

## 哌啶甲酰胺氮杂茛菪满类衍生物及其制备方法和用途

### 技术领域

本申请涉及一种哌啶甲酰胺氮杂茛菪满类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物或氘代衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂或预防剂特别是作为降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)受体拮抗剂的用途。

### 背景技术

偏头痛是一种常见的三叉神经血管性头痛，疼痛可能持续 4 至 72 个小时，表现为头部一侧或双侧出现跳动性中度或重度疼痛且反复发作，或伴有恶心、呕吐，对光线、声音、气味或触觉敏感的症状，严重影响患者的生活(Steiner TJ 等人，J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004, 75: 808–811)。世界卫生组织 WHO 已将偏头痛列为十大最致残疾病之一，与其他人群相比，偏头痛患者更可能发生抑郁、焦虑、睡眠障碍、其他疼痛及疲劳。据统计，偏头痛影响全世界 13 亿患者，约 11% 的成年人，其中女性患者是男性患者的三倍，美国约有 4000 万例患者，日本约有 800 万例，然而中国也有 1300 万名患者。在美国，每年由偏头痛导致的医疗费用和生产力损失估计在 800 亿美元，这是一笔巨额的资源损耗。目前国际上对于偏头痛的发病机制仍不十分明确，较为公认的为三叉神经血管反射学说，它将神经、血管和神经递质三者有效结合，较好的解释了偏头痛的发病机制，目前已经被广泛接受认可。

目前对于偏头痛临床上分为对症治疗和预防治疗，其中对症治疗的一线疗法仍是使用非甾体消炎药、麦角胺类或曲坦类药物，对严重的患者甚至采用阿片类药物和其它药物的联合使用。曲坦类药物是目前偏头痛治疗的一线疗法，但是某些患者对该类不敏感，治疗效果并不明显，另外，曲坦类药物存在引发心血管风险的副作用，这些问题也限制了曲坦类药物的使用。而预防治疗常用的处方是抗癫痫类药物、三环类抗抑郁药、 $\beta$  受体阻滞剂，其中只有部分药物有预防偏头痛的作用。由于这些预防性药物原本是被用来治疗其它疾病，对偏头痛的预防不具有专一性，且副作用明显，所以并不是偏头痛预防性治疗的优选。可想而知，在偏头痛领域，仍需要不断探索，以寻求有更佳治疗效果的药物。

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是Amara等学者在1982年发现的中含有37个氨基酸残基的神经多肽，它广泛存在于中枢和外周神经系统内，特别是感觉神经元的胞体和末梢(Amara SG 等人，Science 1982, 298: 240-244)。外周的CGRP在背根神经节，中枢的CGRP在三叉神经节，都是在感觉神经元胞体内合成，然后快速运输到中枢端

和外周端末梢。中枢端末梢作为感觉神经元传入纤维，主要负责痛温觉的传导。在外周，含CGRP的感觉神经纤维广泛分布于各种组织和器官，并因多种刺激通过轴突反射的方式释放。

CGRP是目前最为强大的内源性血管舒张物质，在疼痛，尤其是偏头痛领域中，CGRP已经成为一个研究的重点和热点。多项临床研究证实在偏头痛的发作中，血浆中CGRP水平增高，而且偏头痛的强度和持续时间与血浆CGRP水平呈正相关(Han TH 等人, Arch Drug Inf 2010, 3: 55-62)。另外Goadsby等人发现偏头痛发作时，颈外静脉中的CGRP含量增加，但是肘静脉中没有增加，表明偏头痛时颅内释放CGRP(Goadsby PJ等人, AnnNeurol 1990, 28: 183-187)。动物研究也发现三叉神经活化释放的CGRP可以引起脑及脑膜血管扩张、肥大细胞释放炎症介质、颅内血管释放的伤害性生物信息传递至中枢(Williamson D 等人, Microsc Res Tech 2001, 53: 167-178)。种种研究表明，偏头痛与CGRP的异常释放和含量升高息息相关。

CGRP的分子量约3800Da，由2800个碱基对组成，在它的37个氨基酸序列中，N端的第2位和第7位由二硫键连接，C端是苯丙氨酸残基，这两个结构是CGRP具有生物活性的必需基团。人的CGRP目前已知有 $\alpha$ -CGRP和 $\beta$ -CGRP两种类型，其中 $\alpha$ -CGRP主要在神经系统中表达，例如在下丘脑、小脑、脑干和三叉神经系统， $\beta$ -CGRP主要在肠道感觉系统中表达。 $\alpha$ -CGRP由降钙素(calcitonin, CT)基因剪接形成，而 $\beta$ -CGRP则由分离基因编码，尽管两种形式的CGRP相差三个氨基酸，但是在循环系统中却有着相似的生物学效应(Edvinsson L, Expert Opinion on Therapeutic Targets 2007, 11: 1179-1188)。

CGRP受体属于G蛋白偶联受体，由7个跨膜蛋白复合体(降钙素受体样受体calcitonin receptor like receptor, CLR)、1个跨膜蛋白受体活性修饰蛋白(receptor activity modifying protein 1, RAMP1)和1个胞内蛋白(受体组分蛋白receptor component protein, RCP)组成(Evans BN 等人, J Biology Chem 2000, 275: 38-43)。RAMP1是一类小分子跨膜蛋白，以分子伴侣的形式介导CLR的膜转位，RCP是一类小分子多肽，介导CLR的下游信号的转导。目前关于CGRP参与偏头痛的机制没有明确，大部分学者认为，CGRP作为多功能神经肽参与到神经源性炎症、外周及中枢敏化和皮质扩散性抑制的过程中，从而诱发偏头痛。

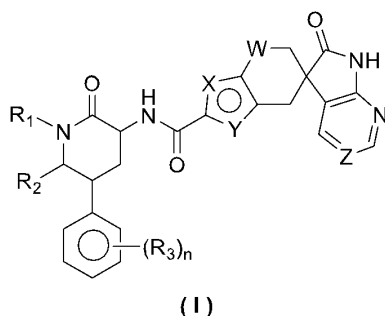
随着对CGRP及其受体的研究越来越多，我们对它的了解也与日俱增，从1983年首次分离出CGR到2018年美国批准三款CGRP单抗药物上市，历时35年之久。目前已经有四款CGRP单抗药物上市，除了CGRP单克隆抗体外，CGRP受体拮抗剂的研发也备受关注，毕竟在给药方式的友好性方面，小分子类化合物具有明显优势，至今也有三款小分子CGRP受体拮抗剂上市。

在CGRP受体拮抗剂的开发过程中，有惊喜也有挫败，以Olcegepant、Telcagepant、MK-3207为例，尽管多项临床试验均证实了这类药物的有效性，但由于临床应用中多个患者出现肝脏毒性等严重不良反应，这几款化合物只能被暂停。通过不断地优化筛选，以寻找更

合适的化合物，幸运地是，2019年12月FDA批准了Ubrogepant的上市，这款药物由Abbvie公司开发，用于治疗急性偏头痛。次年2月，Biohaven公司研发的Rimegepant也成功获批，用于治疗急性偏头痛，2021年5月，Rimegepant又获批扩展适应症，用于发作性偏头痛的预防性治疗。2021年9月，Abbvie公司开发的Atogepant被FDA批准，用于发作性偏头痛的预防性治疗。这三款小分子药物的成功上市给全球偏头痛患者带来了希望，但是同时也有便秘、恶心、嗜睡等副作用，所以寻求更加安全有效的CGRP小分子药物十分有必要。

## 发明内容

针对上述的技术问题，本申请提供一种通式(I)所示的一种取代的哌啶甲酰胺氮杂茚满类衍生物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



其中：

$R_1$  选自氢原子、甲酰基、烷基、环烷基、杂环基；其中所述烷基、环烷基、杂环基任选被一个或多个  $R_a$  的取代基所取代；

每个  $R_a$  相同或不同，各自独立地选自氘、氟、卤素、氨基、羟基、氰基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环基，其中所述的氨基、羟基、氰基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、羟基、氰基或烷氧基的取代基所取代；

$R_2$  选自烷基、氘代烷基、氨基烷基、卤代烷基、羟基烷基；

每个  $R_3$  相同或不同，各自独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

$X$  或  $Y$  相同或不同，各自独立地选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  或  $-S(O)_2-$ ；

$R_4$  或  $R_5$  相同或不同，各自独立地选自氢原子或烷基；

$W$  选自  $-CH_2-$  或单键；

$Z$  选自  $=CH-$  或  $=N-$ ；

$n$  为 0, 1, 2, 3, 4 或 5。

在一个具体的实施方式中， $R_2$  为烷基，其余  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $R_2$  为  $C_{1-6}$  烷基，其余  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $R_2$  为甲基，其余  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $R_1$  选自烷基或被  $R_a$  取代基所取代的烷基，其余  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $R_1$  选自  $C_{1-6}$  烷基或被  $R_a$  取代基所取代的  $C_{1-6}$  烷基，其余  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $R_1$  选自异丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-甲基丙基、3,3,3-三氟丙基和 3,3,3-三氟-2-羟丙基，其余  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基，其余  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ ，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $R_4$  或  $R_5$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中， $R_3$  相同，且均为卤素，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

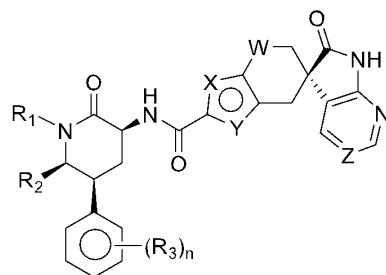
在一个具体的实施方式中， $R_3$  为氟， $n$  为 3，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $W$  为单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $Z$  为  $=CH$ ，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$  和  $W$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中， $n$  为 0，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如上述针对通式(I)中的定义。

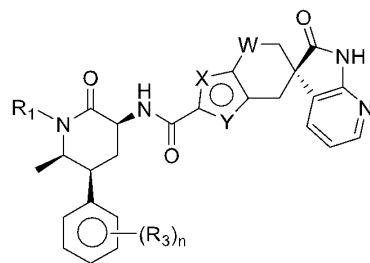
本申请的优选方案，本申请提供一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其为通式(II)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



(II)

其中： $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$  和  $Z$  的定义如通式(I)中所述。

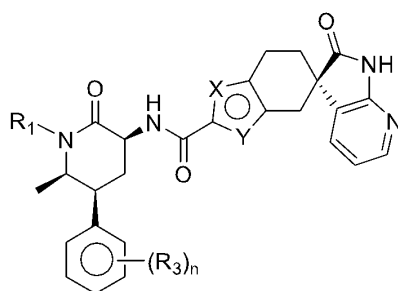
本申请的优选方案，本申请提供一种通式(II)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其为通式(III)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



(III)

其中： $R_1$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$  和  $W$  的定义如通式(I)中所述。

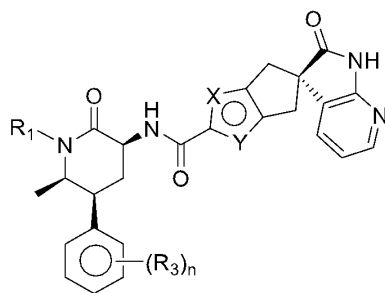
本申请的优选方案，本申请提供一种通式(III)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其为通式(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



(IV)

其中： $R_1$ 、 $R_3$ 、 $X$  和  $Y$  的定义如通式(I)中所述。

本申请的优选方案，本申请提供一种通式(III)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其为通式(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



(V)

其中： $R_1$ 、 $R_3$ 、X 和 Y 的定义如通式(I)中所述。

本申请的优选方案，本申请提供一种通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其中  $R_1$  选自异丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-甲基丙基、3,3,3-三氟丙基和 3,3,3-三氟-2-羟丙基。

本申请的优选方案，本申请提供一种通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其中  $R_1$  选自 2,2,2-三氟乙基。

本申请的优选方案，本申请提供一种通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其中  $R_3$  选自氟，n 选自 3。

在一个具体的实施方式中，X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X 选自-O-、-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X 为-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X 选自-O-、-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X 为-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-；W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键，其余  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-；W 选自

-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 选自-CH<sub>2</sub>-或单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其

余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、-S-；W为单键，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、-S-；W为单键，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X选自-O-、-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、-S-；W为单键，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X为-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、-S-；W为单键，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y为=CR<sub>4</sub>-；W为单键，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y为=CR<sub>4</sub>-；W为单键，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X选自-O-、-S-；Y为=CR<sub>4</sub>-；W为单键，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X为-S-；Y为=CR<sub>4</sub>-；W为单键，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义。

在一个具体的实施方式中，X选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W为-CH<sub>2</sub>-，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义，其中R<sub>3</sub>的取代位置为2，3，6。

在一个具体的实施方式中，X选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W为-CH<sub>2</sub>-，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义，其中R<sub>3</sub>的取代位置为2，3，6。

在一个具体的实施方式中，X选自-O-、-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W为-CH<sub>2</sub>-，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义，其中R<sub>3</sub>的取代位置为2，3，6。

在一个具体的实施方式中，X为-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-；W为-CH<sub>2</sub>-，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义，其中R<sub>3</sub>的取代位置为2，3，6。

在一个具体的实施方式中，X选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-；W为-CH<sub>2</sub>-，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义，其中R<sub>3</sub>的取代位置为2，3，6。

在一个具体的实施方式中，X选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-；Y选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-；W为-CH<sub>2</sub>-，其余R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Z的定义如上述针对通式(I)中的定义，其中R<sub>3</sub>的取代位置为2，3，6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置

为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 6。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-; 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为-CH<sub>2</sub>-, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置

为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 选自=CR<sub>4</sub>-、-S-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 选自-O-、-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中, X 为-S-; Y 为=CR<sub>4</sub>-; W 为单键, 其余 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 Z 的定义如上述针对通式(I)中的定义, 其中 R<sub>3</sub> 的取代位置为 2, 3, 5。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为烷基，R<sub>1</sub>选自烷基或被R<sub>a</sub>取代基所取代的烷基。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>选自烷基或被R<sub>a</sub>取代基所取代的烷基。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基或被R<sub>a</sub>取代基所取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为被一个或多个R<sub>a</sub>取代基所取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为被一个或多个R<sub>a</sub>取代基所取代的C<sub>1-6</sub>烷基，每个R<sub>a</sub>各自独立地选自卤素。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为被一个或多个R<sub>a</sub>取代基所取代的C<sub>1-6</sub>烷基，R<sub>a</sub>各自独立地选自氟、氯、溴。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为被一个或多个R<sub>a</sub>取代基所取代的C<sub>1-6</sub>烷基，R<sub>a</sub>为氟。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>选自异丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-甲基丙基、3,3,3-三氟丙基和3,3,3-三氟-2-羟丙基。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>相同或不同，各自独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>相同且均为卤素。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，n为0。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，Z选自=CH-或=N-。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，n为0，Z选自=CH-或=N-。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，Z为=CH。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，n为0，Z为=CH。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，n为0，Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，Z为=CH，W为单键。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为=CH,  $W$  为单键。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为=CH,  $W$  为-CH<sub>2</sub>-,  $X$  选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为=CH,  $W$  为-CH<sub>2</sub>-,  $X$  选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为=CH,  $W$  为单键,  $X$  选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为=CH,  $W$  为单键,  $X$  选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为=CH,  $W$  为-CH<sub>2</sub>-,  $X$  选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为=CH,  $W$  为-CH<sub>2</sub>-,  $X$  选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为=CH,  $W$  为单键,  $X$  选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为=CH,  $W$  为单键,  $X$  选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为=CH,  $W$  为-CH<sub>2</sub>-,  $X$  选自-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为=CH,  $W$  为-CH<sub>2</sub>-,  $X$  选自-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为=CH,  $W$  为单键,  $X$  选自-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为=CH,  $W$  为单键,  $X$  选自-O-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为=CH,  $W$  为-CH<sub>2</sub>-,  $X$  为-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为=CH,  $W$  为-CH<sub>2</sub>-,  $X$  选自为-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为=CH,  $W$  为单键,  $X$  为-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为=CH,  $W$  为单键,  $X$  为-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 为 -O-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自为 -O-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为单键, X 为 -O-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为单键, X 为 -O-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 =N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 =N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 =N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 =N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 -NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 -NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 -O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 -O-、-S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 为 -S-, Y 选自 =CR<sub>4</sub>-、-O-、-NR<sub>5</sub>-、=N-、-S-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=N-$ 。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -NR<sub>5</sub>-, -O-, -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -NR<sub>5</sub>-, -O-, -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 -NR<sub>5</sub>-, -O-, -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 -NR<sub>5</sub>-, -O-, -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -O-, -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -O-, -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 -O-, -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为单键, X 选自 -O-, -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 为 -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为单键, X 为 -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为单键, X 为 -S-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 为 -O-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 -O-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为单键, X 为 -O-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, n 为 0, Z 为 =CH, W 为单键, X 为 -O-, Y 为 =N-。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, Z 为 =CH, W 为 -CH<sub>2</sub>-, X 选自 =N-, -NR<sub>5</sub>-, -O-, -S-, Y 为 =CR<sub>4</sub>-。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-O-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ 。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $n$  为 0,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为  $-CH_2-$ ,  $X$  选自  $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中,  $R_2$  为甲基,  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基,  $R_3$  为氟,  $n$  为 3,  $Z$  为  $=CH$ ,  $W$  为单键,  $X$  为  $-S-$ ,  $Y$  为  $=CR_4-$ ,  $R_4$  为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，n为0，Z为=CH，W为单键，X为-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X为-O-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，n为0，Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X选自-O-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，Z为=CH，W为单键，X为-O-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，n为0，Z为=CH，W为单键，X为-O-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为单键，X选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为单键，X选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-，Y=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X选自-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为单键，X选自-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X为-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为单键，X为-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X为-O-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为单键，X为-O-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6；Z为=CH，W为单键，X选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6；Z为=CH，W为单键，X选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-，Y=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X选自-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6；Z为=CH，W为单键，X选自-O-、-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6或2, 3, 5；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X为-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6；Z为=CH，W为单键，X为-S-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6；Z为=CH，W为-CH<sub>2</sub>-，X为-O-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三个氟的取代位置为2, 3, 6；Z为=CH，W为单键，X为-O-，Y为=CR<sub>4</sub>-，R<sub>4</sub>为氢原子。

在一个具体的实施方式中，R<sub>2</sub>为甲基，R<sub>1</sub>为2,2,2-三氟乙基，R<sub>3</sub>为氟，n为3，其中三

个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为-CH<sub>2</sub>-, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 为=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, 其中三个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为单键, X 选自=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 为=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, 其中三个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为-CH<sub>2</sub>-, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y 为=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, 其中三个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为单键, X 选自-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-, Y=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, 其中三个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为-CH<sub>2</sub>-, X 选自-O-、-S-, Y 为=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, 其中三个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为单键, X 选自-O-、-S-, Y 为=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, 其中三个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为-CH<sub>2</sub>-, X 为-S-, Y 为=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, 其中三个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为单键, X 为-S-, Y 为=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

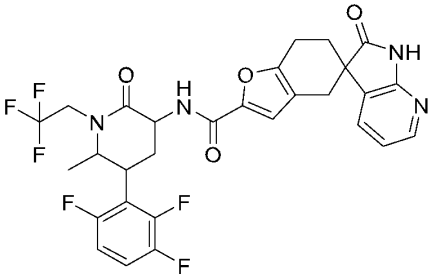
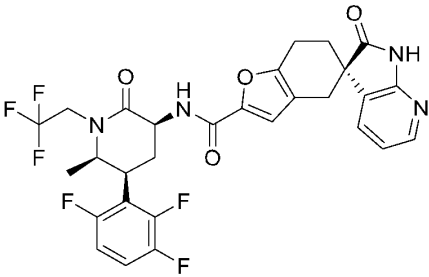
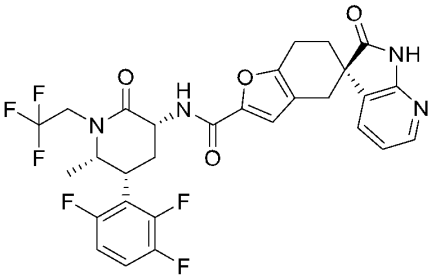
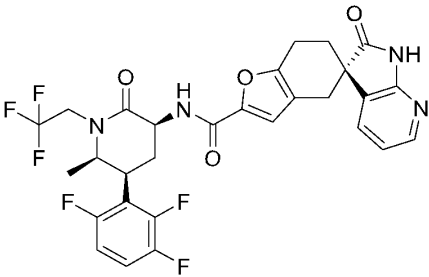
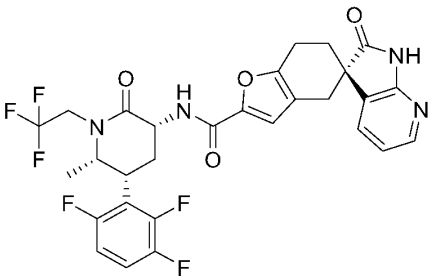
在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, 其中三个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为-CH<sub>2</sub>-, X 为-O-, Y 为=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

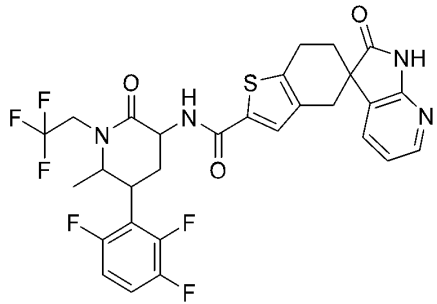
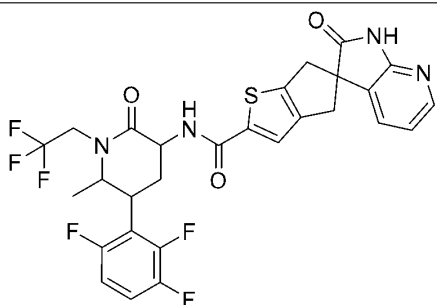
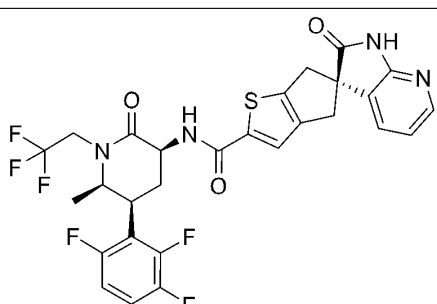
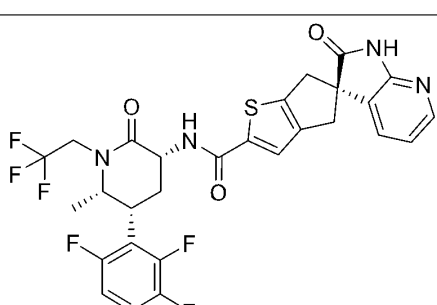
在一个具体的实施方式中, R<sub>2</sub> 为甲基, R<sub>1</sub> 为 2,2,2-三氟乙基, R<sub>3</sub> 为氟, n 为 3, 其中三个氟的取代位置为 2, 3, 5; Z 为=CH, W 为单键, X 为-O-, Y 为=CR<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> 为氢原子。

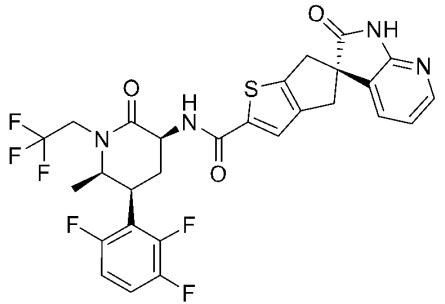
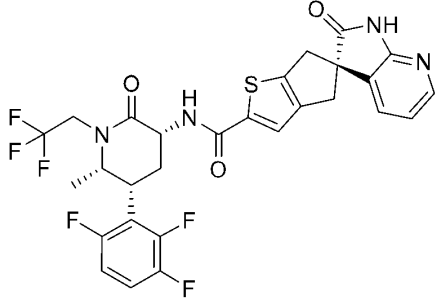
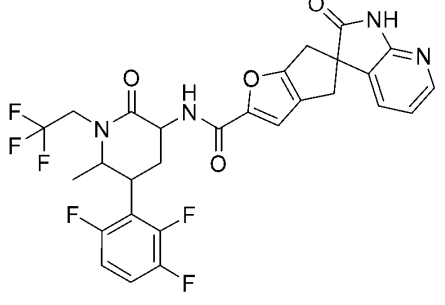
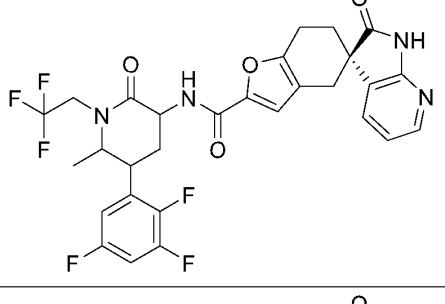
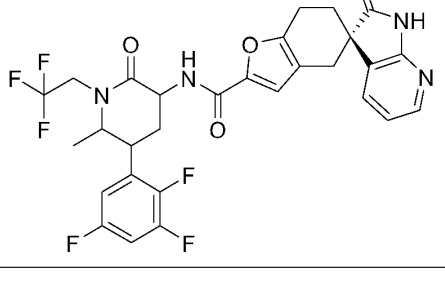
上述具体实施方式中, 其中: 未提及的 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X、Y、W 和 Z 的定义如通式 (I) 中所述。

在本申请的优选方案中, 通式(I)所述的化合物选自:

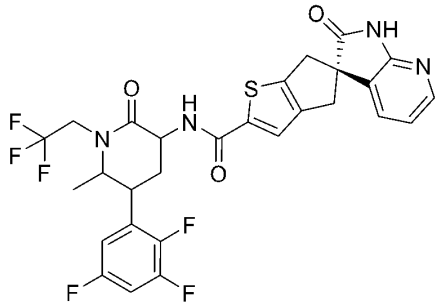
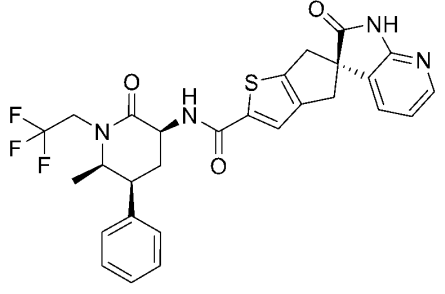
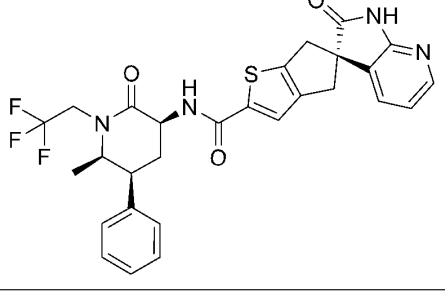
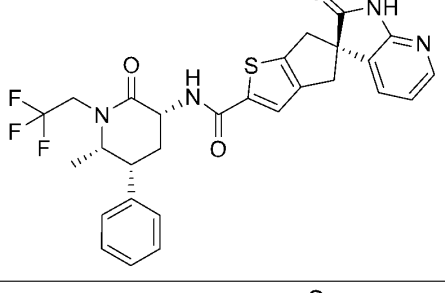
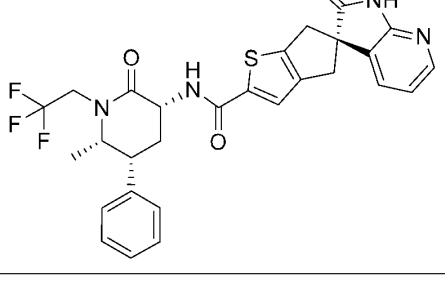
| 化合物编号 | 结构 | 名称 |
|-------|----|----|
|-------|----|----|

|        |                                                                                     |                                                                                                                        |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 实施例 1  |    | N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺                |
| 实施例 1A |    | (R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 1B |   | (R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 1C |  | (S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 1D |  | (S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |

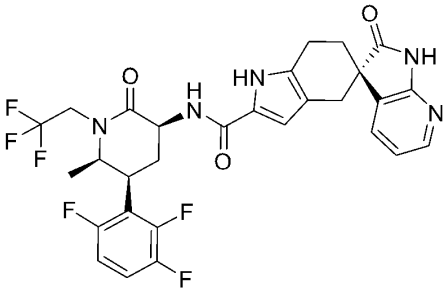
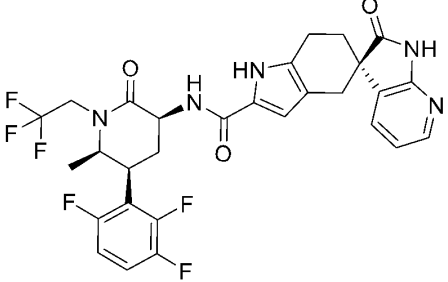
|        |                                                                                     |                                                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 实施例 2  |    | N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺            |
| 实施例 3  |    | N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺                |
| 实施例 3A |   | (S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 3B |  | (S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)吡啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |

|        |                                                                                     |                                                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 实施例 3C |    | (R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 3D |    | (R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 4  |   | N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺                |
| 实施例 5A |  | (5R)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺          |
| 实施例 5B |  | (5S)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺          |

|        |  |                                                                                                              |
|--------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 实施例 6A |  | (R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 6B |  | (S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 6C |  | (R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 6D |  | (S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 7A |  | (5S)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺  |

|        |                                                                                     |                                                                                                             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 实施例 7B |    | (5R)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 8A |    | (S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 8B |   | (R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 8C |  | (S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 8D |  | (R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |

|        |  |                                                                                                                       |
|--------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 实施例 9  |  | N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 10 |  | N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 11 |  | N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺     |
| 实施例 12 |  | N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 13 |  | N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[咪唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺      |

|         |                                                                                   |                                                                                                                      |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 实施例 13A |  | (S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[咪唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |
| 实施例 13B |  | (R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[咪唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 |

或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐。

注：如果在画出的结构和给出的该结构的名称之间有差异，则画出的结构将给予更大的权重。

更进一步，本申请提供一种药物组合物，所述的药物组合物含有有效剂量的通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，及可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

本申请提供一种通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，或其药物组合物在制备 CGRP 受体拮抗剂中的用途。

本申请还提供一种通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，或其药物组合物在制备预防和/或治疗由 CGRP 介导的疾病的药物中的用途，其中所述的由 CGRP 介导的疾病优选脑血管或血管障碍类疾病；其中所述的由 CGRP 介导的脑血管或血管障碍类疾病选自发作性偏头痛、无先兆偏头痛、慢性偏头痛、纯月经性偏头痛、月经相关性偏头痛、有先兆偏头痛、儿童/青少年偏头痛、偏瘫性偏头痛、散发性偏瘫性偏头痛、基底型偏头痛、周期性呕吐、腹型偏头痛、儿童期良性阵发性眩晕、视网膜性偏头痛、丛集性头痛、透析性头痛、原因不明的慢性头痛、紧张/压力诱导的头痛、过敏诱导的头痛、骨关节炎和相关的骨质疏松性骨折疼痛、与绝经或由手术或药物治疗造成的医疗诱导的绝经相关的潮热、周期性呕吐综合征、阿片类物质戒断、银屑病、哮喘、肥胖症、吗啡耐受、神经退行性疾病、癫痫、变应性鼻炎、红斑痤疮、牙痛、耳痛、中耳炎、晒伤、与骨关节炎和类风湿性关节炎相关的关节痛、癌痛、纤维肌痛、糖尿病性神经病、痛风、三叉神经痛、鼻息肉、慢性鼻窦炎、颞下颌综合征、背痛、

下腰痛、咳嗽、张力障碍性疼痛、炎性疼痛、术后切口疼痛、坐骨神经痛、复杂性区域疼痛综合征、白塞病、子宫内膜异位症、幻肢综合征、痛经、与分娩相关的疼痛、由皮肤烧伤造成的疼痛、或炎性肠病(包括克罗恩病、回肠炎和溃疡性结肠炎)、胃-食管反流病、消化不良、肠易激综合征、肾绞痛、膀胱炎、胰腺炎和前列腺炎等慢性继发性内脏疼痛。

本申请进一步提供一种通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐,或其药物组合物在制备预防和/或治疗脑血管或血管障碍类疾病的药物中的用途。

本申请提供一种通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐,或其药物组合物在制备预防和/或治疗发作性偏头痛、无先兆偏头痛、慢性偏头痛、纯月经性偏头痛、月经相关性偏头痛、有先兆偏头痛、儿童/青少年偏头痛、偏瘫性偏头痛、散发性偏瘫性偏头痛、基底型偏头痛、周期性呕吐、腹型偏头痛、儿童期良性阵发性眩晕、视网膜性偏头痛、丛集性头痛、透析性头痛、原因不明的慢性头痛、紧张/压力诱导的头痛、过敏诱导的头痛、骨关节炎和相关的骨质疏松性骨折疼痛、与绝经或由手术或药物治疗造成的医疗诱导的绝经相关的潮热、周期性呕吐综合征、阿片类物质戒断、银屑病、哮喘、肥胖症、吗啡耐受、神经退行性疾病、癫痫、变应性鼻炎、红斑痤疮、牙痛、耳痛、中耳炎、晒伤、与骨关节炎和类风湿性关节炎相关的关节痛、癌痛、纤维肌痛、糖尿病性神经病、痛风、三叉神经痛、鼻息肉、慢性鼻窦炎、颞下颌综合征、背痛、下腰痛、咳嗽、张力障碍性疼痛、炎性疼痛、术后切口疼痛、坐骨神经痛、复杂性区域疼痛综合征、白塞病、子宫内膜异位症、幻肢综合征、痛经、与分娩相关的疼痛、由皮肤烧伤造成的疼痛、或炎性肠病(包括克罗恩病、回肠炎和溃疡性结肠炎)、胃-食管反流病、消化不良、肠易激综合征、肾绞痛、膀胱炎、胰腺炎和前列腺炎等慢性继发性内脏疼痛的药物中的用途。

本申请进一步提供一种预防和/或治疗由 CGRP 介导的疾病的方法,包括向受试者施用通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐,或其药物组合物,其中所述的由 CGRP 介导的疾病为脑血管或血管障碍类疾病。

进一步的,其中所述的由 CGRP 介导的脑血管或血管障碍类疾病选自发作性偏头痛、无先兆偏头痛、慢性偏头痛、纯月经性偏头痛、月经相关性偏头痛、有先兆偏头痛、儿童/青少年偏头痛、偏瘫性偏头痛、散发性偏瘫性偏头痛、基底型偏头痛、周期性呕吐、腹型偏头痛、儿童期良性阵发性眩晕、视网膜性偏头痛、丛集性头痛、透析性头痛、原因不明的慢性头痛、紧张/压力诱导的头痛、过敏诱导的头痛、骨关节炎和相关的骨质疏松性骨折疼痛、与绝经或由手术或药物治疗造成的医疗诱导的绝经相关的潮热、周期性呕吐综合征、阿片类物质戒断、银屑病、哮喘、肥胖症、吗啡耐受、神经退行性疾病、癫痫、变应性鼻炎、红斑痤疮、牙痛、耳痛、中耳炎、晒伤、与骨关节炎和类风湿性关节炎相关的关节痛、

癌痛、纤维肌痛、糖尿病性神经病、痛风、三叉神经痛、鼻息肉、慢性鼻窦炎、颞下颌综合征、背痛、下腰痛、咳嗽、张力障碍性疼痛、炎性疼痛、术后切口疼痛、坐骨神经痛、复杂性区域疼痛综合征、白塞病、子宫内膜异位症、幻肢综合征、痛经、与分娩相关的疼痛、由皮肤烧伤造成的疼痛、或炎性肠病(包括克罗恩病、回肠炎和溃疡性结肠炎)、胃-食管反流病、消化不良、肠易激综合征、肾绞痛、膀胱炎、胰腺炎和前列腺炎等慢性继发性内脏疼痛。

本申请进一步提供一种通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐,或其药物组合物在预防和/或治疗脑血管或血管障碍类疾病中的用途。

本申请提供一种通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐,或其药物组合物在预防和/或治疗发作性偏头痛、无先兆偏头痛、慢性偏头痛、纯月经性偏头痛、月经相关性偏头痛、有先兆偏头痛、儿童/青少年偏头痛、偏瘫性偏头痛、散发性偏瘫性偏头痛、基底型偏头痛、周期性呕吐、腹型偏头痛、儿童期良性阵发性眩晕、视网膜性偏头痛、丛集性头痛、透析性头痛、原因不明的慢性头痛、紧张/压力诱导的头痛、过敏诱导的头痛、骨关节炎和相关的骨质疏松性骨折疼痛、与绝经或由手术或药物治疗造成的医疗诱导的绝经相关的潮热、周期性呕吐综合征、阿片类药物戒断、银屑病、哮喘、肥胖症、吗啡耐受、神经退行性疾病、癫痫、变应性鼻炎、红斑痤疮、牙痛、耳痛、中耳炎、晒伤、与骨关节炎和类风湿性关节炎相关的关节痛、癌痛、纤维肌痛、糖尿病性神经病、痛风、三叉神经痛、鼻息肉、慢性鼻窦炎、颞下颌综合征、背痛、下腰痛、咳嗽、张力障碍性疼痛、炎性疼痛、术后切口疼痛、坐骨神经痛、复杂性区域疼痛综合征、白塞病、子宫内膜异位症、幻肢综合征、痛经、与分娩相关的疼痛、由皮肤烧伤造成的疼痛、或炎性肠病(包括克罗恩病、回肠炎和溃疡性结肠炎)、胃-食管反流病、消化不良、肠易激综合征、肾绞痛、膀胱炎、胰腺炎和前列腺炎等慢性继发性内脏疼痛中的用途。

本申请的化合物其任选呈单个光学异构体、单个对映异构体或外消旋体的混合物的形式,呈互变异构体的形式以及呈游离碱或与药理学上可接受的酸形成的相应酸加成盐的形式。

本申请的化合物可以以互变异构体存在。本申请的化合物的所有互变异构形式被预期在本申请的范围。

#### 附图说明

图 1 为血流量变化率-时间曲线图 (%)；

图 2 为血流量变化率-时间曲线下面积 (%·min)。

#### 发明的详细说明

除非有相反陈述，否则本申请在说明书和权利要求书中所使用的部分术语定义如下：

“烷基”当作一基团或一基团的一部分时是指包括 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 直链或者带有支链的脂肪烃基团。优选为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，更优选为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。烷基基团的实施例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代或未取代的。

“环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、稠环、桥环和螺环的碳环。优选为 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 环烷基，更优选为 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基，最优选为 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基。单环环烷基的实施例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等，优选环丙基、环己烯基。环烷基可以是任选取代的或未取代的。

“杂环基”、“杂环烷基”、“杂环”或“杂环的”在本申请中可交换使用，都是指非芳香性杂环基，其中一个或多个成环的原子是杂原子，如氧、氮、硫原子等，包括单环、多环、稠环、桥环和螺环。优选具有 5 至 7 元单环或 7 至 10 元双环或三环，其可以包含 1, 2 或 3 个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂环基”的实例包括但不限于吗啉基、氧杂环丁烷基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1, 1-二氧化-硫代吗啉基、哌啶基、2-氧代-哌啶基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷基、哌嗪-2-酮、8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基、哌嗪基、六氢嘧啶。杂环基可以是取代或未取代的。

“芳基”是指含有一个或者两个环的碳环芳香系统，其中所述环可以以稠合的方式连接在一起。术语“芳基”包括单环或双环的芳基，比如苯基、萘基、四氢萘基的芳香基团。优选芳基为 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基，更优选芳基为苯基和萘基，最优选为萘基。芳基可以是取代或未取代的。

“杂芳基”是指芳香族 5 至 6 元单环或 8 至 10 元双环，其可以包含 1 至 4 个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂芳基”的实施例包括但不限于呋喃基，吡啶基，2-氧代-1, 2-二氢吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，噻吩基，异噻唑基，噻唑基，噻二唑基，咪唑基，吡咯基，吡唑基，三唑基，四氮唑基，噻唑基，异噻唑基，1, 2, 3-噻二唑基，苯并间二氧杂环戊烯基，苯并噻吩基、苯并咪唑基，吲哚基，异吲哚基，1, 3-二氧化-异吲哚基，喹啉基，吲唑基，苯并异噻唑基，苯并噻唑基、苯并异噻唑基。杂芳基可以是取代或未取代的。

“烷氧基”是指（烷基-O-）的基团。其中，烷基见本文有关定义。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷氧基为优先选择。其实例包括，但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

“氨基”指-NH<sub>2</sub>。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

“羧基”指-C(O)OH。

“DMSO”指二甲基亚砷。

“BOC”指叔丁氧基羰基。

“TFA”指三氟醋酸。

“PMB”指对甲氧基苄基。

“SEM”指(三甲基硅)乙氧基甲基。

“羟基烷基”指羟基取代的烷基。

“氨基烷基”指氨基取代的烷基。

“离去基团(leaving group)”，或称离去基，在化学反应中从一较大分子中脱离的原子或官能基，是亲核取代反应与消除反应中应用的术语。在亲核取代反应中，被亲核试剂进攻的反应物称为底物(substrate)，而从底物分子中带着一对电子断裂出去的原子或原子团称为离去基团。易接受电子、承受负电荷能力强的基团是好的离去基团。当离去基团共轭酸的pKa 越小，离去基团越容易从其他分子中脱离。原因是因为当其共轭酸的pKa 越小，相应离去基团不需和其他原子结合，以阴离子（或电中性离去基团）的形式存在的趋势也就增强。常见的离去基团包括但不限于卤素、甲磺酰基、-OTs、-OTf 或-OH。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。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(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

本说明书所述的“取代”或“取代的”，如无特别指出，均是指基团可被一个或多个选自以下的基团取代：烷基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基的取代基所取代；

“可药用的盐”是指上述化合物能保持原有生物活性并且适合于医药用途的某些盐类。通式(I)所表示的化合物的可药用的盐可以为金属盐、与合适的酸形成的胺盐。

本领域技术人员应当理解，可以制备通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物的盐，包括可药用的盐。这些盐类可以在所述化合物最终分离和纯化过程中原位制备，或者通过独立地分别将其游离酸或游离碱形式的纯化的化合物与适合的碱或酸反应制备。通常用于形成可药用的盐的碱包括有机碱或无机碱，用于形成可药用的盐的酸包括有机酸或无机酸。

本申请的可药用的盐能够通过常规的化学方法由碱性或酸性部分合成而来。通常，这些盐能够通过将这些化合物的游离酸形式与化学量的合适的碱反应、或者通过将这些化合

物的游离碱形式与化学量的合适的酸反应而进行制备。这些反应通常在水中或在有机溶剂中、或在两者的混合物中进行。通常，在适宜时，需要使用非水介质，例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。其它合适的盐的列表可在“Remington's Pharmaceutical Sciences”，第 20 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 以及 Stahl 和 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002) 中找到。

“氘代衍生物”是指上述化合物至少在一个位置上含有与碳相结合的氘的化合物，与碳相连的氘的含量超过其天然含量。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本申请涉及的药物组合物能够针对特定的给药途径进行配制，例如口服给药、肠胃外给药和直肠给药等。此外，本申请的药物组合物能够以固体形式(非限制性地包括胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、粉末剂或栓剂)或以液体形式(非限制性地包括溶液剂、混悬剂或乳剂)制成。药物组合物能够经历常规的制药操作(例如灭菌)和/或能够含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅料，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

通常，药物组合物是片剂或胶囊，其包含活性成分以及

a) 稀释剂，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、甘氨酸等；

b) 润滑剂，例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇；对于片剂也包含

c) 粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要，还有

d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐、或泡腾混合物；和/或

e) 吸收剂、着色剂、调味剂和增甜剂。

根据本领域中已知的方法，片剂可以是薄膜包衣或肠溶包衣的。

用于口服给药的合适的组合物包括有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其为片剂、锭剂、水或油混悬液、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆或酞剂的形式。根据本领域中已知的用于制备药物组合物的任意方法制备用于口服使用的组合物，并且为了提供精制和适口的制剂该组合物能够含有一种或多种选自增甜剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂。片剂可以含有与适合于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合在一起的活性成分。这些赋形剂是例如惰性的稀释剂(例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠)；成粒剂和崩解剂(例如玉米淀粉、或海藻酸)；粘合剂(例如淀粉、明胶或阿拉伯胶)；和润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉)。片剂是未经包衣的或者通过已知的技术进行包衣从而延缓在胃肠道的崩解和吸收，从而在较长的时期内提供持久的作用。例如，

能够使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服的制剂能够以硬明胶胶囊呈递,其中活性成分与惰性的固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或者以软明胶胶囊呈递,其中活性成分与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

某些可注射的组合物是等渗水溶液或混悬液,栓剂有利地由脂肪乳或混悬液制得。所述的组合物可以进行灭菌和/或含有辅料,例如防腐、稳定、润湿或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,其也可以含有其他的治疗上有价值的物质。所述的组合物分别根据常规的混合、制粒或包衣法进行制备,并且含有大约 0.1-75%或含有大约 1-50%的活性成分。

由于水可能促进某些化合物的降解,本申请还提供无水的药物组合物和剂型,其包含作为活性成分的本申请化合物。

使用无水或低水含量的成分和低水含量或低湿度的条件能够制备本申请的无水的药物组合物和剂型。可以制备和贮存无水的药物组合物以便保持其无水的性质。因此,使用已知防止与水接触的材料包装无水的组合物以便其能够包含于合适的配方药盒中。合适的包装的实例非限制性地包括气密的箔、塑料、单位剂量容器(例如管形瓶)、泡罩包装和条带包装。

本申请进一步提供药物组合物和剂型,其包含 1 种或多种降低作为活性成分的本申请化合物的分解速率的试剂。该试剂(其在本文中称作“稳定剂”)非限制性地包括抗氧化剂(例如抗坏血酸)、pH 缓冲剂或盐缓冲剂等。

对于大约 50-70 kg 的个体,本申请的药物组合物或组合产品能够是大约 1-1000 mg 活性成分的单位剂量,或者大约 1-500 mg 或大约 1-250 mg 或大约 1-150 mg 或大约 0.5-100 mg、或大约 1-50 mg 活性成分。化合物、药物组合物或其组合产品的治疗有效剂量取决于个体的物种、体重、年龄和个体情况、其正在接受治疗的病症或疾病或其严重程度。普通技术的内科医生、临床医师或兽医能够容易地确定为了预防、治疗或抑制病症或疾病的发展所需的每一种活性成分的有效量。

具有给定立体化学构型的化合物的“立体异构体(stereoisomer 和 stereoisomers)”是指该化合物的相反对映异构体并且指包括该化合物的几何异构体(Z/E)的任何非对映异构体。例如,如果化合物具有 S,R,Z 立体化学构型,那么其立体异构体将包括具有 R,S,Z 构型的其相反对映异构体,以及具有 S,S,Z 构型、R,R,Z 构型、S,R,E 构型、R,S,E 构型、S,S,E 构型、以及 R,R,E 构型的其非对映异构体。如果化合物的立体化学构型未指定,那么“立体异构体”是指该化合物的可能的立体化学构型中的任一种。

通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物、其立体异构体、或通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物的互变异构体或其立体异构体的复合物可以单独施用或与一种或多种药学活性化合物组合施用。一般而言,一种或多种这些化合物以与一种或多种药学上可接受的赋形剂结合的组合物(制剂)的形式施用。赋形剂的选择取决于具体的施用模式、赋形剂对

溶解度和稳定性的影响、以及剂型的性质等等。可用的药物组合物及其制备方法可见于，例如，A.R.Gennaro(编辑),雷明顿：制药科学与实践(第20版,2000)

本申请化合物可以含有不对称中心或手性中心，因此以不同的立体异构体形式存在。所预期的是，本申请化合物的所有立体异构体形式，包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体(atropisomer)和几何(构象)异构体及它们的混合物，如外消旋体混合物，均在本申请的范围内。

除非另外指出，本申请描述的结构还包括此结构的所有异构体(如，非对映异构体、对映异构体和阻转异构体和几何(构象)异构体形式；例如，各不对称中心的R和S构型，(Z)和(E)双键异构体，以及(Z)和(E)构象异构体。因此本申请化合物的单个立体异构体以及对映体混合物、非对映异构体混合物和几何(构象)异构体混合物均在本申请范围内。

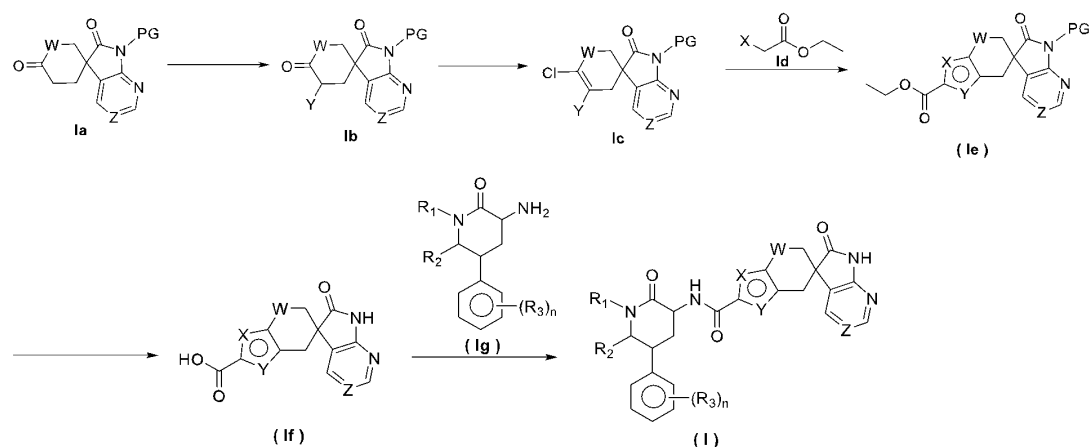
术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，它可分为顺反异构体、对映异构体两种，也可分为对映异构体和非对映异构体两大类。立体异构体属于同分异构体的一种。分子中原子或原子团互相连接次序相同，但空间排列不同而引起的异构体称为立体异构体。

术语“基本上对映体纯”是指给定的立体中心的大于90%的对映体纯度。因此，术语“基本上对映体纯”是指大于80% ee(对映体过量)。对于以立体异构体存在的化合物，这种立体异构体在立体中心处可以基本上对映体纯，或者优选地可以具有大于97%对映体纯度，或更优选地具有大于99%对映体纯度。

#### 本申请化合物的合成方法

为了完成本申请的目的，本申请采用如下技术方案：

本申请提供了一种通式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐的制备方法，所述方法包括：



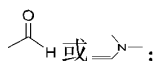
通式(Ia)所示的化合物经过亲电加成及重排得到通式(Ib)所示的化合物，通式(Ib)所示的化合物经过氯代反应得到通式(Ic)所示的化合物，通式(Ic)所示的化合物与通式(Id)所示的化

合物经过成环反应得到通式(Ie)所示的化合物，通式(Ie)所示的化合物脱去保护基得到通式(If)所示的化合物，通式(If)所示的化合物与通式(Ig)所示的化合物进行缩合反应，得到通式(I)所示的化合物；

其中：

PG 为氨基保护基；

X 或 Y 相同或不同，各自独立地选自=CR<sub>4</sub>-、=N-、-NR<sub>5</sub>-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、



R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、W、Z 和 n 的定义如通式(I)中所述。

### 具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本申请，但这些实施例并非限制着本申请的范围。

#### 实施例

实施例给出了式(I)所表示的代表性化合物的制备及相关结构鉴定数据。必须说明，下述实施例是用于说明本申请而不是对本申请的限制。<sup>1</sup>H NMR 图谱是用 Bruker 仪器(400MHz)测定而得，化学位移用 ppm 表示。使用四甲基硅烷内标准(0.00ppm)。<sup>1</sup>H NMR 的表示方法：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，m=多重峰，br=变宽的，dd=双重峰的双重峰，dt=三重峰的双重峰。若提供偶合常数时，其单位为 Hz。

质谱是用 LC/MS 仪测定得到，离子化方式可为 ESI 或 APCI。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm~0.5mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

在下列实施例中，除非另有指明，所有温度为摄氏温度，除非另有指明，各种起始原料和试剂来自市售或者是根据已知的方法合成，市售原料和试剂均不经进一步纯化直接使用，除非另有指明，市售厂家包括但不限于 Aldrich Chemical Company, ABCR GmbH & Co.KG, Acros Organics, 广赞化工科技有限公司和景颜化工科技有限公司等处购买。

CD<sub>3</sub>OD: 氘代甲醇。

CDCl<sub>3</sub>: 氘代氯仿。

DMSO-*d*<sub>6</sub>: 氘代二甲基亚砜。

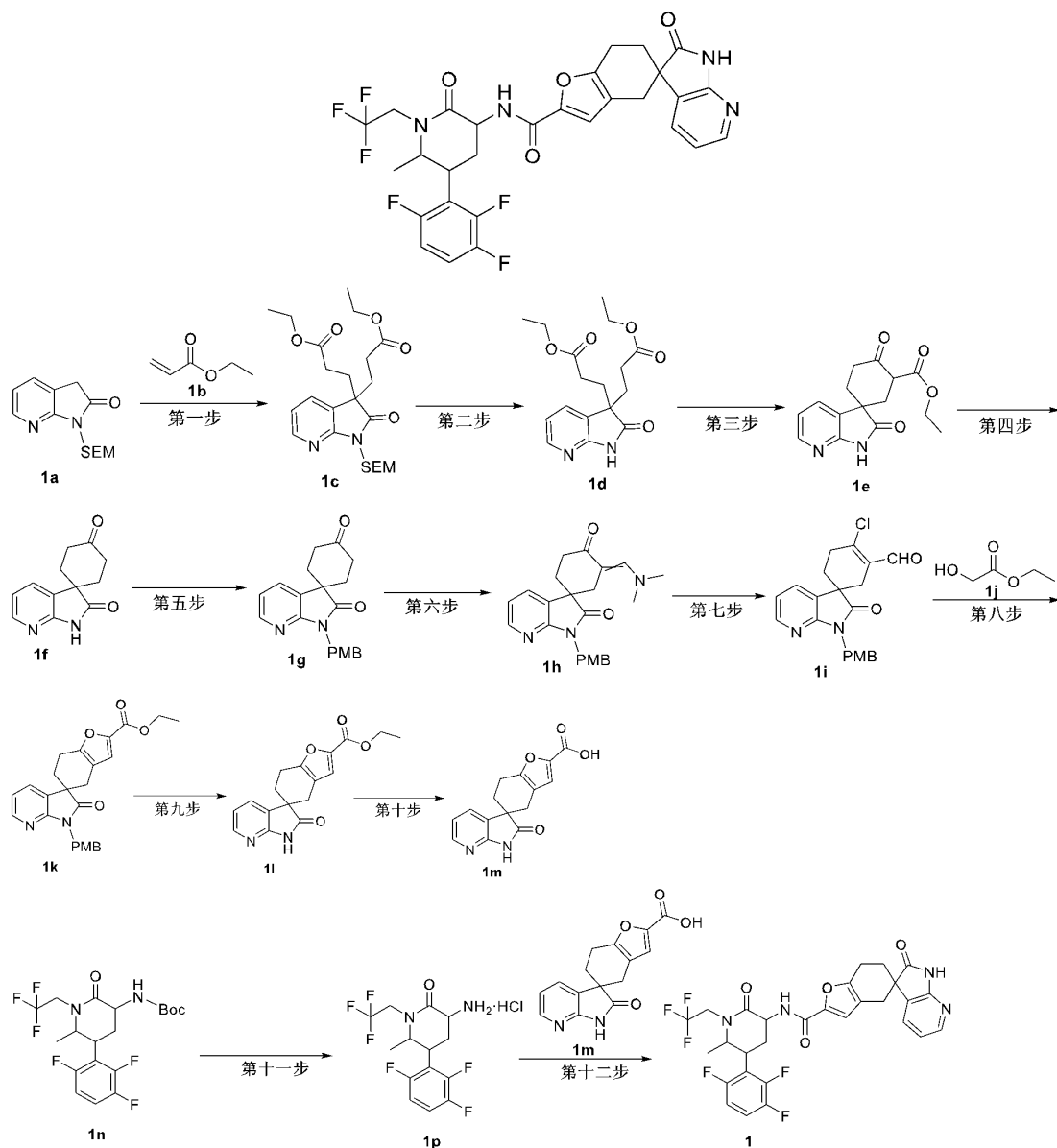
D<sub>2</sub>O: 重水。

实施例中无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

对化合物进行纯化，采用 C18 反相柱制备或半制备纯化、硅胶柱层析洗脱剂体系和薄层色谱法，其中洗脱剂体系选自：A: 石油醚和四氢呋喃体系；B: 乙腈和水体系；C: 石油醚和乙酸乙酯体系；其中溶剂的体积比根据化合物的极性不同而不同，也可以加入少量的酸性或碱性试剂进行调节，如三氟乙酸、醋酸或三乙胺等。

## 实施例 1

N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺



## 第一步

3,3'-(2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3,3-二基)二丙酸二乙酯

将1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮**1a** (2 g, 7.56 mmol) 溶解于二甲基亚砜中(13 mL), 加入叔丁醇钾溶液(1 M, 378.22  $\mu$ L), 25 $^{\circ}$ C搅拌10

分钟, 45°C缓慢滴入丙烯酸乙酯**1b** (1.59 g, 15.89 mmol), 搅拌1小时。反应结束后, 加入水 (20 mL), 以乙酸乙酯萃取(40 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 得到3,3'-(2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3,3-二基)二丙酸二乙酯**1c** (2.4 g), 产率: 61.46%。  
MS m/z(ESI): 465.3 [M+1]

#### 第二步

##### 3,3'-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3,3-二基)二丙酸二乙酯

将3,3'-(2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3,3-二基)二丙酸二乙酯**1c** (2.4 g, 5.17 mmol) 溶解于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三氟乙酸(20 mL), 25°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 加入四氢呋喃(20 mL), 三乙胺(10 mL)和氨水(20 mL), 25°C搅拌1小时, 减压浓缩, 用1M的盐酸调节pH至6, 以乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到3,3'-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3,3-二基)二丙酸二乙酯**1d** (1.6 g), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 335.2 [M+1]

#### 第三步

##### 2',4-二氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸乙酯

将3,3'-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3,3-二基)二丙酸二乙酯**1d** (1.5 g, 4.49 mmol) 溶解于四氢呋喃(30 mL)中, 低温下缓慢滴入叔丁醇钾溶液(1 M, 13.46 mL), 搅拌20分钟。反应结束后, 用饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭反应, 以乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到2',4-二氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸乙酯**1e** (1.2 g), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 289.3 [M+1]

#### 第四步

##### 螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮

将2',4-二氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸乙酯**1e** (1.1 g, 3.82 mmol) 溶解于3M的盐酸中(50 mL), 加入甲醇(5 mL)和二氧六环(10 mL), 反应液100°C搅拌2小时, 减压浓缩, 用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至8, 用乙酸乙酯和四氢呋喃的混合溶液萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮**1f** (700 mg), 产率: 84.8%。

MS m/z(ESI): 217.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.48-2.310 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 4H).

#### 第五步

##### 1'-(4-甲氧基苄基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮

将螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮**1f** (0.54 g, 2.5 mmol) 和碳酸铯(1.22 g,

3.75 mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺中(3 mL),再缓慢滴入对甲氧基苯甲基氯(470 mg, 3.0 mmol), 10°C反应16小时。LC-MS监控反应,反应结束后,将反应液倒入水(20 mL)中,以乙酸乙酯萃取(30 mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系),得到1'-(4-甲氧基苄基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **1g**(670 mg), 产率: 79.7%。

MS m/z(ESI): 337.2 [M+1]

#### 第六步

3-((二甲氨基)亚甲基)-1'-(4-甲氧基苄基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮  
将1'-(4-甲氧基苄基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **1g**(0.75 g, 2.23 mmol)溶解于二氯甲烷中(10 mL),加入1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺(700 mg, 4.01 mmol), 60°C反应16小时。LC-MS监控反应,反应结束后,将反应液倒入水(30 mL)中,以乙酸乙酯萃取(40 mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到3-((二甲氨基)亚甲基)-1'-(4-甲氧基苄基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **1h** (1.2 g), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 391.9 [M+1]

#### 第七步

4-氯-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-甲醛  
将3-((二甲氨基)亚甲基)-1'-(4-甲氧基苄基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **1h**(1.2 g)溶解于二氯甲烷中(10 mL),缓慢加入三氯氧磷(1.14 g, 9.88 mmol), 10°C反应3小时。LC-MS监控反应,反应结束后,减压浓缩,得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系),得到4-氯-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-甲醛 **1i**(350 mg), 产率: 27.76%。

MS m/z(ESI): 383.2 [M+1]

#### 第八步

1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将4-氯-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-甲醛 **1i** (0.1 g, 261.3 μmol)和2-羟基乙酸乙酯 **1j**(119.65 mg, 1.15 mmol)溶解于四氢呋喃中(2 mL),降温到零摄氏度,加入氢化钠(39.7 mg, 992.58 μmol, 60% purity),氮气保护下,升温到90°C,搅拌4小时。LC-MS监控反应,反应结束后,将反应液倒入饱和氯化铵溶液中(5 mL),以乙酸乙酯萃取(20 mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系),得到1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **1k**(42 mg), 产率: 37%。

MS m/z(ESI): 433.3 [M+1]

#### 第九步

## 2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1k**(62mg, 138.23 $\mu$ mol)和三氯化铝(41.74 mg, 276.46 $\mu$ mol)加入到苯甲醚(1 mL)中, 升温到130°C, 反应4小时, LC-MS监控反应, 反应结束后, 将反应液倒入水中(5 mL), 以乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 薄层板纯化制备, 得到2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1l**(35mg), 产率: 77%。  
MS m/z(ESI): 312.9 [M+1]

## 第十步

## 2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸

将2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1l**(30mg, 96.06 $\mu$ mol)加入到1.6 mL的混合溶液中(四氢呋喃:甲醇:水=10:3:3), 加入氢氧化钠(11.53mg, 288.17 $\mu$ mol), 10°C搅拌16 小时。LC-MS监控反应, 反应结束后, 减压浓缩, 残留物加入2 mL水, 1M的盐酸调节pH至5, 以乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 减压浓缩, 得到2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m**(25mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 285.2 [M+1]

## 第十一步

## 3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐

将(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**1n**(885 mg, 2.01 mmol, 根据专利申请WO2012064910中描述的方法制备)和4M的盐酸中加入9mL的1,4-二氧六环溶液中, 在25°C反应1小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p**(753 mg), 产率: 89%。

MS m/z(ESI): 341.1 [M+1]

## 第十二步

## N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

将2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m**(25mg, 87.95 $\mu$ mol)加入到N,N-二甲基甲酰胺中(0.5mL), 再加入3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p**(26.51mg, 70.36 $\mu$ mol), N,N-二异丙基乙胺(56.72mg, 439.73 $\mu$ mol), 1-羟基苯并三唑(23.77mg, 175.89 $\mu$ mol), 然后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(33.6mg, 175.89 $\mu$ mol), 25°C搅拌4小时, LC-MS监控反应, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1**(17mg), 产率: 31.87%。

MS m/z(ESI): 606.8 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.20-7.07 (m, 2H), 7.00-6.83 (m, 3H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.58-4.47 (dd,  $J = 12.0, 6.8$  Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.14 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 3H), 2.53 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 3H).

#### 实施例 1A

(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1A**

#### 实施例 1B

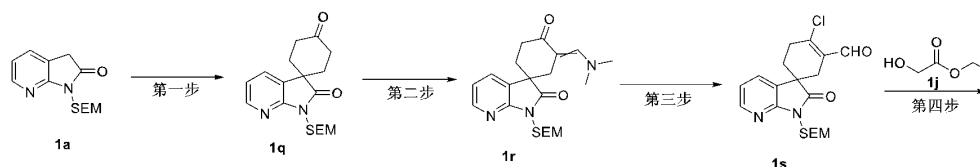
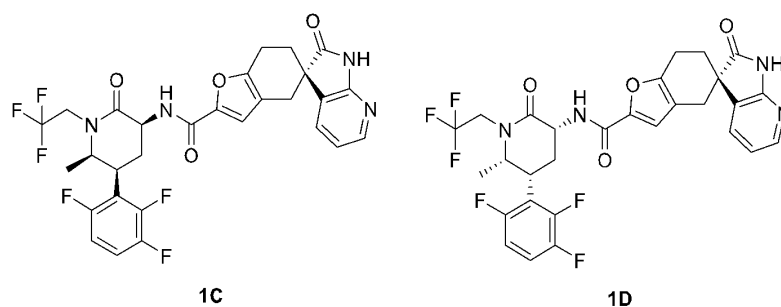
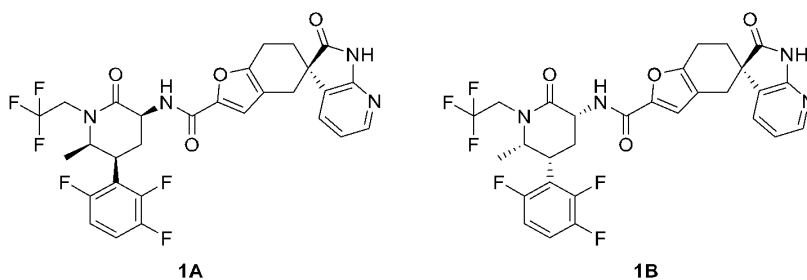
(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1B**

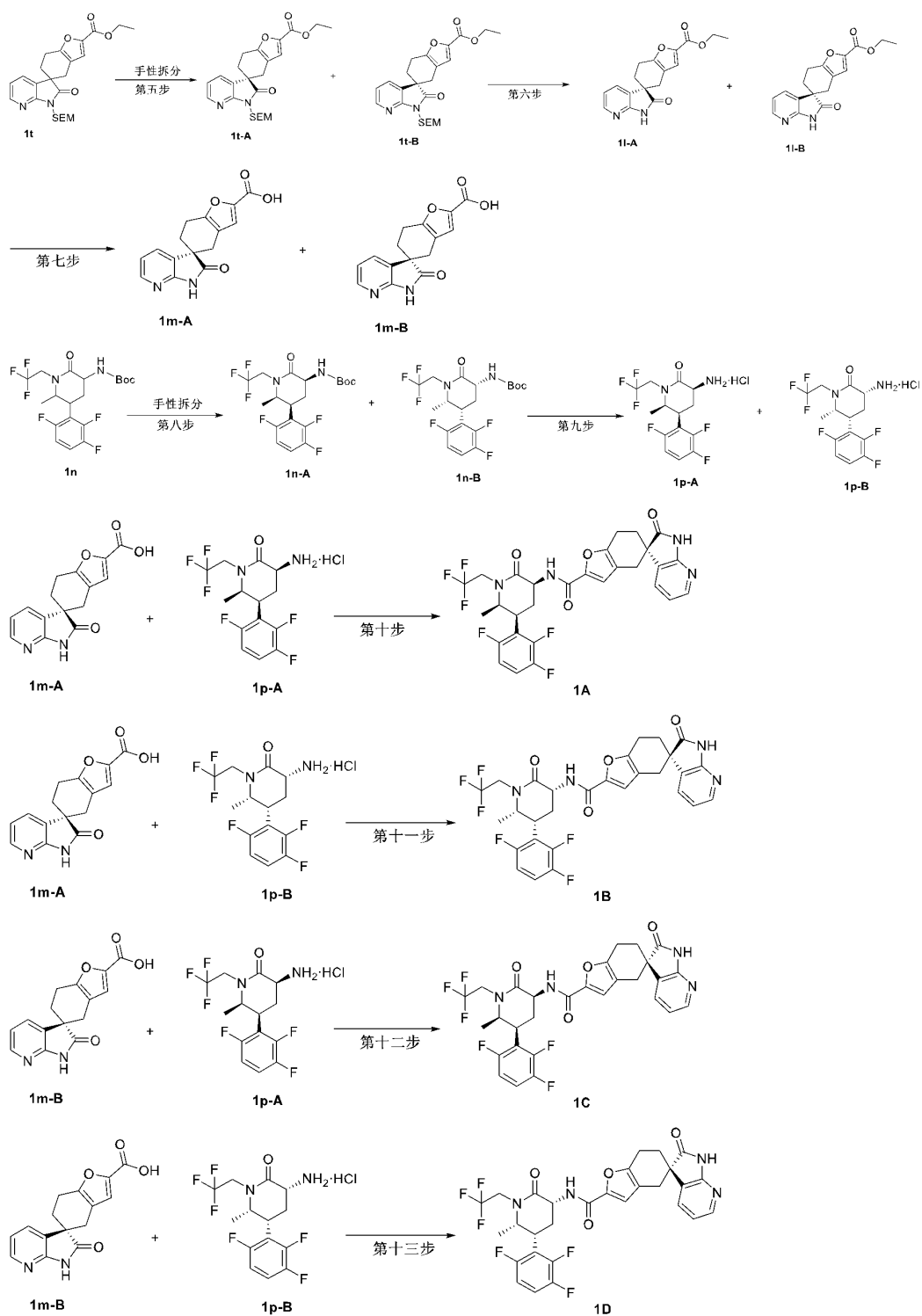
#### 实施例 1C

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1C**

#### 实施例 1D

(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1D**





第一步

## 1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮

将碳酸铯 (12.3 g, 37.87 mmol) 和 1,5-二氯戊烷-3-酮 (2.2 g, 14.19 mmol)依次加到 1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮 **1a** (2.5 g, 9.46 mmol) 的四氢呋喃溶液中(100 mL), 70°C下搅拌 48 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 固体用二氯甲烷洗涤, 有机相减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: C 体系), 得到 1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **1q** (0.5 g), 产率: 15.2%。

MS m/z(ESI): 347.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (dd, *J* = 1.3, 5.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.4, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 5.3, 7.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.79-3.60 (m, 2H), 3.23-3.05 (m, 2H), 2.50 (td, *J* = 5.3, 15.3 Hz, 2H), 2.30-2.04 (m, 4H), 1.06-0.85 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

## 第二步

## 3-((二甲氨基)亚甲基)-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮

将 1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **1q** (2.14 g, 6.18 mmol) 溶解于二氯甲烷中(40 mL), 加入 1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺(2.37 g, 13.6 mmol), 加热到 60°C, 反应 16 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 3-((二甲氨基)亚甲基)-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **1r** (2.46 g), 产率: 99%。

MS m/z(ESI): 402.3 [M+1]

## 第三步

## 4-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-甲醛

将 3-((二甲氨基)亚甲基)-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **1r** (2.0 g, 4.98 mmol) 溶解于二氯甲烷中(50 mL), 在零摄氏度下, 加入三氯氧磷(2.37 g, 15.44 mmol), 零摄氏度继续搅拌 1.5 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 以二氯甲烷(120 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 4-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-甲醛 **1s** (1.47 g), 产率: 67.60%。

MS m/z(ESI): 393.3 [M+1]

## 第四步

## 2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

氮气保护下, 将 4-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环己烷

-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-甲醛**1s** (1.37 g, 3.49 mmol) 和2-羟基乙酸乙酯**1j** (1.63 g, 15.69 mmol) 溶解于四氢呋喃中(35 mL), 20°C加入氢化钠(557.83 mg, 13.95 mmol, 60% purity), 85°C反应3小时。反应结束后, 将反应液缓慢倒入冰的饱和氯化铵溶液中, 以乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 得到2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1t**(560 mg), 产率: 32.66%。

MS m/z(ESI): 443.3 [M+1]

#### 第五步

(S)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1t-A**

(R)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1t-B**

将2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **1t** (500 mg, 1.13 mmol) 通过SFC手性拆分(柱型号: Waters SFC-150, Dnicel IG, 20×250mm, 10 μm; 流动相: A for CO<sub>2</sub> and B for Ethanol; 检测波长: 214 nm; 柱温: 40°C)纯化后, 得到单一构型的化合物(较短保留时间)和单一构型化合物(较长保留时间)。

单一构型化合物(较短保留时间):

180 mg, 产率: 32.4%, 保留时间 1.128 分钟, 手性纯度 100%*ee*。

MS m/z(ESI):443.3 [M+1]

单一构型化合物(较长保留时间):

186 mg, 产率: 33.4%, 保留时间 1.522 分钟, 手性纯度 100%*ee*。

MS m/z(ESI):443.2 [M+1]

#### 第六步

(S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1t-A**

(R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1t-B**

将手性拆分的(S)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1t-A**(180 mg, 406.32 μmol)或(R)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1t-B**(180 mg, 406.32 μmol)溶解于四氢呋喃中(3 mL), 25°C搅拌3小时, 反应结束后, 减压浓缩, 分别加入四氢呋喃(3 mL)和氨水(0.5 mL), 25°C搅拌0.5小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 分别得到(S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1t-A**(114 mg), 产率: 85%; (R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1t-B**(126 mg), 产率: 99%。

MS m/z(ESI):313.2 [M+1]

MS m/z(ESI):313.2 [M+1]

第七步

(S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-A**

(R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-B**

将(S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1l-A** (114 mg, 365.01  $\mu$ mol)或(R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**1l-B** (126 mg, 403.43 $\mu$ mol) 溶解于4.5 mL的混合溶液中(甲醇: 四氢呋喃: 水=3: 1: 0.5), 加入氢氧化钠(43.80 mg, 1.10 mmol), 40°C搅拌1小时, 反应结束后, 用1M的稀盐酸调节pH至6, 减压浓缩, 分别得到(S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-A** (150 mg); (R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-B** (180 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI):285.1[M+1]

MS m/z(ESI):285.2 [M+1]

第八步

((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯  
**1n-A**

((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯  
**1n-B**

将(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**1n**(2.6 g, 5.90 mmol)通过SFC手性拆分(柱型号: Waters SFC-150, Dnicel IG, 20×250mm, 10  $\mu$ m; 流动相: A for CO<sub>2</sub> and B for Ethanol; 检测波长: 214 nm; 柱温: 40°C)纯化后, 得到单一构型的化合物(较短保留时间)和单一构型化合物(较长保留时间)。

单一构型化合物(较短保留时间):

1.3 g, 产率: 50%, 保留时间0.900分钟, 手性纯度100%*ee*。

MS m/z(ESI):462.8[M+1]

单一构型化合物(较短保留时间):

1.2 g, 产率: 46%, 保留时间1.239分钟, 手性纯度99.8%*ee*。

MS m/z(ESI):462.8[M+1]

第九步

(3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-A**

(3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-B**

将((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **1n-A**(500 mg, 1.14 mmol)或((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **1n-B** (500 mg, 1.14 mmol)溶解在 6mL 的盐酸二氧六环溶液中, 25°C反应 2 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 分别得到(3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-

(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-A**; (3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-B**, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI):314.2[M+1]

MS m/z(ESI):314.2[M+1]

#### 第十步

(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1A**

将(S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-A**(7 mg, 24.62  $\mu\text{mol}$ )、(3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p-A**(10.20 mg, 27.09  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(6.65 mg, 49.25  $\mu\text{mol}$ )和N,N-二异丙基乙胺(15.91 mg, 123.12  $\mu\text{mol}$ )溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.5 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(9.44 mg, 49.25  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1A**(7 mg), 产率: 46.8%。

MS m/z(ESI):607.3[M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.94-4.82 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.11 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.99-2.71 (m, 4H), 2.52 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 第十一步

(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1B**

将(S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-A**(7 mg, 24.62  $\mu\text{mol}$ )、(3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p-B**(10.20 mg, 27.09  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(6.65 mg, 49.25  $\mu\text{mol}$ )和N,N-二异丙基乙胺(15.91 mg, 123.12  $\mu\text{mol}$ )溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.5 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(9.44 mg, 49.25  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1B**(3.8 mg), 产率: 25.4%。

MS m/z(ESI):607.4[M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13-8.12 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.94-4.79 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.13 (d,  $J = 16.0$

Hz, 1H), 3.01-2.76 (m, 4H), 2.52 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.92 (dd,  $J = 13.2$ , 5.6 Hz, 1H), 1.25 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

### 第十二步

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1C**

将(R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-B**(7 mg, 24.62  $\mu\text{mol}$ )、(3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p-A** (10.20 mg, 27.09  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑 (6.65 mg, 49.25  $\mu\text{mol}$ ) 和N,N-二异丙基乙胺 (15.91 mg, 123.12  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.5 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (9.44 mg, 49.25  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1C**(10 mg), 产率: 66.9%。

MS  $m/z$ (ESI):607.4[M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14-8.12 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.13 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.01-2.73 (m, 4H), 2.52 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

### 第十三步

(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1D**

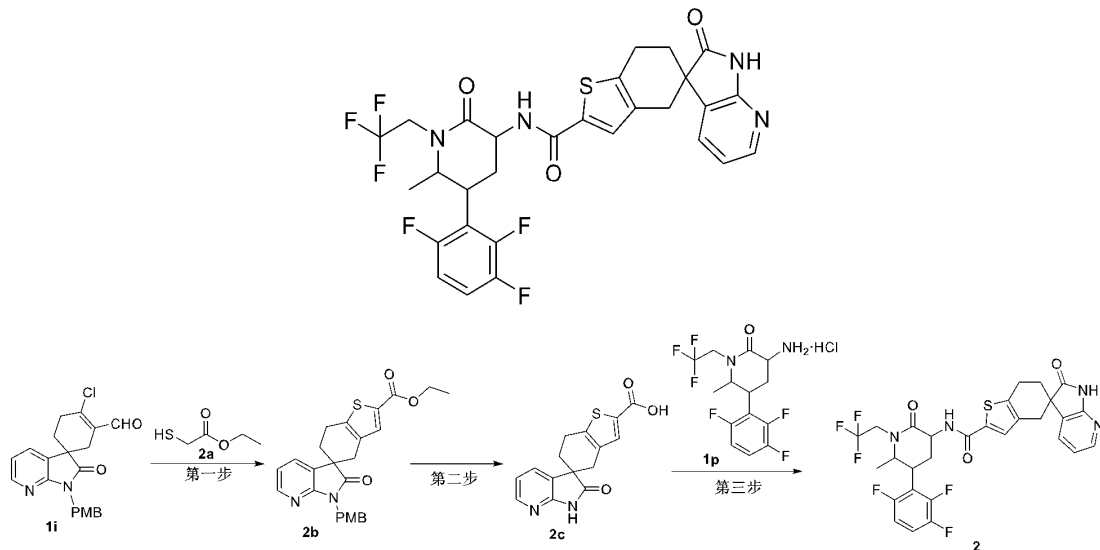
将(R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-B**(7 mg, 24.62  $\mu\text{mol}$ )、(3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p-B** (10.20 mg, 27.09  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑 (6.65 mg, 49.25  $\mu\text{mol}$ ) 和N,N-二异丙基乙胺 (15.91 mg, 123.12  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.5 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (9.44 mg, 49.25  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**1D**(5 mg), 产率: 33.5%。

MS  $m/z$ (ESI):607.4[M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.94-4.79 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 1H), 3.12 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.00-2.71 (m, 4H), 2.52 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

## 实施例2

N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺



## 第一步

1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将 4-氯-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-甲醛 **1i** (150 mg, 391.81  $\mu\text{mol}$ ) 和 2-巯基乙酸乙酯 **2a** (306.51 mg, 2.55 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺中 (4 mL) 中, 在零摄氏度下, 加入氢化钠 (101.87 mg, 2.55 mmol, 60% purity), 氮气保护下, 搅拌 1 小时, 25°C 下搅拌 30 分钟。LC-MS 监测, 反应结束后, 将反应液倒入饱和氯化铵溶液中 (5 mL), 以乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 薄层板纯化制备, 得到 1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **2b** (130 mg), 产率: 66.58%。

MS  $m/z$  (ESI): 449.4 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (dd,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 6.97 (dd,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.84-6.78 (m, 3H), 4.96 (dd,  $J = 14.0, 4.4$  Hz, 2H), 4.33 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.61 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.82 1.77 (m, 1H), 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

## 第二步

1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸

将 1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **2b** (20 mg, 44.59  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于三氟乙酸 (0.3 mL) 和三氟甲磺酸 (1 mL) 中, 130°C 搅

拌3小时, LC-MS监测, 反应结束后, 将反应液加入水(15 mL), 以乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**2c** (10 mg), 产率: 67.21%。

MS m/z(ESI): 301.1 [M+1]

### 第三步

N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

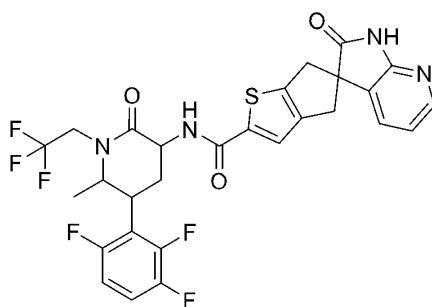
将1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**2c** (10 mg, 33.30 μmol), 3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p** (12.54 mg, 33.30 μmol), 1-羟基苯并三唑 (9.00 mg, 66.59 μmol) 和N,N-二异丙基乙胺(21.52 mg, 166.48 μmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺(0.5 mL) 中, 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (12.77 mg, 66.59 μmol) 后, 25°C搅拌18小时。LC-MS监测, 反应结束后, 减压浓缩, 加入水(10 mL), 以乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**2**(6mg), 产率: 27.50%。

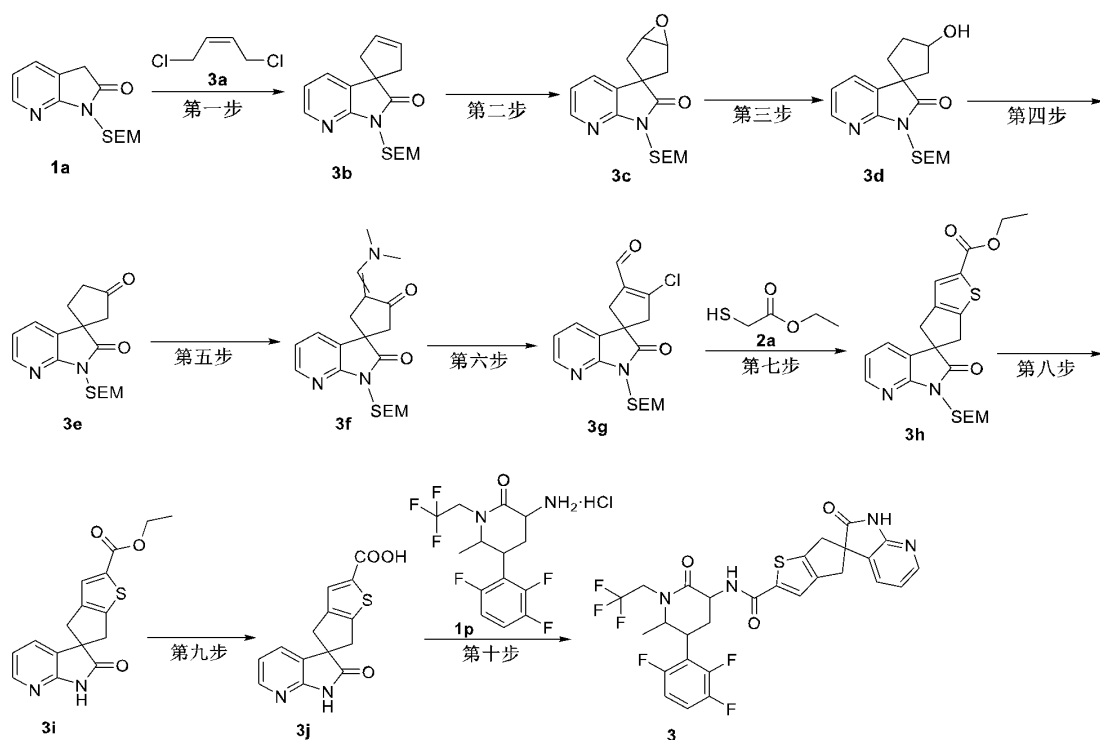
MS m/z(ESI): 622.9 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-8.23 (m, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 6.90-6.82 (m, 2H), 4.95-4.83 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.35-3.14 (m, 3H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

### 实施例3

N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺





#### 第一步

1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-2'(1'H)-酮

将1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮**1a** (770 mg, 2.91 mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(12 mL), 在零摄氏度下, 加入碳酸铯(2.37 g, 7.28 mmol)和(Z)-1,4-二氯丁-2-烯**3a**(364.03 mg, 2.91 mmol), 25°C搅拌18小时, 加入水(20 mL), 以乙酸乙酯萃取(40 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: C体系), 得到1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-2'(1'H)-酮**3b** (780 mg), 产率: 84.63%。

MS m/z(ESI): 317.0 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.14-8.10 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.90-5.82 (m, 1H), 5.36-5.05 (m, 3H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 1H), 0.83-0.77 (m, 2H), 0.13-0.11 (m, 9H).

#### 第二步

1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6-氧杂螺[双环[3.1.0]己烷-3,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮

将1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-2'(1'H)-酮**3b**(23 g, 72.7mmol)溶于二氯甲烷中(400 mL), 低温下加入间氯过氧苯甲酸(25.1 g, 14.5 mmol), 氮气保护下, 室温反应24小时。反应结束后, 向反应液加入二氯甲烷(100 mL), 真

空抽滤，滤液分别用硫代硫酸钠溶液洗涤(200 mL×2)和饱和碳酸氢钠溶液洗涤(200 mL)，有机相用水(300mL)和饱和食盐水洗涤(300mL)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂：C体系)，得到1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6-氧杂螺[双环[3.1.0]己烷-3,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1H)-酮**3c**(4.9 g)，产率：20.3%。

MS m/z(ESI): 333.1 [M+1]

### 第三步

3-羟基-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1H)-酮将得到1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6-氧杂螺[双环[3.1.0]己烷-3,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1H)-酮**3c** (1.2 g, 3.61 mmol) 溶解于乙醇中(45 mL)，加入10%钨碳(1.20 g, 988.06 μmol)，氮气保护下，90℃搅拌24小时，反应结束后，硅藻土过滤，减压浓缩，得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂：C体系)，得到3-羟基-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1H)-酮**3d** (460 mg)，产率：34.29%。

MS m/z(ESI): 335.3 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 2.45 (dd, *J* = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 2.29-2.14 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.89 (dt, *J* = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

### 第四步

1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',3(1H)-二酮将3-羟基-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1H)-酮**3d** (740 mg, 2.21 mmol)溶解于二氯甲烷中(20 mL)，加入戴斯马丁氧化剂(1.97 g, 4.65 mmol)后，30℃搅拌2小时，反应结束后，减压浓缩，得到的残留物经过薄层板纯化制备，得到1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',3(1H)-二酮**3e** (640 mg)，产率：78.31%。

MS m/z(ESI): 332.9 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.61-2.42 (m, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

### 第五步

3-((二甲氨基)亚甲基)-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1H)-二酮

将1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',3(1H)-二酮**3e** (640 mg, 1.92 mmol) 溶解于二氯甲烷中(35 mL)，加入1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺(960 mg, 5.51 mmol)，氮气保护下，60℃搅拌3小时。反应结束后，减压浓缩，得到3-((二甲氨基)亚甲基)-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡

啉]-2',4(1'H)-二酮**3f**(750 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 388.0 [M+1]

#### 第六步

3-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-4-甲醛

将 3-((二甲氨基)亚甲基)-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **3f**(750 mg, 1.94 mmol)溶解于二氯甲烷中(20 mL), 在零摄氏度下, 加入三氯氧磷(592.19 mg, 3.87 mmol), 氮气保护下, 10°C搅拌 20 分钟。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 以二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: C 体系), 得到 3-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-4-甲醛 **3g**(200 mg), 产率: 21.82%。

MS m/z(ESI): 379.3 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.05 (s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.49 (dt, *J* = 18.8, 2.4 Hz, 1H), 3.19 (dt, *J* = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 2.99-2.83 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

#### 第七步

2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将 3-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-4-甲醛 **3g** (50 mg, 131.95 μmol)和 2-巯基乙酸乙酯 **2a** (103.07 mg, 857.69 μmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺中(2.5 mL), 在零摄氏度下, 加入氢化钠(34.31 mg, 857.69 μmol, 60% purity), 氮气保护下, 搅拌 1 小时, 20°C 搅拌 1.5 小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭反应, 以乙酸乙酯萃取(40 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过薄层板纯化制备, 得到 2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **3h**(36 mg), 产率: 58.29%。

MS m/z(ESI): 445.3 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00-0.96 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

#### 第八步

2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将 2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯

并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3h** (46 mg, 103.46  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于三氟乙酸中(1 mL), 15°C搅拌2小时。反应结束后, 减压浓缩, 分别加入四氢呋喃(1 mL)和氢氧化铵(0.5 mL), 15°C搅拌2小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过薄层板纯化制备, 得到2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3i** (20 mg), 产率: 55.34%。

MS  $m/z$ (ESI): 315.2 [M+1]

#### 第九步

2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸

将 2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **3i** (20 mg, 63.62  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于 1 mL 的混合溶液中(甲醇: 水: 四氢呋喃=5:2:3), 加入氢氧化钠 (7.63 mg, 190.86  $\mu\text{mol}$ ) 后, 40°C搅拌 5 小时, 反应结束后, 用 1M 的盐酸调节 pH 至 5, 减压浓缩, 得到 2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **3j** (20mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

#### 第十步

N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

将 2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **3j** (9.00 mg, 31.43  $\mu\text{mol}$ ), 3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p** (11.84 mg, 31.43  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(8.50 mg, 62.87  $\mu\text{mol}$ ) 和 N,N-二异丙基乙胺(20.31 mg, 157.17  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺中(0.5 mL), 再加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(12.05 mg, 62.87  $\mu\text{mol}$ ), 20°C搅拌 18 小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过 C18 反相柱制备分离(洗脱剂: B 体系), 得到 N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **3** (12 mg), 产率: 59.59%。

MS  $m/z$ (ESI): 608.7 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14-8.13 (m, 1H), 7.36-7.34 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 4.91-4.75 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.61 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.09 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 2.93 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.24 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H).

#### 实施例3A

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3A**

#### 实施例3B

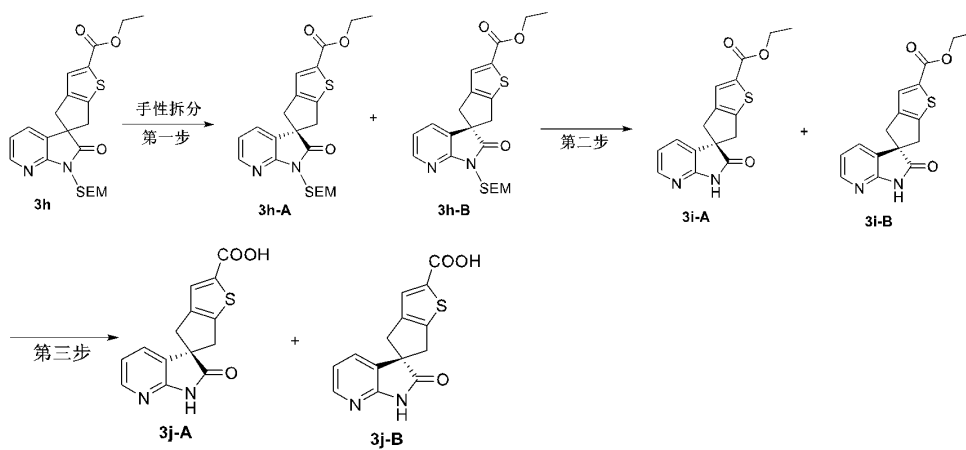
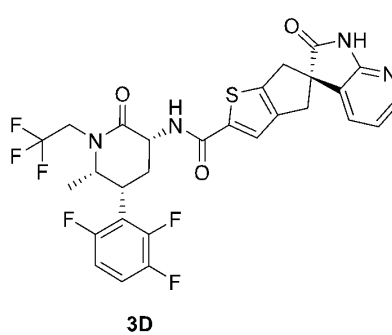
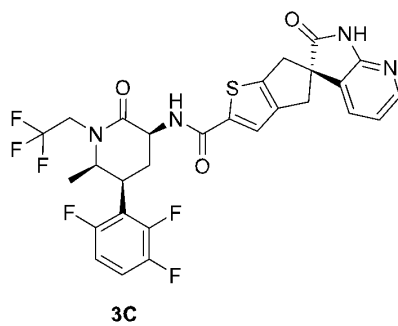
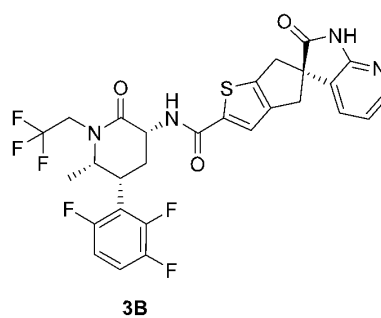
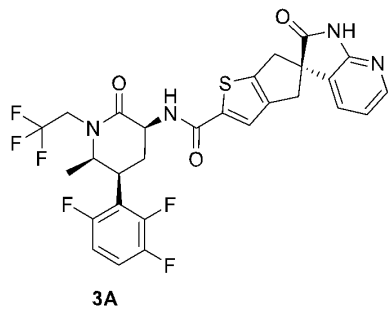
(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3B**

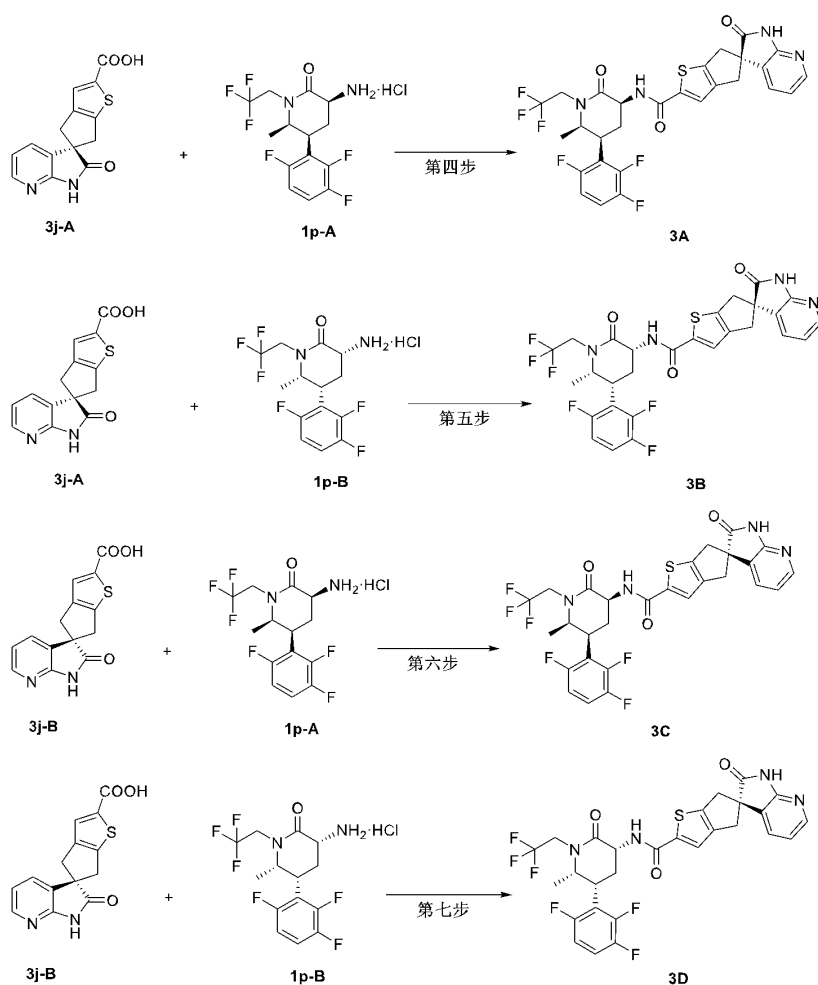
#### 实施例3C

(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3C**

### 实施例3D

(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3D**





第一步

(S)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3h-A**

(R)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3h-B**

将2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3h**(410 mg, 0.92 mmol)通过SFC手性拆分(柱型号: Waters SFC-150, Dnicel IG, 20×250mm, 10 μm; 流动相: A for CO<sub>2</sub> and B for Ethanol; 检测波长: 214 nm; 柱温: 40°C)纯化后, 得到单一构型的化合物(较短保留时间)和单一构型化合物(较长保留时间)。

单一构型化合物(较短保留时间):

188 mg, 产率: 45.9%, 保留时间 2.126 分钟, 手性纯度 100%*ee*。

MS *m/z*(ESI): 445.3 [M+1]

单一构型化合物(较长保留时间):

184 mg, 产率: 44.9%, 保留时间 2.845 分钟, 手性纯度 100%*ee*。

MS *m/z*(ESI): 445.3[M+1]

#### 第二步

(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3i-A**

(R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3i-B**

将(S)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3h-A** (188 mg, 0.92 mmol)或(R)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3h-B** (184 mg, 0.92 mmol)溶解于三氟乙酸中(3 mL), 25°C下搅拌3小时, 反应结束后, 减压浓缩, 分别加入四氢呋喃(3 mL)和氨水(0.5 mL), 继续搅拌0.5小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 分别得到(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3i-A**(130 mg), 产率: 93.24%; (R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3i-B**(120 mg), 产率: 86.07%。

MS *m/z*(ESI): 314.9[M+1]

MS *m/z*(ESI): 315.1[M+1]

#### 第三步

(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-A**

(R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-B**

将(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3i-A**(130 mg, 413.54  $\mu$ mol) 或(R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯**3i-B** (120 mg, 382.17  $\mu$ mol)溶解于2 mL混合溶液中(甲醇: 四氢呋喃: 水=3: 1: 1), 加入氢氧化钠(49.62 mg, 1.24mmol), 40°C下搅拌5小时, 用1M的稀盐酸调节pH=5, 减压浓缩, 得到(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-A** (220 mg), 产率: 100%; (R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-B** (210 mg), 产率: 100%;

MS *m/z*(ESI): 287.1[M+1]

MS *m/z*(ESI): 287.1[M+1]

#### 第四步

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3A**

将(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-A**(10 mg, 34.93 $\mu$ mol)、(3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p-A** (13.16 mg, 34.93 $\mu$ mol), 1-羟基苯并三唑 (9.44 mg, 69.86 $\mu$ mol)和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64 $\mu$ mol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-

乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86 $\mu$ mol), 25°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3A**(3.59 mg), 产率: 16.9%。

MS m/z(ESI): 609.0 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.93-6.82 (m, 2H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.45 (dd,  $J$  = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.61 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.45 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.09 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 2.93 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 1.24 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H).

#### 第五步

(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3B**

将(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-A**(10 mg, 34.93 $\mu$ mol)、(3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p-B** (13.16 mg, 34.93 $\mu$ mol), 1-羟基苯并三唑 (9.44 mg, 69.86 $\mu$ mol)和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64 $\mu$ mol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86 $\mu$ mol), 25°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3B**(2.83 mg), 产率: 13.3%。

MS m/z(ESI): 609.3 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.11 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.43 (dd,  $J$  = 10.8, 7.6 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.62 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H), 3.43 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.09 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 2.92 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 2.83-2.74 (m, 2H), 1.25 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H).

#### 第六步

(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3C**

将(R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-B**(10 mg, 34.93 $\mu$ mol)、(3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p-A** (13.16 mg, 34.93 $\mu$ mol), 1-羟基苯并三唑 (9.44 mg, 69.86 $\mu$ mol)和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64 $\mu$ mol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86 $\mu$ mol), 25°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-

氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3C**(4.23 mg), 产率: 19.9%。

MS m/z(ESI): 609.3 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 19.6, 4.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 14.8, 2.8 Hz, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 16.4, 4.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 2.80-2.75 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

#### 第七步

(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3D**

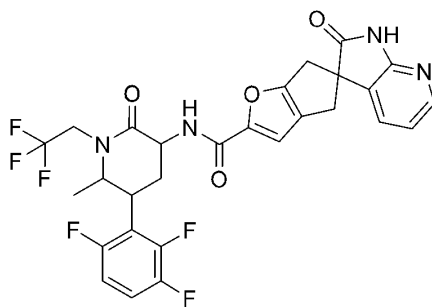
将(R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-B**(10 mg, 34.93 μmol)、(3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p-B** (13.16 mg, 34.93 μmol), 1-羟基苯并三唑 (9.44 mg, 69.86 μmol)和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64 μmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86 μmol), 25°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**3D**(8.29 mg), 产率: 39.3%。

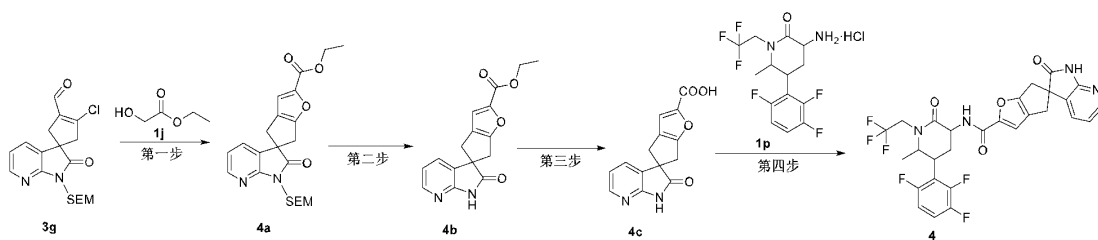
MS m/z(ESI): 609.3 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.87-2.72 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).

#### 实施例 4

N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺





### 第一步

2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将3-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-4-甲醛 **3g** (120 mg, 316.69  $\mu\text{mol}$ ) 和2-羟基乙酸乙酯 **1j** (148 mg, 1.43 mmol) 溶解于四氢呋喃中(3 mL), 室温下缓慢加入氢化钠 (50.66 mg, 1.27 mmol, 60% purity), 氮气保护下, 85°C搅拌2.5小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取(40 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过薄层板纯化制备, 得到2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **4a** (43 mg), 产率: 31.68%。

MS  $m/z$ (ESI): 429.3 [M+1]

### 第二步

2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **4a** (20 mg, 46.67  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于三氟乙酸(1 mL)中, 15°C搅拌2小时。反应结束后, 减压浓缩, 分别加入四氢呋喃(1 mL)和氢氧化铵(0.5 mL), 15°C搅拌2小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过薄层板纯化制备, 得到2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **4b** (13.6 mg), 产率: 97.69%。

MS  $m/z$ (ESI): 299.2 [M+1]

### 第三步

2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸

将 2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **4b** (20 mg, 67.05  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于 1 mL 的混合溶液中(甲醇: 水: 四氢呋喃=5:2:3), 加入氢氧化钠(8.05 mg, 201.14  $\mu\text{mol}$ ), 40°C搅拌 5 小时。反应结束后, 用 1M 的盐酸调节 pH 至 5, 浓缩后得到 2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **4c** (18 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS  $m/z$ (ESI): 271.1 [M+1]

### 第四步

N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺

## [环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

将2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**4c** (10 mg, 37.00  $\mu\text{mol}$ ), 3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**1p** (13.94 mg, 37.00  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(5.00 mg, 37.00  $\mu\text{mol}$ ) 和N,N-二异丙基乙胺(4.78 mg, 37.00  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.5 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(7.09 mg, 37.00  $\mu\text{mol}$ ), 氮气保护下, 20°C搅拌18小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**4** (6 mg), 产率: 26%。

MS  $m/z$ (ESI): 592.7 [M+1]

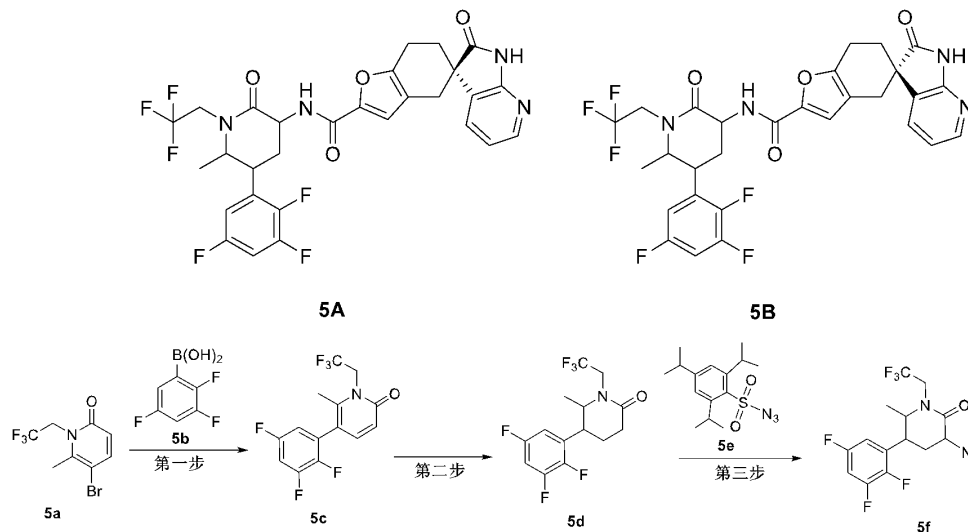
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.98-6.83 (m, 2H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.44-3.21 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 3H).

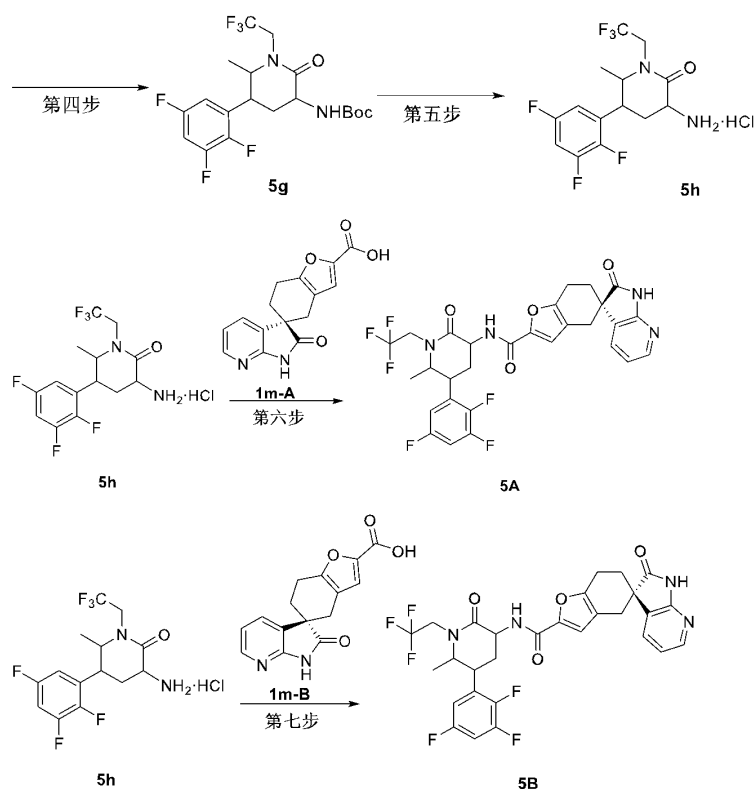
## 实施例5A

(5R)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**5A**

## 实施例5B

(5S)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**5B**





## 第一步

## 6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2(1H)-酮

氮气保护下，将5-溴-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1H)-酮**5a**(1.0 g, 3.07 mmol)、(2,3,5-三氟苯基)硼酸**5b**(1.11 g, 6.30 mmol)和磷酸钾(2.36 g, 11.11 mmol)溶解于四氢呋喃中(30 mL)，加入二(三叔丁基膦)钯(284.99 mg, 555.46  $\mu$ mol)，加热至40°C，搅拌4小时。反应结束后，过滤，减压浓缩，用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3)，合并有机相，减压浓缩，得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂：A体系)，得到6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2(1H)-酮**5c**(1.2 g)，产率：89.35%。

MS  $m/z$ (ESI): 322.1 [M+1]

## 第二步

## 6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2-酮

氢气保护下，将6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2(1H)-酮**5c**(3.2 g, 9.96 mmol)溶解于醋酸中(200 mL)，然后将二氧化铂(3.21 g, 14.15 mmol)加入到反应液中，加热至80°C，在高压条件下反应48小时，反应结束后，过滤，减压浓缩，用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3)，合并有机相，减压浓缩，得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂：A体系)，得到6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2-酮**5d**(2.8 g)，产率：86%。

MS  $m/z$ (ESI): 326.2 [M+1]

## 第三步

## 3-叠氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮

将6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮**5d** (1.7 g, 5.23 mmol) 溶解于四氢呋喃中(50 mL), 维持在零下78°C下, 滴入双三甲基硅基氨基锂(1M, 8.15 mL), 搅拌1小时, 缓慢滴入15 mL的2,4,6-三异丙基苯磺酰叠氮化物**5e** (2.26 g, 7.32 mmol) 的四氢呋喃溶液, 零下78°C搅拌2小时后, 滴入醋酸(8 mL), 零下78°C搅拌30分钟, 加热至25°C, 搅拌18小时。反应结束后, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液中(20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 得到3-叠氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮**5f** (2.1 g), 产率: 100%。

MS m/z(ESI): 366.8 [M+1]

## 第四步

## (6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

氢气保护下, 将3-叠氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮**5f** (590 mg, 1.61 mmol) 溶解于乙醇中(15 mL), 加入二碳酸二叔丁酯(526.76 mg, 2.42 mmol) 和10%的钯碳(190 mg, 156.44  $\mu$ mol), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 过滤, 减压浓缩, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 得到(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**5g** (500 mg), 产率: 70%。

MS m/z(ESI): 462.9 [M+23]

## 第五步

## 3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐

将(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**5g** (100 mg, 227.08  $\mu$ mol) 溶解于4M的盐酸二氧六环溶液中(5 mL), 25°C搅拌2小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**5h** (77 mg), 产率: 99.7%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 341.2 [M+1]

## 第六步

(5R)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**5A**

将3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**5h** (10.20 mg, 27.09  $\mu$ mol), (S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-A** (7.00 mg, 24.62  $\mu$ mol), 1-羟基苯并三唑 (6.65 mg, 49.25  $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺(15.91 mg, 123.12  $\mu$ mol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.5 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (9.44 mg, 49.25  $\mu$ mol), 20°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(5R)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-

5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**5A**(3.89 mg), 产率: 21.78%。

MS m/z(ESI):607.4 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.69-6.65 (m, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.56-4.38 (m, 1H), 4.07-3.88 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 16.0Hz, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85-2.33 (m, 5H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.13-1.08 (m, 3H).

#### 第七步

(5S)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**5B**

将3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**5h** (10.20 mg, 27.09 μmol), (R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-B**(7 mg, 24.62 μmol), 1-羟基苯并三唑(6.65 mg, 49.25 μmol) 和N,N-二异丙基乙胺(15.91 mg, 123.12 μmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.5 mL), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (9.44 mg, 49.25 μmol), 20°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(5S)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**5B** (6.86 mg), 产率: 38.18%。

MS m/z(ESI):607.3 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.69-6.65 (m, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.56-4.38 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 16.0Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.84-2.33 (m, 5H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.13-1.08 (m, 3H).

#### 实施例6A

(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6A**

#### 实施例6B

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6B**

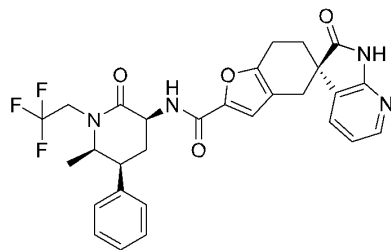
#### 实施例6C

(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6C**

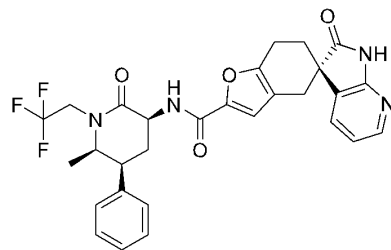
#### 实施例6D

(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四

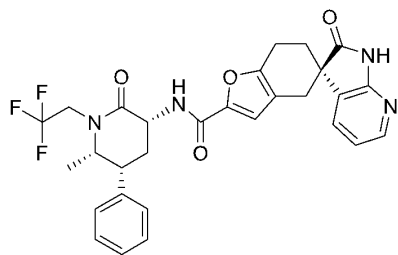
## 氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺6D



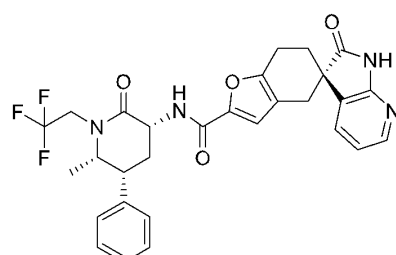
6A



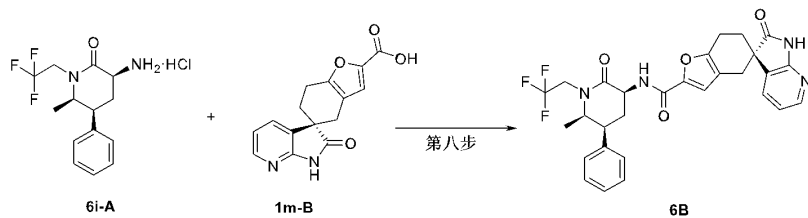
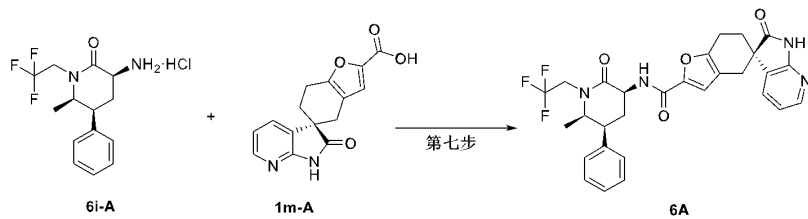
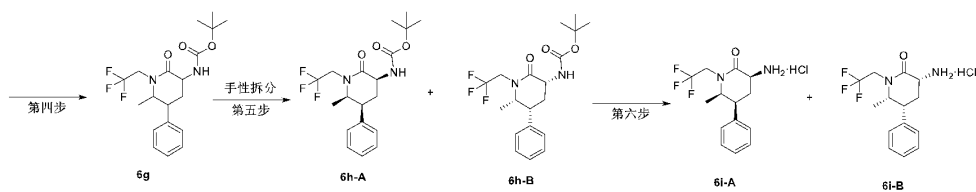
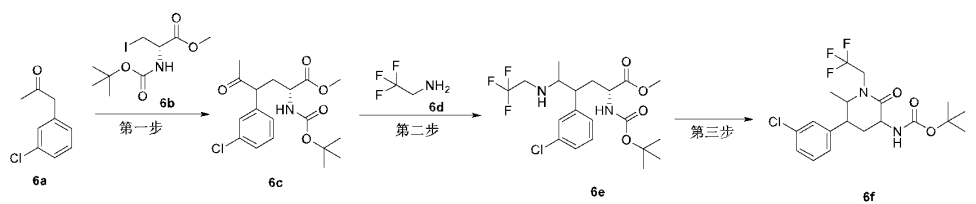
6B

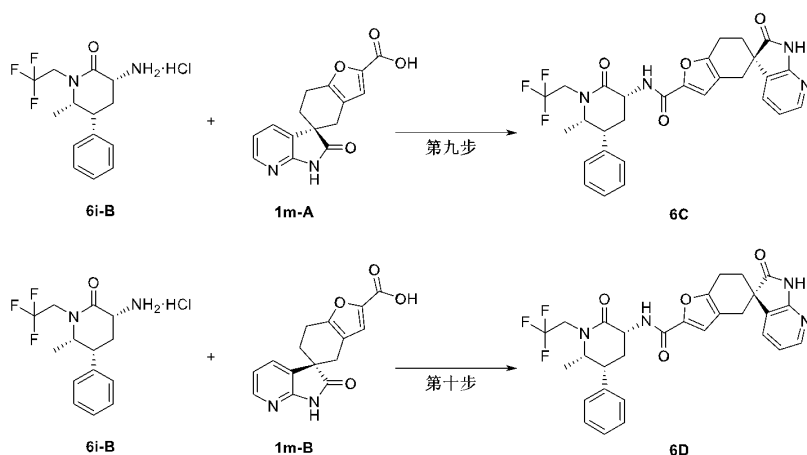


6C



6D





### 第一步

#### (2R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-氯苯基)-5-氧代己酸甲酯

将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯 **6b** (6.34 g, 19.27 mmol), 碳酸铯(12.59 g, 38.55 mmol) 加入到N,N-二甲基甲酰胺中(80 mL), 25°C搅拌1小时, 然后加入1-(3-氯苯基)丙-2-酮**6a** (3.9 g, 23.13 mmol), 25°C搅拌2.5小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 加入水(200 mL), 用乙酸乙酯萃取(200 mL×2), 饱和食盐水洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到(2R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-氯苯基)-5-氧代己酸甲酯 **6c**(5.9 g), 产率: 82.8%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 392.1 [M+23]

### 第二步

#### (2R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-氯苯基)-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基)己酸甲酯

将(2R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-氯苯基)-5-氧代己酸甲酯 **6c** (5.0 g, 13.51 mmol), 2,2,2-三氟乙烷-1-胺 **6d** (5.36 g, 54.08 mmol), 醋酸(4.87 g, 81.12 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(11.46 g, 54.08 mmol)加入到二氯乙烷中(130 mL), 25°C反应16小时, 反应结束后, 反应液加入二氯甲烷(100 mL), 用水洗涤(200 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到(2R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-氯苯基)-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基)己酸甲酯**6e** (6.15 g), 产率: 100%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 453.1 [M+1]

### 第三步

#### (5-(3-氯苯基)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(2R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(3-氯苯基)-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基)己酸甲酯**6e** (6.15 g, 13.58 mmol), 溶于乙醇中(100 mL), 加入碳酸钾 (5.63 g, 40.74 mmol), 20°C反应24小时, 反应结束后, 减压浓缩, 加入水(200 mL), 用乙酸乙酯萃取(200 mL×2), 有机相用饱和食盐水洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分

离(洗脱剂: B体系), 得到(5-(3-氯苯基)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**6f** (1.03 g), 产率: 18.02%。

MS m/z(ESI): 365.1 [M-55]

#### 第四步

(6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

氢气保护下, 将(5-(3-氯苯基)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**6f** (1.03 g, 2.45 mmol) 溶于甲醇中(20 mL), 加入10%的钯碳(0.2 g), 25°C反应20小时, 反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 用甲醇洗涤滤饼, 合并滤液, 减压浓缩, 得到(6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**6g** (960 mg), 产率: 100%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 409.3 [M+23]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.95-4.84 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

#### 第五步

((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**6h-A**

((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**6h-B**

将(6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**6g** (400 mg, 1.04 mmol) 通过SFC手性拆分(柱型号: Waters SFC-150, Dnicel IG, 20×250mm, 10 μm; 流动相: A for CO<sub>2</sub> and B for Ethanol; 检测波长: 214 nm; 柱温: 40°C)纯化后, 得到单一构型的化合物(较短保留时间)和单一构型化合物(较长保留时间)。

单一构型化合物(较短保留时间):

200 mg, 产率: 45%, 保留时间 0.761 分钟, 手性纯度 100%*ee*。

MS m/z(ESI): 409.3 [M+23]

单一构型化合物(较长保留时间):

195 mg, 产率: 43.9%, 保留时间 2.526 分钟, 手性纯度 100%*ee*。

MS m/z(ESI): 409.3 [M+23]

#### 第六步

(3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-A**

(3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-B**

将((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**6h-A** (195 mg, 504.65 μmol) 或((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯**6h-B** (195 mg, 504.65 μmol) 溶解于4M的盐酸二氧六环溶液中(6 mL), 25°C搅拌2小时, 减压浓缩, 分别得到(3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-A** (150 mg), 产率: 100%; (3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)

哌啶-2-酮盐酸盐**6i-B** (150 mg), 产率: 100%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 287.2 [M+1]

MS m/z(ESI): 287.2 [M+1]

#### 第七步

(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6A**

将(S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-A** (10 mg, 34.93  $\mu$ mol), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-A** (11.15 mg, 35.18  $\mu$ mol), 1-羟基苯并三唑 (9.44 mg, 69.86  $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64  $\mu$ mol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu$ mol), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6A** (8.27 mg), 产率: 42.55%。

MS m/z(ESI): 553.4[M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.63 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.13 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.01 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

#### 实施例6B

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6B**

将(R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-B** (10 mg, 34.93  $\mu$ mol), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-A** (11.15 mg, 35.18  $\mu$ mol), 1-羟基苯并三唑 (9.44 mg, 69.86  $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64  $\mu$ mol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu$ mol), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6B** (7.14 mg), 产率: 36.73%。

MS m/z(ESI): 553.4[M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.11 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.10 (dd,  $J$  = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J$  = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.25 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H),

3.31-3.23 (m, 1H), 3.13 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.53 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 实施例6C

(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6C**

将(S)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-A** (10 mg, 34.93  $\mu\text{mol}$ ), (3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-B** (11.15 mg, 35.18  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑 (9.44 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ) 和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6C** (6.52 mg), 产率: 33.54%。

MS  $m/z$ (ESI): 553.3[M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 7.6, 5.2$  Hz, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.13 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 17.2, 6.0$  Hz, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.53 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

#### 实施例6D

(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6D**

将(R)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**1m-B** (10 mg, 34.93  $\mu\text{mol}$ ), (3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-B** (11.15 mg, 35.18  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑 (9.44 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ) 和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并呋喃-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**6D** (6.68 mg), 产率: 34.37%。

MS  $m/z$ (ESI): 553.4[M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.10 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 7.6, 5.2$  Hz, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.56 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.13 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.55-

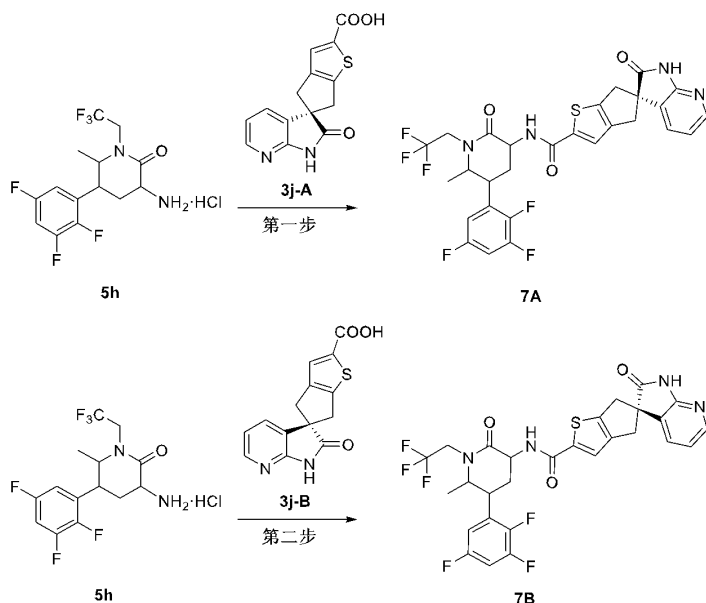
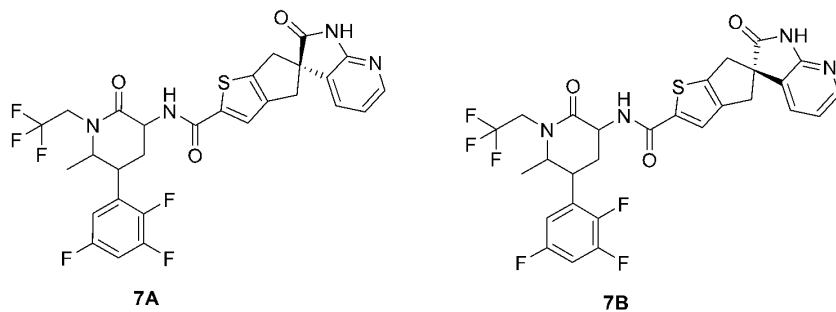
2.47 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.01 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 实施例7A

(5S)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**7A**

#### 实施例7B

(5R)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**7B**



#### 第一步

(5S)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**7A**

将(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-A** (10 mg, 34.93 $\mu$ mol), 3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**5h** (13.16 mg, 34.93 $\mu$ mol), 1-羟基苯并三唑(9.44 mg, 69.86 $\mu$ mol)和N,N-二异丙基乙胺(22.57 mg, 174.64 $\mu$ mol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸

盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ), 20°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(5S)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**7A**(2.33 mg), 产率: 10.96%。

MS m/z(ESI): 609.4 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13-8.12 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.71-6.68 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.08-3.89 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.13-1.12 (m, 3H).

## 第二步

(5R)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**7B**

将(R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-B**(10 mg, 34.93  $\mu\text{mol}$ ), 3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐**5h** (13.16 mg, 34.93  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(9.44 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ) 和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ), 20°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(5R)-N-(6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**7B**(10.17 mg), 产率: 47.85%。

MS m/z(ESI): 609.3 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.90 (dd,  $J = 7.6, 5.6$  Hz, 2H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.64-3.95 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.10 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.70-2.52 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 3H).

## 实施例8A

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**8A**

## 实施例8B

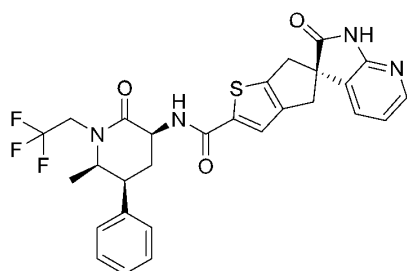
(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**8B**

## 实施例8C

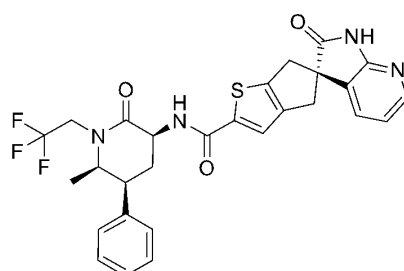
(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**8C**

## 实施例8D

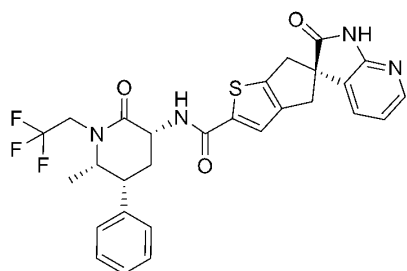
(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺**8D**



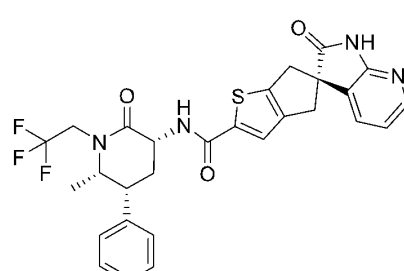
8A



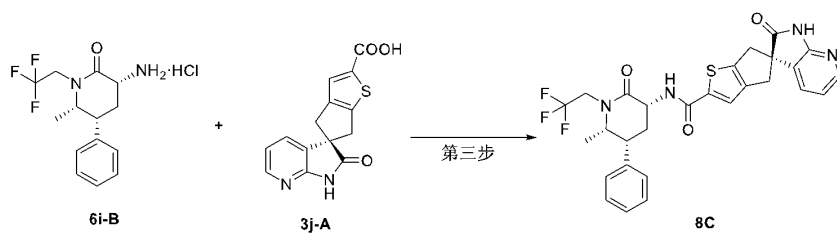
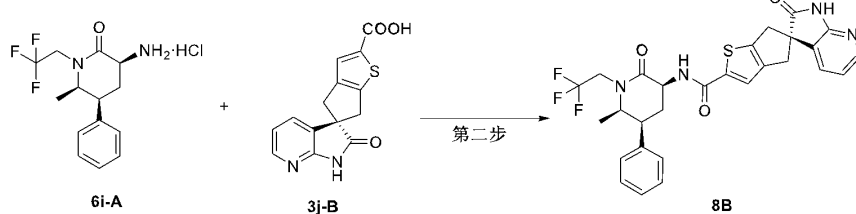
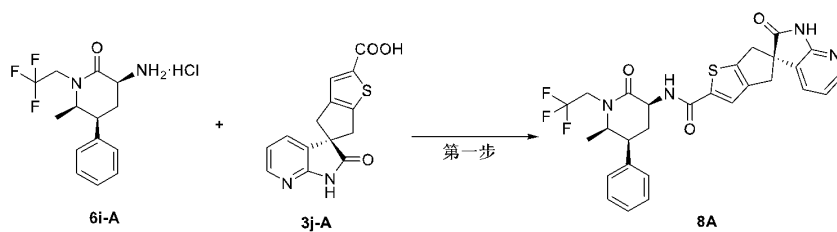
8B

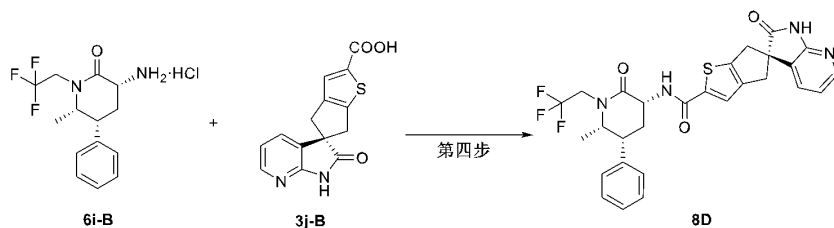


8C



8D





## 第一步

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **8A**

将(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-A** (10 mg, 34.93  $\mu\text{mol}$ ), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-A** (10.15 mg, 31.43  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(9.44 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ )和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **8A**(5.77 mg), 产率: 29.79 %。

MS m/z(ESI): 555.3 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90 (dd,  $J = 7.6, 5.6$  Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.40 (dd,  $J = 11.6, 7.2$  Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.43(d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.09 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.92 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.58 (dd,  $J = 25.2, 12.4$  Hz, 1H), 1.04(d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

## 第二步

(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **8B**

将(R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-B** (10 mg, 34.93  $\mu\text{mol}$ ), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-A** (10.15 mg, 31.43  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(9.44 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ )和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **8B**(4.88 mg), 产率: 25.19 %。

MS m/z(ESI): 555.3 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14-8.12 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.18

(m, 2H), 6.92-6.89 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 6.80 (dd,  $J = 11.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.61 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H), 3.45 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.10 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 2.94 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J = 24.4, 12.4$  Hz, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

### 第三步

(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **8C**

将(S)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-A** (10 mg, 34.93  $\mu\text{mol}$ ), (3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-B** (10.15 mg, 31.43  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(9.44 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ )和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(S)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **8C**(5.25 mg), 产率: 27.1 %。

MS  $m/z$ (ESI): 555.3 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15-8.13 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.60 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H), 3.45 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 3.09 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.94 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

### 第四步

(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **8D**

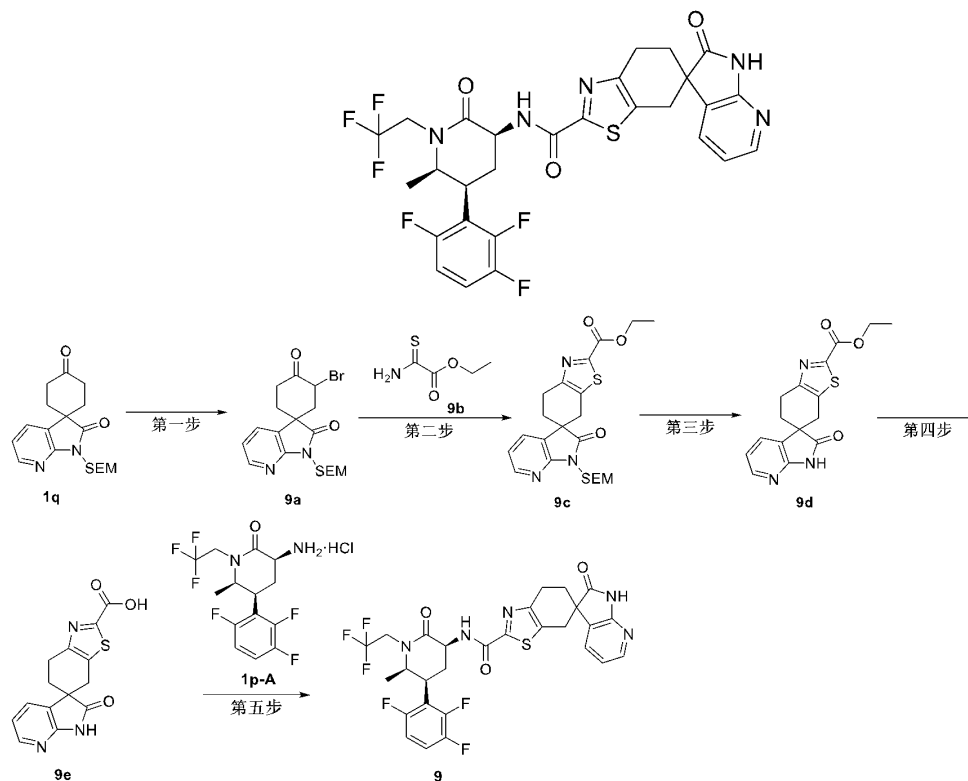
将(R)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸**3j-B** (10 mg, 34.93  $\mu\text{mol}$ ), (3R,5R,6S)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐**6i-B** (10.15 mg, 31.43  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(9.44 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ )和N,N-二异丙基乙胺 (22.57 mg, 174.64  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.7 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (13.39 mg, 69.86  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到(R)-N-((3R,5R,6S)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[b]噻吩-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **8D**(5.6 mg), 产率: 28.9 %。

MS  $m/z$ (ESI): 555.3 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.90 (dd,  $J = 7.2, 5.2$  Hz, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.41 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.21-3.21 (m, 1H), 3.08 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.91 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 1.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

## 实施例 9

N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺



## 第一步

3-溴-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮  
将 1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **1q** (1.5 g, 4.33 mmol) 溶于四氢呋喃中 (30 mL)，在零摄氏度分批加入苯基三甲基三溴化铵 (1.79 g, 4.76 mmol)，25°C 搅拌 16 小时。反应结束后，加入 100 mL 水稀释，以乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合并有机相，减压浓缩，得到的残留物经过柱层析分离纯化 (洗脱剂：C 体系)，得到 3-溴-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **9a** (1.1 g)，产率：59.7%。

MS m/z(ESI): 425.0 [M+1]

## 第二步

2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

将 3-溴-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 **9a** (290 mg, 0.6817 mmol) 和 2-氨基-2-硫代乙酸乙酯 **9b** (99.86 mg, 0.7499

mmol)加入到无水甲苯中(6 mL), 搅拌并加热回流 16 小时。反应结束后, 将温度降至室温, 向反应液中加入 10 mL 的饱和碳酸氢钠溶液, 并搅拌 10 分钟, 以乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经过薄层板纯化制备, 得到 2'-氧代-1'-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **9c** (100 mg), 产率: 31.9%。

MS m/z(ESI): 460.2 [M+1]

### 第三步

2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将2'-氧代-1'-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **9c** (100 mg, 217.57 μmol) 溶解于三氟乙酸中(3 mL), 在30°C搅拌3小时, 反应结束后, 减压浓缩, 残留物溶解于四氢呋喃中(3mL), 30°C搅拌1小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 得到2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **9d** (60 mg), 产率: 44.38%。

MS m/z(ESI): 330.1 [M+1]

### 第四步

2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸

将2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **9d** (30 mg, 48.75 μmol)溶解于2 mL的混合溶液中(水: 甲醇: 四氢呋喃=2: 1: 1), 加入氢氧化钠(10.9 mg, 273 μmol), 45°C搅拌1小时, 反应结束后, 以1M的稀盐酸调节反应液pH至4, 减压浓缩, 得到2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **9e** (30 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 302.1 [M+1]

### 第五步

N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

将2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **9e** (30 mg, 99.3 μmol), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-A** (28.80 mg, 69.69 μmol), N,N-二异丙基乙胺 (128.43 mg, 995.62 μmol)和1-羟基苯并三唑(26.91 mg, 199.12 μmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺中(2 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (38.03 mg, 199.12 μmol), 30°C搅拌16小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,7-四氢-5H-螺[苯并[d]噻唑-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **9** (10.97 mg), 产率: 14.19%。

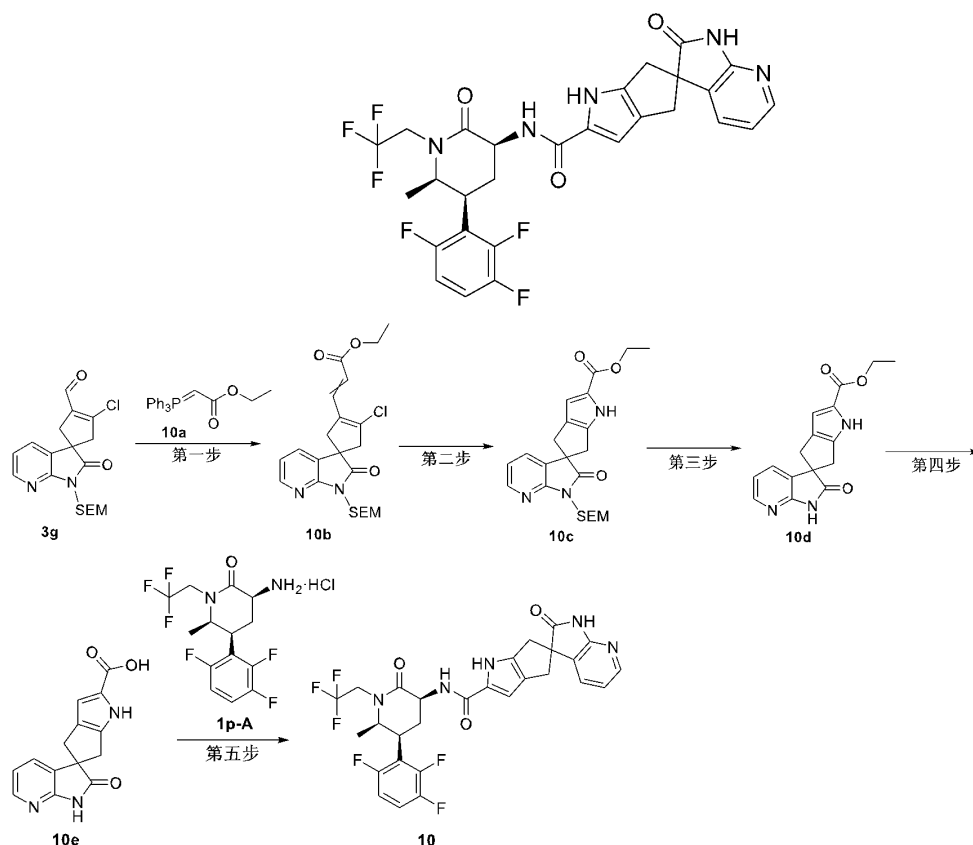
MS m/z(ESI): 624.4 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.20 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H),

7.53-7.44 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 1H), 4.72-4.57 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.23-3.06 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

### 实施例10

N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺



### 第一步

3-(3-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-4-基)丙烯酸乙酯

将 3-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-4-基醛 **3g** (160 mg, 422.25  $\mu$ mol) 和 2-(三苯基- $\lambda^5$ -亚磷酸亚乙基)乙酸乙酯 **10a** (147.10 mg, 422.25  $\mu$ mol) 溶解于二氯甲烷中(4 mL), 25°C 搅拌 3 小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(3-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-4-基)丙烯酸乙酯 **10b** (190 mg), 产率: 99%。

MS  $m/z$ (ESI): 449.1 [M+1]

## 第二步

2'-氧代-1'-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将3-(3-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-4-基)丙烯酸乙酯 **10b** (200 mg, 445.42  $\mu\text{mol}$ )溶解于二甲基亚砜中(5 mL), 加入叠氮化钠(52.11 mg, 801.76  $\mu\text{mol}$ ), 氮气保护下, 70°C搅拌18小时, 加入30 mL的乙酸乙酯和20 mL的水, 以乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩, 得到的残留物经过薄层板纯化制备, 得到2'-氧代-1'-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **10c** (62 mg), 产率: 28.65%。

MS  $m/z$ (ESI): 427.9 [M+1]

## 第三步

2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将2'-氧代-1'-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **10c** (62 mg, 145.01  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于三氟乙酸中(1 mL), 25°C搅拌3小时, 反应结束后, 减压浓缩, 再加入1 mL的四氢呋喃, 25°C搅拌0.5小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过薄层板纯化制备, 得到2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **10d** (23 mg), 产率: 48.55%。

MS  $m/z$ (ESI): 298.0 [M+1]

## 第四步

2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸

将2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **10d** (23 mg, 80.30  $\mu\text{mol}$ )溶解于2 mL的混合溶液中(水: 甲醇: 四氢呋喃=2: 1: 1), 再加入氢氧化钠(9.64 mg, 240.90  $\mu\text{mol}$ ), 40°C搅拌2小时, 反应结束后, 用1 M的稀盐酸调节反应液pH至3, 减压浓缩, 得到2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **10e** (20 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS  $m/z$ (ESI): 269.9 [M+1]

## 第五步

N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

将2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **10e** (20 mg, 74.28  $\mu\text{mol}$ ), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-A** (50.37 mg, 133.70  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑 (20.07 mg, 148.56  $\mu\text{mol}$ )和N,N-二异丙基乙胺(96 mg, 742.79  $\mu\text{mol}$ )溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(1 mL), 再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(26.39 mg, 148.56  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌16小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代

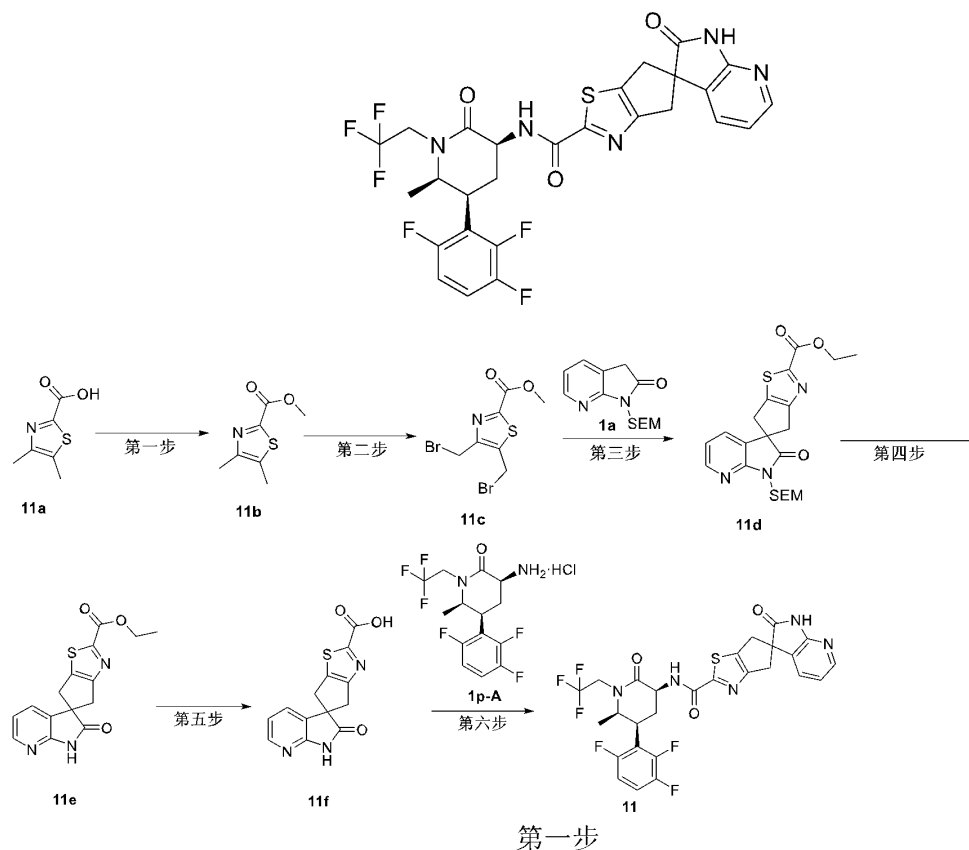
-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢-1H-螺[环戊[b]吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **10** (6.57 mg), 产率: 11.91%。

MS m/z(ESI): 591.8 [M+1]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 8.07-8.06 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 3H), 2.82 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 3H)。

#### 实施例 11

N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺



#### 4,5-二甲基噻唑-2-甲酸甲酯

将 4,5-二甲基噻唑-2-甲酸 **11a** (900 mg, 5.73 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (83.70 mg, 1.15 mmol) 溶解于甲醇中(20 mL), 零摄氏度缓慢滴入草酰氯(1.02 g, 8.02 mmol), 零摄氏度继续搅拌 2 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 4,5-二甲基噻唑-2-甲酸甲酯 **11b** (618 mg), 产率: 56.74%。

MS m/z(ESI): 172.1 [M+1]

## 第二步

## 4,5-双(溴甲基)噻唑-2-甲酸甲酯

将4,5-二甲基噻唑-2-甲酸甲酯 **11b** (618 mg, 3.61 mmol)和偶氮二异丁腈 (355.62 mg, 2.17 mmol) 溶解于二氯乙烷中(36 mL), 加入N-溴代丁二酰亚胺(1.28 g, 7.22 mmol), 70°C搅拌4小时, 反应结束后, 减压浓缩, 薄层板纯化制备, 得到4,5-双(溴甲基)噻唑-2-甲酸甲酯 **11c** (360 mg), 产率: 27.28%。

MS m/z(ESI): 327.9 [M+1]

## 第三步

## 2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将4,5-双(溴甲基)噻唑-2-甲酸甲酯 **11c** (150 mg, 437.27  $\mu$ mol) 和1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮 **1a** (109.83 mg, 415.41  $\mu$ mol)溶解于乙醇中(7.5 mL), 加入碳酸铯 (283.38 mg, 869.25  $\mu$ mol), 25°C搅拌16小时, 反应结束后, 用水(20 mL $\times$ 3)和乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 得到2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **11d** (50 mg), 产率: 20.53%。

MS m/z(ESI): 445.9 [M+1]

## 第四步

## 2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **11d** (50 mg, 112.21  $\mu$ mol)和1 mL的三氟乙酸溶解于四氢呋喃中(1 mL), 25°C搅拌3小时, 反应结束后, 减压浓缩, 加入四氢呋喃(1 mL)和氨水(0.2 mL), 25°C搅拌0.5小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过薄层板纯化制备, 得到2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **11e** (33 mg), 产率: 68.08%。

MS m/z(ESI): 316.1 [M+1]

## 第五步

## 2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸

将2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **11e** (33 mg, 104.65  $\mu$ mol) 溶解于1 mL的混合溶液中(水: 甲醇: 四氢呋喃=3: 1: 1), 加入氢氧化钠(12.56 mg, 313.94  $\mu$ mol), 40°C搅拌1小时, 反应结束后, 用1M的稀盐酸调节反应液pH至5, 减压浓缩, 得到2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **11f** (41 mg), 产率: 98.59%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 288.1 [M+1]

## 第六步

## N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-

## 1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

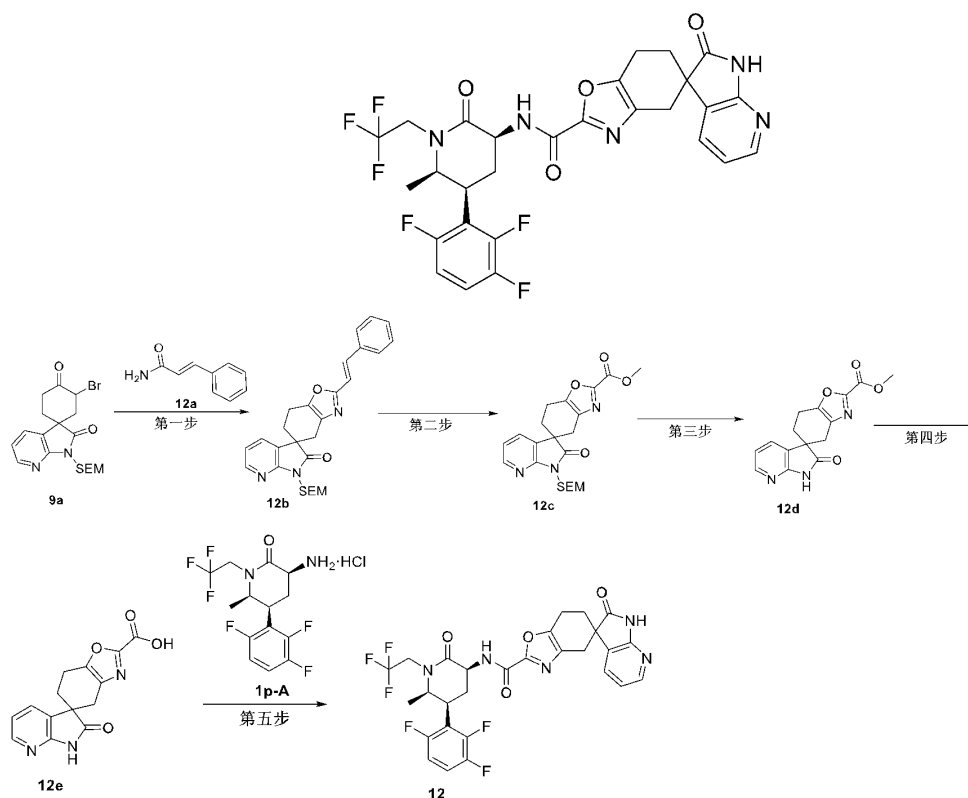
将2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **11f** (20 mg, 57.85  $\mu\text{mol}$ ), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-A** (34.87 mg, 92.56  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(15.63 mg, 115.70  $\mu\text{mol}$ )和三乙胺(74.76 mg, 578.48  $\mu\text{mol}$ )溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(1 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(20.56 mg, 115.70  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',4,6-四氢螺[环戊[d]噻唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **11** (8.47 mg), 产率: 19.28%。

MS m/z(ESI): 609.8 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.14 (s, 1H), 9.27-9.24 (m, 1H), 8.07 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.94 (dd,  $J = 7.6, 5.6$  Hz, 1H), 4.69-4.52 (m, 2H), 3.95-3.94 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.24-3.05 (m, 5H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.18 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

## 实施例12

N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺



## 第一步

(E)-2-苯乙烯基-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮

将 3-溴-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2',4'(1'H)-二酮 **9a** (400 mg, 940.31  $\mu$ mol) 和苯丙烯酰胺 **12a** (138.39 mg, 940.31  $\mu$ mol) 溶解于甲苯中(4 mL), 100°C搅拌 18 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(E)-2-苯乙烯基-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮 **12b** (170 mg), 产率: 34.35%。  
MS m/z(ESI): 474.1 [M+1]

## 第二步

2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸甲酯

将(E)-2-苯乙烯基-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮 **12b** (150 mg, 316.70  $\mu$ mol)溶解于混合溶液中(四氢呋喃: 丙酮: 水=6: 3: 1), 加入N-甲基吗啉N-氧化物 (278.26 mg, 2.37 mmol) 和钨酸钾 (492.47 mg, 1.58 mmol), 30°C搅拌4小时, 加入碳酸钾(87.41 mg, 633.40  $\mu$ mol)和碘甲烷(224.76 mg, 1.58 mmol), 继续搅拌18小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: C体系), 得到2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸甲酯 **12c** (42 mg), 产率: 29.24%。

MS m/z(ESI): 430.3 [M+1]

## 第三步

2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸甲酯

将2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸甲酯 **12c** (42 mg, 97.78  $\mu$ mol) 加入到三氟乙酸中(2 mL), 25°C搅拌2小时, 反应结束后, 减压浓缩, 残留物溶解于四氢呋喃中(2 mL), 再加入氨水(0.3 mL), 25°C搅拌0.5小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过薄层板纯化制备, 得到2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸甲酯 **12d** (20 mg), 产率: 61.51%。

MS m/z(ESI): 299.9 [M+1]

## 第四步

2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸

将2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸甲酯 **12d** (20 mg, 66.83  $\mu$ mol)溶解于1.6 mL的混合溶液中(水: 甲醇: 四氢呋喃=1: 2: 4), 加入氢氧化钠(8.02 mg, 66.83  $\mu$ mol), 25°C搅拌2小时, 反应结束后, 用1M的稀盐酸调节反应液pH至5, 减压浓缩, 得到2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **12e** (25 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 286.0 [M+1]

## 第五步

N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

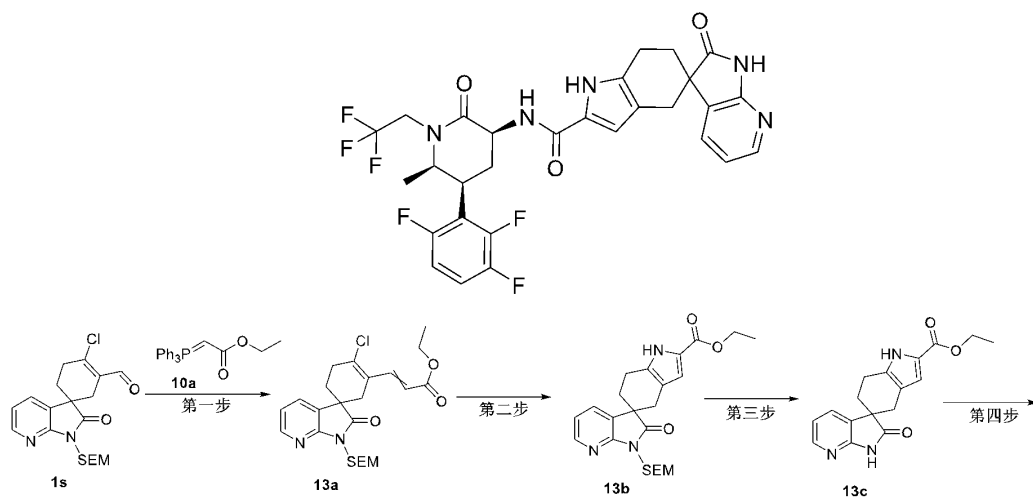
将2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **12e** (20 mg, 65.10  $\mu\text{mol}$ ), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-A** (22.15 mg, 65.10  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(17.59 mg, 130.19  $\mu\text{mol}$ )和N,N-二异丙基乙胺(42.07 mg, 325.48  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(0.5 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (24.96 mg, 130.19  $\mu\text{mol}$ ), 45°C搅拌3小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',6,7-四氢-4H-螺[苯并[d]恶唑-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **12** (2.29 mg), 产率: 4.86%。

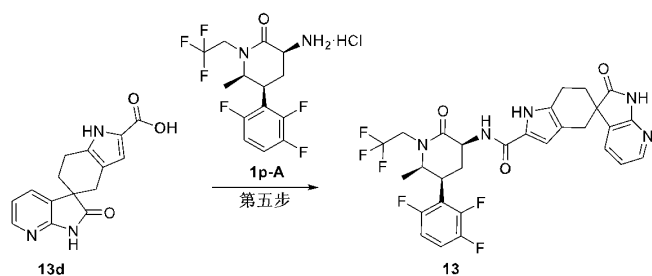
MS m/z(ESI): 608.2 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.95-2.71 (m, 5H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 3H).

## 实施例 13

N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',1',2',4,6,7-六氢螺[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺





## 第一步

3-(4-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-基)丙烯酸乙酯

将 4-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-甲酯 **1s** (374 mg, 951.77  $\mu$ mol) 和 2-(三苯基- $\lambda^5$ -亚磷酸亚乙基)乙酸乙酯 **10a** (397.89 mg, 1.14 mmol) 溶解于二氯甲烷中(6.67 mL), 25°C搅拌 16 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(4-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-基)丙烯酸乙酯 **13a** (310 mg), 产率: 69.64%。

MS  $m/z$ (ESI): 463.2 [M+1]

## 第二步

2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将3-(4-氯-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-烯-3-基)丙烯酸乙酯 **13a** (260 mg, 561.51  $\mu$ mol)溶解于二甲基亚砷中(7.8 mL), 加入叠氮化钠(65.71 mg, 1.01 mmol), 氮气保护下, 70°C搅拌18小时, 加入40 mL的乙酸乙酯和40 mL的水, 以乙酸乙酯萃取(40 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 得到2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13b** (120 mg), 产率: 35.49%。

MS  $m/z$ (ESI): 442.2 [M+1]

## 第三步

2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯

将2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13b** (120 mg, 271.74  $\mu$ mol)溶解于三氟乙酸中(2 mL), 25°C搅拌3小时, 反应结束后, 减压浓缩, 分别加入四氢呋喃(2 mL)和氨水(0.3 mL), 25°C继续搅拌0.5小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A体系), 得到2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13c** (80 mg), 产率: 86.99%。

MS  $m/z$ (ESI): 312.1 [M+1]

## 第四步

## 2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸

将2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13c** (80 mg, 256.96  $\mu\text{mol}$ )溶解于2.5 mL的混合溶液中(水: 甲醇: 四氢呋喃=1: 3: 1), 再加入氢氧化钠 (30.83 mg, 770.88  $\mu\text{mol}$ ), 40°C搅拌2小时, 反应结束后, 用1M稀盐酸调节反应液为pH至5, 减压浓缩, 得到2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **13d** (80 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 284.1 [M+1]

## 第五步

## N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺

将2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **13d** (30 mg, 87.79  $\mu\text{mol}$ ), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-A** (59.53 mg, 158.02  $\mu\text{mol}$ ), 1-羟基苯并三唑(23.72 mg, 178.58  $\mu\text{mol}$ )和N,N-二异丙基乙胺 (113.46 mg, 877.90  $\mu\text{mol}$ )溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(1 mL), 加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(31.20 mg, 175.58  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌16小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 得到N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **13** (4.05 mg), 产率: 5.37%。

MS m/z(ESI): 605.8 [M+1]

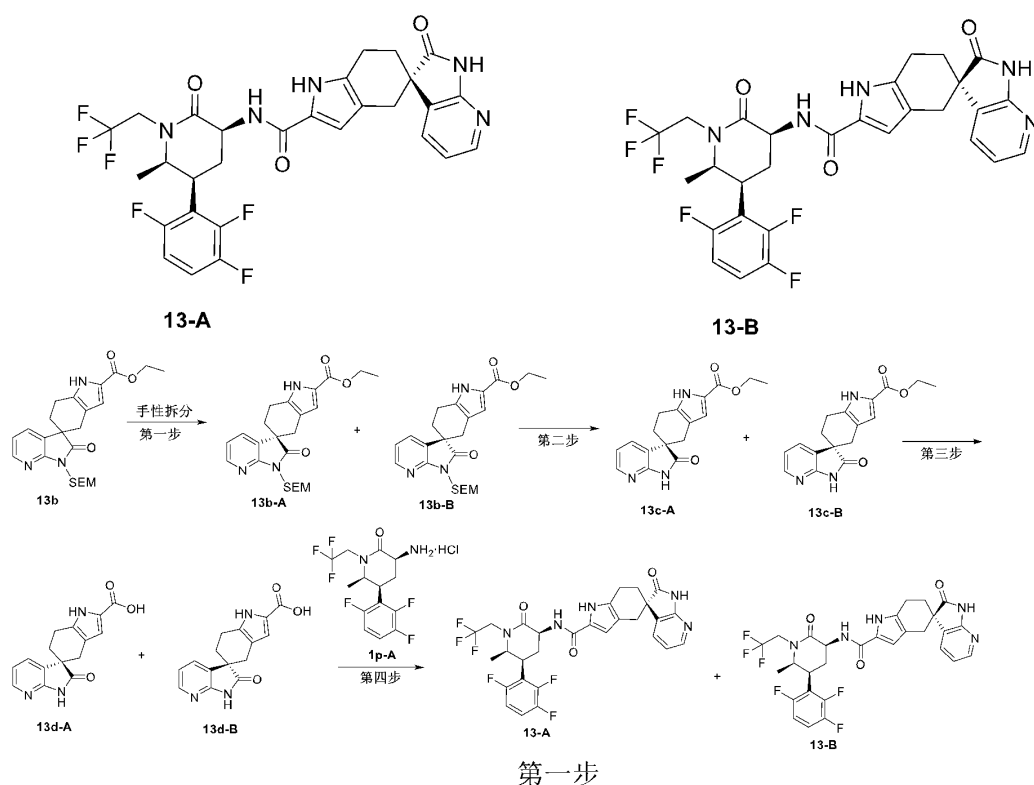
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.30 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.38 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.56-6.55 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.24 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

## 实施例 13A

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **13A**

## 实施例 13B

(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **13B**



(S)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13b-A**

(R)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13b-B**

将2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13b** (796 mg, 1.80 mmol) 通过SFC手性拆分(柱型号: Waters SFC-150, Dnical IG, 20×250mm, 10 μm; 流动相: A for CO<sub>2</sub> and B for Ethanol; 检测波长: 214 nm; 柱温: 40°C)纯化后, 得到单一构型的化合物(较短保留时间)和单一构型化合物(较长保留时间)。

单一构型化合物(较短保留时间):

322 mg, 产率: 40.5%, 保留时间 1.964 分钟, 手性纯度 100%*ee*。

MS m/z(ESI): 442.2 [M+1]

单一构型化合物(较长保留时间):

317 mg, 产率: 39.8%, 保留时间 2.242 分钟, 手性纯度 99%*ee*。

MS m/z(ESI): 442.2 [M+1]

第二步

(S)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13c-A**

(R)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13c-B**

将手性拆分的(S)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13b-A** (316.00 mg, 715.59  $\mu$ mol) 或 (R)-2'-氧代-1'-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13b-B** (311.00 mg, 704.27  $\mu$ mol)溶解于三氟乙酸中(1.5 mL), 25°C搅拌 3 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 加入 1.5 mL 的四氢呋喃和 0.3 mL 的氨水, 25°C继续搅拌 0.5 小时, 减压浓缩, 得到的残留物经过柱层析分离纯化(洗脱剂: A 体系), 分别得到(S)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13c-A** (190 mg), 产率: 85.1%; (R)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13c-B** (195 mg), 产率: 88.8%。

MS m/z(ESI): 312.1 [M+1]

MS m/z(ESI): 312.1 [M+1]

### 第三步

(S)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **13d-A**

(R)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **13d-B**

将(S)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13c-A** (190 mg, 610.28  $\mu$ mol) 或 (R)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸乙酯 **13c-B** (195 mg, 626.34  $\mu$ mol)溶解于 5.5 mL 的混合溶液中(甲醇:四氢呋喃:水=1:3:1), 加入氢氧化钠(73.23 mg, 1.83 mmol), 50°C搅拌 16 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 用 1M 的稀盐酸调节反应液 pH 至 5, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 5)和甲醇(2 mL $\times$ 5)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 分别得到(S)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **13d-A** (157 mg), 产率: 84.37%; (R)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **13d-B** (158 mg), 产率: 80.14%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 284.1 [M+1]

MS m/z(ESI): 284.1 [M+1]

### 第四步

(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **13A**

(R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **13B**

将(S)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **13d-A** (20 mg, 70.60  $\mu$ mol) 或 (R)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺环[吡啶-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酸 **13d-B** (20 mg, 70.60  $\mu$ mol), (3S,5S,6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐 **1p-A** (23.94 mg, 63.54  $\mu$ mol), 1-羟基苯并三唑(19.08 mg, 141.20  $\mu$ mol)和N,N-二异丙基乙胺 (91.25 mg, 706.01  $\mu$ mol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺中(1 mL), 加入1-(3-二甲氨

基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (25.09 mg, 141.20  $\mu\text{mol}$ ), 25°C搅拌16小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物经过C18反相柱制备分离(洗脱剂: B体系), 分别得到(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **13A** (35.88 mg), 产率: 69.22%; (R)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1,1',2',4,6,7-六氢螺[吡咯-5,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2-甲酰胺 **13B** (34.65 mg), 产率: 67.52%。

MS m/z(ESI): 606.2 [M+1]

MS m/z(ESI): 606.5 [M+1]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.28 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.93 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 7.2, 5.2$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.42 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

$^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.23 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.85 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 7.2, 5.2$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.35 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

### 生物学评价

测试例 1、本申请化合物在表达人 CGRP 受体的 CHO-K1 细胞中对 CGRP 信号通路的抑制作用的测定

体外 CGRP 信号通路的抑制作用是通过测定 cAMP 水平进行评价, 原理是 CGRP 和 CGRP 受体结合后, 激活 CGRP 信号通路, 诱导 cAMP 水平升高, 因此 cAMP 水平降低代表 CGRP 信号通路受到抑制, 具体的实验方法如下:

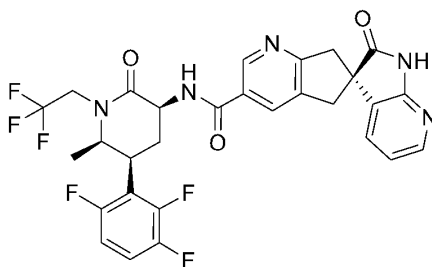
将表达人 CGRP 受体的 CHO-K1 (CGRPR/CHO-K1, PerkinElmer, ES-420-C) 细胞培养在 F12K+10%FBS+400 $\mu\text{g/mL}$  G418+10 $\mu\text{g/mL}$  Blasticidin 培养基中, 在对数生长期收集细胞。根据试剂盒使用说明, 细胞重悬于含 0.5mM IBMX 的 Stimulation Buffer 中, 在 96 孔微孔板 (Cisbio, 66PL96025) 每孔加入 5  $\mu\text{L}$  细胞悬液体, 细胞密度为 15000 细胞/孔。每孔加入 2.5  $\mu\text{L}$  梯度稀释的化合物溶液, 37°C 孵育 30 分钟后, 每孔加入 2.5  $\mu\text{L}$  稀释在含 0.5mM IBMX 的 Stimulation Buffer 中的 40 ng/mL 人  $\alpha$ -CGRP (Bachem, H-1470.0500), 终浓度为 10 ng/mL, 37°C 孵育 30 分钟后, 每孔加入 5  $\mu\text{L}$  Anti-cAMP-Cryptate 溶液和 5  $\mu\text{L}$  cAMP-d2 溶液。室温孵育 60 分钟, 使用酶标仪 (Molecular Devices) 读取 HTRF 信号。用 Graphpad Prism 依据化合物浓度与 HTRF 信号计算化合物对 cAMP 水平升高抑制作用的  $\text{IC}_{50}$  值。

本申请化合物的生物活性通过以上的试验进行测定, 测得在  $[\alpha\text{-CGRP}] = 10 \text{ ng/mL}$  下的  $\text{IC}_{50}$  值见下表 1。

表 1 本申请化合物在表达人 CGRP 受体的 CHO-K1 细胞中对 CGRP 信号通路的抑制作用的 IC<sub>50</sub>

| 化合物编号                     | IC <sub>50</sub> (μM) |
|---------------------------|-----------------------|
| 实施例 1                     | 0.1064                |
| 实施例 1A                    | 0.0145                |
| 实施例 2                     | 0.2498                |
| 实施例 3                     | 0.0647                |
| 实施例 3A                    | 0.0029                |
| 实施例 4                     | 0.1987                |
| 实施例 5A、5B 中最佳活性的化合物       | 0.0137                |
| 实施例 6A、6B、6C、6D 中最佳活性的化合物 | 0.3739                |
| 实施例 7A、7B 中最佳活性的化合物       | 0.0449                |
| 实施例 8A、8B、8C、8D 中最佳活性的化合物 | 0.4963                |
| Atogepant                 | 0.0015                |

结论：本申请化合物在表达人 CGRP 受体的 CHO-K1 细胞中对 CGRP 信号通路均有明显的抑制作用。其中阳性对照化合物 Atogepant，根据专利申请 WO2012064910 中记载的方案制备，结构如下：



测试例 2、本申请化合物在 SK-N-MC 细胞中对 CGRP 信号通路的抑制作用的测定

体外 CGRP 信号通路的抑制作用是通过测定 cAMP 水平进行评价，原理是 CGRP 和 CGRP 受体结合后，激活 CGRP 信号通路，诱导 cAMP 水平升高，因此 cAMP 水平降低代表 CGRP 信号通路受到抑制，具体的实验方法如下：

cAMP 测定使用 CAMP - GS DYNAMIC KIT 检测试剂盒 (Cisbio, 62AM4PEB)。

将内源表达 CGRP 受体的 SK-N-MC (ATCC, HTB-10) 细胞培养在 EMEM+10%FBS 培养基中，在对数生长期收集细胞。根据试剂盒使用说明，细胞重悬于含 0.5mM IBMX 的 Stimulation Buffer 中，在 96 孔微孔板 (Cisbio, 66PL96025) 每孔加入 5 μL 细胞悬液体，细胞密度为 15000 细胞/孔。每孔加入 2.5 μL 梯度稀释的化合物溶液，37°C 孵育 30 分钟后，每孔加入 2.5 μL 稀释在含 0.5mM IBMX 的 Stimulation Buffer 中的 40 ng/mL 人 α-CGRP (Bachem, H-1470.0500)，终浓度为 10 ng/mL，37°C 孵育 30 分钟后，每孔加入 5 μL Anti-

cAMP-Cryptate 溶液和 5  $\mu$ L cAMP-d2 溶液。室温孵育 60 分钟，使用酶标 (Molecular Devices) 读取 HTRF 信号。用 Graphpad Prism 依据化合物浓度与 HTRF 信号计算化合物对 cAMP 水平升高抑制作用的 IC<sub>50</sub> 值。

本申请化合物的生物活性通过以上的试验进行测定，测得在 $[\alpha\text{-CGRP}]=10\text{ ng/mL}$  下的 IC<sub>50</sub> 值见下表 2。

表 2 本申请化合物在 SK-N-MC 细胞中对 CGRP 信号通路的抑制作用的 IC<sub>50</sub>

| 化合物编号                     | IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------------------------|-----------------------|
| 实施例 1A                    | 0.18                  |
| 实施例 3A                    | 0.68                  |
| 实施例 5A、5B 中最佳活性的化合物       | 1.09                  |
| 实施例 6A、6B、6C、6D 中最佳活性的化合物 | 40.45                 |
| 实施例 7A、7B 中最佳活性的化合物       | 3.81                  |
| 实施例 8A、8B、8C、8D 中最佳活性的化合物 | 26.96                 |
| 实施例 9                     | >100                  |
| 实施例 10                    | 6.80                  |
| 实施例 11                    | 11.01                 |
| 实施例 12                    | 53.60                 |
| 实施例 13                    | 0.89                  |
| 实施例 13A、13B 中最佳活性的化合物     | 0.70                  |
| Atogepant                 | 0.12                  |

结论：本申请化合物在 SK-N-MC 细胞中对 CGRP 信号通路均有明显的抑制作用。

测试例 3、本申请化合物与人 CGRP 受体亲和力的测定

将表达人 CGRP 受体的 CHO 细胞的细胞膜匀浆（含 16  $\mu$ g 的蛋白）与 0.03 nM [<sup>125</sup>I]h-CGRP $\alpha$  及梯度稀释的待测样品在缓冲液（50 mM Hepes-NaOH（pH 7.4）、10 mM MgCl<sub>2</sub>、4 mM KCl、10 mM NaCl、1 mM EDTA、1  $\mu$ M 磷酸化酰胺、0.3% BSA 和 0.04% 杆菌肽）中 22 $^{\circ}$ C 孵育 90 分钟，设置不加待测样品的对照组以得到该实验的最高结合信号，并通过加入 1  $\mu$ M 非同位素标记 h-CGRP $\alpha$  的对照组确定实验的非特异性结合。孵育结束后，将 0.3% PEI 浸泡过的玻璃纤维过滤器（GF/B，Packard）置于 96 孔细胞收集器（Unfilter，Packard）中，样品在真空条件下快速过滤，并用含有 50 mM Tris-HCl 和 150 mM NaCl 的预冷缓冲液冲洗多次。过滤器干燥后，加入闪烁液（Microscint 0，Packard）并用闪烁计数器（Topcount，Packard）测定放射信号值。结果以抑制放射性配体的特异性结合的百分比表示。使用非同位素标记 h-CGRP $\alpha$  为标准样品作为对照，待测样品及标准样品均以多个浓度进行测试，以获得与 [<sup>125</sup>I]h-CGRP $\alpha$  的竞争曲线，从而计算每个样品的 IC<sub>50</sub>。使用 Cheng Prusoff 方程式进一步计算抑制常数 Ki：Ki=IC<sub>50</sub>/(1+L/K<sub>D</sub>)，其中 L 表示该体系中 [<sup>125</sup>I]h-

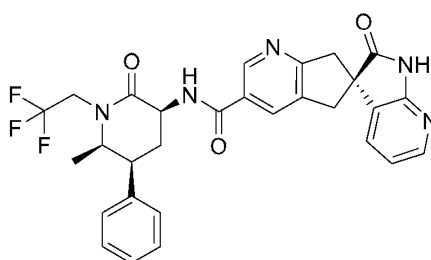
CGRP $\alpha$  的浓度（为 0.03 nM）， $K_D$  表示该体系中 [ $^{125}$ I]h-CGRP $\alpha$  与人 CGRP 受体的解离常数（为 0.06 nM）。

本申请化合物的亲和力通过以上的试验进行测定，测得  $K_i$  值见下表 3。

表 3 本申请化合物与人 CGRP 受体亲和力测定的  $K_i$

| 化合物编号      | $K_i$ (pM) |
|------------|------------|
| 实施例 1A     | 17         |
| 实施例 3A     | 19         |
| Atogepant  | 9.8        |
| Ubrogepant | 27         |

结论：本申请化合物与人 CGRP 受体有强亲和力。其中阳性对照化合物 Ubrogepant，根据专利申请 WO2012064910 中记载的方案制备，结构如下：



测试例 4、本申请化合物 SD 大鼠口服药代动力学研究

#### 1、实验目的

以 SD 大鼠为受试动物，采用 LC/MS/MS 法测定灌胃和静脉注射本申请化合物，测定其不同时刻血浆中的药物浓度，研究本申请化合物在大鼠体内的药代动力学特征。

#### 2、实验方案

##### 2.1 实验药品与动物

阳性对照化合物 Atogepant、本申请实施例 1A 和实施例 3A；

健康成年 Sprague Dawley(SD)雄性大鼠 18 只，昭衍（苏州）新药研究中心有限公司。

##### 2.2 药物配制与给药

口服灌胃组：

称取适量的待测化合物，加入 100%聚乙二醇 400，涡旋振荡使化合物溶解，配置完成后均呈无色透明溶液，制剂浓度为 2 mg/mL。

静脉注射组：

称取适量的待测化合物，加入 90%聚乙二醇 400 和 10%乙醇，涡旋振荡使化合物溶解，配置完成后均呈无色透明溶液，制剂浓度为 1 mg/mL。

健康成年 SD 雄性大鼠 18 只，禁食过夜，给药 4 小时后进食。

##### 2.3 样品采集

于给药前和给药后 0.083 小时、0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、10 小时和 24 小时经颈静脉采约 0.2 mL 血液，EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝。血液样本采集后放置于标记好的冰水浴离心管中，迅速离心分离出血浆，离心条件：4000 转/分钟，10 分钟，4℃，收集的血浆置于 -40℃ 以下条件保存待测。用 LC-MS/MS 法测定不同的化合物灌胃和静脉给药后 SD 大鼠血浆中的待测化合物的含量。

3、药代动力学参数结果

本申请实施例化合物和阳性对照化合物 Atogepant 的药代动力学参数如下表 4 所示。

表 4 本申请实施例化合物与阳性对照化合物 Atogepant 的药代动力学参数

| 化合物编号     | 药代实验(PO 10 mg/kg)                   |                          |                             |                |
|-----------|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------|
|           | 血药浓度<br>C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | 曲线面积<br>AUC<br>(ng h/mL) | 半衰期<br>T <sub>1/2</sub> (h) | 生物利用度<br>F (%) |
| Atogepant | 560±233                             | 2443±1402                | 1.60±0.3                    | 12.5±7.3       |
| 实施例 1A    | 3847±1458                           | 23245±7946               | 2.93±0.6                    | 38.6±3.3       |
| 实施例 3A    | 10500±3728                          | 42523±8521               | 1.62±0.2                    | 90.5±9.1       |

结论：本申请实施例 1A 和实施例 3A 与 Atogepant 相比，在 SD 大鼠中药代吸收良好，半衰期延长，血药浓度、曲线下面积、生物利用度明显提高，具有较好的药代动力学性质。

测试例 5、本申请化合物食蟹猴口服药代动力学研究

1、实验目的

以食蟹猴为受试动物，灌胃给药本申请化合物，采用 LC/MS/MS 法测定其不同时刻血浆中的药物浓度，研究本申请化合物在大鼠体内的药代动力学特征。

2、实验方案

2.1 实验药品与动物

阳性对照化合物 Atogepant、本申请实施例 1A 和实施例 3A；  
健康成年雄性食蟹猴 6 只，康顺生物科技有限公司。

2.2 药物配制与给药

口服灌胃组：

称取适量的待测化合物，加入 100%聚乙二醇 400，涡旋振荡使化合物溶解，配置完成后均呈无色透明溶液，制剂浓度为 1 mg/mL。

健康成年雄性食蟹猴 6 只，禁食过夜，给药 4 小时后进食。

2.3 样品采集

于给药前和给药后 0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、10 小时和 24 小时经颈静脉采约 0.2 mL 血液，EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝。血液样本采集后放置于标记好的冰水浴离心管中，迅速离心分离出血浆，离心条件：4000 转/分钟，10 分钟，4℃，收集的血浆置于-40℃以下条件保存待测。用 LC-MS/MS 法测定不同的化合物灌胃给药后食蟹猴血浆中的待测化合物的含量。

3、药代动力学参数结果

本申请实施例化合物和阳性对照化合物 Atogepant 的药代动力学参数如下表 5 所示。

表 5 本申请实施例化合物与阳性对照化合物 Atogepant 的药代动力学参数

| 化合物编号     | 食蟹猴药代实验(PO 2 mg/kg)              |                       |                             |
|-----------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
|           | 血药浓度<br>C <sub>max</sub> (ng/mL) | 曲线面积<br>AUC (ng h/mL) | 半衰期<br>T <sub>1/2</sub> (h) |
| Atogepant | 108±18                           | 396±42                | 1.50±0.1                    |
| 实施例 1A    | 294±166                          | 1840±187              | 3.77±0.2                    |
| 实施例 3A    | 778±144                          | 3588±742              | 2.96±0.3                    |

结论：本申请实施例 1A 和实施例 3A 与 Atogepant 相比，在食蟹猴中药代吸收良好，半衰期延长，血药浓度、曲线下面积明显提高，具有较好的药代动力学性质。

测试例 6、 体内药效试验

1、实验目的

在辣椒素诱导的食蟹猴血流模型中，评价本申请化合物对食蟹猴血流的抑制作用。

2、实验药品

实施例 1A 和实施例 3A，采用 100%聚乙二醇 400 作为溶媒。

3、实验方法和实验材料

3.1 实验动物和饲养条件

实验动物：雄性食蟹猴，给药期间体重范围在3.2kg~5.80kg，购自广西雄森灵长类实验动物养殖开发有限公司，生产许可证：SCXK（桂）2016-0003；实验动物质量合格证号：NO.0002942。

饲养条件：采取单笼饲养方式将动物饲养于不锈钢笼具中。笼子规格为长×宽×高=1 m×1 m×0.8 m。舒泰麻醉前，动物需进行禁食（不禁水），其余时间动物每天上午和下午各给食一次，每只每次约 100 g，辅以新鲜水果。动物房设定温度为 18~26℃，湿度为 40~70%，光照 12 小时明暗交替。

3.2 动物分组

食蟹猴在适应性饲养后，随机挑选 10 只食蟹猴，在给予辣椒素刺激前，使用 moorFLPI-

2 激光散斑血流仪记录基础值，给予辣椒素刺激后，再次进行血流量检测，挑选时间-血流量变化率曲线下面积（AUC）≥1000（min·%）且个体差异较小的动物进入本实验。

3.3 实验方法：

空白溶媒对照组给予 100%聚乙二醇 400，给药组分别给予高、低剂量的实施例 1A 和实施例 3A，并将其溶解在 100%聚乙二醇 400 中，具体给药信息如表 6 所示：

表 6 给药信息表

| 组别      | 给药剂量          |                      | 动物数量 |
|---------|---------------|----------------------|------|
|         | Bolus (μg/kg) | Infusion (μg/kg/min) |      |
| 空白溶媒对照组 | -             | -                    | 1    |
| 实施例 1A  | 0.3           | 0.03                 | 1    |
| 实施例 1A  | 1             | 0.1                  | 1    |
| 实施例 3A  | 0.3           | 0.03                 | 1    |
| 实施例 3A  | 1             | 0.1                  | 1    |

注：Bolus为大剂量推注；Infusion为小剂量持续输注。

血流量检测：所有动物在给药当天，给予一次辣椒素，分别在 0 min(给予辣椒素前)、给予辣椒素后的 5 min、10 min、15 min、20 min 和 30 min 检测血流量，监控这段时间的血流变化。当天实验结束后，间隔 7-10 天进行洗脱，期间实验动物依次轮转，共重复三次此类实验，得到各组数据的平均值。

3.4 数据统计

所有数据使用 Excel 和 GraphPad Prism 8 软件进行作图及统计分析。

利用 Excel 计算血流量变化率、AUC(血流量变化率-时间曲线下面积)和血流抑制率。  
血流量变化率（%）=（各时间点血流量-基础血流量）/基础血流量×100%；梯形公式计算血流量变化率-时间曲线下面积（AUC）：AUC=1/2（5 min 血流量变化率 + 10 min 血流量变化率）× 5 min + 1/2（10 min 血流量变化率 + 15 min 血流量变化率）× 5 min + 1/2（15 min 血流量变化率 + 20 min 血流量变化率）× 5 min+ 1/2（20 min 血流量变化率 + 30 min 血流量变化率）× 10 min；血流抑制率（%）=（AUC 空白溶媒对照组-AUC 给药组）/AUC 空白溶媒对照组×100%。

4、结果

实施例 1A 和实施例 3A 对辣椒素刺激后的食蟹猴血流量的作用见表 7、图 1 和图 2。  
表7 各组动物给药后的血流量变化率、血流量变化率-时间曲线下面积和血流抑制率结果

| 组别      | N=3     | 血流量变化率 (%) |       |       |       |       | AUC<br>(%·min) | 血流量抑制率(%) |
|---------|---------|------------|-------|-------|-------|-------|----------------|-----------|
|         |         | 5 min      | 10min | 15min | 20min | 30min |                |           |
| 空白溶媒对照组 | MEAN±SD | 82±41      | 87±33 | 78±25 | 63±17 | 56±24 | 1778±586       | 0±33      |

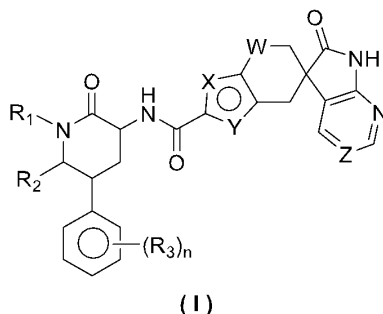
|                                                           |               |             |             |             |             |             |                  |                |
|-----------------------------------------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|----------------|
| 实施例1A<br>0.3 $\mu\text{g/kg}$ + 0.03 $\mu\text{g/kg/min}$ | MEAN $\pm$ SD | 26 $\pm$ 14 | 37 $\pm$ 6  | 26 $\pm$ 18 | 12 $\pm$ 11 | -4 $\pm$ 15 | 454 $\pm$ 164**  | 74 $\pm$ 9**   |
| 实施例1A<br>1 $\mu\text{g/kg}$ + 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$    | MEAN $\pm$ SD | 12 $\pm$ 8  | 21 $\pm$ 9  | 5 $\pm$ 13  | 9 $\pm$ 10  | -6 $\pm$ 8  | 198 $\pm$ 169*** | 89 $\pm$ 10*** |
| 实施例3A<br>0.3 $\mu\text{g/kg}$ + 0.03 $\mu\text{g/kg/min}$ | MEAN $\pm$ SD | 69 $\pm$ 23 | 71 $\pm$ 10 | 69 $\pm$ 36 | 48 $\pm$ 24 | 49 $\pm$ 34 | 1481 $\pm$ 629   | 17 $\pm$ 35    |
| 实施例3A<br>1 $\mu\text{g/kg}$ + 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$    | MEAN $\pm$ SD | 27 $\pm$ 8  | 35 $\pm$ 25 | 25 $\pm$ 11 | 3 $\pm$ 13  | 1 $\pm$ 8   | 395 $\pm$ 288**  | 78 $\pm$ 16**  |

注：与空白溶媒对照组相比，\*、\*\*、\*\*\*分别表示 $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 、 $p \leq 0.001$ 。

## 5、结论

在本试验条件下，通过与空白溶媒对照组相比，实施例1A的低、高剂量和实施例3A的高剂量可以显著抑制辣椒素诱导的皮肤血流量增加，血流抑制率达到70%以上，而实施例3A的低剂量对辣椒素诱导的皮肤血流量增加未见抑制作用。

1. 一种通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



其中：

$R_1$  选自氢原子、甲酰基、烷基、环烷基、杂环基；其中所述烷基、环烷基、杂环基任选被一个或多个  $R_a$  的取代基所取代， $R_1$  优选选自烷基或被  $R_a$  取代基所取代的烷基，进一步优选  $R_1$  选自  $C_{1-6}$  烷基或被  $R_a$  取代基所取代的  $C_{1-6}$  烷基；

每个  $R_a$  相同或不同，各自独立地选自氘、氟、卤素、氨基、羟基、氰基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基，其中所述氨基、羟基、氰基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基任选被一个或多个选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、羟基、氰基或烷氧基的取代基所取代；

$R_2$  选自烷基、氘代烷基、氨基烷基、卤代烷基、羟基烷基， $R_2$  优选为烷基，进一步优选为  $C_{1-6}$  烷基，进一步优选为甲基；

每个  $R_3$  相同或不同，各自独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，优选  $R_3$  相同且均为卤素；

X 或 Y 相同或不同，各自独立地选自  $=CR_4-$ 、 $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  或  $-S(O)_2-$ ，优选 X 选自  $=N-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ，优选 Y 选自  $=CR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_5-$ 、 $=N-$ 、 $-S-$ ；

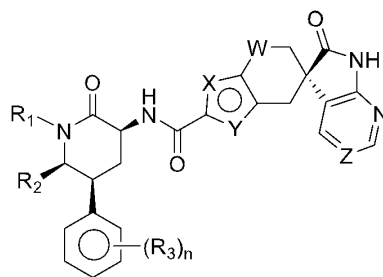
$R_4$  或  $R_5$  相同或不同，各自独立地选自氢原子或烷基；

W 选自  $-CH_2-$  或单键；

Z 选自  $=CH-$  或  $=N-$ ；

n 为 0, 1, 2, 3, 4 或 5。

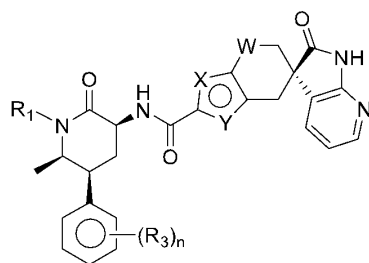
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其为通式(II)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



(II)

其中：R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X、Y、W 和 Z 的定义如权利要求 1 中所述。

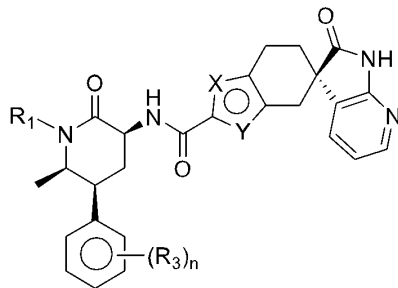
3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其为通式(III)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



(III)

其中：R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、X、Y 和 W 的定义如权利要求 1 中所述。

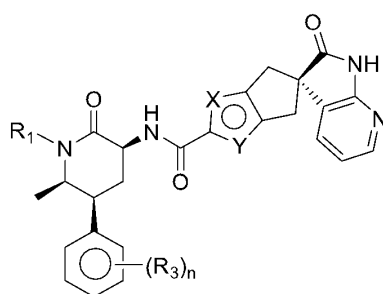
4. 根据权利要求 3 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其为通式(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



(IV)

其中：R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、X 和 Y 的定义如权利要求 1 中所述。

5. 根据权利要求 3 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其为通式(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐：



(V)

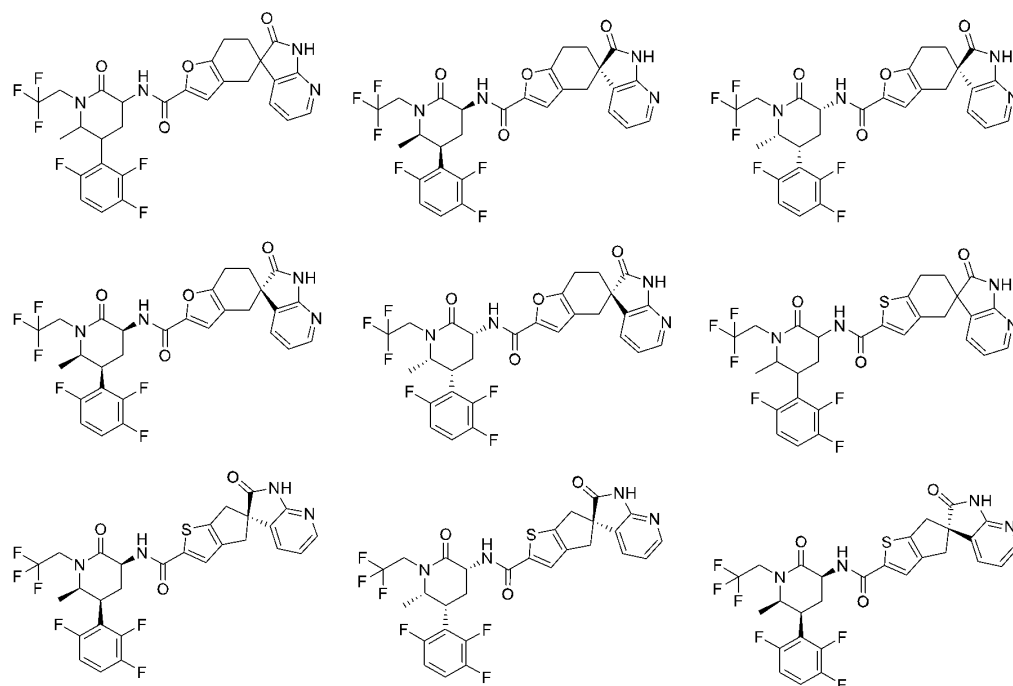
其中： $R_1$ 、 $R_3$ 、X 和 Y 的定义如权利要求 1 中所述。

6. 根据权利要求 1~5 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其中  $R_1$  选自异丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-甲基丙基、3,3,3-三氟丙基和 3,3,3-三氟-2-羟丙基。

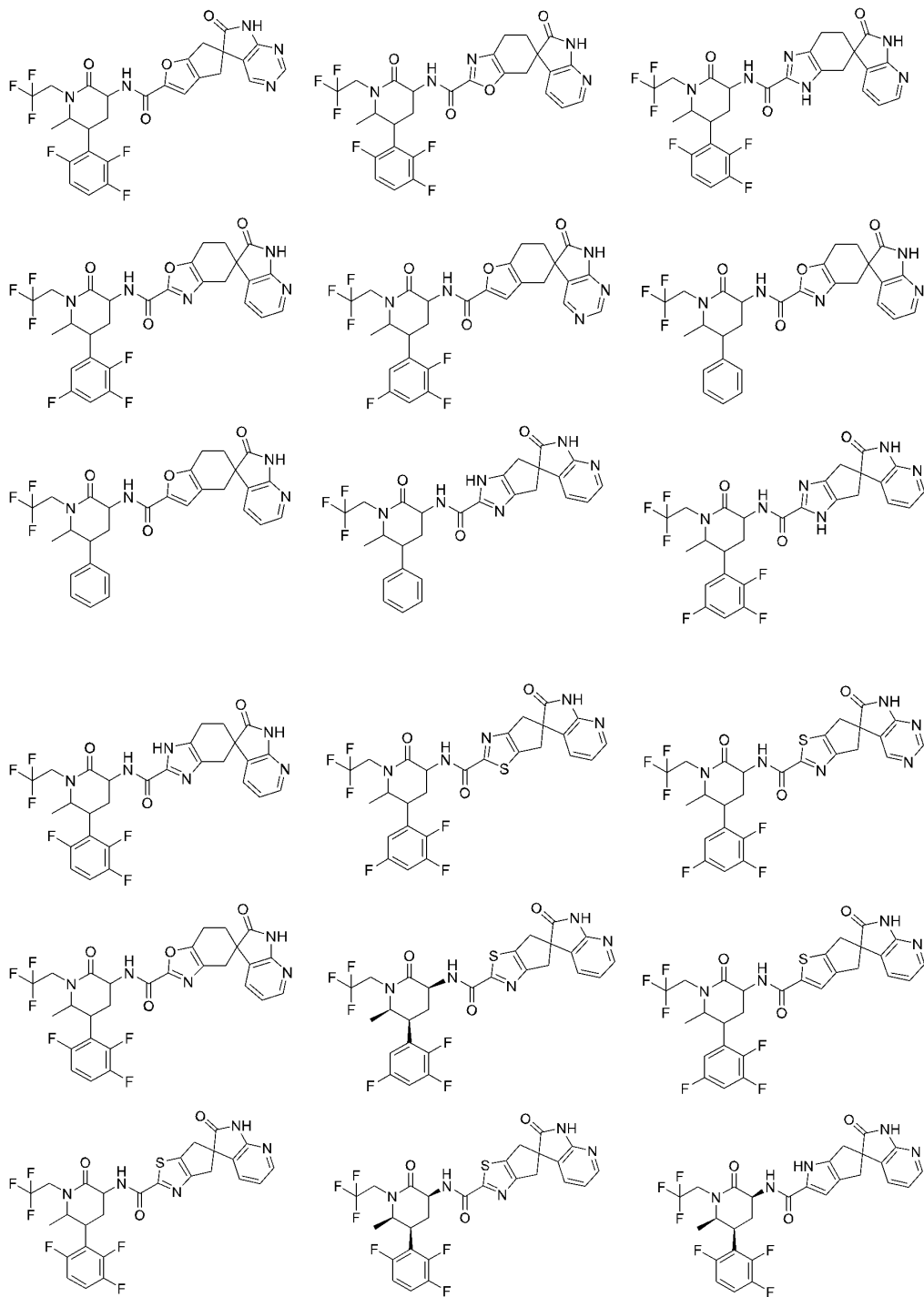
7. 根据权利要求 1~6 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其中  $R_1$  为 2,2,2-三氟乙基。

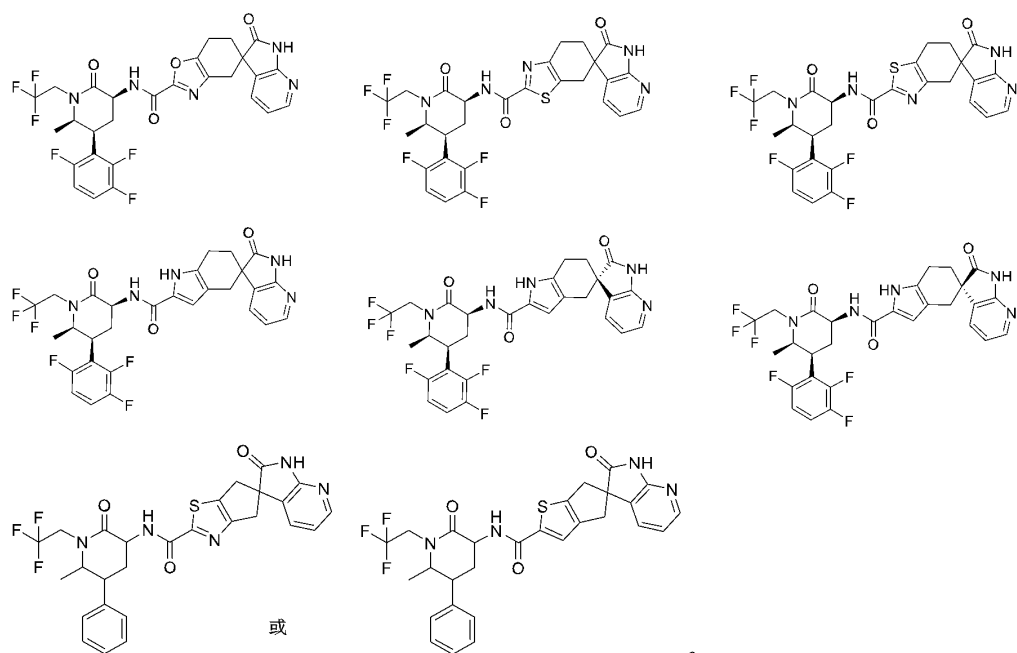
8. 根据权利要求 1~5 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其中  $R_3$  选自氟，n 选自 3。

9. 根据权利要求 1~8 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，其中所述的化合物为：









10. 一种药物组合物，其含有：

根据权利要求 1~9 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，及可药用的载体、赋形剂或它们的组合物。

11. 根据权利要求 1~9 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，或根据权利要求 10 所述的药物组合物在制备 CGRP 受体拮抗剂中的用途。

12. 根据权利要求 1~9 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐，或根据权利要求 10 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗由 CGRP 介导的疾病的药物中的用途，其中所述的由 CGRP 介导的疾病为脑血管或血管障碍类疾病。

13. 根据权利要求 12 所述的用途，其中所述的由 CGRP 介导的脑血管或血管障碍类疾病选自发作性偏头痛、无先兆偏头痛、慢性偏头痛、纯月经性偏头痛、月经相关性偏头痛、有先兆偏头痛、儿童/青少年偏头痛、偏瘫性偏头痛、散发性偏瘫性偏头痛、基底型偏头痛、周期性呕吐、腹型偏头痛、儿童期良性阵发性眩晕、视网膜性偏头痛、丛集性头痛、透析性头痛、原因不明的慢性头痛、紧张/压力诱导的头痛、过敏诱导的头痛、骨关节炎和相关的骨质疏松性骨折疼痛、与绝经或由手术或药物治疗造成的医疗诱导的绝经相关的潮热、周期性呕吐综合征、阿片类物质戒断、银屑病、哮喘、肥胖症、吗啡耐受、神经退行性疾病、癫痫、变应性鼻炎、红斑痤疮、牙痛、耳痛、中耳炎、晒伤、与骨关节炎和类风湿性关节炎相关的关节痛、癌痛、纤维肌痛、糖尿病性神经病、痛风、三叉神经痛、鼻息肉、慢性鼻窦炎、颞下颌综合征、背痛、下腰痛、咳嗽、张力障碍性疼痛、炎性疼痛、术后切口疼痛、坐

骨神经痛、复杂性区域疼痛综合征、白塞病、子宫内膜异位症、幻肢综合征、痛经、与分娩相关的疼痛、由皮肤烧伤造成的疼痛、或炎性肠病(包括克罗恩病、回肠炎和溃疡性结肠炎)、胃-食管反流病、消化不良、肠易激综合征、肾绞痛、膀胱炎、胰腺炎和前列腺炎等慢性继发性内脏疼痛。

14. 一种预防和/或治疗由 CGRP 介导的疾病的方法, 包括向受试者施用权利要求 1~9 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐, 或根据权利要求 10 所述的药物组合物, 其中所述的由 CGRP 介导的疾病为脑血管或血管障碍类疾病。

15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中所述的由 CGRP 介导的脑血管或血管障碍类疾病选自发作性偏头痛、无先兆偏头痛、慢性偏头痛、纯月经性偏头痛、月经相关性偏头痛、有先兆偏头痛、儿童/青少年偏头痛、偏瘫性偏头痛、散发性偏瘫性偏头痛、基底型偏头痛、周期性呕吐、腹型偏头痛、儿童期良性阵发性眩晕、视网膜性偏头痛、丛集性头痛、透析性头痛、原因不明的慢性头痛、紧张/压力诱导的头痛、过敏诱导的头痛、骨关节炎和相关的骨质疏松性骨折疼痛、与绝经或由手术或药物治疗造成的医疗诱导的绝经相关的潮热、周期性呕吐综合征、阿片类物质戒断、银屑病、哮喘、肥胖症、吗啡耐受、神经退行性疾病、癫痫、变应性鼻炎、红斑痤疮、牙痛、耳痛、中耳炎、晒伤、与骨关节炎和类风湿性关节炎相关的关节痛、癌痛、纤维肌痛、糖尿病性神经病、痛风、三叉神经痛、鼻息肉、慢性鼻窦炎、颞下颌综合征、背痛、下腰痛、咳嗽、张力障碍性疼痛、炎性疼痛、术后切口疼痛、坐骨神经痛、复杂性区域疼痛综合征、白塞病、子宫内膜异位症、幻肢综合征、痛经、与分娩相关的疼痛、由皮肤烧伤造成的疼痛、或炎性肠病(包括克罗恩病、回肠炎和溃疡性结肠炎)、胃-食管反流病、消化不良、肠易激综合征、肾绞痛、膀胱炎、胰腺炎和前列腺炎等慢性继发性内脏疼痛。

16. 根据权利要求 1~9 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代衍生物或其可药用的盐, 或根据权利要求 10 所述的药物组合物在预防和/或治疗由 CGRP 介导的疾病的用途, 其中所述的由 CGRP 介导的疾病为脑血管或血管障碍类疾病。

17. 根据权利要求 16 所述的用途, 其中所述的由 CGRP 介导的脑血管或血管障碍类疾病选自发作性偏头痛、无先兆偏头痛、慢性偏头痛、纯月经性偏头痛、月经相关性偏头痛、有先兆偏头痛、儿童/青少年偏头痛、偏瘫性偏头痛、散发性偏瘫性偏头痛、基底型偏头痛、周期性呕吐、腹型偏头痛、儿童期良性阵发性眩晕、视网膜性偏头痛、丛集性头痛、透析性头痛、原因不明的慢性头痛、紧张/压力诱导的头痛、过敏诱导的头痛、骨关节炎和相关的骨质疏松性骨折疼痛、与绝经或由手术或药物治疗造成的医疗诱导的绝经相关的潮热、周期性呕吐综合征、阿片类物质戒断、银屑病、哮喘、肥胖症、吗啡耐受、神经退行性疾病、癫痫、变应性鼻炎、红斑痤疮、牙痛、耳痛、中耳炎、晒伤、与骨关节炎和类风湿性关节炎相关的关节痛、癌

痛、纤维肌痛、糖尿病性神经病、痛风、三叉神经痛、鼻息肉、慢性鼻窦炎、颞下颌综合征、背痛、下腰痛、咳嗽、张力障碍性疼痛、炎性疼痛、术后切口疼痛、坐骨神经痛、复杂性区域疼痛综合征、白塞病、子宫内膜异位症、幻肢综合征、痛经、与分娩相关的疼痛、由皮肤烧伤造成的疼痛、或炎性肠病(包括克罗恩病、回肠炎和溃疡性结肠炎)、胃-食管反流病、消化不良、肠易激综合征、肾绞痛、膀胱炎、胰腺炎和前列腺炎等慢性继发性内脏疼痛。