

具有改善的药代动力学特性的药物组合物

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种包含烷基糖苷的具有改善的药代动力学(PK)特性的药物组合物及其应用。

背景技术

偏头痛作为一种常见的神经血管疾病，主要表现为反复发作性的、多为单侧的中重度搏动性头痛，通常持续 4 至 72 小时，并伴有恶心、呕吐、对声音和光敏感（畏声和畏光）等症状[1]。偏头痛发作前常会经历一段感觉障碍时间，这类偏头痛称为有先兆偏头痛，我国 1/7 的偏头痛病人有先兆症状[2]。先兆的主要类型包括类似暗点、亮点和闪光等视觉障碍，以及嗅觉异常、头晕、耳鸣、语言表达困难等症状。目前全球超过 10 亿人受到偏头痛的影响[3]。我国偏头痛患者的就诊率仅为 52.9%，医师正确诊断率仅为 13.8%，且普遍存在预防性治疗不足、镇痛药物使用过度等情况[2]。偏头痛发作可持续数小时甚至数天，并可能严重影响正常的日常活动，这对于能够快速缓解头痛的急性疗法具有显著的需求。近年来随着国内外偏头痛的研究进展，也出现了诸如降钙素基因相关肽（CGRP）新治疗靶点，丰富了偏头痛的治疗手段。

降钙素基因相关肽（Calcitonin gene-related peptide, CGRP）是一种由 37 个氨基酸组成的多肽，其 N-端二硫键以及氨基化的 C-端对于激活受体发挥着重要作用[4]。CGRP 主要定位在三叉神经节、背根神经节中的 c 纤维和 A δ 纤维以及中枢神经系统中[5]。在人体中存在两种形式的 CGRP，即 α -CGRP 和 β -CGRP，两者在不同物种中只有 1-3 个氨基酸的差异。其中 α -CGRP 在感觉神经元中高表达，而 β -CGRP 主要在肠神经系统中发挥作用[6]。CGRP 通过与膜上受体结合并发挥其生物学功能。CGRP 受体主要由降钙素受体样受体（calcitonin receptor-like receptor, CLR）和受体活性修饰蛋白 1（receptor activity modifying protein, RAMP1）组成，另外还需要受体组分蛋白（receptor component protein, RCP）来发挥信号传递功能[7]。CGRP 在体内主要发挥舒张血管的作用，研究认为 CGRP 在偏头痛的发生发展中起着重要的作用。临床证据显示，偏头痛患者发作期间其颈静脉中 CGRP 含量增高，静脉注射 CGRP 会引起中度至重度头痛发作，而使用 CGRP 拮抗剂能够缓解偏头痛的疼痛和相关症状[4]。

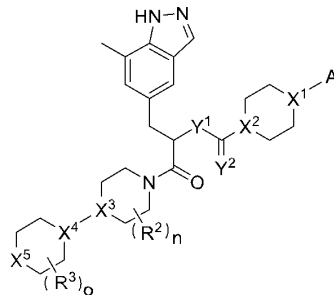
目前，在偏头痛诊治指南中用于急性期治疗的特异性方式包括曲普坦类、麦角胺类、地坦类和吉泮类[2]。曲普坦类药物为 5-HT_{1B/1D} 受体激动剂，在过去二十多年里被广泛用于偏头痛的急性治疗。曲普坦类药物在指南中证据级别和推荐级别高，但也存在明显的心血管风险，且也存在许多患者响应率低的情况。地坦类药物为 5-HT_{1F} 受体激动剂，不存在曲普坦类药物收缩血管的不良反应，但地坦类药物存在中枢神经系统抑制作用[8]。针对 CGRP 受

体而开发的拮抗剂—吉泮类药物作为偏头痛治疗的新方法，无心血管风险及中枢抑制作用[7]。这为那些对曲普坦类和地坦类药物没有响应的患者提供了新的选择。目前针对于 CGRP 受体开发的已上市吉泮类药物有艾伯维的乌布吉泮(ubrogepant)、阿托吉泮(atogepant)和辉瑞的瑞美吉泮(rimegepant)，这三种药物均为口服片剂，偏头痛患者常出现恶心、呕吐等症状，此时口服药物可行性低，而偏头痛发作持续时间长，对日常生活影响严重。Pfizer 的新型药物扎维吉泮(Zavegepant、vazegepant)已于 2023 年 3 月在美国上市，上市剂型为鼻喷剂，获批适应症为急性治疗有或没有先兆的成人偏头痛，但不能用于偏头痛的预防，并且其具有最常见的不良反应（至少 2%的 ZAVZPRET 治疗患者大于安慰剂）——味觉障碍，恶心，鼻部不适和呕吐。

BMS 在 2011 年申请的 CN102834388B 中披露并保护了 Zavegepant 的化合物结构。BMS 在 2003~2005 年申请的 CN100558728C、CN100558428C、CN1914193A、CN1972929A 等相关专利中也披露了一系列与 Zavegepant 结构相关的杂环类 CGRP 拮抗剂用于治疗偏头痛。

勃林格殷格翰在 2005~2006 年申请的 CN101146799A 和 WO2005084672A 中也分别披露了一种 CGRP 拮抗剂，期望应用于疼痛等相关疾病的治疗。

考虑到偏头痛、神经性疼痛的治疗现状，为满足和丰富临床需求选择，仍存在对特异性治疗偏头痛、神经性头痛的新型结构的化合物需求。本发明的申请人在先的中国专利申请 CN202310479996.8 以及 PCT 申请 PCT/CN2024/090110 中提供了一种如式 I 所示的新型结构



CGRP 拮抗剂化合物(简称“式 I 化合物”)： (I)，在先的相关专利

申请已进行的研究显示，该式 I 化合物可有效抑制 CGRP 刺激的 cAMP 生成，从而可作为 CGRP 拮抗剂用于预防、缓解或治疗 CGRP 相关疾病，特别是偏头痛或神经性疼痛。特别的，该式 I 化合物具有较低的 IC₅₀ 值，尤其是一些具有共同特性的具体结构化合物具有显著较低的 IC₅₀ 值，可达 pM 级别。另一些实验数据显示，该式 I 化合物还具有良好的肝粒体稳定性，预期潜在更低的副作用，以及更良好的 PK 特性。

偏头痛、神经性头痛作为一种急性疼痛，患者往往期望获得一种起效迅速、安全性高的药物，迅速对疼痛进行控制和缓解治疗。因此，改良药物的 PK 特性，如取得更短的 T_{max}，以缩短药物达峰时间，迅速起效，再如提高 C_{max} 和 AUC，以改善生物利用度，降低药物剂量提升用药安全性，这均对于偏头痛、疼痛适应症具有尤其重要的临床意义。

在实际应用中，并不是所有活性分子给药后都具有较高的生物利用度、较快的达峰时间以及随之带来的较快的起效时间，这些 PK 特性与药物活性分子的理化性质和生物学性质相关。使用促渗剂是药物递送的手段之一，然而促渗后的 PK 改善效果却基于不同的药物活性分子而结果迥异，常常不可预期，且鲜少见到单一促渗剂的应用带来多项 PK 特性同步显著改善的情形。

烷基糖苷是可选用的促渗剂之一，已公布的中国专利申请 CN201780081719.4、CN201780044057.3、CN200980157305.0、CN201180053436.1、CN201980001004.2 中分别公开了烷基糖苷组合不同种类的药物活性分子的 PK 特性改善研究，这些结果展示了对于不同种类的药物活性分子，PK 改善的结果迥异。例如粗略的比较来看，在组合施用烷基糖苷前后：关于 C_{max} ，有的活性分子组合施用烷基糖苷与否无变化，有的组合施用烷基糖苷后可提升至约 3 倍；而关于 AUC，多种活性分子组合施用烷基糖苷与否无变化，或组合施用烷基糖苷后有少许至约 1.5 倍的提升；而关于 T_{max} ，有的活性分子组合施用烷基糖苷后反而延长至约 2 倍，有的组合施用后烷基糖苷却可缩短。因此，将药物活性分子与烷基糖苷组合施用后对 PK 特性究竟会产生怎样的影响是无法预测的。

基于以上，进一步优化改善 CGRP 拮抗剂、例如中国专利申请 CN202310479996.8 和 PCT 申请 PCT/CN2024/090110 中所记载的式 I 化合物以及现有技术中具有类似活性的化合物如扎维吉泮(zavegepant)、瑞美吉泮(rimegepant)、乌布吉泮(ubrogepant)、阿托吉泮(atogepant)、替卡吉泮(telcagepant)、奥塞吉泮(olcegepant)等的 PK 特性，以满足偏头痛、神经性头痛的特殊临床需求，仍具备重要的现实意义。

发明内容

本发明的首要目的是改善 CGRP 拮抗剂、例如中国专利申请 CN202310479996.8 和 PCT 申请 PCT/CN2024/090110 中所记载的式 I 化合物的 PK 特性。

本申请的发明人在对式 I 化合物的后续研究中意外发现，式 I 化合物组合烷基糖苷使用时，能够令人惊讶的显著和/或同时改善如 C_{max} 、AUC、 T_{max} 在内的多项 PK 特性。这些 PK 特性的显著改善，尤其是同步显著改善，对于式 I 化合物的适应症偏头痛、神经性头痛的应急治疗、缓解和预防具有尤其重要的临床意义和价值。

基于上述首要目的和相应的意外发现，本发明首先提供一种药物组合物，该药物组合物包含 a.活性成分和 b.烷基糖苷，所述活性成分优选为本发明中所简称的式 I 化合物(包括其异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物)。如本申请实施例中所提供的实验结果所证实的，所述式 I 化合物组合烷基糖苷使用可显著改善活性成分的多项 PK 特性，例如相比于不添加 b.烷

基糖苷的药物组合物，可提供 10 倍以上、30 倍以上、10 倍~52.2 倍或 30 倍~52.2 倍的活性成分 $C_{\max}$ 值，和/或提供 5.1 倍以上、8.6 倍以上、5.1 倍~17.1 倍或 8.6 倍~17.1 倍的活性成分 $AUC_{0-\infty}$ 值，和/或选提供缩短至 0.17h 及以下的 $T_{\max}$ 值。 $C_{\max}$ 值的大幅提高和 $T_{\max}$ 值由 1h 缩减为 0.17h (约 10min) 以下，缩短了 83.3% 的达峰时间，意味着给药后可迅速达峰起效，治疗、缓解或预防偏头痛、神经性头痛的急性发作。 $C_{\max}$ 值和 $AUC_{0-\infty}$ 值的大幅提高，可利于进一步降低给药剂量，起到低量高效的效果，降低用药安全性风险。

在本发明的药物组合物中，所述活性成分占药物组合物的重量比以及所述药物组合物中活性成分的含量均可以根据需要进行选择，通常，活性成分的重量比可以在 0.05%~20% 的范围内，活性成分的含量可以为 0.001mg~1000mg。

在本发明的药物组合物中，所述烷基糖苷主要由疏水烷基碳链和亲水低聚糖共价偶联而成。在一些实施方案中，共价偶联的链接基团包括糖苷键、硫糖苷键或酰胺键。在另一些实施方案中，疏水烷基碳链选自 C_5 ~ C_{16} 烷基链、 C_{10} ~ C_{16} 烷基链、 C_{11} ~ C_{14} 烷基链、 C_{11} 烷基链、 C_{12} 烷基链、 C_{13} 烷基链或 C_{14} 烷基链。在另一些实施方案中，亲水低聚糖包括单糖或二糖，所述单糖包括葡萄糖，所述二糖包括麦芽糖、海藻糖或蔗糖。在另一些实施方案中，烷基糖苷为十一烷基麦芽糖苷、十二烷基麦芽糖苷、十三烷基麦芽糖苷或十四烷基麦芽糖苷。

在本发明的一些更具体的实施方案中，烷基糖苷占药物组合物的重量比可选为 0.05%~20%、0.05%~10%、0.05%~5%、0.1%~5%、0.1%~0.5%、0.1%~0.3%、0.05%、0.2% 或 5%。所有的烷基糖苷种类均可参考此用量进行选择使用，尤其是当烷基糖苷具体选择为十一烷基麦芽糖苷、十二烷基麦芽糖苷、十三烷基麦芽糖苷或十四烷基麦芽糖苷时，其占药物组合物的重量比可选为 0.05%~20%、0.05%~10%、0.05%~5%、0.1%~5%、0.1%~0.5%、0.1%~0.3%、0.05%、0.2% 或 5%。

本发明所提供的药物组合物可以被制成任意途径的给药形式，包括但不限于鼻给药形式、口服给药形式、透皮给药形式或经粘膜给药形式。特别优选经鼻给药形式，包括如滴鼻剂、鼻喷剂、鼻喷雾剂、鼻气雾剂、鼻凝胶剂和鼻乳膏剂等形式。口服给药由于进入胃肠道后，存在药物崩解、溶出、吸收等过程，常常导致无法达到快速起效的要求，尤其是存在食物影响的药物更为明显。注射给药起效快，但通常患者无法自行给药，而必须前往医院或诊所等具有医疗条件的地方进行专业人士给药。而偏头痛、神经性头痛作为一种急性疼痛，经鼻给药形式能够避免口服给药首过效应、起效慢等不足，也能避免注射给药的顺应性差和对医疗条件存在一定要求的问题，特别适用式 I 化合物的给药，且经本发明所验证的，组合烷基糖苷经鼻给药具有尤其显著、令人惊奇的 PK 特性改善，对于偏头痛、神经性头痛的急性治疗具尤其重要的意义。

在一些具体实施方案中，所述经鼻给药形式可选为单剂量形式、双剂量形式或多剂量形式。对于鼻喷雾剂剂型，鼻喷雾剂的递送体积量可选为 50ul-200ul/喷。在一些更具体的实施方案中，药物组合物可选为溶液剂形式，进一步可选为水溶液剂形式。

在一些具体实施方案中，所述药物组合物可以为无菌或非无菌形式。

本发明还提供了另一些可选的技术方案，在这些技术方案中，所提供的药物组合物可以根据需求添加或不添加其他种类的药用辅料，包括但不限于缓冲剂、渗透压调节剂、润湿剂、增稠剂、pH 调节剂、金属螯合剂和防腐剂中的一种或两种以上的组合。

除了发现烷基糖苷与式 I 化合物组合使用的令人惊奇的显著 PK 改善效果外，本发明人还意外发现多种与式 I 化合物同类的已上市或在研 CGRP 拮抗剂药物，尤其是吉泮类 CGRP 拮抗剂药物例如扎维吉泮(zavegepant)在与烷基糖苷组合经鼻施用后也具有一定的 PK 改善的效果，C_{max} 提升至 2.7 倍、AUC 提升至 5.4 倍。该效果是完全出人意料的，因为根据 CN202180077330.9 的记载，扎维吉泮(zavegepant)在与烷基糖苷组合口服施用后，C_{max}、AUC 无明显变化，T_{max} 反而有所延长。

基于此发现，本发明的再一目的是提供一种经鼻给药制剂，所述制剂包含 CGRP 拮抗剂和烷基糖苷，CGRP 拮抗剂为吉泮类 CGRP 拮抗剂药物，例如包括但不限于扎维吉泮(zavegepant)、瑞美吉泮(rimegepant)、乌布吉泮(ubrogepant)、阿托吉泮(atogepant)、替卡吉泮(telcagepant)、奥塞吉泮(olcegepant)或本发明中任一处所述的式 I 化合物。

在一些具体实施方案中，所提供的经鼻给药制剂中的烷基糖苷主要由疏水烷基碳链和亲水低聚糖共价偶联而成。在一些实施方案中，所述共价偶联的链接基团包括糖苷键、硫糖苷键或酰胺键。在一些实施方案中，所述疏水烷基碳链选自 C₅~C₁₆ 烷基链、C₁₀~C₁₆ 烷基链、C₁₁~C₁₄ 烷基链、C₁₁ 烷基链、C₁₂ 烷基链、C₁₃ 烷基链或 C₁₄ 烷基链。在一些实施方案中，所述亲水低聚糖包括单糖或二糖，所述单糖包括葡萄糖，所述二糖包括麦芽糖、海藻糖或蔗糖。在一些实施方案中，所述烷基糖苷为十一烷基麦芽糖苷、十二烷基麦芽糖苷、十三烷基麦芽糖苷或十四烷基麦芽糖苷。在一些实施方案中，所述烷基糖苷占药物组合物的重量比可选为 0.05%~20%、0.05%~10%、0.05%~5%、0.1%~5%、0.1%~0.5%、0.1%~0.3%、0.05%、0.2% 或 5%。

在一些具体实施方案中，本发明还提供前述本发明的药物组合物或经鼻给药制剂作为 CGRP 拮抗剂的用途。

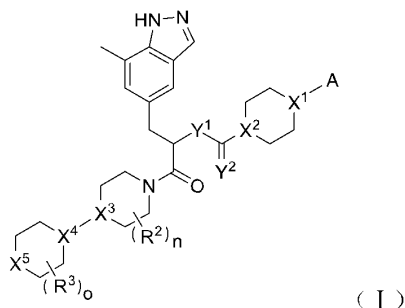
在一些具体实施方案中，本发明提供本发明的药物组合物或经鼻给药制剂在制备用于预防、治疗或缓解 CGRP 所介导的疾病的药物中的用途，所述疾病包括偏头痛和神经性疼痛。相应的，本发明还提供一种预防、治疗或缓解偏头痛、神经性疼痛或 CGRP 所介导的疾病的方法，包括向有需要的个体给予前述本发明的药物组合物或经鼻给药制剂。

发明详述

在本发明中用作活性成分的式 I 化合物包括中国专利申请 CN202310479996.8 和 PCT 申请 PCT/CN2024/090110 中所记载的式 I 化合物，特别是其中的具体实施方案和实施例所记载的化合物。上述中国专利申请 CN202310479996.8 和 PCT 申请 PCT/CN2024/090110 的全部内容在此引入本申请中，作为本申请的一部分。即便已经全文引入，但出于更清楚完整的角度考虑，本申请中还通过下文结构描述以及后文具体实施例的制备、表征和活性试验等对所述式 I 化合物做详细记载。

式 I 化合物：

在一个实施方案中，本发明中的式 I 化合物(还包括其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物)的结构定义如下：



其中，

X^1 、 X^2 各自独立的为 CH 或 N；

X^3 、 X^4 各自独立的为 C、CH 或 N；作为选择， X^3 、 X^4 可选的不同时为 N；

X^5 为 C、CH、 CH_2 、NH 或 N；

Y^1 为 CH_2 、O 或 NH；

Y^2 为 O 或 S；

R^2 在每次出现时独立地为 -H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_3-C_8)$ 环烷基，n 为 0、1、2、3、4、5 或 6，

或者，两个 R^2 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^2 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S；

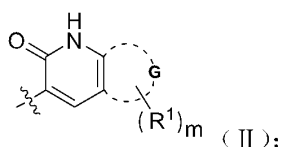
或者, $-(R^2)_n$ 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^2)_n$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S;

R^3 在每次出现时独立地为 -H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_3-C_8)$ 环烷基, o 为 0、1、2、3、4、5 或 6,

或者, 两个 R^3 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^3 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S;

或者, $-(R^3)_o$ 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^3)_o$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S;

A 为下式 II 所示结构:



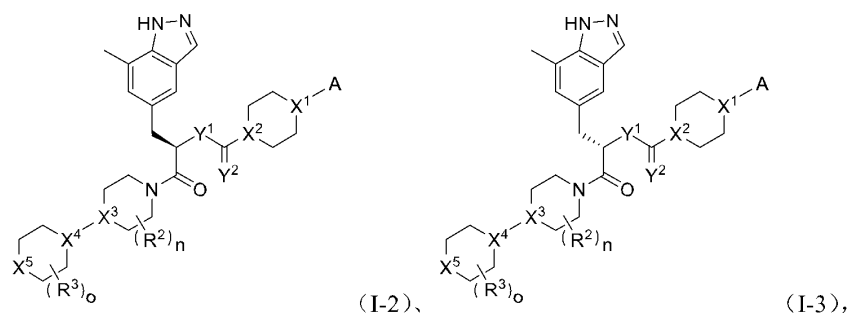
G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5~7 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪杂环中构成环的杂原子为 -O-、-S- 或 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{S}}}-$;

R^1 在每次出现时独立地为 -H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_3-C_8)$ 环烷基, m 为 0、1、2、3、4、5 或 6,

或者, 两个 R^1 与其附接的原子共同组成 3~8 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^1 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S,

或者, $-(R^1)_m$ 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^1)_m$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S。

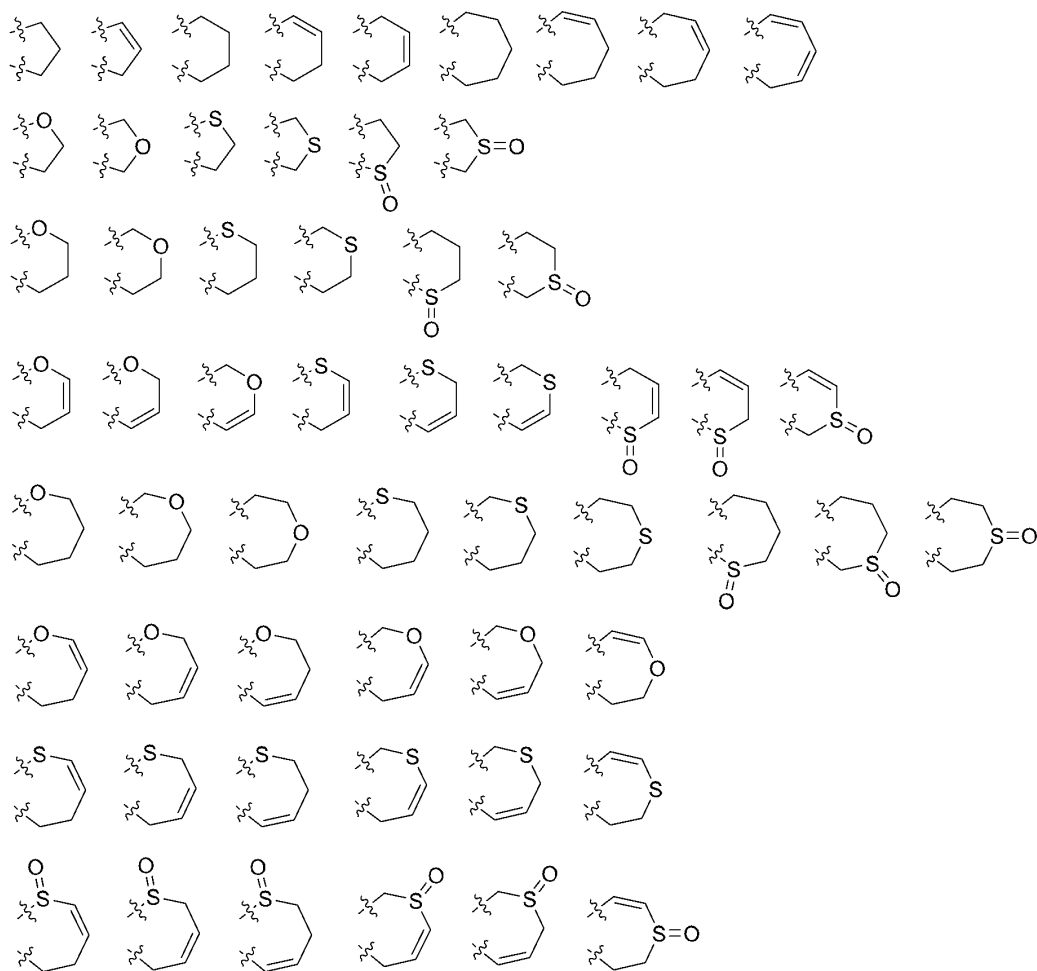
在一些实施方案中, 本发明的式 I 化合物为式 I-2 或式 I-3 所示的手性结构:



其中, X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、Y¹、Y²、A、R²、R³、n、o 如上所定义。

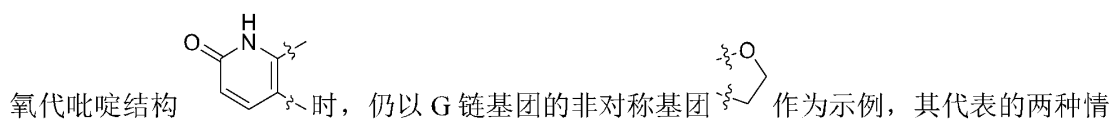
在一些实施方案中, 式I、式I-2 或式I-3 化合物中的 A 基团进一步选择如下:

A 中 G 链基团的选择: 如 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5 或 6 元脂肪环, G 链基团上任选的有 0 或 1 个双键, 其余均为单键; 如 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 7 元脂肪环, G 链基团上任选的有 0、1 或 2 个双键, 其余均为单键; 如 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5 元脂肪杂环, G 链基团上均为单键; 如 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 6 或 7 元脂肪杂环, G 链基团上任选的有 0 或 1 个双键, 其余均为单键。A 中 G 链基团可进一步具体选自:



该 G 链基团的进一步具体选择中, 存在一些例如  的对称基团和例如  的非对称基团。考虑到 G 链基团两个连接位点所附接基团的非对称性, 在连接该附接的非对称性基团时, 每种 G 链基团的非对称基团具体选择结构均代表包含两种不同的具体连接方式, 例如

非对称基团“”代表两种情况“、”。作为示例，当所附接的非对称性基团为

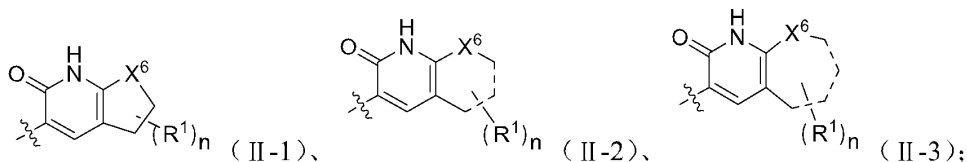


况与氧代吡啶结构的连接方式为:



A 中 R^1 基团的选择： R^1 在每次出现时独立地为 -H、-(C₁-C₃)烷基或-(C₃-C₆)环烷基，m 为 0、1、2 或 3，或者，两个 R^1 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^1 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S，或者，-(R^1)_m 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与-(R^1)_m 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S。 R^1 基团还可进一步选择： R^1 在每次出现时独立地为 -H、甲基、乙基或环丙烷基，m 为 0、1 或 2，或者，两个 R^1 与其附接的原子共同组成环丙烷、环丁烷或环戊烷，所述环丙烷、环丁烷或环戊烷与 R^1 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，或者，-(R^1)_m 与其附接的原子共同组成环丙烷、环丁烷或环戊烷，所述环丙烷、环丁烷或环戊烷与-(R^1)_m 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构。

根据本发明的实施例，A 基团优选为下式 II-1、II-2 或 II-3 所示结构：



式 II-1、II-2 和 II-3 中， X^6 为 -O-、-S- 或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ；

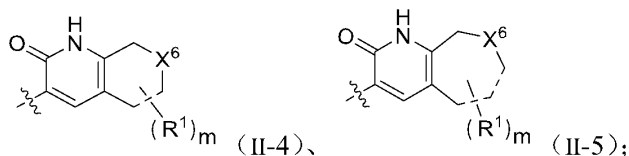
式 II-2 中两处 “---” 均指代单键，或者其中任意 1 处为双键，另一处为单键；

式 II-3 中三处 “---” 均指代单键，或者其中任意 1 处为双键，另两处均为单键。

A 基团优选为式 II-1、II-2 或 II-3 所示结构时，本发明所提供的含氧代吡啶并脂肪环或脂肪杂环结构的化合物具有更优异的 CGRP 拮抗活性、更低的副反应、和/或更良好的 PK 代谢效果。

根据本发明的具体实施方案所验证的，相比于 Y^2 为 O，当 Y^2 为 S 时， X^6 为 -S- 的化合物通常具有较好的 CGRP 拮抗活性。因此，在一个实施方案中， Y^2 为 S，且 X^6 为 -S-。

根据本发明的实施例，A 基团还可优选为下式 II-4 或 II-5 所示结构：



式 II-4 或 II-5 中， X^6 为 -O-、-S- 或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ 。

式II-4 中“---”指代单键或双键；

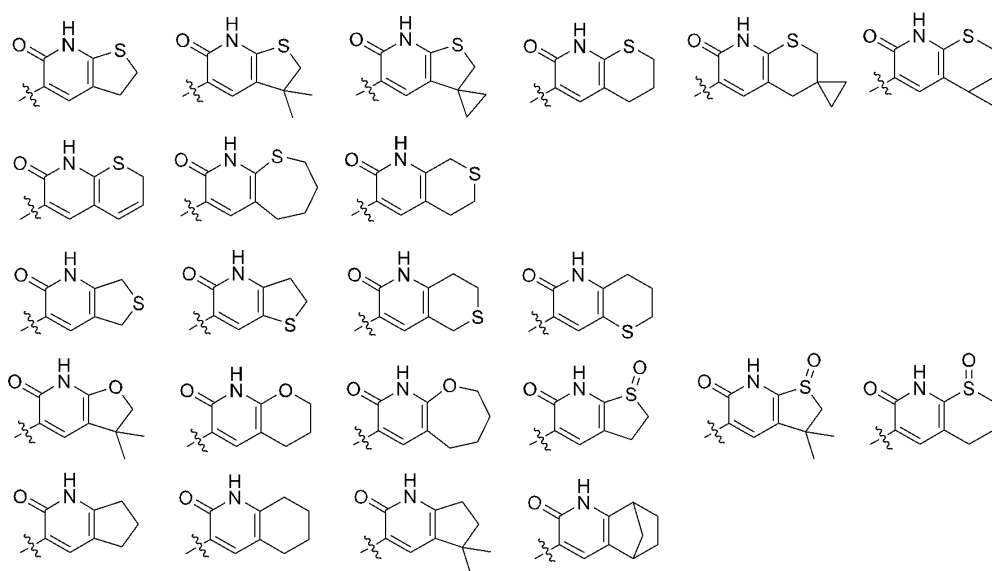
式II-5 中两处“---”均指代单键，或者其中任意 1 处为双键，另一处为单键。

如本发明的具体实施方案所验证的，通常 A 中杂原子 X⁶ 位置逐渐远离 A 中的-NH-基团时，化合物的 CGRP 拮抗活性呈下降的趋势。但当杂原子 X⁶ 所处的环较大时，如 6 元环或 7 元环，即便杂原子 X⁶ 处于 II-4 或 II-5 中所示位置，此时化合物的 CGRP 拮抗活性仍在可接受的范围内。

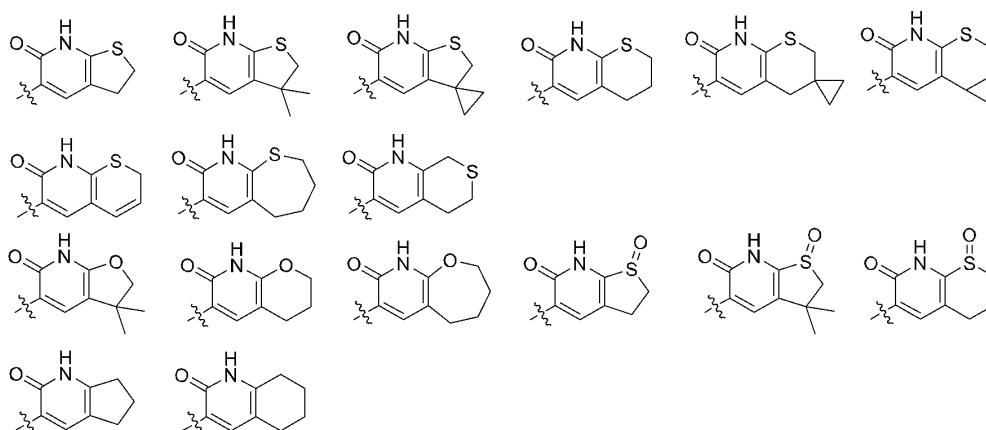
根据本发明的实施例，当 A 中 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成脂肪环时，所述脂肪环优选是未取代的。

在一个实施方案中，A 中 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5~7 元脂肪环，且 m 为 0。

根据本发明的实施例，A 基团可作为如下的具体选择：



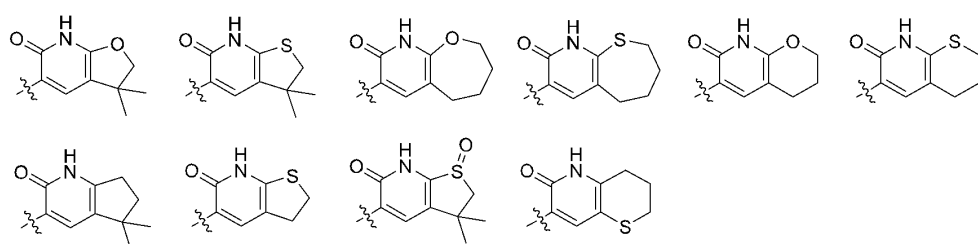
基团特别优选自其中的



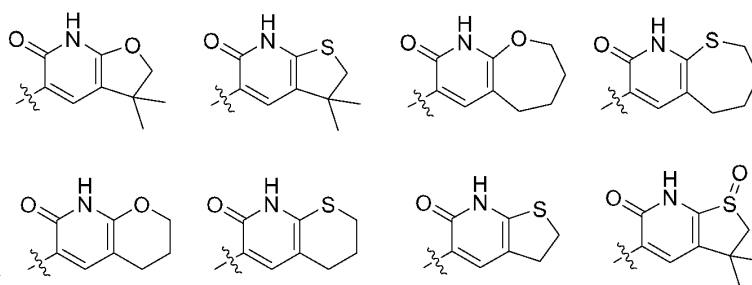
，基于此

时 A 基团的特别优选选择，本发明所提供的含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的化合物具有更优异的 CGRP 拮抗活性、更低的副反应、和/或更良好的 PK 代谢效果。

根据本发明的实施例，A 基团可作为如下的具体选择：



；A 基团



特别优选自其中的

，基于此时

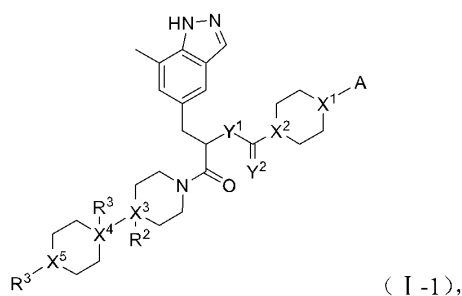
A 基团的特别优选选择，本发明所提供的含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的化合物具有更优异的 CGRP 拮抗活性、更低的副反应、和/或更良好的 PK 代谢效果。

在另一些实施方案中，本发明可对于 R^2 基团进一步选择为： R^2 在每次出现时独立地为-H、-(C₁-C₃)烷基或-(C₃-C₆)环烷基，n 为 0、1、2 或 3；或者，两个 R^2 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^2 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中两个 R^2 所提供的环上原子均为 C 原子；或者，-(R^2)_n 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂

环任选的与 $-(R^2)_n$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中 $-(R^2)_n$ 所提供的环上原子均为C原子。 R^2 基团还可进一步选择为： R^2 在每次出现时独立地为-H、甲基、乙基、环丙烷基或环丁烷基， n 为0、1或2；或者，两个 R^2 与其附接的原子共同组成3~5元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^2 所附接的环组成螺环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中两个 R^2 所提供的环上原子均为C原子；或者， $-(R^2)_n$ 与其附接的原子共同组成3~5元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^2)_n$ 所附接的环组成螺环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中 $-(R^2)_n$ 所提供的环上原子均为C原子。

在另一些实施方案中，本发明可对于 R^3 基团进一步选择为： R^3 在每次出现时独立地为-H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基， n 为0、1、2或3；或者，两个 R^3 与其附接的原子共同组成3~6元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^3 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中两个 R^3 所提供的环上原子均为C原子；或者， $-(R^3)_o$ 与其附接的原子共同组成3~6元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^3)_o$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中 $-(R^3)_o$ 所提供的环上原子均为C原子。 R^3 基团还可进一步选择为： R^3 在每次出现时独立地为-H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基， n 为0、1、2或3；或者，两个 R^3 与其附接的原子共同组成3~5元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^3 所附接的环组成螺环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中两个 R^3 所提供的环上原子均为C原子；或者， $-(R^3)_o$ 与其附接的原子共同组成3~5元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^3)_o$ 所附接的环组成螺环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中 $-(R^3)_o$ 所提供的环上原子均为C原子。

在另一些实施方案中，本发明的式I化合物更优选为式I-1所示结构：



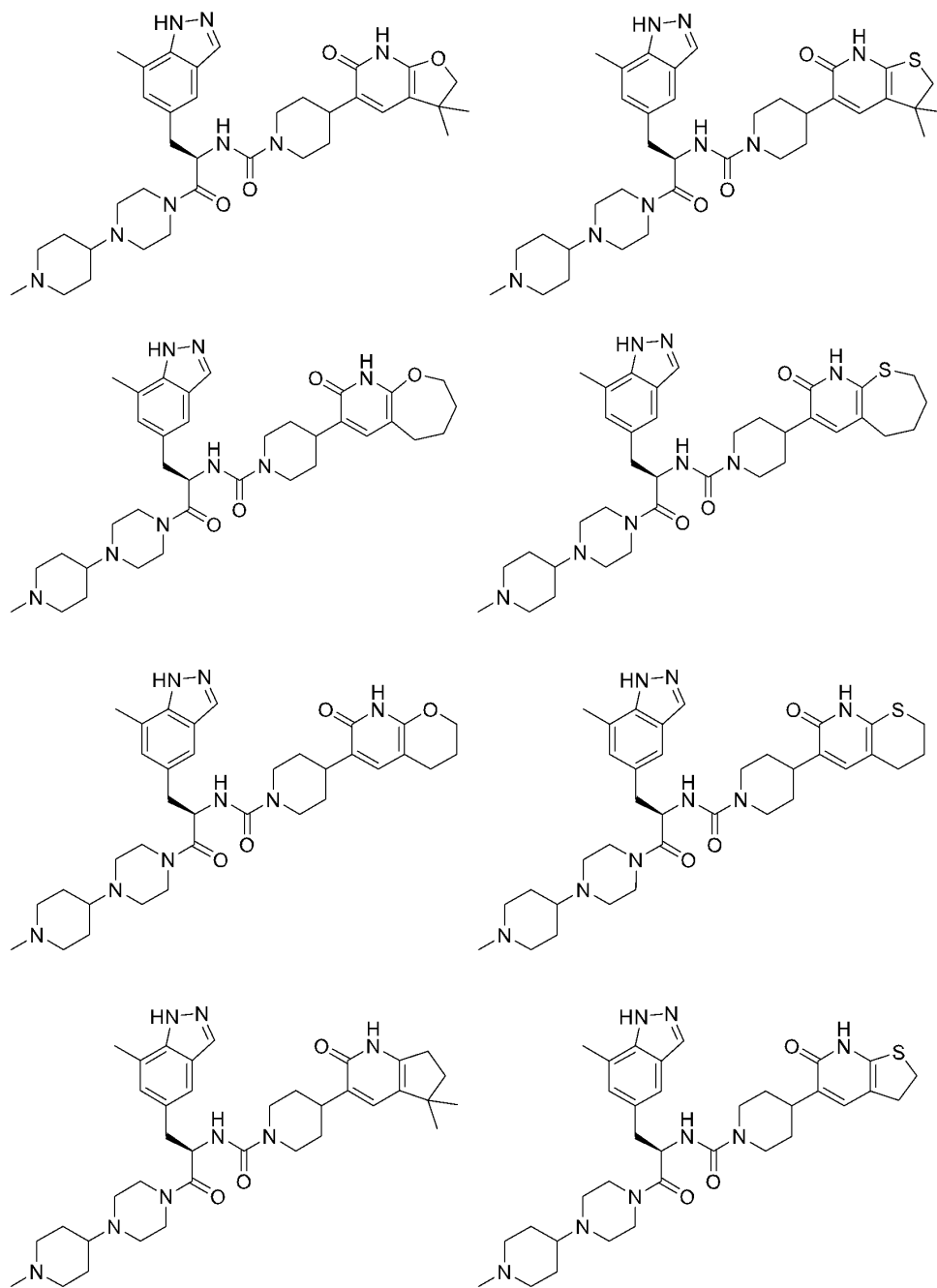
式I-1中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 Y^1 、 Y^2 、A可任选的如本发明前述中任一处出现时所定义的。式I-1中， R^2 、 R^3 在每次出现时独立地为-H、 $-CH_3$ 或不存在。

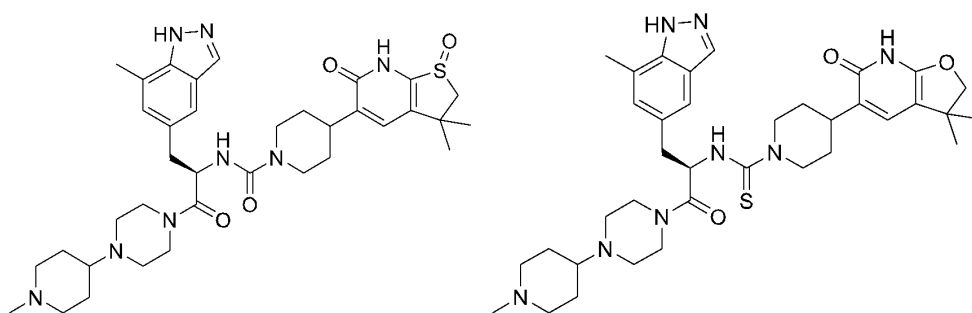
在另一些实施方案中，本发明的式I化合物或者更优选的式I-1化合物中的1个以上的H被D所取代，特别是其中G链基团或 R^1 中的1个以上的H被D所取代。

在一些实施方案中,本发明的式I化合物或者更优选的式I-1、式I-2 或式I-3 化合物中的 R^3 中的 1 个以上的 H 被 D 所取代,更进一步的选择,与 X^5 相连接的 R^3 为 $-CD_3$ 。

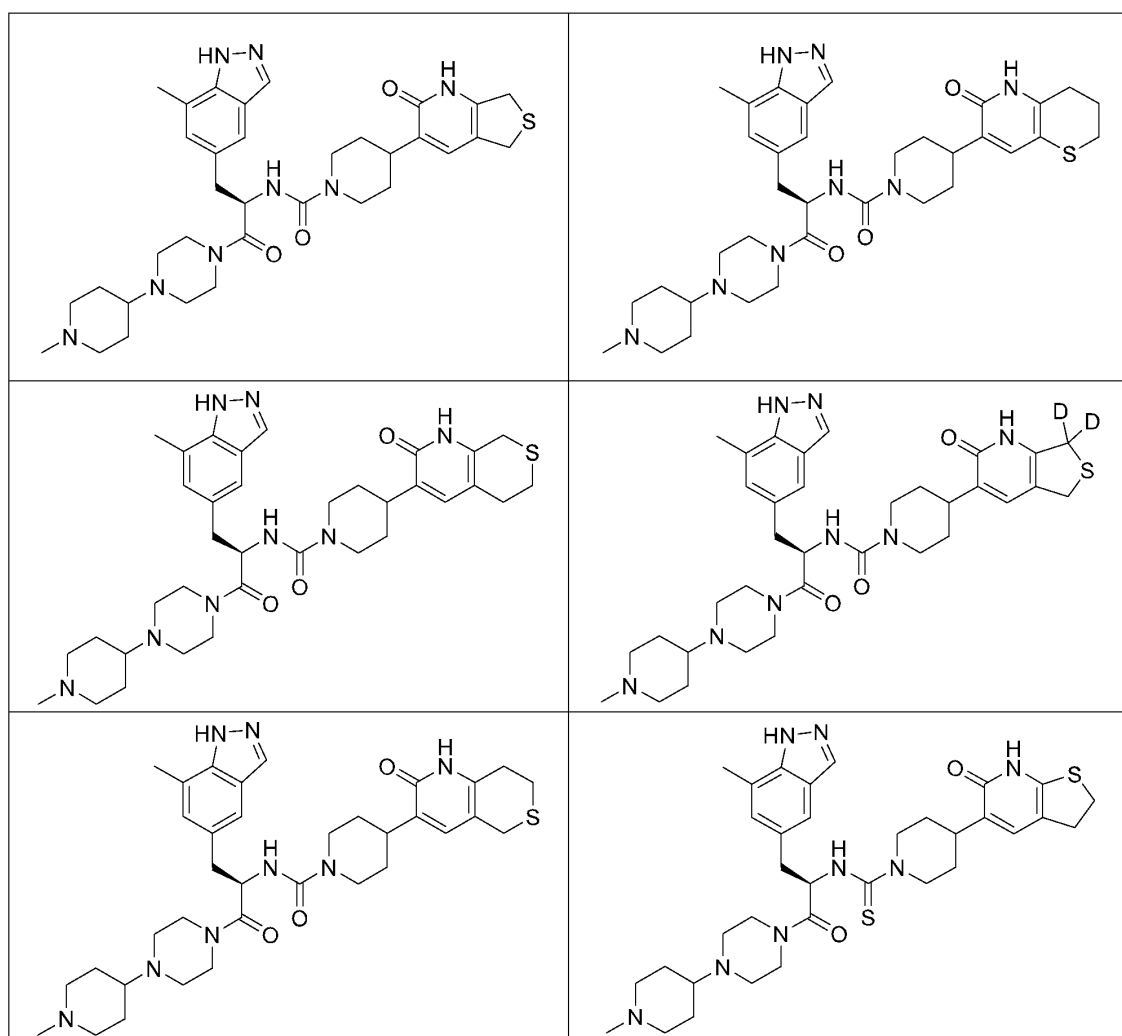
在一些实施方案中,本发明的式I化合物或者更优选的式I-1、式I-2 或式I-3 化合物中的吡唑基中的吡唑基团环上的 H 被 D 所取代。

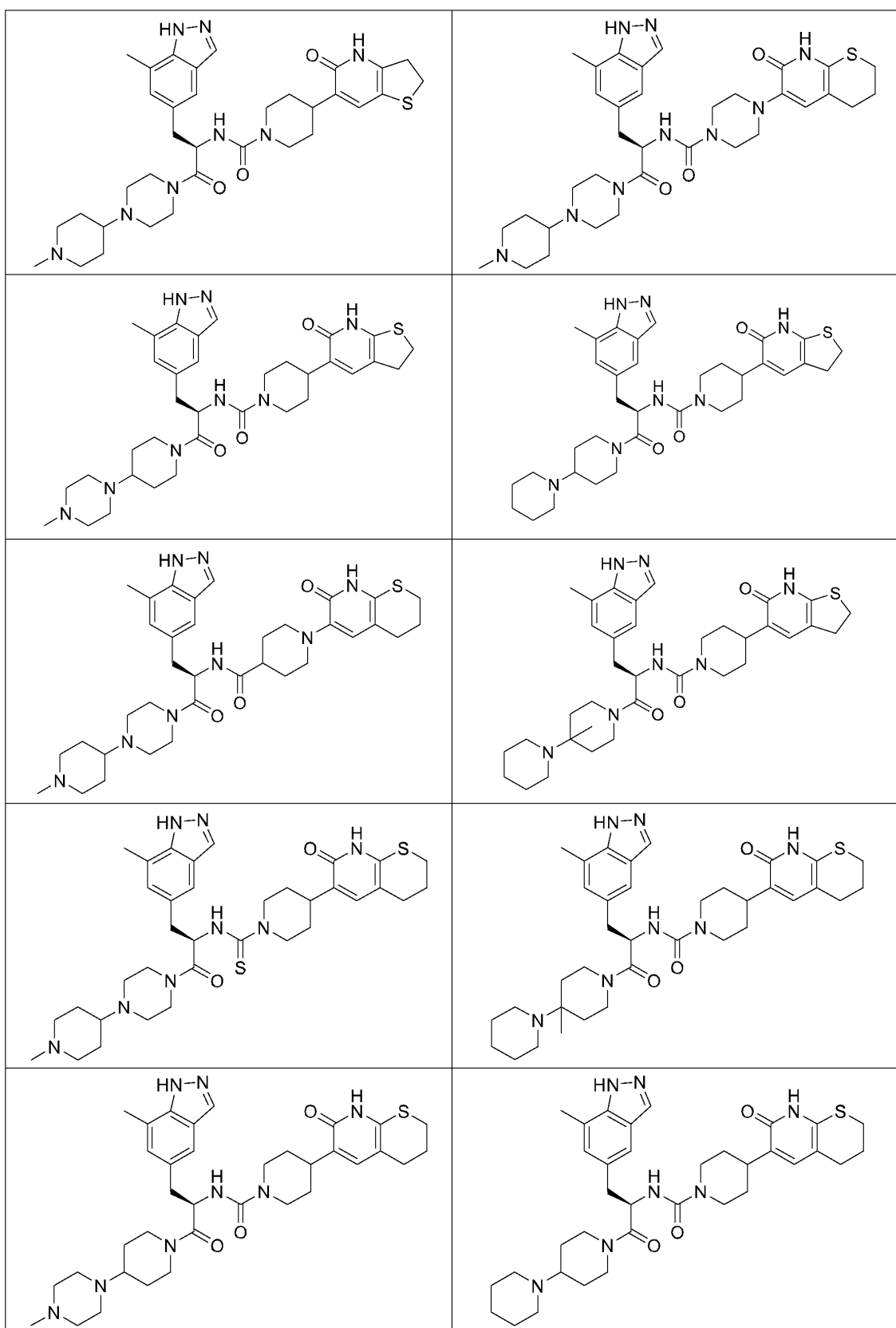
在一些实施方案中,本发明的式 I 化合物可具体选自:

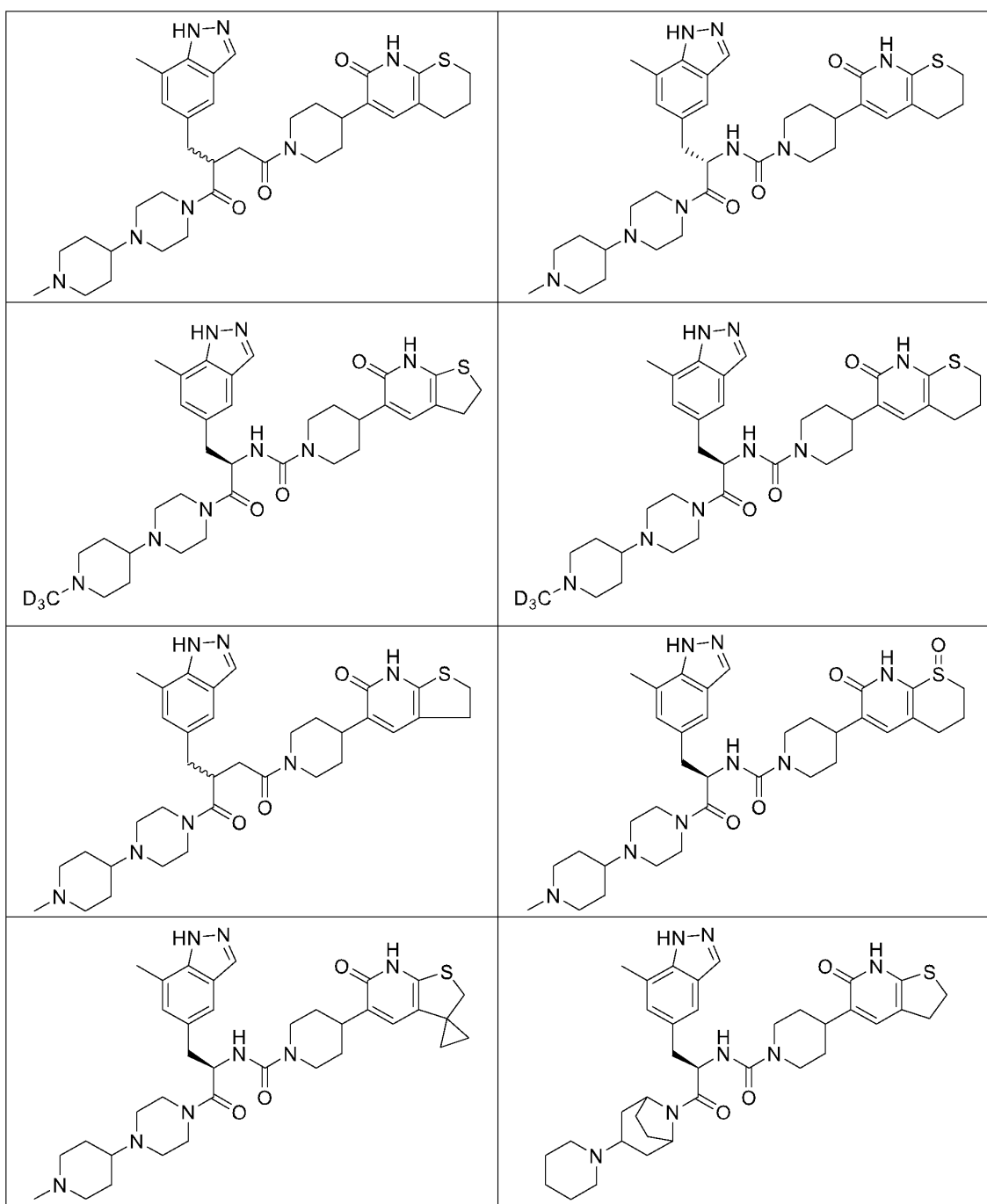


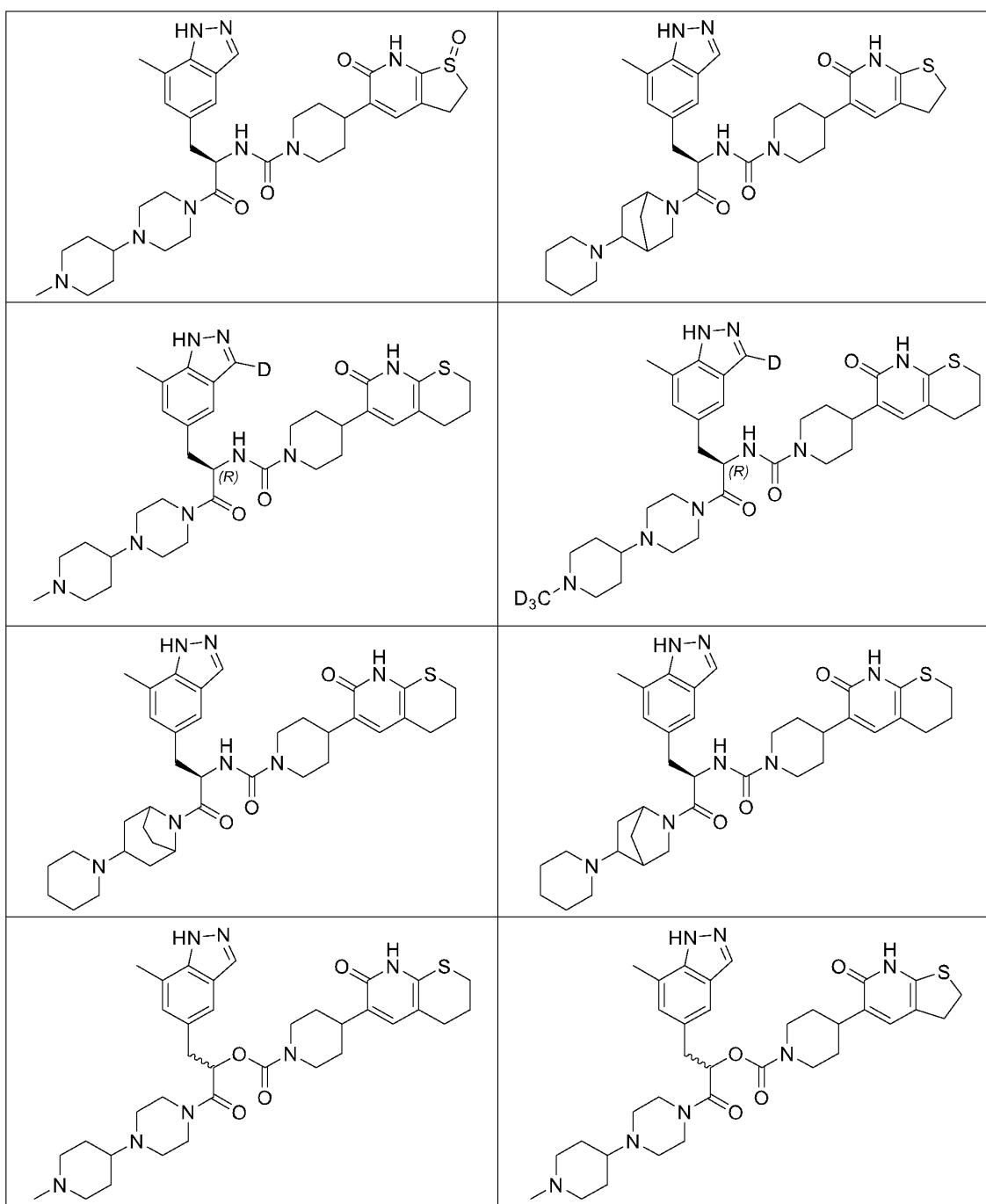


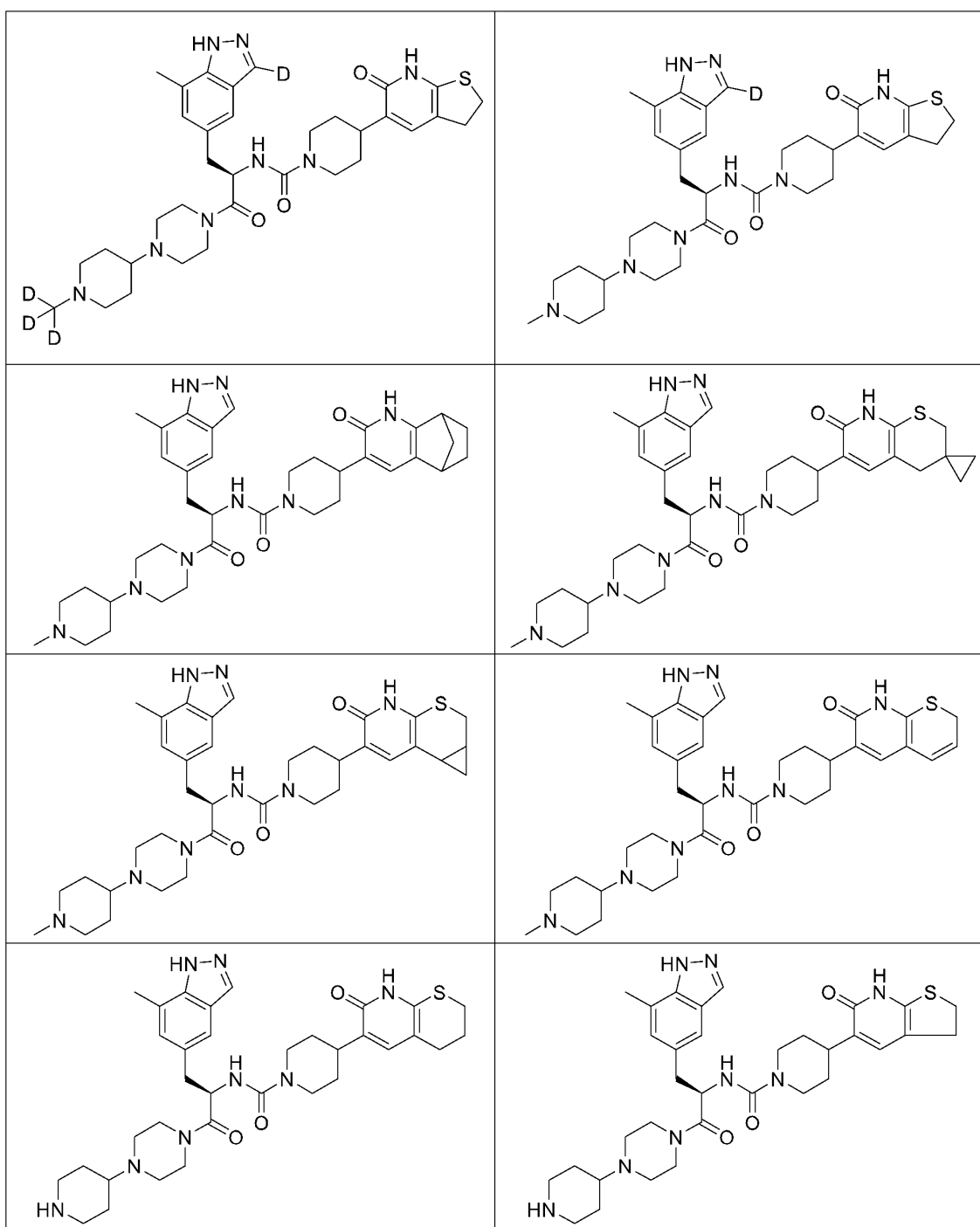
在另一些实施方案中，本发明的式 I 化合物还可具体选自：

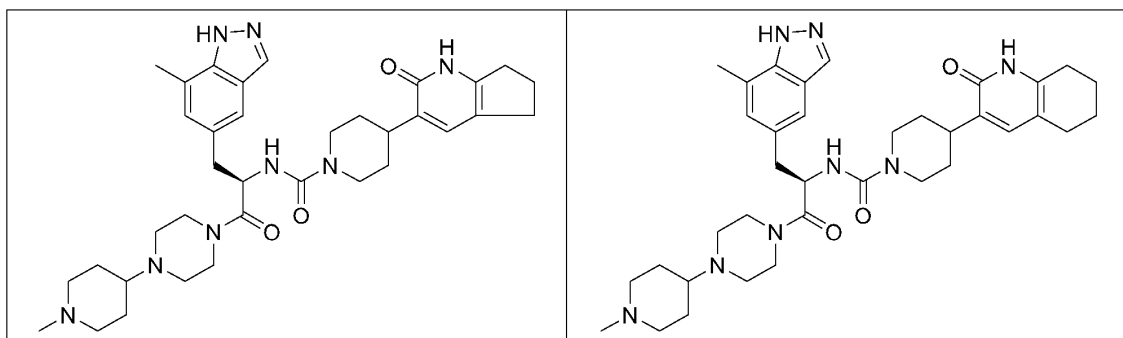












本发明中，在后的技术方案对在前的技术方案进一步限定时，可能仅对部分技术特征进行了进一步限定，此时未限定的技术特征可选具有在前技术方案或者本发明中任意出现处所定义。

定义

除非有相反陈述或单独定义说明，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”是指脂肪族烃基团，指饱和烃基。烷基可以是直链烷基，亦可以是支链烷基。例如， $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_1-C_3)$ 烷基。 $-(C_1-C_6)$ 烷基指具有 1 至 6 个碳原子的烷基，例如具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子的烷基。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基等。

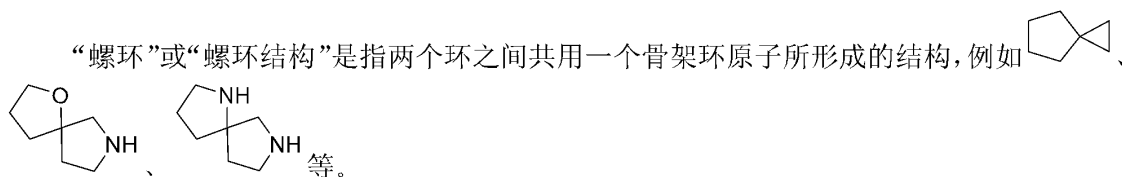
“环”是指任意的共价封闭结构，包括例如碳环(例如芳基、环烷基)、杂环基(例如杂芳基、杂环烷基)、芳香基(如芳基、杂芳基)、非芳香基(如环烷基、杂环烷基等)。环可以是单环或多环。典型的多环一般包括二环、三环。本发明的环通常具有 3-20 个环原子，例如 3 个环原子、4 个环原子、5 个环原子、6 个环原子、7 个环原子、8 个环原子、9 个环原子、10 个环原子、11 个环原子、12 个环原子、13 个环原子、14 个环原子、15 个环原子、16 个环原子、17 个环原子、18 个环原子、19 个环原子或 20 个环原子。

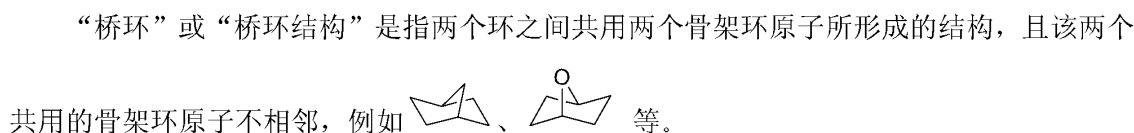
“脂肪环”是不具有芳香性质的饱和或不饱和的环状烃，其构成环的骨架原子均为碳原子。本发明中脂肪环通常可具有 3~8 个、3~6 个或 5~7 个环碳原子，也可称为 3~8 元脂肪环、3-6 元脂肪环或 5-7 元脂肪环，典型的脂肪环示例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯等。

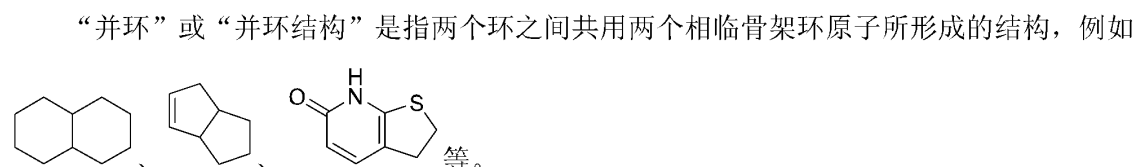
“环烷基”是指饱和的环状烃取代基，优选环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基或环辛烷基。环烷基其可以是取代或非取代的。

“脂肪杂环”，本发明中也称“脂杂环”，其是在“脂肪环”的基础上，将构成环的骨架碳原子中的 1 个以上替换为杂原子所形成的不具有芳香性质的杂环，所替换的杂原子通常可选为 O、S、N 等。

“元”是表示构成环的骨架原子的个数。典型的 5 元环包括例如环戊基、吡咯、咪唑、噻唑、呋喃和噻吩等；典型的 6 元环包括例如环己烷基、吡啶、吡喃、吡嗪、噻喃、哒嗪、嘧啶、苯等。其中，骨架原子中含有杂原子的环，即为杂环。



“桥环”或“桥环结构”是指两个环之间共用两个骨架环原子所形成的结构，且该两个共用的骨架环原子不相邻，例如 等。

“并环”或“并环结构”是指两个环之间共用两个相邻骨架环原子所形成的结构，例如 等。

“氧代”指碳上的氢被=O 取代。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个(例如 1、2、3、4、5 个)，更优选为 1~3 个氢原子可彼此独立地被相应数目的取代基所取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“拮抗剂”，指不具备内在活性，但与受体结合后可阻断受体激动剂介导的作用的药物。

“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必然发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生。

术语“取代或非取代的”在本文中是指任何基团由指定取代基单取代或多取代至这种单取代或多取代(包括在相同部分的多重取代)在化学上允许的程度，每个取代基可以位于该基团上任何可利用的位置，且可以通过所述取代基上任何可利用的原子连接。“任何可利用的位置”是指通过本领域已知的方法或本文教导的方法可化学得到，并且不产生过度不稳定的分子的所述基团上的任何位置。当在任何基团上有两个或多个取代基时，每个取代基独立于任何其它取代基而定义，因此可以是相同或不同的。

本文所用的术语“本发明的化合物”意欲涵盖如本文所定义的通式(I)的化合物或其任一优选或具体的实施方案(包括式(I-1)等化合物及实施例化合物)、它们的立体异构体、药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂合物。

本文所用的术语“药学可接受的”意指由各个国家的相应机构批准的或可由其批准，或列于用于动物且更具体地人类的一般公认药典中，或当向动物例如人类适量施用时不会产生不利、过敏或其它不良反应的分子实体和组合物。

本文所用的术语“药学可接受的盐”意指药学上可接受且具有母体化合物所需药理学活性的本发明化合物的盐。具体地，此类盐无毒，可为无机酸加成盐或有机酸加成盐及碱加成盐。

应当理解，本发明的化合物结构中各基团进行选择时，相互之间具有连接、配合或影响的基团应在符合化学价键规则的前提下进行相应选择。

根据本发明的内容，按照本领域的普通技术知识和手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其他多种形式的修改、替换或变更。

式 I 化合物的制备

为了进一步说明本发明，下面结合实施例对本发明提供的式 I 化合物及其制备方法、应用，药物组合物、活性试验等进行示例性详细描述。

下面的缩写或术语具有如下所示的意义：

K₂CO₃ 表示碳酸钾；

H₂O 表示水；

DMF 表示 *N,N*-二甲基甲酰胺；

KF 表示氟化钾；

DIPEA 或 DIEA 表示 *N,N*-二异丙基乙胺；

n-BuLi 表示正丁基锂；

THF 表示四氢呋喃；

TFA 表示三氟乙酸；

HCl/Dioxane 表示氯化氢二氧六环溶液；

HCl 表示氯化氢溶液；

DMSO 表示二甲亚砜；

CH₃I 或 MeI 表示碘甲烷；

H₂ 表示氢气；

Pd₂(dba)₃ 表示三(二亚苄基丙酮)二钯；

t-BuOK 表示叔丁醇钾；

NMP 表示 *N*-甲基吡咯烷酮；

MeOH 表示甲醇；

EtOH 表示乙醇；

Pd(PPh₃)₂Cl₂ 表示双三苯基膦二氯化钯；

DIBAL-H 表示二异丁基氢化铝；

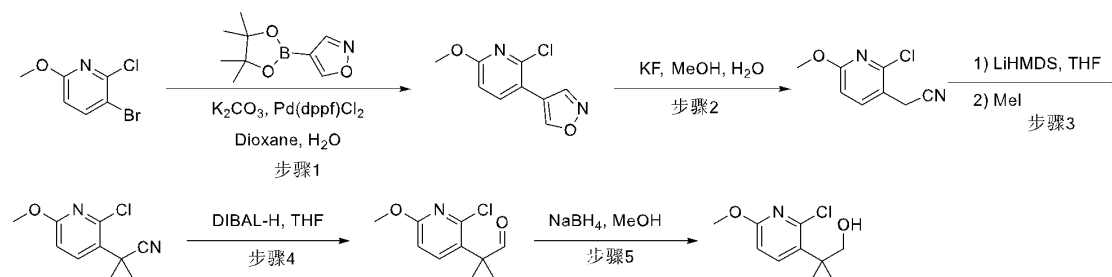
TEA 表示三乙胺；
DCE 表示 1,2-二氯乙烷；
NBS 表示 *N*-溴代丁二酰亚胺；
LiHMDS 表示双三甲基硅基胺基锂；
Pd(dppf)Cl₂ 表示[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯；
Ruphos 表示 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯；
NaSH 表示硫氢化钠；
Pd/C 表示钯炭；
DIAD 表示偶氮二甲酸二异丙酯；
CH₃CN 或 MeCN 表示乙腈；
NaOMe 表示甲醇钠；
DEAD 表示偶氮二甲酸二乙酯；
AcCl 表示乙酰氯；
TBTU 表示 2-(1H-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯；
DMAP 表示 4-二甲氨基吡啶；
LiOH 表示氢氧化锂；
Cs₂CO₃ 表示碳酸铯；
TosCl 表示对甲苯磺酰氯；
LDA 表示二异丙基氨基锂；
LAH 表示四氢铝锂；
DMC 表示碳酸二甲酯；
s-BuLi 表示仲丁基锂；
DBU 表示 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；
Pd(dppf)Cl₂ • DCM 表示[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物。

DCM 表示二氯甲烷；
dioxane 表示 1,4-二氧六环；
NaH 表示氢化钠；
NaBH₄ 表示硼氢化钠；
Zn 表示锌；
I₂ 表示碘；
CuI 表示碘化亚铜；
AcSH 表示硫代乙酸；
PPh₃ 表示三苯基膦；
PtO₂ 表示二氧化铂；
KHMDS 表示双(三甲基硅烷基)氨基钾；
MWI 表示微波引发反应；
NaOH 表示氢氧化钠；
Ms₂O 表示甲磺酸酐；
B(OCH₃)₃ 表示硼酸三甲酯；
TCDI 表示 *N,N*-硫羰基二咪唑；
DSC 表示 *N,N*-二琥珀酰亚胺基碳酸酯。
XantPhos 表示 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；
DPPA 表示叠氮磷酸二苯酯；
TMSCN 表示三甲基氰硅烷；
PyBOP 表示 1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐；
DMSu 表示丁二酸二甲酯；

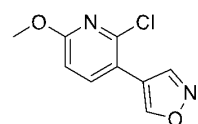
此外，在以下制备例和实施例，当化合物的结构式与化学命名不相符时，以化合物的结构式为准。

以下首先示例性提供本发明式 I 化合物的中间体化合物的合成方法。所提供的的中间体化合物合成中所使用的起始物料及其他添加试剂材料均可通过普通市售渠道获取，或者通过现有技术文献报道方法结合常规化学反应合成手段所获取。部分中间体化合物也可以直接通过普通市售渠道获取，或者通过现有技术文献报道方法结合常规化学反应合成手段所获取。

中间体制备例 1: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇的制备(可用于中间体制备例 2)



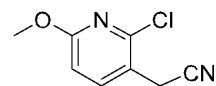
步骤 1: 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)异噁唑的制备



氮气氛围中，将 3-溴-2-氯-6-甲氧基吡啶(10.0 g)和碳酸钾(12.4 g)溶于 1,4-二氧六环(100 mL)和水(10 mL)中，再将 4-异噁唑硼酸(9.7 g)溶于 1,4-二氧六环(100 mL)中，置于 150 mL 恒压滴液漏斗，加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(1.63 g)，体系移至 90 °C 并在此温度下缓慢滴加 4-异噁唑硼酸，3 小时加完，滴加完后反应 2 小时。TLC 显示反应完全，将反应体系移至室温，加入 500 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 9.0 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 211.0.

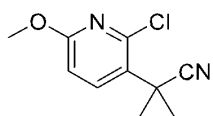
步骤 2: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)乙腈的制备



将 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)异噁唑(9.0 g)溶于甲醇(100 mL)和水(10 mL)，加入氟化钾(12.4 g)，体系置于厚壁反应瓶，100 °C 密闭反应 6 小时。TLC 显示反应完全，移至室温，浓缩除去甲醇，加入 500 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 7.1 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 183.0.

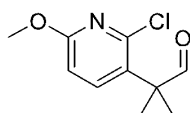
步骤 3: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙腈的制备



氮气氛围中, 将 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)乙腈(7.1 g)溶于无水四氢呋喃(80 mL), 体系降温至 -78°C , 缓慢加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 117.0 mL), 反应 10 分钟。向体系中加入碘甲烷(12.7 g), 继续反应 20 分钟。TLC 显示反应完全, 将反应体系移至室温, 加入 200 mL 饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品 8.1 g。

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 211.1.

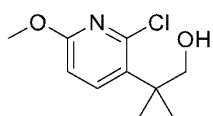
步骤 4: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙醛的制备



氮气氛围中, 将 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙腈(8.1 g)溶于无水四氢呋喃(80 mL), 体系降温至 -78°C , 缓慢加入二异丁基氢化铝(1 M, 64.3 mL), 反应 2 小时。TLC 显示反应完全, 将反应体系升温到 0°C , 体系用四氢呋喃(200 mL)稀释, 依次加入水(3.9 mL)、10%氢氧化钠水溶液(3.9 mL)和水(9.64 mL), 移至室温搅拌 10 分钟, 加入适量无水硫酸钠, 继续搅拌 20 分钟。过滤, 浓缩滤液, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 5.0 g。

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 214.1.

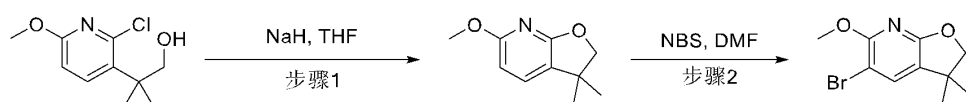
步骤 5: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇的制备



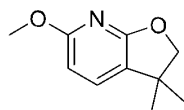
将 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙醛(5.0 g)溶于甲醇(50 mL), 加入硼氢化钠(446.0 mg), 室温反应 10 分钟。TLC 显示反应完全, 将反应体系浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 4.0 g。

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 216.1.

中间体制备例 2: 5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶的制备(可用于实施例 1)



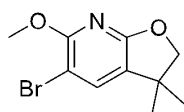
步骤 1: 6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢吡喃[2,3-*b*]吡啶的制备



将 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇(1.0 g)溶于无水四氢呋喃(10 mL), 缓慢加入到氢化钠(220.8 mg)的无水四氢呋喃(10 mL)悬浊液中, 升温至 60 °C 反应 2 小时。TLC 显示反应完全, 在冰水浴中, 将反应体系滴加到 50 mL 饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 516 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 180.1.

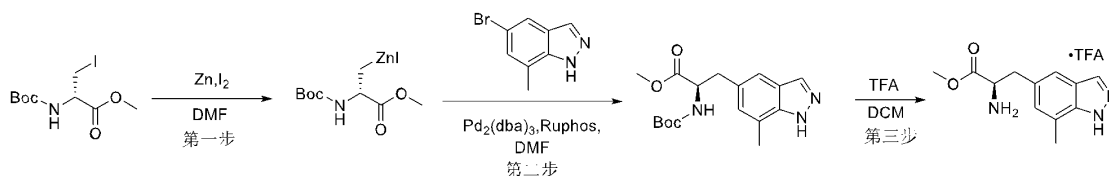
步骤 2: 5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢吡喃[2,3-*b*]吡啶的制备



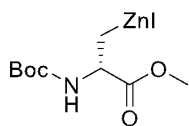
将 6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢吡喃[2,3-*b*]吡啶(510.0 mg)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL), 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(558 mg), 室温反应 20 分钟。TLC 显示反应完全, 向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 纯水反洗两次, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 610.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 258.0, 260.0.

中间体制备例 3: (R)-2-氨基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸甲酯三氟乙酸盐的制备(可用于实施例 1)

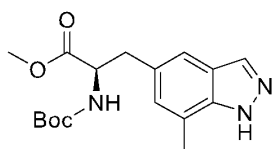


第一步: (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧丙基碘化锌(II)的制备



氮气氛围中，将活化后的锌粉(2.37 g)加入到 100 mL 的三口瓶中，将碘(926.37 mg)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺，滴加入三口瓶中，再将该体系置于 60 °C 下反应 15 分钟。将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-碘代丙酸甲酯(6.00 g)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(35 mL)，缓慢滴加入上述反应体系，70 °C 下反应 2.5 小时。反应结束后，将反应体系移至室温，所得反应液直接投下一步反应。

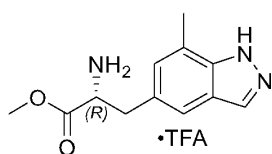
第二步：(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸甲酯的制备



氮气氛围中，将 5-溴-7-甲基-1H-吡唑(2.26 g)、三(二亚苄基丙酮)二钯(489.52 mg)和 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(499.29 mg)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，再将第一步所得溶液加入到反应体系，70 °C 下加热反应 3 小时。反应结束后，反应体系经硅藻土过滤，收集滤液，加 30 mL 水，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化后得标题化合物 2.1 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 334.1.

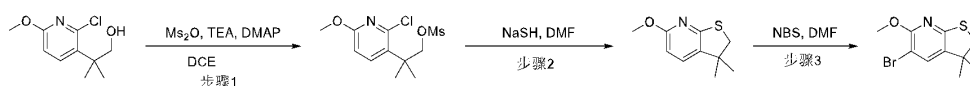
第三步：(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸甲酯三氟乙酸盐的制备



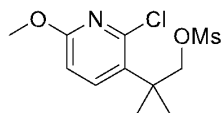
将(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸甲酯(1 g)溶于二氯甲烷(10 mL)和三氟乙酸(10 mL)，室温反应 1 小时。反应结束后，将反应体系浓缩得粗品，无需纯化即可直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 234.1.

中间体制备例 4：5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩[2,3-*b*]吡啶的制备(可用于实施例 2)



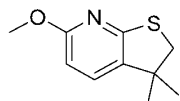
步骤 1: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙基甲磺酸酯的制备



将 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇(600.0 mg)溶于 1,2-二氯乙烷(10 mL), 依次加入三乙胺(848.4 mg)、4-二甲氨基吡啶(34.1 mg)和甲磺酸酐(584.6 mg), 室温反应 30 分钟。TLC 显示反应完全, 将反应体系加入到 30 mL 水中, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品 820 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 294.0.

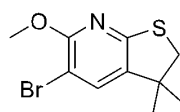
步骤 2: 6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶的制备



将 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙基甲磺酸酯粗品(850.0 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL), 加入硫化钠(487.4 mg), 130 °C 加热反应 3 小时。TLC 显示反应完全, 向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 纯水反洗两次, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 450.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 196.1.

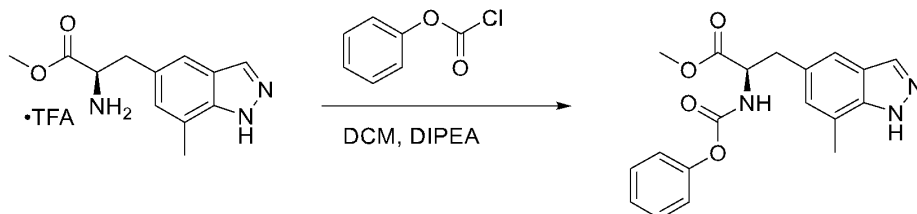
步骤 3: 5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶的制备



将 6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶(450.0 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL), 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(452.0 mg), 室温反应 10 分钟。TLC 显示反应完全, 向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 纯水反洗两次, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 300.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 274.0, 276.0.

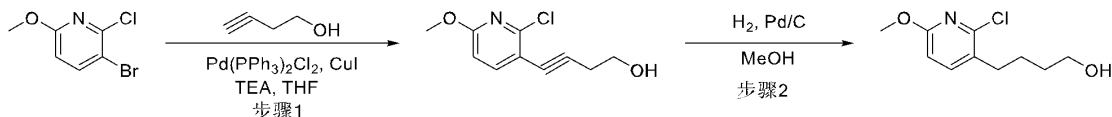
中间体制备例 5: (R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-((苯氧羰基)氨基)丙酸甲酯的制备(可用于实施例 2)



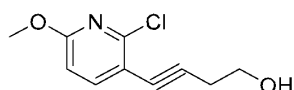
冰水浴中, 将(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸甲酯三氟乙酸盐(990 mg)溶于二氯甲烷(20 mL), 滴加 N,N-二异丙基乙胺(1.16 g)。再将氯甲酸苯酯(469.71 mg)溶于二氯甲烷(10 mL), 滴加入上述反应体系, 反应 1 小时。反应结束后, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化后得标题化合物 1 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 354.1.

中间体制备例 6: 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-1-醇的制备(可用于中间体制备例 7)



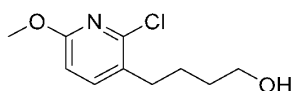
步骤 1: 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇的制备



将 3-溴-2-氯-6-甲氧基吡啶(3.0 g)溶于四氢呋喃(20 mL)和三乙胺(10 mL), 将 3-丁炔-1-醇(2.9 g)用四氢呋喃(5 mL)稀释后置于恒压滴液漏斗中, 体系置换氮气后加入双三苯基磷二氯化钯(476.0 mg)和碘化亚铜(64.0 mg), 体系再次置换氮气后, 升温至 50 °C, 并在此温度下缓慢滴加 3-丁炔-1-醇, 两小时内滴完, 在此温度下继续反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.8 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 212.0.

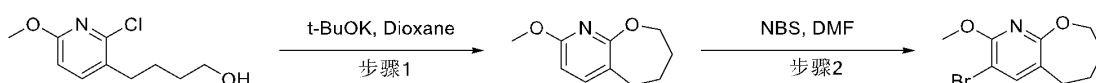
步骤 2: 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-1-醇的制备



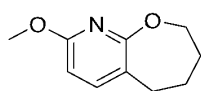
将 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇(1.8 g)溶于甲醇(100 mL),加入钯炭(10%, 180.0 mg),置换空气并持续通入氢气,室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全,过滤,收集滤液,浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.5 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 216.0.

中间体制备例 7: 7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噁庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备(可用于实施例 3)



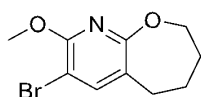
步骤 1: 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噁庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备



将 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-1-醇(430.0 mg)溶于 1,4-二氧六环(6 mL),加入叔丁醇钾(448.0 mg),升温至 85 °C 反应 1 小时。TLC 显示反应完全,在 0 °C 条件下将体系加入到稀盐酸中,调节 pH 约至 7。乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,饱和氯化钠溶液反洗一次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得粗品 0.3 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 180.1.

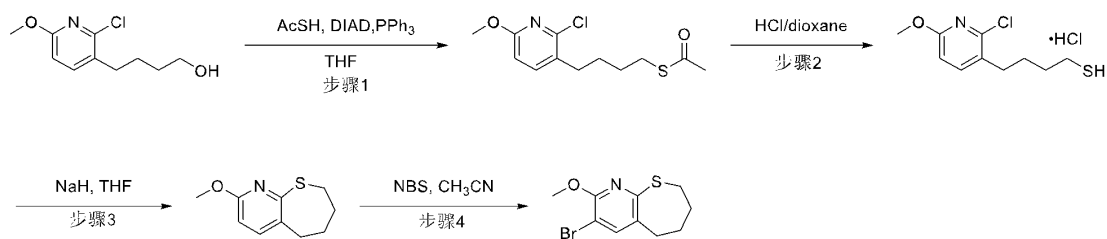
步骤 2: 7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噁庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备



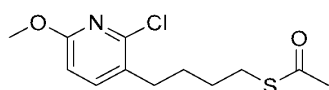
将 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噁庚因并[2,3-*b*]吡啶粗品(300.0 mg)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL),加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(298.0 mg),室温反应 30 分钟。TLC 显示反应完全,向反应体系加入 30 mL 水,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,纯水反洗两次,饱和氯化钠溶液反洗一次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 195.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 258.0, 260.0.

中间体制备例 8: 7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噁庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备(可用于实施例 4)



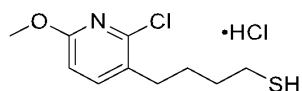
步骤 1: S-4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁基硫代乙酯的制备



冰水浴中，将 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-1-醇(1.4 g)和三苯基膦(2.6 g)溶于干燥四氢呋喃(20 mL)，加入偶氮二甲酸二异丙酯(2.0 g)，移至室温反应 10 分钟。冰水浴中，向体系加入硫代乙酸(741.7 mg)，移至室温反应 30 分钟。TLC 显示反应完全，向反应体系加入 30 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.0 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 274.1.

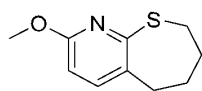
步骤 2: 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁烷-1-硫醇盐酸盐的制备



将 S-4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁基硫代乙酯(1.0 g)溶于 1,4-二氧六环-盐酸溶液(4 M, 10 mL)中，升温至 40 °C 反应 1 小时。TLC 显示反应完全，体系直接浓缩得粗品 930.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 232.0.

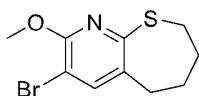
步骤 3: 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备



将 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁烷-1-硫醇盐酸盐粗品(930.0 mg)溶于四氢呋喃(20 mL)，将上述体系缓慢滴加到氢化钠(288.0 mg)的四氢呋喃(5 mL)悬浮液中，升温至 80 °C 反应 1 小时。TLC 显示反应完全，在冰水浴条件下将体系滴加到 30 mL 水中，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品 830.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 196.1.

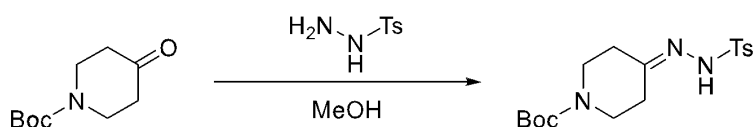
步骤 4: 7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备



将 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶粗品(800.0 mg)溶于乙腈(9 mL), 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(721.6 mg), 室温反应 10 分钟。TLC 显示反应完全, 向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 336.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 274.0, 276.0.

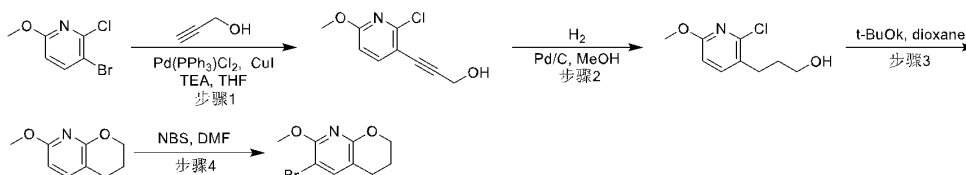
中间体制备例 9: 4-(2-甲苯磺酰肼)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备(可用于实施例 4)



将 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.5 g) 溶于甲醇 (50 mL), 加入 4-甲基苯磺酰肼 (4.2 g), 70 °C 加热反应 4 小时。TLC 监测反应完全, 反应液浓缩, 粗品经柱层析纯化得标题化合物 7.0 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 368.1.

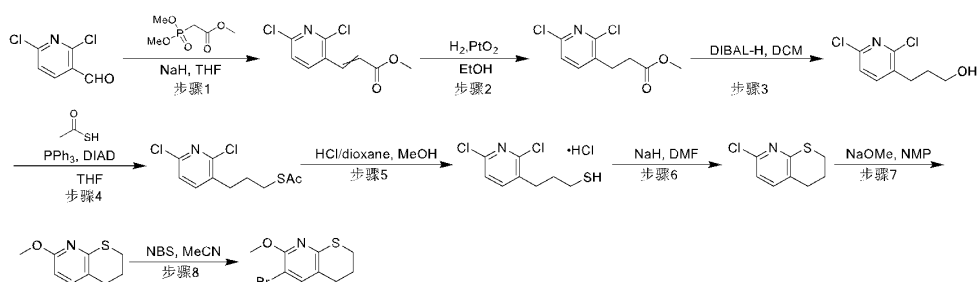
中间体制备例 10: 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-*b*]吡啶的制备(可用于实施例 5)



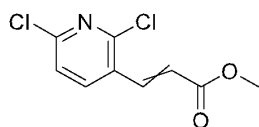
采用相应的普通市售商品化试剂, 使用上述中间体制备例 6 和中间体制备例 7 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 244.0, 246.0.

中间体制备例 11: 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-*b*]吡啶的制备(可用于实施例 6)



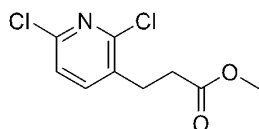
步骤 1: 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙烯酸甲酯的制备



冰水浴中，在氮气氛围下，向含有氢氧化钠(1.02 g)的无水四氢呋喃(10 mL)中，缓慢加入 2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(4.66 g)，反应半小时。缓慢滴加 2,6-二氯烟醛(3.00 g)的无水四氢呋喃(20 mL)至上述体系，移至室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全，体系加入适量水，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 3.7 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 231.9.

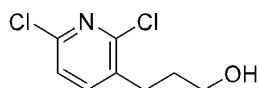
步骤 2: 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙酸甲酯的制备



将 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙烯酸甲酯(3.7 g)溶于乙醇(40 mL)，加入二氧化铂(400 mg)，氢气置换 3 次，室温反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液过滤，收集滤液，浓缩得粗品 3.7 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 233.9.

步骤 3: 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙-1-醇的制备

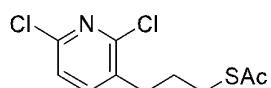


氮气氛围中，-20°C 条件下，将 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙酸甲酯 (3.7 g)溶于二氯甲烷(20 mL)，缓慢加入二异丁基氢化铝(1.5 M, 21.09 mL)，移至室温反应 1 小时。LCMS 显示原料反

应完全。反应液用饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭，二氯甲烷萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.2 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 205.9.

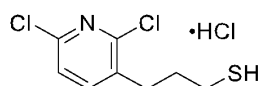
步骤 4: S- (3- (2,6-二氯吡啶-3-基) 丙基) 乙硫酸酯的制备



氮气氛围中，将 3- (2,6-二氯吡啶-3-基) 丙-1-醇(2.2 g)和三苯基磷(4.2 g)溶于无水四氢呋喃(20 mL)，依次加入偶氮二甲酸二异丙酯(3.24 g)和硫代乙酸(1.22 g)，室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.0 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 263.9.

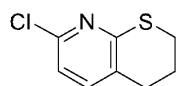
步骤 5: 3- (2,6-二氯吡啶-3-基) 丙烷-1-硫醇盐酸盐的制备



将 S- (3- (2,6-二氯吡啶-3-基) 丙基) 乙硫酸酯(2.0 g)溶于盐酸-1,4-二氧六环溶液(4 M, 20 mL)，室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩得粗品 1.6 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 221.9.

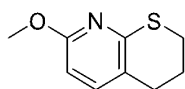
步骤 6: 7-氯-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶的制备



冰水浴条件下，氮气氛围中，向含氢化钠(864.3 mg)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液，缓慢加入 3- (2,6-二氯吡啶-3-基) 丙烷-1-硫醇盐酸盐(1.6 g)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液，反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.2 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 186.1.

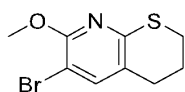
步骤 7: 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶的制备



将 7-氯-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶 (700 mg) 和甲醇钠 (814.7 mg) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL), 110 °C 加热反应 15 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液加入适量水, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 580 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 181.9.

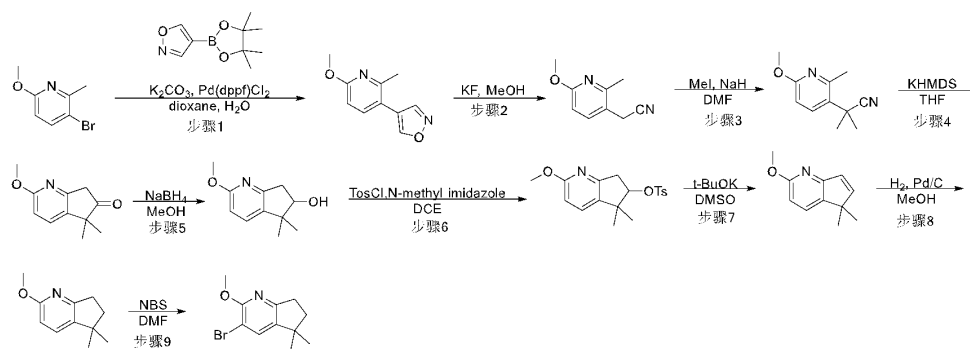
步骤 8: 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶的制备



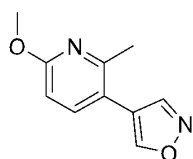
将 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶 (420 mg) 溶于乙腈 (4 mL), 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (412.4 mg), 室温反应 0.5 小时。LCMS 显示原料反应完全。向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 580 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 260.1, 262.1.

中间体制备例 12: 3-溴-2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶的制备(可用于实施例 7)



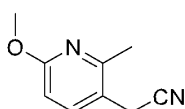
步骤 1: 4-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)异噁唑的制备



氮气氛围中，将 3-溴-6-甲氧基-2-甲基吡啶 (10.0 g)、碳酸钾 (10.25 g) 和 1,1'-双二苯基膦二茂[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨 (2.54 g) 溶于 1,4-二氧六环 (70 mL) 和水 (20 mL)，体系升温至 90 °C，3 小时内逐滴匀速加入 4-异噁唑硼酸频哪醇酯 (9.65 g，溶于 80 mL 1,4-二氧六环) 溶液，继续反应 1.5 小时。体系移至室温，加入水淬灭反应，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 7.0 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 191.1.

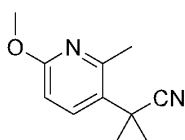
步骤 2: 2-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基) 乙腈的制备



将 4-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)异噁唑 (7.0 g) 溶于甲醇 (80 mL)，加入氟化钾 (10.7 g)，高压釜 120 °C 密闭加热反应 4 小时。将反应冷却至室温，浓缩除去溶剂。加入水淬灭反应，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 5.1 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 163.1.

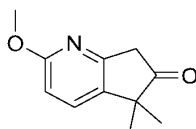
步骤 3: 2-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-甲基丙腈的制备



氮气氛围中，将 2-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基) 乙腈 (5.1 g) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL)，-20 °C 条件下，加入氢化钠 (3.78 g)，反应 10 分钟。加入碘甲烷 (11.18 g)，继续反应 1.5 小时。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，水和饱和氯化钠溶液依次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 5.8 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 191.1.

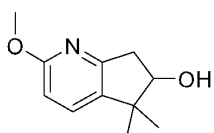
步骤 4: 2-甲氧基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6*H*-环戊[*b*]吡啶-6-酮的制备



氮气氛围中，将 2-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-甲基丙腈（5.8 g）溶于无水四氢呋喃（60 mL），在 -40 °C 条件下，滴加双(三甲基硅烷基)氨基钾（1 M, 45 mL），移至室温反应 0.5 小时。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，水和饱和氯化钠溶液依次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 5.02 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 192.1.

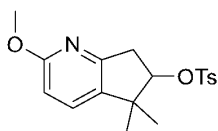
步骤 5: 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-6-醇的制备



将 2-甲氧基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-环戊二烯[b]吡啶-6-酮（4.3 g）溶于甲醇（40 mL），分批加入硼氢化钠（1.08 g），室温反应 1 小时。LCMS 监测反应结束后，浓缩除去溶剂。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，水和饱和氯化钠溶液依次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 4.1 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 194.1.

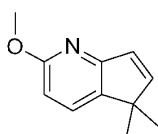
步骤 6: 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-6-基 4-甲基苯磺酸酯的制备



将 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-6-醇（4.1 g）溶于 1,2-二氯乙烷（30 mL），依次加入 *N*-甲基咪唑（3.48 g）和对甲苯磺酰氯（5.26 g），70 °C 加热反应 3 小时。加入水（80 mL）使反应停止，二氯甲烷萃取三次，合并有机相，水和饱和氯化钠溶液依次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 6.3 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 348.1.

步骤 7: 2-甲氧基-5,5-二甲基-5H-环戊二烯[b]吡啶的制备

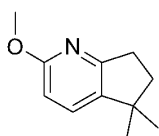


将 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-6-基 4-甲基苯磺酸酯（6.3 g）溶于二甲基亚砜（50 mL），加入叔丁醇钾（4.07 g），50 °C 加热反应 2 小时。反应结束后，浓缩

体系，加入饱和氯化铵溶液淬灭，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，水和饱和氯化钠溶液依次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.85 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 176.1.

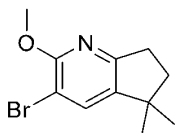
步骤 8: 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶的制备



将 2-甲氧基-5,5-二甲基-5H-环戊二烯[b]吡啶 (0.4 g) 溶于甲醇 (10 mL)，加入钯炭 (10%，100 mg)，体系置换空气并于氢气氛围中，50 °C 加热反应 2 小时。反应结束后，过滤，收集滤液，浓缩得粗品 400 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 178.1.

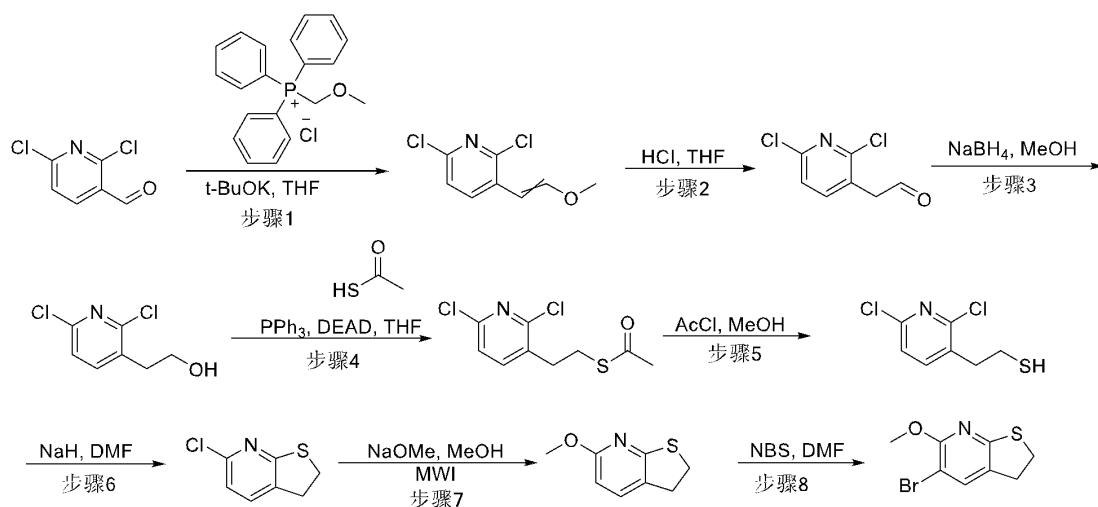
步骤 9: 3-溴-2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶的制备



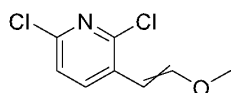
将 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶 (0.4 g) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (8 mL)，加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (407 mg)，50 °C 加热反应 1 小时。反应结束后，加入适量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，水和饱和氯化钠溶液依次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 520 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 256.1, 258.1.

中间体制备例 13: 5-溴-6-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶的制备(可用于实施例 8)



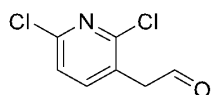
步骤 1: 2,6-二氯-3-(2-甲氧基乙烯基)吡啶的制备



在冰水浴条件下，氮气氛围中，将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷（20.0 g）溶于四氢呋喃（160 mL），加入叔丁醇钾（6.53 g 溶于 58.3 mL 四氢呋喃）溶液。反应 30 分钟。逐滴加入 2,6-二氯烟醛（6.0 g 溶于 50 mL 四氢呋喃）溶液，反应 20 分钟。移至室温继续反应 1 小时。加水淬灭反应，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 6.1 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 204.1.

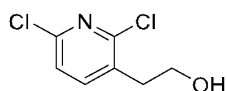
步骤 2: 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙醛的制备



将 2,6-二氯-3-(2-甲氧基乙烯基)吡啶（6.1 g）溶于四氢呋喃（41 mL），加入氯化氢水溶液（4.0 M, 24 mL）。将混合物加热回流 3 小时。将反应冷却至室温，浓缩除去溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中，饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液依次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得粗品 6.1 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 190.1.

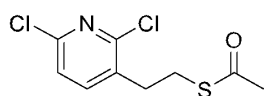
步骤 3: 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙醇的制备



冰水浴中，将 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙醛粗产物(6.1 g)溶于甲醇 (51 mL)，加入硼氢化钠 (1.0 g)，反应 30 分钟。加入饱和氯化铵溶液淬灭，浓缩除去甲醇，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.3 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 192.1.

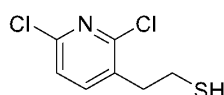
步骤 4: S-(2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙基)乙硫酸酯的制备



冰水浴中，将 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙醇 (2.3 g) 和三苯基膦 (6.3 g) 溶于无水四氢呋喃 (60 mL)，加入偶氮二甲酸二乙酯 (3.8 mL)。10 分钟后，加入硫代乙酸 (1.72 mL)。移至室温反应 2 小时。加入正己烷稀释反应液，过滤除去沉淀，收集滤液，浓缩，粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.5 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 250.1.

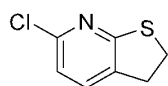
步骤 5: 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙烷-1-硫醇的制备



将 S-(2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙基)乙硫酸酯 (1.5 g) 溶于甲醇 (40 mL)，加入乙酰氯 (2.36 g)。室温反应 24 小时。LCMS 监测反应结束后，浓缩除去溶剂，得粗品 1.6 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 208.1.

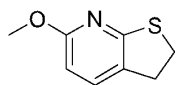
步骤 6: 6-氯-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶的制备



氮气氛围中，冰水浴条件下，将 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙烷-1-硫醇粗品(1.6 g)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL)，加入氢化钠 (720 mg)，反应 1.5 小时。加入水 (80 mL) 使反应停止，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，水、饱和氯化钠溶液依次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.0 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 172.1.

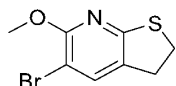
步骤 7: 6-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶的制备



将 6-氯-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶 (1.0 g) 和甲醇钠 (1.08 g) 溶于甲醇 (15 mL), 115 °C 加热由微波引发反应 8 小时。反应结束后, 浓缩体系, 粗品经柱层析纯化得标题化合物 730 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 168.1.

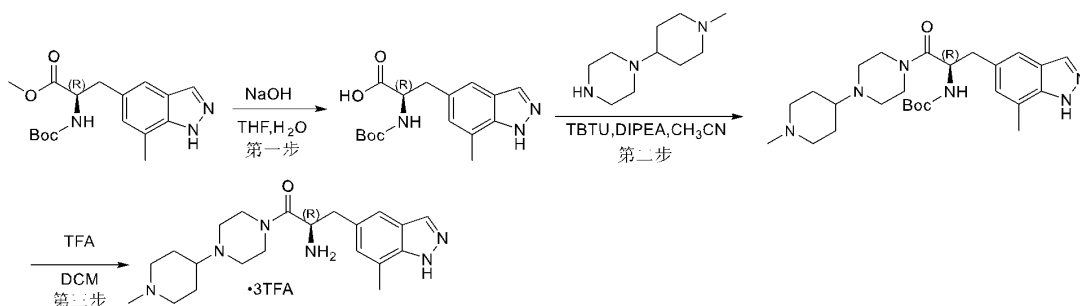
步骤 8: 5-溴-6-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶的制备



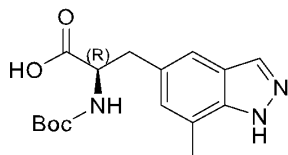
将 6-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶 (0.7 g) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (0.8 g), 反应 1 小时。反应结束后, 体系加入水中, 乙酸乙酯萃取三次, 水、饱和氯化钠溶液依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 910 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 246.1, 248.1.

制备例 14: (R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮三氟乙酸盐的制备(可用于实施例 10)



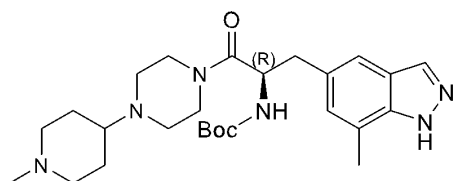
第一步: (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)丙酸的制备



将(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸甲酯(100 mg)溶于四氢呋喃(3 mL)和水(1 mL)，加入氢氧化钠(120 mg)，室温反应过夜。反应结束后，适量的盐酸(0.5 N)调节体系 pH 为 5-6，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品 90.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 320.1.

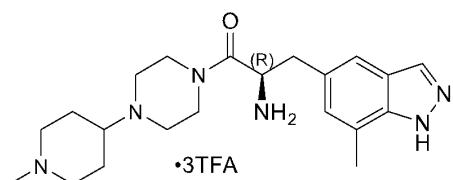
第二步：叔丁基(R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸酯的制备



将(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸(50 mg)，1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(57.18 mg)，2-(1H-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(60.02 mg)和 *N,N*-二异丙基乙胺(40.32 mg)溶于乙腈(10 mL)，室温反应 4 h。反应结束后，浓缩得粗品，经柱层析纯化得标题化合物 30 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 485.2.

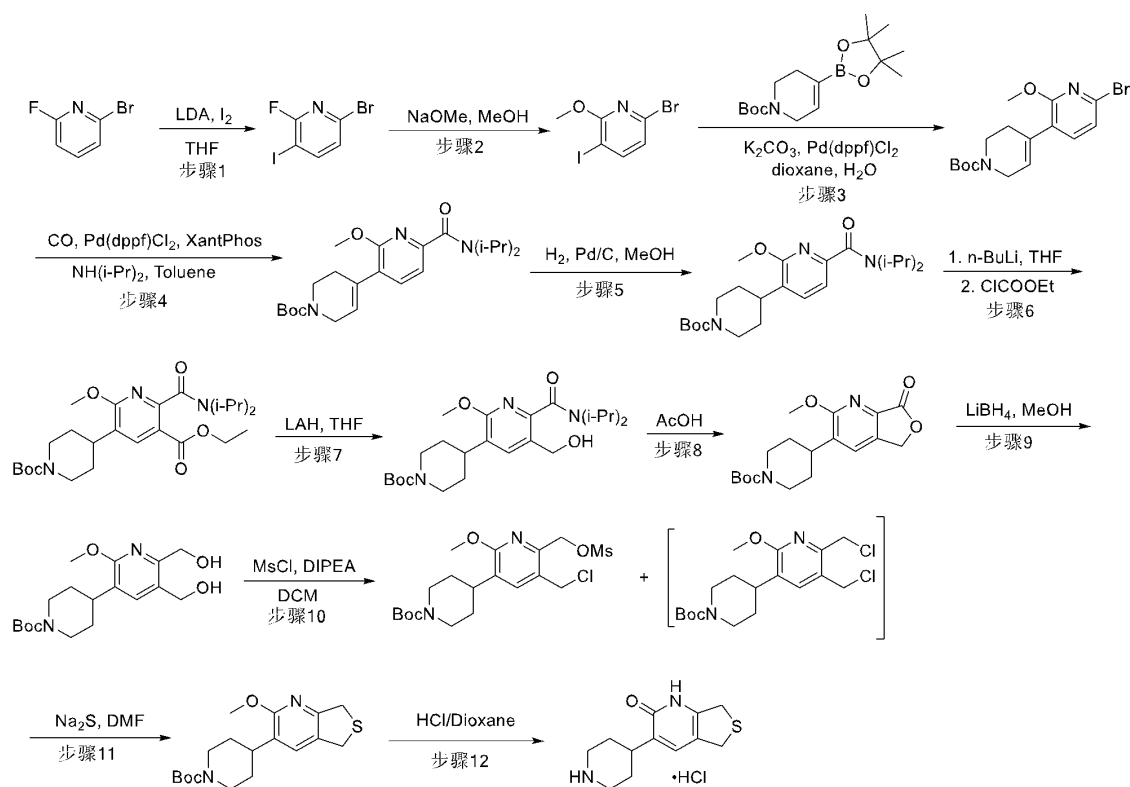
第三步：(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮三氟乙酸盐的制备



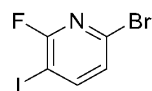
将叔丁基(R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸酯(30 mg)溶于二氯甲烷(1 mL)和三氟乙酸(0.5 mL)，室温反应 1 h。反应结束后，浓缩得粗品，无需纯化即可用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 385.2.

制备例 15：3-(哌啶-4-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-b]吡啶-2(1H)-酮 盐酸盐的制备（可用于实施例 11）



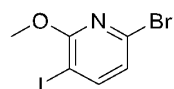
步骤 1: 6-溴-2-氟-3-碘吡啶的制备



将 6-溴-2-氟吡啶(10.0 g)溶于四氢呋喃(70 mL), 置换氮气后降温至 -78°C , 在此温度下滴加二异丙基氨基锂(34.3 mL, 68.6 mmol), 加完, -78°C 反应 1 小时。向体系加入碘(14.5 g)的四氢呋喃(50 mL)溶液, 加完, -78°C 反应 1.5 小时。在 -60°C 条件下向体系加入 10 mL 水淬灭反应, 移至室温, 将体系加入到 100 mL 水中, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 8.2 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 301.8.

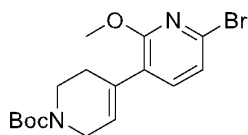
步骤 2: 6-溴-3-碘-2-甲氧基吡啶的制备



将 6-溴-2-氟-3-碘吡啶(8.2 g)溶于甲醇(100 mL)中, 加入甲醇钠(4.4 g), 升温至 45°C 反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 将反应体系移至室温, 加入 500 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 8.4 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 313.9.

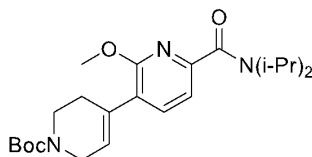
步骤 3: 6-溴-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，将 6-溴-3-碘-2-甲氧基吡啶(8.3 g)，*N*-叔丁氧羰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(7.8 g)和碳酸钾(7.3 g)溶于 1,4-二氧六环(100 mL)和水(10 mL)，加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(1.9 g)，70 °C 反应过夜。TLC 显示反应完全，向反应体系加入 100 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 7.3 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 369.1.

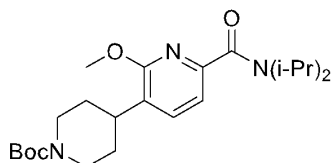
步骤 4: 6-(二异丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯的制备



将 6-溴-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(1.45 g)置于 100 mL 高压反应釜中，加入甲苯(15 mL)、二异丙胺(1.2 g)、三乙胺(2.0 g)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(445.0 mg)和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(322.0 mg)，加完将高压反应釜密闭，置换氮气后通入一氧化碳气体，保持压力在 13 个大气压，升温至 90 °C 反应 10 小时。TLC 显示反应完全，向反应体系加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.5 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 418.3.

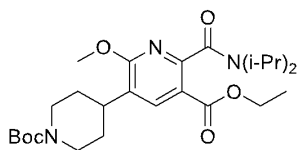
步骤 5: 4-(6-(二异丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 6-(二异丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(6.0 g)溶于甲醇(100 mL)，加入钯炭(0.6 g)，氮气置换后持续通入氢气，室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全，体系直接过滤，浓缩，得粗品 6.0 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 420.3.

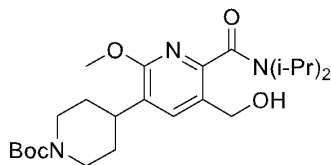
步骤 6: 5-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)-2-(二异丙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸乙酯的制备



将 4-(6-(二异丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.8 g)溶于无水四氢呋喃(60 mL)中, 置换氮气后降温至-78 °C, 滴加正丁基锂(2.5 M, 6.6 mL)的己烷溶液, 反应 0.5 小时。在-78 °C 条件下, 将上述体系缓慢滴加到氯甲酸乙酯(7.5 g)的四氢呋喃溶液(40 mL)中, 反应 0.5 小时。TLC 显示反应完全, 移至室温, 将反应体系加入到 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 3.2 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 492.3.

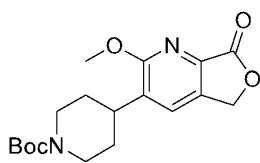
步骤 7: 4-(6-(二异丙基氨基甲酰基)-5-(羟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



冰水浴中, 将 5-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)-2-(二异丙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸乙酯(1.0 g)溶于无水四氢呋喃(5 mL), 缓慢滴加至四氢铝锂(77 mg)的无水四氢呋喃(5 mL)悬浮液中, 反应 20 分钟。TLC 显示反应完全, 在冰水浴条件下依次向体系加入 77 μ L 水、77 μ L 15% NaOH 水溶液和 231 μ L 水, 移至室温搅拌 10 分钟, 加入适量无水硫酸钠, 室温搅拌 10 分钟。过滤, 浓缩得粗品 0.9 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 450.3.

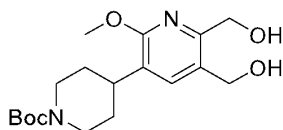
步骤 8: 4-(2-甲氧基-7-氧代-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(6-(二异丙基氨基甲酰基)-5-(羟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯粗品(0.9 g)溶于乙酸(9 mL)中, 升温至 90 °C 反应 2 小时。TLC 显示反应完全, 将体系浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 502.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 349.2.

步骤 9: 4-(5,6-双(羟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(2-甲氧基-7-氧代-5,7-二氢呋喃并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300.0 mg)溶于甲醇(3 mL)中,加入硼氢化锂(56.0 mg),升温至 50 °C 反应 2 小时。TLC 显示反应完全,在冰水浴条件下,用 1 M 稀盐酸调节反应液 pH 至中性,将体系浓缩,所得粗品用柱层析纯化得标题化合物 210.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 353.2.

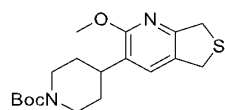
步骤 10: 4-(5-(氯甲基)-2-甲氧基-6-((甲基磺酰基)氧基甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯混合物的制备



将甲基磺酰氯(195.0 mg)溶于二氯甲烷(2 mL)中,在冰水浴条件下加入 4-(5,6-双(羟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150.0 mg)和 *N,N*-二异丙基乙胺(219.0 mg)的二氯甲烷(2 mL)混合溶液,搅拌 20 分钟,移至室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全,将体系浓缩,所得粗品经柱层析纯化得混合物 180.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 449.1 和 389.1.

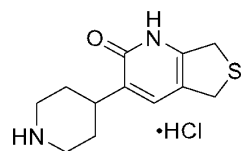
步骤 11: 4-(2-甲氧基-5,7-二氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中,将 4-(5-(氯甲基)-2-甲氧基-6-((甲基磺酰基)氧基甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯混合物(200.0 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中,缓慢滴加硫化钠(37.0 mg)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)悬浮液,室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全,向反应体系加入 30 mL 水,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,纯水反洗两次,饱和氯化钠溶液反洗一次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 67.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 351.2.

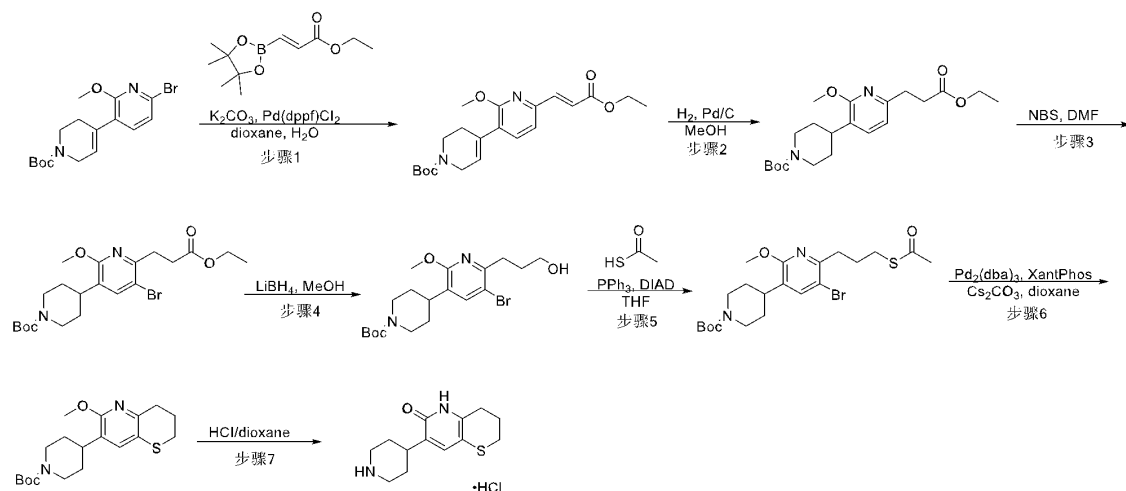
步骤 12: 3-(哌啶-4-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-2(1H)-酮盐酸盐的制备



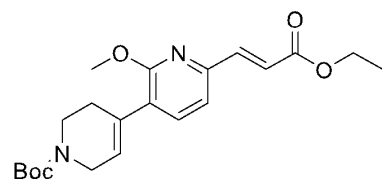
将 4-(2-甲氧基-5,7-二氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(67.0 mg)溶于盐酸的 1,4-二氧六环溶液(4 M, 5 mL),升温至 90 °C 反应 3 小时。TLC 显示反应完全,体系浓缩得粗品 51.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 237.1.

制备例 16: 7-(哌啶-4-基)-3,4-二氢-2H-噻喃并[3,2-b]吡啶-6(5H)-酮盐酸盐的制备 (可用于实施例 12)



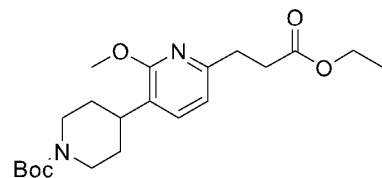
步骤 1: (E)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中, 将 6-溴-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯 (2.0 g)、(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)丙烯酸乙酯 (1.23 g)、碳酸钾 (1.11 g) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (382 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (1.5 mL), 90 °C 反应 3 小时。反应结束后, 体系加入适量水中, 乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 合并有机相, 水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱色谱纯化得标题化合物 2.0 g。

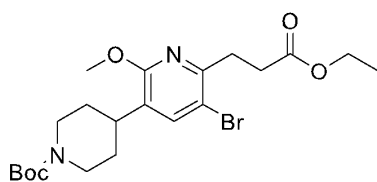
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 389.1.

步骤 2: 4-(6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 (E)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯 (2.0 g) 溶于甲醇 (30 mL), 加入 10% 钯炭 (0.15 g), 氢气氛围中 55 °C 加热 1 小时。反应结束后, 抽滤除去钯炭, 甲醇 (100 mL) 洗涤固体, 合并滤液, 减压浓缩得粗品 2.0 g。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 393.1.

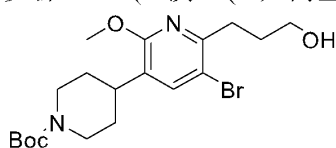
步骤 3: 4-(5-溴-6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (850 mg) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (8 mL), 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (386 mg), 室温反应 2 小时。反应结束后, 体系加入适量水中, 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相, 水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品 1.1 g, 直接用于下步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 471.1.

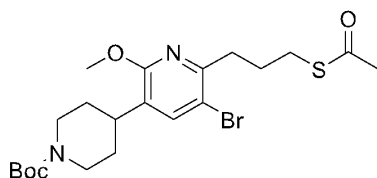
步骤 4: 4-(5-溴-6-(3-羟丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(5-溴-6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.1 g) 粗品溶于甲醇 (20 mL), 分批加入硼氢化锂 (1.08 g), 室温反应 3 小时。LCMS 监测反应结束后, 浓缩除去溶剂, 加入适量饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 水和饱和氯化钠溶液反洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱色谱纯化得标题化合物 770 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 429.1.

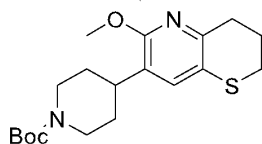
步骤 5: 4-(6-(3-(乙酰硫基)丙基)-5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中, 冰水浴条件下, 将 4-(5-溴-6-(3-羟丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (300 mg) 和三苯基膦 (368 mg) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入偶氮二甲酸二乙酯 (284 mg)。10 分钟后, 加入硫代乙酸 (106 mg), 移至室温反应 1.5 小时。加入适量己烷稀释反应物, 滤出白色沉淀, 收集滤液, 浓缩, 经柱色谱纯化得标题化合物 330 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 487.1.

步骤 6: 4-(6-(3-(乙酰硫基)丙基)-5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

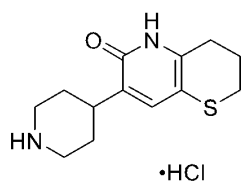


氮气氛围中, 将 4-(6-(3-(乙酰硫基)丙基)-5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (330 mg)、碳酸铯 (443 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲氧杂蒽 (23 mg) 和三(二亚苄基丙酮)二

钯 (27 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL), 100 °C 加热 12 小时。反应结束后, 体系加入适量水中, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 合并有机相, 水和饱和氯化钠溶液反洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱色谱纯化得标题化合物 210 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 365.1.

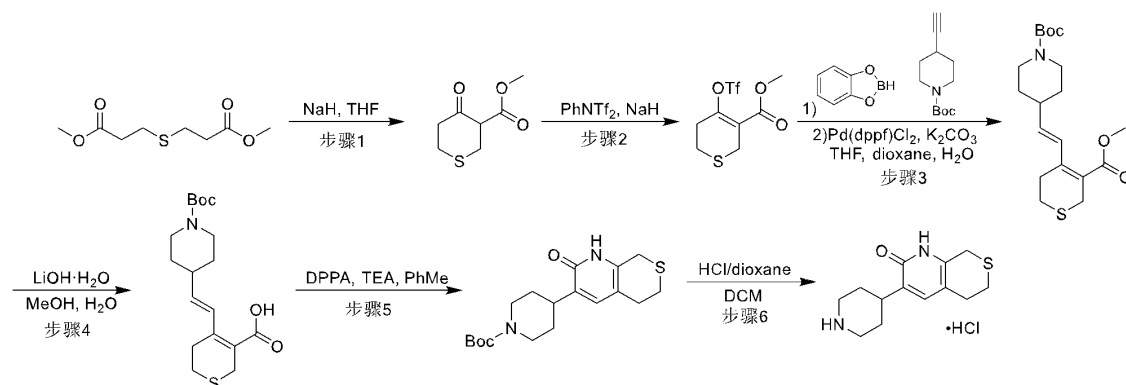
步骤 7: 7-(哌啶-4-基)-3,4-二氢-2H-噻喃并[3,2-b]吡啶-6(5H)-酮盐酸盐的制备



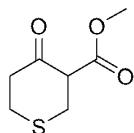
将 4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[3,2-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (210 mg) 溶于氯化氢/1,4-二氧六环溶液 (4.0 M, 5 mL), 90 °C 反应 5 小时。将反应冷却至室温, 真空除去溶剂, 得粗品 230 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 251.1.

制备例 17: 3-(哌啶-4-基)-5,8-二氢-1H-噻喃并[3,4-b]吡啶-2(6H)-酮盐酸盐的制备 (可用于实施例 13)



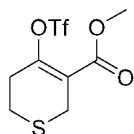
步骤 1: 4-氧代四氢-2H-噻喃-3-甲酸甲酯的制备



氮气氛中, 冰水浴条件下, 向氢化钠(1.45 g)的无水四氢呋喃(15 mL)悬浮液中, 缓慢滴加 3,3'-硫代二丙酸二甲酯(5.0 g)的无水四氢呋喃(30 mL)溶液, 移至室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完全, 加入适量饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 3.65 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 175.0.

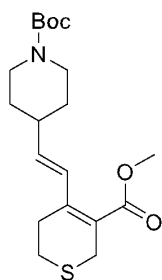
步骤 2: 4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-5,6-二氢-2H-噻喃-3-甲酸甲酯的制备



氮气氛中, 冰水浴条件下, 向氢化钠(1.09 g)的无水四氢呋喃(10 mL) 悬浮液中, 缓慢滴加 4-氧代四氢-2H-噻喃-3-甲酸甲酯(3.65 g)的无水四氢呋喃(30mL)溶液, 移至室温反应 1 小时。加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(8.23 g)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液, 室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完全, 加入适量饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 5.2 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 306.9.

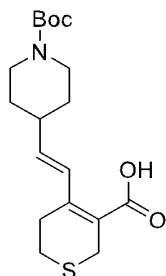
步骤 3: (E)-4-(2-(5-(甲氧基羰基)-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛中, 将 4-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0 g)溶于无水四氢呋喃(4 mL), 缓慢加入儿茶酚硼烷(0.69 g)的无水四氢呋喃(4 mL)溶液, 70 °C 反应 4 小时, 冷却至室温。将 4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-5,6-二氢-2H-噻喃-3-甲酸甲酯(1.5 g)、1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)(183 mg)和碳酸钾(2.03 g)溶于二氧六环(10 mL)和水(1 mL), 缓慢滴加至上述反应液, 升温至 70 °C 继续反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液过滤, 收集滤液, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.3 g。

MS (ESI) m/z (M+H-100)⁺ = 267.9.

步骤 4: (E)-4-(2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙烯基)-5,6-二氢-2H-噻喃-3-甲酸的制备

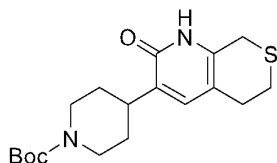


将(E)-4-(2-(5-(甲氧基羰基)-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230 mg)溶于甲醇(2 mL)和水(0.5 mL), 加入一水合氢氧化锂(131.4 mg), 反应过夜。LCMS 显示反应完

全。反应液用 2 M 的盐酸中和，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 200 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H-100$)⁺ = 253.9.

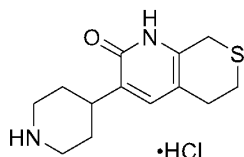
步骤 5: 4-(2-氧代-2,5,6,8-四氢-1H-噻喃并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，将(E)-4-(2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙烯基)-5,6-二氢-2H-噻喃-3-甲酸(200 mg)和叠氮磷酸二苯酯(155.7 mg)溶于无水甲苯(3 mL)，加入三乙胺(85.9 mg)，室温反应 2 小时。升温至 80 °C，继续反应 1 个小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 100 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H-100$)⁺ = 250.9.

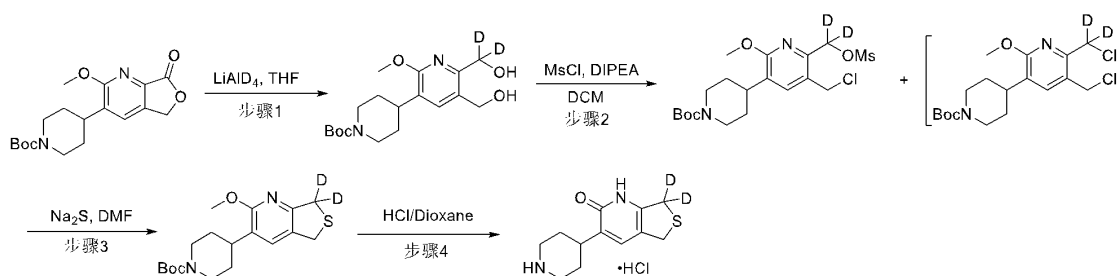
步骤 6: 3-(哌啶-4-基)-5,8-二氢-1H-噻喃并[3,4-b]吡啶-2(6H)-酮盐酸盐的制备



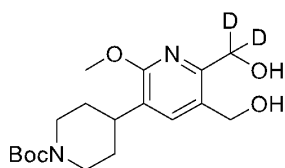
将 4-(2-氧代-2,5,6,8-四氢-1H-噻喃并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100 mg)溶于二氯甲烷(2 mL)，加入盐酸/1,4-二氧六环溶液(4 M, 1 mL)，室温反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩，得粗品 80 mg，直接用于下步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 250.9.

制备例 18: 3-(哌啶-4-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-b]吡啶-2(1H)-酮-7,7-d₂ 盐酸盐的制备（可用于实施例 14）



步骤 1: 4-(5-(羟甲基)-6-(羟甲基-d₂)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



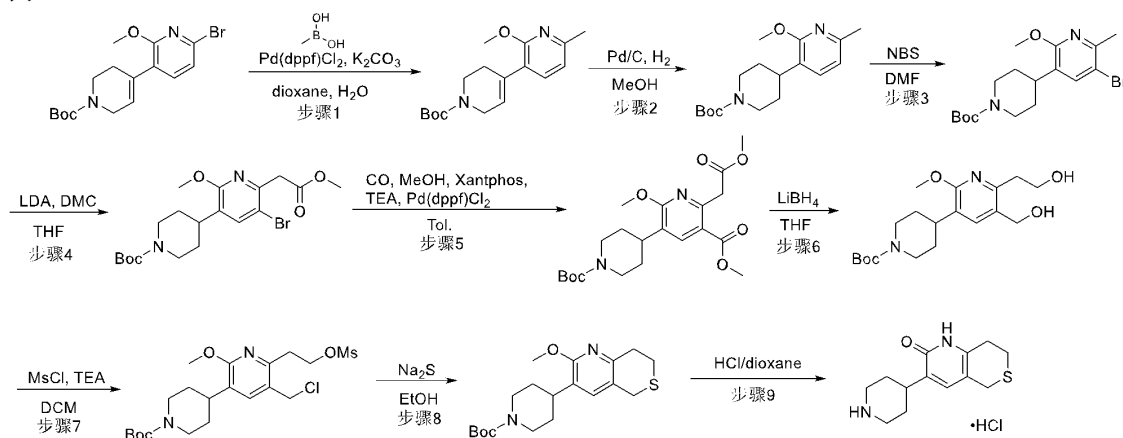
冰水浴条件下，将 4-(2-甲氧基-7-氧代-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200.0 mg)溶于无水四氢呋喃(1 mL)中，缓慢滴加至氕代四氢铝锂(24.0 mg)的无水四氢呋喃(1 mL)悬浮液中，反应 20 分钟。TLC 显示反应完全，依次向体系加入 24 μ L 水、24 μ L 15% NaOH 水溶液和 72 μ L 水，移至室温搅拌 10 分钟，加入适量无水硫酸钠，室温搅拌 10 分钟。过滤，收集滤液，浓缩得粗品 166.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 355.2.

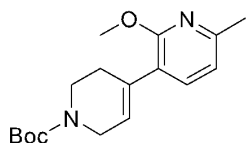
采用相应的普通市售商品化试剂，后续使用上述中间体制备例 15 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 239.1.

制备例 19: 3-(哌啶-4-基)-1,5,7,8-四氢-2H-噻喃并[4,3-b]吡啶-2-酮盐酸盐的制备（可用于实施例 15）



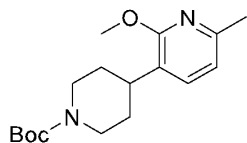
步骤 1: 2-甲氧基-6-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛中，将 6-溴-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(3 g)溶于 1,4-二氧六环(30 mL)和水(3 mL)，加入甲基硼酸(1.5 g)、碳酸钾(2.3 g)和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钨(0.53 g)，80 °C 反应 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应移至室温，加入少量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.4 g。

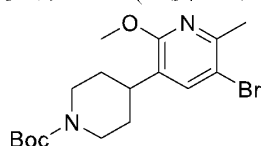
MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 305.1.

步骤 2: 4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 2-甲氧基-6-甲基-3', 6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'*H*)-甲酸叔丁酯(2.4 g)溶于甲醇(30 mL), 加入钯炭(100 mg), 在反应体系中充入氢气, 室温反应 2 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液过滤, 收集滤液, 旋转蒸发除去多余溶剂, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.3 g。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 307.1.

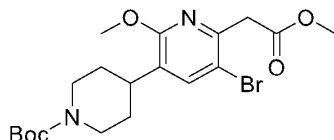
步骤 3: 4-(5-溴-2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.3 g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(25 mL), 加入 N-溴代丁二酰亚胺(1.6 g), 室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。加入少量水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.6 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 385.0.

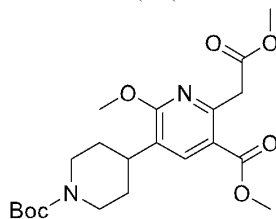
步骤 4: 4-(5-溴-2-甲氧基-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中, -78 °C 条件下, 将 4-(5-溴-2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.6 g)溶于四氢呋喃(30 mL), 缓慢滴加二异丙基胺基锂(1 M, 10.2 mL), 搅拌二十分钟。将碳酸二甲酯(1.3 g)溶于四氢呋喃(10 mL), 缓慢滴加至上述反应液中, 搅拌二十分钟。TLC 显示反应完全。反应液移至室温, 加入适量饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 90 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 443.1.

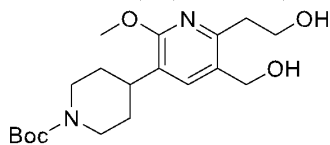
步骤 5: 5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)烟酸甲酯的制备



将 4-(5-溴-2-甲氧基-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1 g)溶于甲苯(10 mL)和甲醇(1 mL), 加入三乙胺(0.7 g)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.14 g)和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钨(0.16 g), 在反应体系中充满一氧化碳, 100 °C 反应 10 小时。LCMS 显示反应完全。反应液移至室温, 加入少量水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 750 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 423.1.

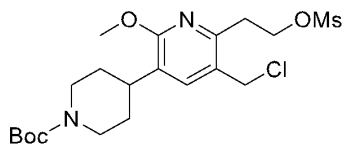
步骤 6: 4-(6-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



冰水浴条件下, 将 5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)烟酸甲酯(750 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 加入硼氢化锂(112 mg), 移至室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液中加入适量饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 560 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 367.1.

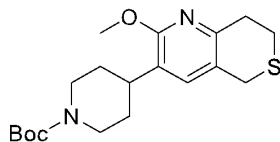
步骤 7: 4-(5-(氯甲基)-2-甲氧基-6-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



冰水浴条件下, 将 4-(6-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(560 mg)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入三乙胺(455 mg)和甲烷磺酰氯(431 mg), 移至室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液旋转蒸发除去多余溶剂, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 620 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 463.0.

步骤 8: 4-(2-甲氧基-7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

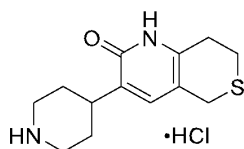


室温下, 将 4-(5-(氯甲基)-2-甲氧基-6-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180 mg)溶于乙醇(20 mL), 加入硫化钠(70 mg), 80 °C 反应 0.5 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液旋转蒸发除去多余溶剂, 加入水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和

氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 110 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 365.1.

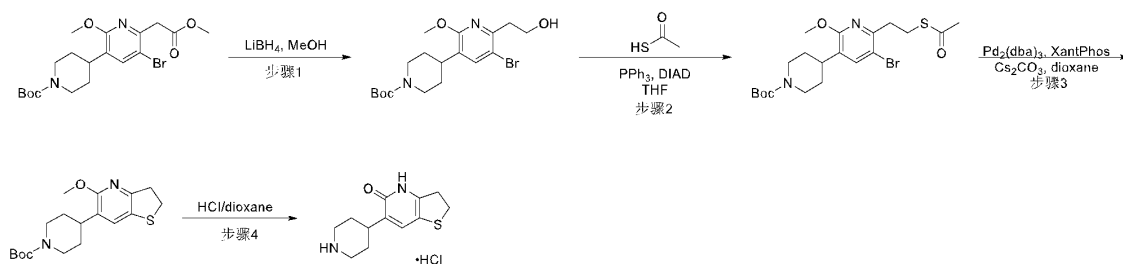
步骤 9: 3-(哌啶-4-基)-1,5,7,8-四氢-2H-噻喃并[4,3-b]吡啶-2-酮盐酸盐的制备



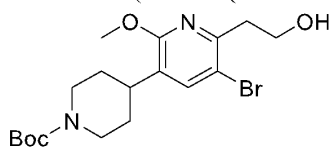
室温下，将 4-(2-甲氧基-7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100.0 mg, 0.3 mmol)溶于 4N 的盐酸二氧六环溶液(1 ml)中，将反应于 90 °C 下反应 1 小时，LCMS 检测显示完全反应。将反应液直接旋干，得淡黄色固体(110 mg, crude)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 251.0.

制备例 20: 6-(哌啶-4-基)-2,3-二氢噻吩并[3,2-b]吡啶-5(4H)-酮盐酸盐的制备 (可用于实施例 17)



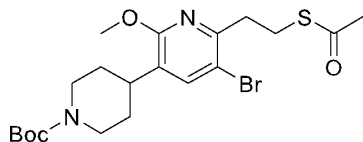
步骤 1: 4-(5-溴-6-(2-羟乙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(5-溴-2-甲氧基-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (120 mg) 溶于甲醇 (5 mL)，分批加入硼氢化锂 (36 mg)，室温反应 3 小时。LCMS 监测反应结束后，真空除去溶剂，加入适量饱和氯化铵溶液淬灭混合物，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，水和饱和氯化钠溶液反洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经柱色谱纯化得标题化合物 100 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 415.1.

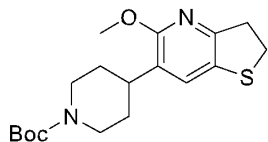
步骤 2: 4-(6-(2-(乙酰硫基)乙基)-5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，冰水浴条件下，将 4-(5-溴-6-(2-羟乙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (100 mg) 和三苯基膦 (131 mg) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL)，加入偶氮二甲酸二乙酯 (101 mg)，10 分钟后，加入硫代乙酸 (38 mg)，室温反应 1.5 小时。加入适量己烷稀释反应物，滤出白色沉淀，收集滤液，浓缩，经柱色谱纯化得标题化合物 80 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 473.1.

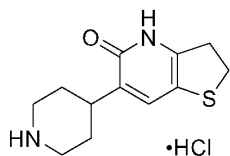
步骤 3: 4-(5-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[3,2-*b*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，将 4-(6-(2-(乙酰硫基)乙基)-5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (80 mg)、碳酸铯 (110 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (23 mg) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (27 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL)，100 °C 反应 12 小时。反应结束后，体系加入适量水中，乙酸乙酯 (10 mL) 萃取，合并有机相，水、饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经柱色谱纯化得标题化合物 50 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 351.1.

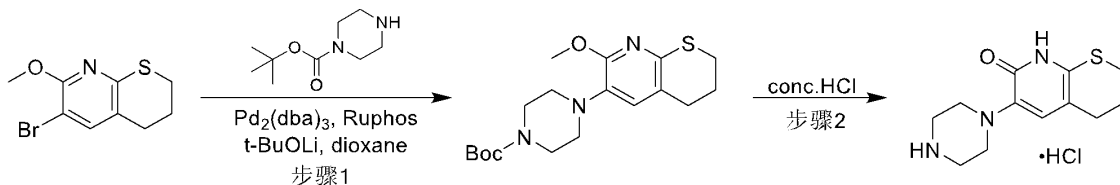
步骤 4: 6-(哌啶-4-基)-2,3-二氢噻吩并[3,2-*b*]吡啶-5(4H)-酮盐酸盐的制备



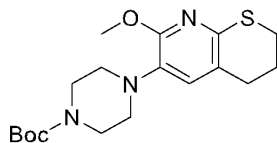
将 4-(5-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[3,2-*b*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50 mg) 溶于氯化氢/1,4-二氧六环溶液 (4.0 M, 5 mL)，90 °C 反应 5 小时。将反应冷却至室温，真空除去溶剂得粗品 55 mg，直接用于下步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 237.1.

制备例 21: 6-(哌嗪-1-基)-2,3,4,8-四氢-7H-噻喃并[2,3-*b*]吡啶-7-酮盐酸盐的制备 (可用于实施例 18)



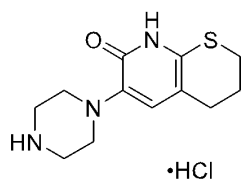
步骤 1: 4-(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-*b*]吡啶-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛中, 将 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢-2*H*-噻喃并[2,3-*b*]吡啶(50.0 mg)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(43.0 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(17.4 mg)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙基联苯(17.7 mg)和叔丁醇锂(30.4 mg)溶于二氧六环(1 mL), 100 °C 反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液过滤, 收集滤液, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 60.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 365.9.

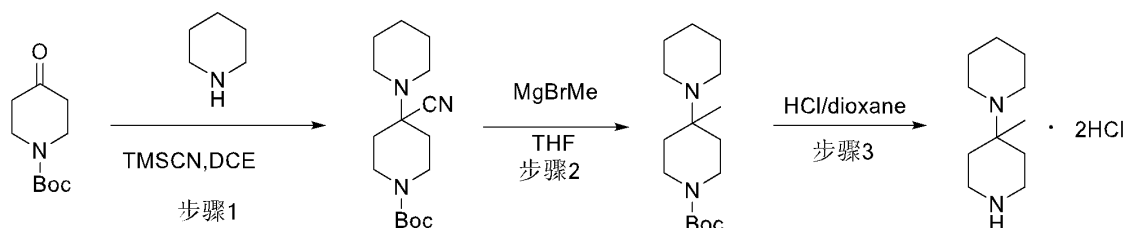
步骤 2: 6-(哌嗪-1-基)-2,3,4,8-四氢-7*H*-噻喃并[2,3-*b*]吡啶-7-酮盐酸盐的制备



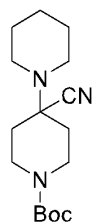
将 4-(7-甲氧基-3,4-二氢-2*H*-噻喃并[2,3-*b*]吡啶-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60 mg)溶于浓盐酸(2 mL), 95 °C 反应 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩得粗品 40 mg, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 251.9.

制备例 22: 4'-甲基-1,4'-联哌啶盐酸盐的制备 (可用于实施例 22)



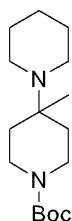
步骤 1: 4'-氰基-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯的制备



将 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(2 g)、哌啶(1.7 g)和三甲基氰硅烷(1.29 g)溶于 1,2-二氯乙烷(20 mL), 70 °C 反应过夜。反应结束后, 反应液加少量水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化得标题化合物 1.1 g。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 294.2。

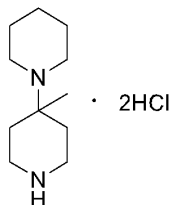
步骤 2: 4'-甲基-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，冰水浴条件下，将 4'-羧基-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(700 mg)溶于无水四氢呋喃(5 mL)，缓慢滴加甲基溴化镁溶液(3 N, 2.4 mL)，反应 1 小时，恢复至室温继续反应 1 小时。反应结束后，加少量水淬灭，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品经硅胶柱层析分离纯化后得标题化合物 480 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 283.2。

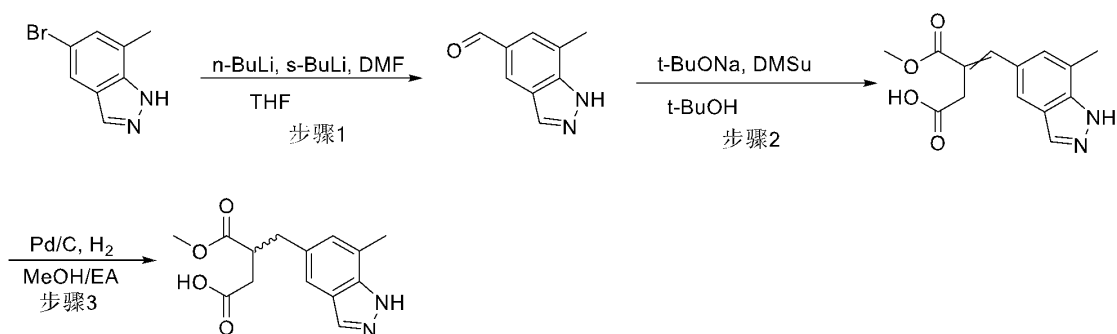
步骤 3: 4'-甲基-1,4'-联哌啶盐酸盐的制备



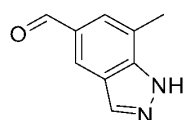
将 4'-甲基-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(100 mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环溶液(4 N, 4 mL)，室温反应 2 小时。反应结束后，浓缩得粗品 70 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 183.2。

制备例 23: 4-甲氧基-3-((7-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氧代丁酸的制备 (可用于实施例 27)



步骤 1: 7-甲基-1H-吡唑-5-甲醛的制备

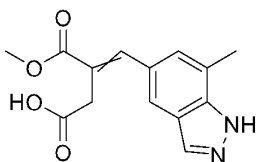


氮气氛围中，-78 °C 条件下，将 5-溴-7-甲基-1H-吡唑(500 mg)溶于四氢呋喃(5 mL)，加入正丁基锂(1.5 M, 2.4 mL)与仲丁基锂(1 M, 3.6 mL)，搅拌 1 个小时。滴加 N,N-二甲基甲酰胺

(533 mg), 继续反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液移至室温, 加入适量水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 350 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 161.1.

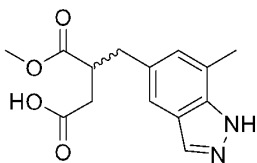
步骤 2: 3-(甲氧羰基)-4-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丁-3-烯酸的制备



将 7-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛(350 mg)溶于叔丁醇(5 mL), 加入叔丁醇钠(422.4 mg)和丁二酸二甲酯(481.8 mg), 50 °C 反应 5 小时。LCMS 检测反应完全。反应液移至室温, 加入适量水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品 800 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 275.1

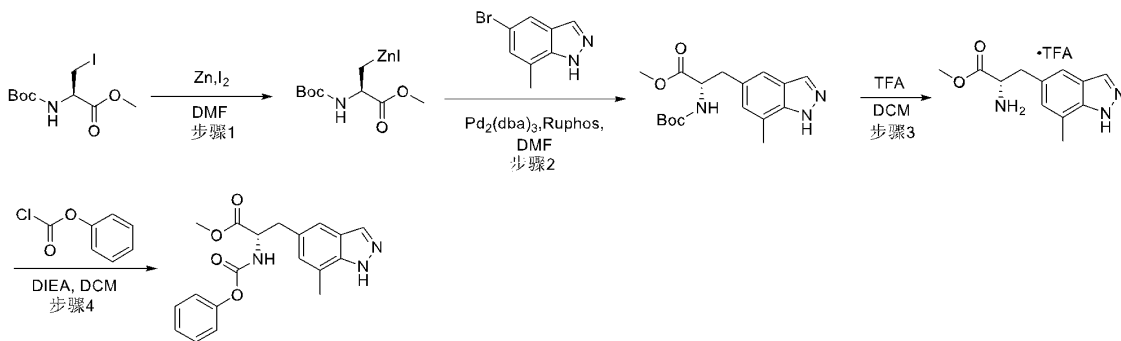
步骤 3: 4-甲氧基-3-((7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)-4-氧代丁酸的制备



将 3-(甲氧羰基)-4-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丁-3-烯酸(800 mg)溶于甲醇(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL), 加入钯炭(100 mg), 在反应体系中充入氢气, 室温反应过夜。LCMS 检测反应完全。将反应液过滤, 收集滤液, 旋转蒸发除去多余溶剂, 得粗品 800 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 277.1.

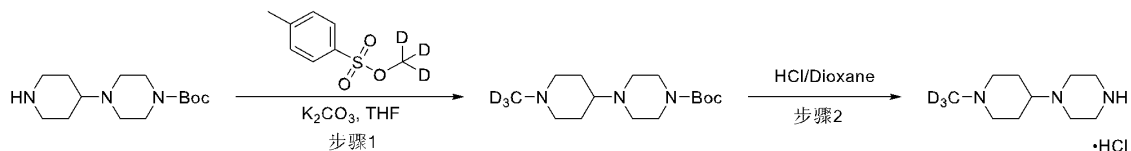
制备例 24: (S)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-((苯氧羰基)氨基)丙酸甲酯的制备 (可用于实施例 28)



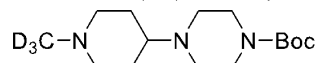
采用相应的普通市售商品化试剂, 后续使用上述中间体制备例 3 和 5 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 354.1.

制备例 25: 1-(1-(甲基- d_3)哌啶-4-基)哌嗪盐酸盐的制备 (可用于实施例 29)



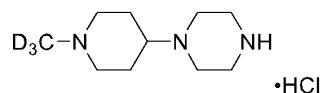
步骤 1: 4-(1-(1-(甲基- d_3)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



将 1-Boc-4-(哌啶-4-基)-哌嗪(355 mg)和碳酸钾(365.0 mg)溶于四氢呋喃(5 mL), 分批次缓慢滴加 d_3 -对甲苯磺酰甲酯(250.0 mg), 室温反应 10 小时。TLC 显示反应完全, 体系过滤, 母液浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 210.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 287.2.

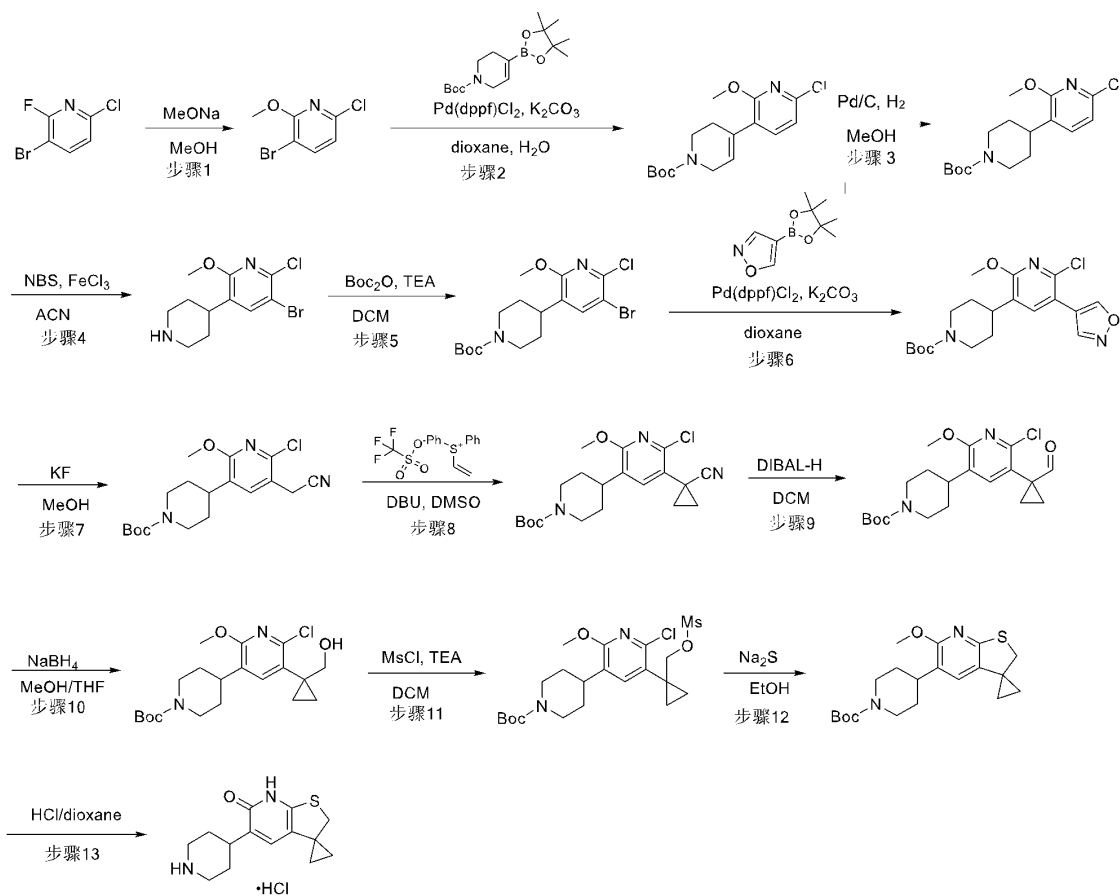
步骤 2: 1-(1-(1-(甲基- d_3)哌啶-4-基)哌嗪)盐酸盐的制备



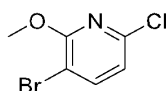
将 4-(1-(1-(甲基- d_3)哌啶-4-基)哌嗪)-1-甲酸叔丁酯(210.0 mg)溶于盐酸的 1,4-二氧六环溶液(4 M, 5 mL)中, 室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 体系浓缩得粗品 180.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 187.2.

制备例 26: 5'-(哌啶-4-基)-2'H-螺[环丙烷-1,3'-噻吩并[2,3-b]吡啶]-6'(7'H)-酮盐酸盐的制备 (可用于实施例 33)

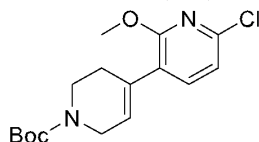


步骤 1: 3-溴-6-氯-2-甲氧基吡啶的制备



将 3-溴-6-氯-2-氟吡啶(10 g)溶于甲醇(100 mL), 加入甲醇钠(5.2 g), 50 °C 反应 2 小时。TLC 显示反应完全。将反应液旋转蒸发掉多余的溶剂, 加入适量水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 10.1 g。

步骤 2: 6-氯-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2H)-甲酸叔丁酯的制备

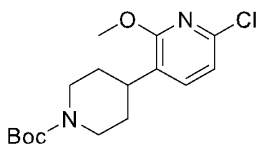


氮气氛围中, 将 3-溴-6-氯-2-甲氧基吡啶(10.1 g)溶于 1,4-二氧六环 (100 mL)和水(10 mL), 加入碳酸钾(12.4 g)、[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(3 g)和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(15.4 g), 80 °C 反应 3 小时。LCMS 显示反应完

全。反应液移至室温，加入适量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 11.0 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 325.1。

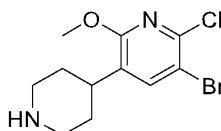
步骤 3: 4-(6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 6-氯-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(9 g)溶于甲醇(50 mL)，加入钯炭(150 mg)，在反应体系中充入氢气，室温反应过夜。LCMS 显示反应完全。将反应液过滤，收集滤液，旋转蒸发除去多余溶剂，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 9.0 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 327.1。

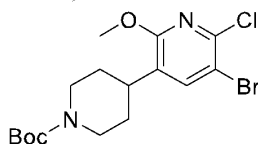
步骤 4: 3-溴-2-氯-6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶的制备



冰水浴条件下，将 4-(6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9 g)溶于乙腈(60 mL)，缓慢滴加三氯化铁(4.5 g 溶于 10 mL 乙腈)溶液，加入 N-溴代丁二酰亚胺(4.8 g)，移至室温反应 16 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液中加入适量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和硫代硫酸钠溶液和氯化钠溶液反洗三次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品 11 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 305.0。

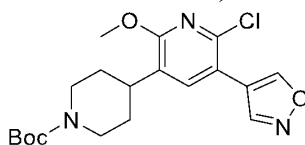
步骤 5: 4-(5-溴-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 3-溴-2-氯-6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶(11 g)溶于二氯甲烷(200 mL)，加入三乙胺(9.1 g)和二碳酸二叔丁酯(15.7 g)，室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。旋转蒸发除去反应液中的多余溶剂，过滤，乙酸乙酯多次洗涤固体残渣，收集滤液，饱和氯化钠溶液洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 4.8 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 405.0。

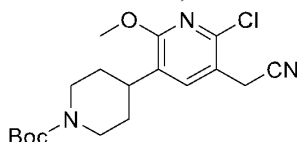
步骤 6: 4-(6-氯-5-(异噁唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛中，将 4-(5-溴-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.9 g)溶于 1,4-二氧六环(100 mL)和水(10 mL)，加入碳酸钾(2.7 g)、[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(650 mg)和 4-异噁唑硼酸频那醇酯(550 mg)，80 °C 反应 3 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液移至室温，加入少量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.2 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 394.1.

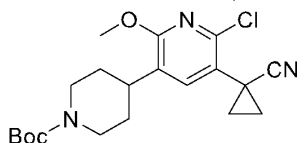
步骤 7: 4-(6-氯-5-(氰基甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(6-氯-5-(异噁唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2 g)溶于甲醇(20 mL)，加入氟化钾(0.67 g)，90 °C 反应 10 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液移至室温，旋转蒸发除去多余溶剂，加入少量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.0 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 366.1.

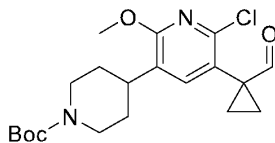
步骤 8: 4-(6-氯-5-(1-氰基环丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(6-氯-5-(氰基甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2 g)溶于二甲亚砜(20 mL)，加入二苯基(乙烯基)铈三氟甲磺酸盐(2.4 g)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.5 g)，室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液中加入少量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.8 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 392.2.

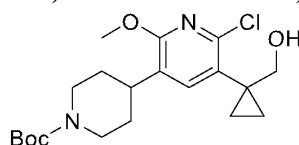
步骤 9: 4-(6-氯-5-(1-甲酰基环丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛中，-78 °C 条件下，将 4-(6-氯-5-(1-氰基环丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8 g)溶于二氯甲烷(20 mL)，缓慢加入二异丁基氢化铝(1M, 5 mL)，反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液移至室温，加入少量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.4 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 395.2.

步骤 10: 4-(6-氯-5-(1-(羟甲基)环丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



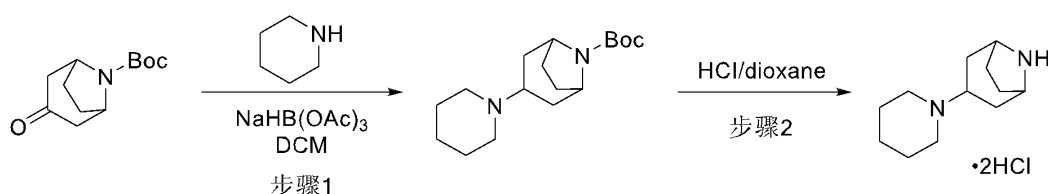
冰水浴条件下, 将 4-(6-氯-5-(1-甲酰基环丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4 g)溶于四氢呋喃(10 mL)和甲醇(10 mL), 加入硼氢化钠(356.4 mg), 室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液中加入少量水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.3 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 397.2.

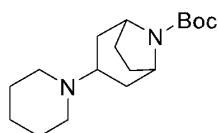
采用相应的普通市售商品化试剂, 使用上述中间体制备例 19 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 263.1.

制备例 27: 3-(哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐的制备 (可用于实施例 34)



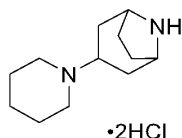
步骤 1: 3-(哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备



将 *N*-叔丁氧羰基-去甲托品酮 (600 mg) 和六氢吡啶 (226 mg) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (848 mg), 室温反应 3 小时。反应结束后, 体系加入适量水中, 乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 合并有机相, 水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱色谱纯化得标题化合物 430 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 295.1.

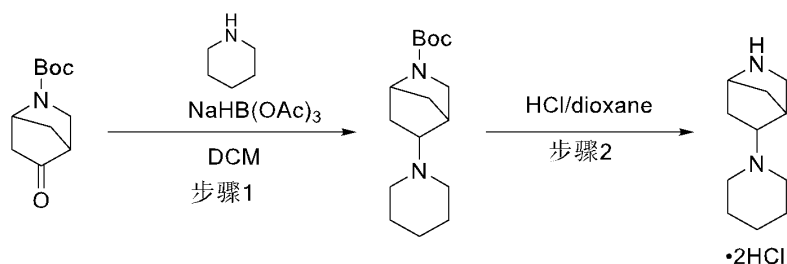
步骤 2: 3-(哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐的制备



将 3-(哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (200 mg) 溶于氯化氢/1-4 二氧六环溶液 (4.0 M, 5 mL), 室温反应 1 小时。监测反应完全后, 浓缩除去溶剂, 得粗品 130 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 195.1.

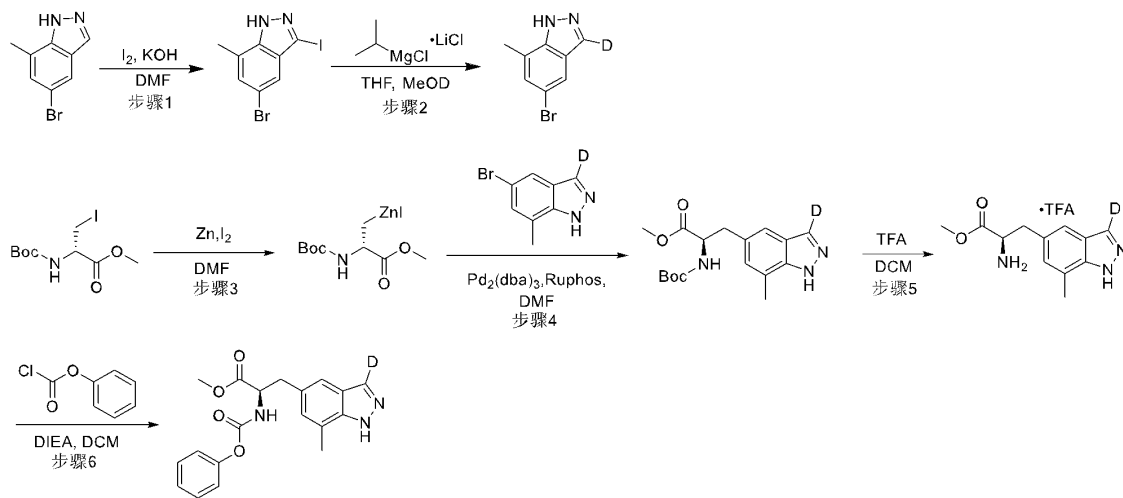
制备例 28: 5-(哌啶-1-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐的制备 (可用于实施例 36)



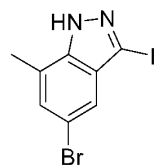
采用相应的普通市售商品化试剂, 使用上述中间体制备例 27 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 181.1.

制备例 29: (R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基-3-d)-2-((苯氧基羰基)氨基)丙酸甲酯的制备 (可用于实施例 37)



步骤 1: 5-溴-3-碘-7-甲基-1H-吡唑的制备

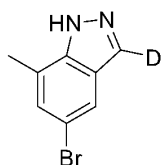


冰水浴条件下, 将 5-溴-7-甲基-1H-吡唑(250 mg)和氢氧化钾(146.2 mg)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入单质碘(451 mg), 反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全, 反应液用

适量饱和亚硫酸钠溶液淬灭，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 390 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 336.9.

步骤 2: 5-溴-7-甲基-1*H*-吡唑-3*d* 的制备



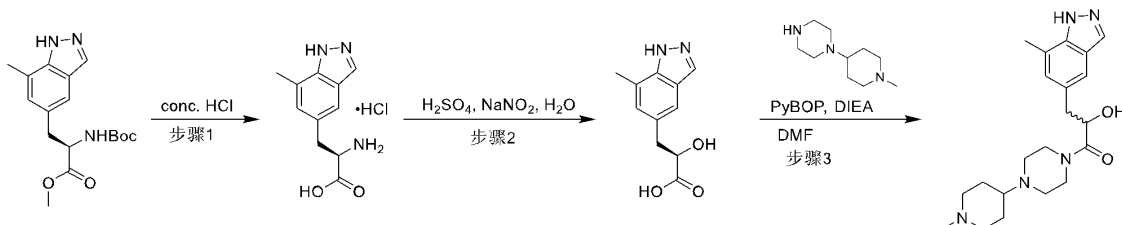
冰水浴条件下，氮气氛围中，将 5-溴-3-碘-7-甲基-1*H*-吡唑(0.39 g)溶于无水四氢呋喃(4 mL)，缓慢滴加异丙基氯化镁氯化锂络合物溶液(1.96 mL, 1.3 M in THF)，反应 0.5 小时。加入氘代甲醇(1 mL)，移至室温继续反应 0.5 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 0.2 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 211.9.

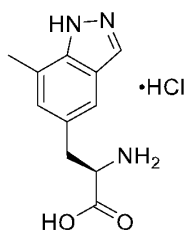
采用相应的普通市售商品化试剂，后续使用上述中间体制备例 3 和 5 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 354.9.

制备例 30: 2-羟基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮的制备 (可用于实施例 41)



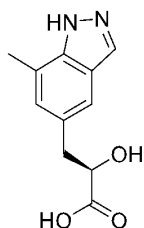
步骤 1: (*R*)-2-氨基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸盐盐酸盐的制备



将(*R*)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸甲酯(500.0 mg)溶于浓盐酸(3 mL)，90 °C 反应 2 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩得粗品 300 mg，直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 220.1.

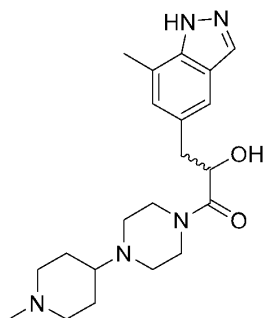
步骤 2: (*R*)-2-羟基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸的制备



冰水浴条件下, 将(*R*)-2-氨基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸盐(300 mg)溶于水(3 mL), 缓慢滴加浓硫酸(0.45 mL)。分批加入亚硝酸钠(567 mg), 40 °C 反应 16 小时。LCMS 显示反应完全。反应液用 2 N 稀盐酸调节 pH 约 4 左右, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得粗品 200 mg, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 220.9.

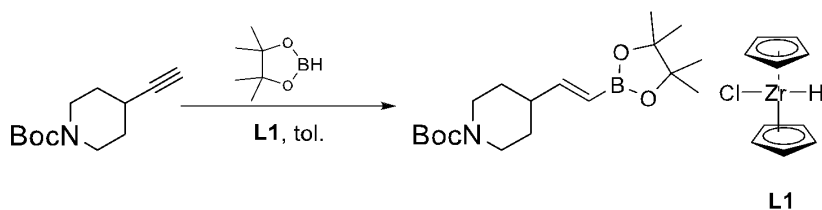
步骤 3: 2-羟基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮的制备



冰水浴条件下, 将(*R*)-2-羟基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸(200 mg)、1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(332.9 mg)和 *N,N*-二异丙基乙胺(234.8 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2.0 mL), 缓慢加入 1*H*-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐(519.9 mg), 反应 0.5 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品经制备液相纯化得标题化合物 100 mg。

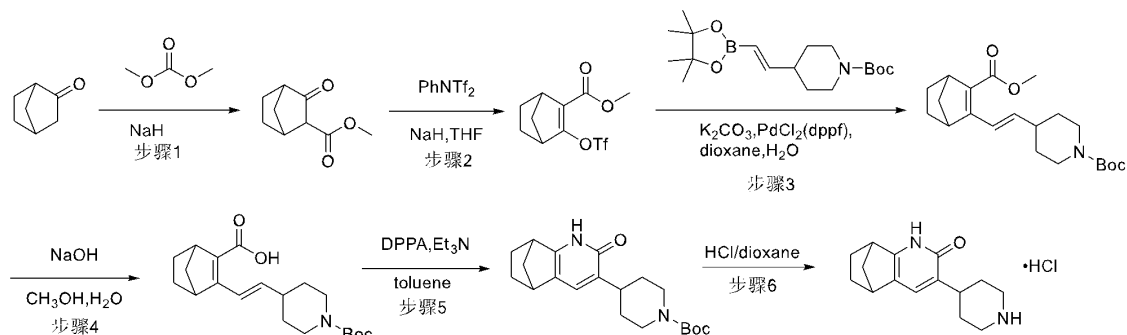
MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 385.9.

制备例 31: (*E*)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

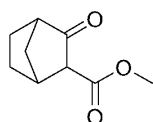


将 1-Boc-4-乙炔基哌啶(5.0 g)和双(环戊二烯基)氯化锆氢化物(307.32 mg)溶于甲苯(50 mL), 滴加 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(3.67 g), 60 °C 加热反应过夜。反应结束后, 将反应液浓缩, 粗品经柱层析纯化, 除去另一种构型, 得标题化合物 5.3 g。

制备例 32: 3-(哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-5,8-甲桥喹啉-2(1H)-酮盐酸盐的制备 (可用于实施例 45)



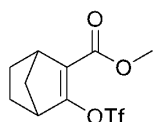
步骤 1: 3-氧代双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸甲酯的制备



氮气氛围中, 将氢化钠(726 mg)溶于碳酸二甲酯(9 mL), 再将双环[2.2.1]庚烷-2-酮(1 g)溶于碳酸二甲酯(6 mL), 缓慢滴加入氢化钠体系中, 90 °C 反应 2 小时。反应结束后, 将反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品, 经柱层析分离纯化后得标题化合物 1.10 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 169.1 .

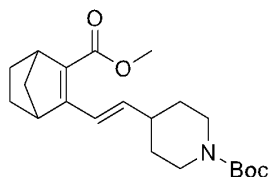
步骤 2: 3-((三氟甲基)磺酰基)氧基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸甲酯的制备



冰水浴条件下, 将氢化钠(385 mg)溶于无水四氢呋喃(10 mL), 再将 3-氧代双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸甲酯(1.08 g)溶于无水四氢呋喃(5 mL), 缓慢滴加入氢化钠体系中, 搅拌 30 分钟。再将 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(2.98 g)溶于无水四氢呋喃(10 mL), 缓慢滴加入上述体系, 室温反应过夜。反应结束后, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品, 经柱层析分离纯化后得标题化合物 1.70 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 301.1 .

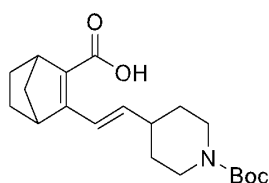
步骤 3: (E)-4-(2-(3-(甲氧羰基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，将 3-((三氟甲基)磺酰基)氧基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸甲酯(600 mg)、(E)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(742 mg)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(163 mg)和碳酸钾(690 mg)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)，80 °C 反应 2 小时。反应结束后，加水淬灭反应，抽滤，收集滤液，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品，经柱层析分离纯化后得标题化合物 660.00 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 362.2 .

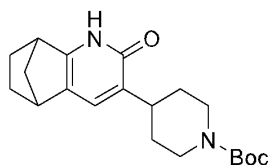
步骤 4: (E)-3-(2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙烯基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸的制备



将(E)-4-(2-(3-(甲氧羰基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200 mg)溶于甲醇(10 mL)和水(1 mL)，加入氢氧化钠(155 mg)，50 °C 反应过夜。反应结束后，反应体系用 1 N 的盐酸调节体系 pH 为 5-6，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品 180 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 348.2 .

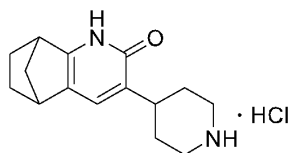
步骤 5: 4-(2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢-5,8-甲桥喹啉-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，将(E)-3-(2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙烯基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸(180 mg)溶于甲苯(2 mL)，加入叠氮磷酸二苯酯(154 mg)和三乙胺(78 mg)，室温反应 3 小时。反应完全，体系经制备薄层色谱法预纯化，甲苯(2 mL)溶解，90 °C 继续反应 3 小时。反应结束后，浓缩，粗品经制备薄层色谱法分离纯化得标题化合物 80.00 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 345.2 .

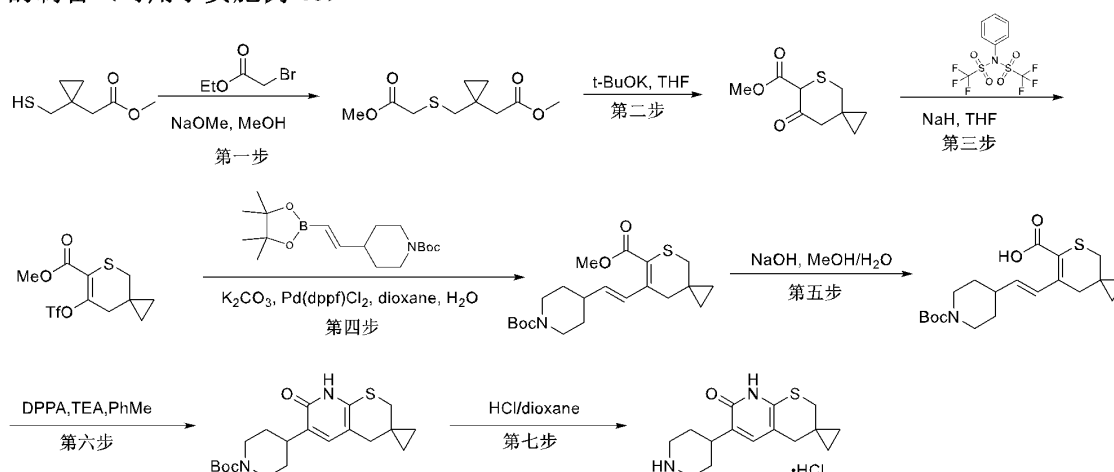
步骤 6: 3-(哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-5,8-甲桥喹啉-2(1H)-酮盐酸盐的制备



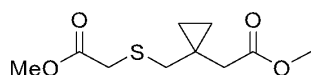
将 4-(2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢-5,8-甲桥喹啉-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80 mg)溶于氯化氢/1,4-二氧六环溶液(4 M, 1 mL)，室温反应 1 小时。反应结束后，浓缩得粗品 78 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 245.1

制备例 33: 6'-(哌啶-4-基)-4',8'-二氢-2'H,7'H-螺[环丙烷-1,3'-噻喃并[2,3-b]吡啶]-7'-酮盐酸盐的制备 (可用于实施例 46)



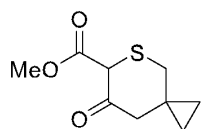
第一步: 2-(((1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)环丙基)甲基)硫基)乙酸甲酯的制备



冰水浴条件下, 将 2-(1-(硫基甲基)环丙基)乙酸甲酯 (600 mg) 溶于甲醇 (12 mL), 加入甲醇钠 (750 mg), 搅拌 10 分钟后, 加入溴乙酸乙酯 (750 mg), 反应 2 小时。LCMS 显示反应完全。加入盐酸溶液 (2N) 调节 pH 到 7~8, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品经柱层析纯化得标题化合物 650 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 233.1.

第二步: 7-氧代-5-硫杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸甲酯的制备



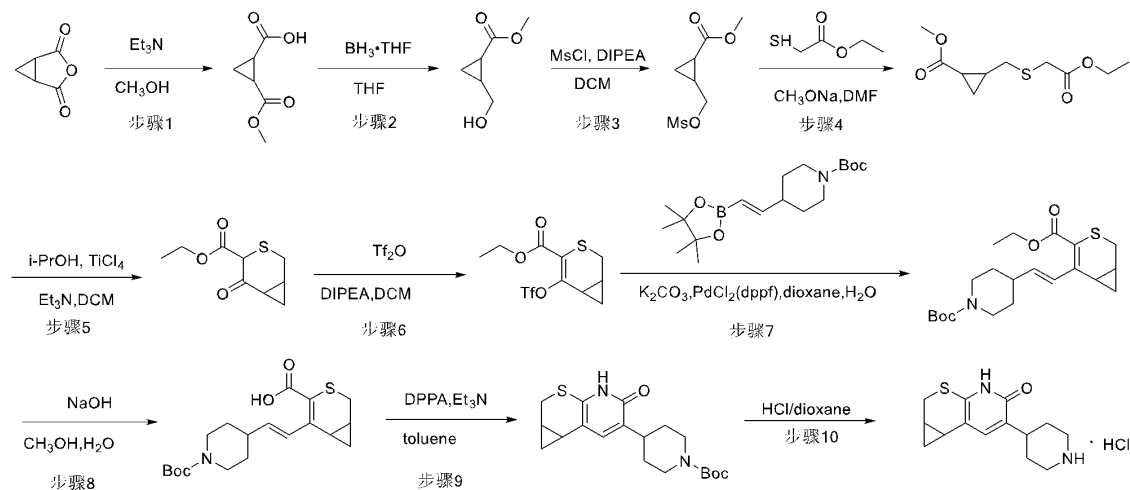
冰水浴条件下, 将 2-(((1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)环丙基)甲基)硫基)乙酸甲酯 (630 mg) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 分批加入叔丁醇钾 (608 mg), 反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。加入盐酸溶液 (2N) 调节 pH 到 5~6, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品经柱层析纯化得目标化合物 380 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 201.1.

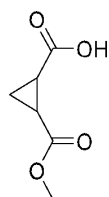
采用相应的普通市售商品化试剂, 后续使用上述中间体制备例 32 类似的制备方法, 制得得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 277.1.

制备例 34: 6-(哌啶-4-基)-1a,2,4,7b-四氢环丙并[4,5]噻喃并[2,3-b]吡啶-5(1H)-酮盐酸盐的制备
(可用于实施例 47)

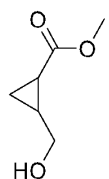


步骤 1: 2-(甲氧羰基)环丙烷-1-甲酸的制备



将三乙胺(901.8 mg)溶于甲醇(15 mL), 分批加入 3-氧杂双环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(1 g), 室温反应 1 小时。反应结束后, 加水淬灭, 除去多余的甲醇, 用 1 N 的盐酸调节体系 pH 为 3-4, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品 1.15 g。

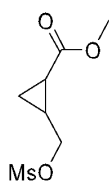
步骤 2: 2-(羟甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯的制备。



冰水浴条件下, 将 2-(甲氧羰基)环丙烷-1-甲酸(1.15 g)溶于无水四氢呋喃(2 mL), 滴加硼烷四氢呋喃溶液(1 M, 16 mL), 移至室温反应 3 小时。反应结束后, 加入适量甲醇淬灭反应, 浓缩得粗品, 经柱层析分离纯化得标题化合物 750 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 131.1 .

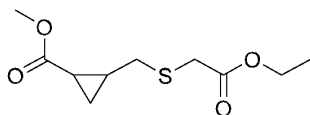
步骤 3: 2-(((甲磺酰基)氧基)甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯的制备



-10 °C 条件下, 将 2-(羟甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯(750 mg)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(1.49 g)。将甲基磺酰氯(856 mg)用二氯甲烷(3 mL)稀释, 滴加入上述反应体系中, 恢复至室温反应 30 分钟。反应结束后, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离纯化得标题化合物 1.1 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 209.0 .

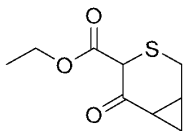
步骤 4: 2-(((2-乙氧基-2-氧代乙基)硫基)甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯的制备



冰水浴条件下, 氮气氛围中, 将 2-(((甲磺酰基)氧基)甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯(1.1 g)和 2-巯基乙酸乙酯(936 mg)溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(12 mL), 加入甲醇钠(421 mg), 恢复至室温反应 2 小时。反应结束后, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离纯化得标题化合物 1.10 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 233.0 .

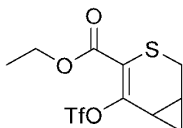
步骤 5: 5-氧代-3-硫杂二环[4.1.0]庚烷-4-甲酸乙酯的制备



-10 °C 条件下, 氮气氛围中, 将四氯化钛(1.51 g)溶于干燥的二氯甲烷(20 mL), 加入异丙醇(518 mg), 搅拌 30 分钟。将 2-(((2-乙氧基-2-氧代乙基)硫基)甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯(1.54 g)溶于干燥的二氯甲烷(5 mL), 缓慢滴加至上述反应体系中, 保持内温在 -10 °C, 继续搅拌 30 分钟。加入三乙胺(2.35 g), 继续反应 1.5 小时。反应结束后, 加适量 1 N 的盐酸淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离纯化得标题化合物 740 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 201.0 .

步骤 6: 5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3-硫杂二环[4.1.0]庚-4-烯-4-甲酸乙酯的制备



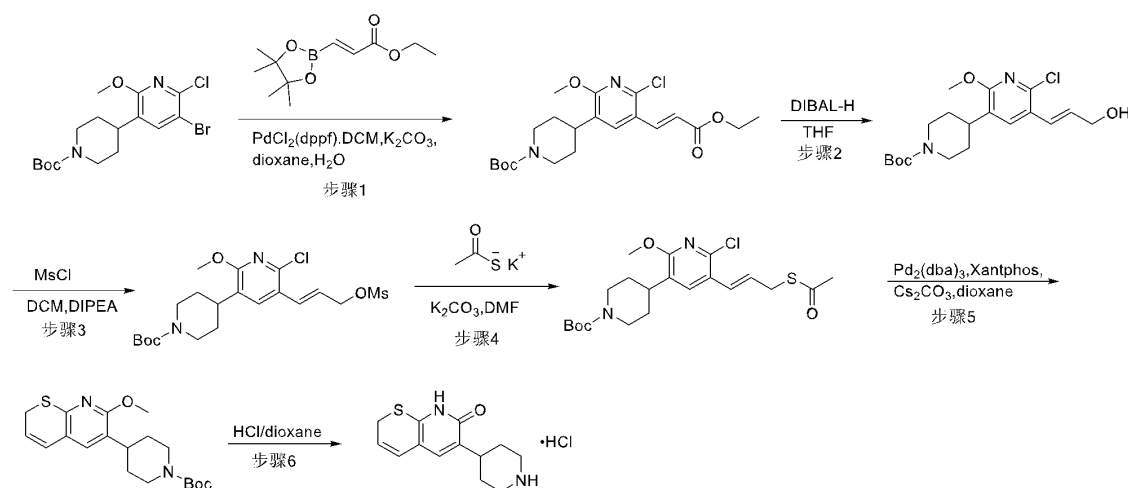
-78 °C 条件下, 将 5-氧代-3-硫杂二环[4.1.0]庚烷-4-甲酸乙酯(570 mg)溶于干燥的二氯甲烷(15 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(1.1 g)。将三氟甲磺酸酐(1.36 g)用干燥的二氯甲烷稀释(5 mL), 滴加至上述体系, 继续反应 30 分钟。反应结束后, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离纯化得标题化合物 700 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 333.0 .

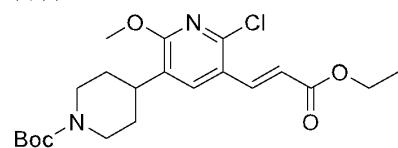
采用相应的普通市售商品化试剂, 后续使用上述中间体制备例 32 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 263.1.

制备例 35: 6-(哌啶-4-基)-2,8-二氢-7H-噻喃并[2,3-b]吡啶-7-酮盐酸盐的制备 (可用于实施例 48)



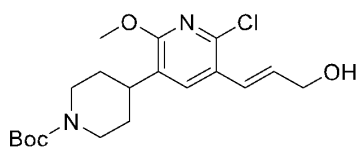
步骤 1: (E)-4-(6-氯-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中, 将 4-(5-溴-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4 g)、碳酸钾(1.19 g)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(281 mg)溶于 1,4-二氧六环(30 mL)和水(5 mL), 将体系置于 90 °C 加热条件下, 缓慢滴加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)丙烯酸乙酯(1.17 g 溶于 8 mL 1,4-二氧六环)溶液, 反应 2 小时。反应液移至室温, 加少量水淬灭, 抽滤, 收集滤液, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化得标题化合物 1 g。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 425.1。

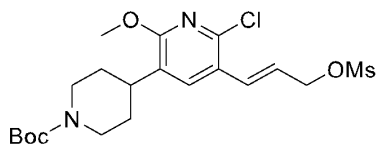
步骤 2: (E)-4-(6-氯-5-(3-羟基丙-1-烯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



-40 °C 条件下, 将(E)-4-(6-氯-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(980 mg)溶于干燥的四氢呋喃(20 mL), 缓慢滴加二异丁基氢化铝(1.5 M, 7.7 mL), 移至室温反应 1.5 小时。反应液加少量水淬灭, 再加氢氧化钠水溶液(2.5 N, 24 mL)处理, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化得标题化合物 380 mg.

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 383.1。

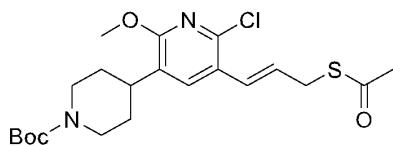
步骤 3: (E)-4-(6-氯-2-甲氧基-5-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙-1-烯-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



冰水浴条件下, 将(E)-4-(6-氯-5-(3-羟基丙-1-烯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(370 mg)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(499 mg)。将甲基磺酰氯(172 mg)溶于二氯甲烷(2 mL), 缓慢滴加至上述反应体系, 反应 0.5 小时。反应液加少量水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品 442 mg。

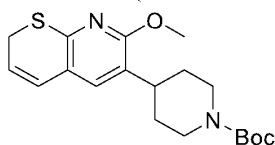
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 461.1。

步骤 4: (E)-4-(5-(3-(乙酰硫基)丙-1-烯-1-基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中, 将(E)-4-(6-氯-2-甲氧基-5-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙-1-烯-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(445 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 加入碳酸钾(398 mg)和硫代乙酸钾(329 mg), 室温反应 2 小时。反应结束后, 向反应体系中加少量水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化得标题化合物 390 mg。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 441.1。

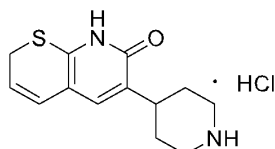
步骤 5: 4-(7-甲氧基-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，将(E)-4-(5-(3-(乙酰硫基)丙-1-烯-1-基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(155 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(196 mg)和碳酸钾(276 mg)溶于1,4-二氧六环(10 mL)，115 °C由微波引发反应5小时。反应结束后，反应液经硅藻土抽滤，收集滤液，浓缩，粗品经制备高效液相分离纯化得标题化合物11 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 363.1。

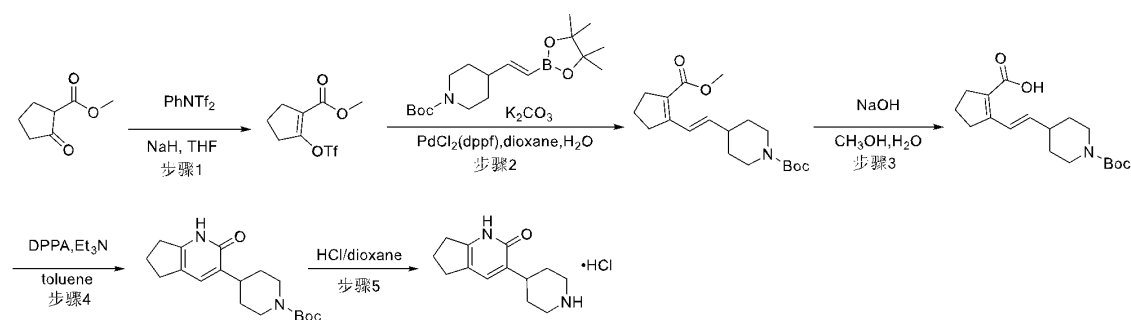
步骤6: 6-(哌啶-4-基)-2,8-二氢-7H-噻喃并[2,3-b]吡啶-7-酮盐酸盐的制备



将4-(7-甲氧基-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11 mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环溶液(4 N, 3 mL)，90 °C反应4小时。反应结束后，将反应液浓缩得粗品9 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 249.1。

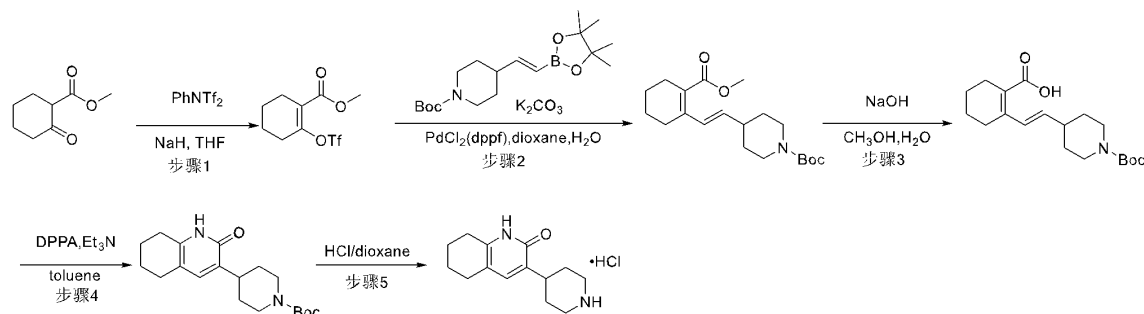
制备例 36: 3-(哌啶-4-基)-1,5,6,7-四氢-2H-环戊二烯并[b]吡啶-2-酮盐酸盐的制备(可用于实施例 51)



采用相应的普通市售商品化试剂，后续使用上述中间体制备例 32 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 219.1。

制备例 37: 3-(哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐的制备(可用于实施例 52)

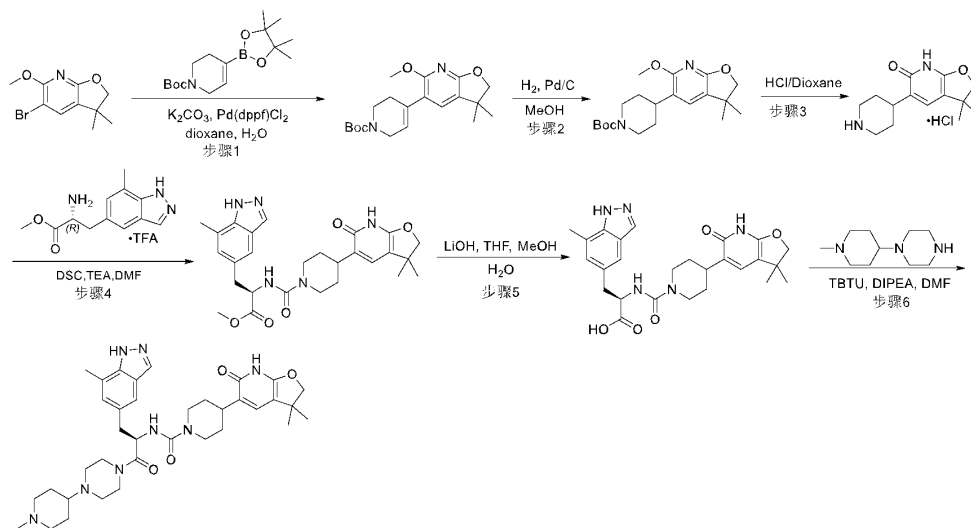


采用相应的普通市售商品化试剂，后续使用上述中间体制备例 32 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

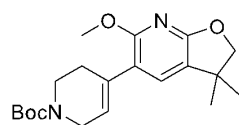
MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 233.2.

以下示例性提供本发明式 I 化合物的合成方法。以下实施例的本发明式 I 化合物合成所需原料或试剂均可通过普通市售渠道获取、或者根据前文本发明所提供的中间体化合物的合成方法获取、或者通过现有技术文献报道方法结合常规化学反应合成手段所获取。

实施例 1: (R)-4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧亚基丙基-2-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



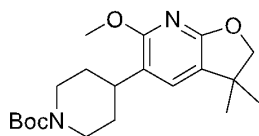
步骤 1: 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，将 5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶(610.0 mg)，*N*-叔丁氧羰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(880.0 mg)和碳酸钾(981.0 mg)溶于 1,4-二氧六环(7 mL)和水(0.7 mL)，加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(173.0 mg)，90 °C 反应 2 小时。TLC 显示反应完全，向反应体系加入 30 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 620.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 361.2.

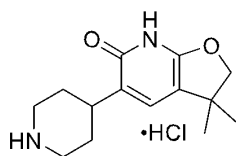
步骤 2: 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯(610.0 mg)溶于甲醇(30 mL), 加入钯炭(10%, 61.0 mg), 置换空气并持续通入氢气, 室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 体系过滤, 收集滤液, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 550.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 363.2.

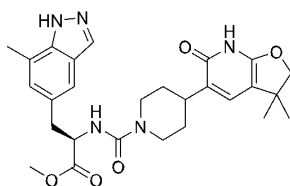
步骤 3: 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-6(2*H*)-酮盐酸盐的制备



将 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200.0 mg)溶于盐酸-1,4-二氧六环溶液(4 M, 3 mL), 90 °C 反应 3 小时。TLC 显示反应完全, 体系浓缩得粗品 230.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 249.2.

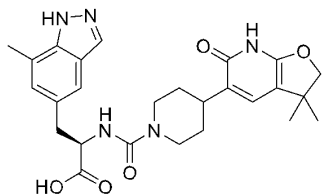
步骤 4: (*R*)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸甲酯的制备



将(*R*)-2-氨基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸甲酯三氟乙酸盐(187.9 mg)和 *N,N*-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(206.4 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入三乙胺(244.3 mg), 室温反应 30 分钟。向上述体系加入 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-6(2*H*)-酮盐酸盐(200.0 mg), 室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 体系过滤, 收集滤液, 经反相制备得标题化合物 90.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 508.2.

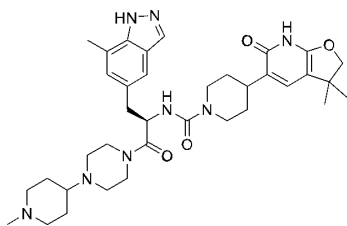
步骤 5: (R)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸的制备



将(R)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸甲酯(90.0 mg)溶于四氢呋喃(5 mL)和甲醇(1 mL)，加入氢氧化锂(8.2 mg)水溶液(1 mL)，室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全，体系用 1 M 稀盐酸调节 pH 约至 7，将体系浓缩得粗品 100.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 494.2.

步骤 6: (R)-4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)-N-(3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧亚基丙基-2-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

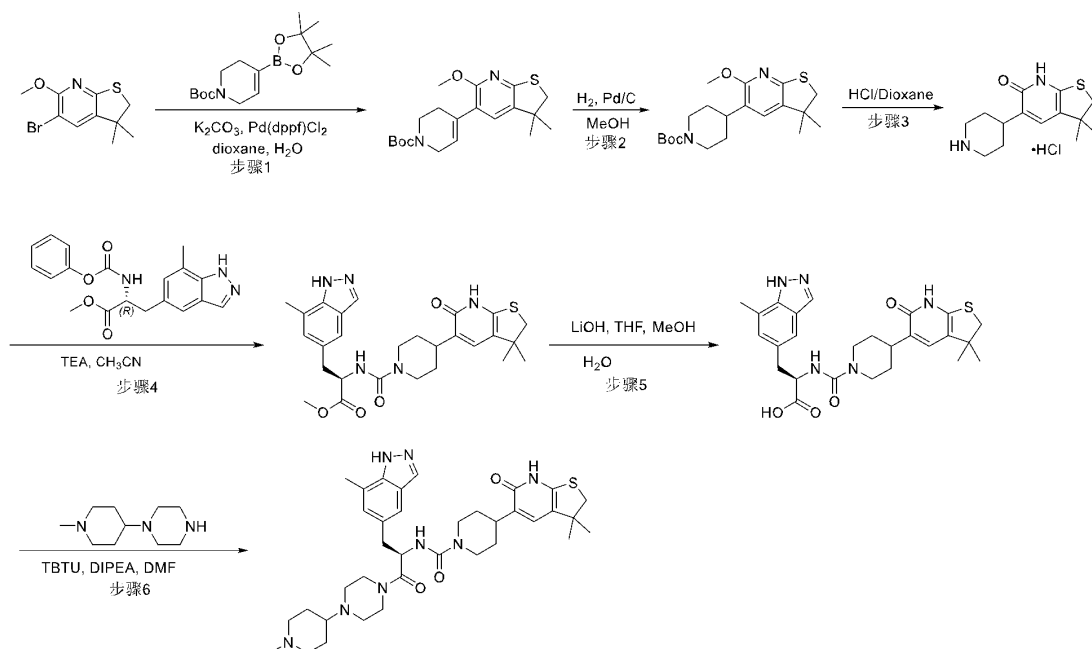


将(R)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢呋喃[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸(100.0 mg)和 2-(1*H*-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(78 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)，加入 *N,N*-二异丙基乙胺(77.4 mg)，室温反应 10 分钟。向上述体系加入 1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(43.9 mg)，室温反应 20 分钟。TLC 显示反应完全，体系过滤，滤液经反相制备，冷冻干燥得标题化合物 36.0 mg。

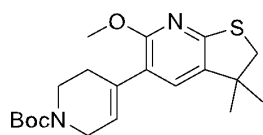
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 659.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 1H), 10.62 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.62–3.55 (m, 1H), 3.22 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.12–3.06 (m, 1H), 3.00–2.86 (m, 2H), 2.80–2.63 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98–1.85 (m, 2H), 1.75–1.62 (m, 4H), 1.50 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.43–1.34 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H), 1.21–1.09 (m, 2H).

实施例 2: (R)-4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-*N*-(3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧亚基丙基-2-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



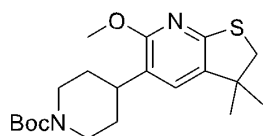
步骤 1: 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯的制备



氮气氛围中, 将 5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶(300.0 mg), *N*-叔丁氧羰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(441.4 mg)和碳酸钾(454.9 mg)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和水(0.4 mL), 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(80.4 mg), 升温至 90 °C 反应 2 小时。TLC 显示反应完全, 向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 300.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 377.2.

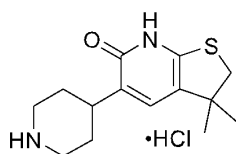
步骤 2: 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯(300.0 mg)溶于甲醇(20 mL), 加入钯炭(10%, 30.0 mg), 置换空气并持续通入氢气, 室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 体系过滤, 收集滤液, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 550.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 379.2.

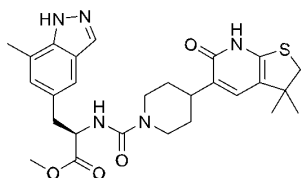
步骤 3: 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-6(2*H*)-酮盐酸盐的制备



将 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300.0 mg)溶于盐酸-1,4-二氧六环溶液(10 mL), 90 °C 反应 3 小时。TLC 显示反应完全, 体系浓缩得粗品 340.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 265.1.

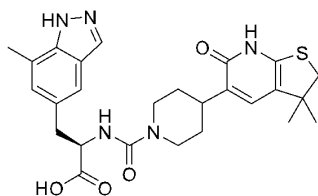
步骤 4: (*R*)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸甲酯的制备



将 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-6(2*H*)-酮盐酸盐(62.9 mg)和(*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-((苯氧羰基)氨基)丙酸甲酯(67.2 mg)溶于乙腈(4 mL), 加入三乙胺(121.2 mg), 升温至 60 °C 反应 7 小时。TLC 显示反应完全, 体系浓缩。所得粗品用柱层析纯化得标题化合物 90.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 524.2.

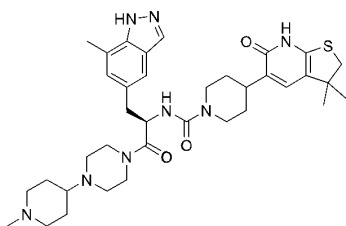
步骤 5: (*R*)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸的制备



将(R)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)吡啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-咪唑-5-基)丙酸甲酯(90.0 mg)溶于四氢呋喃(3 mL)和甲醇(0.6 mL),加入氢氧化锂(22.0 mg)水溶液(0.6 mL),室温反应1小时。TLC显示反应完全,体系用1 M稀盐酸调节pH约至7,浓缩得粗品110.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 510.2.

步骤6: (R)-4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-*N*-(3-(7-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧亚基丙基-2-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

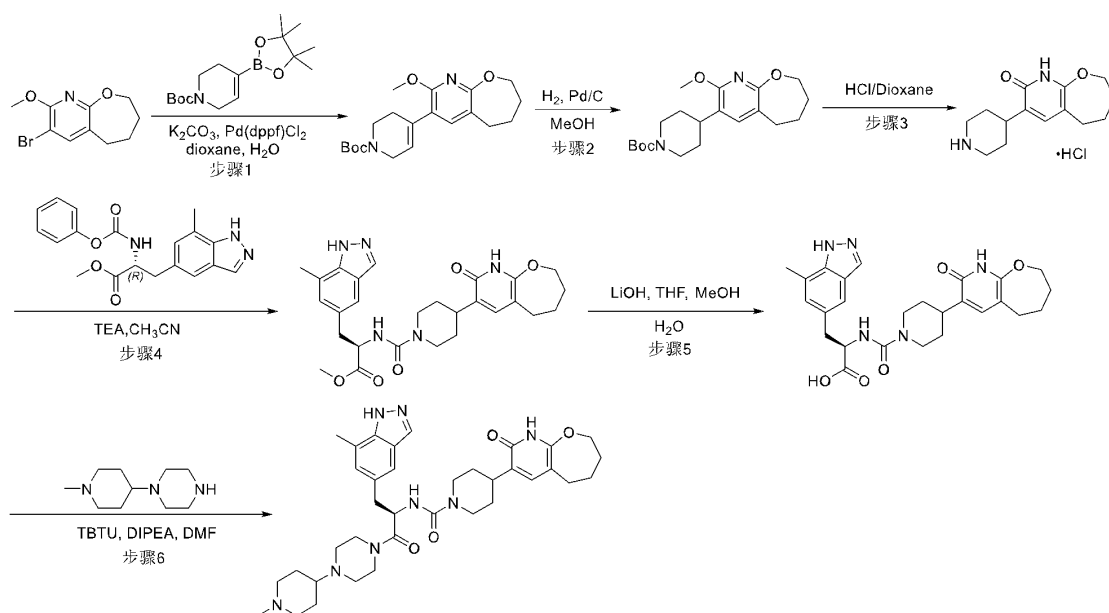


将(R)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-咪唑-5-基)丙酸(80.0 mg)和2-(1*H*-苯并三偶氮-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(61 mg)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL),加入*N,N*-二异丙基乙胺(60.8 mg),室温反应10分钟。向上述体系加入1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(34.5 mg),室温反应20分钟。TLC显示反应完全,体系过滤,滤液经反相制备,冷冻干燥得标题化合物20.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 675.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.04 – 2.99 (m, 1H), 2.92 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (m, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 2.14 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.66 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 4H), 1.18 (s, 6H), 1.14 – 1.07 (m, 2H).

实施例3: (R)-*N*-(3-(7-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧亚基丙基-2-基)-4-(8-氧代-2,3,4,5,8,9-六氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

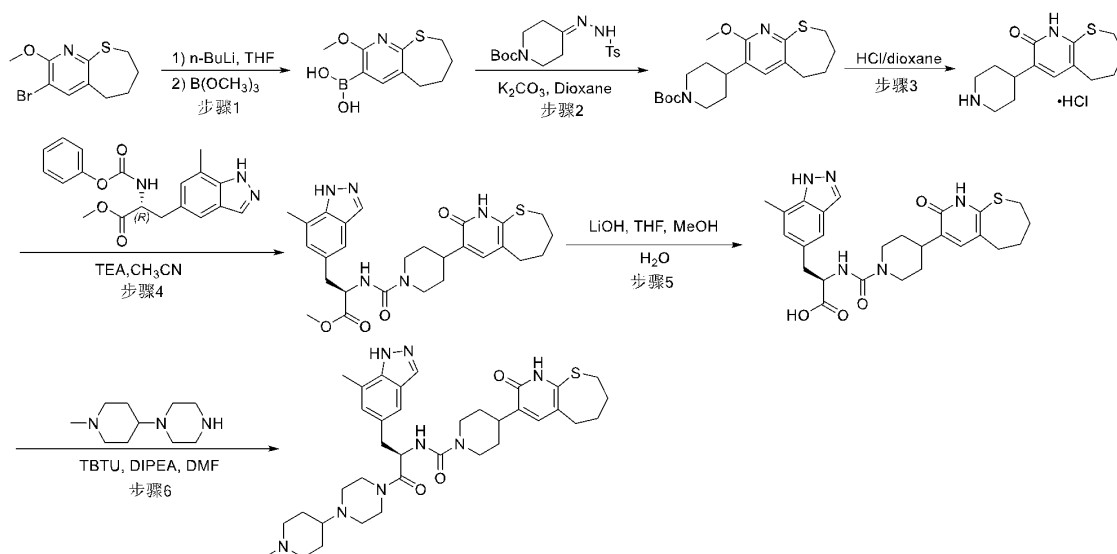


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例2中产物为原料，使用上述实施例2类似的制备方法，制备得到标题化合物。

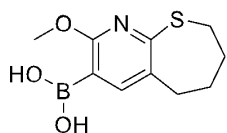
MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 659.4.

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.95 (brs, 1H), 11.27 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.78 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 4.02 (dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 2H), 3.59 – 3.54 (m, 1H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.10 (m, 1H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 2.89 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.66 (m, 4H), 2.66 – 2.61 (m, 1H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 – 1.83 (m, 4H), 1.76 – 1.70 (m, 2H), 1.66 – 1.60 (m, 4H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.40 – 1.33 (m, 4H), 1.28 – 1.09 (m, 3H).

实施例4: (R)-N-(3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧亚基丙基-2-基)-4-(8-氧代-2,3,4,5,8,9-六氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



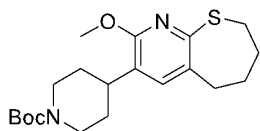
步骤 1: (8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶-7-基)硼酸的制备



氮气氛围中，将 7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶(230.0 mg)溶于四氢呋喃(3 mL)，-78 °C 条件下，滴加正丁基锂(2.5 M, 0.4 mL)，反应 30 分钟。加入硼酸三甲酯(113.9 mg)，继续反应 40 分钟。TLC 显示反应完全，反应体系移至室温，加入 10 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 90.0 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 240.1.

步骤 2: 4-(8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将(8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶-7-基)硼酸(90.0 mg)、4-(2-甲苯磺酰肼)哌啶-1-甲酸叔丁酯(165.0 mg)和碳酸钾(156.0 mg)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)，120 °C 加热反应 8 小时。TLC 显示反应完全，反应体系移至室温，加入 10 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 78.0 mg。

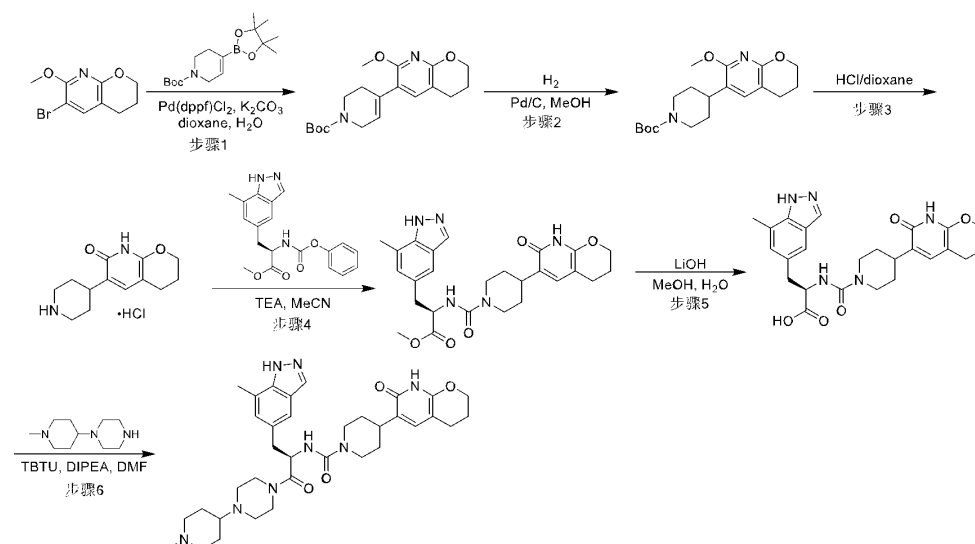
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 379.2.

后续步骤采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例2中产物为原料，使用上述实施例2类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 675.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.70 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.8, 8.1 Hz, 1H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 2H), 2.75 – 2.71 (m, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 7H), 2.40 (s, 3H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 – 1.80 (m, 4H), 1.69 – 1.56 (m, 4H), 1.53 – 1.42 (m, 3H), 1.32 – 1.29 (m, 2H), 1.26 – 1.04 (m, 5H).

实施例5: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧亚基丙基-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

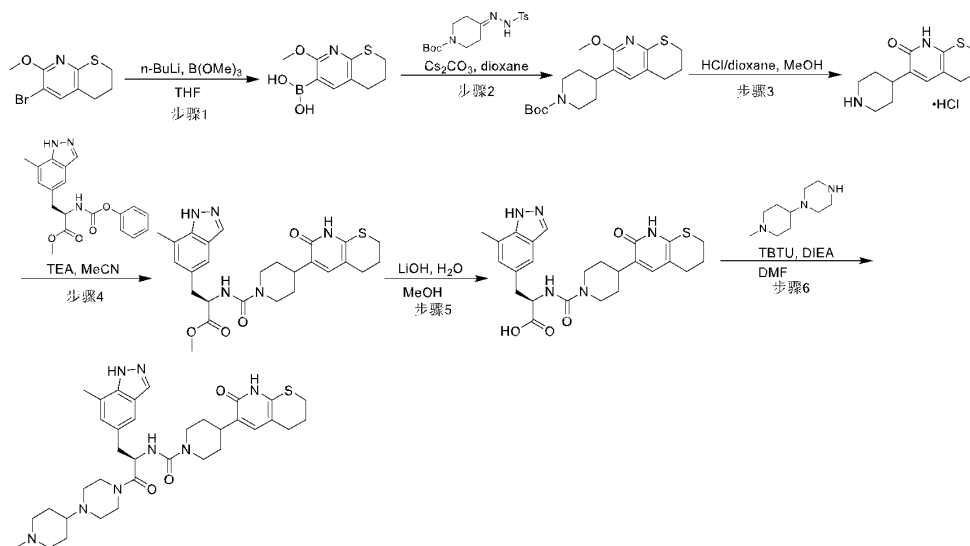


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例2中产物为原料，使用上述实施例2类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 645.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.99 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.87-4.69 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 12.0, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.79-2.57 (m, 6H), 2.47 (s, 4H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.31-1.14 (m, 4H).

实施例 6: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧亚基丙基-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

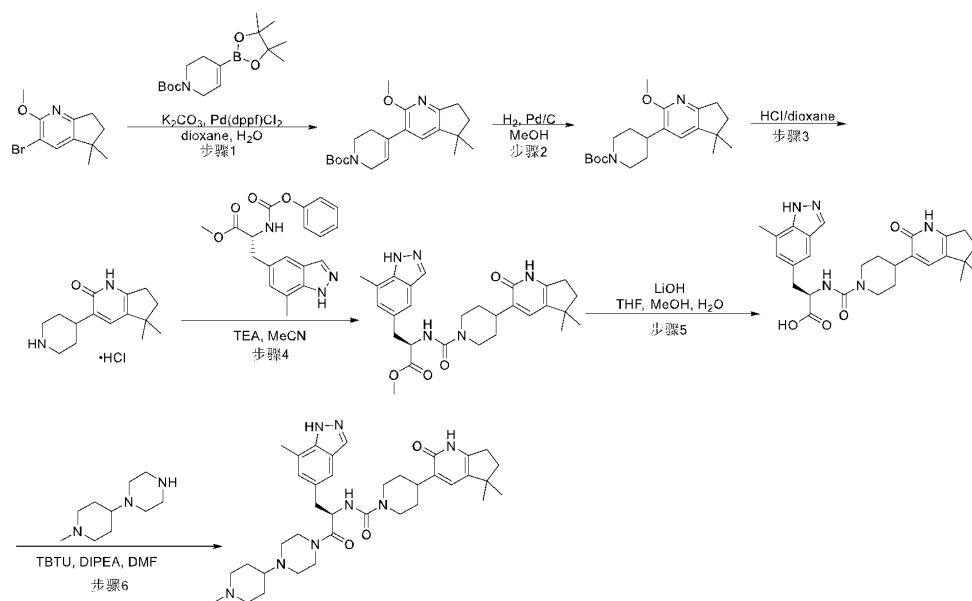


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 4 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 660.8.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.0, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 6H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 4H).

实施例 7: (R)-4-(5,5-二甲基-2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-环戊二烯[b]吡啶-3-基)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

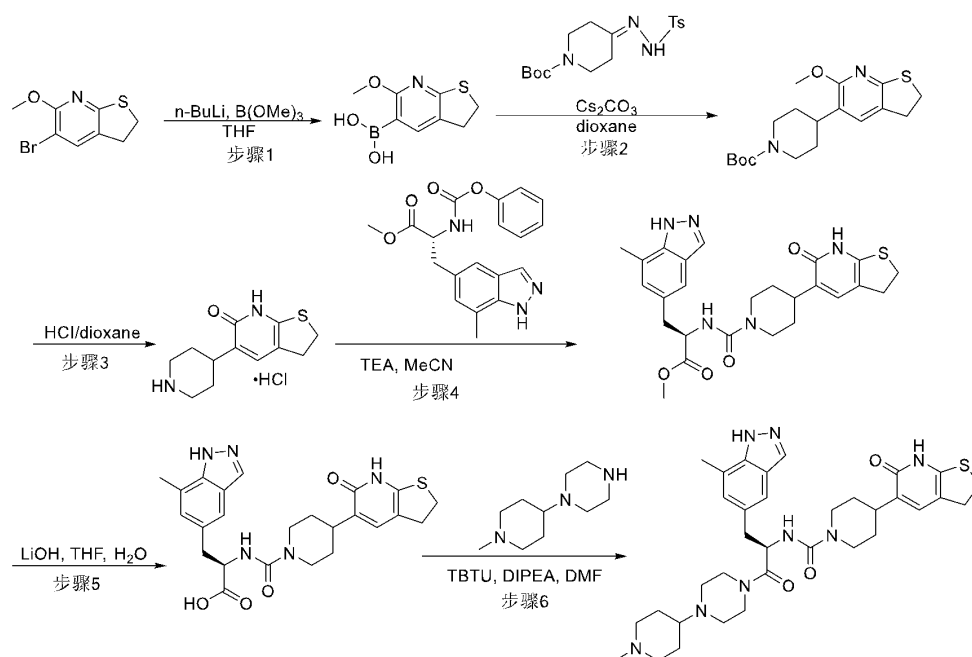


采用相应的普通商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例2类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 657.1.

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.02 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.66 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.32 – 1.20 (m, 4H), 1.14 (d, J = 1.9 Hz, 6H).

实施例 8: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

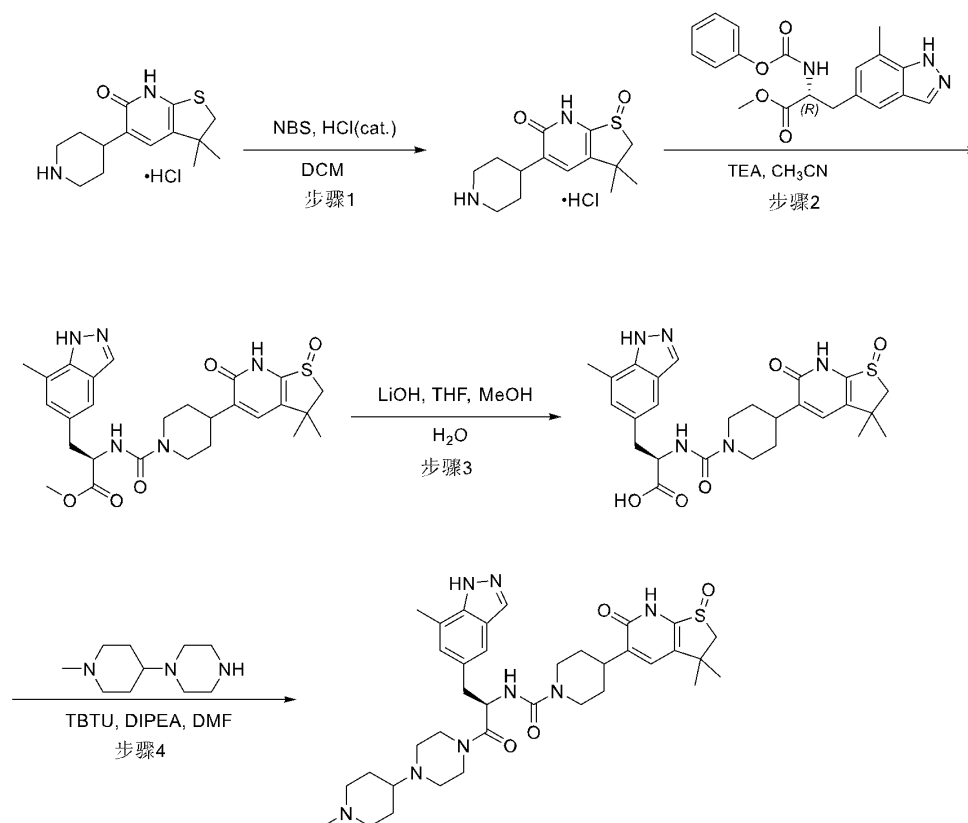


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例4中产物为原料，使用上述实施例4类似的制备方法，制备得到标题化合物。

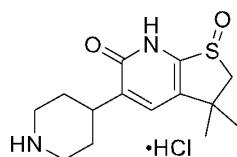
MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 647.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.06 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.67 (m, 4H), 2.63 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.23 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.74 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.38 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.27 – 1.18 (m, 5H).

实施例 9: 4-(3,3-二甲基-1-氧化-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-*N*-((*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



步骤 1: 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-6(2H)-1-氧化物盐酸盐的制备



将 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-6(2H)-酮盐酸盐 (140.0 mg)溶于二氯甲烷(10 mL)，加入稀盐酸(2 M, 0.01 mL)和 *N*-溴代丁二酰亚胺(94.0 mg)，室温反应 30 分钟。TLC 显示反应完全，体系浓缩得粗品 210.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 281.1.

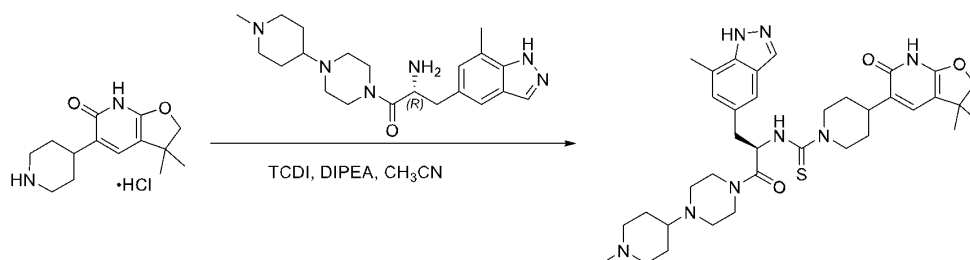
后续步骤采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 2 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 691.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.54 – 3.51 (m,

2H), 3.23 – 3.16 (m, 3H), 3.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 2.82 – 2.80 (m, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 4H), 1.42 – 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.16 – 1.06 (m, 2H).

实施例 10: (R)-4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢呋喃[2,3-b]吡啶-5-基)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)哌啶-1-硫代甲酰胺的制备

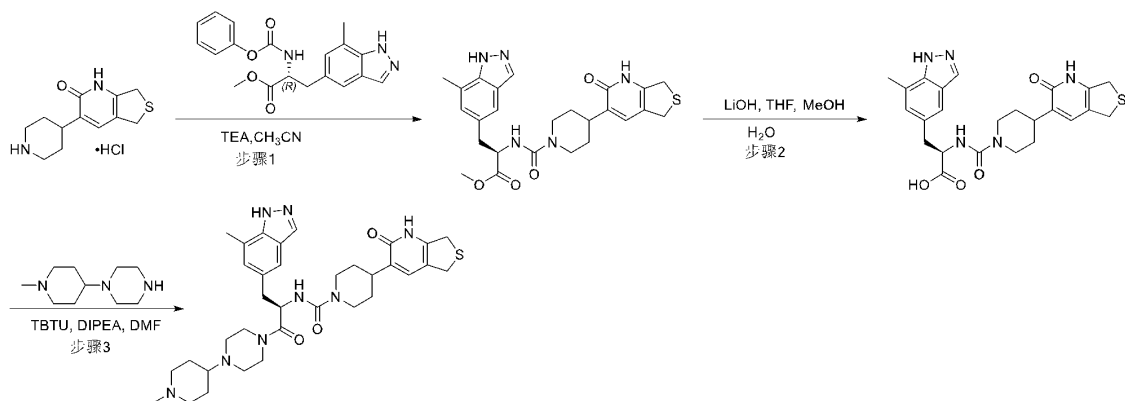


将(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(23.0 mg)溶于乙腈(1 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(54.0 mg)和 *N,N'*-硫羰基二咪唑(11.0 mg), 室温反应 1 小时。加入 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-6(2H)-酮盐酸盐(15.0 mg), 升温至 40 °C 反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 过滤, 收集滤液, 经反相制备纯化, 冷冻干燥得标题化合物 2.0 mg。

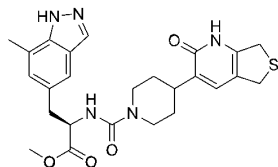
MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 675.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.97 (s, 1H), 10.65 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.47 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.46–3.41 (m, 1H), 3.22–3.20 (m, 2H), 3.14–3.10 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 3H), 2.93 – 2.78 (m, 3H), 2.66–2.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.69–1.63 (m, 4H), 1.44–1.32 (m, 5H), 1.18 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H), 1.14–1.09 (m, 1H).

实施例 11: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



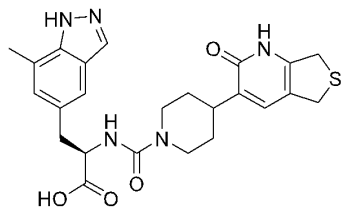
步骤 1: (R)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酸甲酯的制备



将 3-(哌啶-4-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮盐酸盐(51.0 mg)和(R)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-((苯氧羰基)氨基)丙酸甲酯(68.0 mg)溶于乙腈(3 mL)中, 加入三乙胺(64.0 mg), 升温至 60 °C 反应 8 小时。TLC 显示反应完全, 体系浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 65.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 496.2.

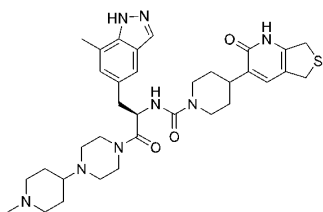
步骤 2: (R)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酸的制备



将(R)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酸甲酯(30.0 mg)溶于四氢呋喃(2 mL)和甲醇(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(7.6 mg)水溶液(0.5 mL), 室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 体系用 1 M 稀盐酸调节 pH 至中性, 母液浓缩得粗品 40.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 482.2.

步骤 3: (R)-N-(3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

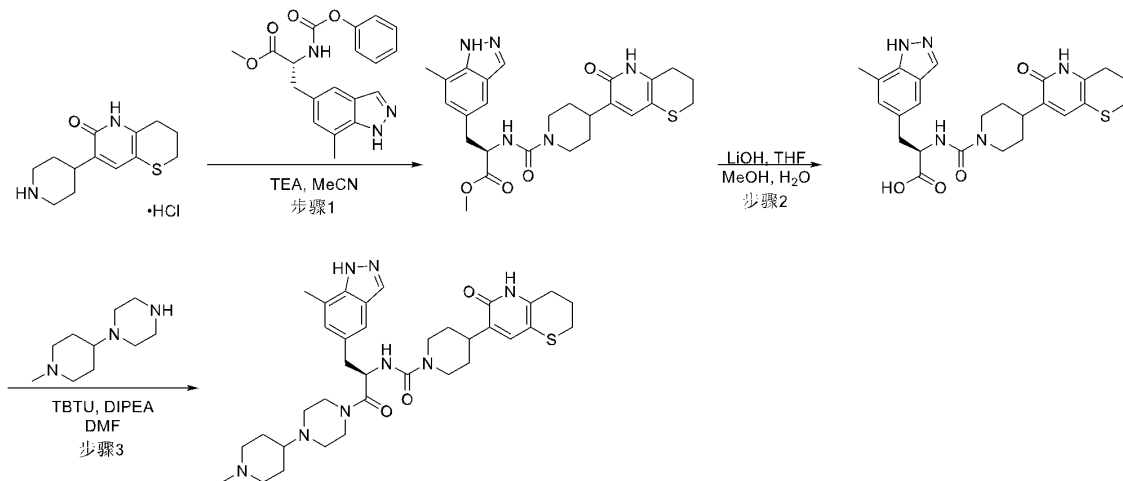


将(R)-3-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酸(30.0 mg)和 2-(1H-苯并三偶氮 *L*-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(22.0 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中,加入 *N,N*-二异丙基乙胺(24.0 mg),室温反应 10 分钟。继续加入 1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(17.0 mg),室温反应 20 分钟。TLC 显示反应完全,体系过滤,母液经反相制备纯化后,冷冻干燥得标题化合物 11.3 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 647.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.76 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 4H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.78 – 2.62 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 4H), 1.57 – 1.53 (m, 1H), 1.40 – 1.37 (m, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 5H).

实施例 12: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(6-氧代-3,4,5,6-四氢-2H-噻喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



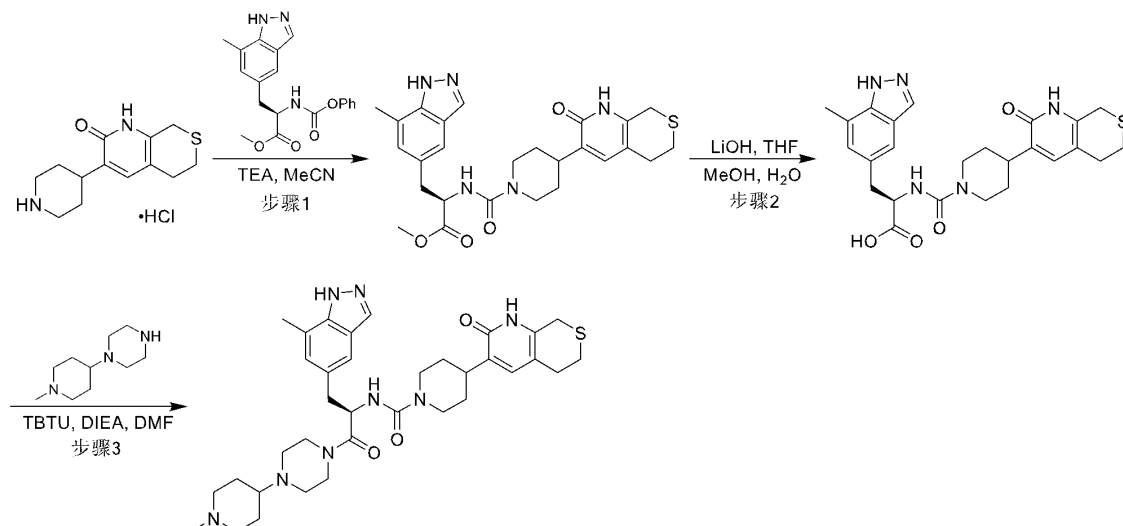
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料,使用上述实施例 11 类似的制备方法,制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 661.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.49 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 4H), 2.69 – 2.55 (m,

5H), 2.48 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 – 1.80 (m, 4H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.42 (s, 1H), 1.30 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 5H).

实施例 13: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(2-氧代-2,5,6,8-四氢-1H-噻喃并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

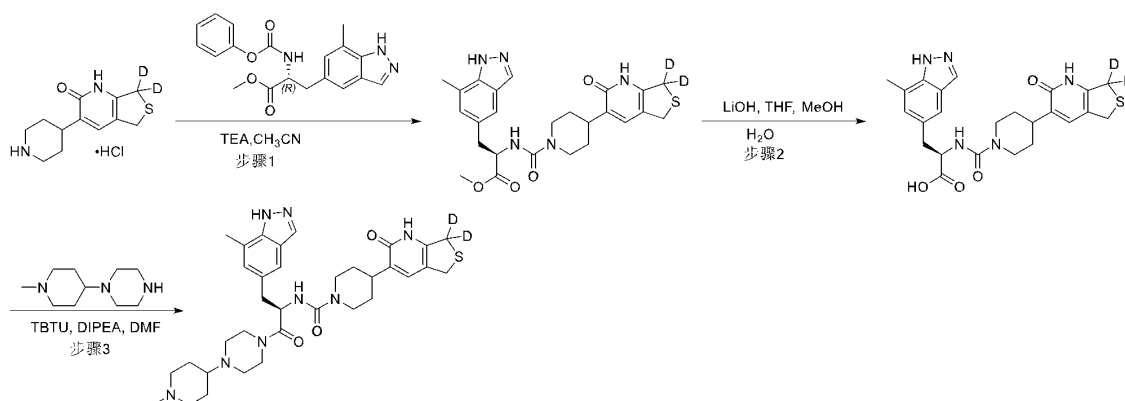


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 660.8.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 3H), 2.75-2.62 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.29-1.11 (m, 5H).

实施例 14: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-b]吡啶-3-基-7,7-d₂)哌啶-1-甲酰胺的制备

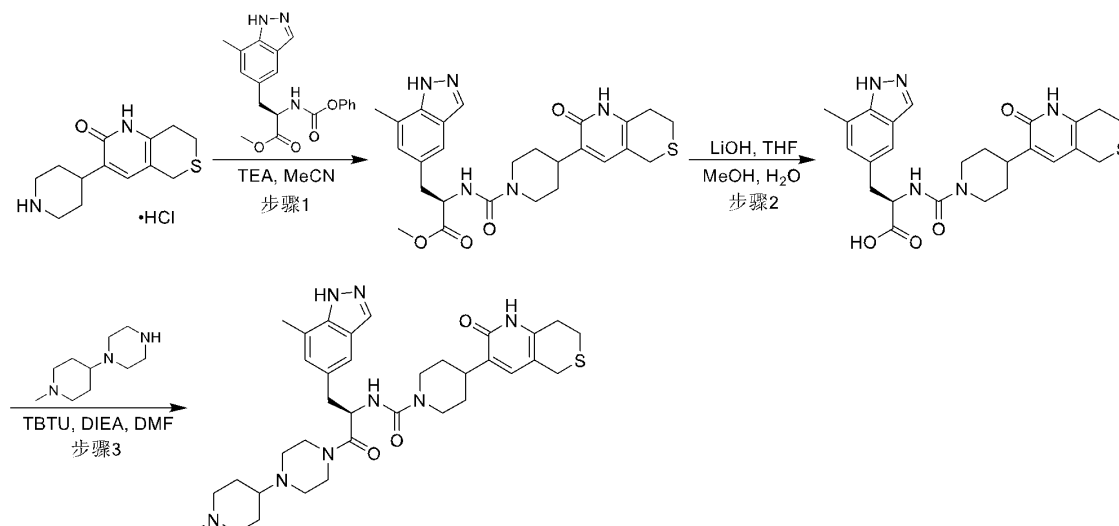


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 649.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.75 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.90 – 2.85 (m, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.24 – 2.20 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 4H), 1.58 – 1.53 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 2H), 1.27 – 1.12 (m, 5H).

实施例 15: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(2-氧代-1,5,7,8-四氢-2H-噻喃并[4,3-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

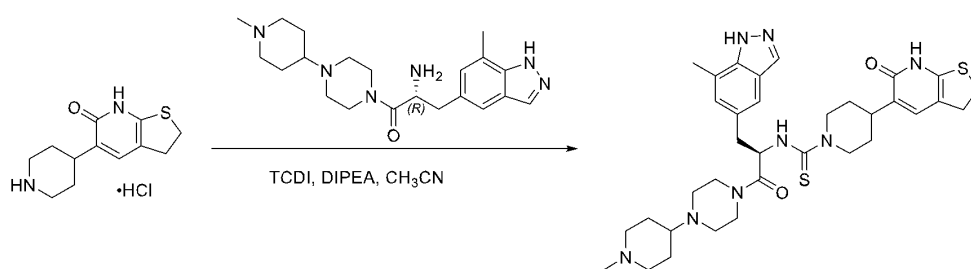


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 661.3.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.01 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 17.4$ Hz, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 3.01 – 2.83 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.69 (dt, $J = 20.1, 8.4$ Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (dd, $J = 25.7, 15.2, 9.4$ Hz, 3H), 1.75 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.54 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.30 – 1.10 (m, 6H).

实施例 16: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-硫代甲酰胺的制备

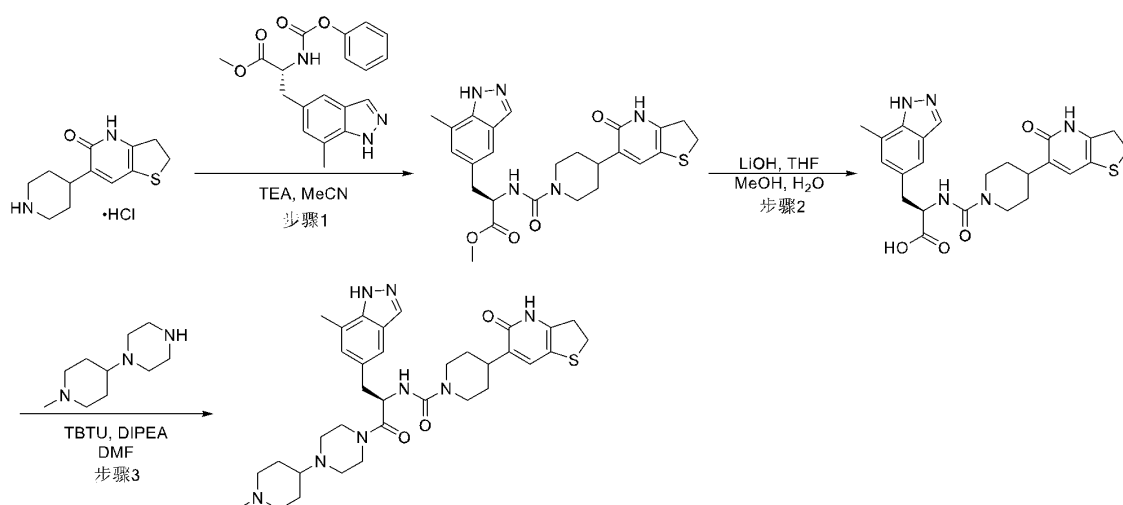


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 10 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 663.3$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.04 (s, 1H), 11.49 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 4H), 2.99 – 2.83 (m, 3H), 2.72 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 4H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.44 – 1.31 (m, 4H), 1.29 – 1.10 (m, 3H).

实施例 17: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(5-氧代-2,3,4,5-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

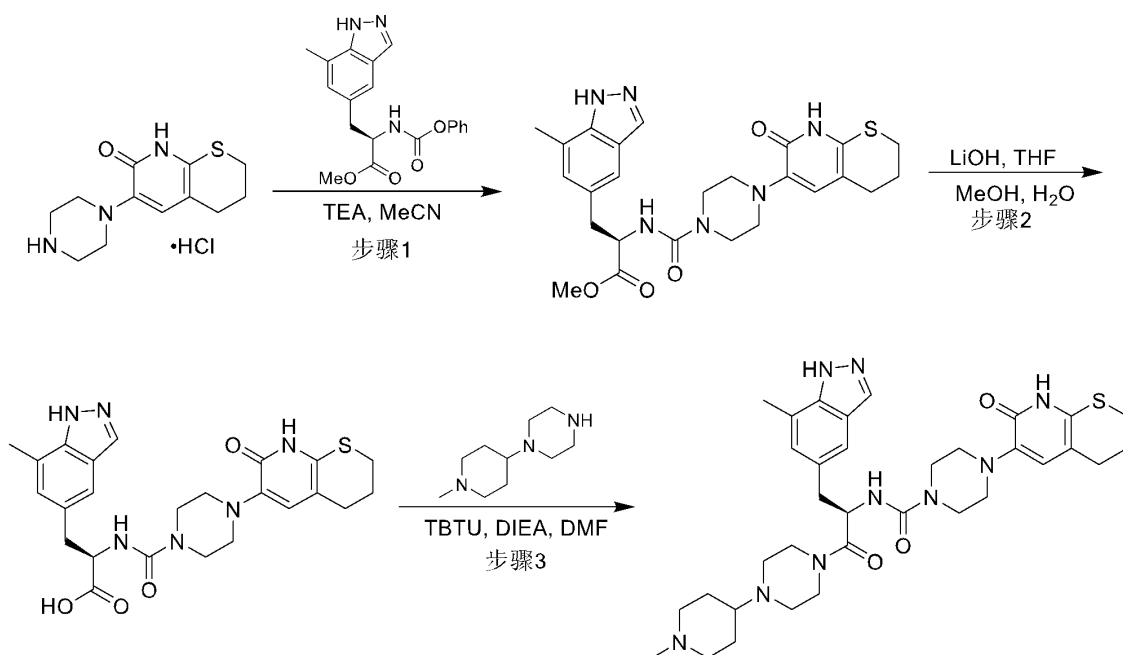


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 647.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 3.00 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 2.90 (dd, J = 13.1, 8.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 2.72 – 2.54 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 4H), 1.41 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.32 – 1.05 (m, 7H).

实施例 18: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-甲酰胺的制备

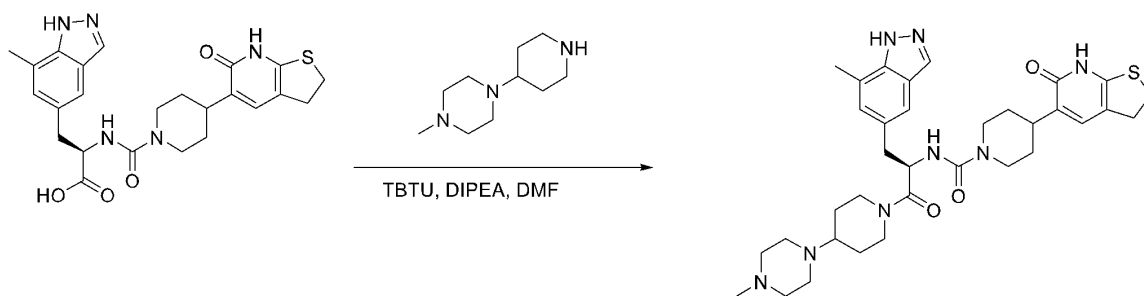


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 661.8.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 5H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01-1.85 (m, 4H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.29-1.09 (m, 4H).

实施例 19: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

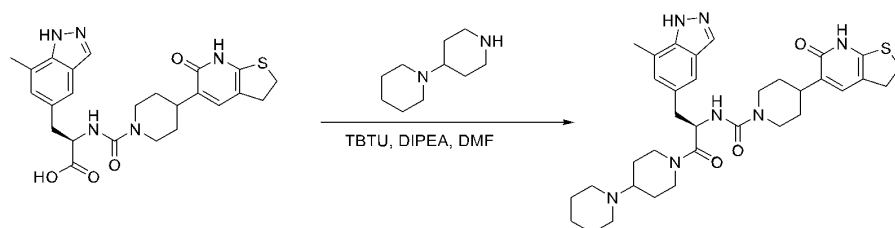


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 647.1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.93 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.59 (dd, $J = 12.8, 8.1$ Hz, 1H), 4.74 (dq, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.85 (t, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.73 – 2.55 (m, 4H), 2.40 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 5H), 2.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.95 – 1.81 (m, 3H), 1.57 (d, $J = 14.5$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.27 – 1.10 (m, 4H), 0.82 – 0.42 (m, 1H).

实施例 20: (R)-N-(1-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

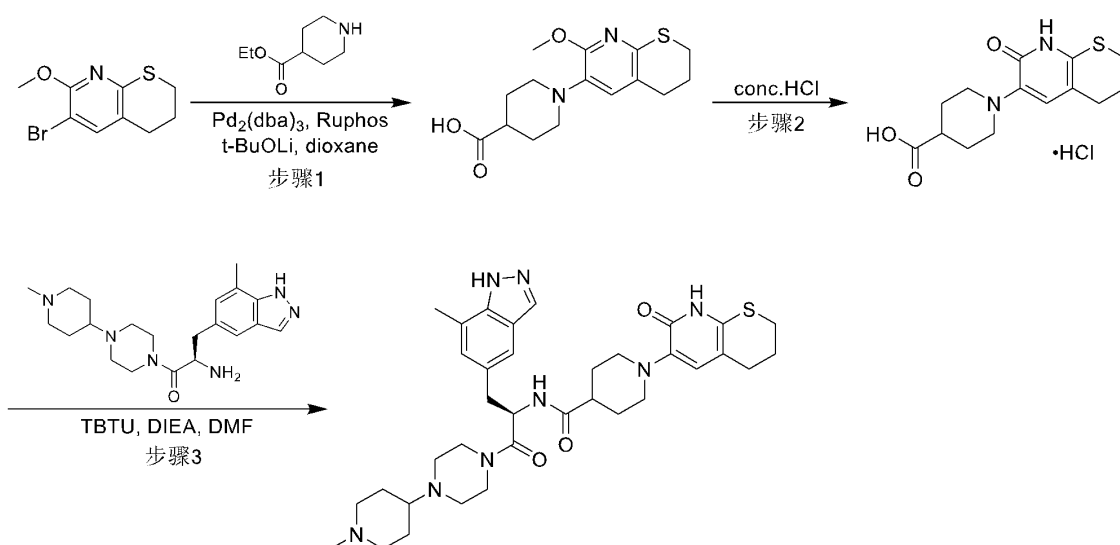


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

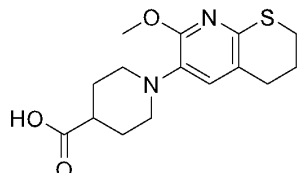
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 632.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.99 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 6.65 (dd, $J = 14.3, 8.1$ Hz, 1H), 4.80 (dq, $J = 24.1, 7.9$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 1H), 2.78 – 2.61 (m, 4H), 2.47 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.38 (s, 2H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.02 – 1.79 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.45 – 1.20 (m, 10H), 0.74 – 0.55 (m, 1H).

实施例 21: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-1-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-甲酰胺的制备



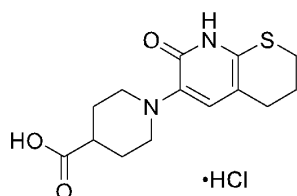
步骤 1: 1-(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-甲酸的制备



氮气氛围中, 将 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶(50.0 mg)、哌啶-4-甲酸乙酯(36.3 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(17.4 mg)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙基联苯(17.7 mg)和叔丁醇锂(30.4 mg)溶于 1,4-二氧六环(1 mL), 100°C 反应 2 小时。LCMS 显示原料部分剩余, 结束反应。反应液过滤, 收集滤液, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 40.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 308.9.

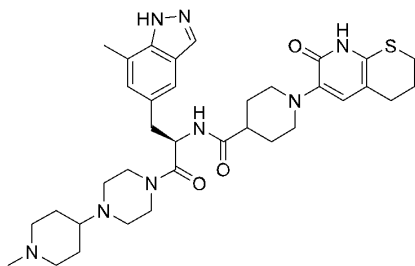
步骤 2: 1-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-甲酸盐盐酸盐的制备



将 1-(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-甲酸(40 mg)溶于浓盐酸(2 mL), 95°C 反应 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩得粗品 38 mg, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 294.9.

步骤 3: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-1-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-甲酰胺的制备

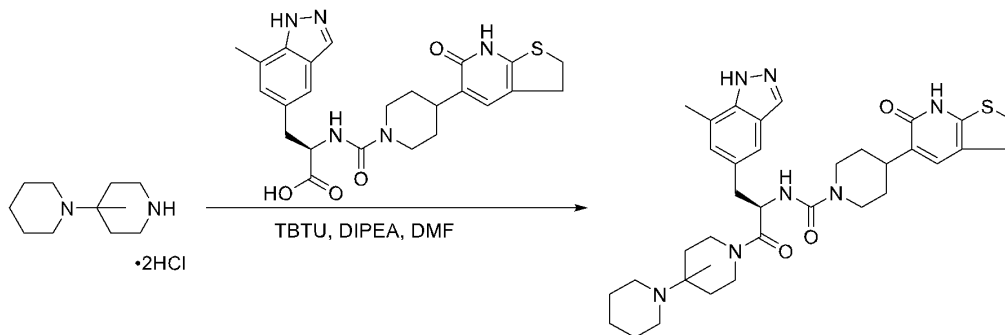


将 1-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-甲酸盐酸盐(38 mg)、*N,N*-二异丙基乙胺(50.0 mg)和(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(54.6 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.0 mL)，加入 2-(1H-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(62.2 mg)，反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩，粗品经制备液相纯化，冷冻干燥得标题化合物 17.3 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 660.9.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 3H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 5H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.33-1.08 (m, 4 H).

实施例 22: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(4'-甲基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



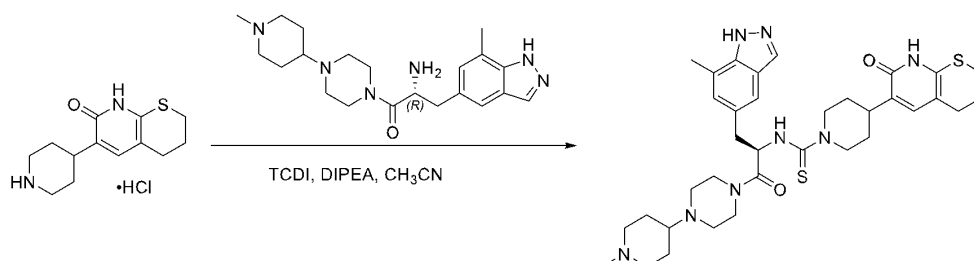
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 646.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.09 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 19.0, 9.0 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.36 – 2.18 (m, 5H), 2.00 (q, J =

7.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.52 – 1.39 (m, 4H), 1.38 – 1.30 (m, 4H), 1.30 – 1.17 (m, 5H), 0.85 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 0.82 – 0.68 (m, 2H), 0.59 – 0.38 (m, 2H).

实施例 23: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-硫代甲酰胺的制备

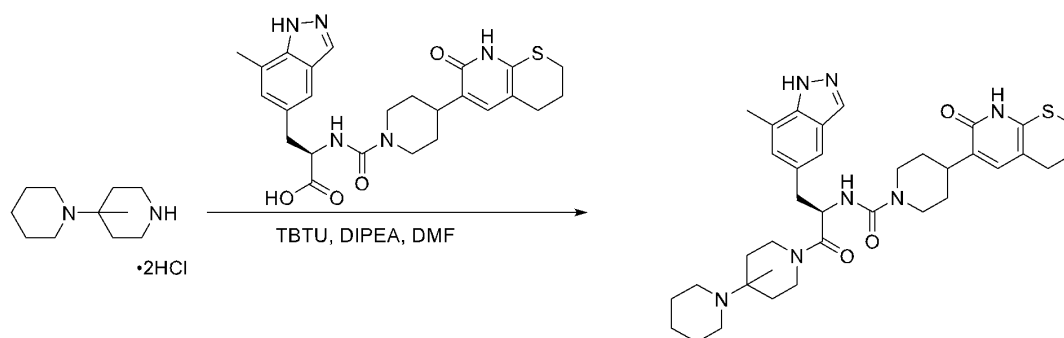


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 10 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 677.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.54 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 6H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.71 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 4H), 1.64 – 1.58 (m, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 4H), 1.29 – 1.10 (m, 2H).

实施例 24: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4'-甲基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



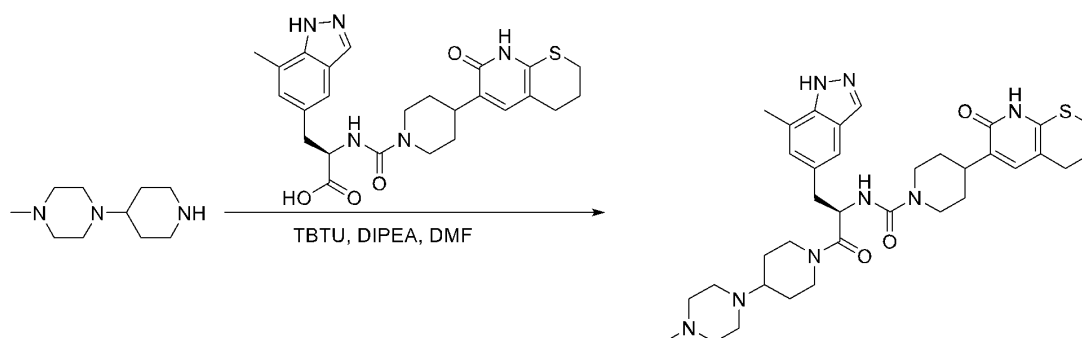
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 660.3 .

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 7.96 (s, 0.5H), 7.94 (s, 0.5H), 7.36 (s, 0.5H), 7.35 (s, 0.5H), 7.01 (s, 0.5H), 6.97 (s, 0.5H), 6.87 (s, 0.5H), 6.84 (s, 0.5H), 6.62 – 6.58

(m, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.63 - 3.58(m, 0.5H), 3.39-3.35 (m, 0.5H), 3.20 (t, $J = 11.6$ Hz, 0.5H), 3.13 - 3.05 (m, 0.5H), 3.05 - 2.83 (m, 5H), 2.74 - 2.59 (m, 3H), 2.55-2.52 (m, 1.5H), 2.47 (s, 1.5H), 2.46 (s, 1.5H), 2.34-2.18 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.50 - 1.10 (m, 10.5H), 0.77 (s, 1.5H), 0.76-0.70(m, 0.5H), 0.47 (s, 1.5H), 0.17-0.11 (m, 0.5H).

实施例 25: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

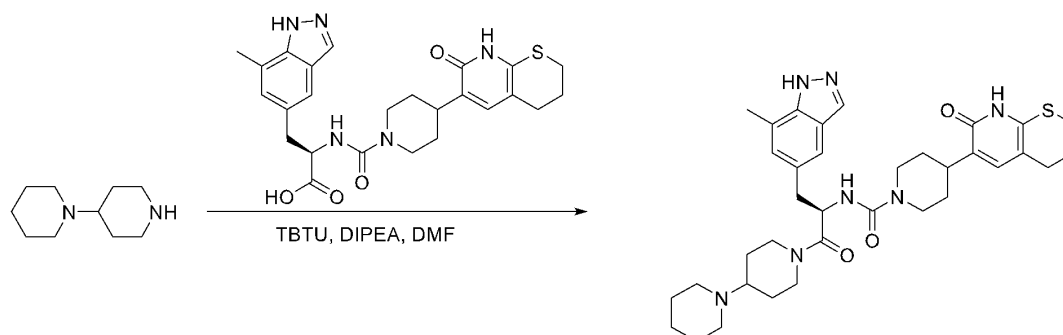


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 661.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.99 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 13.9, 8.1$ Hz, 1H), 4.80 (dq, $J = 25.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.93 (t, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.99 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.55 (m, 4H), 2.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.23 (dd, $J = 23.8, 11.9$ Hz, 1H), 1.91 (ddt, $J = 33.0, 10.8, 5.6$ Hz, 4H), 1.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.37 - 0.81 (m, 8H), 0.86 - 0.56 (m, 1H).

实施例 26: (R)-N-(1-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

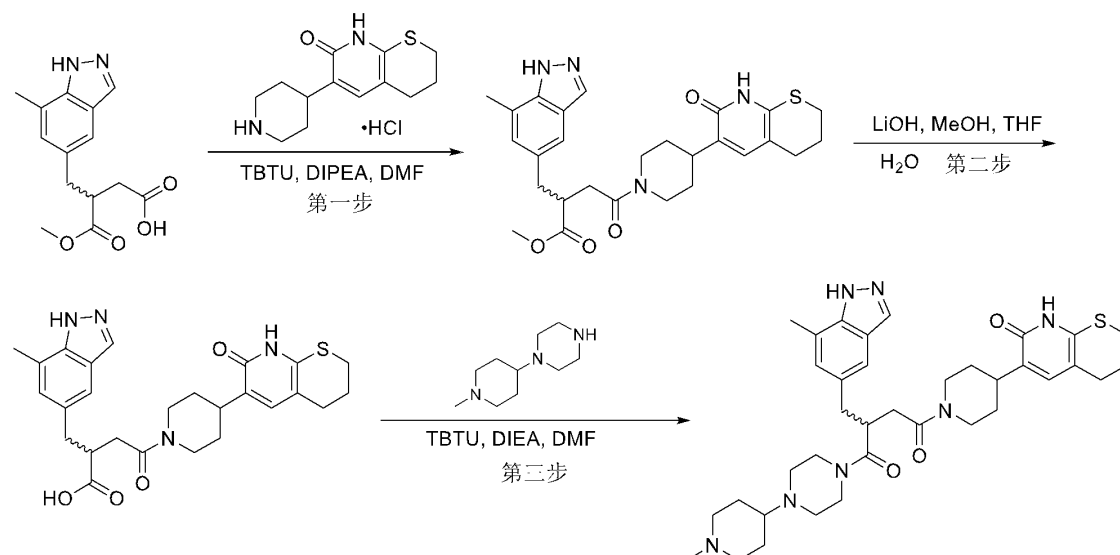


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

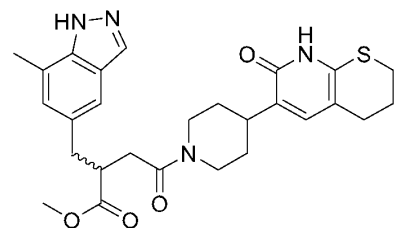
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 646.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 7.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 38.7 Hz, 1H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 4.80 (dq, J = 24.2, 7.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.91 (t, J = 14.3 Hz, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 3H), 2.87 (dt, J = 13.1, 6.2 Hz, 1H), 2.69 (td, J = 25.3, 22.8, 11.9 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.23 (t, J = 28.8 Hz, 4H), 2.10 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.94 (td, J = 10.8, 5.7 Hz, 5H), 1.65 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.36 – 1.15 (m, 4H), 0.87 – 0.49 (m, 1H).

实施例 27: 2-((7-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-4-(4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丁烷-1,4-二酮的制备



第一步: 2-((7-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氧代-4-(4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丁酸甲酯的制备



将 4-甲氧基-3-((7-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氧代丁酸 (80 mg)、6-(哌啶-4-基)-2,3,4,8-四氢-7H-噻喃并[2,3-b]吡啶-7-酮盐酸盐 (72 mg)、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (111 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (112 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)，室温反应 2

小时。LCMS 显示反应完全。反应液用饱和氯化铵溶液（5mL）淬灭，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品经制备液相纯化得标题化合物 45 mg。

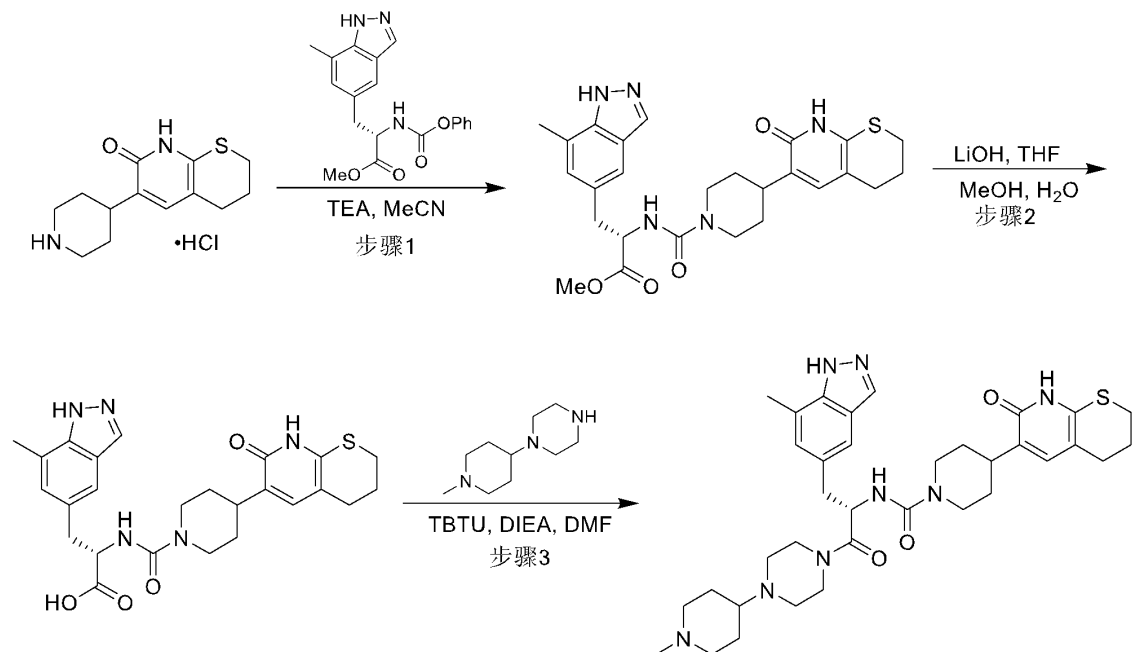
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 509.2.

采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例 11 中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 660.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.67 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.11 – 2.97 (m, 4H), 2.93 – 2.77 (m, 3H), 2.71 (dd, J = 19.5, 9.4 Hz, 4H), 2.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.16 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.94 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 1.82 – 1.62 (m, 6H), 1.43 – 1.34 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 4H), 1.11 (ddt, J = 20.4, 11.9, 5.8 Hz, 3H).

实施例 28: (S)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-*b*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



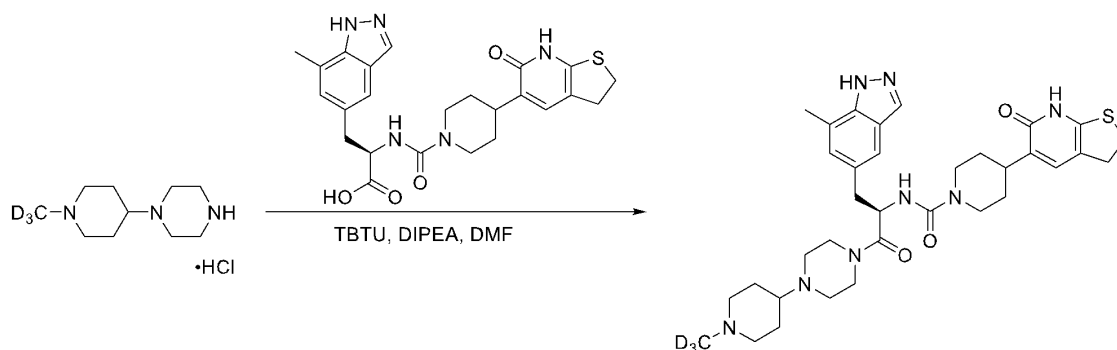
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例 11 中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 661.3 .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.62

– 3.51 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 3.04 – 2.85 (m, 4H), 2.76 – 2.59 (m, 5H), 2.54 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 – 1.85 (m, 4H), 1.76 – 1.62 (m, 4H), 1.52 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.32–1.14 (m, 5H).

实施例 29: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-(甲基-d3)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

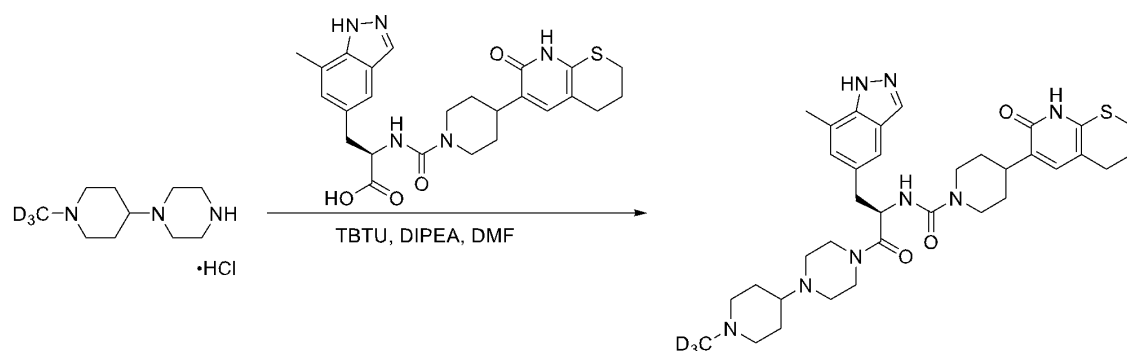


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 650.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.45 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.16 – 3.10 (m, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 3H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 3H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.80 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.57 – 1.52 (m, 1H), 1.41 – 1.38 (m, 1H), 1.31 – 1.16 (m, 5H).

实施例 30: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-(甲基-d3)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

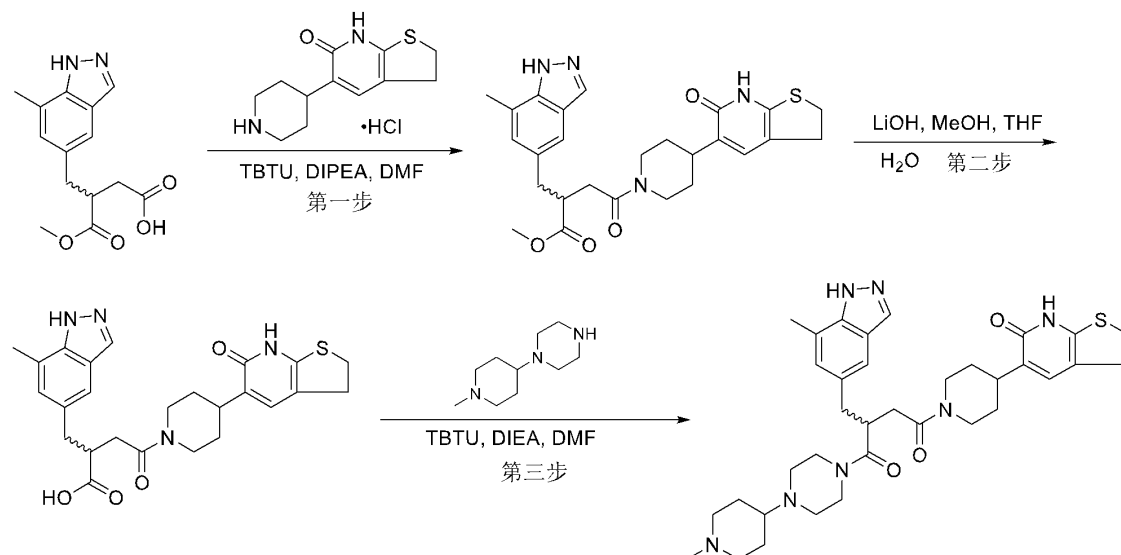


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 664.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.57 – 3.54 (m, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 3.04 – 3.01 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.72 – 2.67 (m, 4H), 2.64 – 2.61 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 – 2.32 (m, 1H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 1.98 – 1.93 (m, 3H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.55 – 1.51 (m, 1H), 1.39 – 1.36 (m, 2H), 1.29 – 1.14 (m, 5H).

实施例 31: 2-((7-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-4-(4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁烷-1,4-二酮的制备

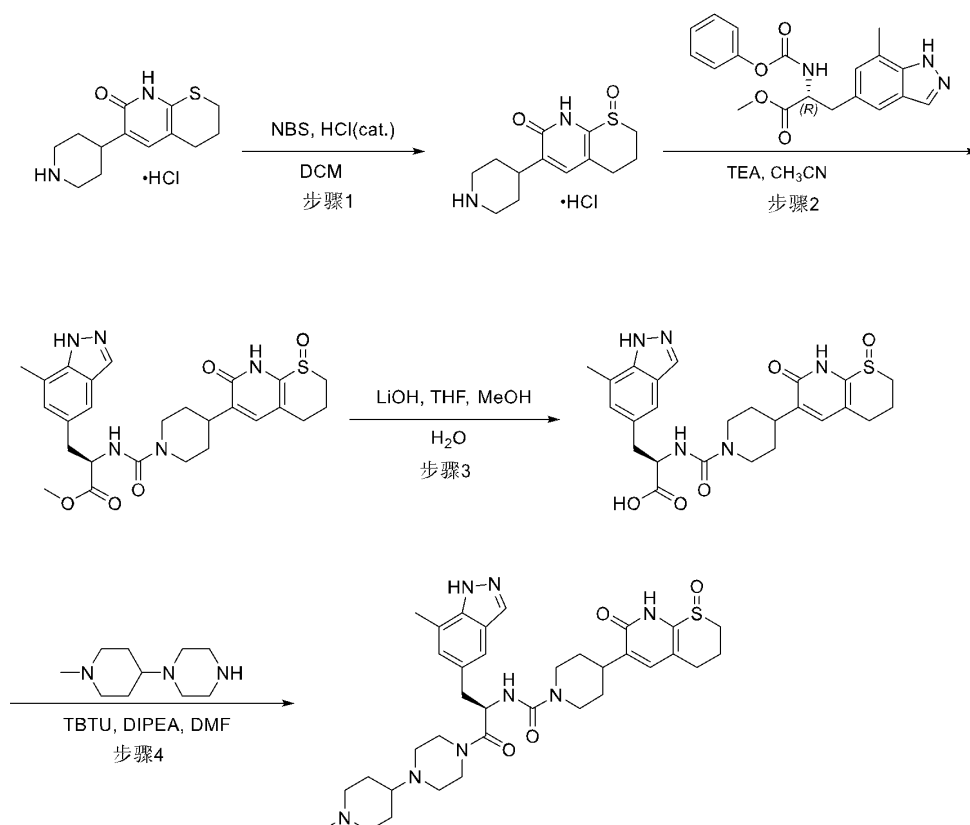


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例27中产物为原料，使用上述实施例27类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 646.5.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.01 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.04 (q, $J = 6.7, 5.7$ Hz, 3H), 2.90 – 2.78 (m, 3H), 2.71 (dd, $J = 19.5, 9.2$ Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (dd, $J = 15.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.08 (s, 4H), 1.86 – 1.64 (m, 7H), 1.38 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 5H), 1.20-1.05 (m, 1H).

实施例 32: N-((R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(1-氧化-7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

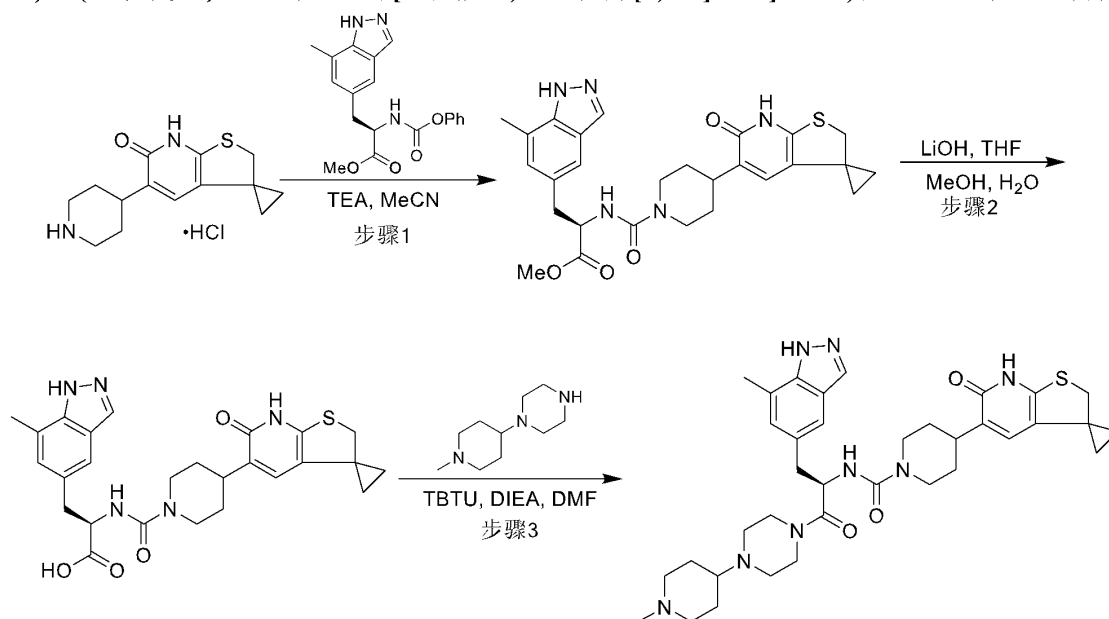


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 9 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 677.4$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.01 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.12 (dt, $J = 19.2, 9.7$ Hz, 2H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.77 – 2.63 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02 – 1.85 (m, 3H), 1.79 – 1.60 (m, 4H), 1.52 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.43 – 1.28 (m, 4H), 1.19 (ddd, $J = 23.6, 12.4, 3.2$ Hz, 3H).

实施例 33: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(6'-氧代-6',7'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-噻吩并[2,3-b]吡啶]-5'-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

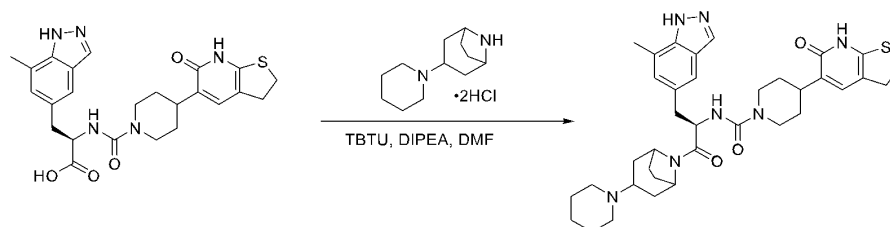


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料, 使用上述实施例 11 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 673.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.20 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 13.1, 8.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 – 1.83 (m, 2H), 1.72 (tt, J = 11.8, 2.9 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.34 (tt, J = 12.0, 5.3 Hz, 4H), 1.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.21 – 1.08 (m, 2H), 0.97 – 0.89 (m, 4H).

实施例 34: N-((2R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-氧代-1-(3-(哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

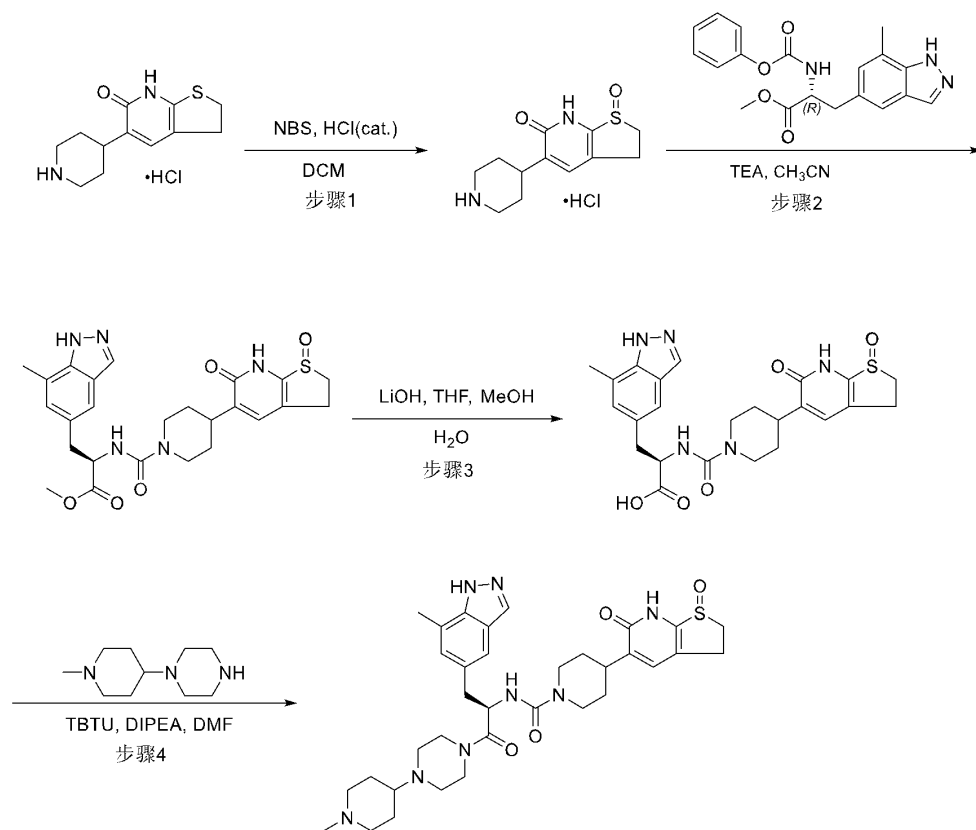


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例9中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 658.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.99 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.95 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 – 6.98 (m, 2H), 6.69 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 4.53 – 4.38 (m, 1H), 4.33 – 3.95 (m, 3H), 3.40 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.87 – 2.62 (m, 4H), 2.46 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.34 (d, J = 20.2 Hz, 3H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.54 – 1.19 (m, 13H).

实施例35: N-((R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(1-氧化-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



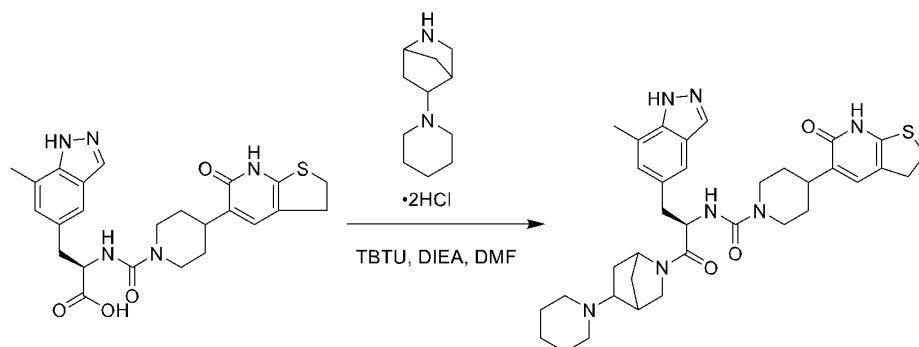
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例9中产物为原料，使用上述实施例9类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 663.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.03 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.64 – 3.37 (m, 5H), 3.26 – 3.02 (m, 6H), 3.01 – 2.81 (m, 3H), 2.78 – 2.53 (m, 5H),

2.48 (s, 3H), 2.44 – 2.09 (m, 3H), 1.99 (q, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 2H), 1.79 – 1.53 (m, 3H), 1.46 (s, 1H), 1.40 – 1.14 (m, 5H).

实施例 36: N-((2R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-氧代-1-(3-(哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

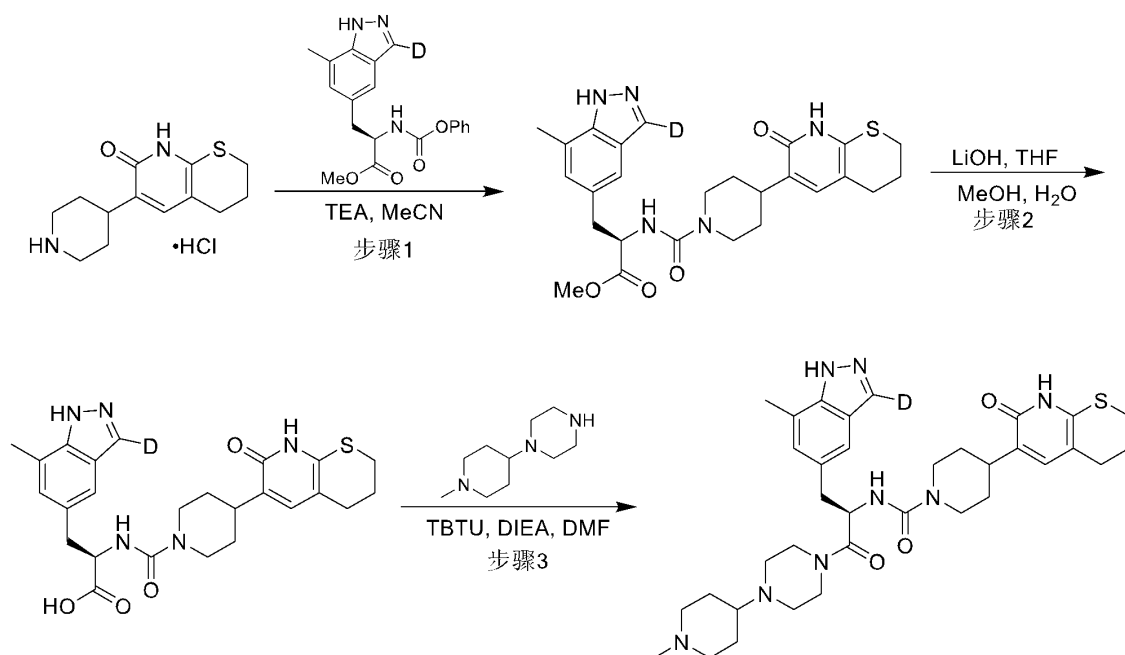


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 644.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.99 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.52 – 7.31 (m, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 2H), 6.70 – 6.39 (m, 1H), 4.74 – 4.43 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 23.3$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 12.2$ Hz, 3H), 3.47 – 3.37 (m, 5H), 3.19 – 2.99 (m, 3H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.78 – 2.58 (m, 2H), 2.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.31 (d, $J = 64.9$ Hz, 3H), 2.04 – 1.88 (m, 1H), 1.74 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 6H), 1.24 (d, 3H).

实施例 37: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基-3-d)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

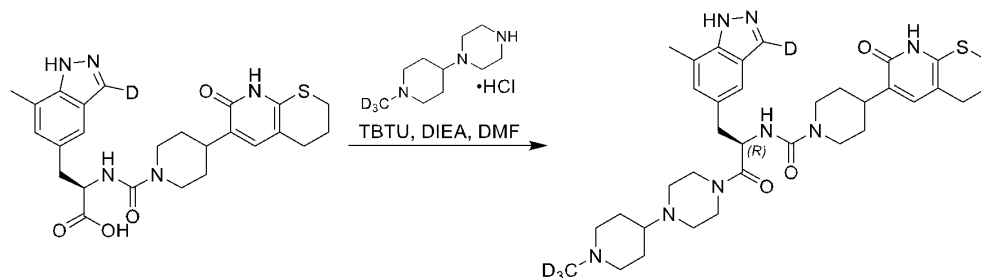


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料, 使用上述实施例11类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 661.8.

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 6H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 4H).

实施例 38: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基-3-d)-1-(4-(1-(甲基-d3)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

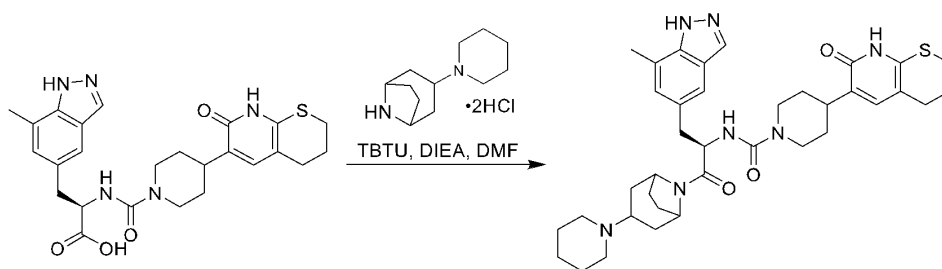


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料, 使用上述实施例11类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 665.8.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 6H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 4H).

实施例 39: N-((2R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-氧代-1-(3-(哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

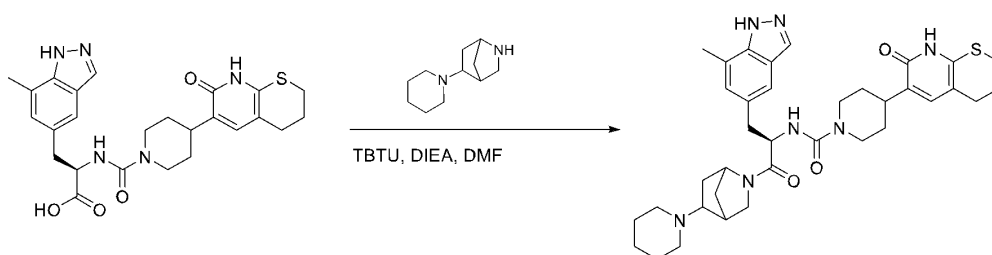


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料, 使用上述实施例 11 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 672.4$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.99 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.05 – 7.84 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 1H), 6.68 (dt, $J = 14.7, 7.6$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 17.1, 8.3$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 40.4, 32.5$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 44.4$ Hz, 2H), 3.08 – 2.99 (m, 2H), 2.91 (tt, $J = 23.6, 6.7$ Hz, 2H), 2.75 – 2.61 (m, 3H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.46 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 2.43 – 2.21 (m, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.63 (t, $J = 10.4$ Hz, 4H), 1.48 – 1.36 (m, 4H), 1.25 (d, $J = 11.2$ Hz, 6H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

实施例 40: N-((2R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-氧代-1-(5-(哌啶-1-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



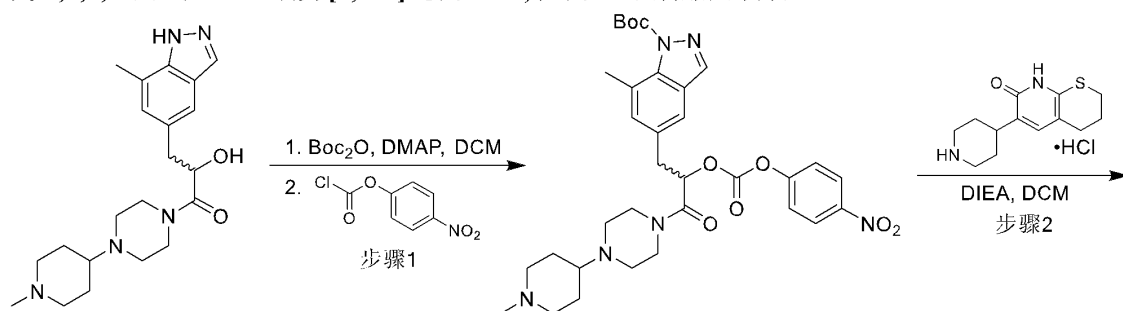
1

采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料, 使用上述实施例 11 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

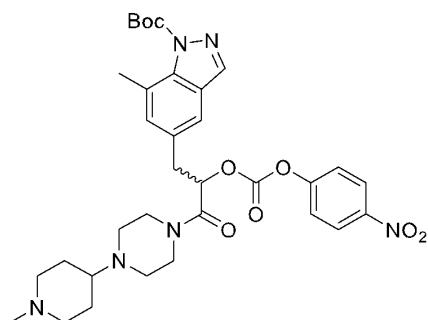
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 658.3$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 13.2, 10.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.67 – 6.52 (m, 1H), 4.58 (ddt, $J = 30.2, 22.6, 7.6$ Hz, 1H), 4.43 – 4.24 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.67 – 3.37 (m, 1H), 3.04 – 3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 13.2$ Hz, 3H), 2.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.35 – 2.11 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.74 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 4H), 1.32 (d, $J = 17.6$ Hz, 4H), 1.23 (s, 5H), 0.90 (dd, $J = 34.6, 6.4$ Hz, 2H).

实施例 41: 3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基 4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯的制备



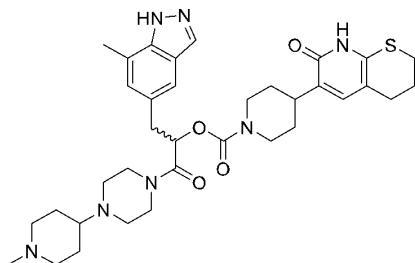
步骤 1: 7-甲基-5-(3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)-3-氧代丙基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的制备



冰水浴条件下, 将 2-羟基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(40.0 mg)和 4-二甲氨基吡啶(1.27 mg)溶于无水二氯甲烷(2.0 mL), 缓慢滴加二碳酸二叔丁酯(24.9 mg), 反应 1 小时。分批加入氯甲酸对硝基苯酯(31.4 mg), 移至室温反应 15 小时。LCMS 显示反应完全。抽取一半的反应液, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 651.9.

步骤 2: 3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2*H*-噻喃并[2,3-*b*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯的制备

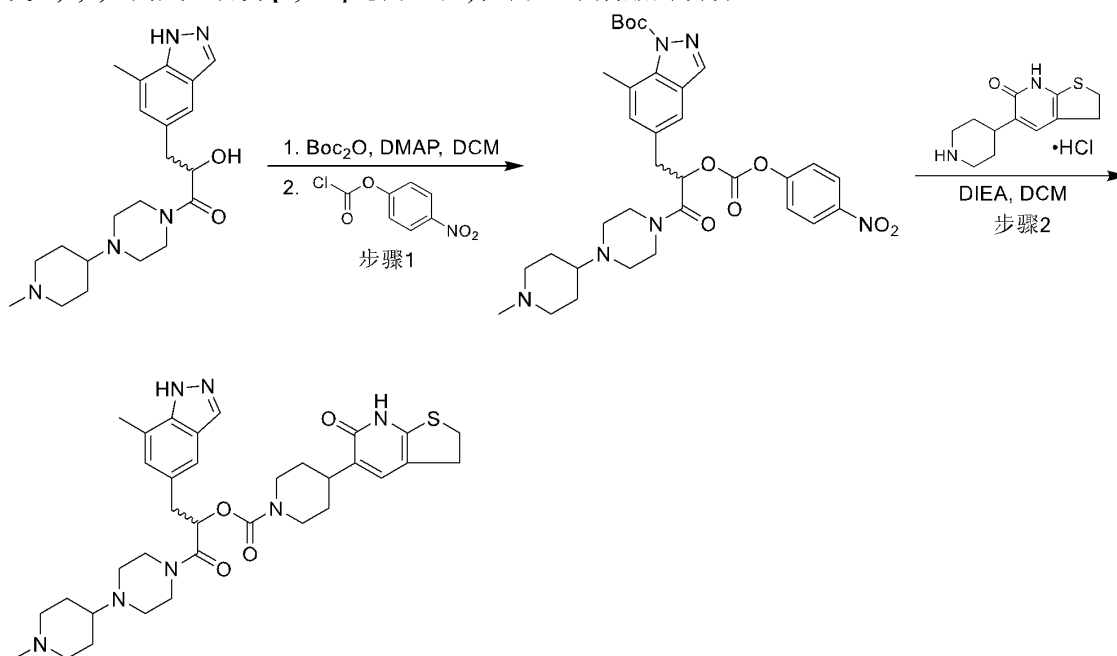


将 *N,N*-二异丙基乙胺(7.94 mg)和无水二氯甲烷(1.0 mL)加入至上述反应液中, 加入 6-(哌啶-4-基)-2,3,4,8-四氢-7*H*-噻喃并[2,3-*b*]吡啶-7-酮盐酸盐(9.23 mg), 反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液过滤, 收集滤液, 浓缩, 粗品经制备液相纯化得标题化合物 4.0 mg。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 661.8.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.05-6.75 (m, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 4.25-3.89 (m, 3H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.23-2.95 (m, 6H), 2.94-2.66 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.43-2.24 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.32-1.10 (m, 5H).

实施例 42: 3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸酯的制备

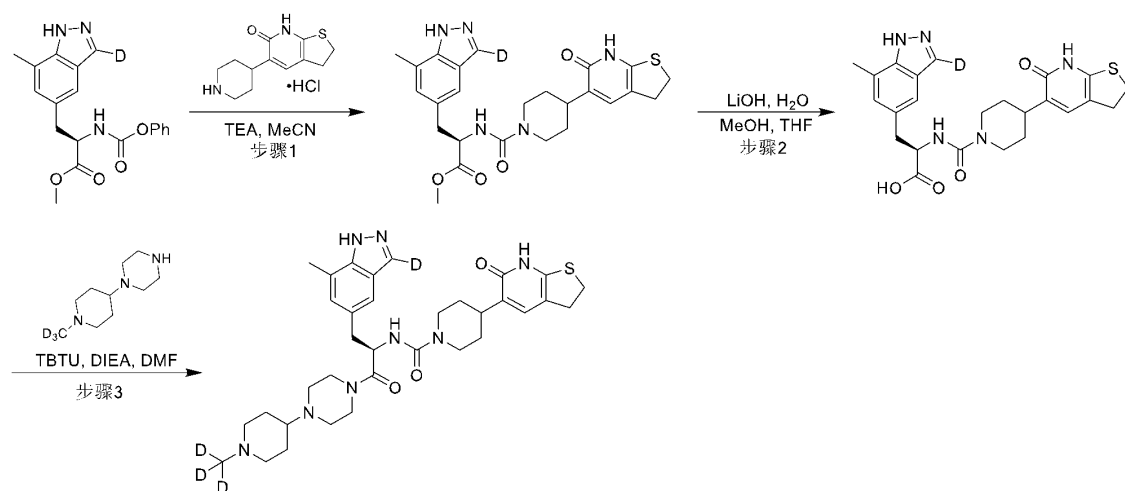


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 41 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 647.8.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.05-6.75 (m, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.25-3.89 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 1H), 3.45-23.35 (m, 3H), 3.20-2.95 (m, 5H), 2.92-2.66 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.43-2.24 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.35-1.10 (m, 7H).

实施例 43: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基-3-d)-1-(4-(1-(甲基-d3)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

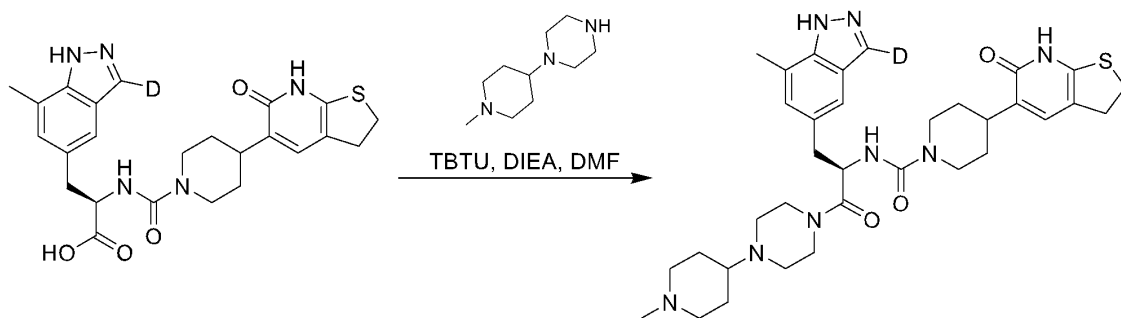


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 650.8.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.09 (d, J = 16.0, 2H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 3H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.32-1.13 (m, 6H).

实施例 44: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基-3-d)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

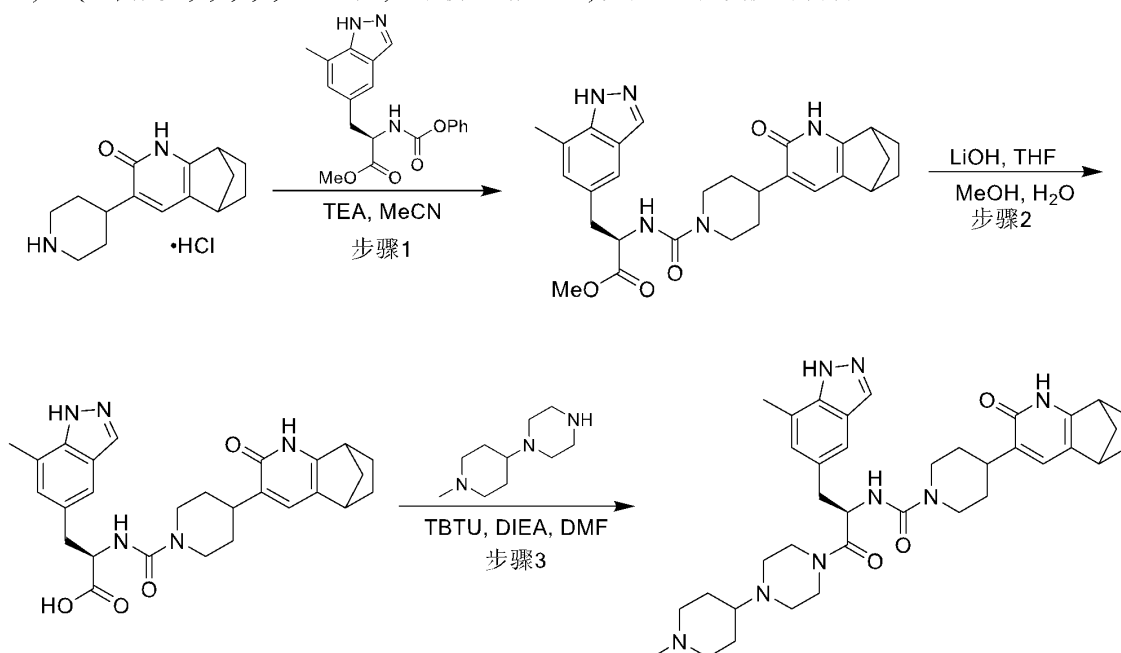


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 647.8.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.79-2.61 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 3H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.32-1.13 (m, 7H).

实施例 45: N-((R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢-5,8-甲桥喹啉-3-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

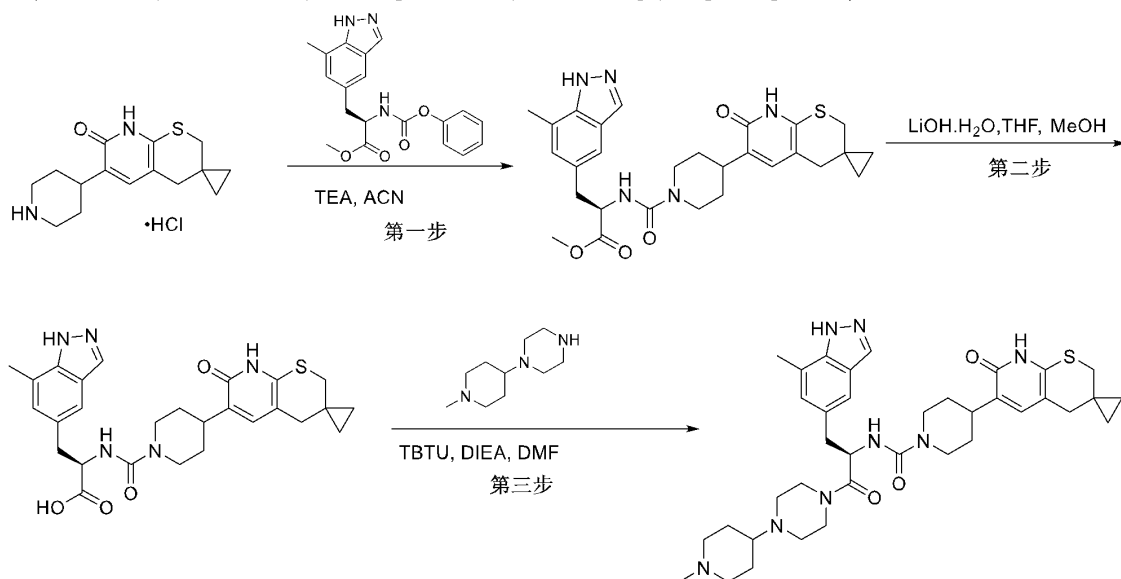


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 655.4

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.38-3.33(m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.76-2.60 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 - 1.52 (m, 10H), 1.43 - 1.33 (m, 3H), 1.29-1.21 (m, 4H), 1.06 - 0.96 (m, 2H).

实施例 46: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7'-氧代-7',8'-二氢-2'H,4'H-螺[环丙烷-1,3'-噻喃并[2,3-b]吡啶]-6'-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

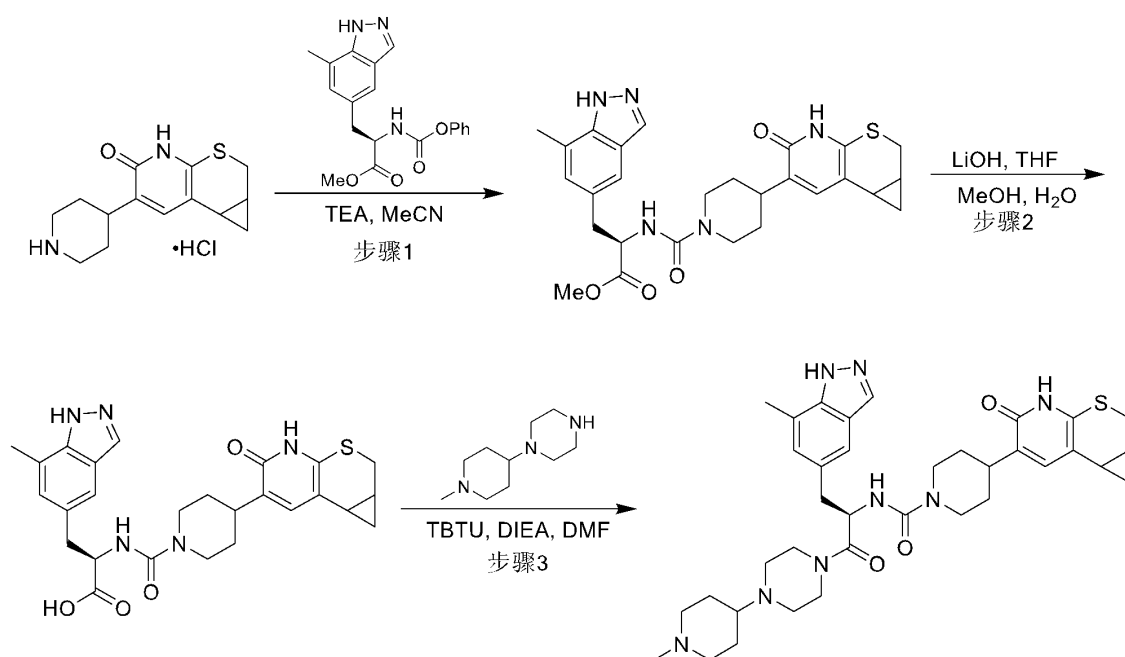


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料, 使用上述实施例 11 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 687.4.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.10 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 2.67 (dt, $J = 25.6, 11.2$ Hz, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (dt, $J = 23.6, 11.2$ Hz, 2H), 1.72 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.54 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.32 - 1.09 (m, 5H), 0.68 - 0.50 (m, 4H).

实施例 47: N-((R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(5-氧代-1,1a,2,4,5,7b-六氢环丙并[4,5]噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

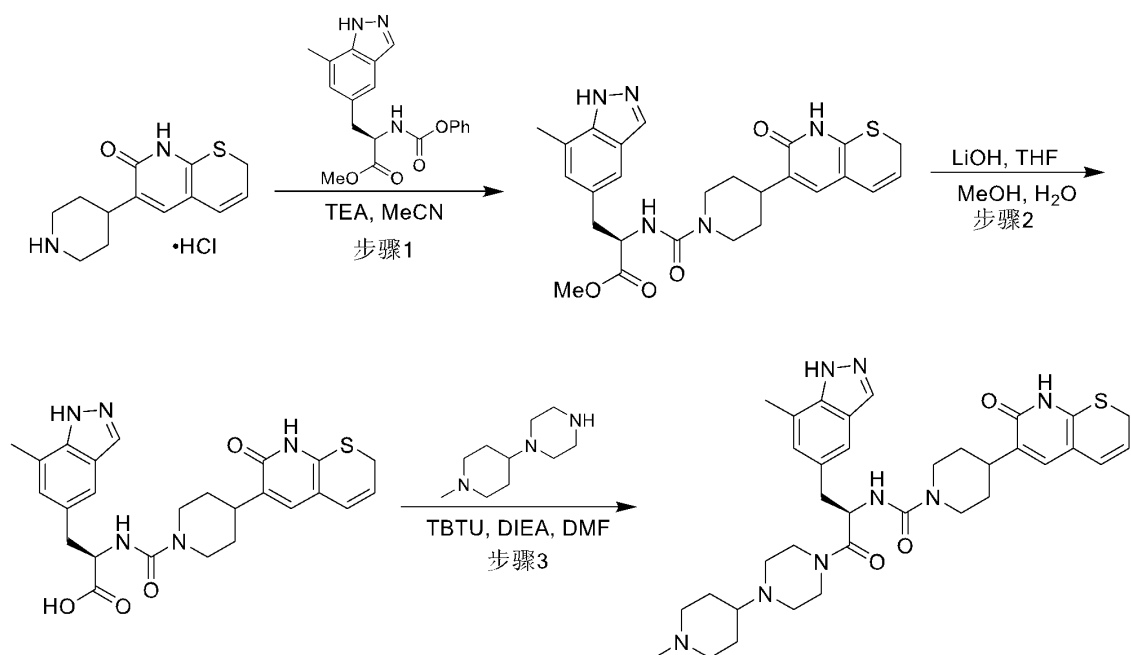


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 673.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 3H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.77 – 2.60 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97 – 1.78 (m, 4H), 1.76 – 1.61 (m, 4H), 1.52 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 1.42 – 1.27 (m, 5H), 1.24 – 1.10 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 1H).

实施例 48: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(7-氧代-7,8-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

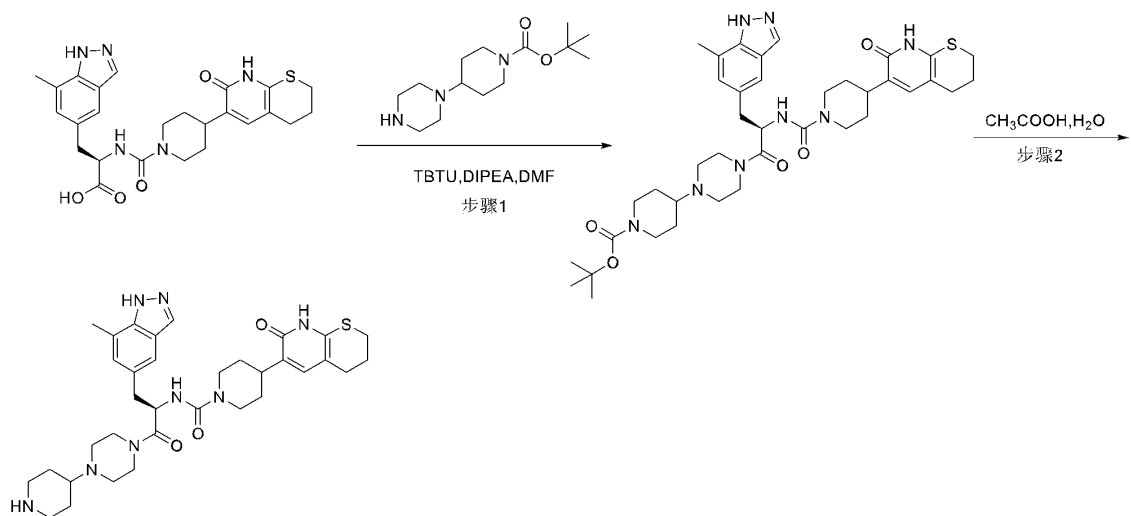


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例1中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

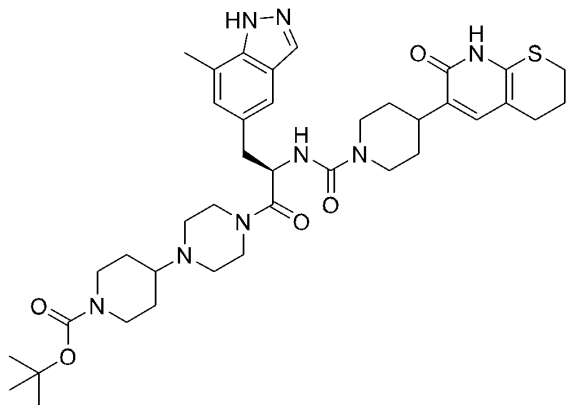
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 659.3 .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.62-5.57 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.63 – 3.50 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 3.05 – 2.84 (m, 3H), 2.75 – 2.62 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 4H), 1.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.39 – 1.11 (m, 6H).

实施例 49: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-氧代-1-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



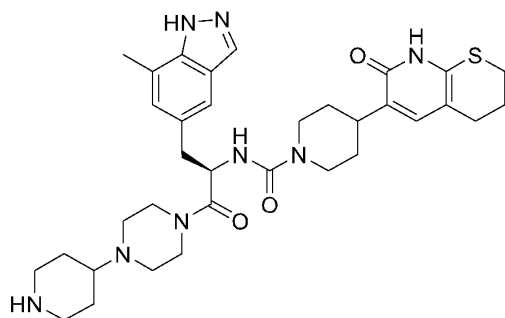
步骤 1: (R)-4-(4-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将(R)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酸(66 mg)、4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(43 mg)和 N,N-二异丙基乙胺 (43 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL), 加入 2-(1H-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(43 mg), 室温反应 4 小时。反应结束后, 反应液经制备 HPLC 分离纯化得标题化合物 30 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 747.3 .

步骤 2: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-氧代-1-(4-(哌嗪-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



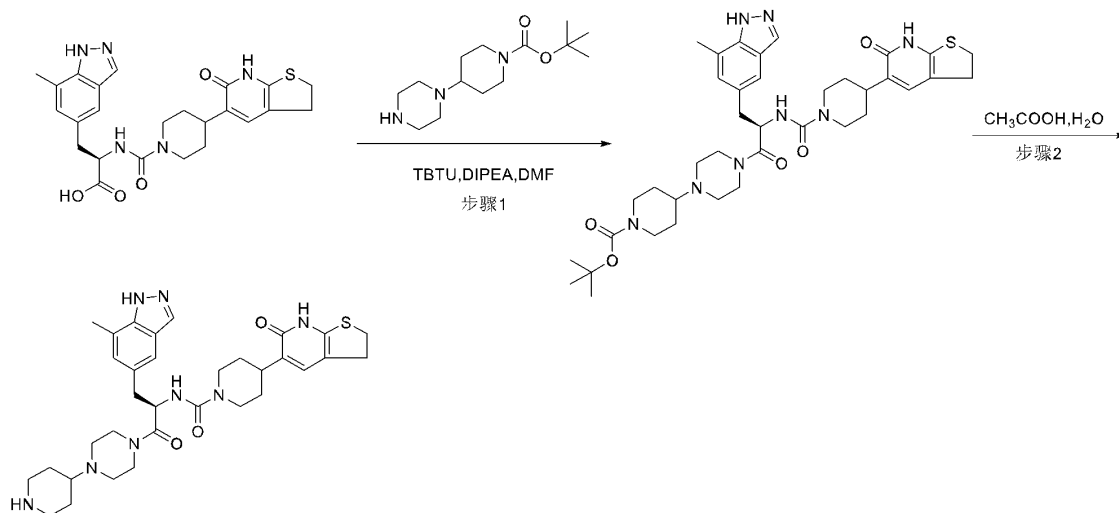
将(R)-4-(4-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30 mg)溶于醋酸和水(2 mL, v/v = 1/5), 100 °C反应 2 小时。反应结束后, 浓缩, 将粗品溶于适量的甲醇, 再用饱和碳酸钾溶液调节体系 pH 为 8-9, 过滤, 滤液经制备型 HPLC 分离纯化, 冷冻干燥得标题化合物 10.00 mg。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 647.3 .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.05 – 2.84 (m, 7H), 2.75 – 2.59 (m, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H),

2.47 (s, 3H), 2.41 – 2.18 (m, 4H), 2.06-1.91 (m, 4H), 1.70 – 1.52 (m, 3H), 1.41 – 1.17 (m, 4H), 1.09 – 0.97 (m, 2H).

实施例 50: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-氧代-1-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-4-(6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

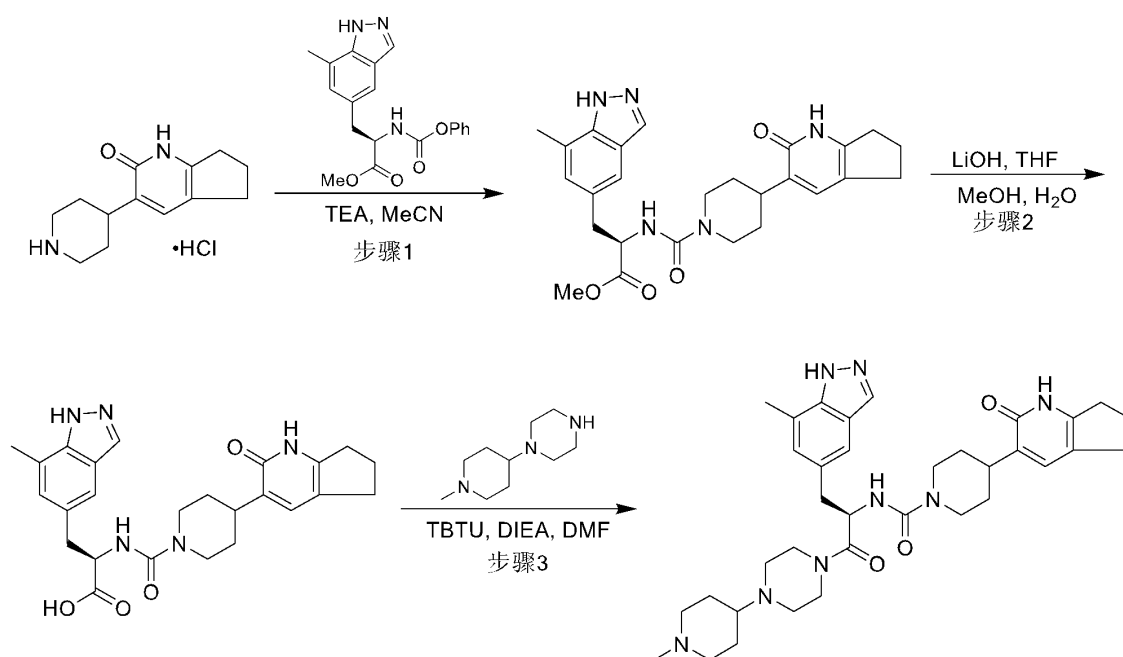


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 49 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 633.3 .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 1H), 3.16 – 3.10 (m, 1H), 3.06 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 5H), 2.75 – 2.60 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.38 – 2.20 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 3H), 1.39 – 1.20 (m, 7H), 1.11-0.97 (m, 2H).

实施例 51: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

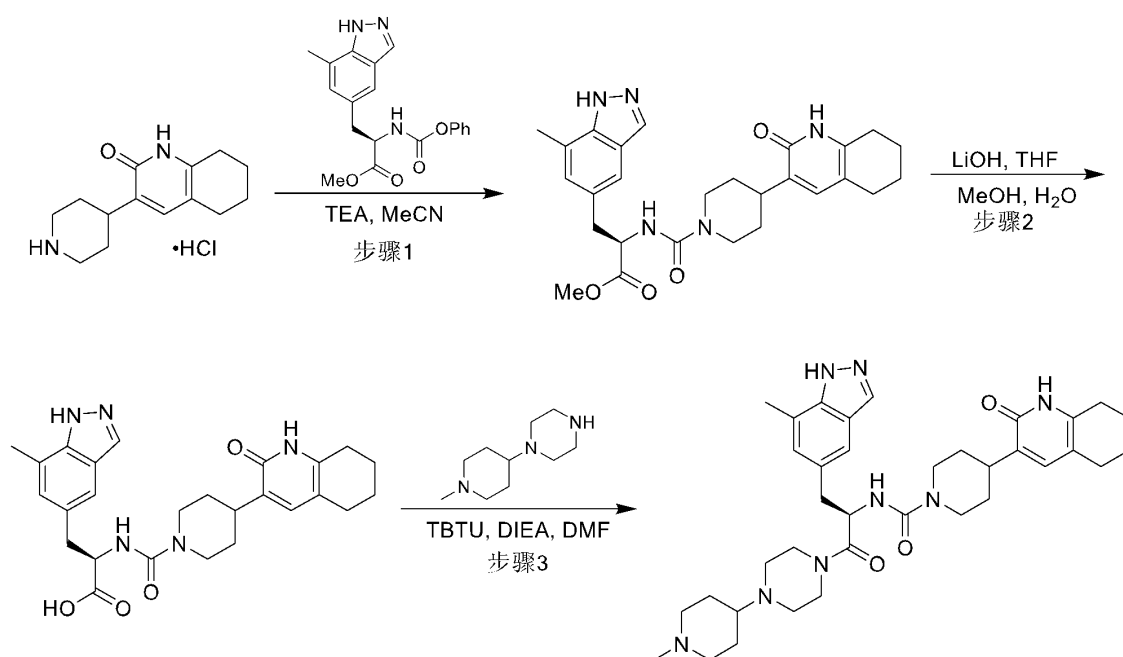


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 629.3 .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.66 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.56 (m, 9H), 2.47 (s, 3H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.04 – 1.84 (m, 4H), 1.78 – 1.60 (m, 4H), 1.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.29 – 1.09 (m, 4H).

实施例 52: (R)-N-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-基)哌啶-1-甲酰胺的制备



采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 643.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 13.1, 7.9 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.54 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (d, J = 19.6 Hz, 5H), 2.23 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.03 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 7H), 1.55 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.32 – 1.08 (m, 6H).

生物测试数据

如无特别说明，以下活性测试例中所用的实验材料、试剂、操作和方法均可从市售渠道获得或基于现有技术容易地获知或制备。

测试例1：细胞功能性拮抗作用测定-cAMP测定

1. 实验原理

CGRP受体复合物与G蛋白中的Gs偶联，CGRP与CGRP受体复合物结合导致Gs活化，产生cAMP(3', 5'-环磷酸腺苷)。

2. 实验目的

测定本发明化合物在 SK-N-MC 细胞中抑制 CGRP 刺激的 cAMP 形成的能力。

3. 实验材料

3.1 实验细胞系：

SK-N-MC（神经上皮瘤细胞），来源：国家生物医学实验细胞资源库。

3.2 试剂与耗材

名称	品牌	货号
LANCE Ultra cAMP Kit	PerkinElmer	TRF0262
α -CGRP（human）	MCE	HY-P1071
IBMX	sigma	I7018-100MG
HBSS（1×）	Gibco	14025076
HEPES 1M	Gibco	15630080

4. 实验步骤

4.1 细胞准备：

提前复苏培养 SK-N-MC 细胞，使用前，细胞汇合度应在 70%-80%。

4.2 配制样本稀释液，待测化合物和 α -CGRP（human）。

4.3 细胞铺板与药物作用：

消化 SK-N-MC 细胞，离心后用样本稀释液重悬，接种于 384 孔板中。每孔分别加入 α -CGRP（human）和待测化合物，吹打混匀。将孔板贴好封板膜，置于酶标孵育仪上 25℃孵育。

4.4 cAMP 测定：参照 LANCE Ultra cAMP Kit 说明书进行。避光配制 Eu-cAMP tracer 和 ULight-anti-cAMP 工作液。分别加入到孔板中吹打混匀。将孔板贴好封板膜，置于酶标孵育仪上 25℃孵育。

4.5 使用全自动酶标仪化学发光模块读取发光值。

4.6 数据分析：

以化合物浓度 LOG 值为横坐标，以 Inhibition 为纵坐标，利用非线性公式拟合计算 IC50 值，结果见下表。

化合物在 SK-N-MC 细胞中抑制 CGRP 刺激的 cAMP 生成作用的 IC₅₀ 值

实施例编号	IC ₅₀ (nM)	实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	1.35	2	0.65
3	0.62	4	1.00
5	1.94	6	0.21
7	6.02	8	0.41
9	0.86	10	9.40
11	7.83	12	16.88
13	1.44	14	6.85
15	10.08	16	0.71
17	15.45	18	0.95
19	0.39	20	0.37
21	589.60	22	0.81
23	1.12	24	1.02
25	0.79	26	0.10
27	1.24	28	10.10
29	0.23	30	0.19
31	2.05	32	0.29
33	0.37	34	0.20
35	0.69	36	4.61
37	0.15	38	0.07
39	0.13	40	3.47
41	0.38	42	0.27
43	0.10	44	0.06
45	26.04	46	0.15
47	0.24	48	0.15
49	0.14	50	0.07
51	1.94	52	1.04

5. 结论

本发明所提供的新颖化合物能够显著抑制 CGRP 刺激的 cAMP 产生，具有较低的 IC₅₀ 值。尤其是以实施例 1、2、3、4、5、6、8、9 为代表的化合物，具有异常显著的抑制活性，其 IC₅₀ 值可达 pM 级别。

测试例 2：肝微粒体稳定性试验

1. 实验目的

测定本发明化合物在大鼠、猴、人肝微粒体中的稳定性。受试本发明化合物为实施例 6、8 化合物，对照药物为 Zavegepant。

2. 试剂及耗材

试剂名称	供应商	批号	浓度(mg 蛋白/mL)
大鼠肝微粒体	RILD	WJYW	20
猴肝微粒体	RILD	MZYM	20
人肝微粒体	BioreclamationIVT	YZB	20

3. 实验步骤

3.1 试验孵育体系

肝微粒体浓度	测试物：0.5 mg/mL；维拉帕米：0.2 mg/mL
孵育缓冲液	磷酸缓冲液 (100 mM, pH 7.4)
受试物浓度	1.0 μ M
孵育时间	0、5、15、30、45、60 min
MgCl ₂	3.0 mM
NADPH	1.0 mM
平行试验	二份

3.2 移取适量肝微粒体溶液于 1 mL 96 深孔板中，加入供试药液(或探针底物溶液)，于 37 °C 热混仪中预孵 5 min。从体系中取出两份混合液，加入 1×PBS 代替 NADPH，并于 0，60 min 分别取出混合液，加入甲醇（含内标）终止反应。在剩下的混合体系中每孔加入 NADPH 启动反应，测试物组于 0，5，15，30，45，60 min，对照组于 0，30，60 min 时从体系中取出混合液，加入甲醇（含内标）终止反应。将终止反应的所有样品混匀，于离心机中 3800 rpm 离心 15 min，取上清液进行 LC-MS/MS 分析。

3.3 数据分析

峰面积由提取的离子色谱图确定。斜率值 k 是通过母体药物的剩余百分比相对于孵育时间曲线自然对数的线性回归来确定的。根据斜率分别计算体外半衰期($t_{1/2}$)，并计算体外固有清除率 (CL_{int} ，以 μ L/min/mg 蛋白表示)。计算公式如下：

$t_{1/2} = \ln 2/k = 0.693/k$ ； $CL_{int} = 0.693/t_{1/2}$ /肝微粒体蛋白浓度

实验结果如下表所示：

本发明化合物在大鼠、猴和人肝微粒体中的稳定性数据

实施例 种属	t _{1/2} (min)			CL _{int} (μL/min/mg)			%剩余 (60min)		
	大鼠	猴	人	大鼠	猴	人	大鼠	猴	人
6	> 120	>120	>120	2.4	0.8	0	91.5	96.9	131
8	>120	88.8	>120	1.6	15.6	3.2	90.7	61.6	85.8
29	>120	>120	>120	0	1.6	0	105	98.9	115
Zavegepant	>120	107	66.6	2.8	13	20.8	95.5	72.1	57.5

测试例 3：血浆蛋白结合率试验

1. 实验目的

利用平衡透析法测定本发明化合物在大鼠、猴、人血浆中的蛋白结合率。受试本发明化合物为实施例 6、8 化合物。

2. 测试基质

基质 / 种属	抗凝剂
SD 大鼠血浆	EDTA-K ₂
食蟹猴血浆	EDTA-K ₂
人血浆	EDTA-K ₂

3. 实验步骤

3.1 将干的透析膜用超纯水将膜漂洗 2-3 次后，用磷酸缓冲液浸泡 1 小时备用；聚四氟乙烯模块用 20%乙醇浸泡 30 min，用无尘纸吸干表面水分晾干备用。按照产品说明书将预处理的透析膜组装到透析板中，并将每个透析孔中渗透膜其中一侧（接收室）加入 100 μL 接收液（100 mM 磷酸缓冲溶液加 0.002%吐温 80）。

3.2 取血浆置于离心管中，加入待测物的工作液至血浆中，终浓度为 1 μM，上下颠倒混匀（该步骤在冰浴上进行）；取含药血浆各 20 μL 至 96 孔样品板中，平行两份，作为 T₀ 样品，存放于-20℃冰箱中。

3.3 另取以上含药血浆 100 μL 至透析装置中膜的另一侧（样品室），平行两份，置 37℃ 恒温振荡孵育 6h。经过 6h 的孵育，取平衡后的接收室和样品室各 20 μL，得到 B 和 A 样品。

分别在 B 样品和 A 样品中加入相应体积的对应空白血浆或磷酸缓冲液(含 0.002%吐温 80)，使得每个样品孔中的血浆与缓冲液体积比为 1:1。

3.4 在所有样品孔中加入 250 μL 含内标甲醇溶液，混匀后置离心机中 3800 rpm 离心 10 分钟。取上清液 20 μL 加入 180 μL 甲醇，涡旋混匀后，LC-MS/MS 进样分析。

3.5 数据分析

化合物在血浆中的血浆蛋白结合率和回收率采用以下公式进行计算：

游离百分率（%） =C_B/C_A；

血浆蛋白结合率（f_b %） = 1-游离百分率（%）；

回收率（%） = (C_B + C_A) / C_{T0}

其中 C_B 为化合物在平衡透析后接收液中的浓度；C_A 为化合物在平衡透析后给药血浆中的浓度；C_{T0} 为化合物在血浆中的起始浓度。

实验结果如下表所示：

实施例 种属	大鼠	猴	人
	f _b (%)	f _b (%)	f _b (%)
实施例 6	90.0	61.3	76.7
实施例 8	69.4	47.7	64.1
实施例 29	64.3	56.1	50.2

测试例 4：SD 大鼠静脉和滴鼻给予受试化合物的体内药代动力学研究

1. 实验动物

种属：SD 大鼠，雄性，SPF 级。来源：购自成都达硕实验动物有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK(川) 2020-030。数量：静脉给药 2 只，滴鼻给药 4 只。

2. 供试品配制

2.1 精密称取适量药物，加入 50mM succinate buffer（D5W 稀释，pH=5~6），超声、涡旋使充分混匀、溶解，得到 0.2mg/mL 的给药溶液，用于静脉注射(IV)给药。

2.2 精密称取适量药物，加入 50mM succinate buffer（纯化水稀释，pH=5~6），超声、涡旋使充分混匀、溶解，得到 10 mg/mL 的给药溶液，用于滴鼻(IN)给药。

3. 试验设计

组别	数量	剂量(mg/kg)	浓度 (mg/mL)	给药体积	给药方式	采集样本
1	2	1	0.2	5 mL/kg	IV	血浆
2	4	2	10	50 µL/只	IN	血浆

供试品药物为实施例 6、8，对照药物为 Zavegepant。

4. 采血时间点

给药后 5min、10min、15min、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h。

5. 样品采集和处置

经颈静脉采血，每个样品采集约 0.2 mL，EDTA-K2 抗凝，血液样本采集后放置于冰上，并于 2 小时内离心分离血浆（离心条件：6000g，5min， 2-8℃）。采集的血浆样本在分析前存放于-80℃冰箱，分析后剩余血浆样本继续存放于-80℃冰箱暂存。

6. 生物分析和数据处理

采用 LC-MS/MS 法测定血浆内指定化合物药物浓度，Winnolin 8.3 非房室模型计算主要药动学参数。进行药动学参数计算时，C_{max} 之前的 BLQ（包括 “No peak”）按照 0 计算；C_{max} 之后出现的 BLQ（包括 “No peak”）一律不参与计算。

SD 大鼠静脉和滴鼻给予受试化合物的体内药代动力学研究数据

化合物		实施例 6	实施例 8	Zavegepant
IV@1mg/kg	半衰期 t _{1/2} (h)	2.52	7.58	2.58
	曲线下面积 AUC(ng.h/mL)	5992	2852	3622
	表观清除率 CL(mL/min/kg)	2.77	5.94	4.59
	稳态分布容积 V _{ss} (L/kg)	0.29	0.50	0.35
IN@2mg/kg	半衰期 t _{1/2} (h)	3.80	3.41	1.08
	达峰浓度 C _{max} (ng/mL)	540	204	645
	曲线下面积 AUC(ng.h/mL)	2401	626	385
	生物利用度 F%	20.1	11.0	5.31

测试例 5：SD 大鼠中不同药物组合物组合烷基糖苷与否对 PK 特性影响的研究

本测试例 5 实验动物也均为 SD 大鼠，并采用与测试例 4 相同的试验设计、采集和生物分析数据处理方法过程。

本测试例 5 的供试品配制时，还平行设置并配制了添加 0.2%十二烷基-β-D-麦芽糖苷(DDM)的给药溶液组，以比较观察其与不添加十二烷基-β-D-麦芽糖苷(DDM)的给药溶液组的大鼠 PK 特性变化情况。

本测试例 5 的不同药物组合物对大鼠 PK 影响结果如下表所示：

CGRP 拮抗剂种类	实施例 6	实施例 8	Zavegepant
$T_{max}(DDM\ 0.2\%)/T_{max}(DDM\ 0\%)$	16.7%	79.9%	83.6%
$C_{max}(DDM\ 0.2\%)/C_{max}(DDM\ 0\%)$	10.0	27.6	2.73
$AUC_{0-inf}(DDM\ 0.2\%)/AUC_{0-inf}(DDM\ 0\%)$	5.1	7.5	5.1

注：实施例 6 化合物给药溶液组添加 0.2%DDM 后， T_{max} 由 1h 缩短至 0.167；实施例 8 化合物和 Zavegepant 给药溶液组因不添加 DDM(0%DDM)时，血药浓度达峰已经比较迅速(T_{max} 分别为 0.209h、0.25h)，故添加 0.2%DDM 后的血药浓度达峰时间进一步再缩短的空间有限(T_{max} 分别为 0.167h、0.209h)。

由上表可知：

1. 以实施例 6、8 所代表的式 I 化合物，在添加烷基糖苷组合施用，多项关键 PK 参数得到令人惊奇的同步的、显著的改善。例如实施例 6 化合物与烷基糖苷组合施用后： T_{max} 从 1h 提前到 0.167h，缩短了 83.3%的时间，超短的达峰时间，为药物后续快速起效奠定良好基础； C_{max} 极大的提高至 10 倍，同时 AUC 提高了约 5 倍，保障快速起效浓度的同时，可降低药物剂量，增加安全性。再例如实施例 8 化合物与烷基糖苷组合施用后： C_{max} 和 AUC_{0-inf} 更是分别依次提高了 27.6 倍、7.5 倍， T_{max} 也明显缩短了 20.1%，保持在 0.167h 的较短时间水平。

对于式 I 化合物所面对的适应症偏头痛、神经性头痛而言，病症急性发作的迅速缓解、治疗与预防尤为重要，而以实施例 6、8 所代表的式 I 化合物与烷基糖苷组合施用后带来的 T_{max} 缩短和 C_{max} 提高的惊人 PK 特性改善，显示了这一组合物巨大的临床应用潜力。

2. 以实施例 6、8 和扎维吉泮所代表的这一类吉泮类 CGRP 拮抗剂化合物，在经鼻施用时添加烷基糖苷，亦能带来多项 PK 参数的一定程度改善。同样显示了吉泮类 CGRP 拮抗剂化合物组合烷基糖苷在制作经鼻给药制剂中的临床应用潜力。

测试例 6：猴中不同药物组合物组合烷基糖苷与否对 PK 特性影响的研究

1. 实验动物

种属：食蟹猴，雄性，2-5 kg。来源：安凯毅博(湛江)生物科技有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK（粤）2019-0046 。数量：静脉给药 3 只，鼻喷给药 3 只。

2. 供试品配制

2.1 精密称取适量药物，加入 50mM succinate buffer（D5W 稀释，pH=5~6），超声、涡旋使充分混匀、溶解，得到 0.5mg/mL 的给药溶液，用于静脉注射给药。

2.2 精密称取适量药物，加入溶媒 1：50mM succinate buffer（纯化水稀释，pH=5~6），超声、涡旋使充分混匀、溶解，得到 20 mg/mL 的给药溶液，置于鼻喷雾剂装置中，用于鼻喷给药，100μL/喷。

2.3 精密称取适量药物，加入溶媒 2：含 0.2%十二烷基-β-D-麦芽糖苷的 50mM succinate buffer（pH=5~6），超声、涡旋使充分混匀、溶解，得到 20 mg/mL 的给药溶液，置于鼻喷雾剂装置中，用于鼻喷给药，100μL/喷。

3. 试验设计

组别	供试品	数量	剂量(mg/kg)	浓度（mg/mL）	给药体积	给药方式	采集样本
1	实施例 6	3	0.5	0.5	1mL/kg	IV	血浆
2		3	1	20	200 μL/只	IN（溶媒 1）	血浆
3		3	1	20	200 μL/只	IN（溶媒 2）	血浆
4	实施例 8	3	0.5	0.5	1mL/kg	IV	血浆
5		3	1	20	200 μL/只	IN（溶媒 1）	血浆
6		3	1	20	200 μL/只	IN（溶媒 2）	血浆

4. 采血时间点

给药后 5min、10min、15min、0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 h。

5. 样品采集和处置

经隐静脉或头静脉采血，每个样品采集约 0.6 mL，EDTA-K2 抗凝，血液样本采集后放置于冰上，并于 2 小时内离心分离血浆（离心条件：2000g，10min，2-8℃）。采集的血浆样本在分析前存放于-80℃冰箱，分析后剩余血浆样本继续存放于-80℃冰箱暂存。

6. 生物分析和数据处理

采用 LC-MS/MS 法测定血浆内指定化合物药物浓度，Winnolin 8.3 非房室模型计算主要药动学参数。进行药动学参数计算时，C_{max} 之前的 BLQ（包括 “No peak”）按照 0 计算；C_{max} 之后出现的 BLQ（包括 “No peak”）一律不参与计算。

食蟹猴静脉和鼻喷给予受试化合物的体内药代动力学研究数据

化合物		实施例 6	实施例 8
IV@0.5mg/kg	半衰期 $t_{1/2}$ (h)	4.98	4.98
	达峰浓度 C_{max} (ng/mL)	3196	2283
	曲线下面积 AUC(ng.h/mL)	1141	924
	表观清除率 CL(mL/min/kg)	7.35	9.27
	稳态分布容积 V_{ss} (L/kg)	0.652	0.738
IN@1mg/kg (溶媒 1)	半衰期 $t_{1/2}$ (h)	9.00	5.58
	达峰时间 T_{max} (h)	1.00	1.00
	达峰浓度 C_{max} (ng/mL)	12.7	13.4
	曲线下面积 AUC(ng.h/mL)	43.2	46.1
	生物利用度 F%	1.99	2.50
IN@1mg/kg (溶媒 2)	半衰期 $t_{1/2}$ (h)	5.57	4.92
	达峰时间 T_{max} (h)	0.167	0.167
	达峰浓度 C_{max} (ng/mL)	663	401
	曲线下面积 AUC(ng.h/mL)	780	412
	生物利用度 F%	29.8	26.4

猴中不同药物组合物滴鼻给药的体内药代动力学

CGRP 拮抗剂种类	实施例 6	实施例 8
T_{max} (DDM 0.2%)/ T_{max} (DDM 0%)	16.7%	16.7%
C_{max} (DDM 0.2%)/ C_{max} (DDM 0%)	52.2	30.0
AUC_{0-inf} (DDM 0.2%)/ AUC_{0-inf} (DDM 0%)	17.1	8.6

结果分析：

与测试例 5 中大鼠 PK 特性影响研究试验类似，猴的 PK 特性研究影响试验中显示，以实施例 6、8 所代表的式 I 化合物，在添加烷基糖苷组合施用，多项关键 PK 参数同样得到令人惊奇的同步的、显著的改善。表现在：如实施例 6、8 化合物与烷基糖苷组合施用后， C_{max} 极大的提高至 52.2、30 倍，同时 AUC_{0-inf} 提高至 17.1、8.6 倍， T_{max} 从 1h 提前到约 0.17h，大幅缩短了 83.3%的起效时间。也即，相比于大鼠，在与人更为接近的种属——猴中，式 I 化合物组合烷基糖苷使用时，更进一步体现了 PK 特性的优异改善效果，显示了良好的临床应用前景。

测试例 7：SD 大鼠中药物组合物含不同烷基糖苷浓度对 PK 特性影响的研究

本测试例 7 实验动物也均为 SD 大鼠，并采用与测试例 4 相同的试验设计、采集和生物分析数据处理方法过程。

本测试例 7 的供试品配制时，平行设置并配制了添加 0.05%和 5%十二烷基-β-D-麦芽糖苷(DDM)的给药溶液组，以比较观察两种浓度十二烷基-β-D-麦芽糖苷(DDM)的给药溶液组的大鼠 PK 特性变化情况。

本测试例 7 的不同药物组合物对大鼠 PK 影响结果如下表所示：

CGRP 拮抗剂种类	实施例 6	实施例 8	Zavegepant
$T_{max}(DDM\ 0.05\%)/T_{max}(DDM\ 0\%)$	25.0%	79.9%	1
$C_{max}(DDM\ 0.05\%)/C_{max}(DDM\ 0\%)$	6.51	16.2	1.17
$AUC_{0-inf}(DDM\ 0.05\%)/AUC_{0-inf}(DDM\ 0\%)$	3.8	6.23	2.44
$T_{max}(DDM\ 5\%)/T_{max}(DDM\ 0\%)$	8.3%	39.7%	50%
$C_{max}(DDM\ 5\%)/C_{max}(DDM\ 0\%)$	13.3	73.0	3.03
$AUC_{0-inf}(DDM\ 5\%)/AUC_{0-inf}(DDM\ 0\%)$	3.6	13.5	3.43

由上表可知：

以实施例 6、8 所代表的式 I 化合物，在添加不同浓度的烷基糖苷组合施用，多项关键 PK 参数得到令人惊奇的同步的、显著的改善。例如实施例 6 化合物与含 0.05%和 5%烷基糖苷组合施用后： T_{max} 分别从 1h 提前到 0.25h 和 0.083h，缩短了 75%和 91.7%的时间，说明烷基糖苷浓度越高，达峰时间越短； C_{max} 提高了 6.51 倍和 13.3 倍，AUC 提高了 3.8 倍和 3.6 倍，保障快速起效浓度的同时，可降低药物剂量，增加安全性。再例如实施例 8 化合物与含 0.05%和 5%烷基糖苷组合施用后： T_{max} 分别从 0.2h 提前到 0.167h 和 0.083h，缩短了 20%和 60%的时间，说明烷基糖苷浓度越高，达峰时间越短； C_{max} 提高了 16.2 倍和 73.0 倍，AUC 提高了 6.23 倍和 13.5 倍，说明烷基糖苷浓度越高，其促渗作用越强。

本发明不局限于上述可选的实施方式，任何人在本发明的启示下都可得出其他各种形式的产品。上述具体实施方式不应理解成对本发明的保护范围的限制，本发明的保护范围应当以权利要求书中界定的为准，并且说明书可以用于解释权利要求书。

引证文献:

- [1] Ashina M, Terwindt GM, Al-Karaghali MA, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021;397(10283):1496-1504. doi:10.1016/S0140-6736(20)32162-0
- [2] 中国医师协会神经内科医师分会,中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会.中国偏头痛诊治指南(2022版)[J].中国疼痛医学杂志,2022,28(12):881-898.
- [3] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;397(10283):1485-1495. doi:10.1016/S0140-6736(20)32160-7
- [4] Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533-552. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701
- [5] Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158(4):543-559. doi:10.1097/j.pain.0000000000000831
- [6] Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators - The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class. *Headache*. 2019;59(6):951-970. doi:10.1111/head.13510
- [7] Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-1142. doi:10.1152/physrev.00034.2013
- [8] Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, Ossipov MH, Hake AM, Blumenfeld AM. Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT_{1F} agonist. *J Headache Pain*. 2020;21(1):71. Published 2020 Jun 10. doi:10.1186/s10194-020-01132-3.

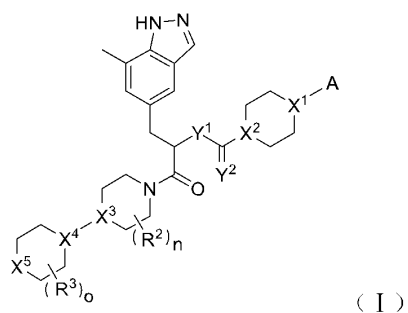
权 利 要 求

1. 药物组合物, 包含:

a. 活性成分, 和

b. 烷基糖苷;

所述活性成分为下式 I 化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物,



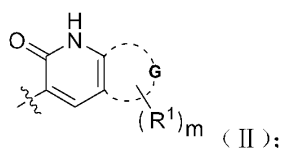
其中,

 X^1 、 X^2 各自独立的为 CH 或 N; X^3 、 X^4 各自独立的为 C、CH 或 N; X^5 为 C、CH、 CH_2 、NH 或 N; Y^1 为 CH_2 、O 或 NH; Y^2 为 O 或 S; R^2 在每次出现时独立地为 -H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_3-C_8)$ 环烷基, n 为 0、1、2、3、4、5 或 6,或者, 两个 R^2 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^2 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S;或者, $-(R^2)_n$ 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^2)_n$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S; R^3 在每次出现时独立地为 -H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_3-C_8)$ 环烷基, o 为 0、1、2、3、4、5 或 6,

或者，两个 R^3 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^3 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S；

或者， $-(R^3)_o$ 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^3)_o$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S；

A 为下式 II 所示结构：



G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5~7 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪杂环中构成环的杂原子为 -O-、-S- 或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ；

R^1 在每次出现时独立地为 -H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_3-C_8)$ 环烷基，m 为 0、1、2、3、4、5 或 6，

或者，两个 R^1 与其附接的原子共同组成 3~8 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^1 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S，

或者， $-(R^1)_m$ 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^1)_m$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：

所述烷基糖苷主要由疏水烷基碳链和亲水低聚糖共价偶联而成，

所述共价偶联的链接基团包括糖苷键、硫糖苷键或酰胺键，

所述疏水烷基碳链选自 C_5 ~ C_{16} 烷基链、 C_{10} ~ C_{16} 烷基链、 C_{11} ~ C_{14} 烷基链、 C_{11} 烷基链、 C_{12} 烷基链、 C_{13} 烷基链或 C_{14} 烷基链，

所述亲水低聚糖包括单糖或二糖，所述单糖包括葡萄糖，所述二糖包括麦芽糖、海藻糖或蔗糖。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：

所述烷基糖苷为十一烷基麦芽糖苷、十二烷基麦芽糖苷、十三烷基麦芽糖苷或十四烷基麦芽糖苷，

所述烷基糖苷占药物组合物的重量比为 0.05%~20%、0.05%~10%、0.05%~5%、0.1%~5%、0.1%~0.5%、0.1%~0.3%、0.05%、0.2%或 5%。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：

所述药物组合物被制成经鼻给药形式、口服给药形式、透皮给药形式或经粘膜给药形式，

所述经鼻给药形式包括滴鼻剂、鼻喷雾剂、鼻气雾剂、鼻凝胶剂或鼻乳膏剂，

所述经鼻给药形式为单剂量形式、双剂量形式或多剂量形式，

所述鼻喷雾剂的递送体积量为 50ul-200ul/喷，

所述药物组合物为溶液剂形式，进一步为水溶液剂形式。

5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：

所述药物组合物还包含缓冲剂、渗透压调节剂、润湿剂、增稠剂、pH 调节剂、金属螯合剂和防腐剂中的一种或两种以上的组合。

6. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：

所述药物组合物与其不添加 b.烷基糖苷的药物组合物相比，提供 10 倍以上、30 倍以上、10 倍~52.2 倍或 30 倍~52.2 倍的活性成分 C_{max} 值，和/或

所述药物组合物与其不添加 b.烷基糖苷的药物组合物相比，提供 5.1 倍以上、8.6 倍以上、5.1 倍~17.1 倍或 8.6 倍~17.1 倍的活性成分 AUC_{0-inf} 值，和/或

所述药物组合物与其不添加 b.烷基糖苷的药物组合物相比，提供缩短至 0.17h 以下的 T_{max} 值。

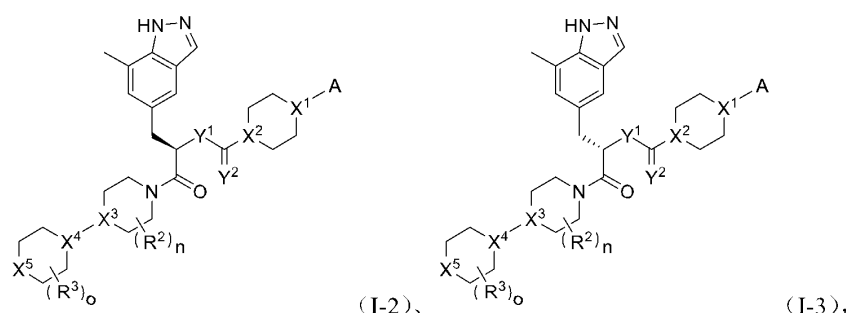
7. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：

所述活性成分占药物组合物的重量比为 0.05%~20%，和/或

所述药物组合物中活性成分的含量为 0.001mg~1000mg。

8. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：

式I化合物为式I-2 或式I-3 所示的手性结构：



其中，X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、Y¹、Y²、A、R²、R³、n、o 如上所定义

9. 根据权利要求 1 或 8 所述的药物组合物，其中，A 中：

如 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5 或 6 元脂肪环，G 链基团上任选的有 0 或 1 个双键，其余均为单键；

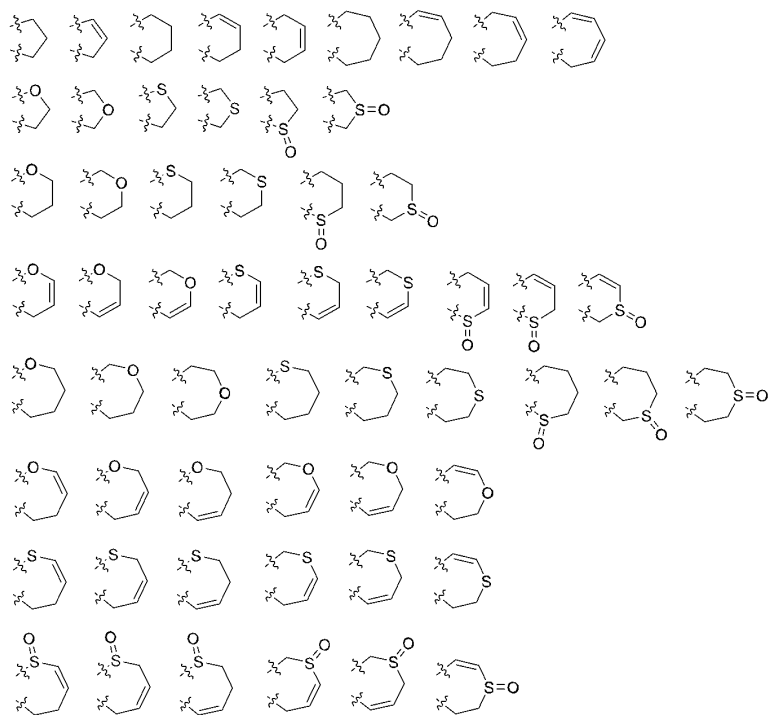
如 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 7 元脂肪环，G 链基团上任选的有 0、1 或 2 个双键，其余均为单键；

如 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5 元脂肪杂环，G 链基团上均为单键；

如 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 6 或 7 元脂肪杂环，G 链基团上任选的有 0 或 1 个双键，其余均为单键。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，其中：

A 中 G 链基团选自：



11. 根据权利要求 1 或 8 所述的药物组合物, 其中:

A 中,

R¹ 在每次出现时独立地为-H、-(C₁-C₃)烷基或-(C₃-C₆)环烷基, m 为 0、1、2 或 3,

或者，两个 R^1 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^1 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S，或者， $-(R^1)_m$ 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^1)_m$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S。

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 其中:

A 中,

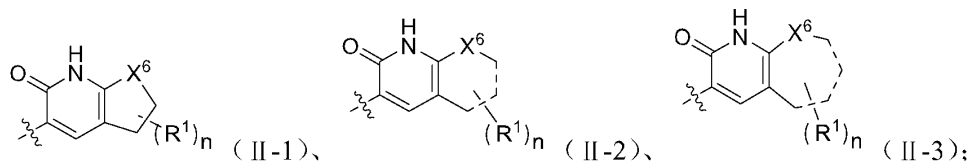
R¹在每次出现时独立地为-H、甲基、乙基或环丙烷基，m为0、1或2，

或者，两个 R¹ 与其附接的原子共同组成环丙烷、环丁烷或环戊烷，所述环丙烷、环丁烷或环戊烷与 R¹ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，或者，-(R¹)_m 与其附接的原

子共同组成环丙烷、环丁烷或环戊烷，所述环丙烷、环丁烷或环戊烷与 $-(R^1)_m$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构。

13. 根据权利要求 1、8、11 或 12 所述的药物组合物，其中：

A 为下式 II-1、II-2 或 II-3 所示结构：

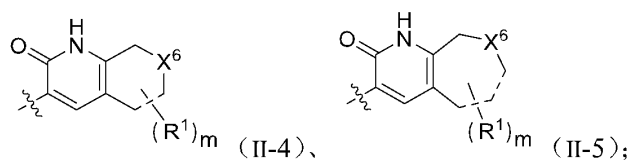


式 II-1、II-2 和 II-3 中， X^6 为 -O-、-S- 或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ；

式 II-2 中两处 “---” 均指代单键，或者其中任意 1 处为双键，另一处为单键；

式 II-3 中三处 “---” 均指代单键，或者其中任意 1 处为双键，另两处均为单键；或者

A 为下式 II-4 或 II-5 所示结构：



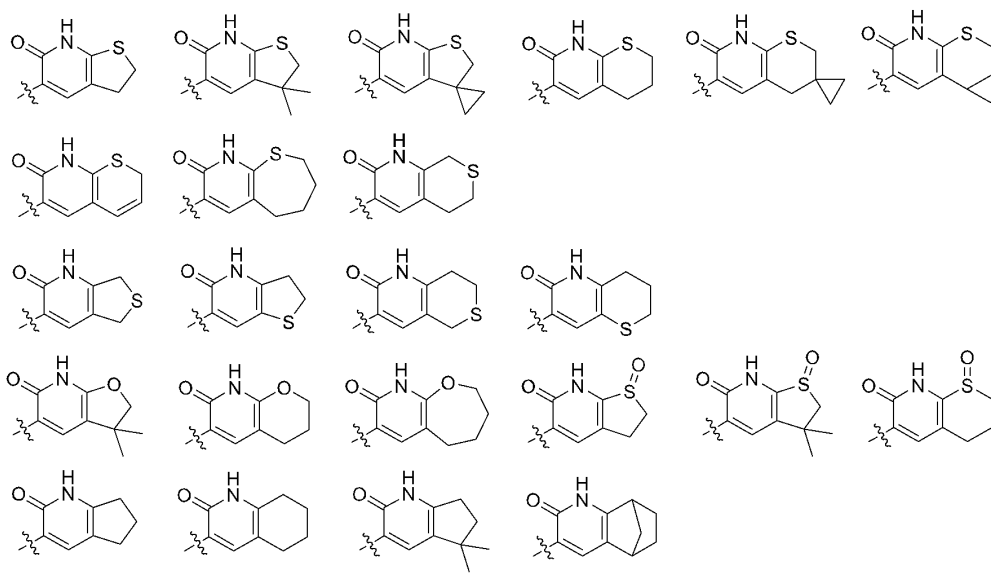
式 II-4 或 II-5 中， X^6 为 -O-、-S- 或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ；

式 II-4 中 “---” 指代单键或双键；

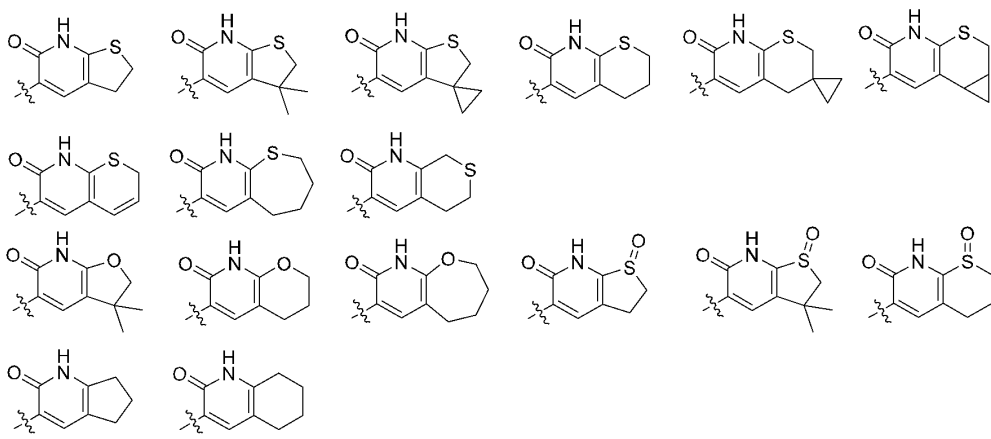
式 II-5 中两处 “---” 均指代单键，或者其中任意 1 处为双键，另一处为单键。

14 根据权利要求 1 或 8 所述的药物组合物，其中：

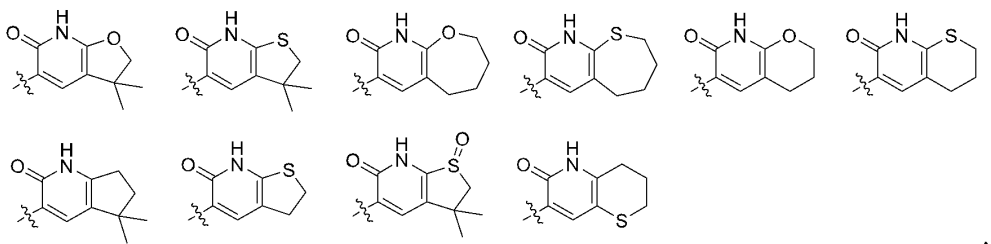
A 选自



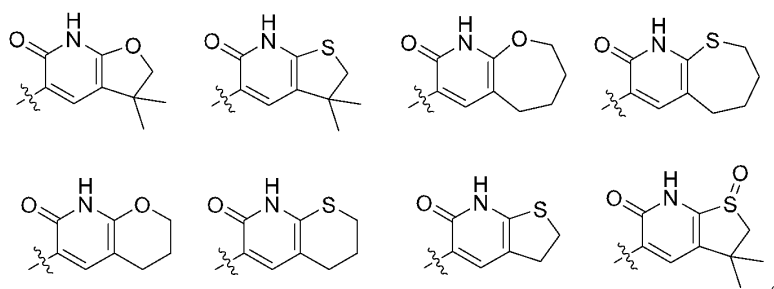
优选地，A 选自



更优选地，A 选自：



进一步优选地，A 选自：



15. 根据权利要求 1 或 8 所述的药物组合物，其中：

R^2 在每次出现时独立地为 -H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基， n 为 0、1、2 或 3，

或者，两个 R^2 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^2 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中两个 R^2 所提供的环上原子均为 C 原子；或者， $-(R^2)_n$ 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^2)_n$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中 $-(R^2)_n$ 所提供的环上原子均为 C 原子；

R^3 在每次出现时独立地为 -H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基， n 为 0、1、2 或 3，

或者，两个 R^3 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^3 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中两个 R^3 所提供的环上原子均为 C 原子；或者， $-(R^3)_o$ 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^3)_o$ 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中 $-(R^3)_o$ 所提供的环上原子均为 C 原子。

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物：

R^2 在每次出现时独立地为 -H、甲基、乙基、环丙烷基或环丁烷基， n 为 0、1 或 2，

或者，两个 R^2 与其附接的原子共同组成 3~5 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^2 所附接的环组成螺环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中两个 R^2 所提供的环上原子均为 C 原子；或者， $-(R^2)_n$ 与其附接的原子共同组成 3~5 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^2)_n$ 所附接的环组成螺环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中 $-(R^2)_n$ 所提供的环上原子均为 C 原子；

R^3 在每次出现时独立地为 -H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基， n 为 0、1、2 或 3，

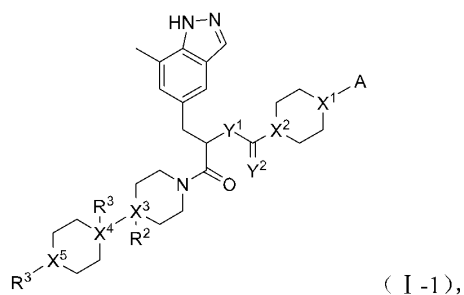
或者，两个 R^3 与其附接的原子共同组成 3~5 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 R^3 所附接的环组成螺环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中两个 R^3 所提供的环上原子均为 C 原子；或者， $-(R^3)_o$ 与其附接的原子共同组成 3~5 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 $-(R^3)_o$ 所附接的环组成螺环结构，所述脂肪环或脂肪杂环中 $-(R^3)_o$ 所提供的环上原子均为 C 原子。

17. 根据权利要求 1 或 8 所述的药物组合物，其中：

X^3 、 X^4 不同时为 N。

18. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，

其中所述活性成分为下式 I-1 所示的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：



其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 Y^1 、 Y^2 如权利要求 1 所定义，A 如权利要求 13 或 14 所定义；

R^2 、 R^3 在每次出现时独立地为 -H、 $-CH_3$ 或不存在。

19. 根据权利要求 1、8 或 18 所述的药物组合物：

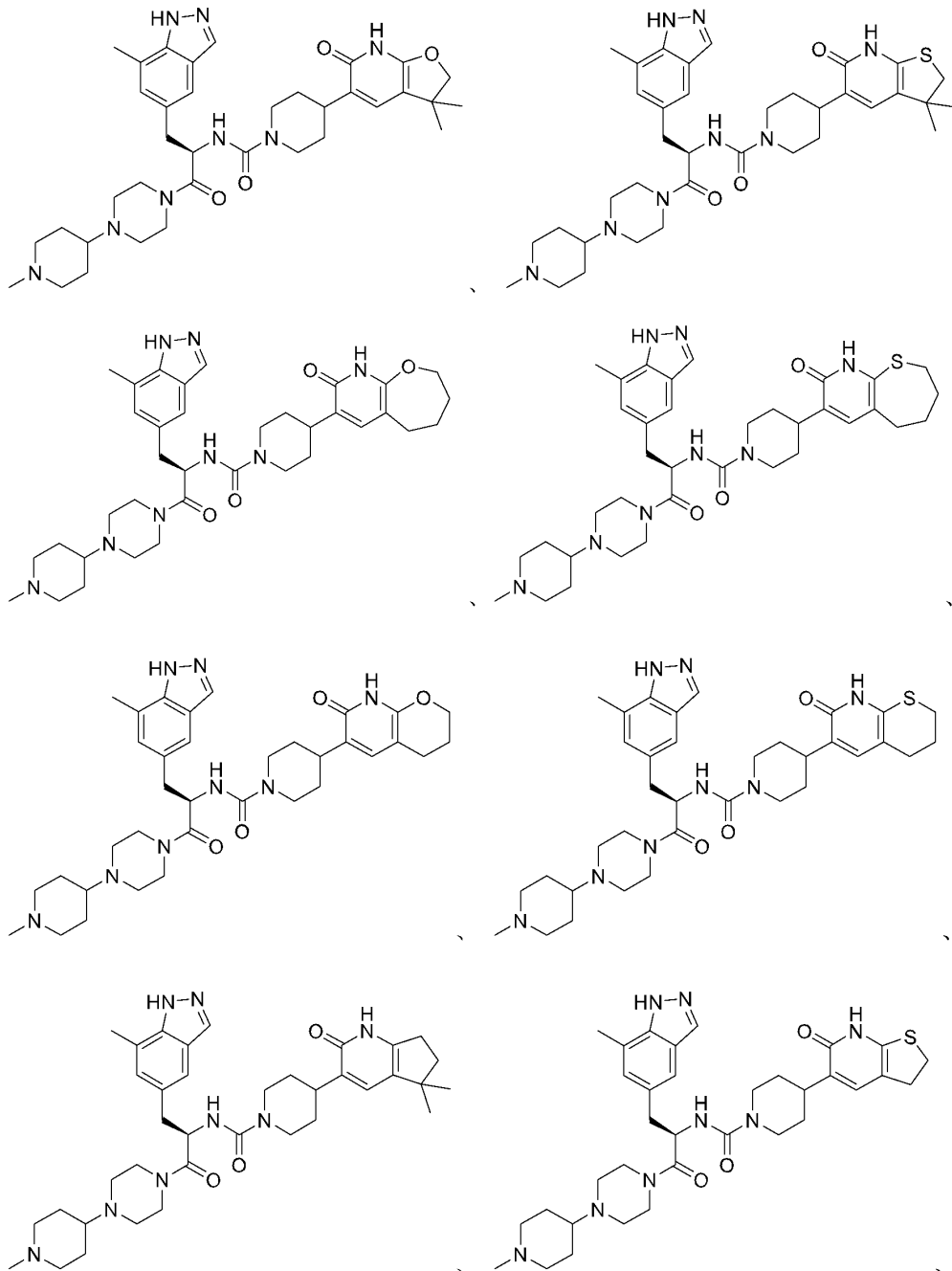
其中，所述化合物中的 1 个以上的 H 被 D 所取代。

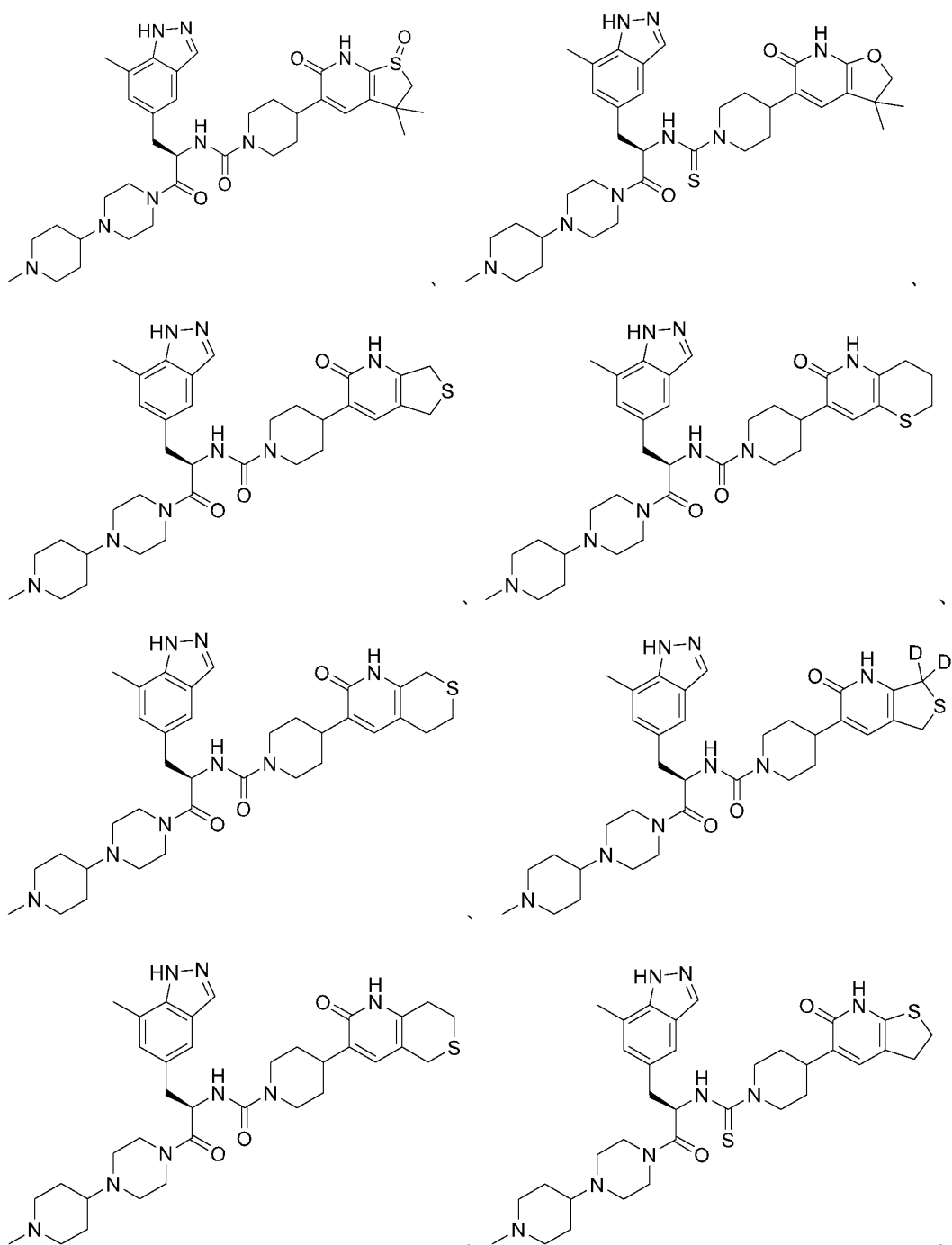
20. 根据权利要求 19 所述的药物组合物：

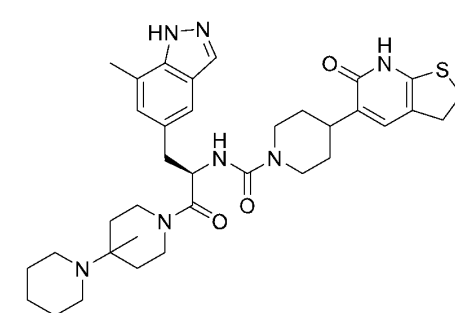
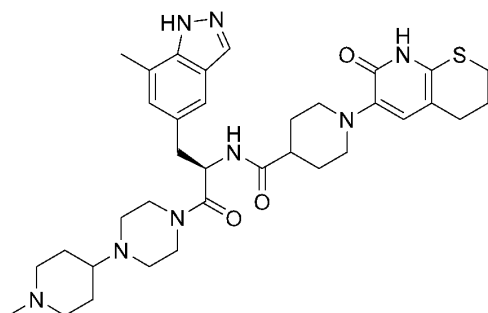
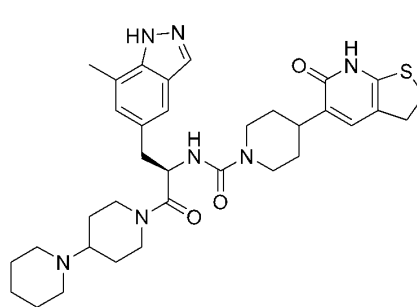
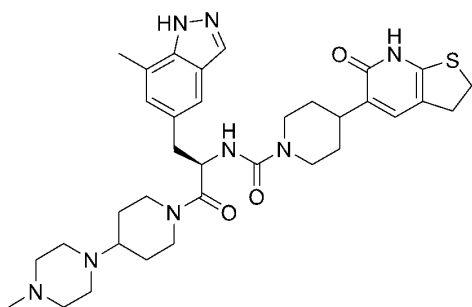
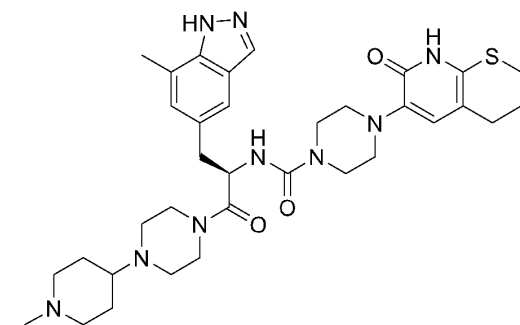
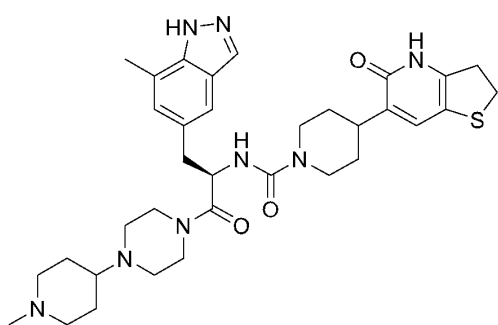
其中，G 链基团或 R^1 中的 1 个以上的 H 被 D 所取代。

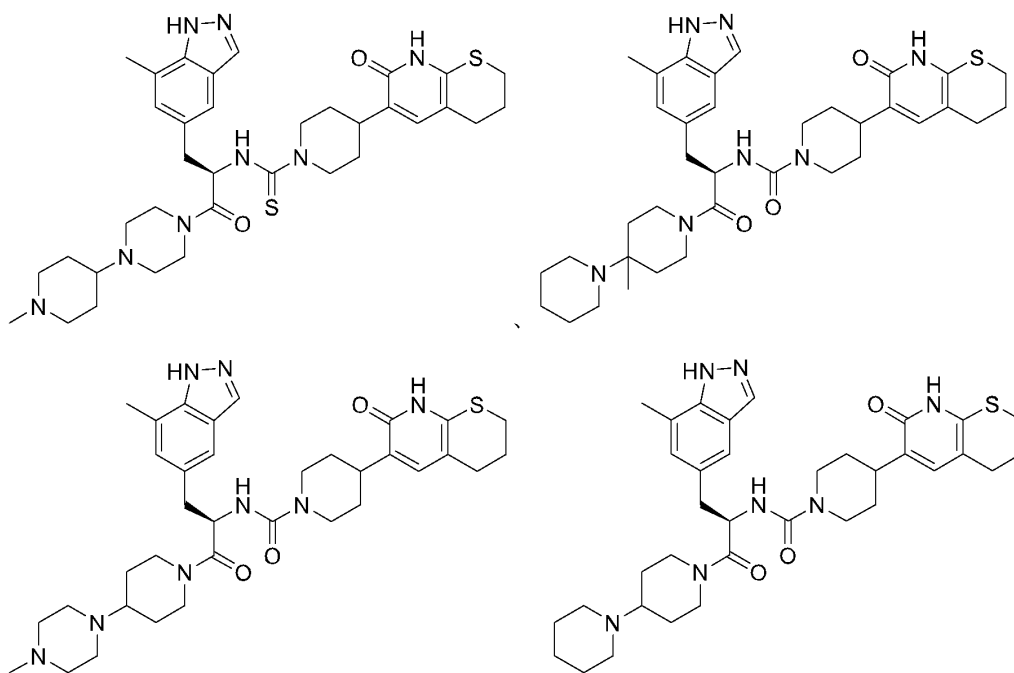
21. 根据权利要求 1 所述的药物组合物:

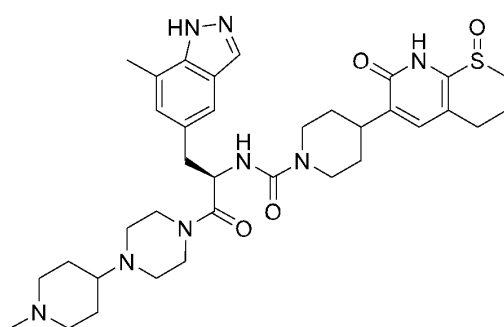
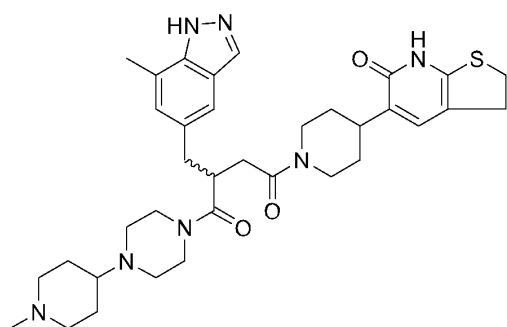
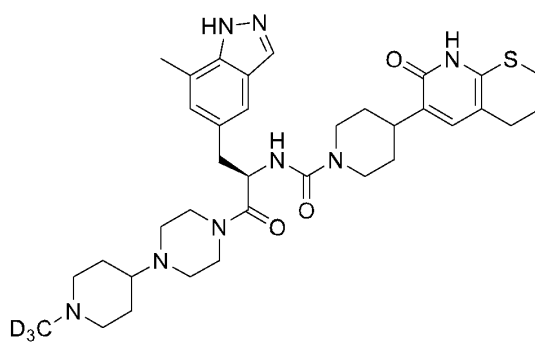
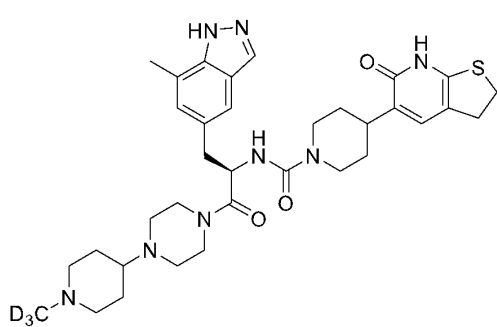
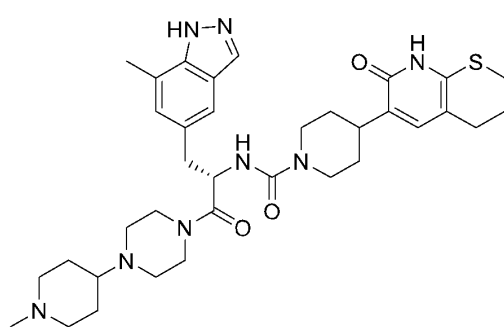
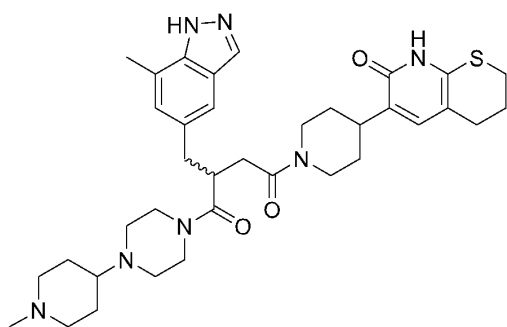
其中, 所述式 I 化合物选自:

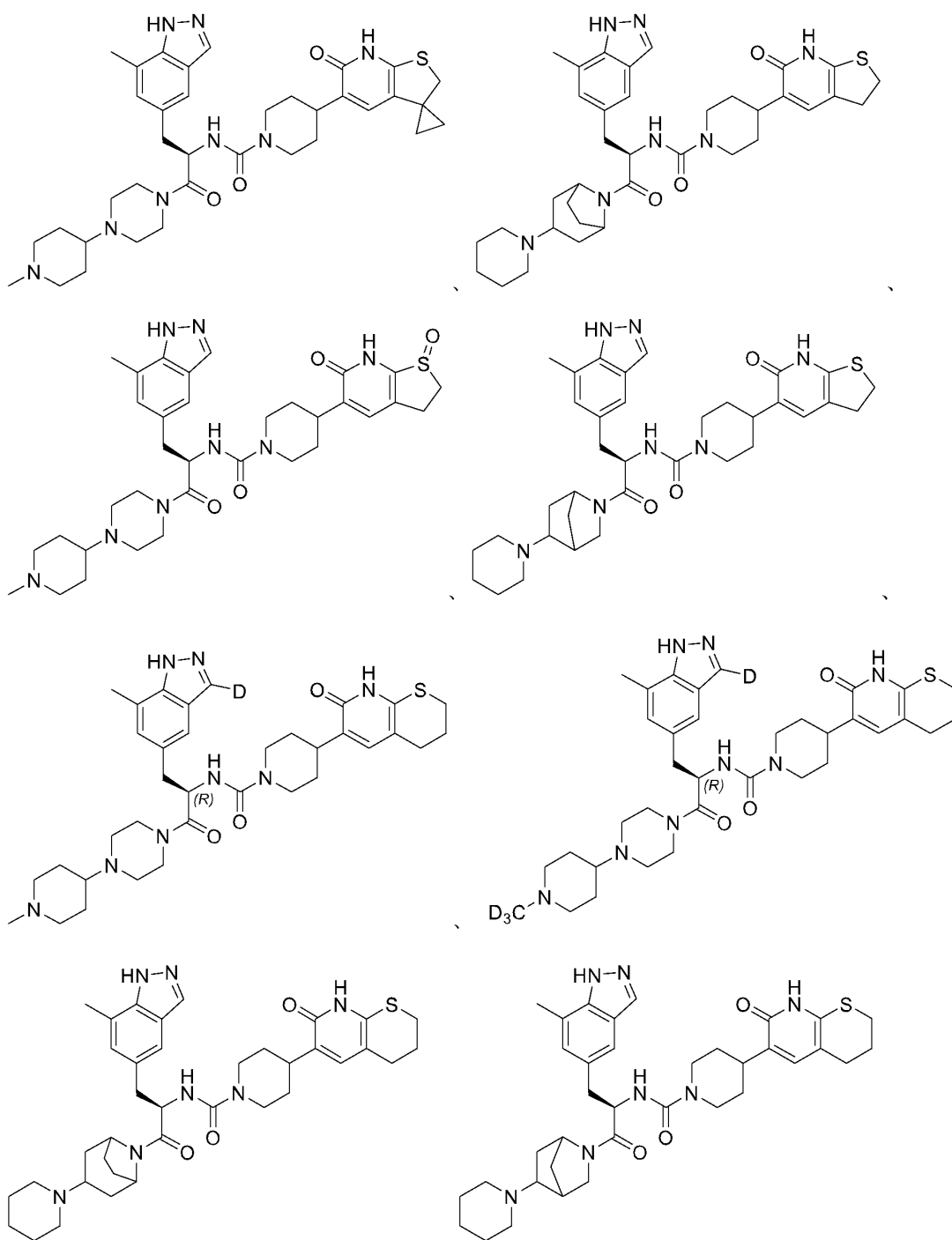


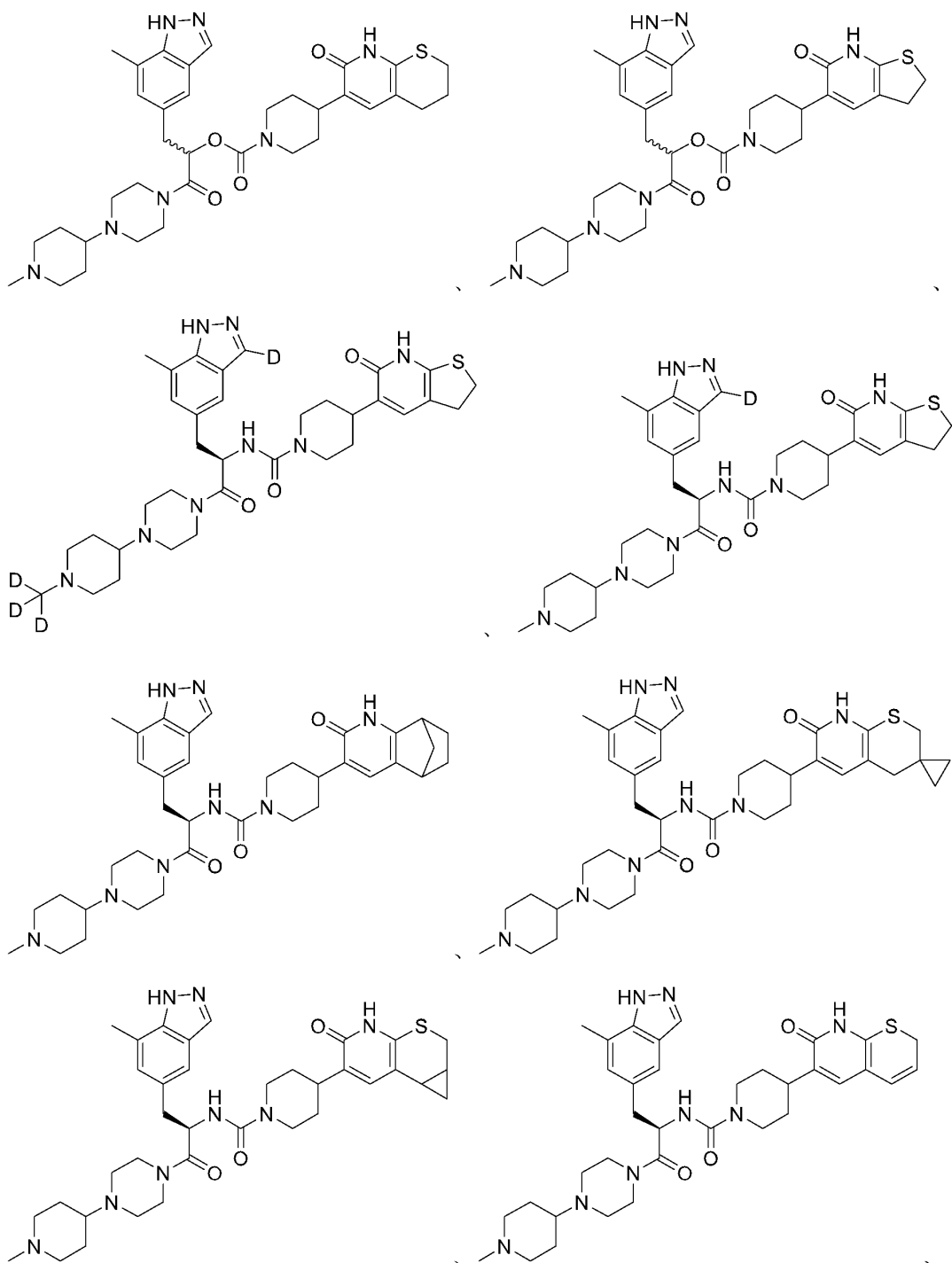


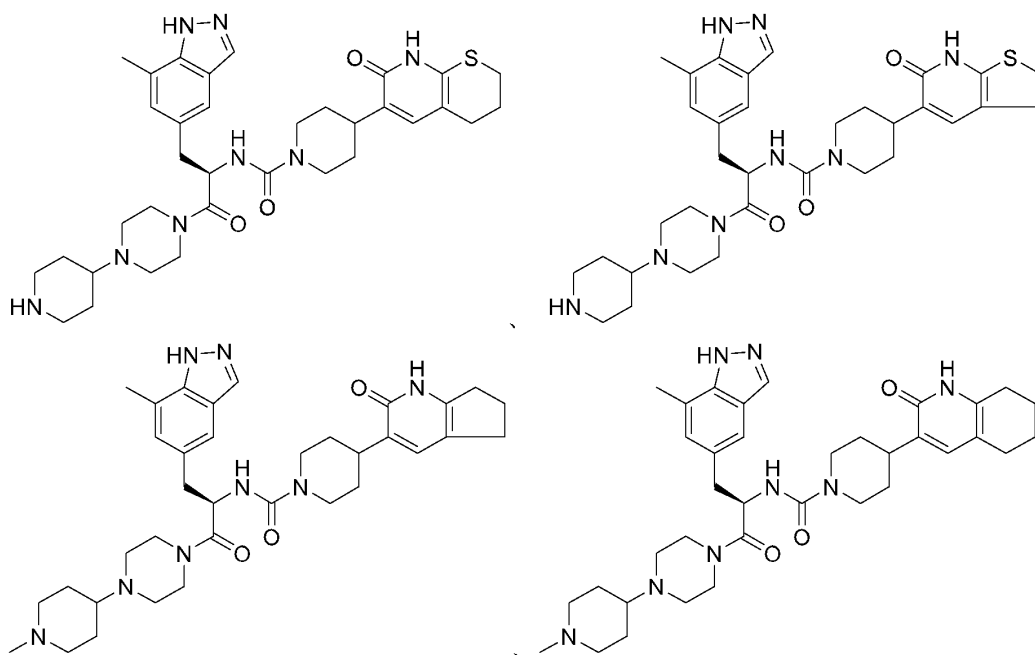












22. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，所述药物组合物可以为无菌或非无菌形式。

23. 经鼻给药制剂，包含 CGRP 拮抗剂和烷基糖苷，

所述 CGRP 拮抗剂可选为扎维吉泮(zavegepant)、瑞美吉泮(rimegepant)、乌布吉泮(ubrogepant)、阿托吉泮(atogepant)、替卡吉泮(telcagepant)、奥塞吉泮(olcegepant)或权利要求 1、8~21 任一所述药物组合物中的活性成分。

24. 根据权利要求 23 所述的经鼻给药制剂，其中：

所述烷基糖苷主要由疏水烷基碳链和亲水低聚糖共价偶联而成，

所述共价偶联的链接基团包括糖苷键、硫糖苷键或酰胺键，

所述疏水烷基碳链选自 C₅~C₁₆ 烷基链、C₁₀~C₁₆ 烷基链、C₁₁~C₁₄ 烷基链、C₁₁ 烷基链、C₁₂ 烷基链、C₁₃ 烷基链或 C₁₄ 烷基链，

所述亲水低聚糖包括单糖或二糖，所述单糖包括葡萄糖，所述二糖包括麦芽糖、海藻糖或蔗糖。

25. 根据权利要求 23 所述的经鼻给药制剂，其中：

所述烷基糖苷为十一烷基麦芽糖苷、十二烷基麦芽糖苷、十三烷基麦芽糖苷或十四烷基麦芽糖苷，

所述烷基糖苷占药物组合物的重量比为 0.05%~20%、0.05%~10%、0.05%~5%、0.1%~5%、0.1%~0.5%、0.1%~0.3%、0.05%、0.2%或 5%。

26. 权利要求 1~22 任一所述药物组合物或权利要求 23~25 任一所述经鼻给药制剂在制备预防、治疗或缓解 CGRP 所介导调节疾病的药物中的用途。

27. 根据权利要求 26 所述的用途，所述疾病包括偏头痛和神经性疼痛。