純化得目標化合物 (30 mg)。

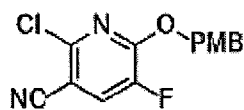
【0070】 MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 215.0$.

【0071】 ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.35 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

【0072】 實施例 2：(3-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備



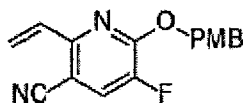
【0073】 步驟 1：2-氯-5-氟-6-((4-甲氧基苄基)氧基)煙腈的製備



【0074】 將 4-甲氧基苄醇(3.95 g)溶於四氫呋喃(50 mL)，降溫至 -78°C 下攪拌。氮氣保護下加入第三丁醇鉀(3.5 g)，移至 0°C 反應 0.5 小時。繼續降溫至 -78°C ，滴加含有 2,6-二氯-5-氟煙腈(5.0 g)的四氫呋喃溶液(50 mL)，滴畢，移至室溫反應過夜。TLC 顯示反應完全。減壓濃縮，加入乙酸乙酯和水，分液萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得粗品經管柱層析純化得標題化合物(6.2 g)。

【0075】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 293.1

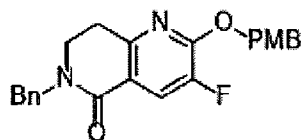
【0076】 步驟 2：5-氟-6-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-乙基煙腈的製備



【0077】 氮氣氛中，將 2-氯-5-氟-6-((4-甲氧基苄基)氧基)煙腈(6.0 g)、乙烯基三氟硼酸鉀(5.5 g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈾(0.29 g)和氟化銫(6.23 g)溶於 1,4-二噁烷(60 mL)和水(6 mL)，體系於 90 °C 反應過夜，TLC 顯示基本反應完全。體系減壓濃縮，加入乙酸乙酯和水，分液萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得粗品經管柱層析純化得標題化合物(2.68 g)。

【0078】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 285.1.

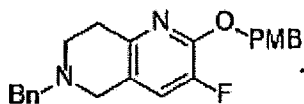
【0079】 步驟 3：6-苄基-3-氟-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮的製備



【0080】 將 5-氟-6-((4-甲氧基苄基)氧基)-2-乙基煙腈(2.68 g)溶於甲醇(20 mL)和水(4 mL)，加入苄胺(12.44 g)。100 °C 反應過夜，TLC 顯示基本反應完全。減壓濃縮，加入二氯甲烷和水，分液萃取，有機相用 1M 的稀鹽酸洗滌，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得粗品經管柱層析純化得標題化合物(2.37 g)。

【0081】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 393.1.

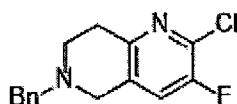
【0082】 步驟 4：6-苄基-3-氟-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶的製備



【0083】 冰水浴條件下，將 6-苄基-3-氟-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(1.19 g)溶於四氫呋喃(20 mL)，分批加入氫化鋁鋰(0.29 g)，體系移至 70 °C 加熱反應 4 小時，TLC 顯示反應基本完全。冰水浴下，依次滴加 0.5 mL 水、0.5 mL 15% 氫氧化鈉水溶液和 1.5 mL 水，室溫攪拌 15 分鐘後，加入無水硫酸鎂攪拌 15 分鐘。藉由加矽藻土和無水硫酸鈉過濾，濾渣用乙酸乙酯洗滌，濾液濃縮得標題化合物 (1.15 g)。

【0084】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 379.1.

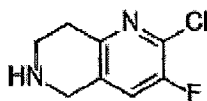
【0085】 步驟 5：6-苄基-2-氯-3-氟-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶的製備



【0086】 冰水浴條件下，將 6-苄基-3-氟-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(1.14 g)溶於三氯氧磷(10 mL)，100 °C 下反應過夜，TLC 顯示基本反應完全。減壓濃縮，加入乙酸乙酯稀釋，反應液滴加到碎冰中，飽和碳酸鈉溶液調節 pH 約為 10。乙酸乙酯萃取，飽和氯化鈉溶液洗滌，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗品 (0.82 g)。

【0087】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 277.1.

【0088】 步驟 6：2-氯-3-氟-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶的製備

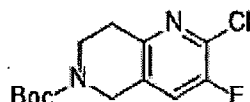


【0089】 冰水浴條件下，將 6-苄基-2-氯-3-氟-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(0.82 g)溶於 1,2-二氯乙烷(8 mL)，依次加入 *N,N*-二異丙基乙胺(1.93 g)和 1-氯乙基氯甲

酸酯(2.57 g)，80 °C 下反應 1.5 小時，TLC 顯示基本反應完全。體系濃縮，加入
 甲醇溶解，於 60 °C 下反應 1.5 小時，TLC 顯示基本反應完全。將體系減壓濃縮
 得粗品，直接用作下一步。

【0090】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 187.1.

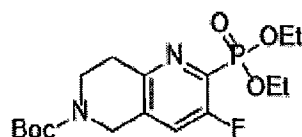
【0091】 步驟 7：2-氯-3-氟-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備



【0092】 冰水浴條件下，將 2-氯-3-氟-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(上述粗品)溶於
 二氯甲烷(10 mL)，加入三乙胺(0.91 g)和二碳酸二第三丁酯(0.98 g)，室溫下反應
 2 小時，TLC 顯示基本反應完全。加入二氯甲烷和水，分液萃取，合併有機
 相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。所得粗品經管柱層析純化得標題化合物
 (0.28 g)。

【0093】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 287.1.

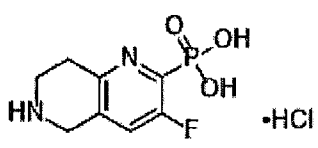
【0094】 步驟 8：2-(二乙氧基磷醯基)-3-氟-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第
 三丁酯的製備



【0095】 氮氣氛中，將 2-氯-3-氟-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(100
 mg)溶於甲苯(8 mL)，依次加入亞磷酸二乙酯(97 mg)、醋酸鈮(16 mg)、1,1'-雙(二
 苯基膦)二茂鐵(78 mg)和三乙胺(71 mg)，110 °C 反應過夜。TLC 顯示基本反應完
 全。體系減壓濃縮，所得粗品經管柱層析純化得標題化合物 (130 mg)。

【0096】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 389.1.

【0097】 步驟 9：(3-氟-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備

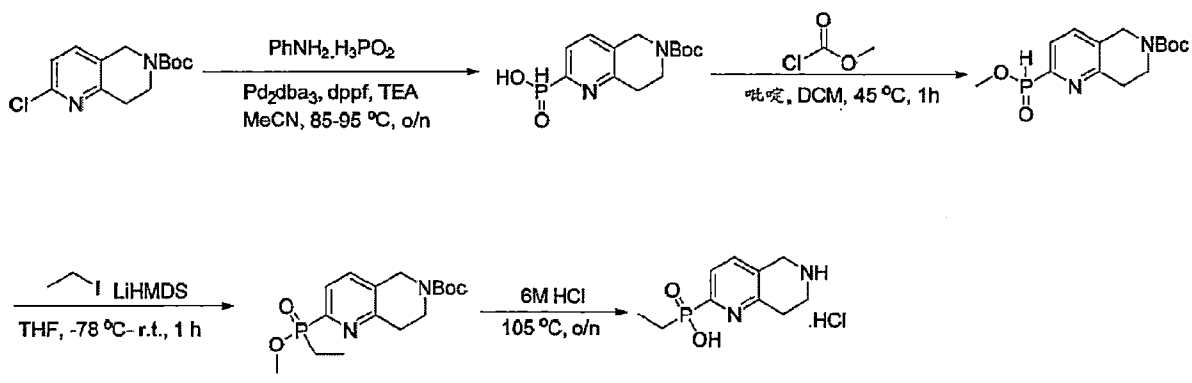


【0098】 將 2-(二乙氧基磷鹽基)-3-氟-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(60 mg)溶於濃鹽酸(3 mL)，升溫至 100 °C 下密閉反應 2 小時，TLC 顯示基本反應完全。體系濃縮，粗品經 pre-HPLC 純化得標題化合物 (30 mg)。

【0099】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 233.0.

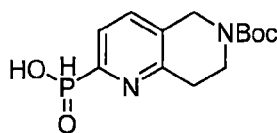
【0100】 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.24 (s, 2H).

【0101】 實施例 3：乙基(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)次膦酸鹽酸鹽的製備



【0102】 步驟 1：(6-(第三丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)次膦酸的製備

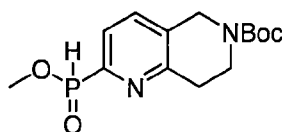
【0103】 稱取 2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(2 g)，苯胺亞磷酸鹽(4.8 g)，溶於乙腈(40 mL)中，再加入三二亞苄基丙酮二鉍(680 mg)，二苯基磷二茂鐵(830 mg)，三乙胺(5.2 mL)，氮氣置換後，85 °C 反應過夜，再 95 °C 反應 4 h，LC-MS 監測無原料剩餘。冷卻至室溫，用 2M 稀鹽酸調節 pH 至 3，旋乾，殘餘物反相管柱純化得標題化合物(1.6 g)。



【0104】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 299.1.

【0105】 步驟 2：(6-(第三丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)次膦酸甲酯的製備

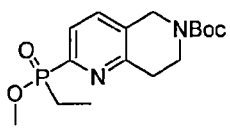
【0106】 稱取(6-(第三丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)次膦酸(400 mg)，溶於二氯甲烷(10 mL)，氮氣保護下，室溫加入氯甲酸甲酯(0.2 mL)，稍後滴入吡啶(0.2mL)，45 °C 反應 1 h，TLC 監測反應完全。冷卻至室溫，加水淬滅，用二氯甲烷萃取三次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸出溶劑後，殘餘物管柱純化得標題化合物(300 mg)。



【0107】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 313.1.

【0108】 步驟 3：2-(乙基(甲氧基)磷醯基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

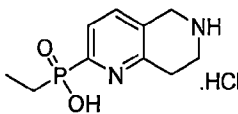
【0109】 稱取(6-(第三丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)次膦酸甲酯(50 mg)，溶於乾燥四氫呋喃(2 mL)，氮氣保護下，-78 °C 加入六甲基二矽基胺基鋰(0.19 mL, 1M in THF)，-78 °C 反應 20 min，滴入碘乙烷(17 uL)，稍後室溫反應 1 h，LC-MS 監測反應完全。加入飽和氯化銨溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸出溶劑後，殘餘物管柱純化得標題化合物(20 mg)。



【0110】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 341.1.

【0111】 步驟 4：乙基(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)次膦酸鹽酸鹽的製備

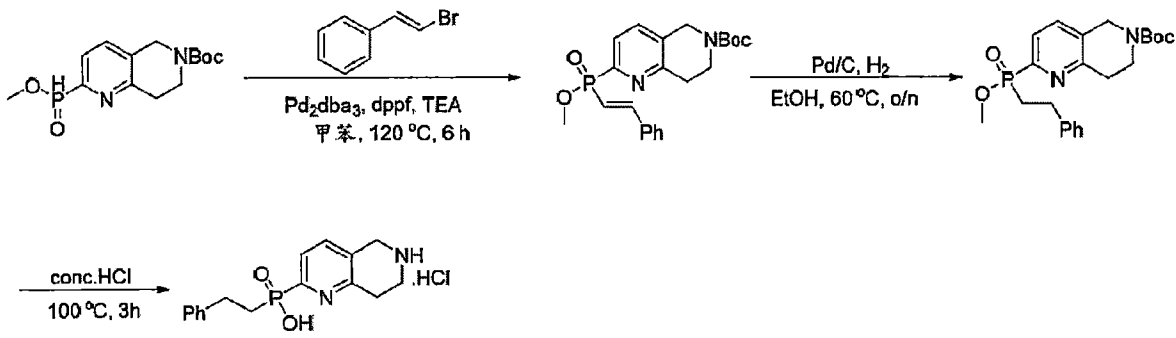
【0112】 稱取 2-(乙基(甲氧基)磷醯基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(20 mg)，加入 6 M 鹽酸，105 °C 反應過夜，LC-MS 監測反應完全。冷卻至室溫，減壓蒸出溶劑後，殘餘物製備管柱 pre-HPLC 純化得標題化合物(10 mg)。



【0113】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 227.1.

【0114】 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.63-7.62 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.57-3.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.18-3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.74-1.65 (dq, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 0.85-0.76 (dt, J = 18.6, 7.9 Hz, 3H).

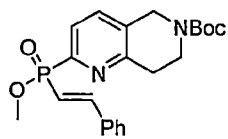
【0115】 實施例 4：苯乙基(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)次膦酸鹽酸鹽的製備



【0116】 步驟 1：2-(甲氧基(苯乙基)磷醯基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

【0117】 稱取 2-(乙基(甲氧基)磷醯基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(50 mg)，(2-溴乙基)苯(31 μ L)，溶於甲苯(3 mL)中，再加入三二亞苄基丙酮

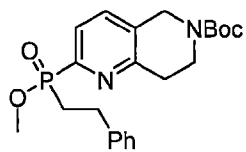
二鈮(15 mg)，二苯基磷二茂鐵(18 mg)，三乙胺(5.2 mL)，氬氣置換後，120 °C 反應 6 h，LC-MS 監測無原料剩餘。冷卻至室溫，減壓蒸出溶劑後，管柱純化得標題化合物(35 mg)。



【0118】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 415.1.

【0119】 步驟 2：2-(甲氧基(苯乙基)磷酰基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

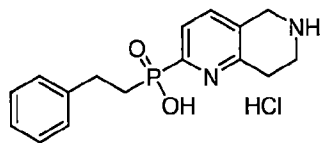
【0120】 稱取 2-(甲氧基(苯乙基)磷酰基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(35 mg)，溶於乙醇(3 mL)，加入 10 % 鈮碳(20 mg, 55 %水)，氬氣氛圍下，60 °C 反應過夜，LCMS 監測反應完全。冷卻至室溫，過濾，濾液濃縮後得標題化合物(40 mg 粗品)。



【0121】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 417.1.

【0122】 步驟 3：苯乙基(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)次磷酸鹽酸鹽的製備

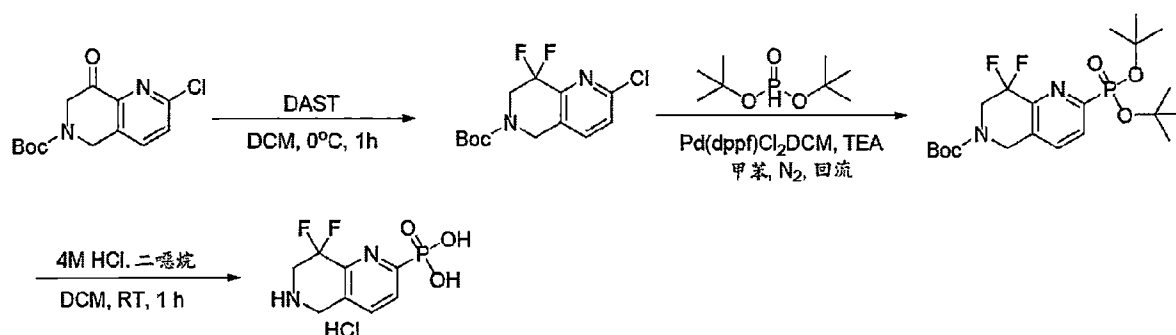
【0123】 稱取 2-(甲氧基(苯乙基)磷酰基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(40 mg 粗品)，加入濃鹽酸 3 mL，100 °C 反應 3 h，LC-MS 監測反應完全。冷卻至室溫，減壓蒸出溶劑後，殘餘物 pre-HPLC 純化得標題化合物(11.7 mg)。



【0124】 MS (ESI) m/z (M-H)⁻ = 301.0.

【0125】 ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.57-7.50 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 3H), 6.95-6.93 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.49-3.46 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.98-2.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.67-2.59 (dt, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 2H), 2.14-2.07 (dt, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 2H).

【0126】 實施例 5：(8,8-二氟-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽



【0127】 步驟 1：2-氯-8,8-二氟-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

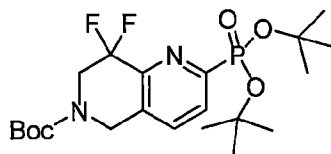
【0128】 稱取 2-氯-8-氧-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(0.3 g)溶於二氯甲烷(4 mL)中，冰浴下滴加二乙胺基三氟化硫(342 mg)。冰浴下反應 1 小時。LC-MS 監測反應完畢，體系加水，二氯甲烷洗 3 次，有機相乾燥，濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(225 mg)。



【0129】 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 304.0$.

【0130】 步驟 2：2-(二第三丁氧基磷鹽基)-8,8-二氟-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

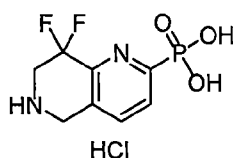
【0131】 稱取 2-氯-8,8-二氟-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(100 mg) 於乾燥反應瓶中，溶於甲苯(10 mL)，加入1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯基膦)二氯化鈦二氯甲烷絡合物 (54 mg)、三乙胺(0.09 mL)、磷酸二第三丁酯(128 mg)，體系氮氣置換 3 次加熱到 100 °C。反應過夜。LC-MS 檢測反應完全，體系濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(100 mg)。



【0132】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 463.2.

【0133】 步驟 3：(8,8-二氟-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備

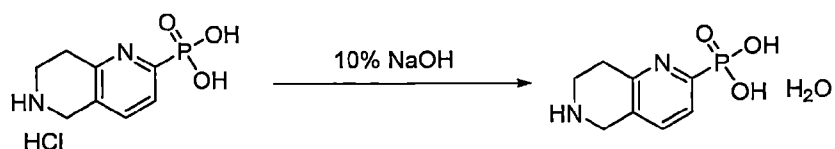
【0134】 稱取 2-(二第三丁氧基磷鹽基)-8,8-二氟-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(100 mg)，溶於二氯甲烷(3 mL)，滴加 4M 鹽酸 1,4-二噁烷溶液(3 mL)，室溫攪拌 1 小時，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。pre-HPLC 純化得標題化合物(20 mg)。



【0135】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 250.9.

【0136】 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.89 (ddd, J = 23.5, 8.2, 4.8 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.08 (t, J = 11.6 Hz, 2H).

【0137】 實施例 6 (5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸一水合物的製備

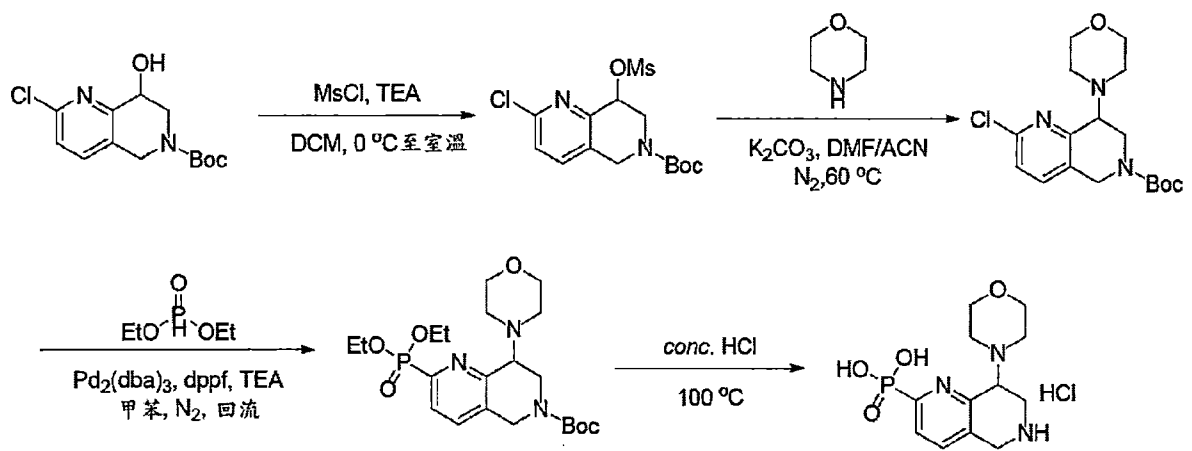


【0138】 (5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽，溶於 5 倍體積水，然後用 10%氫氧化鈉調 pH 到 4.2 左右，析出固體，過濾乾燥得標題化合物。

【0139】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 215.0.

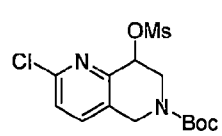
【0140】 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.72 (dd, *J* = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.37 (dd *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

【0141】 實施例 7：(8-嗎啉-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽製備



【0142】 步驟 1：2-氯-8-((甲磺醯基)氧基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

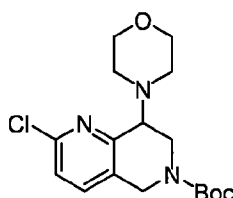
【0143】 稱取 2-氯-8-羥基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(0.14 g)溶於二氯甲烷(10 mL)，依次加入三乙胺(0.15 g)、甲基磺醯氯(0.11 g)。於室溫下反應 1 小時，TLC 顯示基本反應完。加入水(10 mL)淬滅反應，分液，收集有機相，無水硫酸鈉，減壓濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(0.16 g)。



【0144】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 363.1.

【0145】 步驟 2：2-氯-8-嗎啉-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯的製備

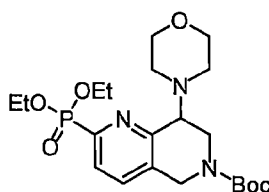
【0146】 稱取 2-氯-8-((甲磺醯基)氧基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(0.16 g)溶於乙腈(3 mL)和 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，加入碳酸鉀(0.12 g)，嗎啉(0.12 g)，氮氣置換三次，於 60°C 反應過夜，LCMS 監測反應完全。濃縮除去乙腈，加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)，萃取分液，有機相乾燥濃縮，粗品藉由管柱層析純化得標題化合物 (0.11 g)。



【0147】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=354.1.

【0148】 步驟 3：2-(二乙氧基磷醯基)-8-嗎啉-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯的製備

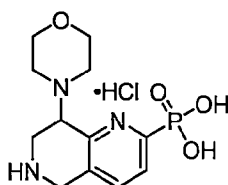
【0149】 稱取 2-氯-8-嗎啉-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(0.11 g)溶於甲苯(3 mL)中，依次加入亞磷酸二乙酯(86 mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈮(57 mg)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(69 mg)、三乙胺(62 mg)。氮氣置換三次，於氮氣氛圍下 120 °C 反應過夜，LCMS 顯示基本反應完。減壓濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(0.12 g)。



【0150】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=456.2.

【0151】 步驟 4：(8-嗎啉-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基) 膦酸鹽酸鹽的製備

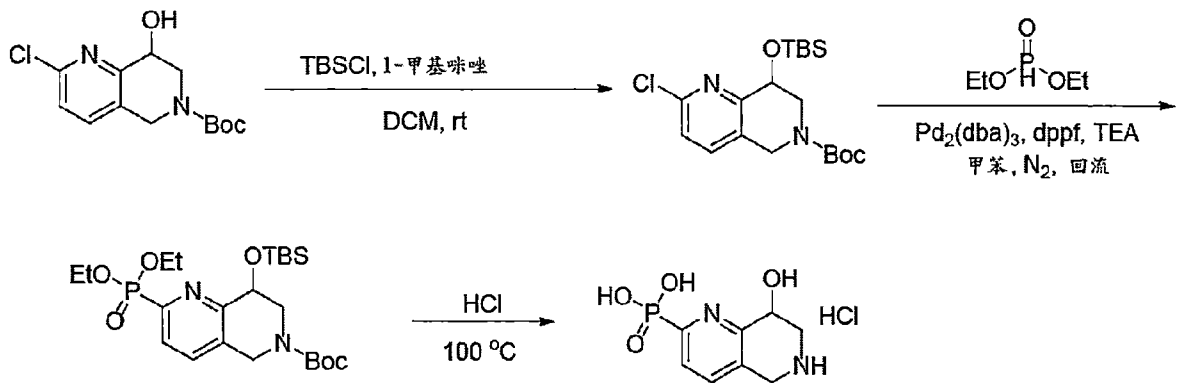
【0152】 稱取 2-(二乙氧基磷醯基)-8-嗎啉-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(60 mg)，加入濃鹽酸(4 mL)，密封下 100 °C 反應 2 小時，TLC 顯示基本反應完。體系濃縮至乾，經 pre-HPLC 分離，得標題化合物(11.7 mg)。



【0153】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 300.1.

【0154】 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.70 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 12.7, 6.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.27 (s, 2H).

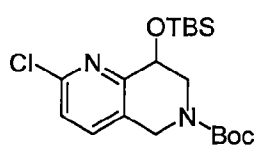
【0155】 實施例 8：(8-羥基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備



【0156】 步驟 1：8-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯的製備

【0157】 稱取 2-氯-8-羥基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(0.16 g)溶於二氯甲烷(10 mL)，依次加入 1-甲基-1H-咪唑(92 mg)、第三丁基二甲基氯矽烷

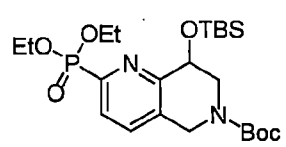
(0.12 g)。於室溫下反應 2 小時，TLC 顯示基本反應完。減壓濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(0.20 g)。



【0158】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 399.2.

【0159】 步驟 2：8-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-2-(二乙氧基磷鹽基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

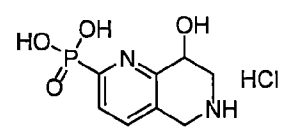
【0160】 稱取 8-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(0.20 g)溶於甲苯(10 mL)，依次加入亞磷酸二乙酯(138 mg)、三(二亞苺基丙酮)二鈹(92 mg)、1,1'-雙(二苺基磷)二茂鐵(110 mg)、三乙胺(101 mg)。氮氣置換三次，於氮氣氛圍下 110 °C 反應過夜，LCMS 顯示基本反應完。減壓濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(0.16 g)。



【0161】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 501.3.

【0162】 步驟 3：(8-羥基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)磷酸鹽酸鹽的製備

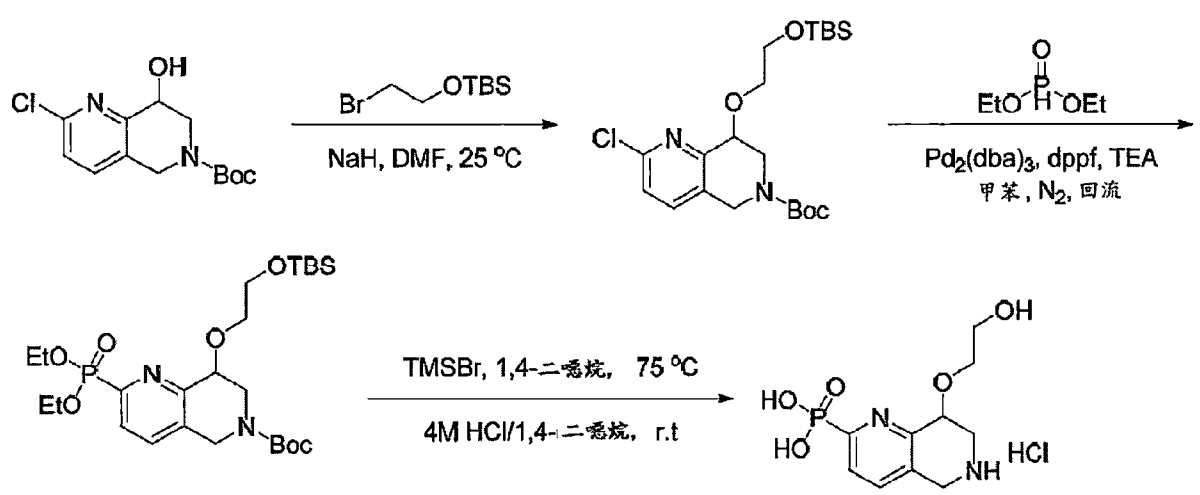
【0163】 稱取 8-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-2-(二乙氧基磷鹽基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(70 mg)，加入濃鹽酸(4 mL)，密封下 100 °C 反應 2 小時，TLC 顯示基本反應完。體系濃縮至乾，經 pre-HPLC 分離，得標題化合物(2.4 mg)。



【0164】 MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 231.0$.

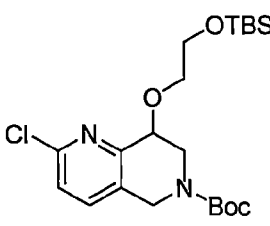
【0165】 ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.71 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (s, 2H).

【0166】 實施例 9：(8-(2-羥基乙氧基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽
酸鹽的製備



【0167】 步驟 1：8-(2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯的製備

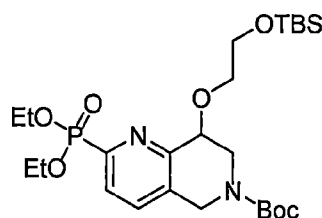
【0168】 稱取 2-氯-8-羥基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(0.60 g)溶於四氫呋喃(10 mL)，在冰浴下加入 NaH (1.0 g)，攪拌 5 分鐘後，加入(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷，於室溫下反應 2 小時，TLC 顯示基本反應完。加冰水淬滅反應，乙酸乙酯和水萃取分液，收集有機相，乾燥，減壓濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(0.40 g)。



【0169】 MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 443.2$.

【0170】 步驟 2：8-(2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙氧基)-2-(二乙氧基磷醯基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

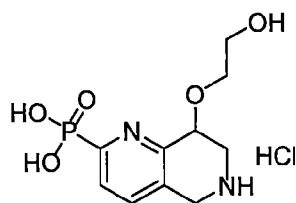
【0171】 稱取 8-(2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(0.40 g)溶於甲苯(10 mL)，依次加入亞磷酸二乙酯(0.25 g)、三(二亞苺基丙酮)二鈹(0.17 g)、1,1'-雙(二苺基膦)二茂鐵(0.20 g)、三乙胺(0.18 g)。氮氣置換三次，於氮氣氛圍下 110 °C 反應過夜，LCMS 顯示基本反應完。減壓濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(0.44 g)。



【0172】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 545.3.

【0173】 步驟 3：(8-(2-羥基乙氧基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)磷酸鹽酸鹽的製備

【0174】 稱取 8-(2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙氧基)-2-(二乙氧基磷醯基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(70 mg)溶於 1,4-二噁烷(5 mL)，加入 1 M 三甲基溴矽烷 (0.2 mL)，75 °C 下回流過夜，LCMS 監測基本反應完。體系濃縮至乾，溶於 4 M 鹽酸的 1,4-二噁烷溶液，於室溫下反應 2 小時，LCMS 監測反應完全，濃縮至乾，粗品經 pre-HPLC 分離，得標題化合物(30.0 mg)。

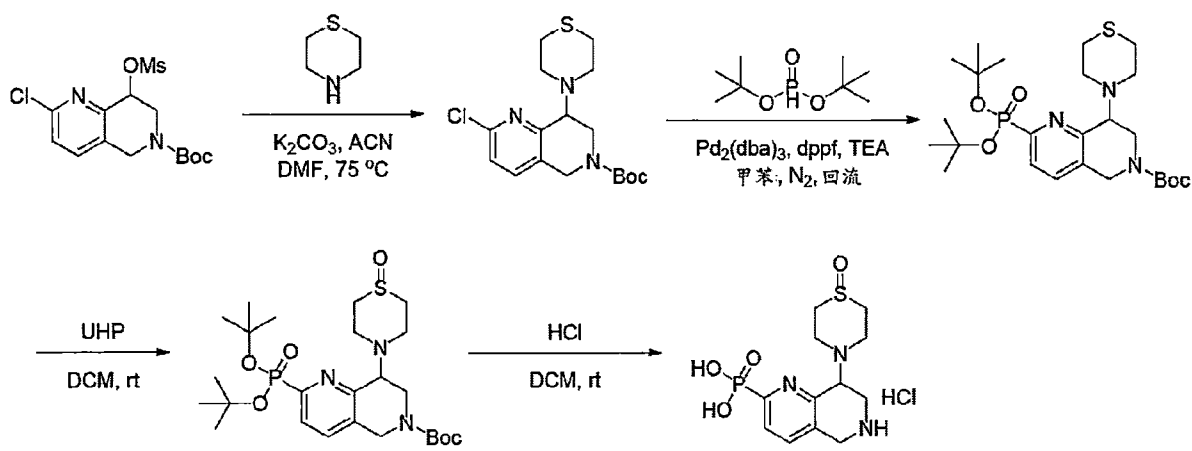


【0175】 MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 275.0$.

【0176】 ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.43 (q, $J = 16.5$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.49 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H).

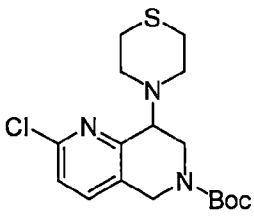
【0177】 實施例 10：(8-氧化硫嗎啉-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基) 膦酸鹽酸

鹽製備



【0178】 步驟 1：2-氯-8-硫嗎啉-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

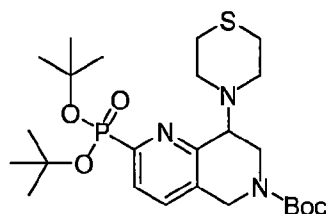
【0179】 稱取 2-氯-8-((甲磺酰基)氧基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(0.30 g)溶於乙腈(5 mL)和 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中，加入碳酸鉀(0.12 g)，硫嗎啉(0.12 g)，氮氣置換三次，於 60 °C 反應過夜，LCMS 監測反應完全。濃縮除去乙腈，加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)，萃取分液，有機相乾燥濃縮，粗品藉由管柱層析純化得標題化合物 (0.12 g)。



【0180】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 370.1.

【0181】 步驟 2：2-(二第三丁氧基磷鹽基)-8-硫代嗎啉-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

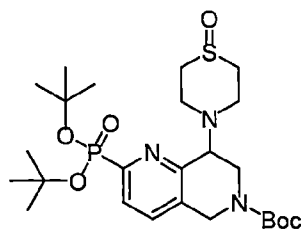
【0182】 稱取 2-氯-8-硫嗎啉-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(0.23 g) 溶於甲苯(10 mL)中，依次加入亞磷酸二第三丁酯(242 mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(114 mg)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(138 mg)、三乙胺(130 mg)。氮氣置換三次，於氮氣氛圍下 120 °C 反應過夜，LCMS 顯示基本反應完。減壓濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(0.24 g)。



【0183】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 528.2.

【0184】 步驟 3：2-(二第三丁氧基磷鹽基)-8-(1-氧化硫嗎啉)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

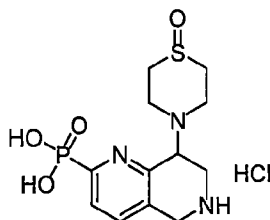
【0185】 稱取 2-(二第三丁氧基磷鹽基)-8-硫嗎啉-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(90 mg)溶於醋酸(2 mL)中，加入過氧化脲(242 mg)，於室溫反應 2 小時，LCMS 顯示基本反應完。加入水(50 mL)，乙酸乙酯(10 mL*3 次)，萃取分液，收集有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(60 mg)。



【0186】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 544.2.

【0187】 步驟 4：(8-(1-氧化硫嗎啉)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備

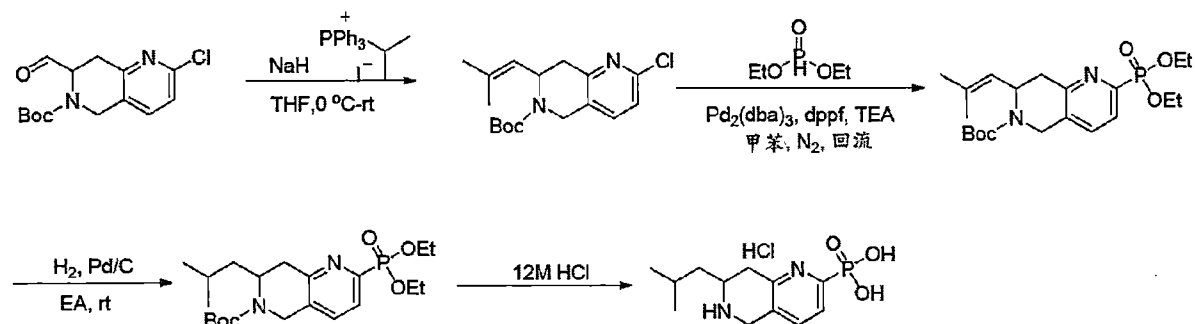
【0188】 稱取 2-(二第三丁氧基磷鹽基)-8-(1-氧化硫嗎啉)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(60 mg)，溶於二氯甲烷(4 mL)，冰浴下加入濃鹽酸(0.1 mL)，冰浴下反應 0.5 小時，TLC 顯示基本反應完。體系濃縮至乾，經 pre-HPLC 分離，得標題化合物(2.94 mg)。



【0189】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 332.0.

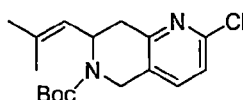
【0190】 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.96 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 12.7, 6.0 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.37 – 3.23 (m, 3H), 3.18 – 3.02 (m, 2H).

【0191】 實施例 11：(7-異丁基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備



【0192】 步驟 1：2-氯-7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

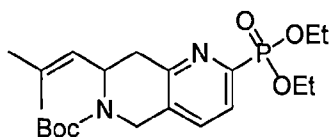
【0193】 稱取異丙基三苯基碘化物(2.918 g)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中，加入氫化鈉(0.27 g)，氮氣置換 3 次，0 °C 反應 20 分鐘，加入 2-氯-7-甲醯基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(1 g)。反應 3 小時。LC-MS 監測反應完畢，體系加入飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取 3 次，有機相乾燥，濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(280 mg)。



【0194】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 323.1.

【0195】 步驟 2：2-(二乙氧基磷醯基)-7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸鹽第三丁酯的製備

【0196】 稱取 2-氯-7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(280 mg)於乾燥反應瓶中，溶於甲苯(10 mL)，加入三(二亞苺基茚丙酮)二鈹(124.5 mg)、1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯基膦) (192.7 mg)、三乙胺(0.024 mL)、膦酸二乙酯(240 mg)，體系氮氣置換 3 次加熱到 110 °C。反應 4 小時。LC-MS 檢測反應完全，體系濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(300 mg)。

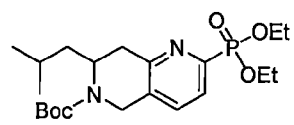


【0197】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 425.2.

【0198】 步驟 3：2-(二乙氧基磷醯基)-7-異丁基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

【0199】 稱取 2-(二乙氧基磷醯基)-7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸鹽第三丁酯(300 mg)，溶於甲醇 (15 mL)中，在高壓釜中通入氫氣，

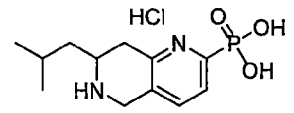
- 升溫至 40 °C 攪拌過夜，LC-MS 檢測反應完全，矽藻土過濾，減壓蒸除溶劑。
- 管柱層析純化得標題化合物(90 mg)。



【0200】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 427.2.

【0201】 步驟 4：(7-異丁基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備

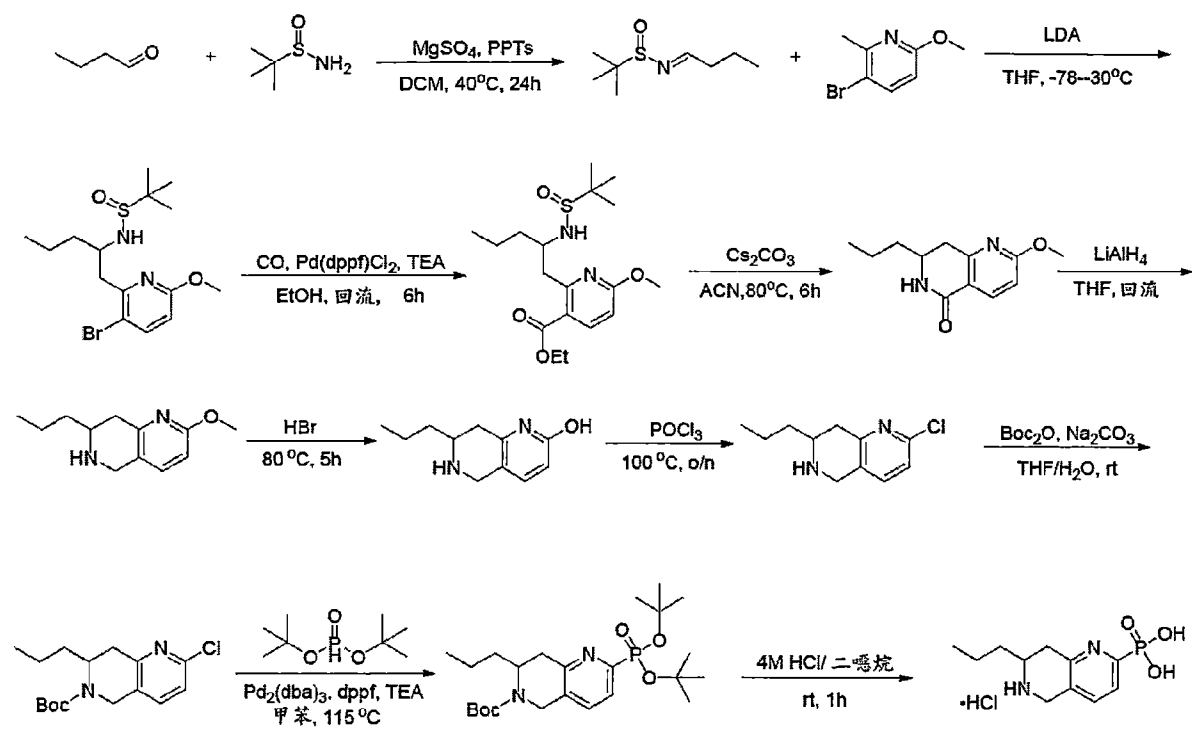
【0202】 稱取 2-(二乙氧基磷鹽基)-7-異丁基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(90 mg)，溶於 12 M 鹽酸溶液(5 mL)中，升溫至 100 °C 攪拌 3 小時，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。pre-HPLC 純化得標題化合物(50 mg)。



【0203】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 271.1.

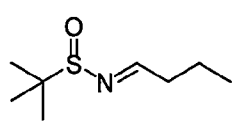
【0204】 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.71 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.70 (q, J = 10.7, 7.9 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 18.4, 4.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 18.1, 10.7 Hz, 1H), 1.75 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 6H).

【0205】 實施例 12：(7-丙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備



【0206】 步驟 1：2-甲基-N-(4-亞丁基)丙烷-2-亞磺醯胺的製備

【0207】 稱取丁醛(10 g)溶於二氯甲烷(100 mL)中，依次加入 2-甲基丙烷-2-亞磺醯基胺(20 g)、無水硫酸鎂(83.3 g)和 4-甲基苯磺酸吡啶(1.74 g)。加熱到 40 °C，反應 24 小時，LC-MS 監測反應完畢。冷卻到室溫，抽濾，濾餅用二氯甲烷洗滌，濾液濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(22.4 g)。

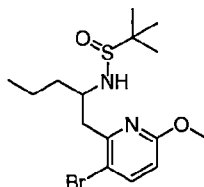


【0208】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=176.1

【0209】 步驟 2：N-(1-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-5-丁烷-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備

【0210】 稱取 3-溴-6-甲氧基-2-甲基吡啶(10 g)於乾燥反應瓶中，氮氣氛圍下注入無水四氫呋喃(80 mL)，降溫至-78 °C。滴加二異丙基胺基鋰的四氫呋喃溶液(27.2 mL， 2.0 M)，於-78 °C 下反應 40 分鐘。滴加含有 2-甲基-N-(4-亞丁基)

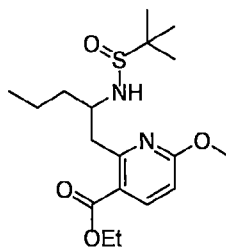
丙烷-2-亞磺醯胺(9.53 g)的四氫呋喃(20 mL)，於-30°C 下反應 30 分鐘，緩慢升至室溫。LCMS 檢測反應完全，加入飽和氯化銨溶液淬滅，加入乙酸乙酯和水，分液，萃取，有機相濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(6.4 g)。



【0211】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=377.1.

【0212】 步驟 3：2-(2-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-5-丁基)-6-甲氧基煙酸乙酯的製備

【0213】 稱取：N-(1-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-5-丁烷-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.4 g)，溶於乙醇(80 mL)中，加入[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈾(2.48 g)和 *N,N*-二異丙基乙胺(5.6 ml)，加畢，體系經一氧化碳換氣並在一氧化碳氛圍中，升溫至 100°C 攪拌 24 小時，LCMS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。管柱層析純化得標題化合物(4 g)。

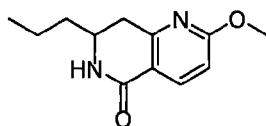


【0214】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=371.1.

【0215】 步驟 4：2-甲氧基-7-(3-丙基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮的製備

【0216】 稱取 2-(2-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-5-丁基)-6-甲氧基煙酸乙酯(4 g)溶於乙腈(100 mL)中，加入碳酸銨(17.6 g)。升溫至 80°C 攪拌過夜，LC-MS 監

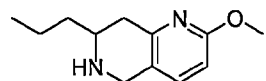
測反應完畢。冷卻到室溫，抽濾，濾餅用二氯甲烷洗滌，濾液濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(2.55 g)。



【0217】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ =221.1.

【0218】 步驟 5：2-甲氧基-7-(3-丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶的製備

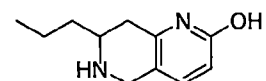
【0219】 稱取 2-甲氧基-7-(3-丙基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮(2.55 g)，溶於四氫呋喃(100 mL)中，冰浴下，加入四氫鋁鋰(2.6 g)，於 70°C 攪拌 8 小時，LC-MS 監測反應完畢。冰浴下，依次滴加水(2.6 mL)、氫氧化鈉溶液(15%，2.6 mL)和水(7.8 mL)，加畢室溫攪拌 20 分鐘，無水硫酸鎂乾燥，抽濾，濾餅用二氯甲烷洗滌，減壓濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(1.9 g)。



【0220】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ =207.1.

【0221】 步驟 6：7-(3-丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-醇的製備

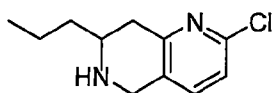
【0222】 稱取 2-甲氧基-7-(3-丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(1.9 g)，加入氫溴酸的醋酸溶液(5 mL)，升溫至 80°C 攪拌 5 小時，LC-MS 監測反應完畢。減壓除去溶劑，加入乙酸乙酯打漿，過濾，乾燥，得到標題化合物粗品(1.5 g)。



【0223】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ =193.1.

【0224】 步驟 7：2-氯-7-(3-丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶的製備

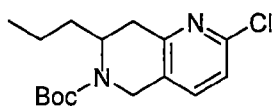
【0225】 稱取 7-(3-丙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-醇(0.5 g)，加入三氯氧磷 (10 mL)，升溫至 100°C 攪拌 4 小時，LC-MS 監測反應完畢。減壓除去溶劑，加入冰水和二氯甲烷，得標題化合物粗品。



【0226】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ =211.1.

【0227】 步驟 8：2-氯-7-(3-丙基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6-(5H)-甲酸第三丁酯的製備

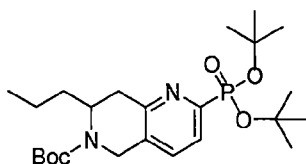
【0228】 向步驟 7 的後處理體系中，用碳酸鈉溶液條件 pH =8-9，加入二碳酸二第三丁酯(1.29 mL)。室溫攪拌 1 小時，LC-MS 監測反應完畢。減壓濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(0.5 g)。



【0229】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ =311.1.

【0230】 步驟 9：2-(二第三丁氧基磷鹽基)-7-丙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯的製備

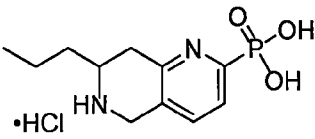
【0231】 稱取 2-氯-7-(3-丙基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6-(5H)-甲酸第三丁酯(93 mg)於乾燥反應瓶中，溶於甲苯(10 mL)，加入三(二亞苄基丙酮)二鈾(55 mg)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(67 mg)、三乙胺(61 mg)、磷酸二第三丁酯(120 mg)，體系氮氣置換 3 次加熱到 115 °C。反應過夜。LC-MS 檢測反應完全，體系濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(105 mg)。



【0232】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ =469.2.

【0233】 步驟 10：(7-丙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備

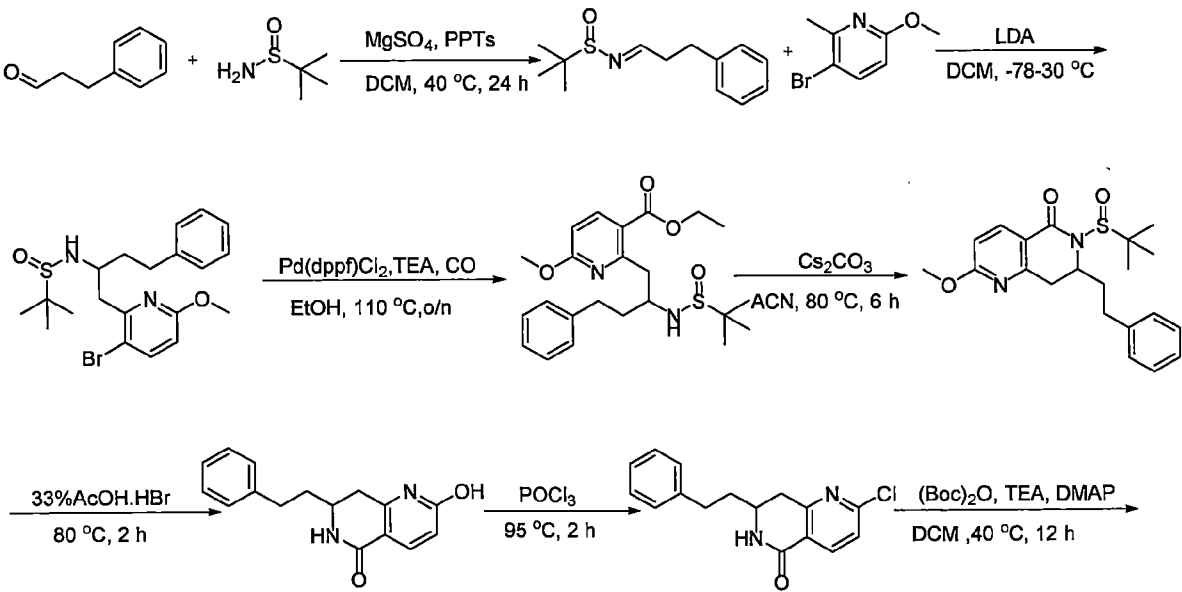
【0234】 稱取 2-(二第三丁氧基磷鹽基)-7-丙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(105 mg)，溶於二氯甲烷(4 mL)，滴加 4M 鹽酸 1,4-二噁烷溶液(4 mL)中，室溫攪拌 1 小時，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。pre-HPLC 純化得標題化合物(8 mg)。

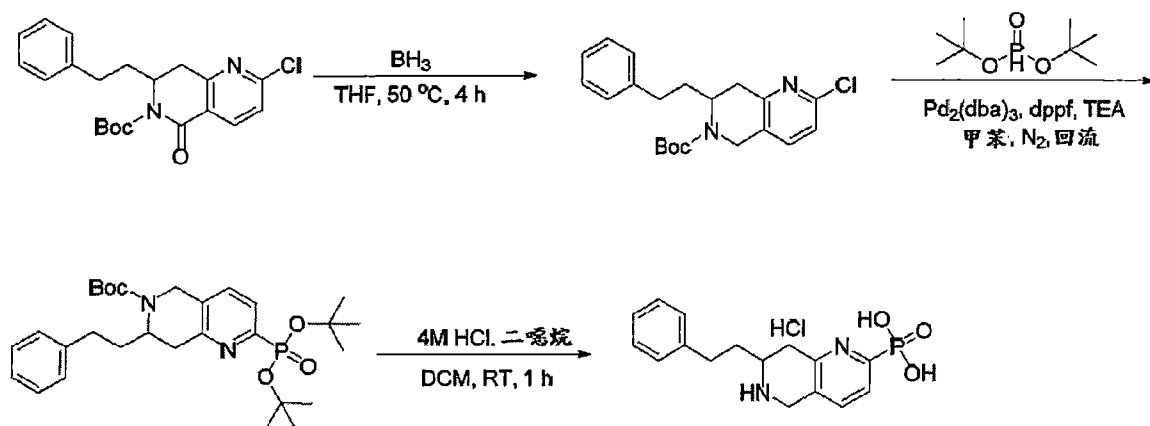


【0235】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ =257.0.

【0236】 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.75 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.67 (ddd, J = 10.9, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 18.2, 4.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 18.2, 10.8 Hz, 1H), 1.74 (dtd, J = 14.7, 8.5, 6.7 Hz, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

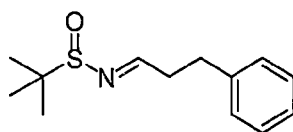
【0237】 實施例 13 (7-苄乙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基) 膦酸鹽酸鹽製備





【0238】 步驟 1：2-甲基-*N*-(3-苯基亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺的製備

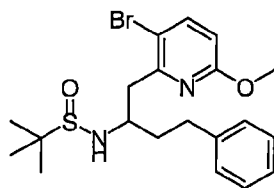
【0239】 稱取 3-苯丙醛(10.73 g)溶於二氯甲烷(120 mL)中，加入硫酸鎂(41.2 g)、4-甲基苯磺酸吡啶(1.0 g)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(10.7 g)，加畢氮氣置換 3 次，反應回流過夜。LC-MS 監測反應完畢，體系抽濾，乙酸乙酯洗 3 次，有機相乾燥，濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(12.44 g)。



【0240】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=338.1.

【0241】 步驟 2：*N*-(1-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-苯基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備

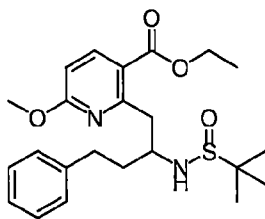
【0242】 量取四氫呋喃(25 mL)放入乾燥反應瓶中，氮氣置換 3 次，加入 2 M 二異丙基胺基鋰(12.4 mL)降溫到-78 °C。加入 3-溴-6-甲氧基-2-甲基吡啶(5 g)和四氫呋喃(5 mL)的溶液，-78 °C 攪拌 1 小時。加入 2-甲基-*N*-(3-苯基亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺(6.45 g)和四氫呋喃(15 mL)的溶液，-78 °C 慢慢升到-30 °C 攪拌 2 小時。LC-MS 監測反應完畢，加入飽和氯化胺溶液淬滅，乙酸乙酯萃取 3 次，有機相乾燥，濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(6.4 g)。



【0243】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=439.1.

【0244】 步驟 3：2-(2-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-4-苯基丁基)-6-甲氧基煙酸乙酯的製備

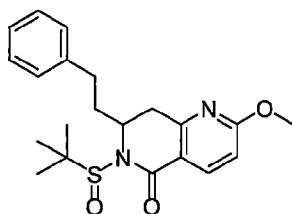
【0245】 稱取 *N*-(1-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-苯基丁-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2 g)於乾燥反應瓶中，溶於乙醇(10 mL)，加入1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯基膦)二氯化鈹 (0.67 g)、三乙胺(1.2 mL)，體系氮氣置換 3 次加熱到 110 °C。反應過夜。LC-MS 檢測反應完全，體系濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物 (1 g)。



【0246】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=433.2.

【0247】 步驟 4：6-(第三丁基亞磺醯基)-2-甲氧基-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮的製備

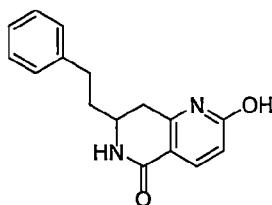
【0248】 稱取 2-(2-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-4-苯基丁基)-6-甲氧基煙酸乙酯(1 g)於乾燥反應瓶中，溶於乙腈(10 mL)，加入碳酸鈰(124.5 mg)，加熱到 80 °C。反應 6 小時。LC-MS 檢測反應完全，體系矽藻土過濾，濾液濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(0.6 g)。



【0249】 MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 387.1$.

【0250】 步驟 5：2-羥基-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮的製備

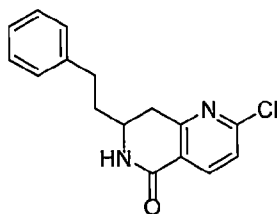
【0251】 稱取 6-(第三丁基亞磺酰基)-2-甲氧基-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(600 mg)，溶於 33% 溴化氫醋酸(10 mL)中，升溫至 80 °C 攪拌 2 小時，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。得粗品標題化合物(1.2 g)。



【0252】 MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 269.1$.

【0253】 步驟 6：2-氯-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮的製備

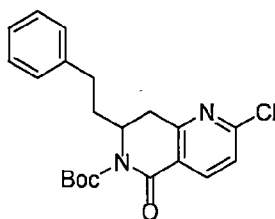
【0254】 稱取 2-羥基-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(1.2 g)，溶於氧氯化磷(10 mL)中，升溫至 95 °C 攪拌 2 小時，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。乙酸乙酯稀釋，加水用碳酸鈉調 pH 到 7-8，乙酸乙酯萃取 3 次。有機相濃縮矽膠管柱純化分離，得標題化合物(200 mg)。



【0255】 MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 287.1$.

【0256】 步驟 7：2-氯-5-側氧-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

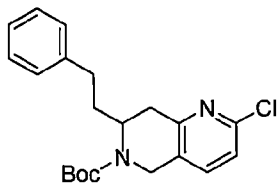
【0257】 稱取 2-氯-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(185 mg)，溶於二氯甲烷(10 mL)中，加入二碳酸二第三丁酯(423 mg)、4-二甲胺基吡啶(31.5 mg)、三乙胺(391 mg)升溫至 40 °C 攪拌過夜，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。矽膠管柱純化分離，得標題化合物(230 mg)。



【0258】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 387.1.

【0259】 步驟 8：2-氯-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

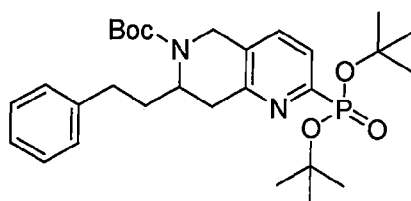
【0260】 稱取 2-氯-5-側氧-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(230 mg)，溶於四氫呋喃(6 mL)中，加入 2.5M 硼烷二甲硫醚(6 mL)。升溫至 50 °C 反應 4 小時，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。矽膠管柱純化分離，得標題化合物(120 mg)。



【0261】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 373.1.

【0262】 步驟 9：2-(二第三丁氧基磷鹽基)-7-苯乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

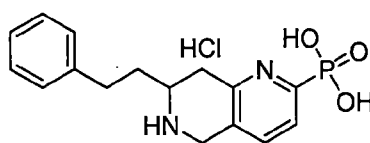
【0263】 稱取 2-氯-7-苄乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(60 mg) 於乾燥反應瓶中，溶於甲苯(10 mL)，加入三(二亞苄基茚丙酮)二鈾(30 mg)、1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯基膦) (35.7 mg)、三乙胺(32 mg)、磷酸二第三丁酯(63 mg)，體系氮氣置換 3 次加熱到 120 °C。反應過夜。LC-MS 檢測反應完全，體系濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(20 mg)。



【0264】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=531.2.

【0265】 步驟 10：(7 苄乙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-基)膦酸鹽酸鹽的製備

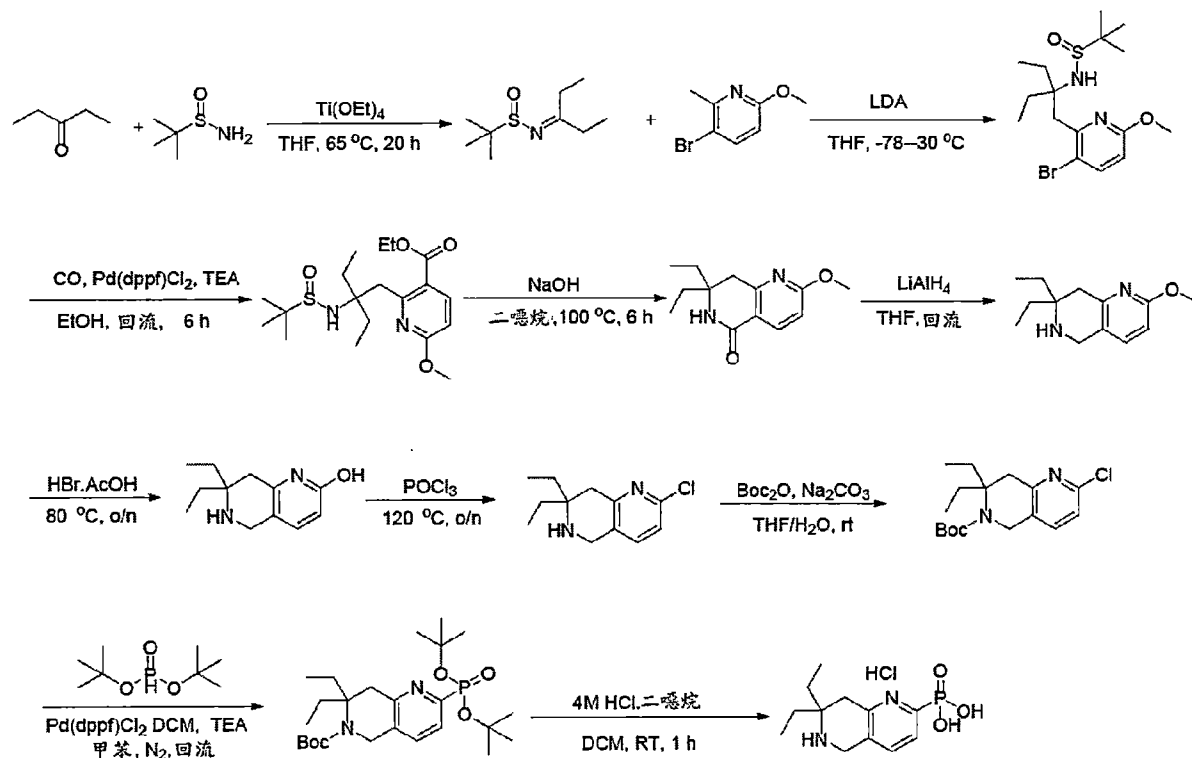
【0266】 稱取 2-(二第三丁氧基磷醯基)-7-苄乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(20 mg)，溶於二氯甲烷(3 mL)，滴加 4M 鹽酸 1,4-二噁烷溶液(3 mL)中，室溫攪拌 1 小時，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。pre-HPLC 純化得標題化合物(5 mg)。



【0267】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 319.1.

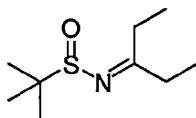
【0268】 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.88 – 7.63 (m, 3H), 7.37 – 7.17 (m, 4H), 4.51 – 4.29 (m, 2H), 3.61 (q, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 18.1, 4.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 18.1, 10.9 Hz, 1H), 2.88 – 2.67 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.02 (dt, J = 14.1, 7.9 Hz, 1H).

【0269】 實施例 14 (7,7-二乙基-5,6,7,8-四氫-吡啶-2-基) 磷酸鹽酸鹽的製備



【0270】 步驟 1：2-甲基-*N*-(戊烷-3-亞基)丙烷-2-亞磺醯胺的製備

【0271】 稱取戊烷-3-酮(10.73 g)溶於四氫呋喃(300 mL)中，加入鈦酸四乙酯(46 g)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(12 g)，加畢氮氣置換 3 次，加熱 65°C 反應 20 小時。LC-MS 監測反應完畢，體系加入水(30 mL)有大量固體析出，抽濾，有機相乾燥，濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(10.8 g)。

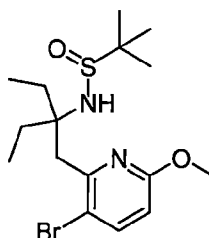


【0272】 MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 190.1.

【0273】 步驟 2：*N*-(3-((3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)戊-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的製備

【0274】 量取四氫呋喃(50 mL)放入乾燥反應瓶中，氮氣置換 3 次，加入 2 M 二異丙基胺基鋰(25 mL)降溫到 -78°C 。加入 3-溴-6-甲氧基-2-甲基吡啶(9.4 g)和

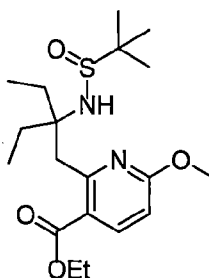
四氫呋喃(50 mL)的溶液，-78 °C 攪拌 1 小時。加入 2-甲基-*N*-(戊烷-3-亞基) 丙烷-2-亞磺醯胺(8 g)和四氫呋喃(50 mL)的溶液，-78 °C 慢慢升到-30 °C 攪拌 2 小時。LC-MS 監測反應完畢，加入飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取 3 次，有機相乾燥，濃縮至乾，管柱層析純化得標題化合物(11.3 g)。



【0275】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 391.1.

【0276】 步驟 3：2-(2-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-乙基丁基)-6-甲氧基煙酸乙酯的製備

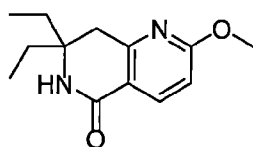
【0277】 稱取 *N*-(3-((3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)戊-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(11.3 g)於乾燥反應瓶中，溶於乙醇(10 mL)，加入1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯基膦)二氯化鈣二氯甲烷絡合物 (4.73 g)、*N,N*-二異丙基乙胺(9.6 mL)，體系氮氣置換 3 次加熱到 100 °C。反應過夜。LC-MS 檢測反應完全，體系濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(9.3 g)。



【0278】 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 385.2.

【0279】 步驟 4：7,7-二乙基-2-甲氧基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮的製備

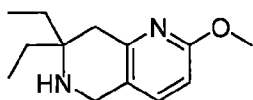
【0280】 稱取 2-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-乙基丁基)-6-甲氧基煙酸乙酯(9.3 g)於乾燥反應瓶中，溶於乙腈(10 mL)，加入氫氧化鈉(4.8 g)，加熱到 100 °C，反應 6 小時。LC-MS 檢測反應完全，體系矽藻土過濾，濾液濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(4.6 g)。



【0281】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 235.1.

【0282】 步驟 5：7,7-二乙基-2-甲氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶的製備

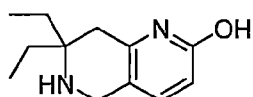
【0283】 稱取 7,7-二乙基-2-甲氧基-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(3 g)，溶於四氫呋喃(100 mL)中，在冰浴下分批加入四氫鋁鋰(1.9 g)。升溫至回流攪拌過夜，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。矽膠管柱純化分離，得標題化合物(2.8 g)。



【0284】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 221.1.

【0285】 步驟 6：7,7-二乙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-醇的製備

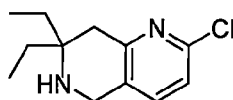
【0286】 稱取 7,7-二乙基-2-甲氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(2.8 g)，溶於 33% 溴化氫醋酸(20 mL)中，升溫至 80 °C 攪拌過夜，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。得粗品乙腈打漿得標題化合物(4.3 g)。



【0287】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 207.1.

【0288】 步驟 7：2-氯-7,7-二乙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶的製備

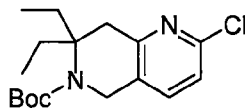
【0289】 稱取 7,7-二乙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-醇(2.8 g)，溶於氧氯化磷(40 mL)中，升溫至 120 °C 攪拌過夜，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。二氯甲烷稀釋，加水用碳酸鈉調 pH 到 9-10，未作純化直接下一步反應，得標題化合物粗品。



【0290】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 225.1.

【0291】 步驟 8：2-氯-7,7-二乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

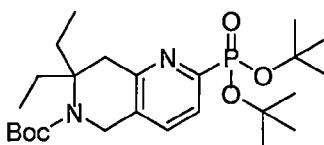
【0292】 取上一步反應處理體系，加入二碳酸二第三丁酯(4.67 mL)，室溫攪拌過夜，LC-MS 檢測反應完全，二氯甲烷萃取 3 次，有機相乾燥濃縮。矽膠管柱純化分離，得標題化合物(1.5 g)。



【0293】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 325.1.

【0294】 步驟 9：2-(二第三丁氧基磷鹽基)-7,7-二乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

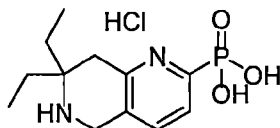
【0295】 稱取 2-氯-7,7-二乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(200 mg)於乾燥反應瓶中，溶於甲苯(10 mL)，加入1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯基磷)二氯化鈣二氯甲烷絡合物 (100 mg)、三乙胺(0.17mL)、磷酸二第三丁酯(360 mg)，體系氮氣置換 3 次加熱到 120 °C。反應過夜。LC-MS 檢測反應完全，體系濃縮至乾。管柱層析純化得標題化合物(80 mg)。



【0296】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 483.2.

【0297】 步驟 10：(7,7-二乙基-5,6,7,8-四氫-萘啶-2-基)磷酸鹽酸鹽的製備

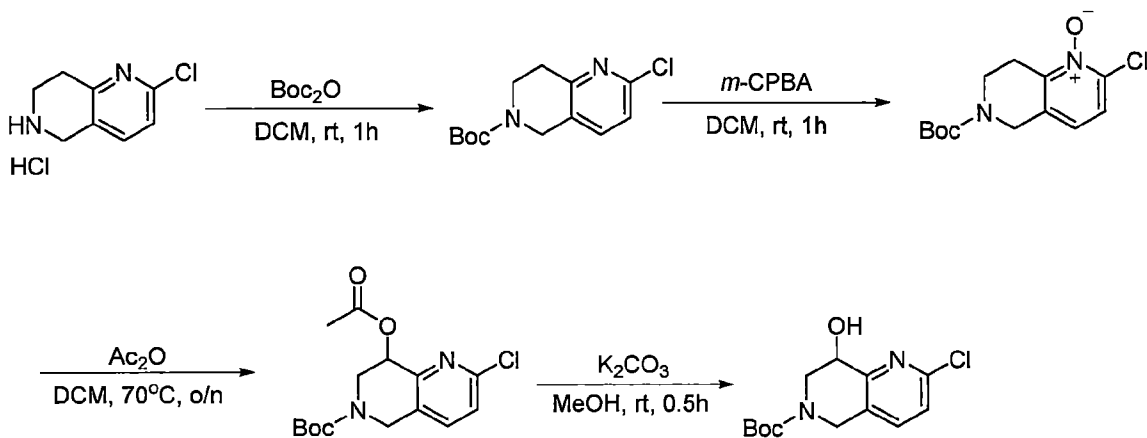
【0298】 稱取 2-(二第三丁氧基磷醯基)-7,7-二乙基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(80 mg)，溶於二氯甲烷(4 mL)，滴加 4M 鹽酸 1,4-二噁烷溶液(4 mL)中，室溫攪拌 1 小時，LC-MS 檢測反應完全，減壓蒸除溶劑。pre-HPLC 純化得標題化合物(13 mg)。



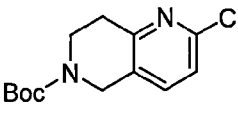
【0299】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 271.1.

【0300】 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.88 - 7.57 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 1.84 - 1.42 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

【0301】 製備例 1：2-氯-8-羥基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備



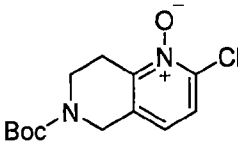
【0302】 步驟 1：2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備



【0303】 將 2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶鹽酸鹽(5 g)，溶於二氯甲烷(50 ml)，加入三乙胺(10 ml)，慢慢滴加二碳酸二第三丁酯(6.7 ml)，加畢室溫反應 3 小時，LC-MS 顯示反應完全。體系濃縮得油狀粗品，層析管柱分離得標題化合物 (6 g)。

【0304】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 269.1.

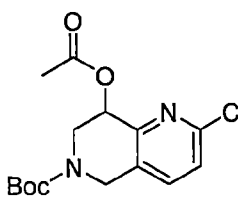
【0305】 步驟 2：6-(第三丁氧羰基)-2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-1-氧化物的製備



【0306】 稱取 2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(9 g, 33.58 mmol)，溶於二氯甲烷(100 ml)，冰浴下分批加入間氯過氧苯甲酸 (11.7 g)。室溫下反應過夜，LC-MS 顯示反應完全。加入二氯甲烷和水，分液萃取，有機相濃縮至乾。所得粗品用管柱層析純化，得標題化合物(7.0 g)。

【0307】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 285.1.

【0308】 步驟 3：8-乙酰氧基-2-氯-7,8-二氫-1,6-萘吡啶-6(5H)-甲酸第三丁酯的製備

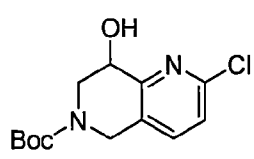


【0309】 稱取 6-(第三丁氧羰基)-2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-1-氧化物(7 g)溶於醋酸酐(80 mL)中，氮氣置換 3 次，加熱到 70 °C 反應過夜。LC-MS 顯示反應

完全，減壓濃縮除去大量醋酸酐，加入乙酸乙酯和水，乙酸乙酯萃取 3 次，飽和碳酸氫鈉溶液洗 2 次，有機相乾燥濃縮，層析管柱分離純化，得標題化合物 (5 g)。

【0310】 MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 327.1$.

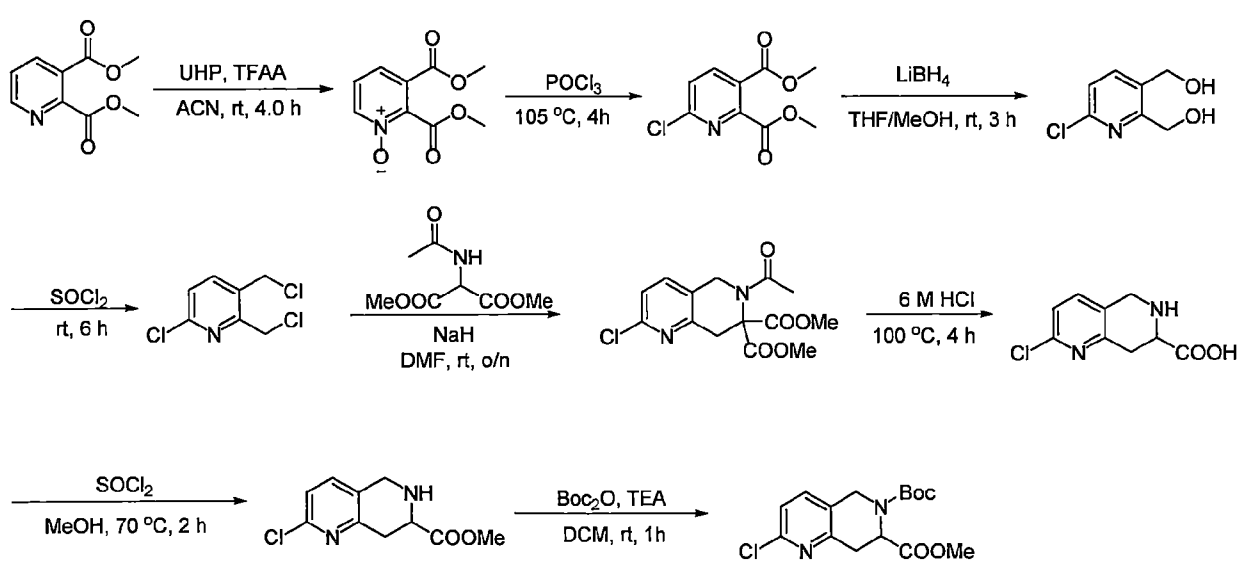
【0311】 步驟 4：2-氯-8-羥基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯的製備



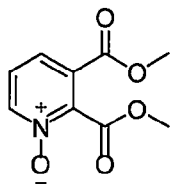
【0312】 稱取 8-乙醯氧基-2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯(3 g)，溶於甲醇(30 ml)，加入碳酸鉀(635 mg)，加畢室溫反應 0.5 小時，LC-MS 顯示反應完全。加入乙酸乙酯和水，乙酸乙酯萃取 3 次，有機相乾燥濃縮，體系濃縮得油狀粗品，層析管柱分離純化得標題化合物(1.9 g)。

【0313】 MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 285.1$.

【0314】 製備例 2：6-(第三丁基)7-甲基 2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6,7(5H)-二甲酸酯的製備



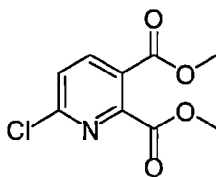
【0315】 步驟 1：2,3-雙(甲氧羰基)吡啶 1-氧化物的製備



【0316】 稱取吡啶-2,3-二甲酸二甲酯(4.90 g)溶於乙腈(60 mL)中，冰浴下加入過氧化脲(4.71 g)，緩慢滴加三氟乙酸酐(10.5 g)，滴加完畢，體系變為澄清溶液，升溫至室溫下反應 4 小時。TLC 顯示基本反應完全。加入焦亞硫酸鈉水溶液淬滅。加入二氯甲烷和水，分液，水相用混合溶劑 (DCM/MeOH) 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮至乾。得標題化合物(5.15 g)。

【0317】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 212.1.

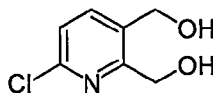
【0318】 步驟 2：6-氯吡啶-2,3-二甲酸二甲酯的製備



【0319】 稱取 2,3-雙(甲氧羰基)吡啶 1-氧化物(5.15 g)，冰浴下加入三氯氧磷(30 mL)，升溫至 105 °C 下反應 4 小時，TLC 顯示反應完全。減壓濃縮，加入乙酸乙酯稀釋，滴加到碎冰中，加入碳酸鈉水溶液調節 pH = 10，乙酸乙酯萃取，有機相用氯化鈉水溶液洗滌。有機相濃縮至乾，所得粗品用管柱層析純化，得標題化合物(3.52 g)。

【0320】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 230.1.

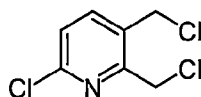
【0321】 步驟 3：(6-氯吡啶-2,3-二基)二甲醇的製備



【0322】 稱取 6-氯吡啶-2,3-二甲酸二甲酯(3.50 g)溶於四氫呋喃(72 mL)和甲醇(1.5 mL)中，冰浴下分批加入硼氫化鋰(0.84 g)，升溫至室溫下反應 3 小時。TLC 顯示大部分原料反應。將反應體系倒入碳酸氫鈉水溶液中，加入乙酸乙酯，分液萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮至乾。得標題化合物(2.63 g)。

【0323】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 174.1.

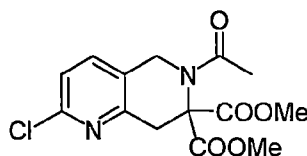
【0324】 步驟 4：6-氯-2,3-雙(氯甲基)吡啶的製備



【0325】 稱取(6-氯吡啶-2,3-二基)二甲醇(2.63 g)，冰浴下加入二氯亞砷(40 mL)，室溫下反應 3 小時。有部分單氯中間體，升溫至 35 °C 下反應 3 小時，TLC 顯示反應完全。減壓濃縮，加入乙酸乙酯稀釋，滴加到碎冰中，加入碳酸鈉水溶液調節 pH = 10，乙酸乙酯萃取，有機相用氯化鈉水溶液洗滌。有機相濃縮至乾，所得粗品用管柱層析純化，得標題化合物(2.1 g)。

【0326】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 210.1.

【0327】 步驟 5：6-乙醯基-2-氯-5,8-二氫-1,6-萘啶-7,7(6H)-二甲酸二甲酯的製備

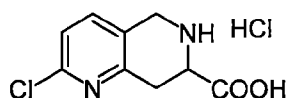


【0328】 稱取 6-氯-2,3-雙(氯甲基)吡啶(2.10 g)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)，冰浴下依次加入乙醯胺基丙二酸二甲酯(2.17 g)和氫化鈉(0.40 g)。室溫下反應 1 小時，冰浴下加入氫化鈉(0.40 g)，室溫下反應過夜。TLC 顯示反應完

全。加入乙酸乙酯和水，分液萃取，有機相濃縮至乾。所得粗品用管柱層析純化，得標題化合物(1.74 g)。

【0329】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 327.1.

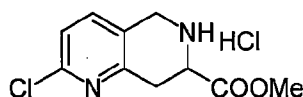
【0330】 步驟 6：2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-7-甲酸鹽酸鹽的製備



【0331】 稱取 6-乙醯基-2-氯-5,8-二氫-1,6-萘啶-7,7(6H)-二甲酸二甲酯(1.74 g)，加入 6 M 鹽酸(15 mL)，100 °C 下密閉反應 4 小時，TLC 顯示反應完全。體系減壓濃縮至乾，得標題化合物(1.16 g)。

【0332】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 213.1.

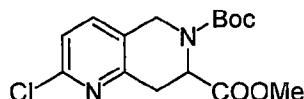
【0333】 步驟 7：2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-7-甲酸甲酯鹽酸鹽的製備



【0334】 稱取 2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-7-甲酸鹽酸鹽(1.16 g)溶於甲醇(20 mL)，冰浴下緩慢滴加二氯亞砷(1.67 g)。升溫至 70 °C 下回流反應 2 小時，TLC 顯示反應完全。體系減壓濃縮至乾，得標題化合物(1.23 g)。

【0335】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 227.1.

【0336】 步驟 8：6-(第三丁基)7-甲基 2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6,7(5H)-二甲酸酯的製備



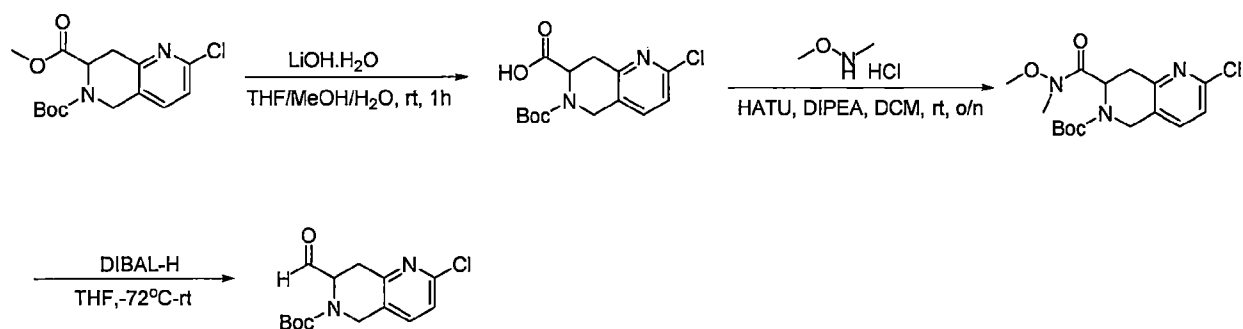
【0337】 稱取 2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-7-甲酸甲酯鹽酸鹽(1.23 g)溶於二氯甲烷(25 mL)中，依次加入三乙胺(1.89 g)和二碳酸二第三丁酯(1.53 g)。室溫

下反應 2 小時，TLC 顯示反應完全。加入二氯甲烷和水，分液萃取，有機相濃縮至乾。所得粗品用管柱層析純化，得標題化合物(1.19 g)。

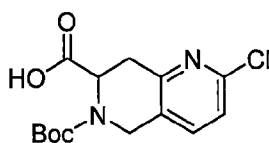
【0338】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 327.1.

【0339】 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 6.7 Hz, 0.5H), 5.07 (dd, J = 7.2, 2.9 Hz, 0.5H), 4.79 (dd, J = 22.4, 17.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 31.0, 17.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 3.55 – 3.38 (m, 1H), 3.38 – 3.20 (m, 1H), 1.52 (d, J = 17.9 Hz, 9H).

【0340】 製備例 3：2-氯-7-甲醯基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸第三丁酯的製備



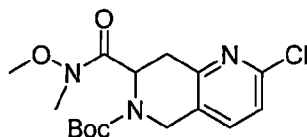
【0341】 步驟 1：6-(第三丁氧羰基)-2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-7-甲酸的製備



【0342】 室溫下，將 6-(第三丁基)7-甲基 2-氯-7,8-二氫-1,6-萘啶-6,7(5H)-二甲酸酯(0.4 g)溶於四氫呋喃(3 mL)/甲醇(3 mL)/水(3 mL)體系中，加入氫氧化鋰水合物(0.1 g)，攪拌反應 1 小時，LCMS 檢測反應完全。冰浴下，用稀鹽酸(1M)調節 pH=4-5，乙酸乙酯/水分液，乙酸乙酯萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸除溶劑，得標題化合物 (0.369 g)。

【0343】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 313.1.

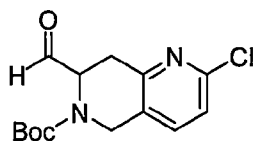
【0344】 步驟 2：2-氯-7-(甲氧基(甲基)胺基甲醯基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備



【0345】 室溫下，將 6-(第三丁氧羰基)-2-氯-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-7-甲酸(0.374 g)溶於二氯甲烷(20 mL)中，依次加入 *N,N*-二異丙基乙胺(1.25 mL)、2-(7-偶氮苯并三唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸鹽(0.494 g)、甲氧基甲基胺鹽酸鹽(0.235 g)攪拌過夜，TLC 顯示反應完全。加入二氯甲烷/水分液，二氯甲烷萃取，飽和氯化鈉溶液洗滌，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸除溶劑，所得粗品經矽膠管柱層析純化，得標題化合物(0.379 g)。

【0346】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 356.1.

【0347】 步驟 3：2-氯-7-甲醯基-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯的製備

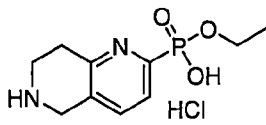
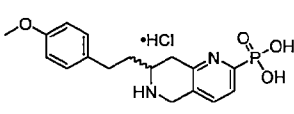
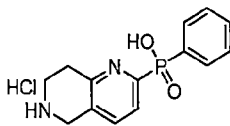
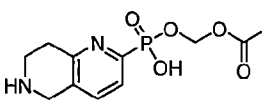


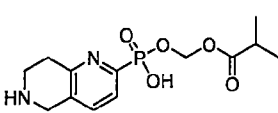
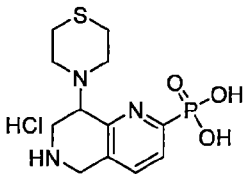
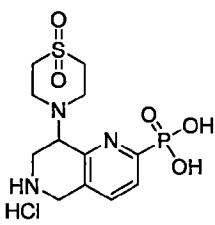
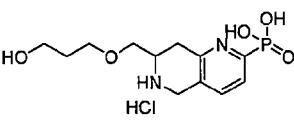
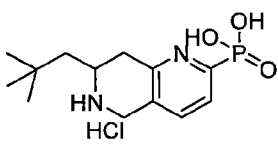
【0348】 將 2-氯-7-(甲氧基(甲基)胺基甲醯基)-7,8-二氫-1,6-萘啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯(0.378 g)溶於無水四氫呋喃(20 mL)中，加入氬氣氛中，體系降溫-72°C，加入二異丁基氫化鋁溶液(1 M, 3.21 mL)，加畢後將體系緩慢升溫至室溫攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全。將反應體系置於冰浴中，滴加水淬滅 10 分鐘，加入飽和酒石酸鈉鉀溶液(20 mL)攪拌 20 分鐘，乙酸乙酯萃取，合併有機

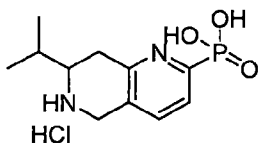
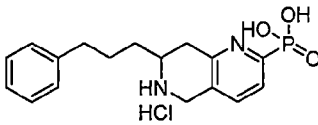
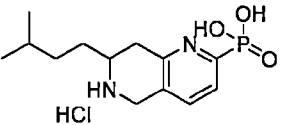
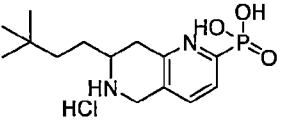
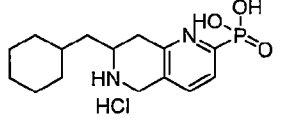
相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸除溶劑，所得粗品經矽膠管柱層析純化，得標題化合物(0.206 g)。

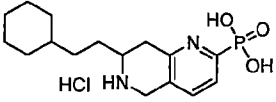
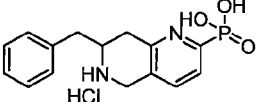
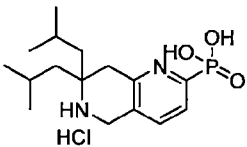
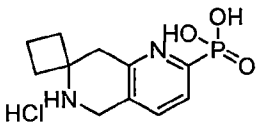
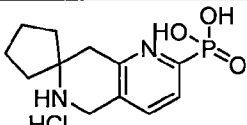
【0349】 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 297.0

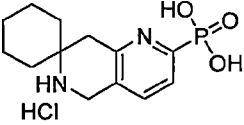
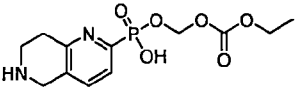
【0350】 採用常規商業管道購買的原料和試劑，參照前述實施例的製備方法結合本領域常規分離純化手段，製備得到如下化合物：

實施例	結構	MS 和 ¹ H NMR 數據	製備方法
15		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 243.1. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.90 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	參照實施例 1
16		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 349.0. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.64 (qd, J = 8.0, 5.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (dp, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 18.1, 4.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 18.1, 10.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.12 - 1.89 (m, 2H).	參照實施例 12
17		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 275.0. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.76 (qd, J = 8.0, 4.4 Hz, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 6.5, 3.2 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H).	參照實施例 1
18		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 287.0. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.69 - 7.63 (m, 2H), 5.44 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H).	參照實施例 1

19		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 315.0. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.73 - 7.63 (m, 2H), 5.50 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.26 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 0.83 (d, J = 7.1 Hz, 6H).	參照實施例 1
20		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 316.0. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.85 - 7.74 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 12.7, 6.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.7, 11.1 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 56.6 Hz, 4H), 3.01 (s, 4H).	參照實施例 7
21		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 348.0. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.22 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 12.9, 9.6 Hz, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.25 - 3.09 (m, 5H).	參照實施例 7
22		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 303.1. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.71 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 5H), 3.19 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 1.74 (p, J = 6.3 Hz, 2H).	參照實施例 11
23		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 285.0. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.74 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.75 (ddt, J = 9.6, 6.6, 3.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 18.2, 4.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 18.2, 10.3 Hz, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).	參照實施例 12

24		MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 257.0$. ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.24 (dd, $J = 8.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 3.59 (dt, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 18.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 18.5, 11.9$ Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.11 - 0.92 (m, 6H).	參照實 施例 12
25		MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 333.0$. ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.40 - 7.07 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 18.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 18.2, 10.7$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.87 - 1.61 (m, 4H).	參照實 施例 12
26		MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 285.1$. ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.76 (dd, $J = 8.1, 3.9$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.35 (dd, $J = 18.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 18.2, 10.8$ Hz, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.54 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.31 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).	參照實 施例 12
27		MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 299.2$. ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.79 (dd, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 18.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 18.2, 10.8$ Hz, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.32 (ddd, $J = 11.3, 7.5, 5.7$ Hz, 2H), 0.84 (s, 9H).	參照實 施例 12
28		MS (ESI) m/z $(M+H)^+ = 311.0$. ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.74 (dd, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.41 (s,	參照實 施例 12

		2H), 3.77 (s, 1H), 3.35 (dd, J = 18.3, 4.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 18.2, 10.6 Hz, 1H), 1.86 – 1.30 (m, 8H), 1.29 – 1.01 (m, 3H), 0.90 (p, J = 11.6, 11.1 Hz, 2H).	
29		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 325.0. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.23 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.64 – 4.48 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 18.7, 4.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 18.7, 10.7 Hz, 1H), 1.92 – 1.69 (m, 2H), 1.67 – 1.48 (m, 5H), 1.30 (q, J = 8.0, 7.4 Hz, 2H), 1.22 – 1.00 (m, 4H), 0.83 (m, 2H).	參照實 施例 12
30		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 305.1. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.80 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.17 – 1.09 (m, 1H).	參照實 施例 12
31		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 327.2. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.79 – 7.67 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.29 – 3.09 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.39 (m, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.90 (m, 3H), 0.76 (m, 6H).	參照實 施例 145
32		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ = 255.1. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.41 (q, J = 10.1, 9.3 Hz, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 2H), 1.98 (m, 2H).	參照實 施例 14
33		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ =269.1.	參照實 施例 14

		¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.80 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.91-1.76 (m, 8H).	
34		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ =283.1. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.71-7.63 (dt, J= 14.0, 7.8 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.76-1.45 (m, 9H), 1.28-1.25 (m, 1H).	參照實 施例 14
35		MS (ESI) m/z (M+H) ⁺ =317.0. ¹ H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.68 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 5.50 (d, J= 13.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 3.20 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 1.11 (t, J= 7.1 Hz, 3H).	參照實 施例 1

【0351】 生物試驗

【0352】 實驗例1：血漿凝塊降解實驗

【0353】 1. 實驗目的

【0354】 測定本發明化合物對人血漿凝塊降解的抑制作用。

【0355】 2. 實驗材料及儀器

名稱	供應商	貨號
氯化鈣 (CaCl ₂ ·2H ₂ O)	上海阿拉丁 (Aladdin) 生化 科技股份有限公司	C108383-500g
HEPES 緩衝液 (1M)	賽默飛 (Gibco)	15630-106
組織型纖溶酶原啟動物 (tPA)	Sigma-Aldrich	T0831-100UG
人血漿 (Human plasma)	由健康志願者提供	/
ddH ₂ O	四川優普超純科技有限公 司	UPH-III-20T
UV-plate	美國康寧 (Corning) 公司	3635

胺甲環酸（TXA）	上海皓鴻生物醫藥科技有 限公司	Lc0701077
多功能酶標儀	BMG LABTECH	PHERAstar FSX

【0356】 3. 實驗步驟

【0357】 3.1 採集新鮮健康人血液，用0.109 M檸檬酸三鈉作為抗凝劑，以1份抗凝劑+9份血液進行混合，室溫2000 x g離心20分鐘，收集上清液（即血漿），分裝後於-80℃保存備用。

【0358】 3.2實驗當天，將血漿在37℃的水浴中解凍，除tPA外，所有試劑均置於37℃預熱。

【0359】 3.3於96孔板中加入12.5 μL，80 mM的 CaCl₂（HEPES buffer，pH 7.4），再分別加入25 μL用生理鹽水稀釋的不同濃度的待測化合物，陰性對照孔加入等體積的生理鹽水。

【0360】 3.4 將50 μL預熱的血漿與12.5 μL，4 nM的tPA混合（HEPES buffer，pH 7.4），立即加入96孔板中，於405 nm處檢測吸收值，每2分鐘讀值一次，連續測定15 小時。

【0361】 3.5吸收值隨時間變化，先上升後降低，下降段吸收值中位數對應時間-上升段吸收值中位數對應時間，即為血漿凝塊降解時間（Clot lysis time）。以陰性對照孔血漿凝塊降解時間為參照，計算相對於不同濃度化合物孔中的血漿凝塊降解時間，得到抑制率：

【0362】 抑制率%=（1-陰性對照孔_{Clot lysis time} /化合物孔_{Clot lysis time}）×100%

【0363】 3.6 擬含量效曲線

【0364】 以化合物濃度的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(抑制劑)vs.回應-可變斜率(Variable slope)擬合量效曲線，從而得出各個化合物對血漿凝塊降解抑制的IC₅₀值。

【0365】 計算公式： $Y = \min + (\max - \min) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{Hillslope}))}$ 。

【0366】 本發明化合物血漿凝塊降解的抑制作用藉由以上的試驗進行測定，計算得到本發明化合物的IC₅₀值均低於胺甲環酸的IC₅₀。例如本發明實施例1的化合物對血漿凝塊降解抑制的IC₅₀值為0.9 μM，遠遠低於現有的代表性止血藥物胺甲環酸（相同試驗條件下IC₅₀為4.75 μM）。本發明在體外相對於胺甲環酸的相對凝血活性（IC₅₀ ratio=IC₅₀實施例/IC₅₀胺甲環酸）見下表：

實施例	IC ₅₀ ratio	實施例	IC ₅₀ ratio
1	0.19	19	0.26
2	0.11	20	0.21
3	0.86	21	0.25
4	0.36	22	0.14
5	1.3	23	0.19
6	0.09	24	0.14
7	0.3	25	0.21
8	0.2	26	0.09
9	0.25	27	0.1
10	0.17	28	0.07
11	0.08	29	0.09
12	0.2	30	0.75

13	0.2	31	0.1
14	0.4	32	0.7
15	0.29	33	0.22
16	0.07	34	0.29
17	0.2	35	0.18
18	0.23		

【0367】 試驗資料表明，本發明的化合物能有效抑制血漿凝塊的降解，具有優異的凝血、止血活性，且其有效劑量遠遠低於目前臨床上使用最頻繁的止血藥物，可有效避免高劑量用藥帶來的不良反應和併發症，具有極佳的成藥前景。

【0368】 實驗例2：大鼠PK測試

【0369】 1. 實驗目的

【0370】 藉由測定大鼠靜脈給藥後的血漿藥物濃度，研究本發明化合物在大鼠體內的藥物代謝動力學特性。

【0371】 2. 實驗動物

【0372】 SD大鼠，SPF級，雄性，N=3，來源：上海西普爾-必凱實驗動物有限公司

【0373】 3. 藥物配製與給藥

【0374】 稱取化合物加入生理鹽水溶解，配製0.2 mg/mL的靜注給藥溶液。

【0375】 實驗前一天，大鼠禁食過夜，給藥後4小時餵食。

【0376】實驗當天，按下表方案給藥。給藥後大鼠在各時間點，由頸靜脈採血約200 μL，置於肝素鈉抗凝管中。血液樣本採集後置於冰上，並於1小時之內離心分離血漿(離心條件：6800 g，6分鐘，2-8℃)。將分離得到的血漿保存於-80℃冰箱內，用於生物樣品分析。

劑量 (mg·kg ⁻¹)	體積 (mL·kg ⁻¹)	給藥途徑	療程	是否禁食	樣品採集時間點
1	5	靜注	單次	是	藥前、藥後5、15、30 min、1、2、4、8、24 h

【0377】 4. 生物分析

【0378】測定大鼠血漿中化合物濃度的，具體方法如下：

【0379】儀器設備：LC-MS/MS-19 (TQ5500，美國AB SCIEX公司)。

【0380】內標：華法林。

【0381】色譜管柱：ACQUITY UPLC BEH C18，型號 1.7um 2.1*50mm，購自深圳市諾亞迪化學科技有限公司；

【0382】流速：0.60 毫升/分鐘。

【0383】管柱溫：40℃。

【0384】流動相 A：0.1% 甲酸水溶液。

【0385】流動相 B：0.1% 甲酸的乙腈溶液。

【0386】沖提梯度如表3所示。

【0387】表3 沖提梯度

時間 (min)	流動相A (%)	流動相 B (%)
0	98	2
0.60	12	88

1.10	12	88
1.11	98	2
1.40	98	2

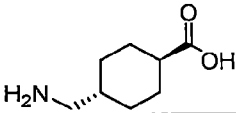
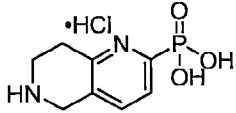
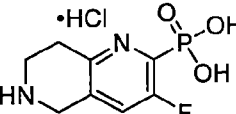
【0388】 MS檢測條件：電噴霧離子源（ESI），陽離子模式，MRM掃描。

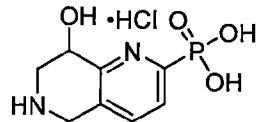
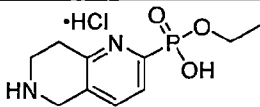
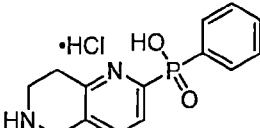
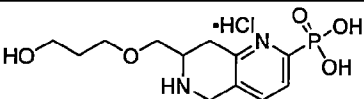
【0389】 取本實施例第“3”項下製備的血漿樣品30 μL，用 300 μL MeOH進行蛋白質沉澱，其中含有 100 ng/mL 內標。將混合物渦旋 1分鐘並以18000g離心7分鐘。將上清液轉移至96孔板。取4 μL上清液注入LC-MS/MS進行分析。

【0390】 採用上述LC-MS/MS分析方法測定大鼠血漿中化合物的濃度，藉由不同時間點的血藥濃度資料，運用Phoenix WinNonlin7.0計算藥物代謝動力學參數。

【0391】 本發明部分化合物藉由以上的實驗進行測定，測得的大鼠藥物代謝動力學參數見下表。

【0392】 表：SD大鼠靜脈給予受試化合物的體內藥物代謝動力學研究資料

化合物	結構	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (h*ng/mL)	CL(mL/h/kg)
胺甲環酸		1.28	4408	2825	347
實施例1		1.96	10150.56	13981.88	68.51
實施例2		4.15	10124.92	30085.93	33.29

實施例8		1.74	5990.42	6663.83	146.41
實施例15		0.77	4891.57	2830.57	350.95
實施例17		1.53	4094.64	2823.18	350.02
實施例22		3.58	6790.36	5530.11	178.97

【0393】 實驗例3：人全血血栓彈力圖實驗

【0394】 1. 實驗目的

【0395】 採用血栓彈力圖（thromboela-stogram，TEG）方法，測定本發明化合物在rtPA（recombinant tissue plasminogen activator）誘導的人全血高纖溶狀態下的抗纖溶作用。

【0396】 2. 主要實驗材料和儀器

【0397】 實驗材料

試劑名稱	供應商	批號
注射用阿替普酶	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG	006099

【0398】 儀器

儀器名稱	廠家	型號
血栓彈力圖儀	深圳麥科田生物醫療 技術有限公司	PHA-TEG-01

【0399】 人血來源：實驗所有用的人的血液全部由健康的自願者提供。

【0400】 3. 實驗步驟

【0401】（1）測試物溶液配製：準確稱量測試物，使用生理鹽水將測試物配置成下述給藥濃度（100x測試濃度）：

【0402】 胺甲環酸（ μM ）：3000，1000，300，100，30，10，0；

【0403】 實施例6（ μM ）：1000，300，100，30，10，3，0。

【0404】（2）rtPA（注射用阿替普酶）配製：使用rtPA包裝內的注射用水將rtPA的活性乾粉配置成25 $\mu\text{g/mL}$ 。

【0405】（3）反應體系：

【0406】 392 μL 枸橼酸鈉抗凝全血+ 4 μL rtPA+ 4 μL 測試物，常溫反應，檢測2h的TEG曲線，獲取CLT (clotlysis time)時間參數。

【0407】（4）結果計算

【0408】 以化合物濃度的log值作為X軸，CLT值為Y軸，採用分析軟體GraphPad Prism 8的log(抑制劑)vs.回應-可變斜率(Variable slope)擬合量效曲線：

【0409】 公式： $Y = \min + (\max - \min) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{Hillslope}))}$ 。

【0410】 計算使CLT時間延長一倍對應的化合物濃度。

【0411】 4. 實驗結果

【0412】 本發明化合物對人全血纖溶的抑制作用藉由以上試驗進行測定，結果如下：

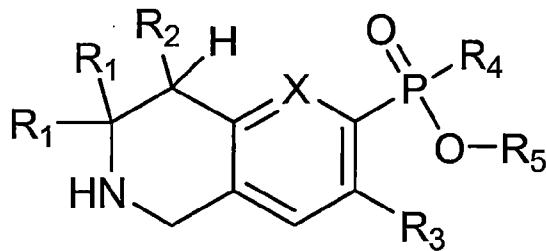
【0413】 CLT延長1倍的藥物濃度

化合物	人	
	藥物濃度（ μM ）	CLT延長1倍（min）
胺甲環酸	1.78	34.66
實施例6	0.12	37.06

【0414】試驗證明，與目前臨床上活性最好、應用最廣泛的陽性藥物胺甲環酸相比，本發明化合物在動物體內暴露量明顯更高，清除率更低，半衰期延長；在血漿凝塊降解實驗及血栓彈力圖（TEG）實驗中，本發明化合物均能夠有效抑制纖溶過程，延長血漿凝塊降解時間（CLT，clot lysis time）時間，發揮凝血、止血效果，明顯優於陽性對照。這些實驗表明，本發明化合物具有止血活性好，有效劑量小，藥效時間長等優勢，可避免臨床高劑量給藥可能產生的各種不良反應，提高患者用藥的安全性和有效性。並且，本發明化合物製備方便，便於工業化大生產，可有效降低用藥成本。本發明化合物具有良好的分佈、代謝和排泄特性，藥物間相互作用可能性較低，能夠滿足在人體中達到療效所需的藥物代謝動力學參數的要求。此外，本發明化合物毒性低，對呼吸系統、中樞神經系統和心血管系統無影響，單次和重複給藥毒性試驗耐受良好，有足夠的安全視窗，且沒有遺傳毒性。具有廣闊的臨床應用前景。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種式 I 結構所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，



(I)

其中，X 為 N；

R₁ 彼此獨立地選自氫、-CH₂-O(CH₂)₃OH、取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆烷氧基，其中，該取代的 C₁-C₆烷基或取代的 C₁-C₆烷氧基被一個或多個選自羥基、苯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧基取代的苯基、環己基的基團取代；或者兩個 R₁ 與所連接的碳原子一起形成環丁基、環戊基或環己基環；

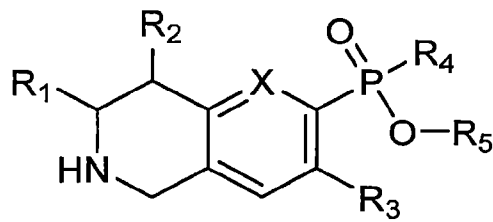
R₂ 選自氫、羥基、鹵素、羥基取代的 C₁-C₆烷氧基、包含 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 6 員脂雜環基，其中的 S 雜原子可選擇地被氧化；

R₃ 選自氫或鹵素；

R₄ 選自氫、羥基、苯基、C₁-C₆烷基或苯基取代的 C₁-C₆烷基；

R₅ 選自氫、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基羰基氧基 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基羰基氧基 C₁-C₄烷基。

【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，其中該化合物具有式 I' 的結構：



式 I'

其中，X 為 N；

R₁ 選自氫、取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆烷氧基，其中，該取代的 C₁-C₆烷基或取代的 C₁-C₆烷氧基被一個或多個選自羥基、苯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧基取代的苯基、環己基的基團取代；或者兩個 R₁ 與所連接的碳原子一起形成環丁基、環戊基或環己基環；

R₂ 選自氫、羥基、羥基取代的 C₁-C₆烷氧基、包含 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 6 員脂雜環基，其中的 S 雜原子可選擇地被氧化；

R₃ 選自氫或鹵素；

R₄ 選自氫、羥基、苯基、C₁-C₆烷基或苯基取代的 C₁-C₆烷基；

R₅ 選自氫、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基羰基氧基 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基羰基氧基 C₁-C₄烷基。

【請求項 3】如請求項 2 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

該 R₁ 選自氫、取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆烷氧基，其中，該取代的 C₁-C₆烷基或取代的 C₁-C₆烷氧基被一個或多個選自羥基、苯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧基取代的苯基、環己基的基團取代；

該 R₂ 選自氫、羥基、羥基取代的 C₁-C₆烷氧基、包含 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 6 員脂雜環基，其中的 S 雜原子可選擇地被氧化；

該 R₃ 選自氫、氟、氯、溴；

該 R_4 選自氫、羥基、苯基、 C_1 - C_6 烷基或苯基取代的 C_1 - C_6 烷基；

該 R_5 選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基羰基氧基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基氧基 C_1 - C_4 烷基。

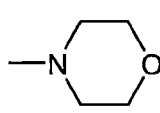
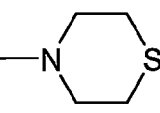
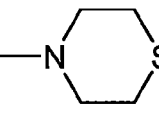
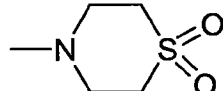
【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任意一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

該烷基選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基；

該烷氧基選自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基；

該脂雜環基選自氧雜丁環基、吡咯烷基、四氫呋喃基、嗎啉基。

【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，其中 R_1 基團彼此獨立地選自氫、 $-CH_2OH$ 、異丁基、第三丁基、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_4OH$ 、 $-CH_2-O(CH_2)_3OH$ 、苯乙基、丙基、異戊基、3,3-二甲基丁基、環己基甲基、環己基乙基、苯丙基、4-甲氧基苯乙基。

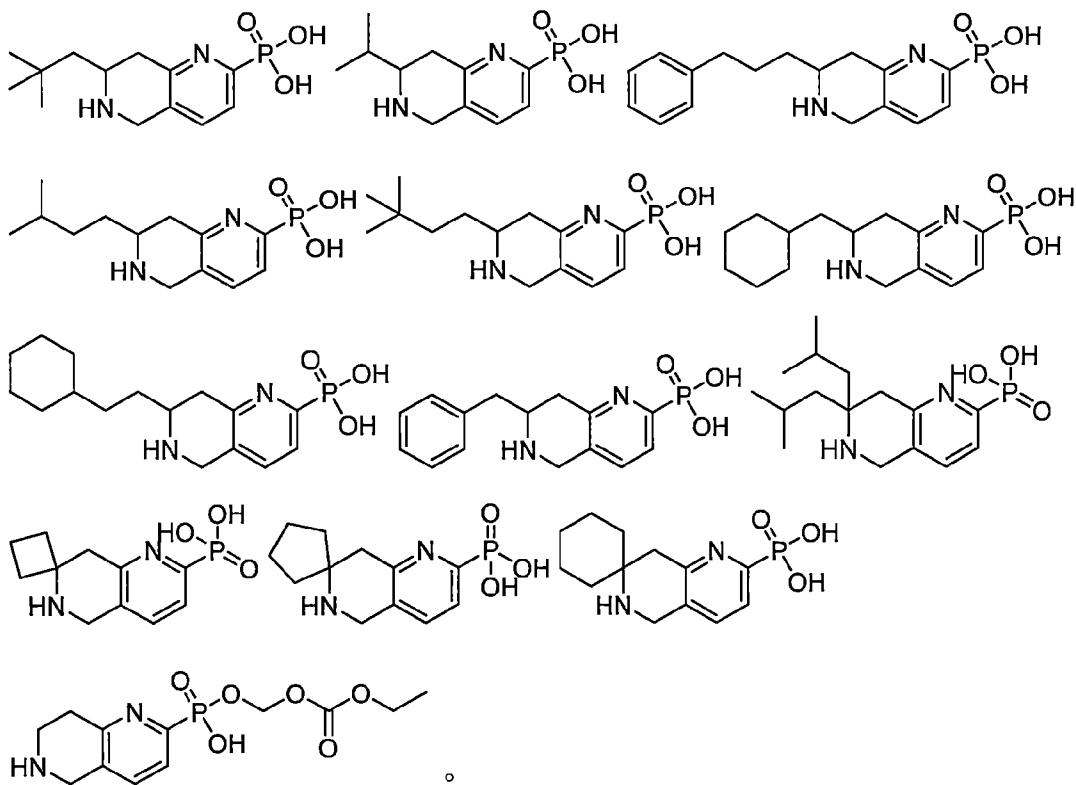
【請求項 6】如請求項 5 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 基團選自氫、羥基、 $-OCH_2CH_2OH$ 、、、 和 。

【請求項 7】如請求項 6 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 基團是氫。

【請求項 8】如請求項 6 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_3 基團選自氫或氟。

【請求項 9】如請求項 8 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_4 基團選自羥基、苯基、乙基或苯乙基。

【請求項 11】如請求項 9 所述的化合物或藥學上可接受的鹽，其中 R₅ 基團選自氫、乙基、甲基羰基氧基甲基、異丙基羰基氧基甲基或甲氧基羰基氧基甲基。



【請求項 13】一種醫藥組成物，包含至少一種如請求項 1 至 12 中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、和至少一種藥學上可接受的輔料。

【請求項 14】一種如請求項 1 至 12 中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或如請求項 13 所述的醫藥組成物用於製備藥物的用途。

【請求項 15】如請求項 14 所述的用途，其中該藥物具有凝血、止血的治療活性。

【請求項 16】如請求項 15 所述的用途，其中該藥物可用於治療纖溶亢進所致異常出血，外科手術和術後出血。