

## 含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的化合物及其医药用途

### 技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的化合物以及其作为 CGRP 拮抗剂治疗相关疾病的应用。

### 背景技术

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

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

目前，在偏头痛诊治指南中用于急性期治疗的特异性方式包括曲普坦类、麦角胺类、地坦类和吉泮类[2]。曲普坦类药物为 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受体激动剂，在过去二十多年里被广泛用于偏头痛的急性治疗。曲普坦类药物在指南中证据级别和推荐级别高，但也存在明显的心血管风险，且也存在许多患者响应率低的情况。地坦类药物为 5-HT<sub>1F</sub> 受体激动剂，不存在曲普坦类药物收缩血管的不良反应，但地坦类药物存在中枢神经系统抑制作用[8]。针对 CGRP 受体而开发的拮抗剂——吉泮类药物作为偏头痛治疗的新方法，无心血管风险及中枢抑制作用[7]。这为那些对曲普坦类和地坦类药物没有响应的患者提供了新的选择。目前针对于 CGRP 受体开发的已上市吉泮类药物有艾伯维的乌布吉泮（ubrogepant）、阿托吉泮（atogepant）和辉瑞的瑞美吉泮（rimegepant），这三种药物均为口服片剂，偏头痛患者常出现恶心、呕吐等症状，此时口服药物可行性低，而偏头痛发作持续时间长，对日常生活影响严重。Pfizer 的新型药物扎维吉泮（Zavegepant、vazegepant）已于 2023 年 3 月在美国上市，上市剂型为鼻喷剂，获批适应症为急性治疗有或没有先兆的成人偏头痛，但不能用于偏头痛的预防，并且其具有最常见的不良反应（至少 2% 的 ZAVZPRET 治疗患者大于安慰剂）——味觉障碍，恶心，鼻部不适和呕吐。

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

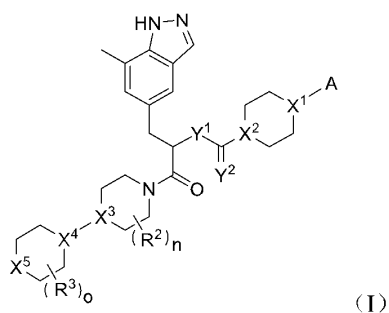
勃林格殷格翰在 2005~2006 年还申请了 CN101146799A、WO2005084672A, 其也分别披露了一种 CGRP 拮抗剂, 期望应用于疼痛等相关疾病的治疗。

以上 CGRP 作用相关的在先上市药物或文献中披露的化合物均与本发明中的不同, 考虑到偏头痛、神经性疼痛的治疗现状, 为满足和丰富临床需求选择, 仍存在对特异性治疗偏头痛、神经性头痛的新型结构的化合物需求。

## 发明内容

为了解决现有技术存在的上述问题, 满足和丰富临床需求选择, 本发明目的在于提供一种与在先上市药物或文献中披露的化合物结构不同的、新颖的、含氧代吡啶并脂肪环或脂肪杂环结构的作为 CGRP 拮抗剂的化合物, 以用于预防和治疗 CGRP 介导的相关疾病, 特别是偏头痛和神经性头痛。

首先, 本发明提供式 I 的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:



其中,

$X^1$ 、 $X^2$  各自独立的为 CH 或 N,  $X^2$  优选为 N;

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

$X^5$  为 C、CH、 $CH_2$ 、NH 或 N;

$Y^1$  为  $CH_2$ 、O 或 NH,  $Y^1$  优选为 O 或 NH;

$Y^2$  为 O 或 S,  $Y^2$  优选为 O;

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

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

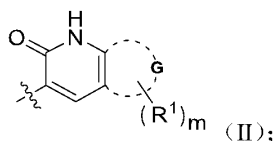
或者,  $-(R^2)_n$  与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与  $-(R^2)_n$  所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S;

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

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

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

A 为下式 II 所示结构:



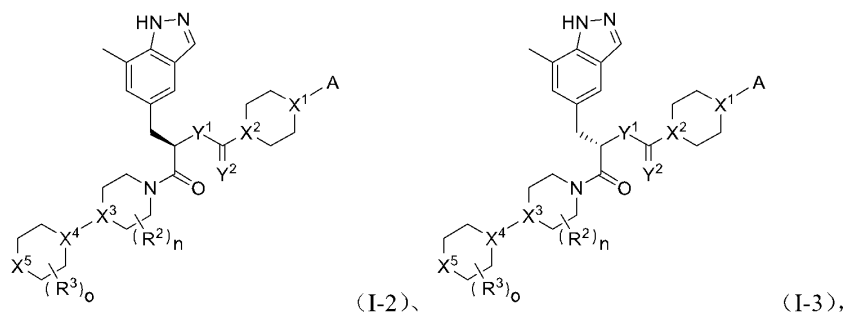
G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5~7 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪杂环中构成环的杂原子为-O-、-S-或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-$ ;

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

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

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

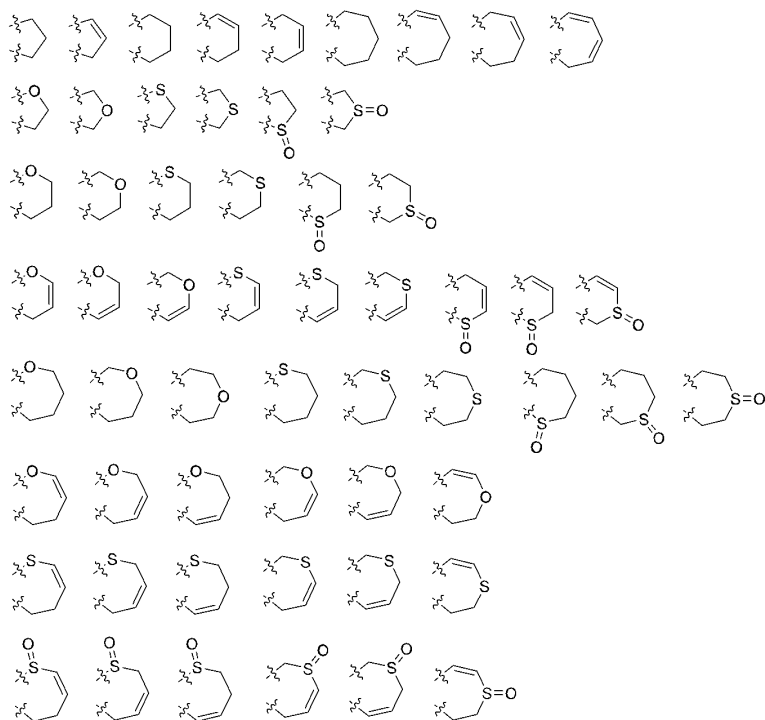
在一些实施方案中, 本发明的式 I 化合物为式 I-2 或式 I-3 所示的手性结构:



其中,  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、n、o 如上所定义。在一些实施方案中, 本发明可对于 A 基团进一步选择如下:

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

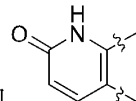
碳原子共同组成 6 或 7 元脂肪杂环，G 链基团上任选的有 0 或 1 个双键，其余均为单键。A 中 G 链基团可进一步具体选自：



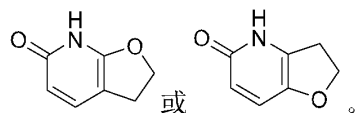
，该 G 链基团的进一步具

体选择中，存在一些例如  的对称基团和例如  的非对称基团。考虑到 G 链基团两个连接位点所附接基团的非对称性，在连接该附接的非对称性基团时，每种 G 链基团的非对称基

团具体选择结构均代表包含两种不同的具体连接方式，例如非对称基团“”代表两种情况

“、”。作为示例，当所附接的非对称性基团为氧代吡啶结构  时，仍以 G

链基团的非对称基团  作为示例，其代表的两种情况与氧代吡啶结构的连接方式为：

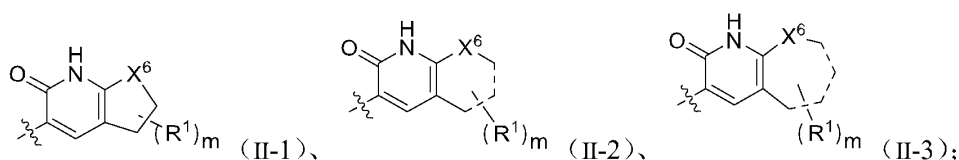


A 中  $R^1$  基团的选择： $R^1$  在每次出现时独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基或-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基，m 为 0、1、2 或 3，或者，两个  $R^1$  与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与  $R^1$  所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S，或者，-( $R^1$ )<sub>m</sub> 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与-( $R^1$ )<sub>m</sub> 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所



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

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



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

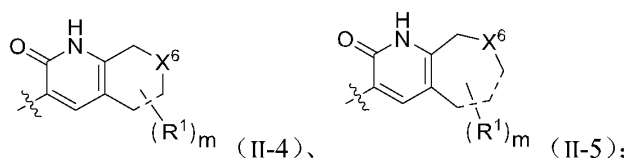
式 II-2 中两处“---”均指代单键，或者其中任意 1 处为双键，另一处为单键；

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

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

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

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



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

式 II-4 中“---”指代单键或双键；

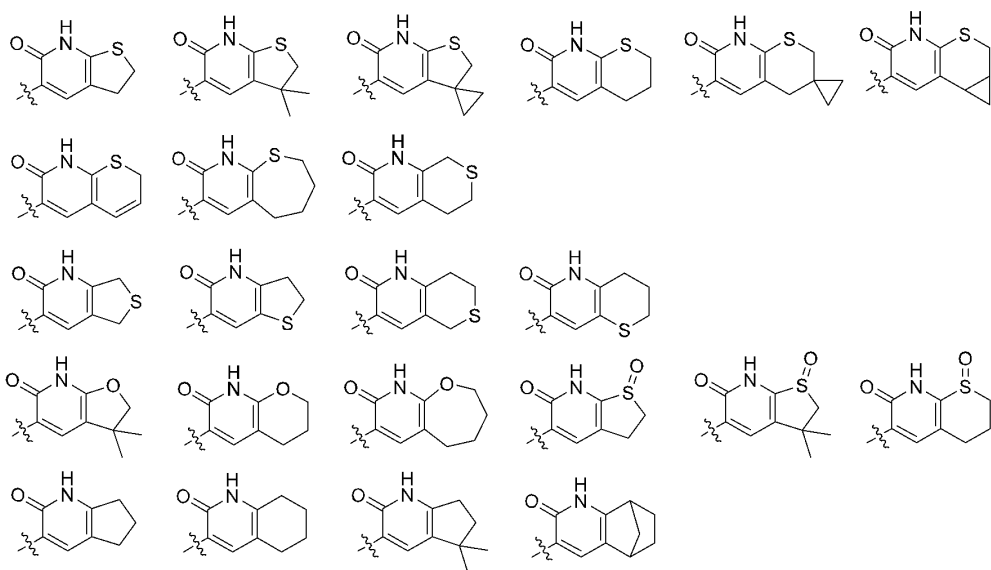
式 II-5 中两处“---”均指代单键，或者其中任意 1 处为双键，另一处为单键。

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

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

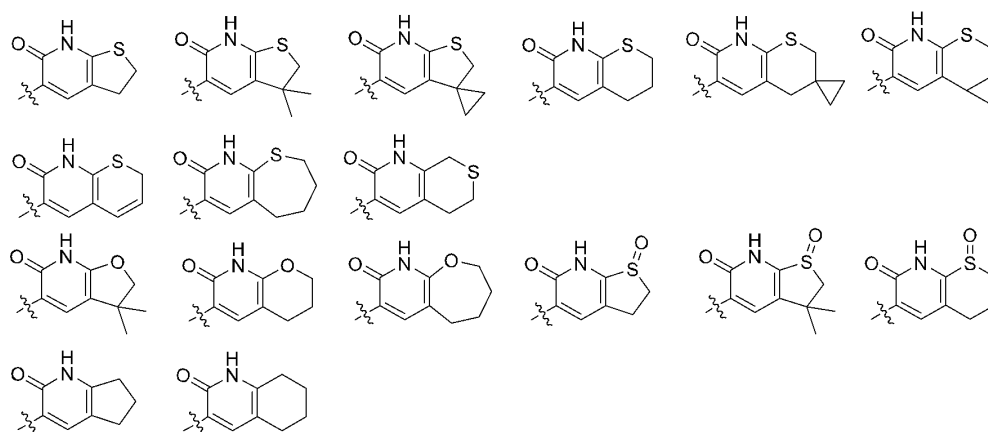
在一个实施方案中，A 中 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5~7 元脂肪环，且  $m$  为 0。

根据本发明的实施例，A 基团可作为如下的具体选择：



；A 基

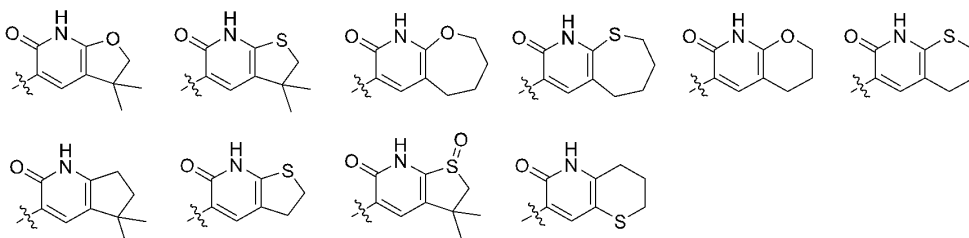
团特别优选自其中的



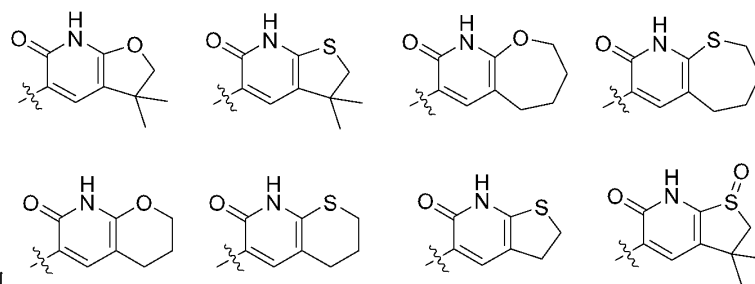
，基于此时

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

根据本发明的实施例，A 基团可作为如下的具体选择：



；A 基团



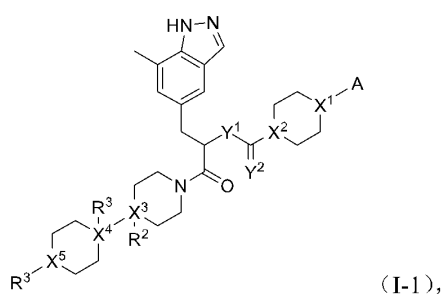
特别优选自其中的

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

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

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

在另一些实施方案中，本发明的含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的式I化合物更优选为式I-1 所示结构：



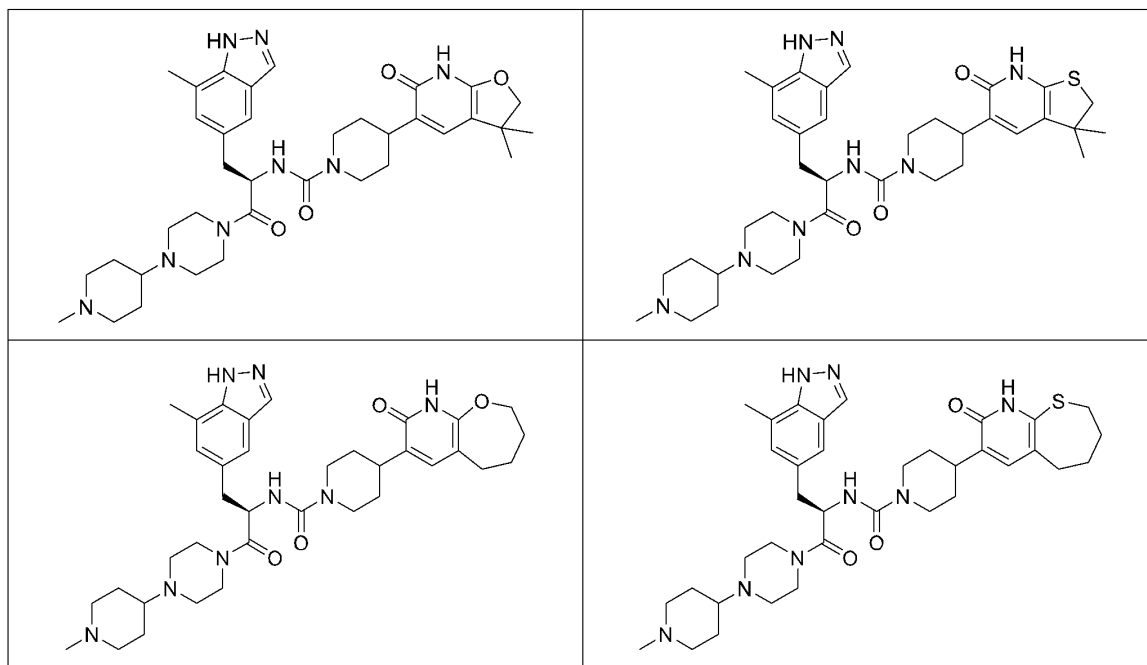
式I-1 中,  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、A 可任选的如本发明前述中任一处出现时所定义的。式I-1 中,  $R^2$ 、 $R^3$  在每次出现时独立地为-H、 $-CH_3$  或不存在。

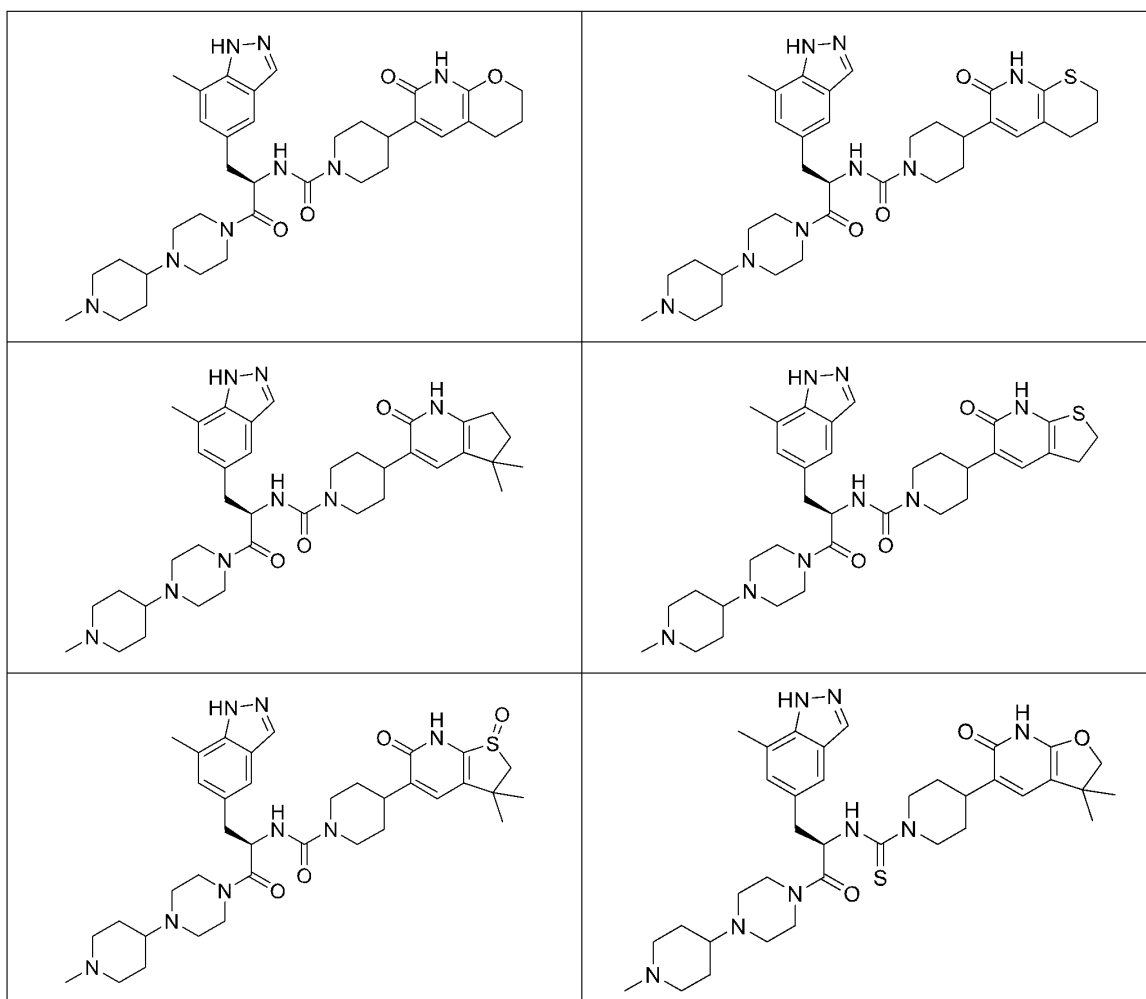
在另一些实施方案中, 本发明的含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的式I化合物或者更优选的式I-1、式I-2 或式I-3 化合物中的 1 个以上的 H 被 D 所取代, 特别是其中 G 链基团或  $R^1$  中的 1 个以上的 H 被 D 所取代。

根据本发明所提供的一些具体实施方式, 本发明的含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的式I化合物或者更优选的式I-1、式I-2 或式I-3 化合物中的  $R^3$  中的 1 个以上的 H 被 D 所取代, 更进一步的选择, 与  $X^5$  相连接的  $R^3$  为 $-CD_3$ 。

根据本发明所提供的一些具体实施方式, 本发明的含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的式I化合物或者更优选的式I-1、式I-2 或式I-3 化合物中的吡啶基中的吡啶基团环上的 H 被 D 所取代。

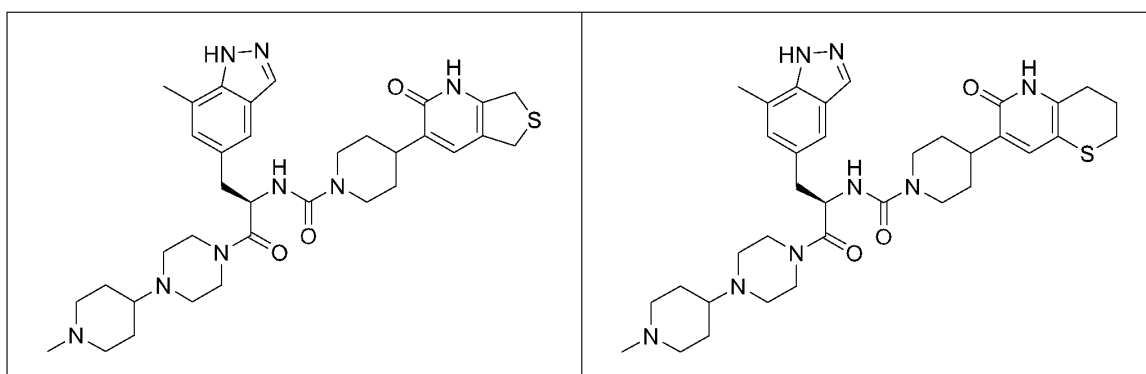
在另一些实施方案中, 本发明的含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的化合物可具体选自:

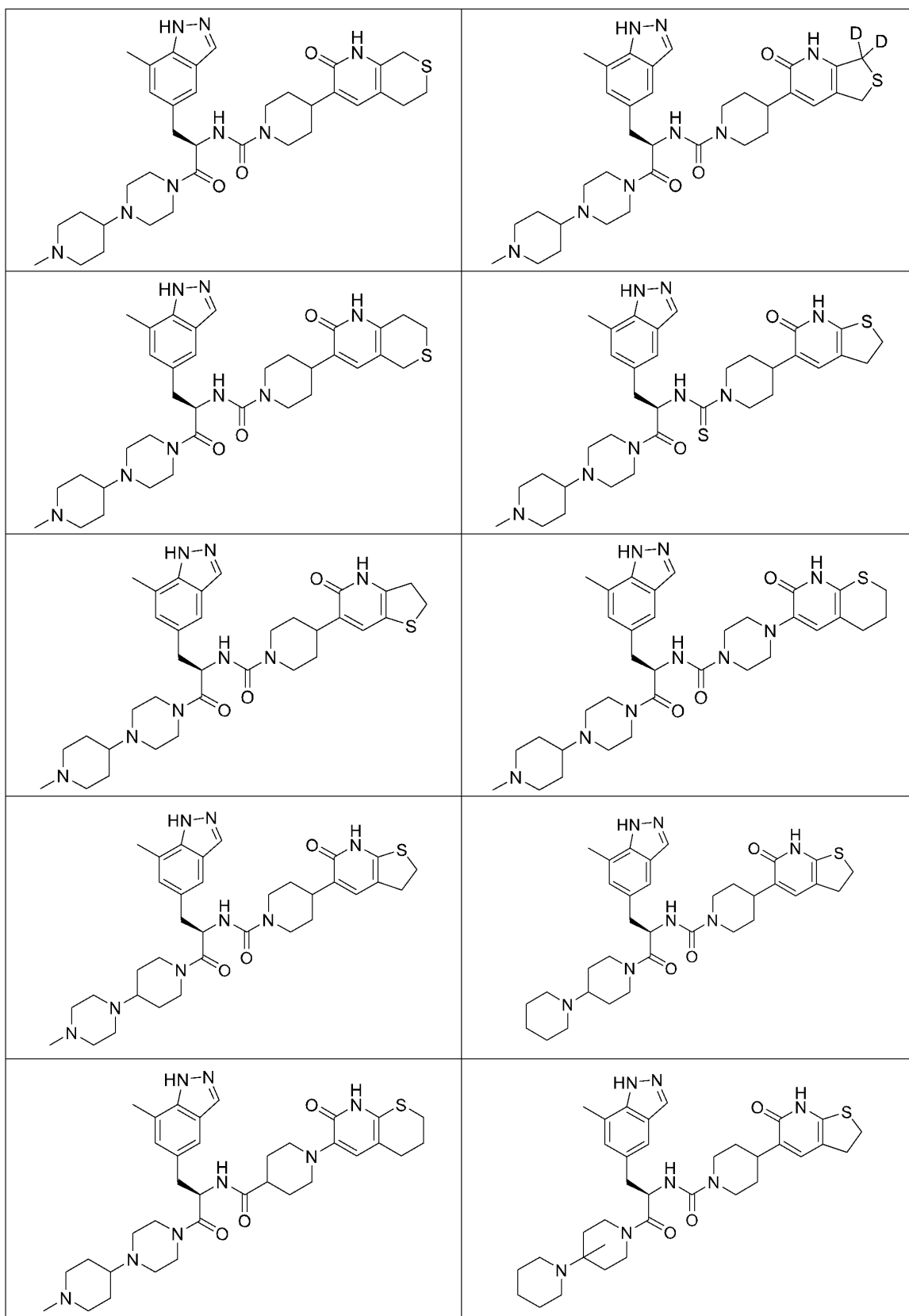


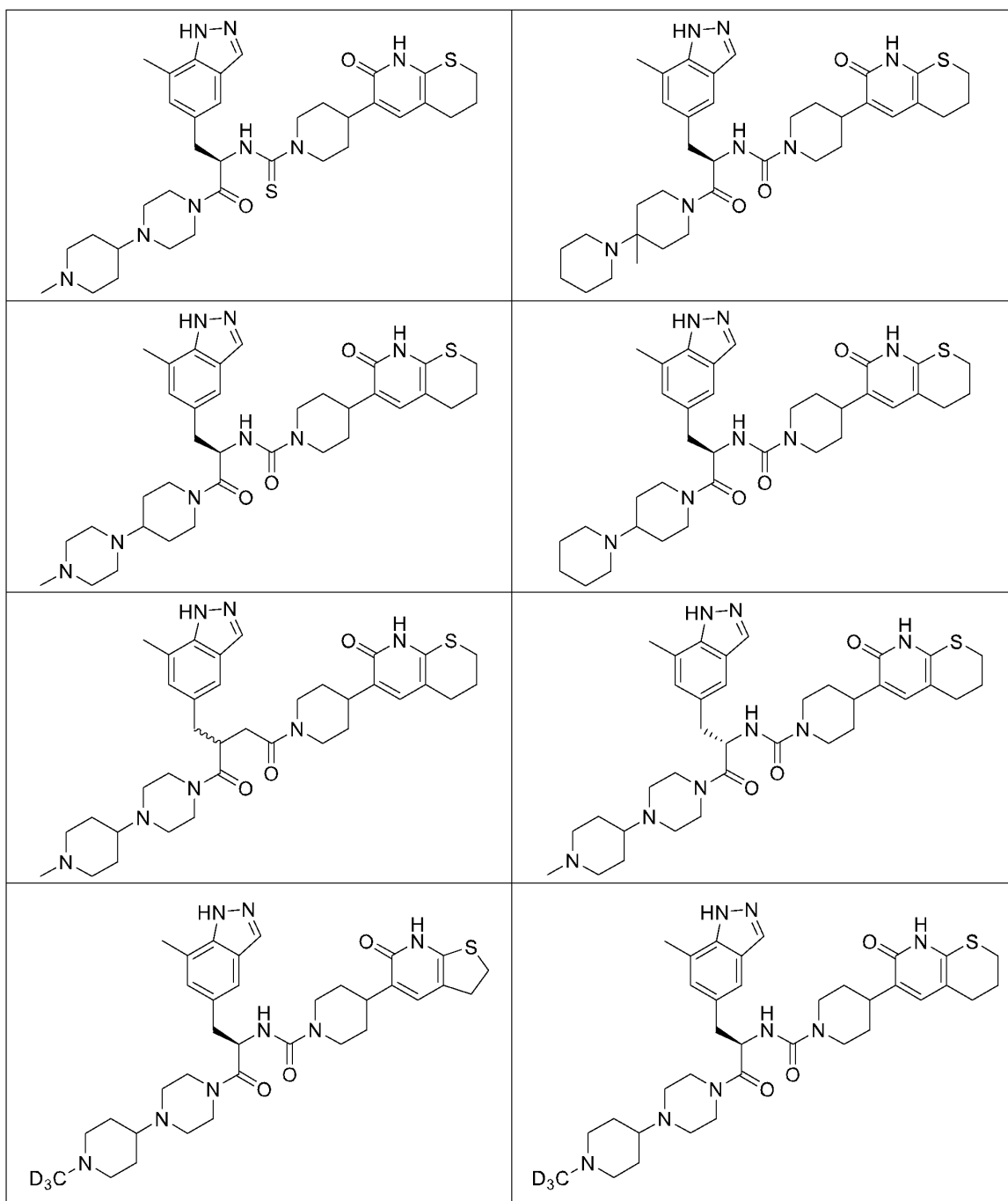


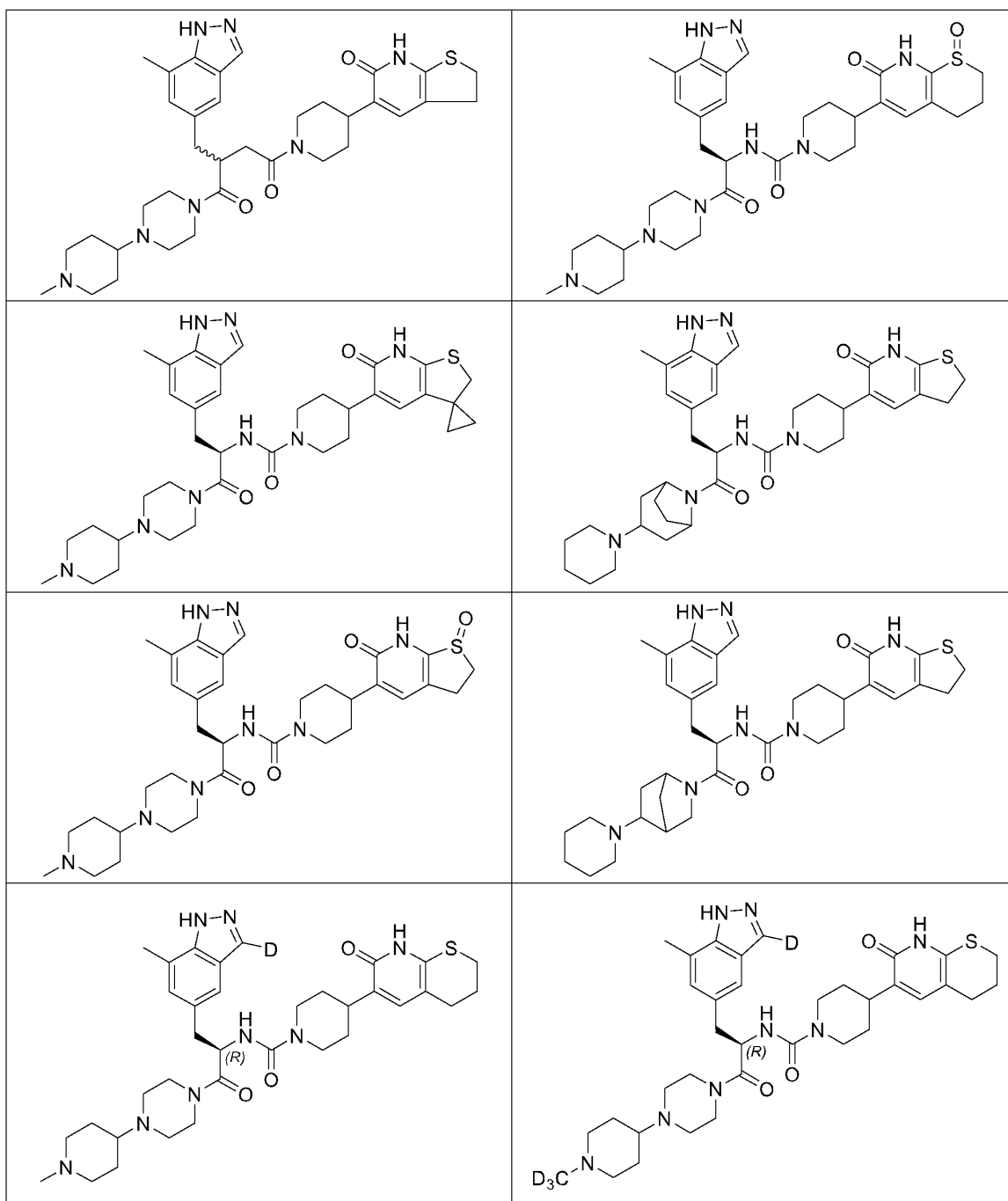
。

在另一些实施方案中，本发明的含氧代吡啶并脂肪环或脂杂环结构的化合物还可具体选自：

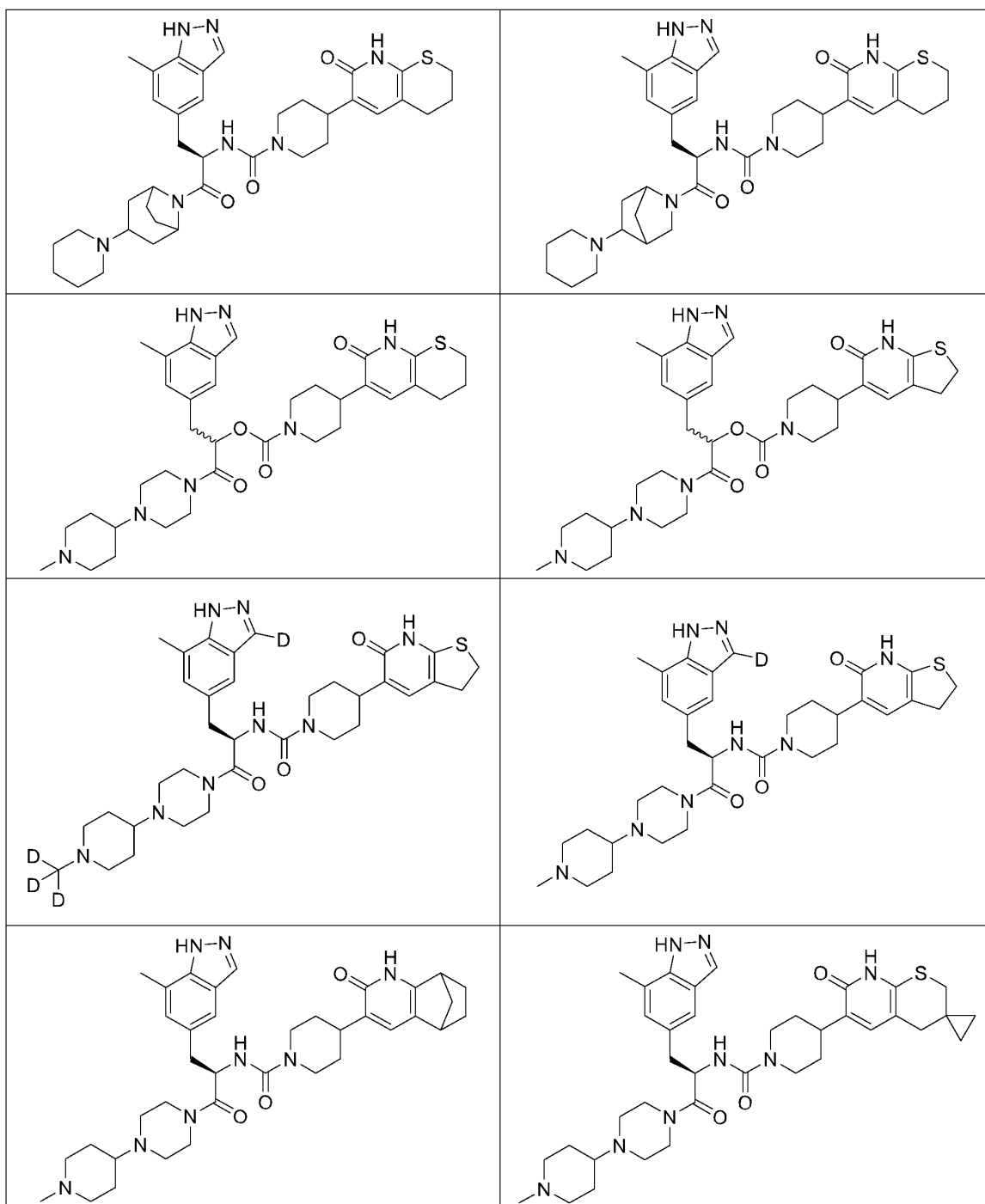


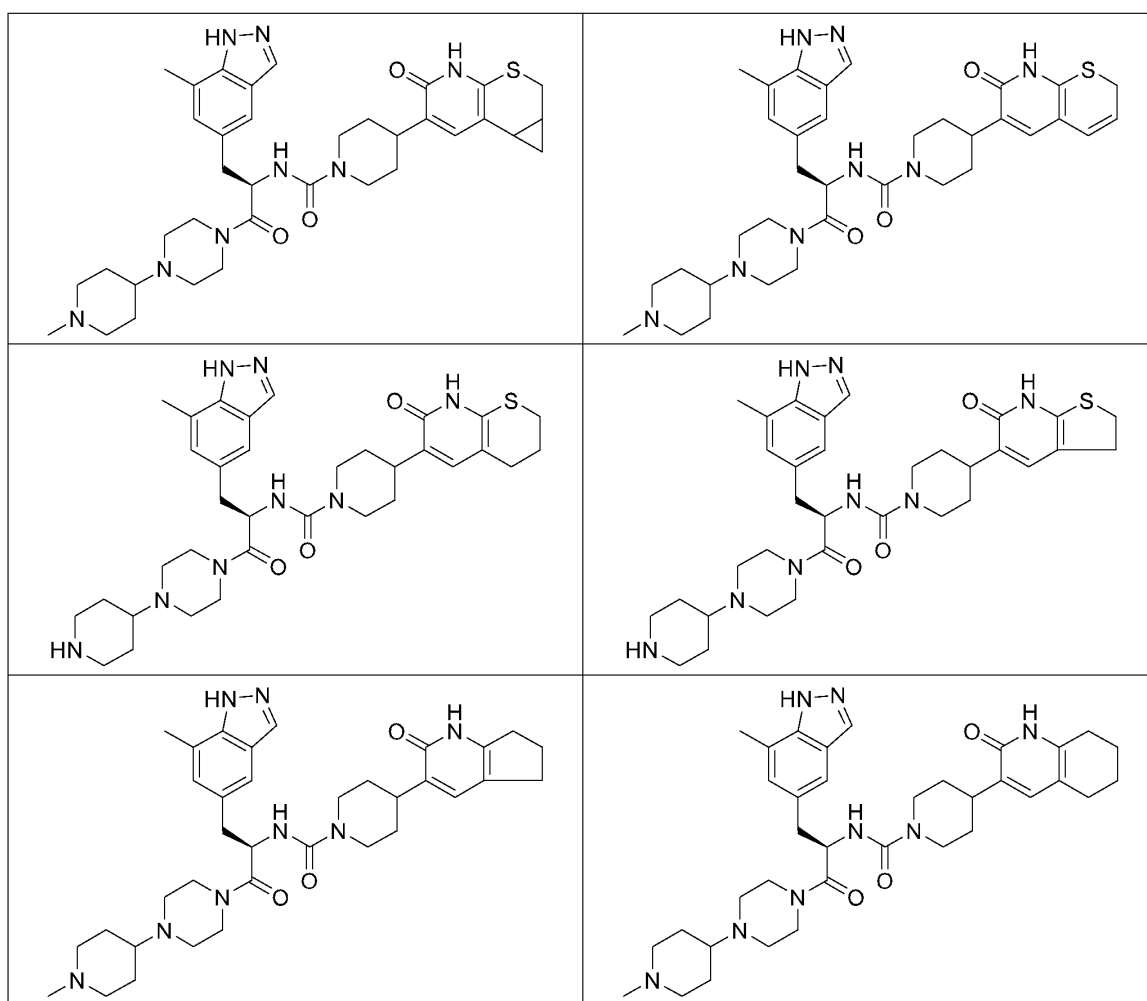








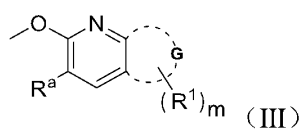




。

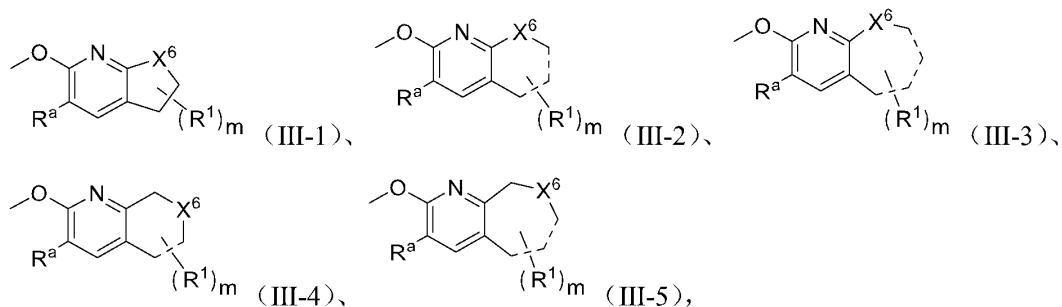
在前述所提供的化合物的基础上，本发明还提供了一系列重要的中间体化合物，通过这些重要的中间体化合物可以方便的顺利获取本发明的具有 CGRP 拮抗作用的化合物。

在一个实施方案中，所提供的典型重要中间体化合物为具有式III的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：



式III中， $R^a$  为 Cl、Br、I、-OTf 或  $B(OH)_2$ ，G 链基团、 $R^1$ 、m 如前述本发明的式I化合物中或前述本发明的化合物中任意一处出现所定义的，条件是，当  $R^a$  为 Br 时，G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成的环不为环戊烷、环己烷、1,4-二氧六环，当  $R^a$  为 Cl 时，G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成的环不为环己烷，当 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成的环为四氢呋喃，且 m 为 1 时， $R^1$  不为异丙基。

在一些实施方案中,所述式III中间体化合物选自式III-1、III-2、III-3、III-4或III-5,



式III-1、III-2、III-3、III-4和III-5中,  $X^6$  为-O-、-S-或  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ,

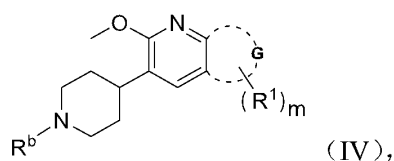
式III-2中两处“---”均指代单键,或者其中任意1处为双键,另一处为单键,

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

式III-4中“---”指代单键或双键,

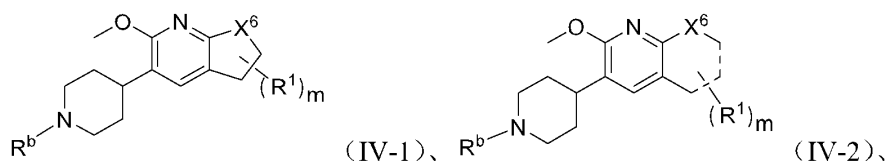
式III-5中两处“---”均指代单键,或者其中任意1处为双键,另一处为单键。

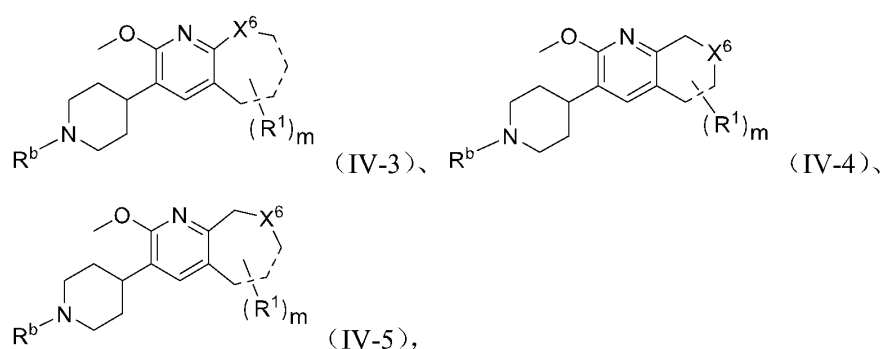
在一个实施方案中,所提供的典型重要中间体化合物为具有式IV的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物



式IV中,  $R^b$  为-H或氨基保护基团,所述氨基保护基团可选择为-Cbz、-Boc、-Fmoc、-PMB、-Bn、-Trt、-Tos或-Alloc,所述氨基保护基团优选为-Boc, G链基团、 $R^1$ 、m如前述本发明的式I化合物中或前述本发明的化合物中任意一处出现所定义的。

在一些实施方案中,所述式IV中间体化合物选自式IV-1、IV-2、IV-3、IV-4或IV-5,





式IV-1、IV-2、IV-3、IV-4和IV-5中， $X^6$ 为-O-、-S-或 $-\text{S}(=\text{O})-$ ，

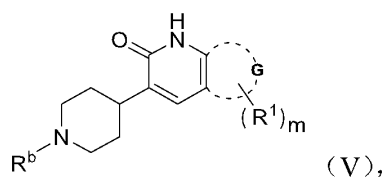
式IV-2中两处“---”均指代单键，或者其中任意1处为双键，另一处为单键，

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

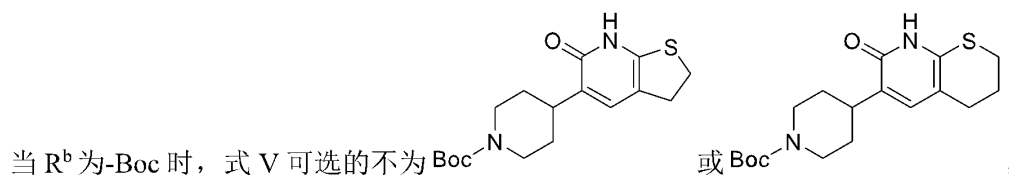
式IV-4中“---”指代单键或双键，

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

在一个实施方案中，所提供的典型重要中间体化合物为具有式V的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物

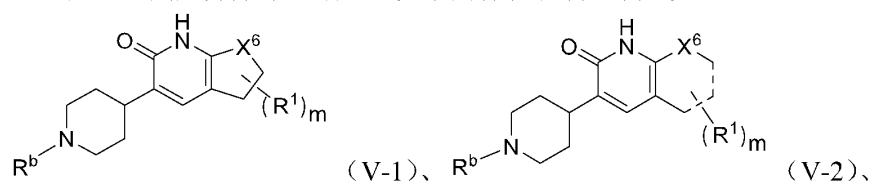


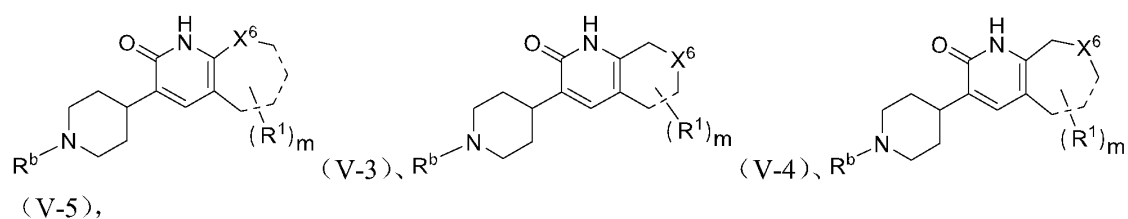
式V中， $R^b$ 为-H或氨基保护基团，所述氨基保护基团可选择为-Cbz、-Boc、-Fmoc、-PMB、-Bn、-Trt、-Tos或-Alloc，所述氨基保护基团优选为-Boc，



G链基团、 $R^1$ 、m如前述本发明的式I化合物中或前述本发明的化合物中任意一处出现所定义的。

在一些实施方案中，所述式V中间体化合物选自式V-1、V-2、V-3、V-4或V-5，





式V-1、V-2、V-3、V-4和V-5中， $X^6$ 为-O-、-S-或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ，

式V-2中两处“---”均指代单键，或者其中任意1处为双键，另一处为单键，

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

式V-4中“---”指代单键或双键，

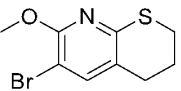
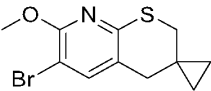
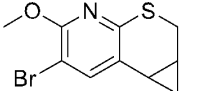
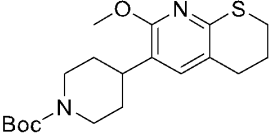
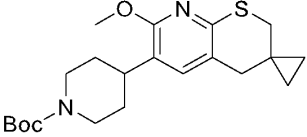
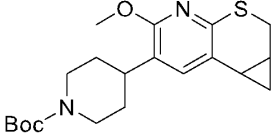
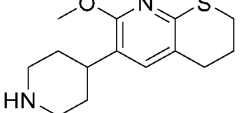
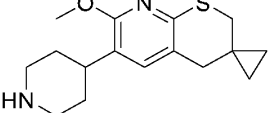
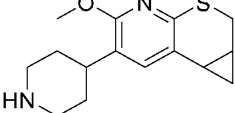
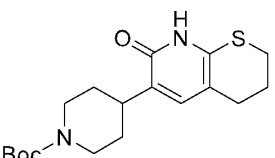
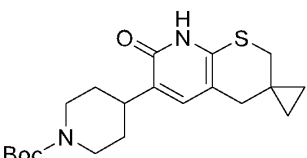
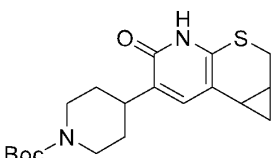
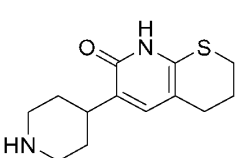
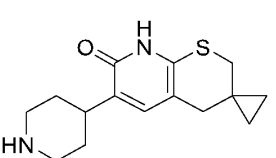
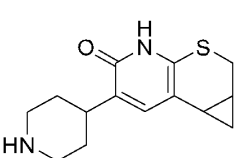
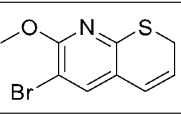
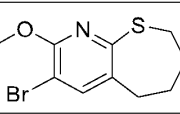
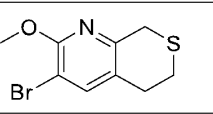
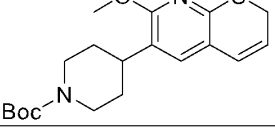
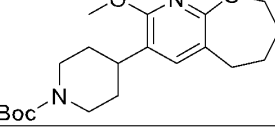
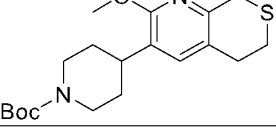
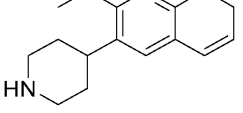
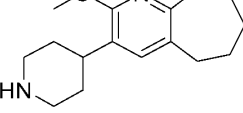
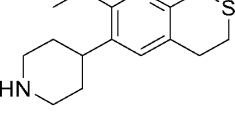
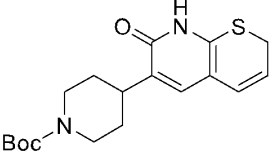
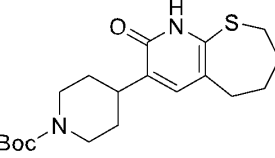
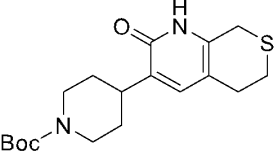
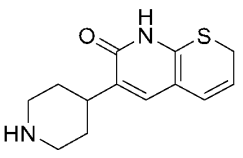
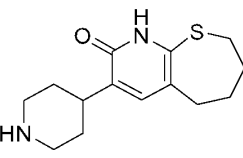
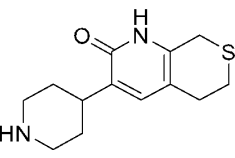
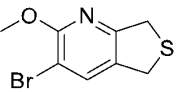
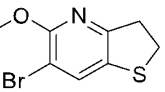
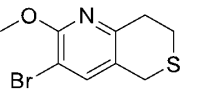
式V-5中两处“---”均指代单键，或者其中任意1处为双键，另一处为单键。

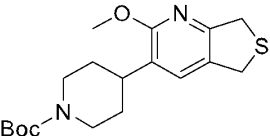
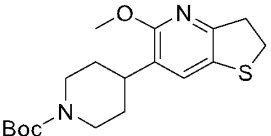
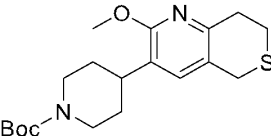
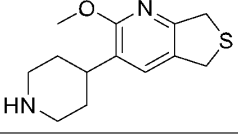
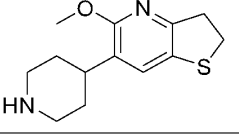
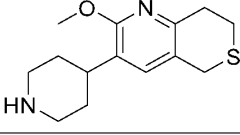
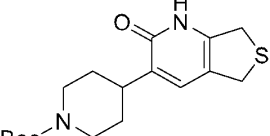
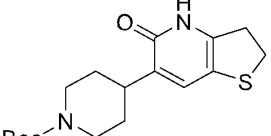
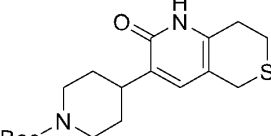
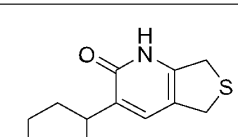
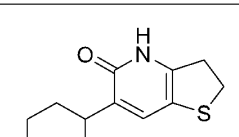
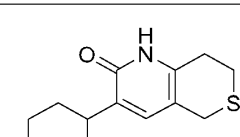
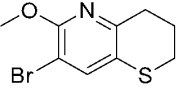
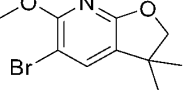
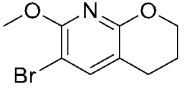
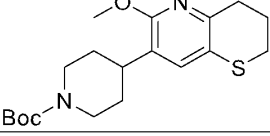
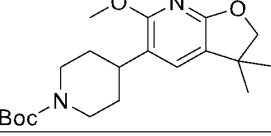
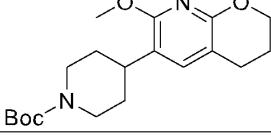
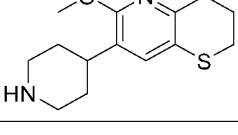
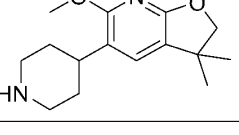
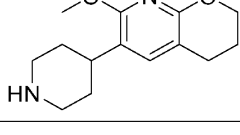
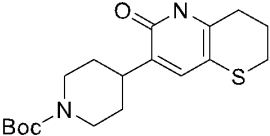
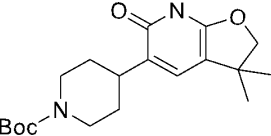
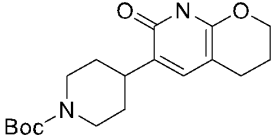
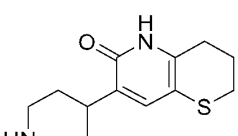
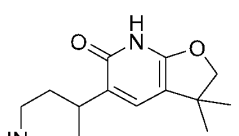
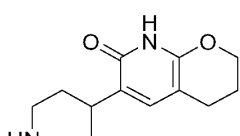
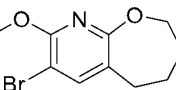
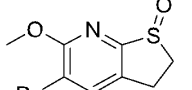
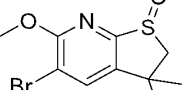
在一些实施方案中，前述式III、IV或V的中间体化合物的盐为盐酸盐或三氟乙酸盐。

在一些实施方案中，前述式III、IV或V的中间体化合物的中的1个以上的H被D所取代，可选的，G链基团或 $R^1$ 中的1个以上的H被D所取代。

在另一些实施方案中，本发明的中间体化合物可具体选自：

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

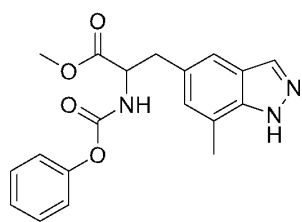
|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |



|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

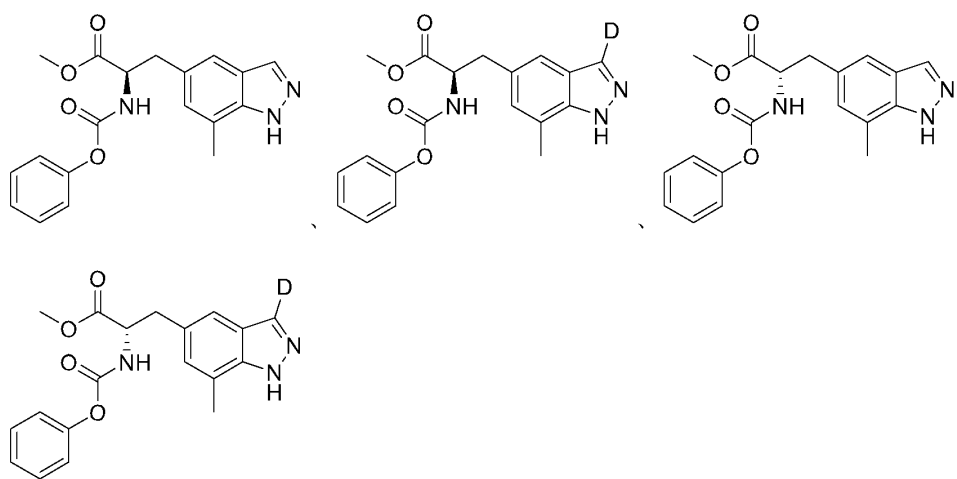
°

在另一个实施方案中，本发明提供了具有式VI的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：



(VI)。

在一些实施方案中，式VI的中间体化合物进一步选自以下任一结构，

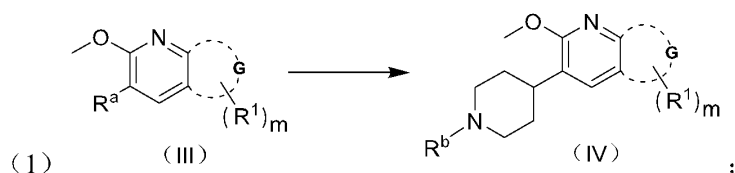


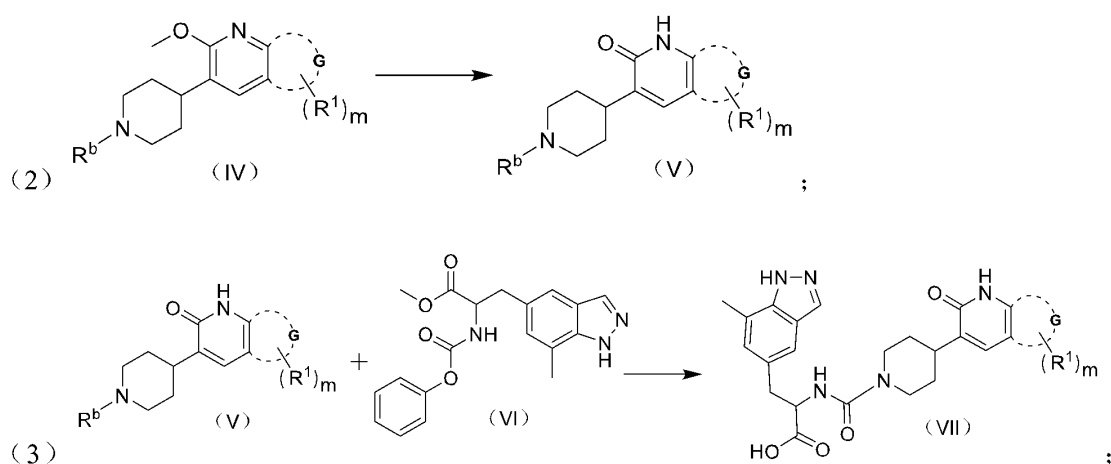
在本发明的具体制备例及实施例实施时,对所获得的中间体化合物进行了MS和 $^1\text{H}$  NMR的表征确认。为免赘述,以下仅示例性的提供部分中间体化合物的具体 $^1\text{H}$  NMR表征信息:

| 中间体化合物 | $^1\text{H}$ NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9.19 – 9.05 (m, 1H), 8.97 (d, $J$ = 12.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.29 (d, $J$ = 12.5 Hz, 2H), 3.03 (dd, $J$ = 7.0, 3.9 Hz, 2H), 2.94 (q, $J$ = 12.1 Hz, 2H), 2.83 (td, $J$ = 10.2, 8.4, 6.0 Hz, 1H), 2.57 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 1.95 (p, $J$ = 5.8 Hz, 2H), 1.86 (d, $J$ = 13.4 Hz, 2H), 1.74 (qd, $J$ = 13.0, 3.9 Hz, 2H).                          |
|        | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9.32 – 8.89 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.41 (t, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 3.30 (d, $J$ = 12.6 Hz, 2H), 3.08 (t, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 3.00 – 2.81 (m, 3H), 1.91 – 1.70 (m, 4H).                                                                                                                                                                                    |
|        | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 13.08 (s, 1H), 8.32 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.17 (td, $J$ = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 2H), 4.32 (ddd, $J$ = 9.9, 8.0, 5.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (dd, $J$ = 13.8, 5.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, $J$ = 13.8, 9.9 Hz, 1H), 2.50 (d, $J$ = 1.2 Hz, 3H). |

除了以上通过对应中间体化合物的 $^1\text{H}$  NMR进行直接的表征确认。本发明的中间体化合物也可以通过所提供的MS以及该中间体化合物对应合成的最终活性化合物产物的 $^1\text{H}$  NMR相互结合予以确认。

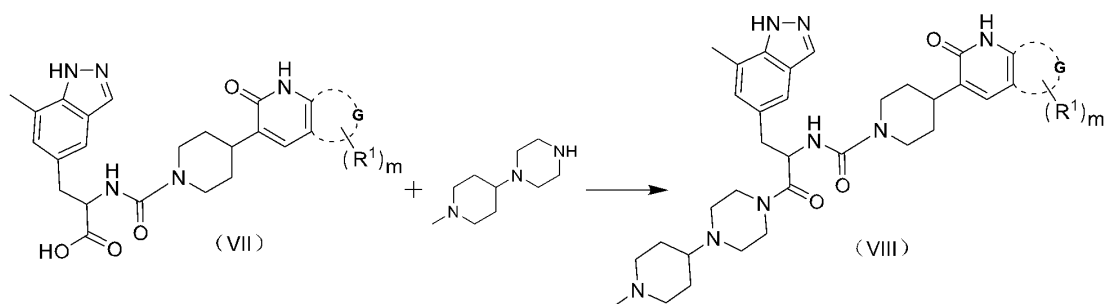
基于前述所提供的重要中间体化合物的结构,本发明还提供了合成式I化合物的中间体化合物的制备方法,包括以下合成路线(1)~(3)任意之一或其组合:





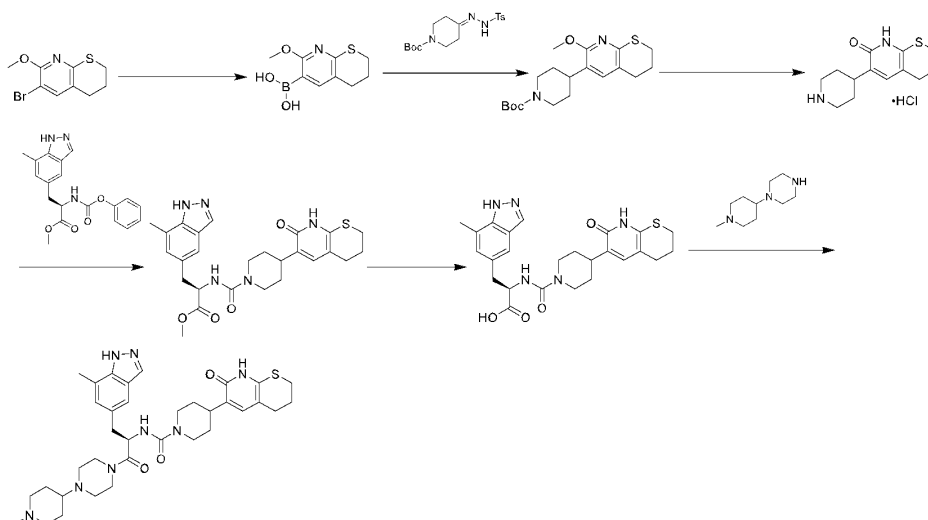
其中，式III、IV、V、VI分别如前述本发明的中间体化合物式III、IV、V中所定义的，式VII中G链基团、R<sup>1</sup>和m如前述本发明的中间体化合物式III、IV或V中任一结构中的G链基团、R<sup>1</sup>和m所定义的。

本发明还进一步提供了作为CGRP拮抗剂的化合物的合成方法，包括以下合成路线：

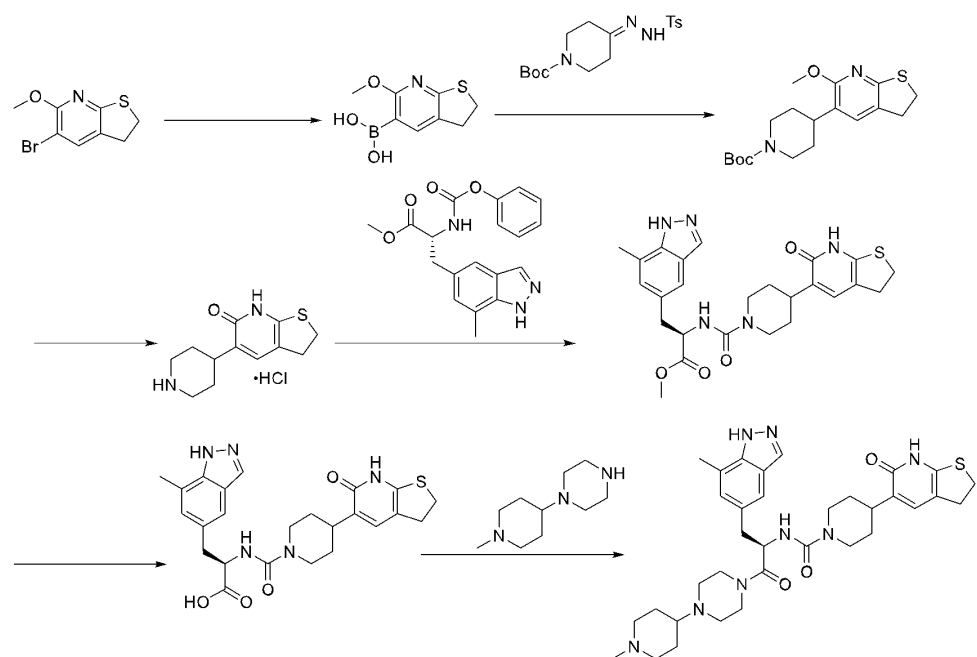


其中，式VII和式VIII中G链基团、R<sup>1</sup>和m如前述本发明的化合物中任一结构中的G链基团、R<sup>1</sup>和m所定义的。

本发明还进一步提供了作为CGRP拮抗剂的具体化合物的合成方法，包括以下合成路线：



或者,



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

如前所述, 本发明提供了一类具有通式I结构特征的化合物, 经研究发现, 该类化合物可有效抑制抑制 CGRP 刺激的 cAMP 生成, 从而作为 CGRP 拮抗剂预防、缓解或治疗 CGRP 相关疾病, 特别是偏头痛或神经性疼痛。具体的, 本发明所提供的新颖化合物具有较低的  $IC_{50}$  值, 尤其是一些具有共同特性的具体结构化合物具有显著较低的  $IC_{50}$  值, 可达  $pM$  级别。另一些实验数据显示, 本发明的化合物还具有良好的肝微粒体稳定性, 预期潜在更低的副作用, 以及更良好的 PK 特性。

因此, 本发明提供了用作 CGRP 拮抗剂的前述本发明任一实施方案述及的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物。

基于以上, 本发明还提供包含前述本发明任一实施方案述及的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物的药物组合物, 所述药物组合物还包括药学上可接受的赋形剂, 所述药物组合物可以以药学上任意可接受的剂型和给药途径形式呈现。

其次, 本发明还提供前述本发明的化合物或药物组合物作为 CGRP 拮抗剂的用途, 进一步提供本发明的化合物或药物组合物在制备用于预防、治疗或缓解 CGRP 所介导疾病的药物中的用途。在一个实施方案中, 所述疾病包括偏头痛和神经性疼痛。相应的, 本发明还提供一种新的预防、治疗或缓解 CGRP 所介导的疾病, 例如偏头痛、神经性疼痛的方法, 包括给予前述本发明任一实施方案所述化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物。

## 附图说明

图 1 显示了对辣椒素诱导食蟹猴前臂皮肤血流变化的体内药效学研究中，本发明实施例 6 的化合物与 Zavegepant 的血流抑制率的比较结果。

## 具体实施方式

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

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

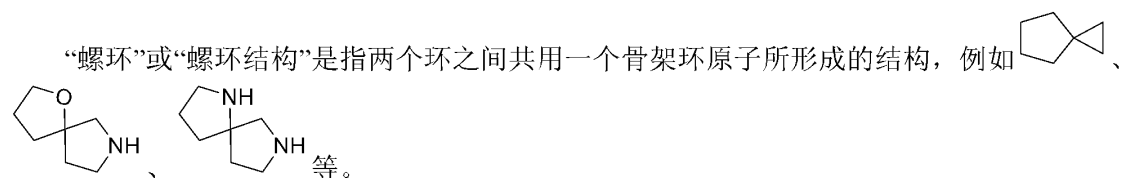
“环”是指任意的共价封闭结构，包括例如碳环(例如芳基、环烷基)、杂环基(例如杂芳基、杂环烷基)、芳香基(如芳基、杂芳基)、非芳香基(如环烷基、杂环烷基等)。环可以是单环或多环。典型的多环一般包括二环、三环。本发明的环通常具有 3-20 个环原子，例如 3 个环原子、4 个环原子、5 个环原子、6 个环原子、7 个环原子、8 个环原子、9 个环原子、10 个环原子、11 个环原子、12 个环原子、13 个环原子、14 个环原子、15 个环原子、16 个环原子、17 个环原子、18 个环原子、19 个环原子或 20 个环原子。

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

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

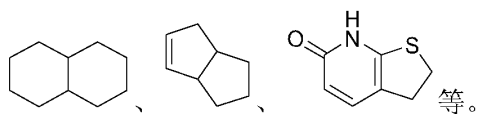
“脂肪杂环”，本发明中也称“脂杂环”，其是在“脂肪环”的基础上，将构成环的骨架碳原子中的 1 个或 1 个以上替换为杂原子所形成的不具有芳香性质的杂环，所替换的杂原子通常可选为 O、S、N 等。

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



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

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



“氧代”指碳上的氢被=O取代。

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

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

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

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

本领域技术人员应当理解的是，一些式(I)的化合物可以包含一个或多个手性中心，因此存在两个或更多个立体异构体。因此，本文所用的术语“异构体”包括单个的对映异构体、对映异构体的外消旋混合物和一种对映异构体富集的混合物，以及当有两个或多个手性中心时的非对映异构体和特定的非对映异构体部分富集的混合物。此外，在适当的情况下，本文所用的术语“异构体”还包括互变异构体。

本文所用的术语“本发明的化合物”意欲涵盖如本文所定义的通式(I)的化合物或其任一优选或具体的实施方案(包括式(I-1)、(I-2)、(I-3)等化合物及实施例化合物)、它们的立体异构体、药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂合物。

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

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

本文的化学结构式中“~”表示此处结构具有手性，但当前化合物中未做手性拆分，也即当前化合物涵义包含不同的手性结构情形。

本文的化学结构式中“/”表示此处双键结构包含顺、反构型，但当前化合物中未做顺、反拆分，也即当前化合物涵义包含不同的顺、反构型情形。

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

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

为了进一步说明本发明，下面结合实施例对本发明提供的活性化合物及其制备方法和应用进行示例性详细描述。

下面的缩写或术语具有如下所示的意义：

|                                                                 |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 表示碳酸钾；                           | H <sub>2</sub> O 表示水；                             |
| DMF 表示 <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺；                                      | KF 表示氟化钾；                                         |
| DIPEA 或 DIEA 表示 <i>N,N</i> -二异丙基乙胺；                             | <i>n</i> -BuLi 表示正丁基锂；                            |
| THF 表示四氢呋喃；                                                     | TFA 表示三氟乙酸；                                       |
| HCl/Dioxane 表示氯化氢二氧六环溶液；                                        | HCl 表示氯化氢溶液；                                      |
| DMSO 表示二甲亚砜；                                                    | CH <sub>3</sub> I 或 MeI 表示碘甲烷；                    |
| H <sub>2</sub> 表示氢气；                                            | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 表示三(二亚苄基丙酮)二钯； |
| <i>t</i> -BuOK 表示叔丁醇钾；                                          | NMP 表示 <i>N</i> -甲基吡咯烷酮；                          |
| MeOH 表示甲醇；                                                      | EtOH 表示乙醇；                                        |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 表示双三苯基膦二氯化钯； | DIBAL-H 表示二异丁基氢化铝；                                |
| TEA 表示三乙胺；                                                      | DCM 表示二氯甲烷；                                       |
| DCE 表示 1,2-二氯乙烷；                                                | dioxane 表示 1,4-二氧六环；                              |
| NBS 表示 <i>N</i> -溴代丁二酰亚胺；                                       | NaH 表示氢化钠；                                        |
| LiHMDS 表示双三甲基硅基胺基锂；                                             | NaBH <sub>4</sub> 表示硼氢化钠；                         |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> 表示[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；               | Zn 表示锌；                                           |
| Ruphos 表示 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯；                          | I <sub>2</sub> 表示碘；                               |
| NaSH 表示硫氢化钠；                                                    | CuI 表示碘化亚铜；                                       |
| Pd/C 表示钯炭；                                                      | AcSH 表示硫代乙酸；                                      |
| DIAD 表示偶氮二甲酸二异丙酯；                                               | PPh <sub>3</sub> 表示三苯基膦；                          |
| CH <sub>3</sub> CN 或 MeCN 表示乙腈；                                 | PtO <sub>2</sub> 表示二氧化铂；                          |
| NaOMe 表示甲醇钠；                                                    | KHMDS 表示双(三甲基硅烷基)氨基钾；                             |
| DEAD 表示偶氮二甲酸二乙酯；                                                | MWI 表示微波引发反应；                                     |
| AcCl 表示乙酰氯；                                                     | NaOH 表示氢氧化钠；                                      |
| TBTU 表示 2-(1H-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯；                   |                                                   |
| DMAP 表示 4-二甲氨基吡啶；                                               | Ms <sub>2</sub> O 表示甲磺酸酐；                         |
| LiOH 表示氢氧化锂；                                                    | B(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> 表示硼酸三甲酯；        |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 表示碳酸铯；                          | TCDI 表示 <i>N,N'</i> -硫羰基二咪唑；                      |

TosCl 表示对甲苯磺酰氯；

DSC 表示 *N,N'*-二琥珀酰亚胺基碳酸酯。

LDA 表示二异丙基氨基锂；

XantPhos 表示 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；

LAH 表示四氢铝锂；

DPPA 表示叠氮磷酸二苯酯；

DMC 表示碳酸二甲酯；

TMSCN 表示三甲基氰硅烷；

*s*-BuLi 表示仲丁基锂；

PyBOP 表示 1*H*-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐；

DBU 表示 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；

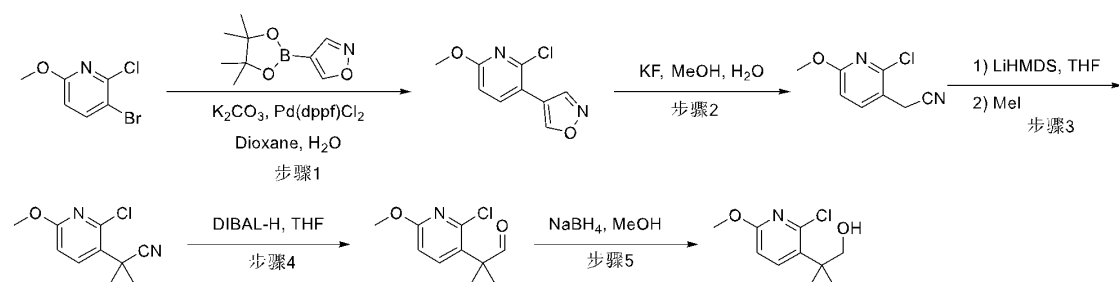
DMSu 表示丁二酸二甲酯；

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM 表示[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物。

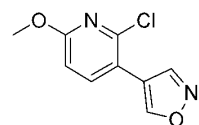
此外，在以下制备例和实施例中，当化合物的结构式与化学命名不相符时，以化合物的结构式为准。

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

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



### 步骤 1：4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)异噁唑的制备

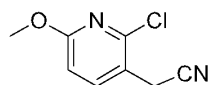


氮气氛围中，将 3-溴-2-氯-6-甲氧基吡啶(10.0 g)和碳酸钾(12.4 g)溶于 1,4-二氧六环(100 mL)和水(10 mL)中，再将 4-异噁唑硼酸(9.7 g)溶于 1,4-二氧六环(100 mL)中，置于 150 mL 恒压滴液漏斗，加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(1.63 g)，体系移至 90 °C 并在此温度下缓慢滴加 4-异噁唑硼酸，3 小时加完，滴加完后反应 2 小时。TLC 显示反应完全，将反应体系移至室温，加入 500 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 9.0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



MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 211.0.

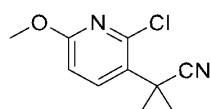
步骤 2: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)乙腈的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 183.0.

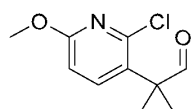
步骤 3: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙腈的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 211.1.

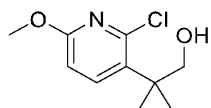
步骤 4: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙醛的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 214.1.

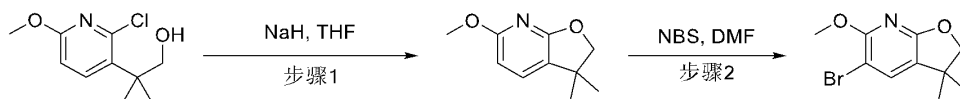
步骤 5: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇的制备



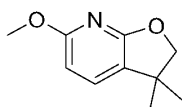
将 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙醛(5.0 g)溶于甲醇(50 mL)，加入硼氢化钠(446.0 mg)，室温反应 10 分钟。TLC 显示反应完全，将反应体系浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 4.0 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 216.1.

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



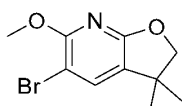
步骤 1: 6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 180.1.

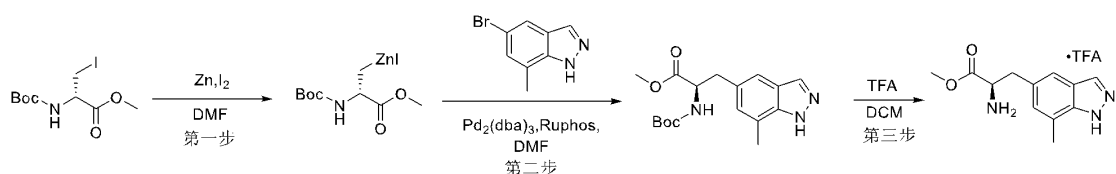
步骤 2: 5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶的制备



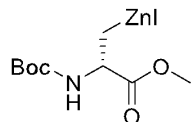
将 6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃[2,3-*b*]吡啶(510.0 mg)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)，加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(558 mg)，室温反应 20 分钟。TLC 显示反应完全，向反应体系加入 30 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，纯水反洗两次，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 610.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 258.0, 260.0.

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

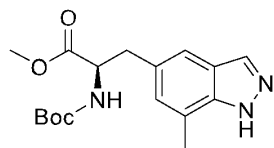


第一步：(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲氧基-3-碘代丙基)碘化锌(II)的制备



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

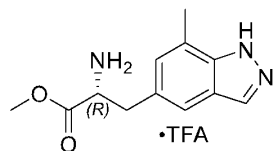
第二步：(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)丙酸甲酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 334.1.

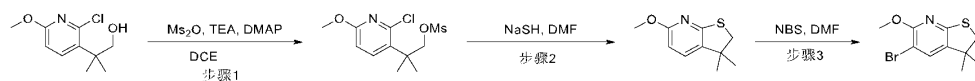
第三步：(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)丙酸甲酯三氟乙酸盐的制备



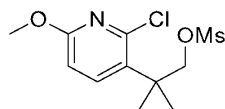
将(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)丙酸甲酯(1 g)溶于二氯甲烷(10 mL)和三氟乙酸(10 mL)，室温反应 1 小时。反应结束后，将反应体系浓缩得粗品，无需纯化即可直接用于下一步反应。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 234.1.

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



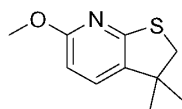
步骤 1: 2-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙基甲磺酸酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 294.0.

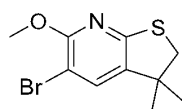
步骤 2: 6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 196.1.

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

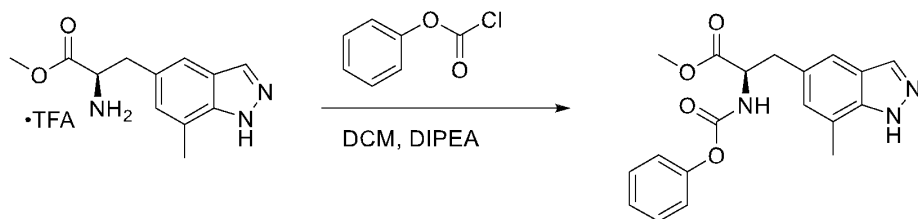


将 6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶(450.0 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL),加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(452.0 mg),室温反应 10 分钟。TLC 显示反应完全,向反应体系加入 30 mL 水,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,纯水反洗两次,饱和氯化钠溶液反洗一次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 300.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 274.0, 276.0.

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

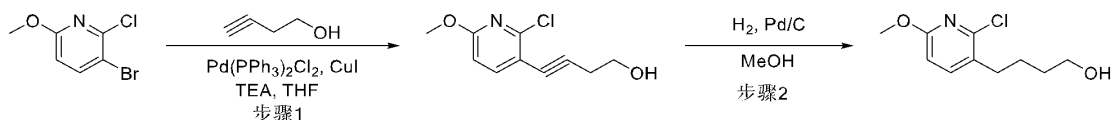
## 施例 2)



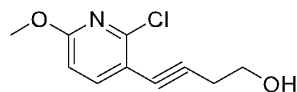
冰水浴中, 将(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸甲酯三氟乙酸盐(990 mg)溶于二氯甲烷(20 mL), 滴加 N,N-二异丙基乙胺(1.16 g)。再将氯甲酸苯酯(469.71 mg)溶于二氯甲烷(10 mL), 滴加入上述反应体系, 反应 1 小时。反应结束后, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化后得标题化合物 1 g。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 354.1.

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



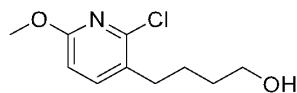
## 步骤 1: 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇的制备



将 3-溴-2-氯-6-甲氧基吡啶(3.0 g)溶于四氢呋喃(20 mL)和三乙胺(10 mL), 将 3-丁炔-1-醇(2.9 g)用四氢呋喃(5 mL)稀释后置于恒压滴液漏斗中, 体系置换氮气后加入双三苯基膦二氯化钯(476.0 mg)和碘化亚铜(64.0 mg), 体系再次置换氮气后, 升温至 50 °C, 并在此温度下缓慢滴加 3-丁炔-1-醇, 两小时内滴完, 在此温度下继续反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.8 g。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 212.0.

## 步骤 2: 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-1-醇的制备

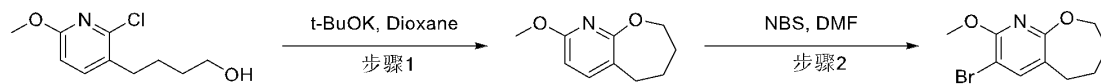


将 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇(1.8 g)溶于甲醇(100 mL), 加入钯炭(10%, 180.0 mg), 置换空气并持续通入氢气, 室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 过滤, 收集滤

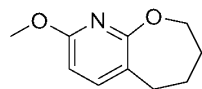
液，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.5 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 216.0.

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



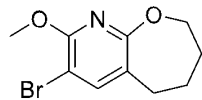
步骤 1: 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 180.1.

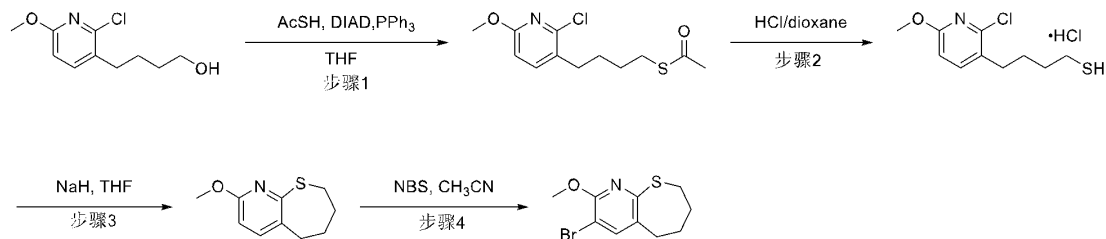
步骤 2: 7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备



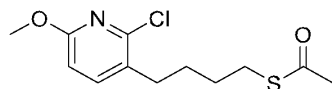
将 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶粗品(300.0 mg)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)，加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(298.0 mg)，室温反应 30 分钟。TLC 显示反应完全，向反应体系加入 30 mL 水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，纯水反洗两次，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 195.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 258.0, 260.0.

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



步骤 1: S-4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁基)硫代乙酯的制备

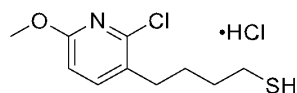


冰水浴中，将 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁-1-醇(1.4 g)和三苯基膦(2.6 g)溶于干燥四氢呋

喃(20 mL), 加入偶氮二甲酸二异丙酯(2.0 g), 移至室温反应 10 分钟。冰水浴中, 向体系加入硫代乙酸(741.7 mg), 移至室温反应 30 分钟。TLC 显示反应完全, 向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.0 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 274.1.

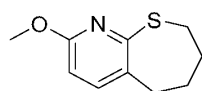
步骤 2: 4-(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)丁烷-1-硫醇盐酸盐的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 232.0.

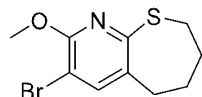
步骤 3: 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 196.1.

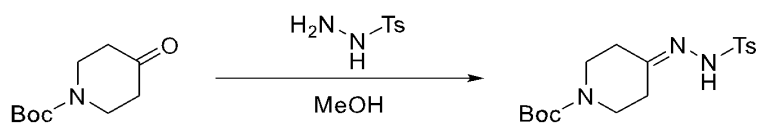
步骤 4: 7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 274.0, 276.0.

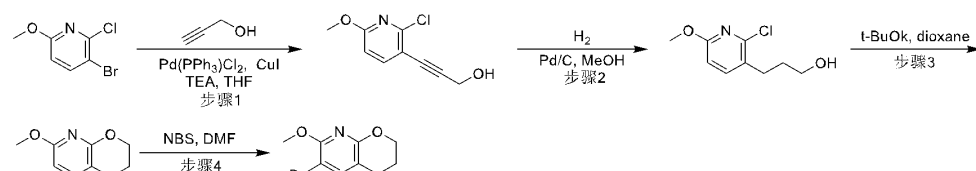
中间体制备例 9: 4-(2-甲苯磺酰肼)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备(可用于实施例 4)



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 368.1.

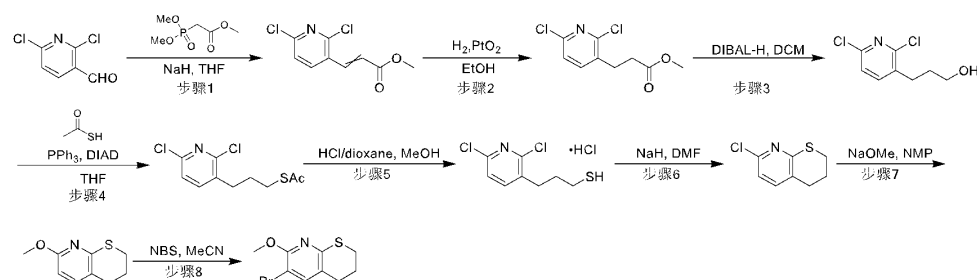
**中间体制备例 10: 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶的制备(可用于实施例 5)**



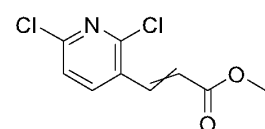
采用相应的普通市售商品化试剂, 使用上述中间体制备例 6 和中间体制备例 7 类似的制作方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 244.0, 246.0.

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



**步骤 1: 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙烯酸甲酯的制备**

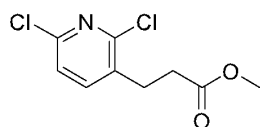


冰水浴中, 在氮气氛围下, 向含有氢化钠(1.02 g)的无水四氢呋喃(10 mL)中, 缓慢加入 2-(二甲氧基膦酰基)乙酸甲酯 (4.66 g), 反应半小时。缓慢滴加 2,6-二氯烟醛(3.00 g)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液至上述体系, 移至室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全, 体系加入适量水, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 3.7 g。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 231.9.

**步骤 2: 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙酸甲酯的制备**

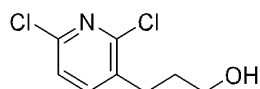




将 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙烯酸甲酯(3.7 g)溶于乙醇(40 mL),加入二氧化铂(400 mg),氢气置换 3 次,室温反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液过滤,收集滤液,浓缩得粗品 3.7 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 233.9.

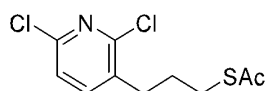
步骤 3: 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙-1-醇的制备



氮气氛围中, -20°C 条件下, 将 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙酸甲酯 (3.7 g)溶于二氯甲烷(20 mL), 缓慢加入二异丁基氢化铝(1.5 M, 21.09 mL), 移至室温反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液用饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.2 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 205.9.

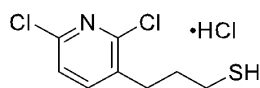
步骤 4: S-(3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙基)硫代乙酸酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 263.9.

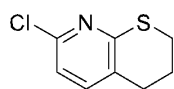
步骤 5: 3-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙烷-1-硫醇盐酸盐的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 221.9.

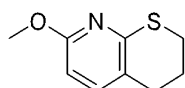
步骤 6: 7-氯-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 186.1.

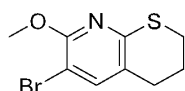
步骤 7: 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 181.9.

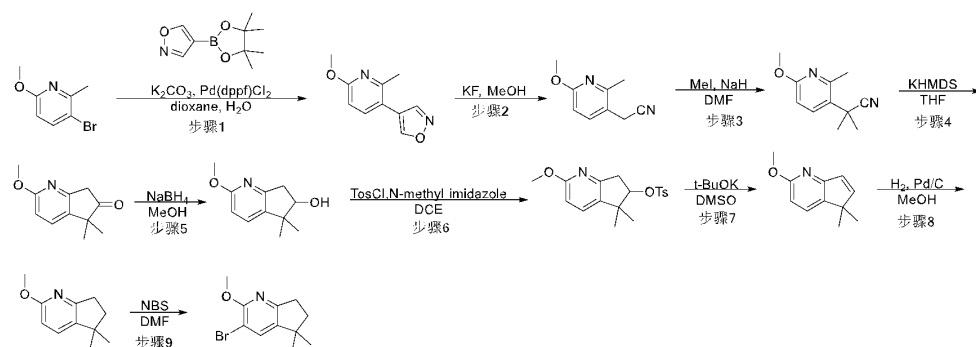
步骤 8: 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶的制备



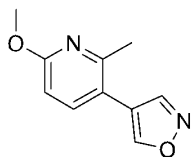
将 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶 (420 mg) 溶于乙腈 (4 mL), 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (412.4 mg), 室温反应 0.5 小时。LCMS 显示原料反应完全。向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 580 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 260.1, 262.1.

中间体制备例 12: 3-溴-2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶的制备(可用于实施例 7)



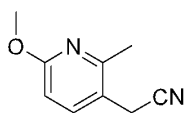
## 步骤 1: 4-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)异噁唑的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 191.1.

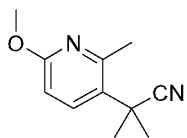
## 步骤 2: 2-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)乙腈的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 163.1.

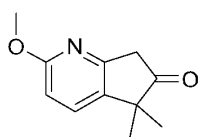
## 步骤 3: 2-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-甲基丙腈的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 191.1.

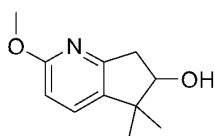
步骤 4: 2-甲氧基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6*H*-环戊二烯并[*b*]吡啶-6-酮的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 192.1.

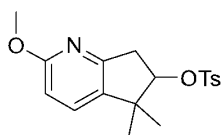
步骤 5: 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-醇的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 194.1.

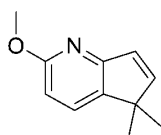
步骤 6: 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-基 4-甲基苯磺酸酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 348.1.

步骤 7: 2-甲氧基-5,5-二甲基-5H-环戊二烯并[b]吡啶的制备

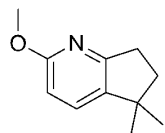


将 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-基 4-甲基苯磺酸酯（6.3 g）溶于二甲基亚砜（50 mL），加入叔丁醇钾（4.07 g），50 °C 加热反应 2 小时。反应结束后，浓

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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 176.1.

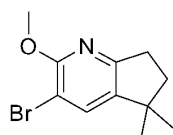
步骤 8: 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 178.1.

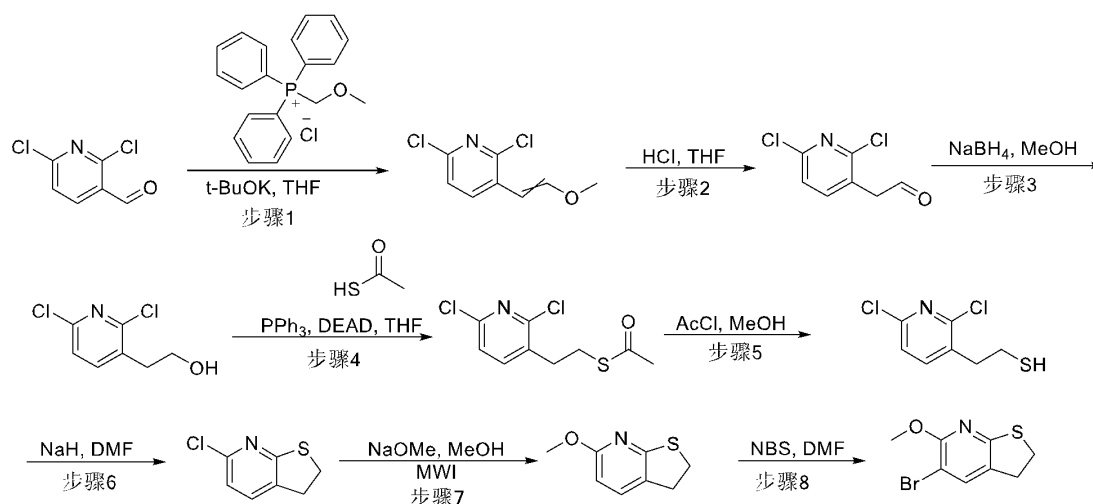
步骤 9: 3-溴-2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶的制备



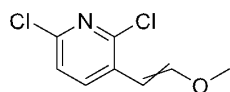
将 2-甲氧基-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(0.4 g)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(8 mL), 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(407 mg), 50 °C 加热反应 1 小时。反应结束后, 加入适量水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 水和饱和氯化钠溶液依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 520 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 256.1, 258.1.

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



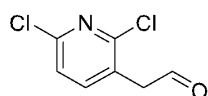
步骤 1: 2,6-二氯-3-(2-甲氧基乙烯基)吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 204.1.

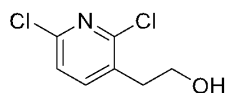
步骤 2: 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙醛的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 190.1.

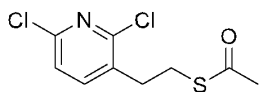
步骤 3: 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙醇的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 192.1.

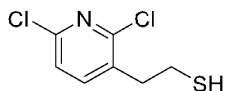
步骤 4: S-(2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙基)硫代乙酸酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 250.1.

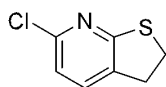
步骤 5: 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙烷-1-硫醇的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 208.1.

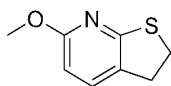
步骤 6: 6-氯-2,3-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 172.1.

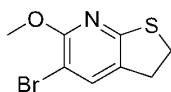
步骤 7: 6-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 168.1.

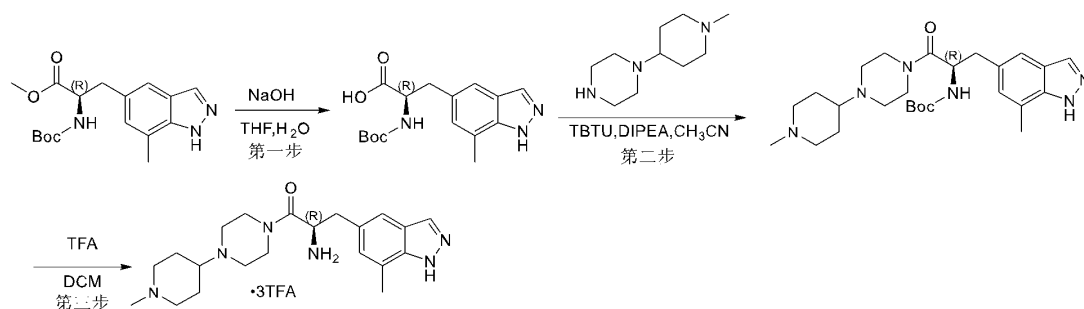
步骤 8: 5-溴-6-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶的制备



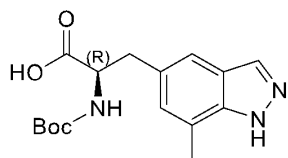
将 6-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶 (0.7 g) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (0.8 g), 反应 1 小时。反应结束后, 体系加入水中, 乙酸乙酯萃取三次, 水、饱和氯化钠溶液依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品经柱层析纯化得标题化合物 910 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 246.1, 248.1.

制备例 14: (R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮三三氟乙酸盐的制备(可用于实施例 10)



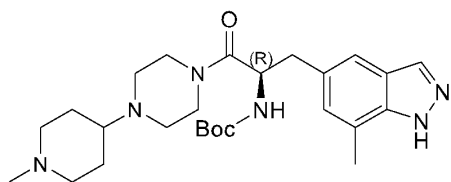
第一步: (R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 320.1.

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

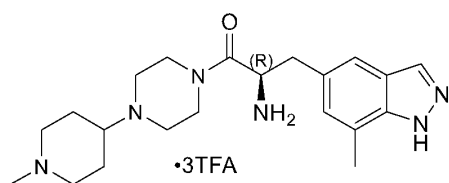


将(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸(50 mg), 1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(57.18 mg), 2-(1H-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(60.02 mg)和 *N,N*-二异丙基乙胺(40.32 mg)溶于乙腈(10 mL), 室温反应 4 h。反应结束后, 浓缩得粗品, 经柱层析纯化得标题化合物 30 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 485.2.

第三步: (R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮三三氟乙酸盐的制备

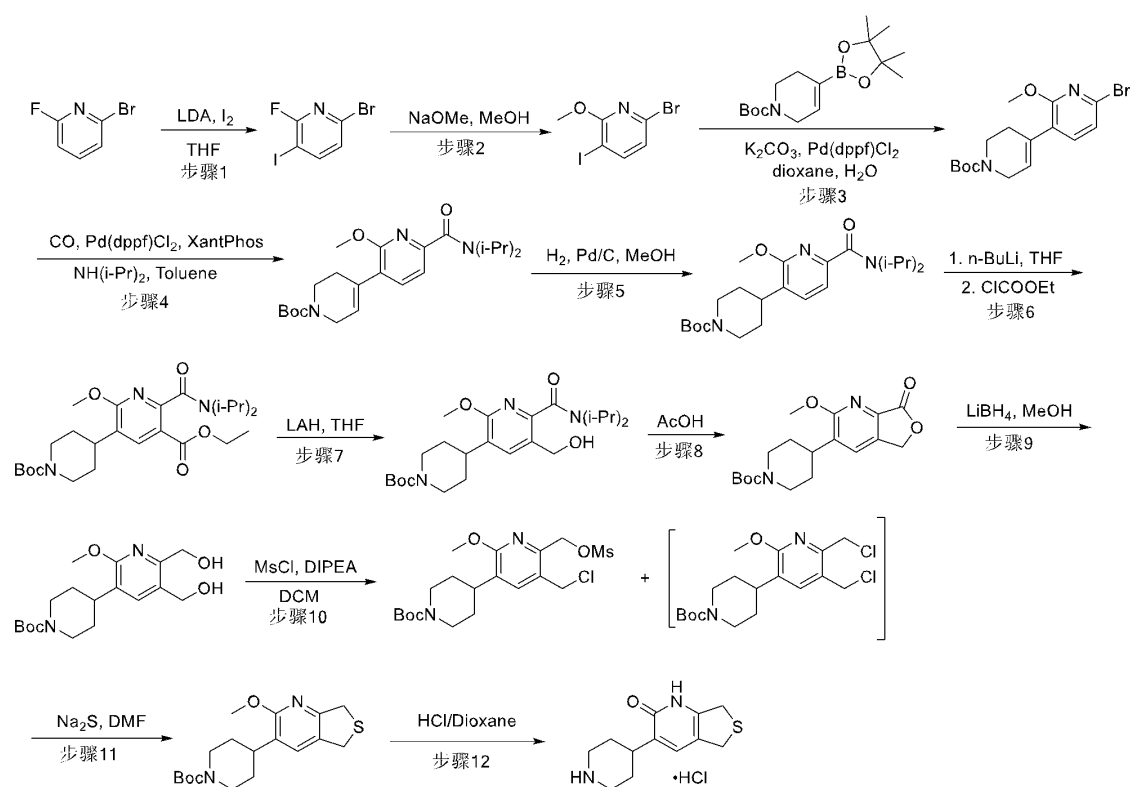




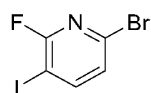
将叔丁基(R)-(3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯(30 mg)溶于二氯甲烷(1 mL)和三氟乙酸(0.5 mL)，室温反应 1 h。反应结束后，浓缩得粗品，无需纯化即可用于下一步反应。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 385.2.

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



**步骤 1: 6-溴-2-氟-3-碘吡啶的制备**

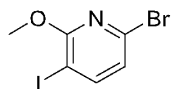


将 6-溴-2-氟吡啶(10.0 g)溶于四氢呋喃(70 mL)，置换氮气后降温至-78 °C，在此温度下滴加二异丙基氨基锂(34.3 mL, 68.6 mmol)，加完，-78 °C 反应 1 小时。向体系加入碘(14.5 g)的

四氢呋喃(50 mL)溶液, 加完,  $-78^{\circ}\text{C}$  反应 1.5 小时。在  $-60^{\circ}\text{C}$  条件下向体系加入 10 mL 水淬灭反应, 移至室温, 将体系加入到 100 mL 水中, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 8.2 g。

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

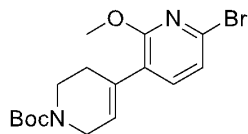
步骤 2: 6-溴-3-碘-2-甲氧基吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^{+}$  = 313.9.

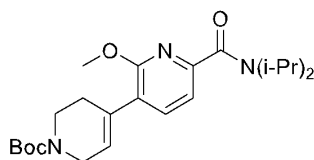
步骤 3: 6-溴-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^{+}$  = 369.1.

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

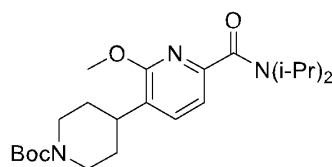


将 6-溴-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(1.45 g)置于 100 mL 高压反应釜中, 加入甲苯(15 mL)、二异丙胺(1.2 g)、三乙胺(2.0 g)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(445.0 mg)和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(322.0 mg), 加完将高压反应釜密闭, 置换氮

气后通入一氧化碳气体,保持压力在 13 个大气压,升温至 90 °C 反应 10 小时。TLC 显示反应完全,向反应体系加入 50 mL 水,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,饱和氯化钠溶液反洗一次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.5 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 418.3.

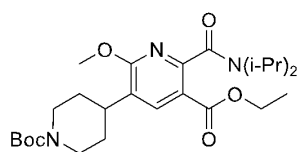
步骤 5: 4-(6-(二异丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 420.3.

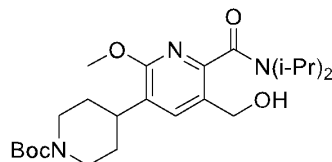
步骤 6: 5-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)-2-(二异丙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸乙酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 492.3.

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

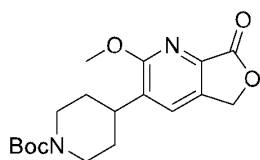


冰水浴中,将 5-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)-2-(二异丙基氨基甲酰基)-6-甲氧基烟酸乙酯(1.0 g)溶于无水四氢呋喃(5 mL),缓慢滴加至四氢铝锂(77 mg)的无水四氢呋喃(5 mL)悬浮液

中, 反应 20 分钟。TLC 显示反应完全, 在冰水浴条件下依次向体系加入 77  $\mu\text{L}$  水、77  $\mu\text{L}$  15% NaOH 水溶液和 231  $\mu\text{L}$  水, 移至室温搅拌 10 分钟, 加入适量无水硫酸钠, 室温搅拌 10 分钟。过滤, 浓缩得粗品 0.9 g。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 450.3.

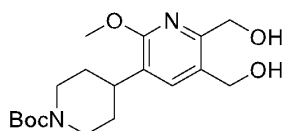
步骤 8: 4-(2-甲氧基-7-氧代-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 349.2.

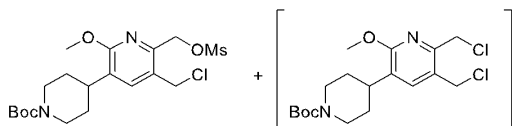
步骤 9: 4-(5,6-双(羟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 353.2.

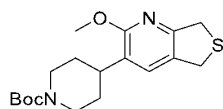
步骤 10: 4-(5-(氯甲基)-2-甲氧基-6-((甲基磺酰基)氧基甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯混合物的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 449.1 和 389.1.

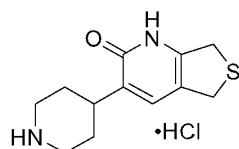
步骤 11: 4-(2-甲氧基-5,7-二氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 351.2.

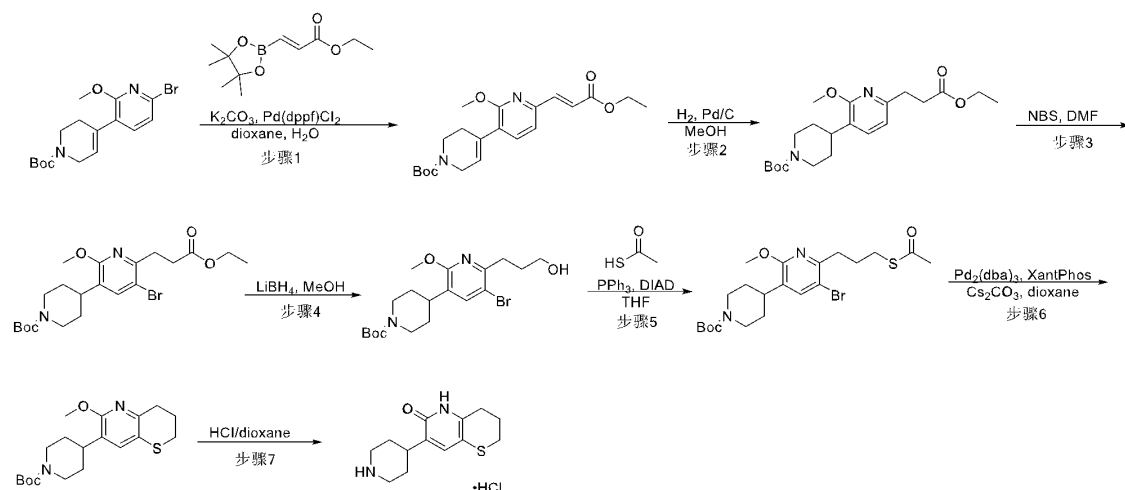
步骤 12: 3-(哌啶-4-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-2(1H)-酮盐酸盐的制备



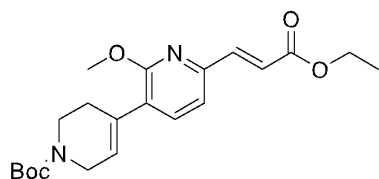
将 4-(2-甲氧基-5,7-二氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(67.0 mg)溶于盐酸的 1,4-二氧六环溶液(4 M, 5 mL), 升温至 90 °C 反应 3 小时。TLC 显示反应完全, 体系浓缩得粗品 51.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 237.1.

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



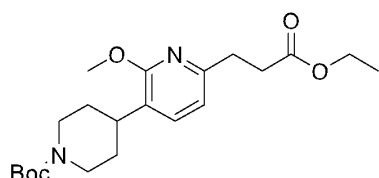
步骤 1: (E)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基-3', 6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 389.1.

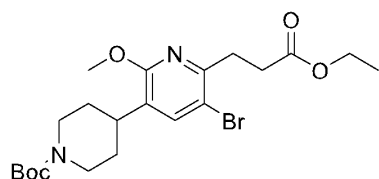
步骤 2: 4-(6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 393.1.

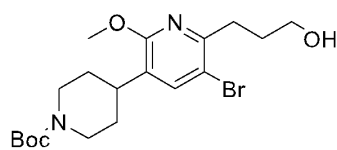
步骤 3: 4-(5-溴-6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 471.1.

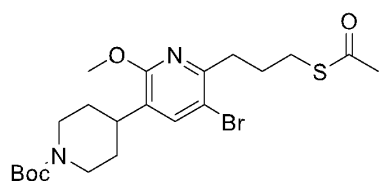
步骤 4: 4-(5-溴-6-(3-羟丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 429.1.

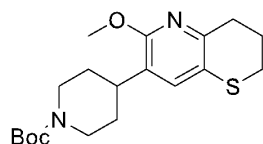
步骤 5: 4-(6-(3-(乙酰硫基)丙基)-5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 487.1.

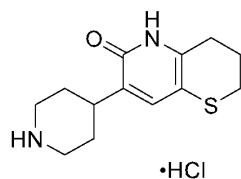
步骤 6: 4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[3,2-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中, 将 4-(6-(3-(乙酰硫基)丙基)-5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (330 mg)、碳酸铯 (443 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (23 mg) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (27 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL), 100 °C 加热 12 小时。反应结束后, 体系加入适量水中, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 合并有机相, 水和饱和氯化钠溶液反洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱色谱纯化得标题化合物 210 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 365.1.

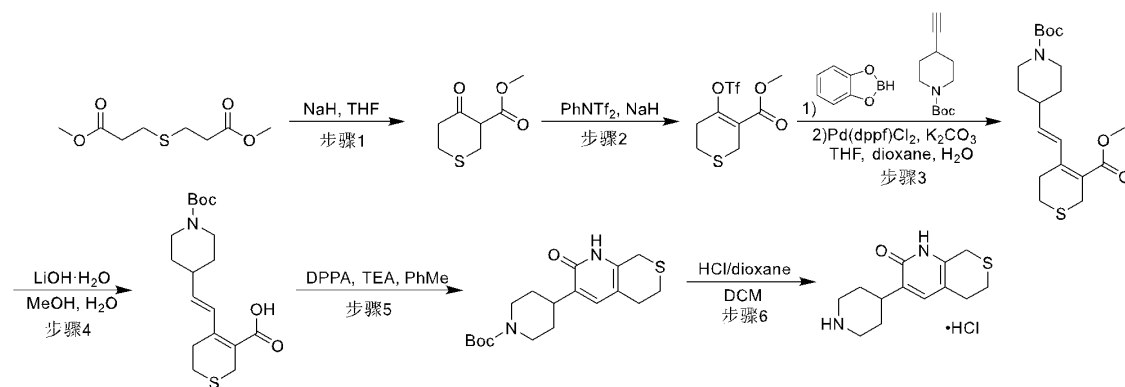
步骤 7: 7-(哌啶-4-基)-3,4-二氢-2H-噻喃并[3,2-b]吡啶-6(5H)-酮盐酸盐的制备



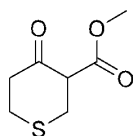
将 4-(6-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (210 mg) 溶于氯化氢/1,4-二氧六环溶液 (4.0 M, 5 mL), 90 °C 反应 5 小时。将反应冷却至室温, 真空除去溶剂, 得粗品 230 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 251.1.

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



步骤 1: 4-氧代四氢-2H-噻喃-3-甲酸甲酯的制备

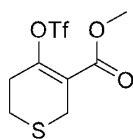


氮气氛中, 冰水浴条件下, 向氢化钠(1.45 g)的无水四氢呋喃(15 mL)悬浮液中, 缓慢滴加 3,3'-硫代二丙酸二甲酯(5.0 g)的无水四氢呋喃(30 mL)溶液, 移至室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完全, 加入适量饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 3.65 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 175.0.

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

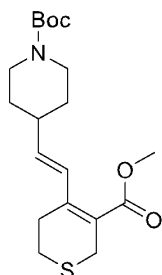




氮气氛围中，冰水浴条件下，向氢化钠(1.09 g)的无水四氢呋喃(10 mL) 悬浮液中，缓慢滴加 4-氧代四氢-2H-噻喃-3-甲酸甲酯(3.65 g)的无水四氢呋喃(30mL)溶液，移至室温反应 1 小时。加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(8.23 g)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液，室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完全，加入适量饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 5.2 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 306.9.

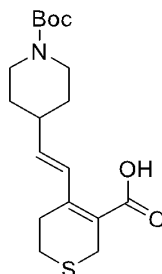
步骤 3: (E)-4-(2-(5-(甲氧基羰基)-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H-100)<sup>+</sup> = 267.9.

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

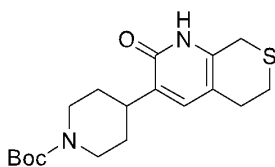


将(E)-4-(2-(5-(甲氧基羰基)-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230 mg)

溶于甲醇(2 mL)和水(0.5 mL), 加入一水合氢氧化锂(131.4 mg), 反应过夜。LCMS 显示反应完全。反应液用 2 M 的盐酸中和, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 200 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H-100$ )<sup>+</sup> = 253.9.

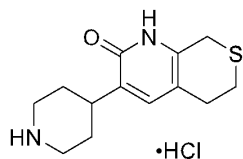
步骤 5: 4-(2-氧代-2,5,6,8-四氢-1H-噻喃并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H-100$ )<sup>+</sup> = 250.9.

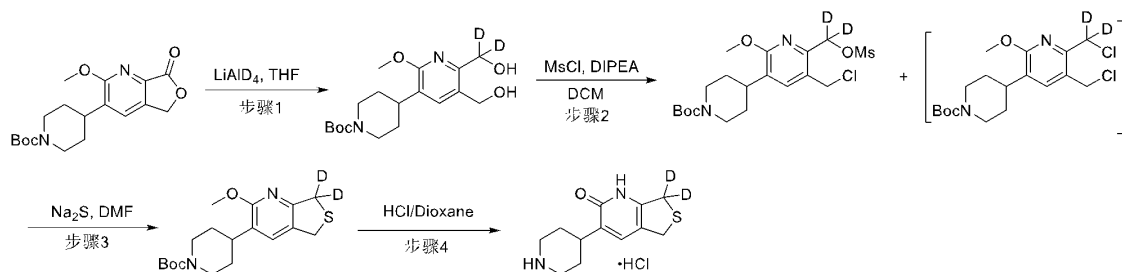
步骤 6: 3-(哌啶-4-基)-5,8-二氢-1H-噻喃并[3,4-b]吡啶-2(6H)-酮盐酸盐的制备



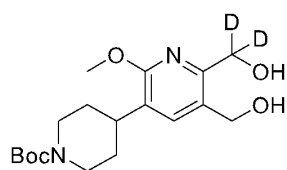
将 4-(2-氧代-2,5,6,8-四氢-1H-噻喃并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100 mg)溶于二甲氧甲烷(2 mL), 加入盐酸/1,4-二氧六环溶液(4 M, 1 mL), 室温反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩, 得粗品 80 mg, 直接用于下步反应。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 250.9.

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



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



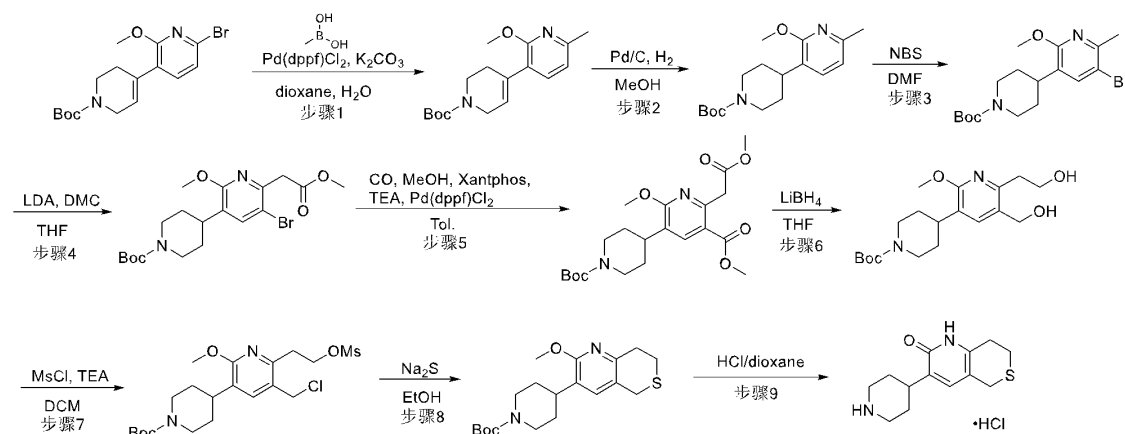
冰水浴条件下, 将 4-(2-甲氧基-7-氧代-5,7-二氢吡喃并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200.0 mg)溶于无水四氢呋喃(1 mL)中, 缓慢滴加至氘代四氢铝锂(24.0 mg)的无水四氢呋喃(1 mL)悬浮液中, 反应 20 分钟。TLC 显示反应完全, 依次向体系加入 24  $\mu$ L 水、24  $\mu$ L 15% NaOH 水溶液和 72  $\mu$ L 水, 移至室温搅拌 10 分钟, 加入适量无水硫酸钠, 室温搅拌 10 分钟。过滤, 收集滤液, 浓缩得粗品 166.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 355.2.

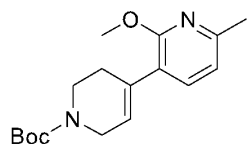
采用相应的普通市售商品化试剂, 后续使用上述中间体制备例 15 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 239.1.

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



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

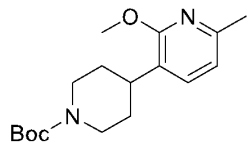


氮气氛围中, 将 6-溴-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(3 g)溶于 1,4-二氧六环(30 mL)和水(3 mL), 加入甲基硼酸(1.5 g)、碳酸钾(2.3 g)和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(0.53 g), 80 °C 反应 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应移至室温, 加入少量水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩,

所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 2.4 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 305.1.

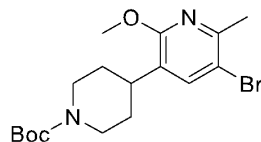
步骤 2: 4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 307.1.

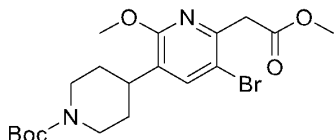
步骤 3: 4-(5-溴-2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 385.0.

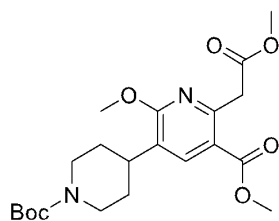
步骤 4: 4-(5-溴-2-甲氧基-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 443.1.

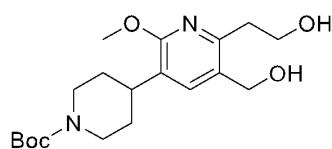
步骤 5: 5-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)烟酸甲酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 423.1.

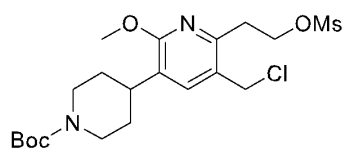
步骤 6: 4-(6-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 367.1.

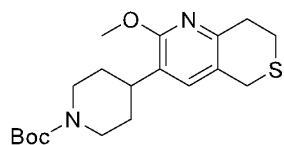
步骤 7: 4-(5-(氯甲基)-2-甲氧基-6-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 463.0.

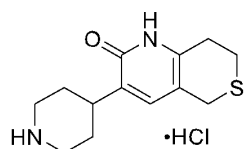
步骤 8: 4-(2-甲氧基-7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



室温下, 将 4-(5-(氯甲基)-2-甲氧基-6-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180 mg)溶于乙醇(20 mL), 加入硫化钠(70 mg), 80 °C 反应 0.5 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液旋转蒸发除去多余溶剂, 加入水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 110 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 365.1.

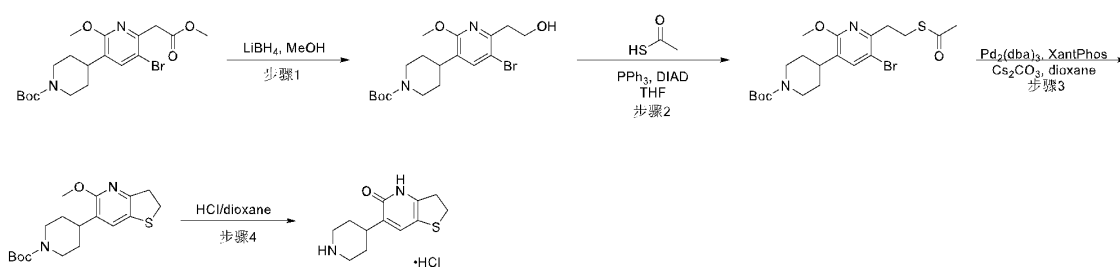
步骤 9: 3-(哌啶-4-基)-1,5,7,8-四氢-2H-噻喃并[4,3-b]吡啶-2-酮盐酸盐的制备



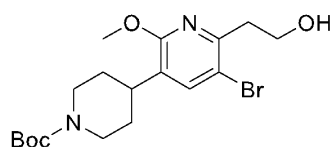
室温下, 将 4-(2-甲氧基-7,8-二氢-5H-噻喃并[4,3-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100.0 mg, 0.3 mmol)溶于 4N 的盐酸二氧六环溶液(1 ml)中, 将反应于 90 °C 下反应 1 小时, LCMS 检测显示完全反应。将反应液直接旋干, 得淡黄色固体(110 mg, crude)。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 251.0.

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



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

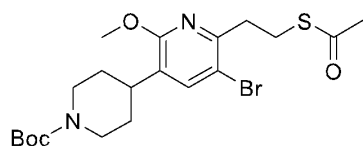


将 4-(5-溴-2-甲氧基-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (120 mg) 溶

于甲醇 (5 mL), 分批加入硼氢化锂 (36 mg), 室温反应 3 小时。LCMS 监测反应结束后, 真空除去溶剂, 加入适量饱和氯化铵溶液淬灭混合物, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 水和饱和氯化钠溶液反洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱色谱纯化得标题化合物 100 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 415.1.

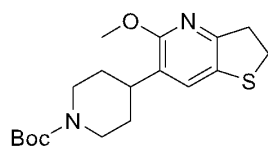
步骤 2: 4-(6-(2-(乙酰硫基)乙基)-5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 473.1.

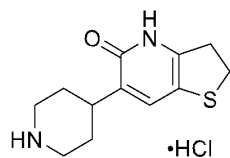
步骤 3: 4-(5-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[3,2-*b*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 351.1.

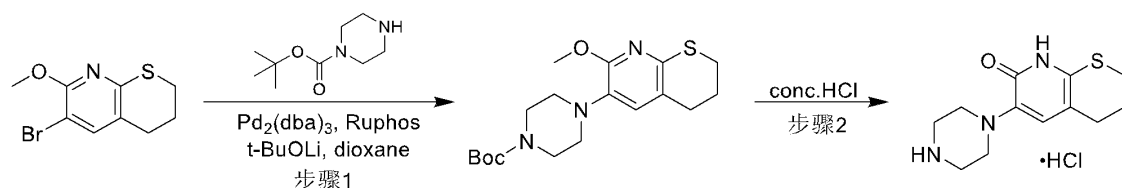
步骤 4: 6-(哌啶-4-基)-2,3-二氢噻吩并[3,2-*b*]吡啶-5(4H)-酮盐酸盐的制备



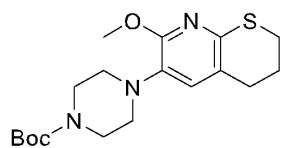
将 4-(5-甲氧基-2,3-二氢噻吩并[3,2-*b*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50 mg) 溶于氯化氢/1,4-二氧六环溶液 (4.0 M, 5 mL), 90 °C 反应 5 小时。将反应冷却至室温, 真空除去溶剂得粗品 55 mg, 直接用于下步反应。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 237.1.

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



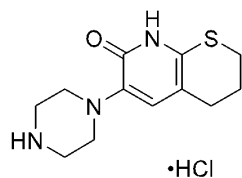
**步骤 1: 4-(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备**



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 365.9.

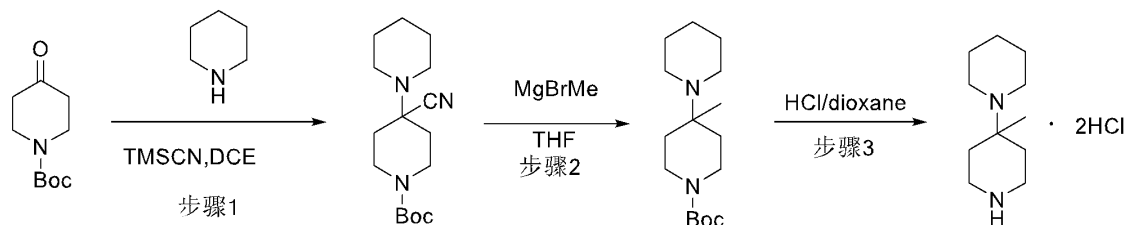
**步骤 2: 6-(哌嗪-1-基)-2,3,4,8-四氢-7H-噻喃并[2,3-b]吡啶-7-酮盐酸盐的制备**



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

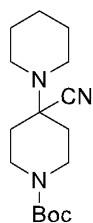
MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 251.9.

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



**步骤 1: 4'-氰基-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯的制备**

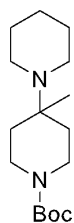




将 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(2 g)、哌啶(1.7 g)和 三甲基氰硅烷(1.29 g)溶于 1,2-二氯乙烷 (20 mL), 70 °C 反应过夜。反应结束后, 反应液加少量水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化得标题化合物 1.1 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 294.2。

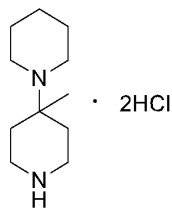
步骤 2: 4'-甲基-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 283.2。

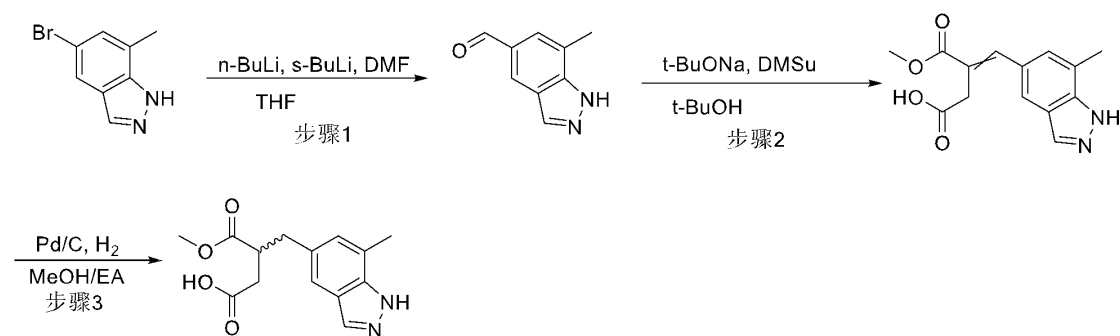
步骤 3: 4'-甲基-1,4'-联哌啶盐酸盐的制备



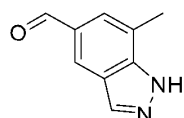
将 4'-甲基-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(100 mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环溶液(4 N, 4 mL), 室温反应 2 小时。反应结束后, 浓缩得粗品 70 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 183.2。

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



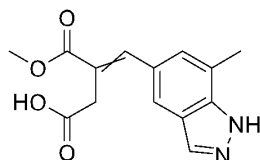
#### 步骤 1: 7-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛的制备



氮气氛围中，-78 °C 条件下，将 5-溴-7-甲基-1*H*-吡唑(500 mg)溶于四氢呋喃(5 mL)，加入正丁基锂(1.5 M, 2.4 mL)与仲丁基锂(1 M, 3.6 mL)，搅拌 1 个小时。滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺(533 mg)，继续反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液移至室温，加入适量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 350 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 161.1.

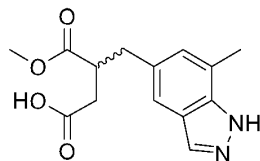
#### 步骤 2: 3-(甲氧羰基)-4-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丁-3-烯酸的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 275.1

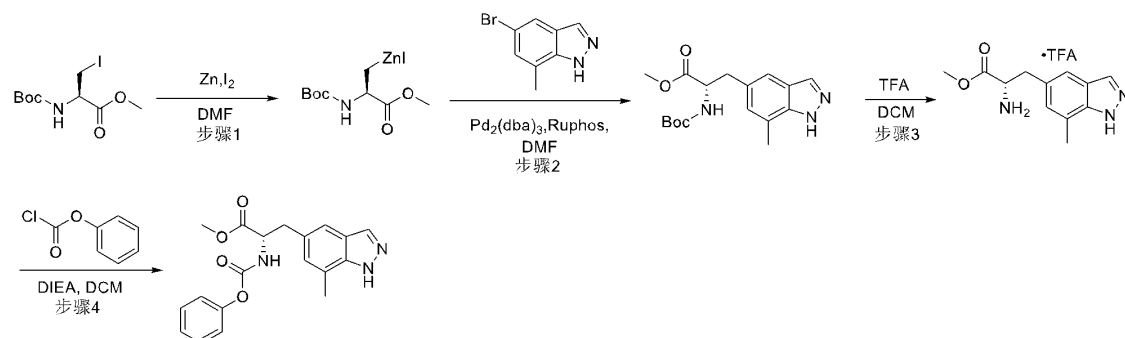
#### 步骤 3: 4-甲氧基-3-((7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基)-4-氧代丁酸的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 277.1.

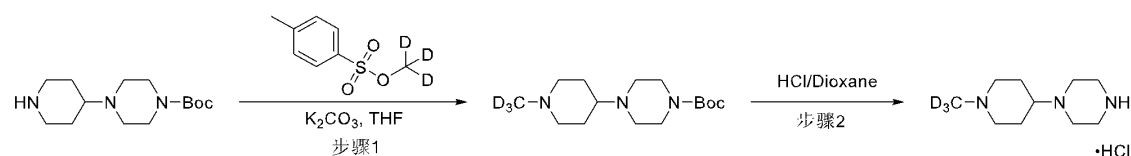
**制备例 24: (S)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-((苯氧羰基)氨基)丙酸甲酯的制备 (可用于实施例 28)**



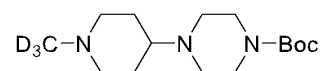
采用相应的普通市售商品化试剂, 后续使用上述中间体制备例 3 和 5 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 354.1.

**制备例 25: 1-(1-(甲基-*d*<sub>3</sub>)哌啶-4-基)哌嗪盐酸盐的制备 (可用于实施例 29)**



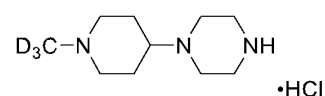
**步骤 1: 4-(1-(甲基-*d*<sub>3</sub>)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备**



将 1-Boc-4-(哌啶-4-基)哌嗪(355 mg)和碳酸钾(365.0 mg)溶于四氢呋喃(5 mL), 分批次缓慢滴加 *d*<sub>3</sub>-对甲苯磺酰甲酯(250.0 mg), 室温反应 10 小时。TLC 显示反应完全, 体系过滤, 母液浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 210.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 287.2.

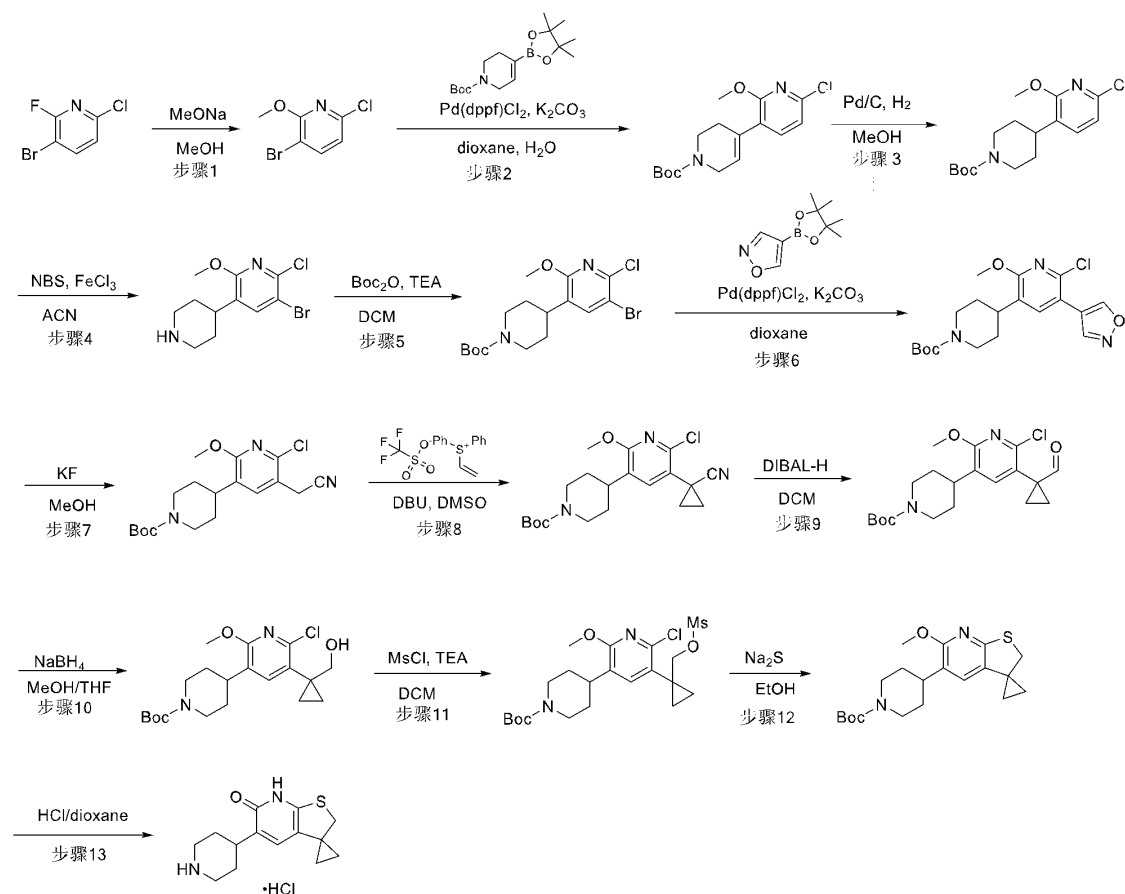
**步骤 2: 1-(1-(甲基-*d*<sub>3</sub>)哌啶-4-基)哌嗪盐酸盐的制备**



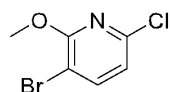
将 4-(1-(甲基-*d*<sub>3</sub>)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(210.0 mg)溶于盐酸的 1,4-二氧六环溶液(4 M, 5 mL)中, 室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 体系浓缩得粗品 180.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 187.2.

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

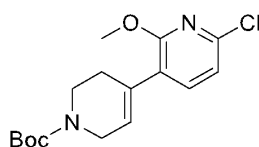


步骤 1: 3-溴-6-氯-2-甲氧基吡啶的制备



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

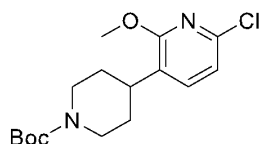
步骤 2: 6-氯-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，将 3-溴-6-氯-2-甲氧基吡啶(10.1 g)溶于 1,4-二氧六环 (100 mL)和水(10 mL)，加入碳酸钾(12.4 g)、[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(3 g)和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯(15.4 g)，80 °C 反应 3 小时。LCMS 显示反应完全。反应液移至室温，加入适量水，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液反洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 11.0 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 325.1。

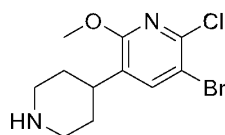
步骤 3：4-(6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 327.1。

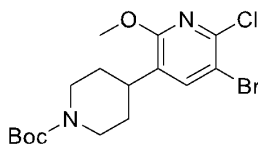
步骤 4：3-溴-2-氯-6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 305.0。

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

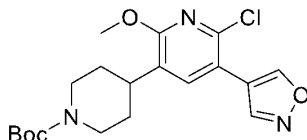


将 3-溴-2-氯-6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶(11 g)溶于二氯甲烷(200 mL)，加入三乙胺(9.1 g)和二碳酸二叔丁酯(15.7 g)，室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。旋转蒸发除去反应液中

的多余溶剂，过滤，乙酸乙酯多次洗涤固体残渣，收集滤液，饱和氯化钠溶液洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 4.8 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 405.0。

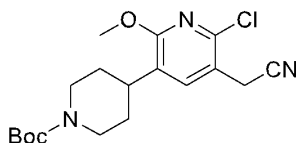
步骤 6: 4-(6-氯-5-(异噁唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 394.1.

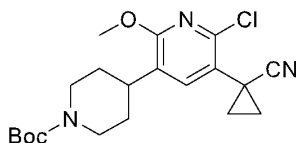
步骤 7: 4-(6-氯-5-(氰基甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 366.1.

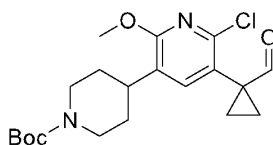
步骤 8: 4-(6-氯-5-(1-氰基环丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 392.2.

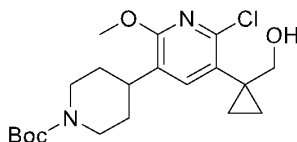
步骤 9: 4-(6-氯-5-(1-甲酰基环丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 395.2.

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



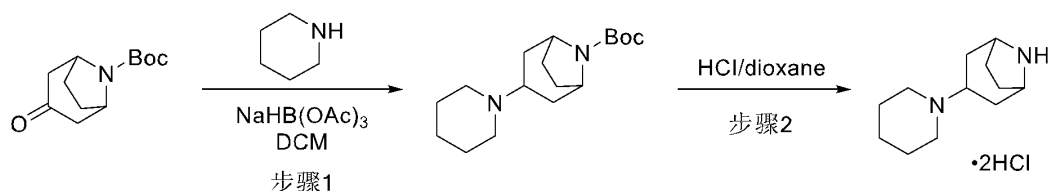
冰水浴条件下, 将 4-(6-氯-5-(1-甲酰基环丙基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4 g)溶于四氢呋喃(10 mL)和甲醇(10 mL), 加入硼氢化钠(356.4 mg), 室温反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液中加入少量水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 1.3 g。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 397.2.

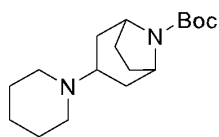
采用相应的普通市售商品化试剂, 使用上述中间体制备例 19 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 263.1.

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



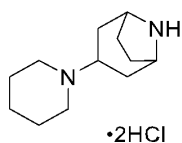
步骤 1: 3-(哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 295.1.

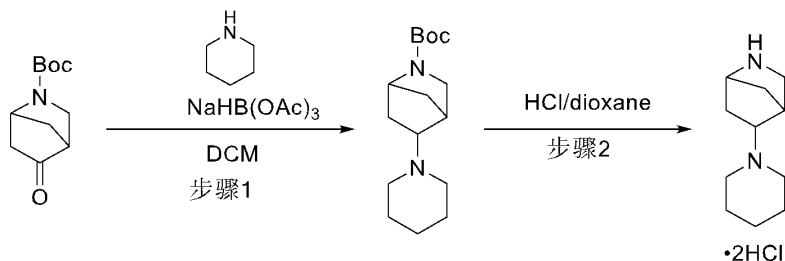
步骤 2: 3-(哌啶-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 195.1.

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

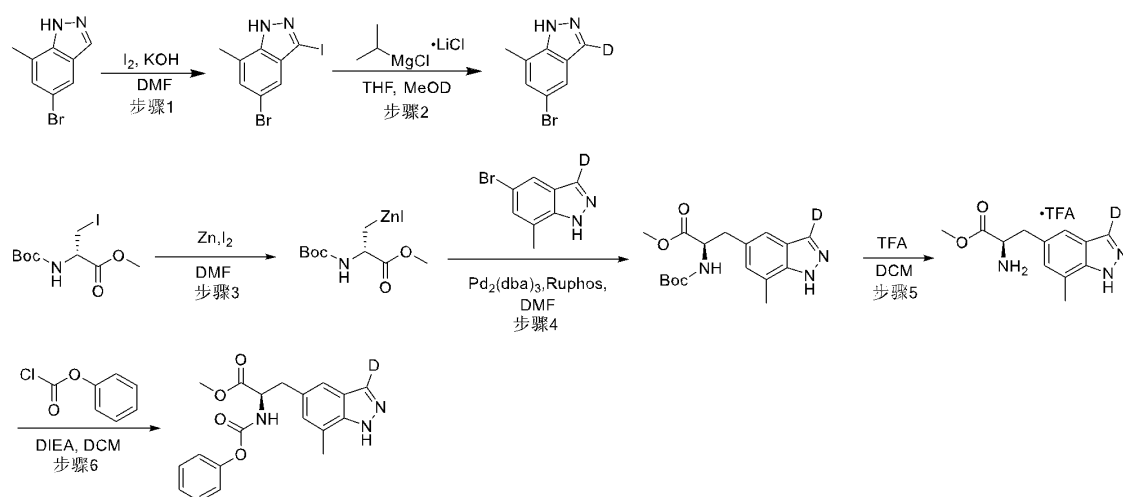


采用相应的普通市售商品化试剂, 使用上述中间体制备例 27 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

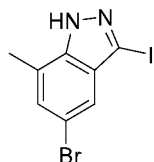
MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 181.1.

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





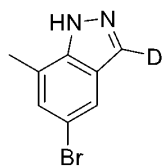
#### 步骤 1: 5-溴-3-碘-7-甲基-1*H*-吡唑的制备



冰水浴条件下, 将 5-溴-7-甲基-1*H*-吡唑(250 mg)和氢氧化钾(146.2 mg)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入单质碘(451 mg), 反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全, 反应液用适量饱和亚硫酸钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 390 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 336.9.

#### 步骤 2: 5-溴-3-碘-7-甲基-1*H*-吡唑-3*d* 的制备



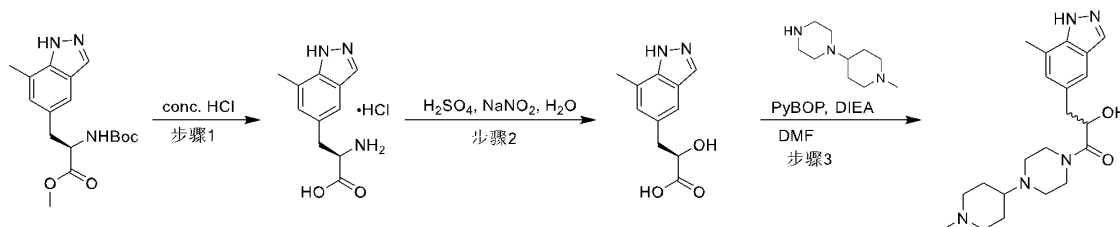
冰水浴条件下, 氮气氛中, 将 5-溴-3-碘-7-甲基-1*H*-吡唑(0.39 g)溶于无水四氢呋喃(4 mL), 缓慢滴加异丙基氯化镁氯化锂络合物溶液(1.96 mL, 1.3 M in THF), 反应 0.5 小时。加入氘代甲醇(1 mL), 移至室温继续反应 0.5 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 0.2 g。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 211.9.

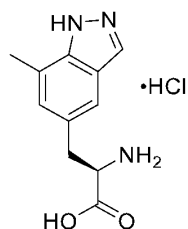
采用相应的普通市售商品化试剂, 后续使用上述中间体制备例 3 和 5 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 354.9.

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



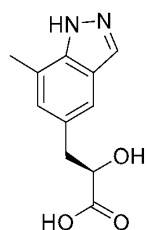
**步骤 1：(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸盐盐酸盐的制备**



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 220.1.

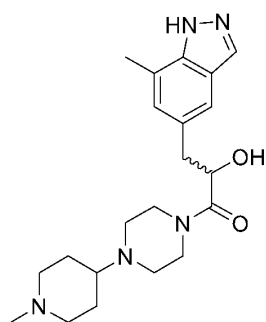
**步骤 2：(R)-2-羟基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丙酸的制备**



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 220.9.

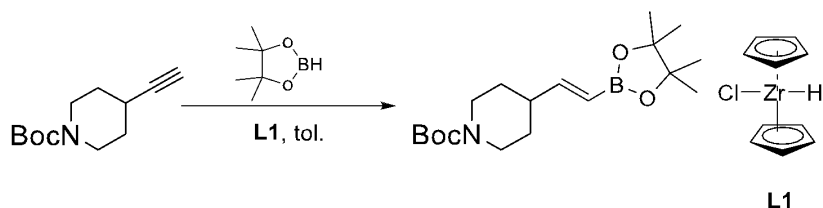
**步骤 3：2-羟基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮的制备**



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

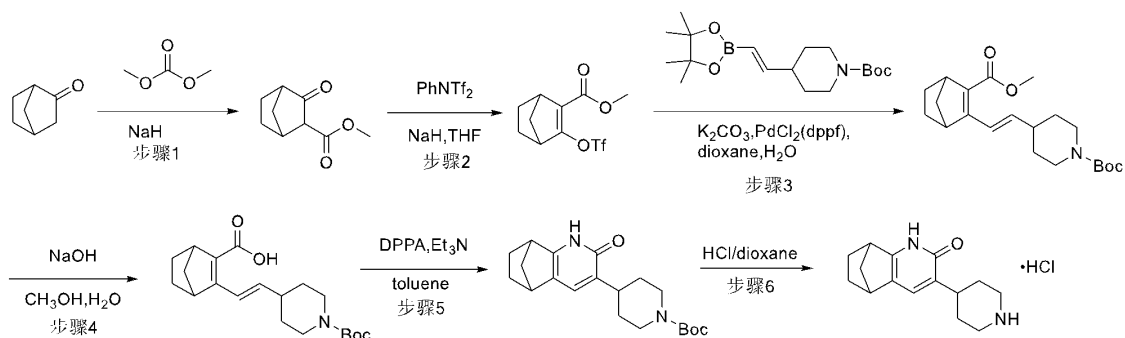
MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 385.9.

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

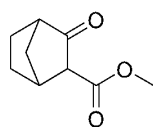


将 1-Boc-4-乙炔基哌啶(5.0 g)和双(环戊二烯基)氯化锆氢化物(307.32 mg)溶于甲苯(50 mL), 滴加 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(3.67 g), 60 °C 加热反应过夜。反应结束后, 将反应液浓缩, 粗品经柱层析纯化, 除去另一种构型, 得标题化合物 5.3 g。

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



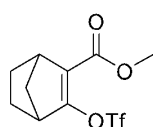
步骤 1: 3-氧代双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸甲酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 169.1 .

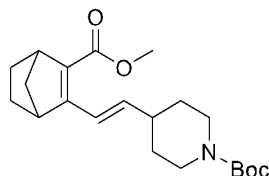
步骤 2: 3-((三氟甲基)磺酰基)氧基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸甲酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 301.1 .

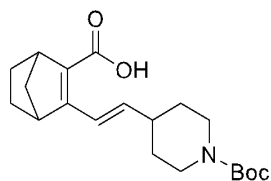
步骤 3: (E)-4-(2-(3-(甲氧羰基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 362.2 .

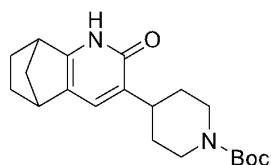
步骤 4: (E)-3-(2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙烯基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 348.2 .

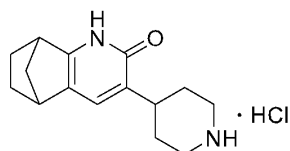
步骤 5: 4-(2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢-5,8-甲桥喹啉-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 345.2 .

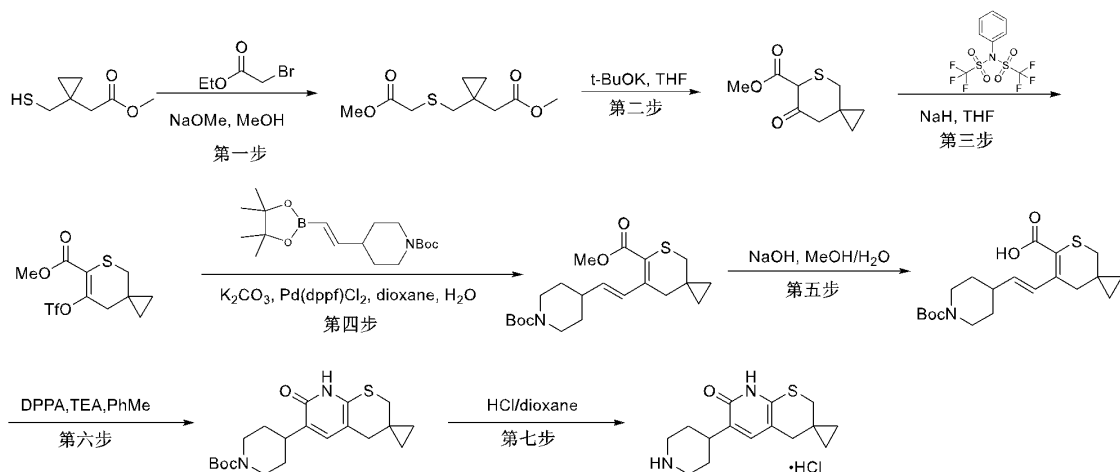
步骤 6: 3-(哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-5,8-甲桥喹啉-2(1H)-酮盐酸盐的制备



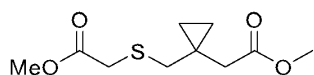
将 4-(2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢-5,8-甲桥喹啉-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80 mg)溶于氯化氢/1,4-二氧六环溶液(4 M, 1 mL),室温反应 1 小时。反应结束后,浓缩得粗品 78 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 245.1

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



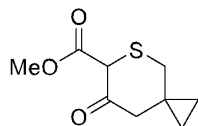
第一步：2-(((1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)环丙基)甲基)硫基)乙酸甲酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 233.1.

第二步：7-氧代-5-硫杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸甲酯的制备



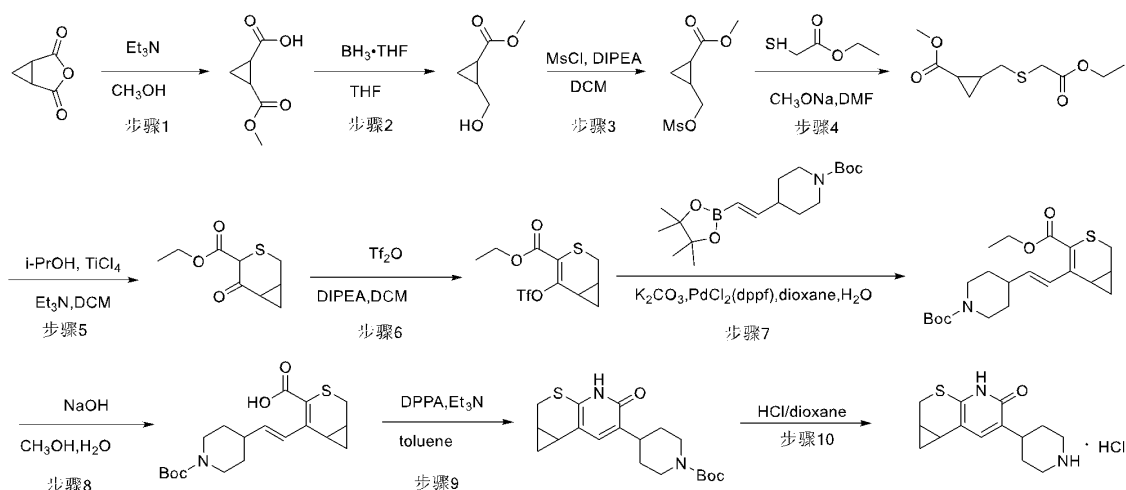
冰水浴条件下，将 2-(((1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)环丙基)甲基)硫基)乙酸甲酯（630 mg）溶于四氢呋喃（10 mL），分批加入叔丁醇钾（608 mg），反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。加入盐酸溶液（2N）调节 pH 到 5~6，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，粗品经柱层析纯化得目标化合物 380 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 201.1.

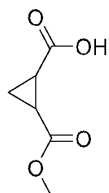
采用相应的普通市售商品化试剂，后续使用上述中间体制备例 32 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 277.1.

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

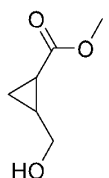


#### 步骤 1: 2-(甲氧羰基)环丙烷-1-甲酸的制备



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

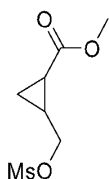
#### 步骤 2: 2-(羟甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯的制备。



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 131.1 .

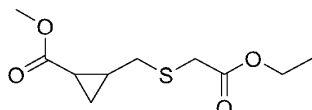
#### 步骤 3: 2-(((甲磺酰基)氧基)甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 209.0 .

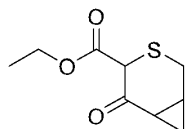
步骤 4: 2-(((2-乙氧基-2-氧代乙基)硫基)甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 233.0 .

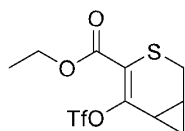
步骤 5: 5-氧代-3-硫杂二环[4.1.0]庚烷-4-甲酸乙酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 201.0 .

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



-78 °C 条件下, 将 5-氧代-3-硫杂二环[4.1.0]庚烷-4-甲酸乙酯(570 mg)溶于干燥的二氯甲烷(15 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(1.1 g)。将三氟甲磺酸酐(1.36 g)用干燥的二氯甲烷稀释(5



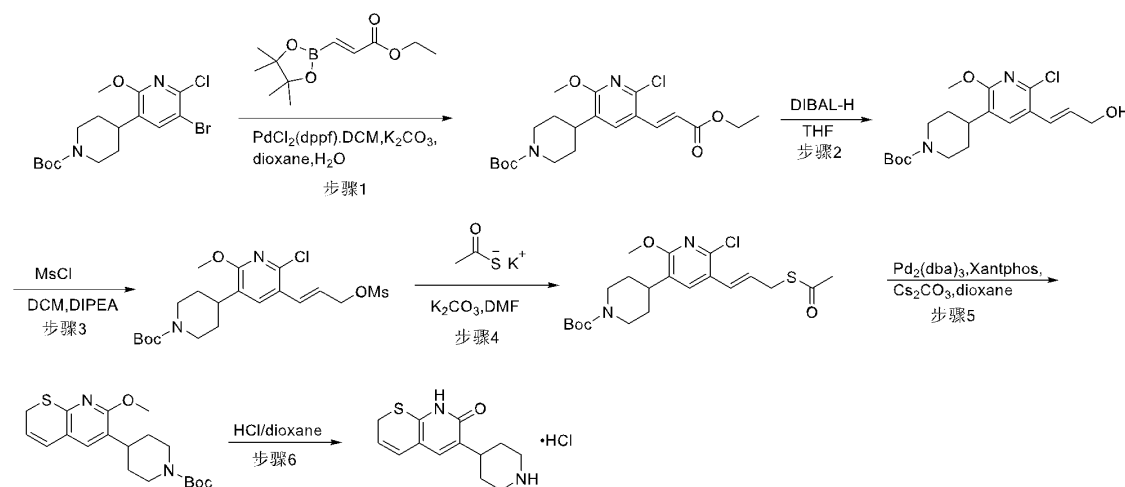
mL), 滴加至上述体系, 继续反应 30 分钟。反应结束后, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离纯化得标题化合物 700 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 333.0 .

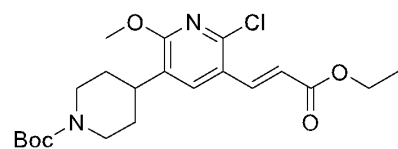
采用相应的普通市售商品化试剂, 后续使用上述中间体制备例 32 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 263.1.

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



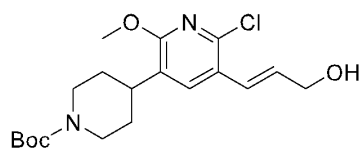
步骤 1: (E)-4-(6-氯-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 425.1。

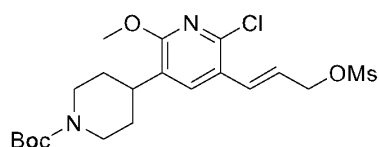
步骤 2: (E)-4-(6-氯-5-(3-羟基丙-1-烯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 383.1。

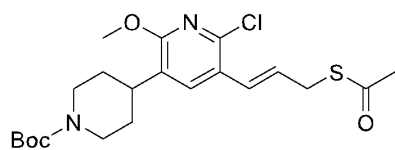
步骤 3: (E)-4-(6-氯-2-甲氧基-5-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙-1-烯-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 461.1。

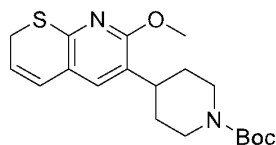
步骤 4: (E)-4-(5-(3-(乙酰硫基)丙-1-烯-1-基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

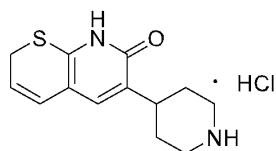
MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 441.1。

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



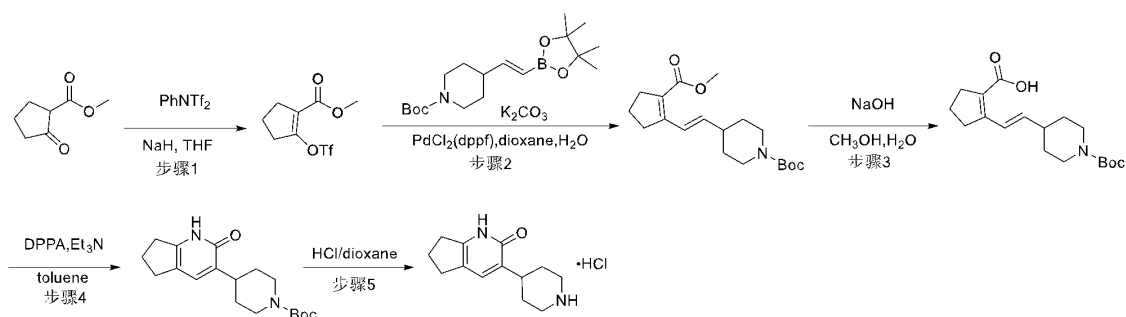
氮气氛中, 将(E)-4-(5-(3-(乙酰硫基)丙-1-烯-1-基)-6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(155 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(196 mg)和碳酸钾(276 mg)溶于1,4-二氧六环(10 mL), 115 °C由微波引发反应5小时。反应结束后, 反应液经硅藻土抽滤, 收集滤液, 浓缩, 粗品经制备高效液相分离纯化得标题化合物11 mg。  
MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 363.1。

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



将4-(7-甲氧基-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11 mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环溶液(4 N, 3 mL), 90 °C反应4小时。反应结束后, 将反应液浓缩得粗品9 mg。  
MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 249.1。

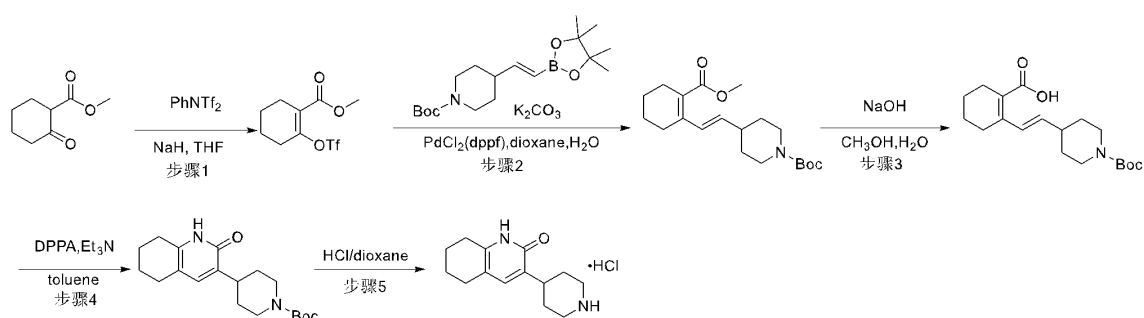
制备例 36: 3-(哌啶-4-基)-1,5,6,7-四氢-2H-环戊二烯并[b]吡啶-2-酮盐酸盐的制备 (可用于实施例 51)



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 219.1。

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

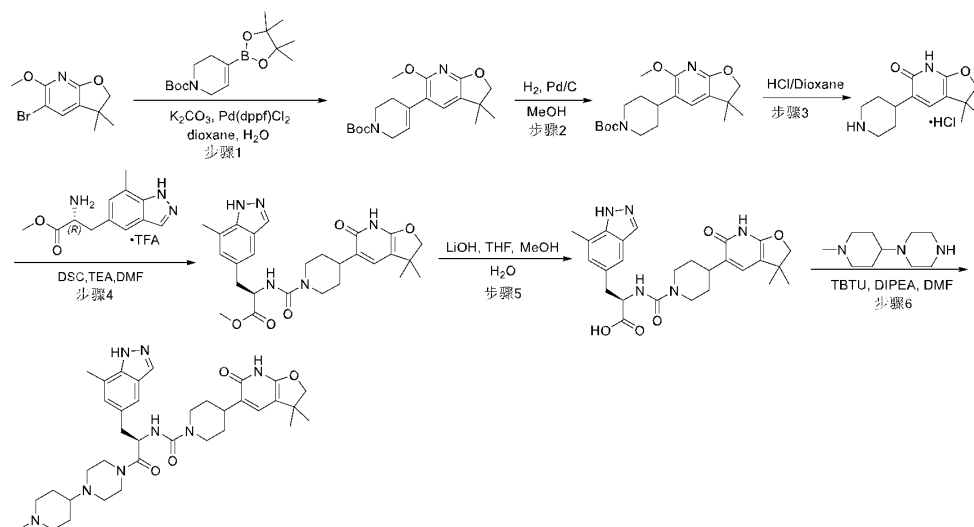


采用相应的普通市售商品化试剂，后续使用上述中间体制备例 32 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

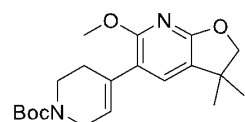
MS (ESI)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 233.2.

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

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



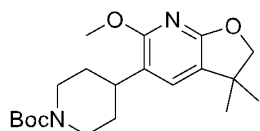
步骤 1: 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸叔丁酯的制备



氮气氛围中，将 5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-*b*]吡啶(610.0 mg)，*N*-叔丁氧

羰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(880.0 mg)和碳酸钾(981.0 mg)溶于 1,4-二氧六环(7 mL)和水(0.7 mL), 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(173.0 mg), 90 °C 反应 2 小时。TLC 显示反应完全, 向反应体系加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液反洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经柱层析纯化得标题化合物 620.0 mg。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 361.2.

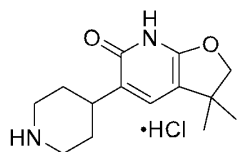
步骤 2: 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 363.2.

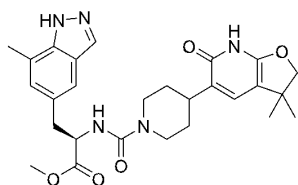
步骤 3: 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6(2*H*)-酮盐酸盐的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 249.2.

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

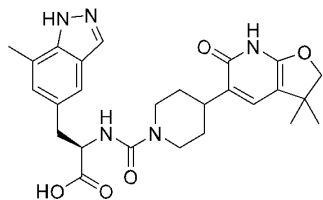


将(*R*)-2-氨基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸甲酯三氟乙酸盐(187.9 mg)和 *N,N'*-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(206.4 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入三乙胺(244.3 mg), 室温反应 30

分钟。向上述体系加入 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6(2H)-酮盐酸盐 (200.0 mg)，室温反应 1 小时。TLC 显示反应完全，体系过滤，收集滤液，经反相制备得标题化合物 90.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 508.2.

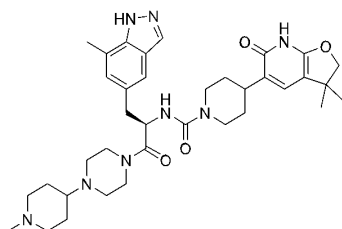
步骤 5: (*R*)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰氨基)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 494.2.

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



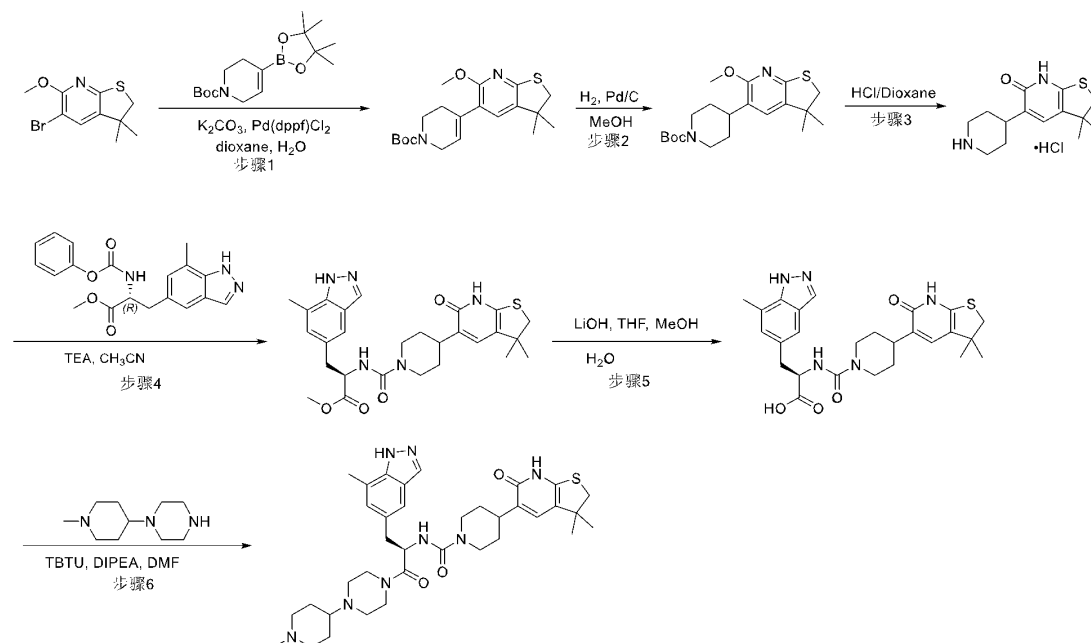
将(*R*)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰氨基)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸(100.0 mg)和 2-(1*H*-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(78 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)，加入 *N,N*-二异丙基乙胺(77.4 mg)，室温反应 10 分钟。向上述体系加入 1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(43.9 mg)，室温反应 20 分钟。TLC 显示反应完全，体系过滤，滤液经反相制备，冷冻干燥得标题化合物 36.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 659.4.

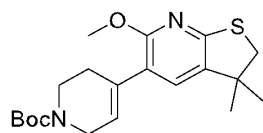
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.02 (s, 1H), 10.62 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.22 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.12–3.06 (m, 1H), 3.00–2.86 (m, 2H),

2.80–2.63 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98–1.85 (m, 2H), 1.75–1.62 (m, 4H), 1.50 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 1.43–1.34 (m, 4H), 1.25 (d,  $J = 2.2$  Hz, 6H), 1.21–1.09 (m, 2H).

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



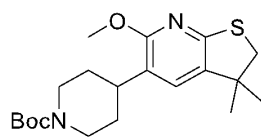
**步骤 1: 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸叔丁酯的制备**



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 377.2.

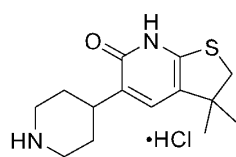
**步骤 2: 4-(6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备**



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 379.2.

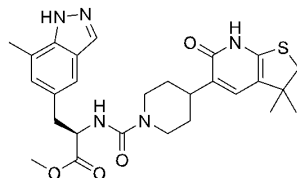
步骤 3: 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-6(2*H*)-酮盐酸盐的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 265.1.

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

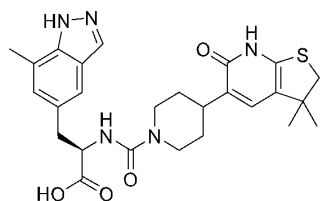


将 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-6(2*H*)-酮盐酸盐(62.9 mg)和 (*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-((苯氧羰基)氨基)丙酸甲酯(67.2 mg)溶于乙腈(4 mL), 加入三乙胺(121.2 mg), 升温至 60 °C 反应 7 小时。TLC 显示反应完全, 体系浓缩。所得粗品用柱层析纯化得标题化合物 90.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 524.2.

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

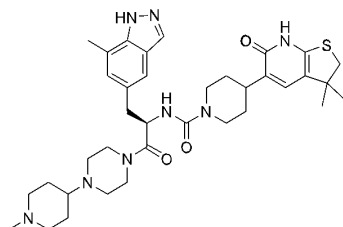




将(R)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吲唑-5-基)丙酸甲酯(90.0 mg)溶于四氢呋喃(3 mL)和甲醇(0.6 mL),加入氢氧化锂(22.0 mg)水溶液(0.6 mL),室温反应1小时。TLC显示反应完全,体系用1 M稀盐酸调节pH约至7,浓缩得粗品110.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 510.2.

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

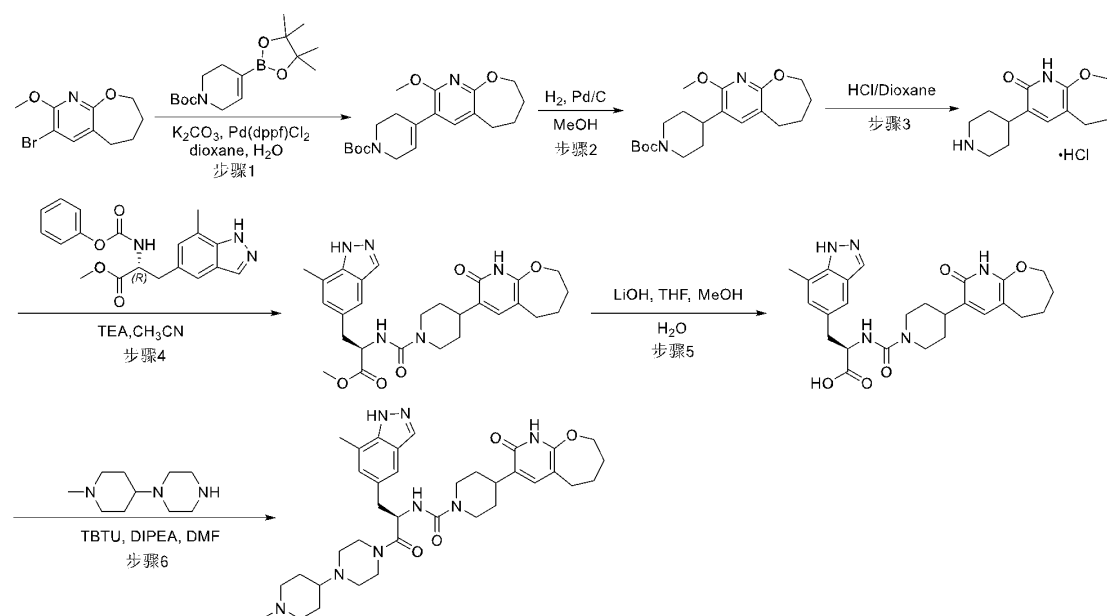


将(R)-2-(4-(3,3-二甲基-6-氧代-2,3,6,7-四氢噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酰胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吲唑-5-基)丙酸(80.0 mg)和2-(1*H*-苯并三偶氮-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(61 mg)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL),加入*N,N*-二异丙基乙胺(60.8 mg),室温反应10分钟。向上述体系加入1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(34.5 mg),室温反应20分钟。TLC显示反应完全,体系过滤,滤液经反相制备,冷冻干燥得标题化合物20.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 675.4.

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

实施例 3: (R)-*N*-(3-(7-甲基-1*H*-吲唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基)-4-(8-氧代-2,3,4,5,8,9-六氢噁庚因并[2,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酰胺的制备

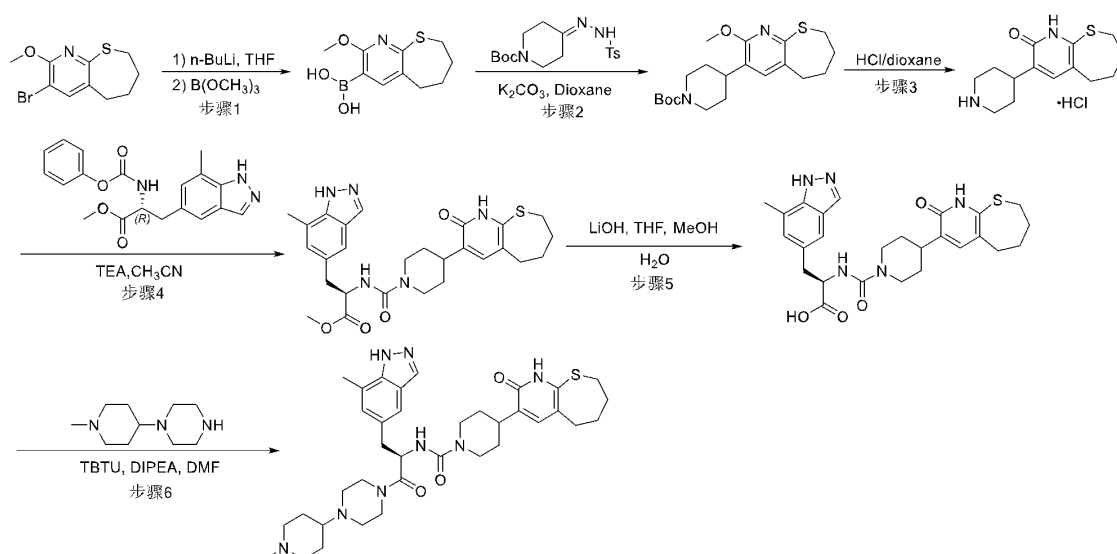


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例2中产物为原料，使用上述实施例2类似的制备方法，制备得到标题化合物。

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

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

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



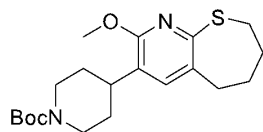
步骤 1: (8-甲氧基-2,3,4,5-四氢噻庚因并[2,3-*b*]吡啶-7-基)硼酸的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 240.1.

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



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

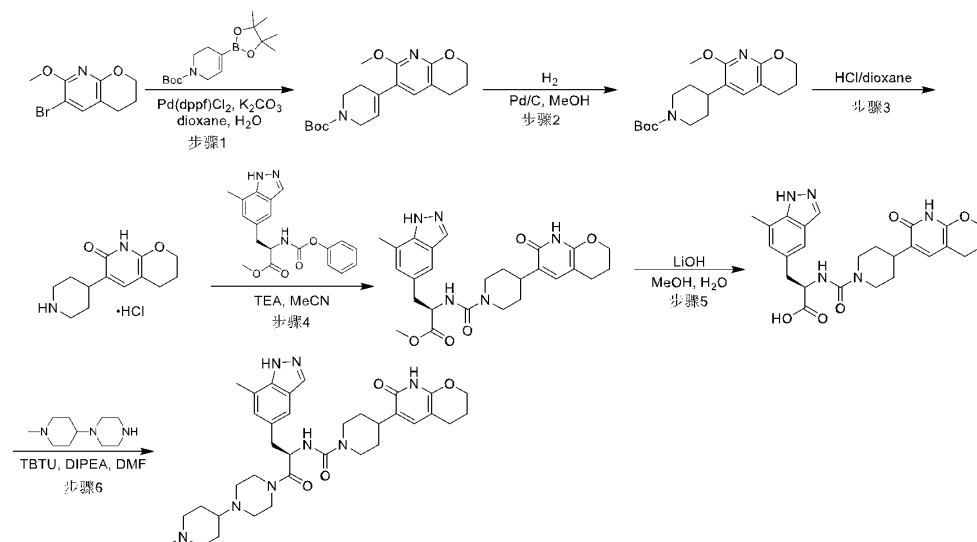
MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 379.2.

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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 675.4.

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

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

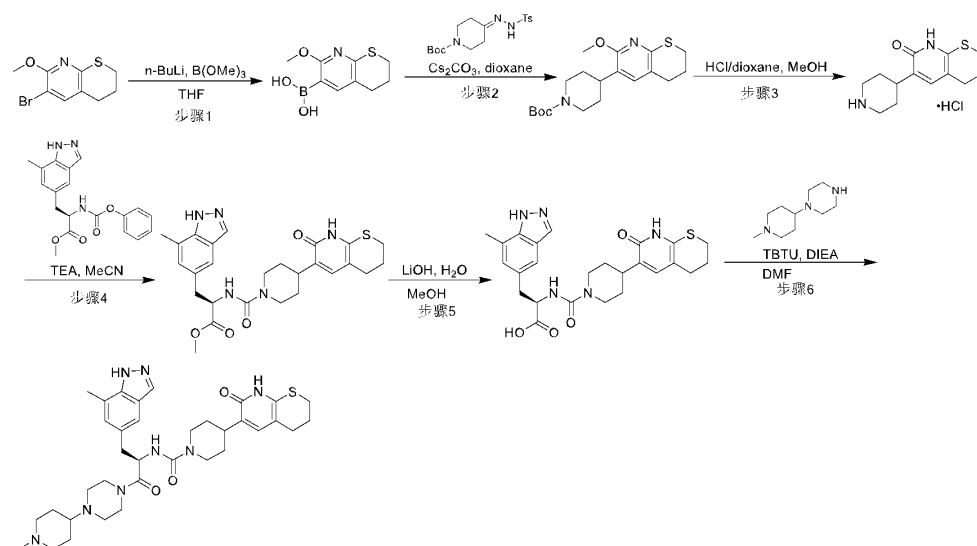


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例2中产物为原料，使用上述实施例2类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 645.4.

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

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

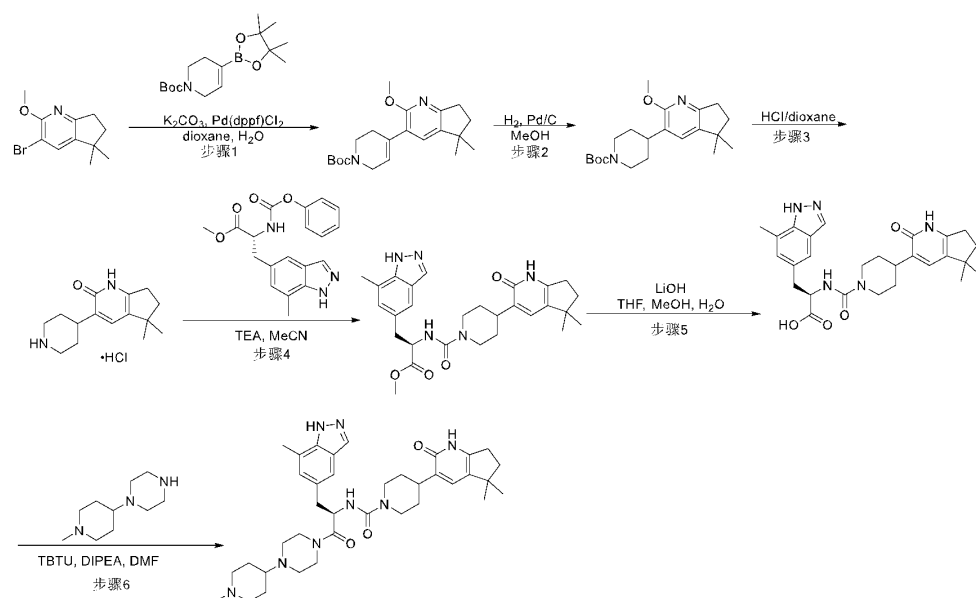


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例4中产物为原料，使用上述实施例4类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 660.8.

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

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

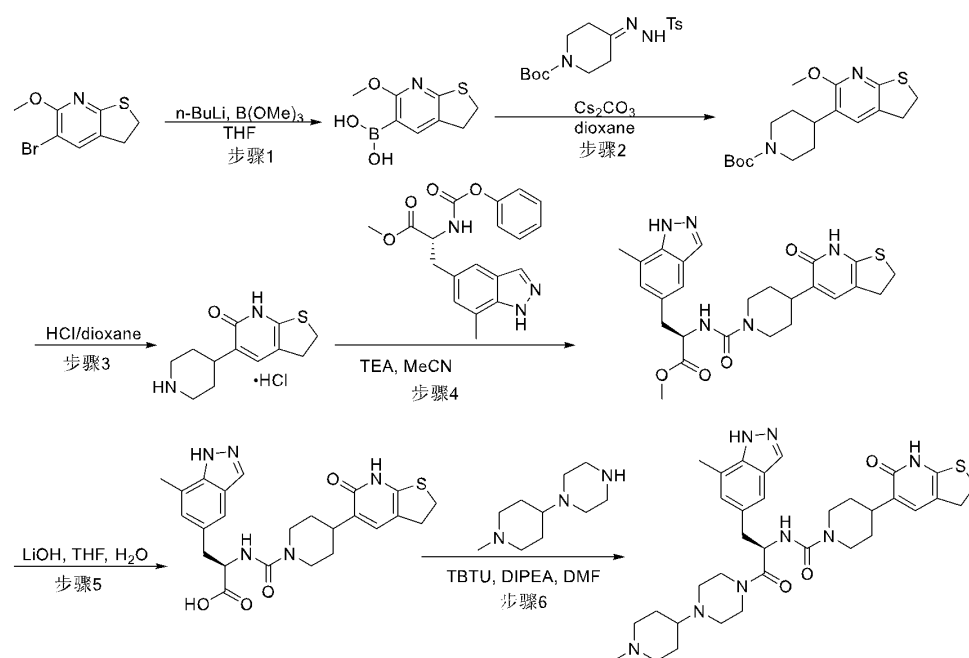


采用相应的普通商品化试剂及前述中间体制备例与实施例中产物为原料，使用上述实施例 2 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 657.1.

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

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

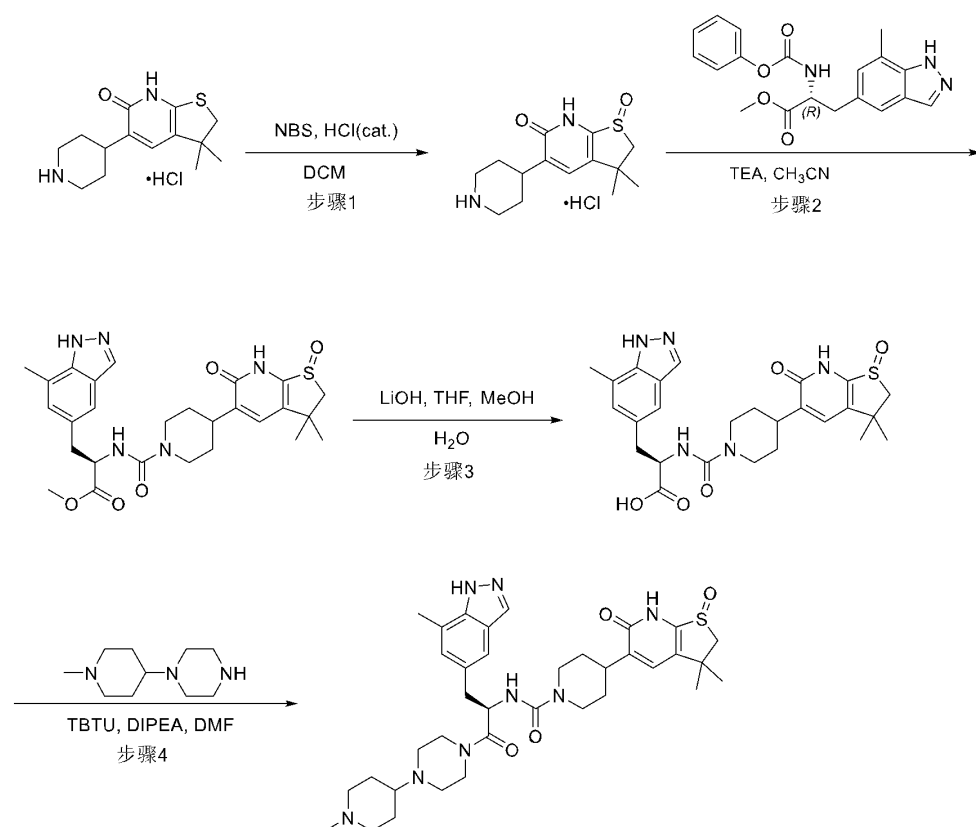


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例4中产物为原料，使用上述实施例4类似的制备方法，制备得到标题化合物。

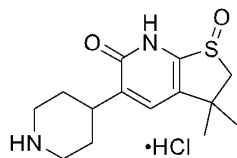
MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 647.1.

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

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



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



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 281.1.

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

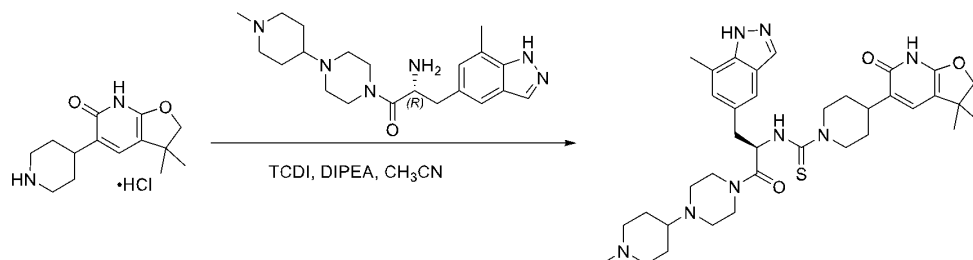
MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 691.4.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 2H), 3.54 – 3.51 (m, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 3H), 3.01 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 2.82 – 2.80 (m, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88 – 1.78 (m,



2H), 1.69–1.61 (m, 4H), 1.42–1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.16–1.06 (m, 2H).

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

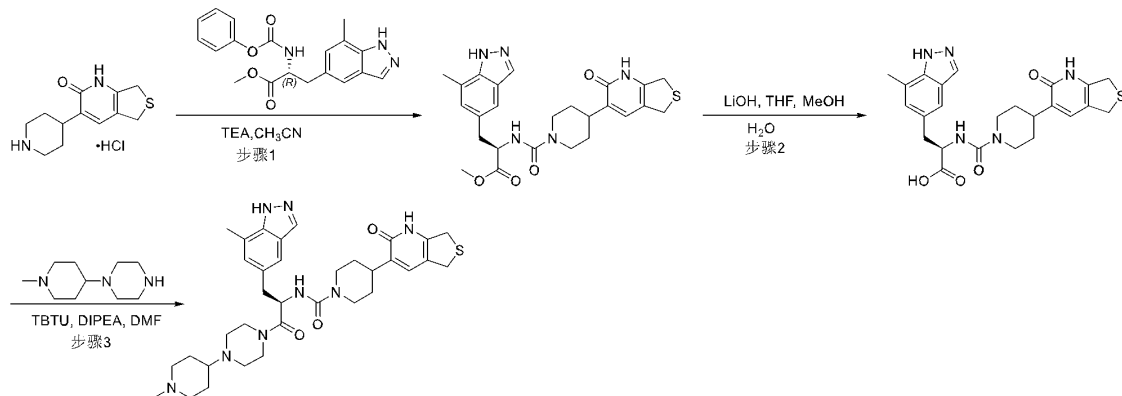


将(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(23.0 mg)溶于乙腈(1 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(54.0 mg)和 *N,N*-硫羰基二咪唑(11.0 mg), 室温反应1小时。加入 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-3,7-二氢呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6(2*H*)-酮盐酸盐(15.0 mg), 升温至 40 °C 反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 过滤, 收集滤液, 经反相制备纯化, 冷冻干燥得标题化合物 2.0 mg。

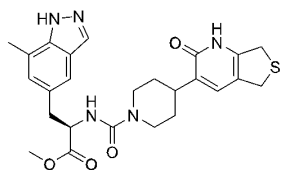
MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 675.4.

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

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



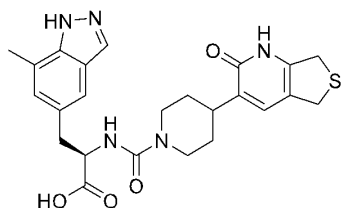
步骤 1: (R)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酸甲酯的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 496.2.

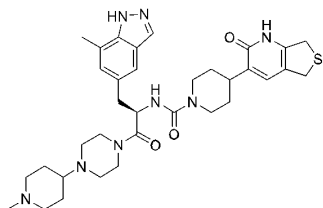
步骤 2: (R)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酸的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 482.2.

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



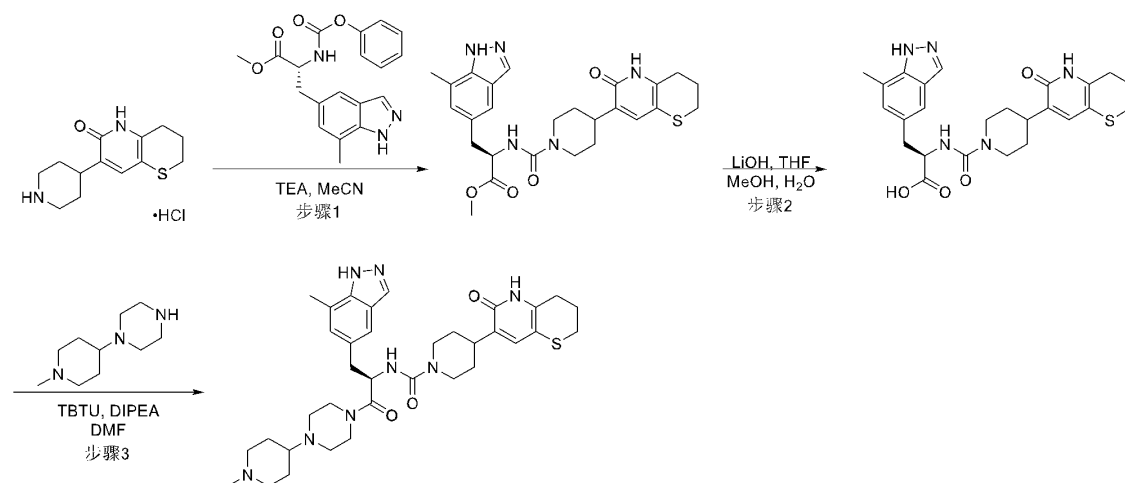
将(R)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(4-(2-氧代-1,2,5,7-四氢噻吩并[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酸(30.0 mg)和 2-(1*H*-苯并三偶氮 *L*-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(22.0 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(24.0 mg), 室温反应 10 分钟。继续

加入 1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(17.0 mg)，室温反应 20 分钟。TLC 显示反应完全，体系过滤，母液经反相制备纯化后，冷冻干燥得标题化合物 11.3 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 647.3.

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

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

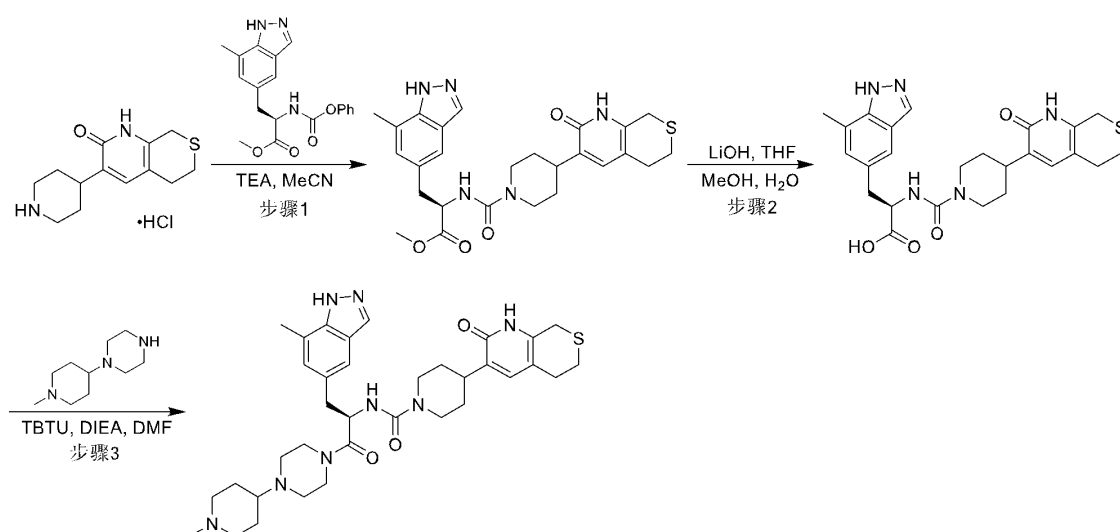


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 661.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.94 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (q,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.49 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 1H), 3.15 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 3.03 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 4H), 2.69 – 2.55 (m, 5H), 2.48 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 – 1.80 (m, 4H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.42 (s, 1H), 1.30 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 5H).

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

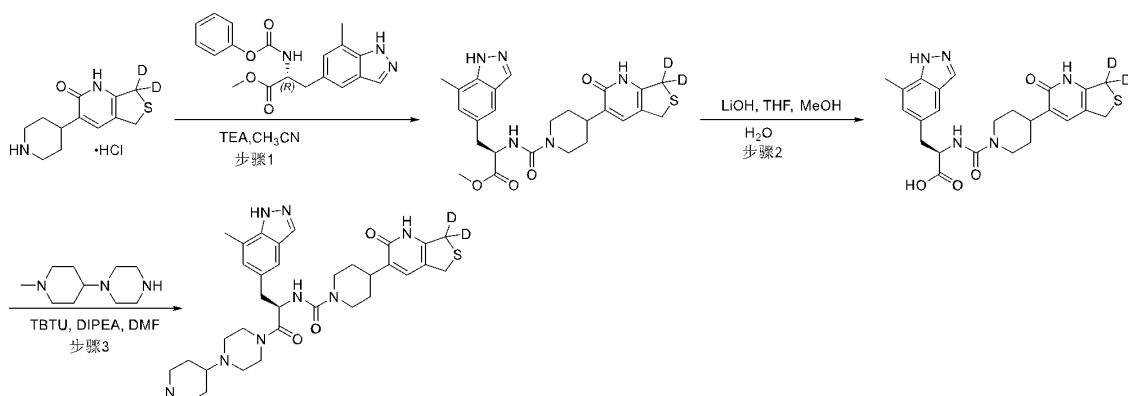


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 660.8.

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

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



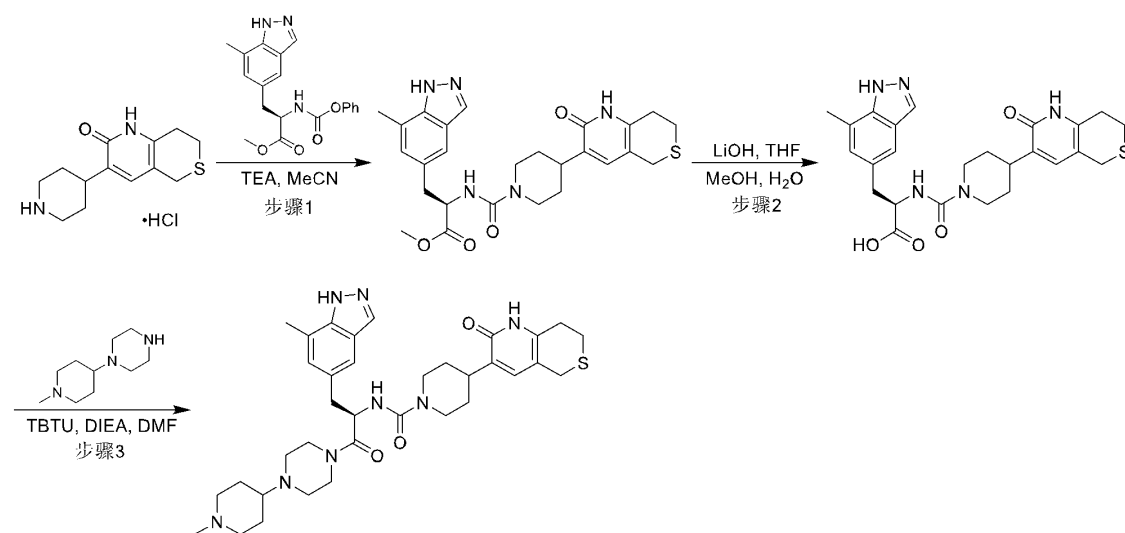
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述

实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 649.4.

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

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

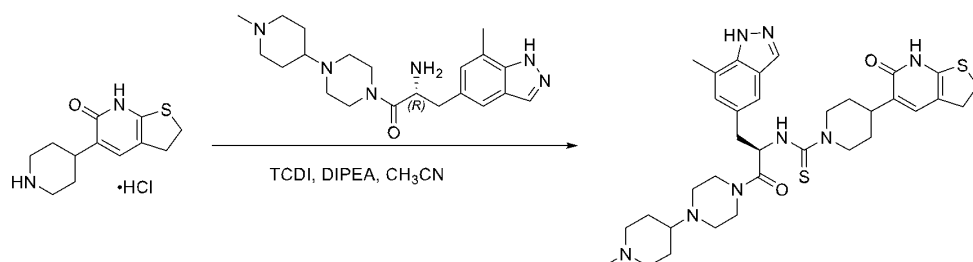


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例15中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 661.3.

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

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

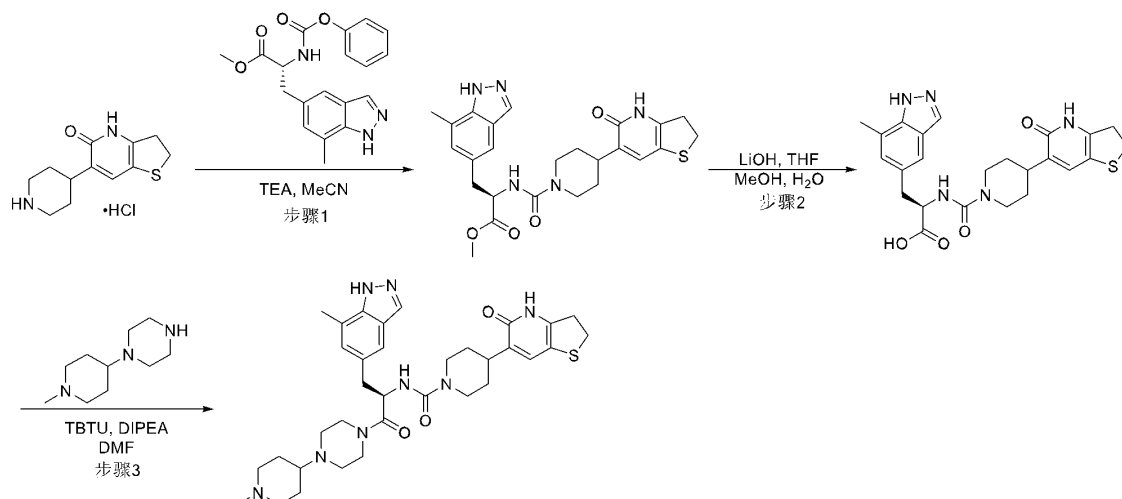


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例16中产物为原料，使用上述实施例 10 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 663.3.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.04 (s, 1H), 11.49 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.54 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (t,  $J$  = 12.5 Hz, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 4H), 2.99 – 2.83 (m, 3H), 2.72 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 4H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.44 – 1.31 (m, 4H), 1.29 – 1.10 (m, 3H).

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

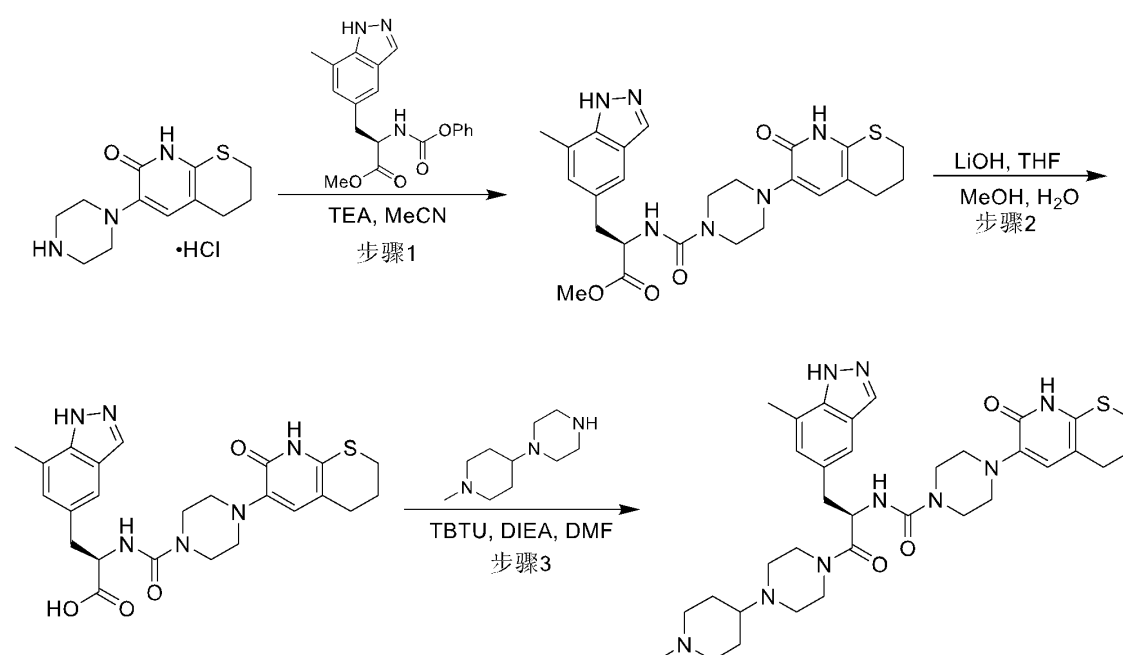


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例17中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 647.1.

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

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

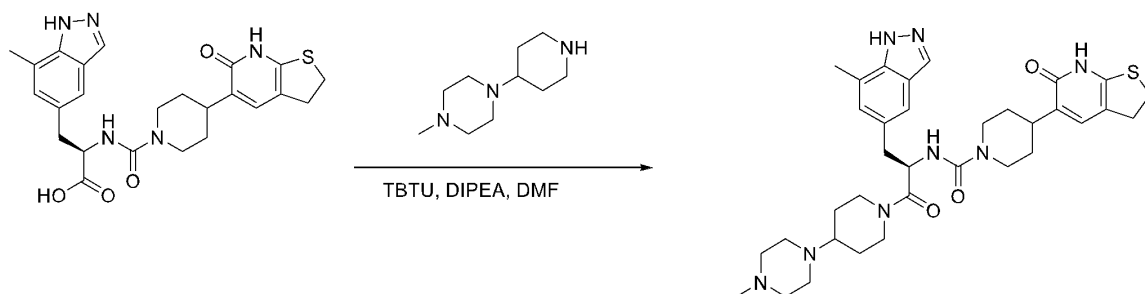


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 661.8.

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

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

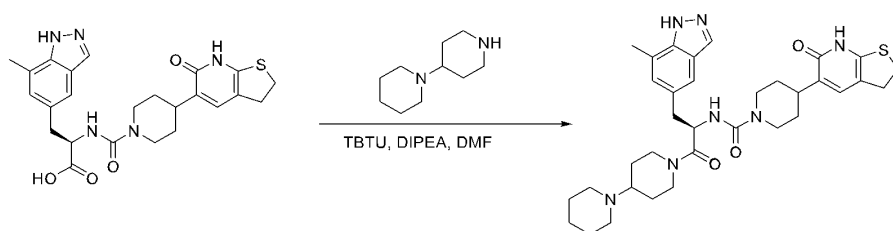


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 647.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.93 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 6.59 (dd,  $J$  = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 4.74 (dq,  $J$  = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 4.26 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.85 (t,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.33 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 2.99 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.81 (dd,  $J$  = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 2.73 – 2.55 (m, 4H), 2.40 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 5H), 2.04 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 3H), 1.95 – 1.81 (m, 3H), 1.57 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 3H), 1.37 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 1.27 – 1.10 (m, 4H), 0.82 – 0.42 (m, 1H).

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



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

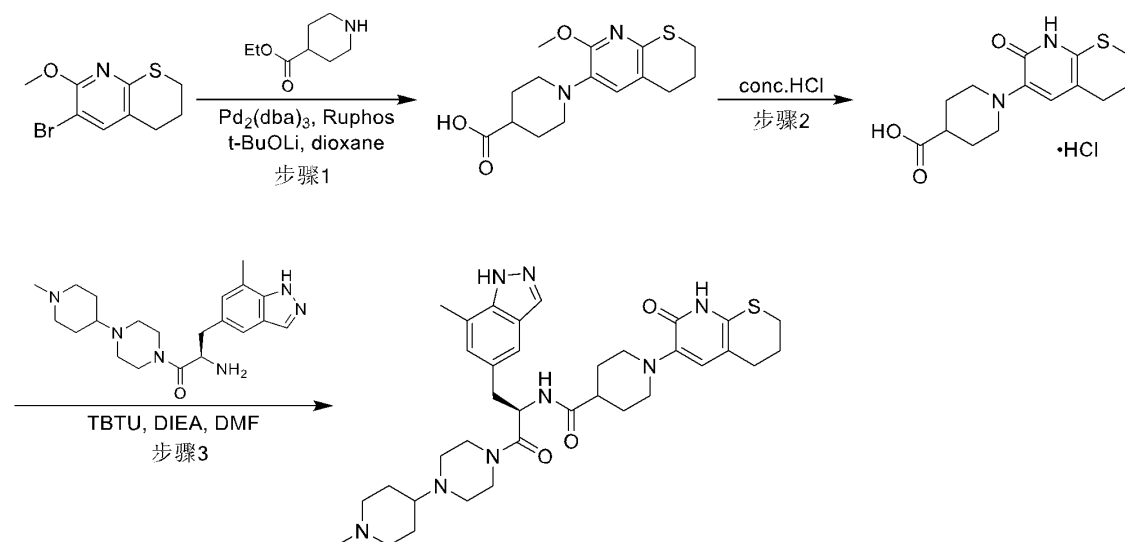
MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 632.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.99 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 6.65 (dd,  $J$  = 14.3, 8.1 Hz, 1H), 4.80 (dq,  $J$  = 24.1, 7.9 Hz, 1H), 4.34 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.94 (t,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 3.40 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 3.06

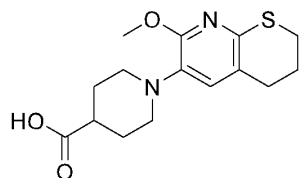


(t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.88 (dd,  $J = 13.3, 6.3$  Hz, 1H), 2.78 – 2.61 (m, 4H), 2.47 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 2.38 (s, 2H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.02 – 1.79 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.45 – 1.20 (m, 10H), 0.74 – 0.55 (m, 1H).

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



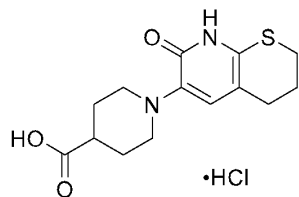
**步骤 1: 1-(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-甲酸的制备**



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 308.9.

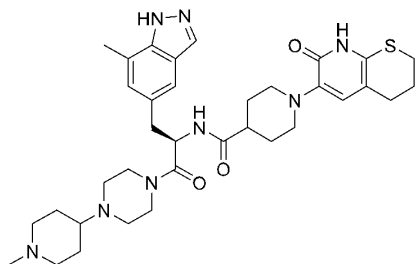
**步骤 2: 1-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-甲酸盐盐酸盐的制备**



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 294.9.

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

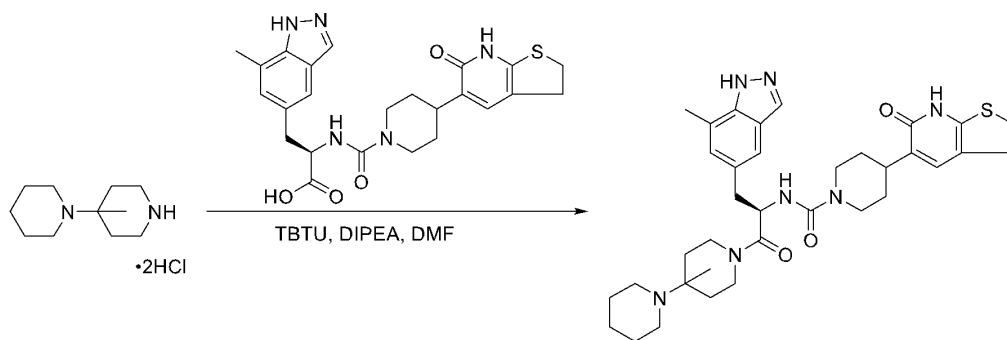


将 1-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-*b*]吡啶-6-基)哌啶-4-甲酸盐(38 mg)、*N,N*-二异丙基乙胺(50.0 mg)和(R)-2-氨基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(54.6 mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.0 mL), 加入 2-(1H-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(62.2 mg), 反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品经制备液相纯化, 冷冻干燥得标题化合物 17.3 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 660.9.

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

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

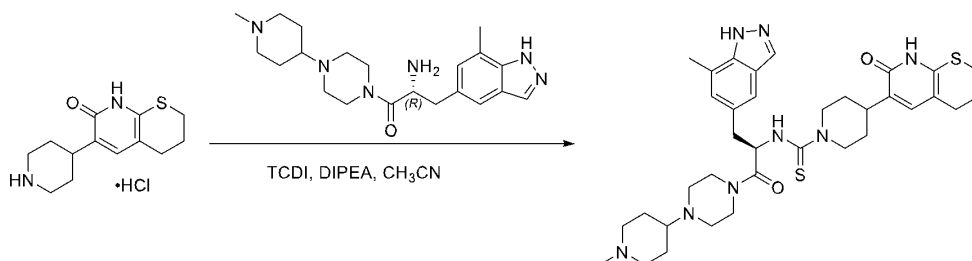


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 646.3.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.02 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 6.61 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.06 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.93 (dd,  $J$  = 19.0, 9.0 Hz, 2H), 2.74 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 2.66 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 2H), 2.47 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 3H), 2.36 – 2.18 (m, 5H), 2.00 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.52 – 1.39 (m, 4H), 1.38 – 1.30 (m, 4H), 1.30 – 1.17 (m, 5H), 0.85 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 0.82 – 0.68 (m, 2H), 0.59 – 0.38 (m, 2H).

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



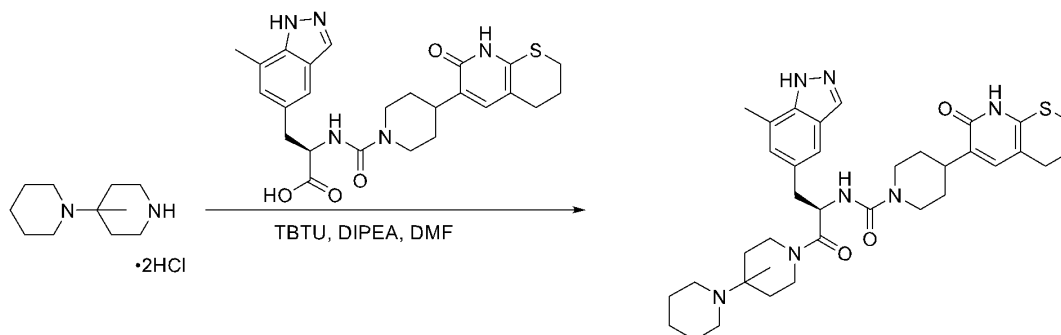
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例10中产物为原料，使用上述实施例10类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 677.3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.03 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.54 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (t,  $J$  = 11.3 Hz, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 6H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.71 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 2H), 2.53 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.29 –

2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.88(m, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 4H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 4H), 1.29 – 1.10 (m, 2H).

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

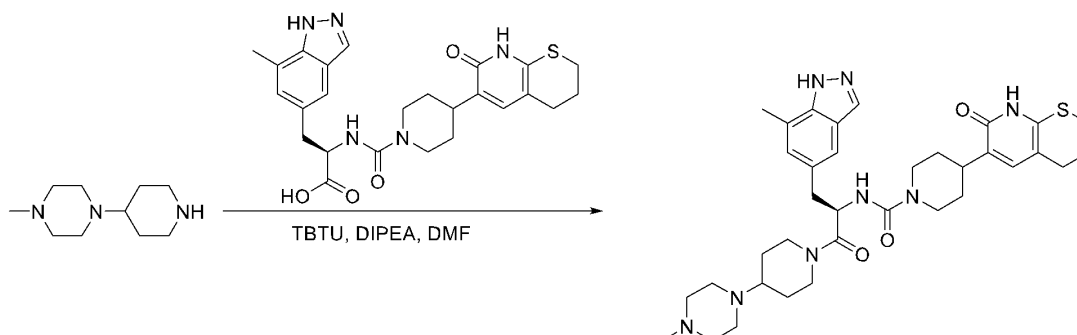


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 660.3 .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.01 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 7.96 (s, 0.5H), 7.94 (s, 0.5H), 7.36 (s, 0.5H), 7.35 (s, 0.5H), 7.01 (s, 0.5H), 6.97 (s, 0.5H), 6.87 (s, 0.5H), 6.84 (s, 0.5H), 6.62 - 6.58 (m, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.09 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.63 - 3.58(m, 0.5H), 3.39-3.35 (m, 0.5H), 3.20 (t, J = 11.6 Hz, 0.5H), 3.13 – 3.05 (m,0.5H), 3.05 – 2.83 (m, 5H), 2.74 – 2.59 (m, 3H), 2.55-2.52 (m, 1.5H), 2.47 (s, 1.5H), 2.46 (s, 1.5H),2.34-2.18 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.50 – 1.10 (m, 10.5H), 0.77 (s, 1.5H), 0.76-0.70(m,0.5H),0.47 (s, 1.5H), 0.17-0.11 (m, 0.5H).

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



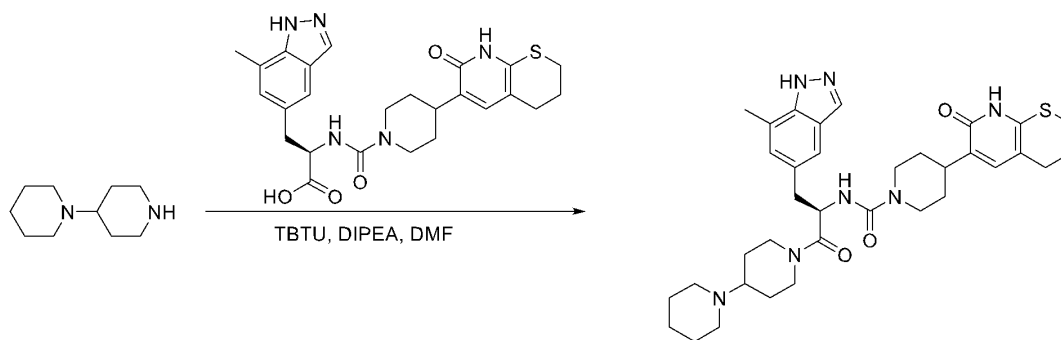
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述

实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 661.4.

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

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

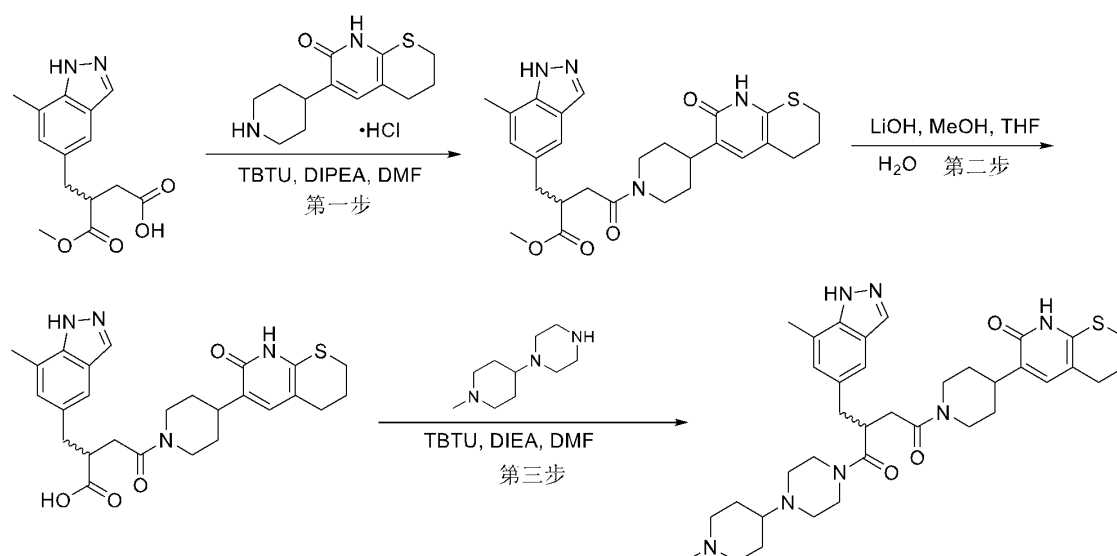


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例 11 中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

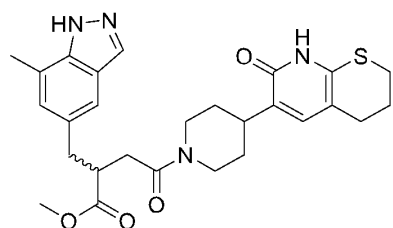
MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 646.3.

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

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



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



将 4-甲氧基-3-((7-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氧代丁酸 (80 mg)、6-(哌啶-4-基)-2,3,4,8-四氢-7H-噻喃并[2,3-b]吡啶-7-酮盐酸盐 (72 mg)、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (111 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (112 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL)，室温反应 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应液用饱和氯化铵溶液 (5mL) 淬灭，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品经制备液相纯化得标题化合物 45 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 509.2.

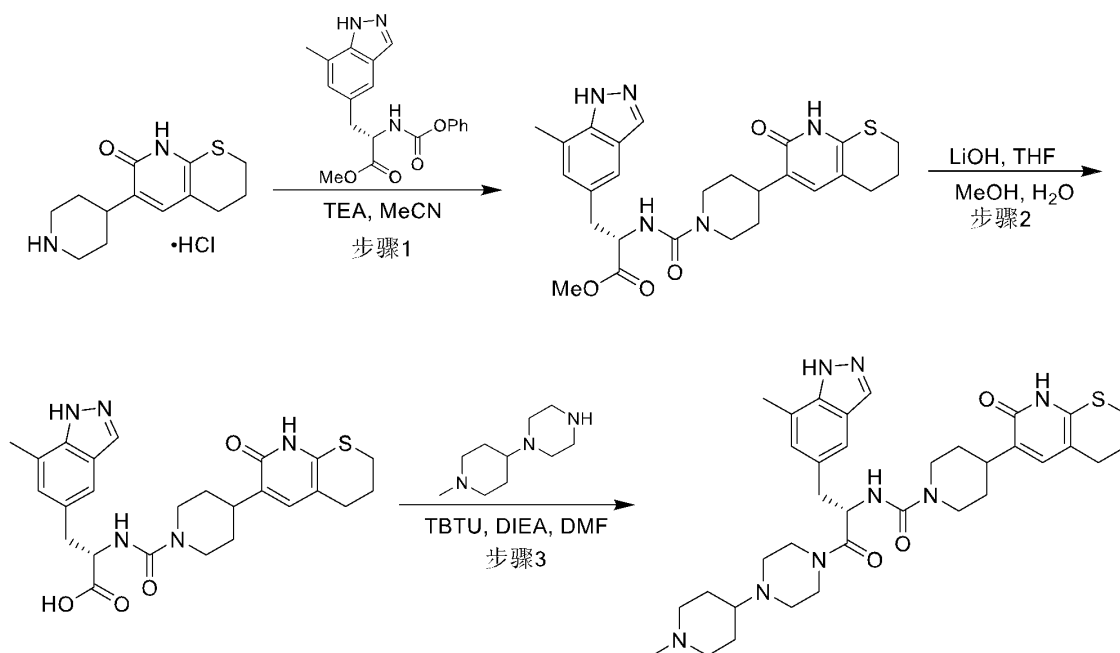
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例 11 中产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 660.4.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.01 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.11 – 2.97 (m, 4H), 2.93 – 2.77 (m, 3H), 2.71 (dd, *J* = 19.5, 9.4 Hz, 4H), 2.54 (d,

$J = 6.1$  Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.16 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.94 (p,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.82 – 1.62 (m, 6H), 1.43 – 1.34 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 4H), 1.11 (ddt,  $J = 20.4$ , 11.9, 5.8 Hz, 3H).

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

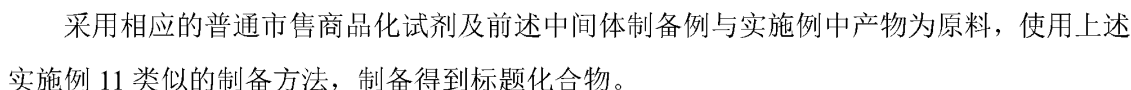


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 661.3 .

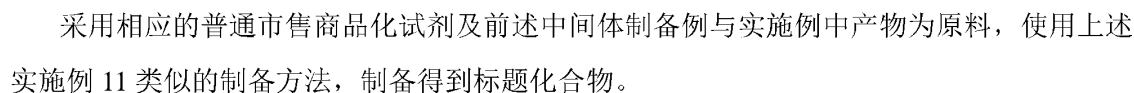
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.01 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.77 (q,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 3.04 – 2.85 (m, 4H), 2.76 – 2.59 (m, 5H), 2.54 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 – 1.85 (m, 4H), 1.76 – 1.62 (m, 4H), 1.52 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 1.32–1.14 (m, 5H).

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



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

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

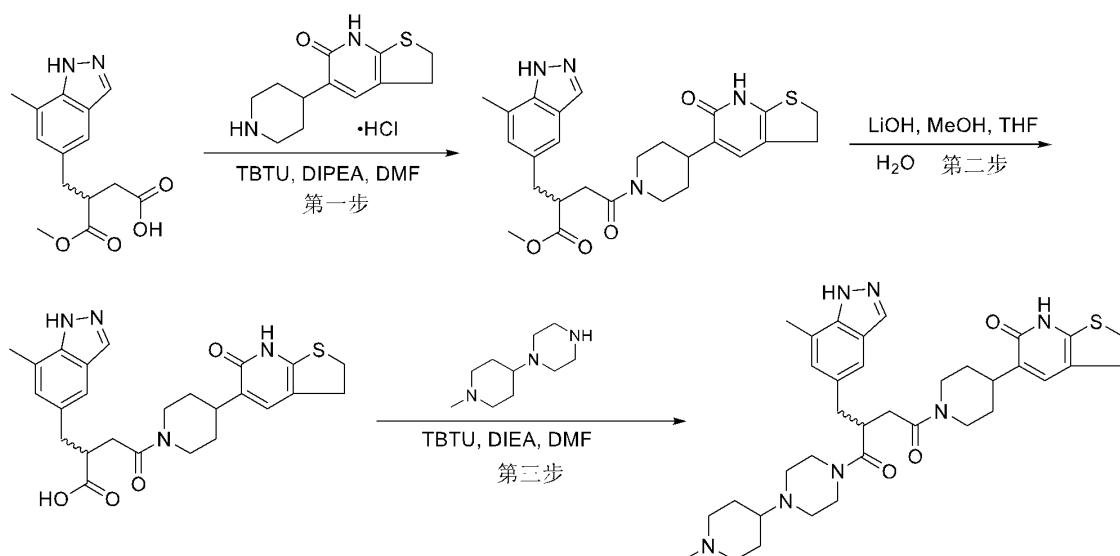


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.01 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (q,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 2H), 3.57 – 3.54 (m, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 3.04 – 3.01 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 2H).



2.72 – 2.67 (m, 4H), 2.64 – 2.61 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 – 2.32 (m, 1H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 1.98 – 1.93 (m, 3H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.55 – 1.51 (m, 1H), 1.39 – 1.36 (m, 2H), 1.29 – 1.14 (m, 5H).

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

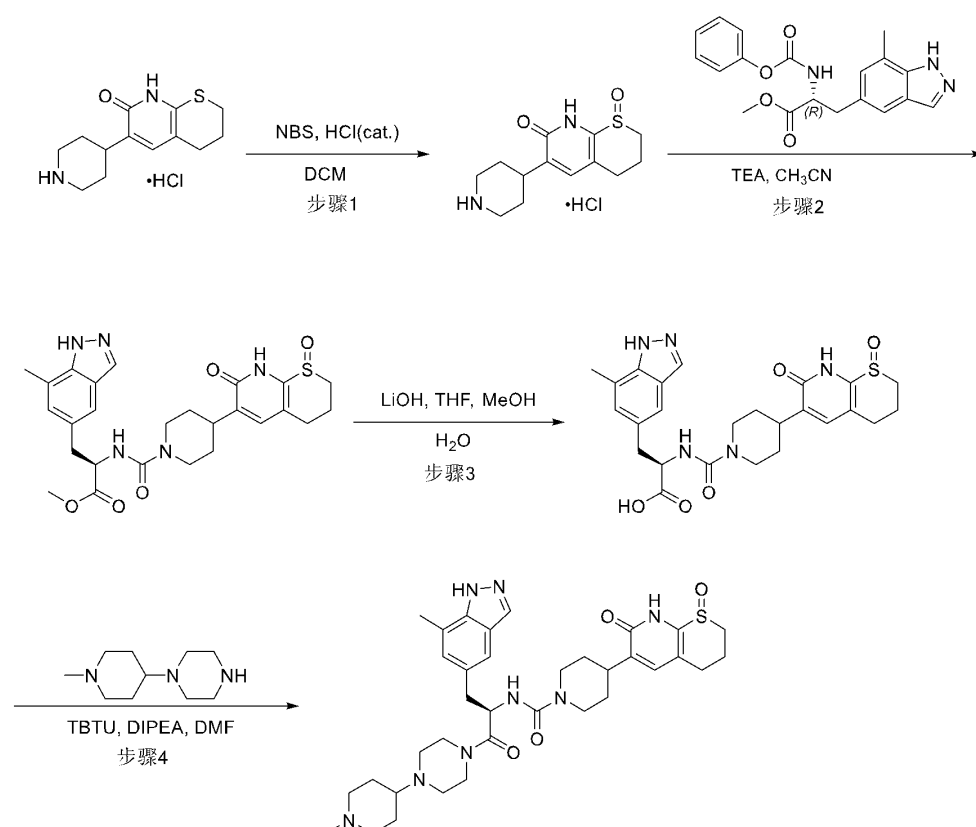


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 27 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 646.5.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.01 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 3.95 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 3.67 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 3.39 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.04 (q,  $J$  = 6.7, 5.7 Hz, 3H), 2.90 – 2.78 (m, 3H), 2.71 (dd,  $J$  = 19.5, 9.2 Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (dd,  $J$  = 15.8, 3.6 Hz, 1H), 2.31 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 4H), 1.86 – 1.64 (m, 7H), 1.38 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 5H), 1.20–1.05 (m, 1H).

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

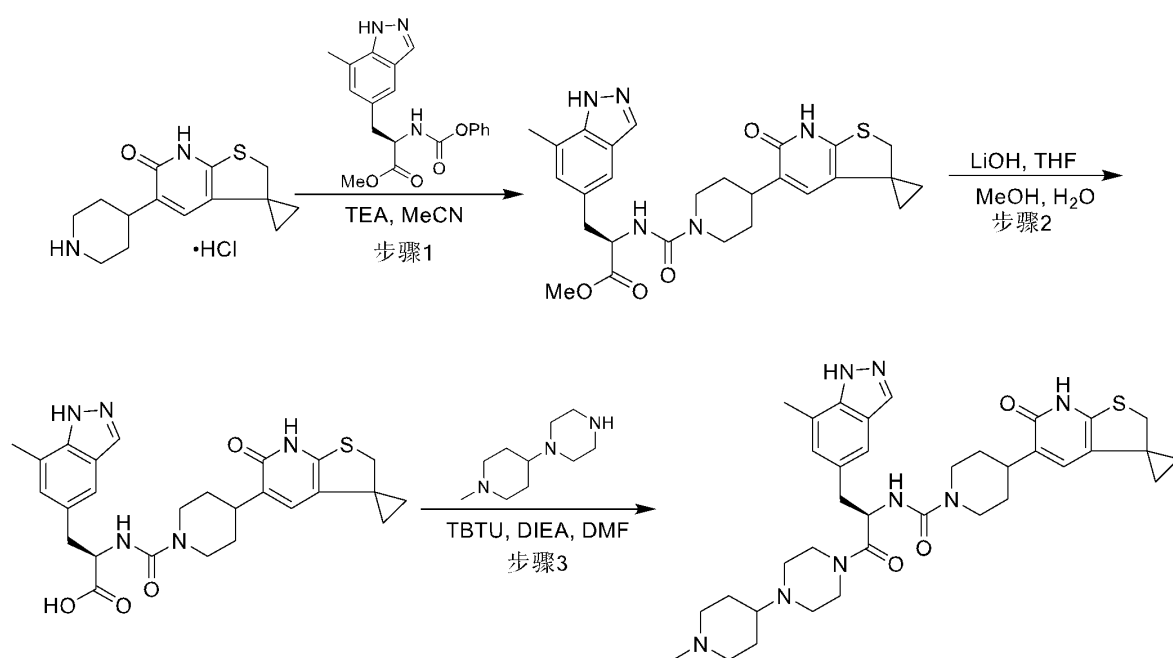


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例9中产物为原料，使用上述实施例9类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 677.4.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.01 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H), 3.56 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 3.22 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 2H), 3.12 (dt,  $J$  = 19.2, 9.7 Hz, 2H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.77 – 2.63 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (dd,  $J$  = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 2.21 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02 – 1.85 (m, 3H), 1.79 – 1.60 (m, 4H), 1.52 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 1.43 – 1.28 (m, 4H), 1.19 (ddd,  $J$  = 23.6, 12.4, 3.2 Hz, 3H).

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

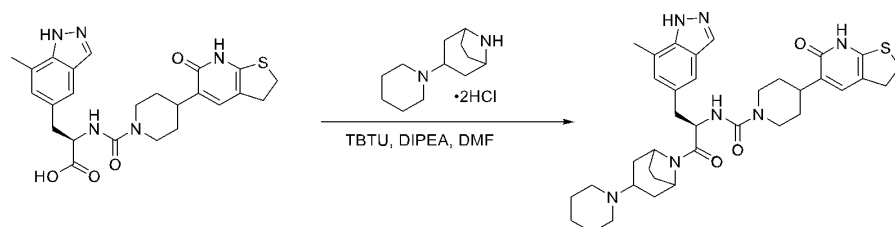


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 673.4.

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

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

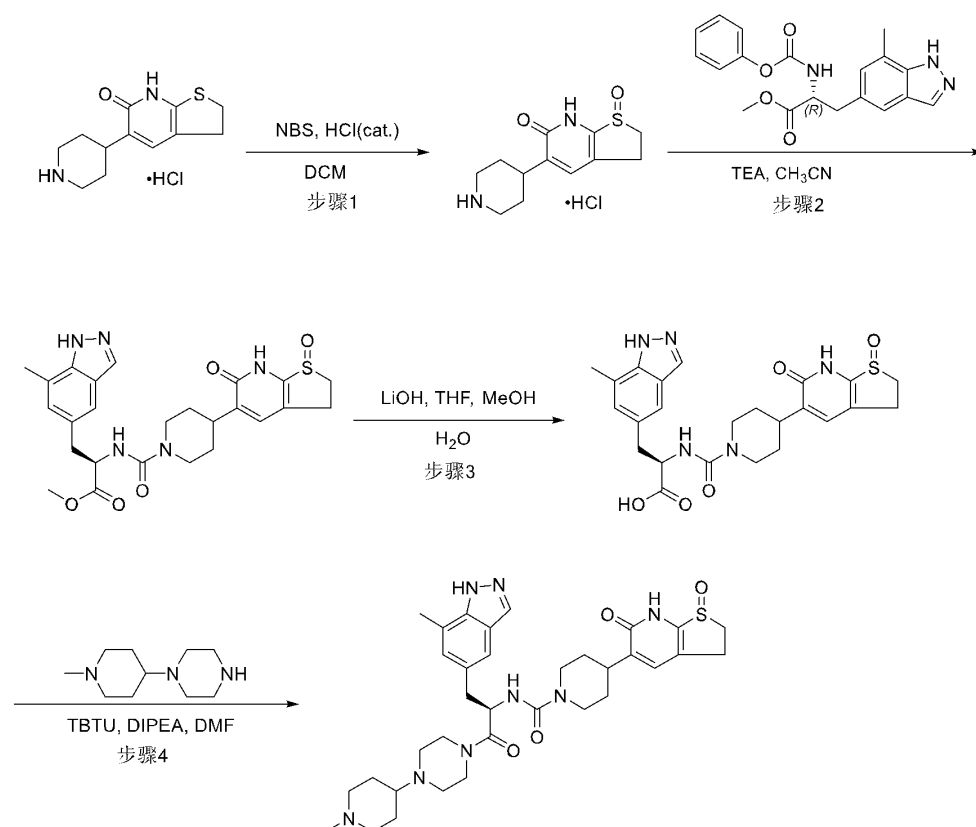


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例9中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 658.1.

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

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



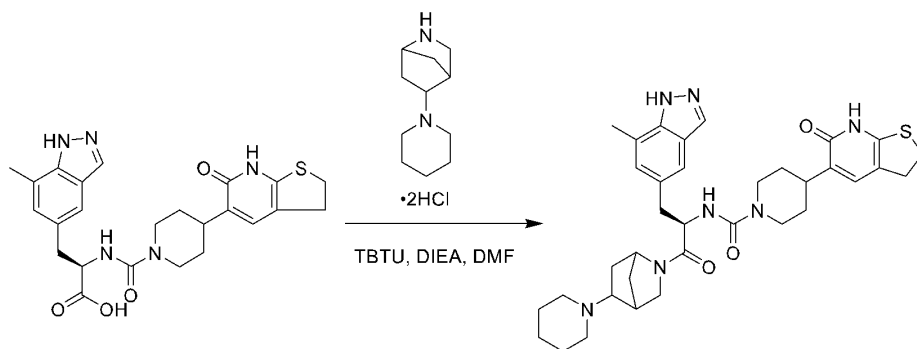
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例9中产物为原料，使用上述实施例9类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 663.3.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.03 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.12 (d,

$J = 12.9$  Hz, 2H), 3.64 – 3.37 (m, 5H), 3.26 – 3.02 (m, 6H), 3.01 – 2.81 (m, 3H), 2.78 – 2.53 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.44 – 2.09 (m, 3H), 1.99 (q,  $J = 13.2, 7.3$  Hz, 2H), 1.79 – 1.53 (m, 3H), 1.46 (s, 1H), 1.40 – 1.14 (m, 5H).

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

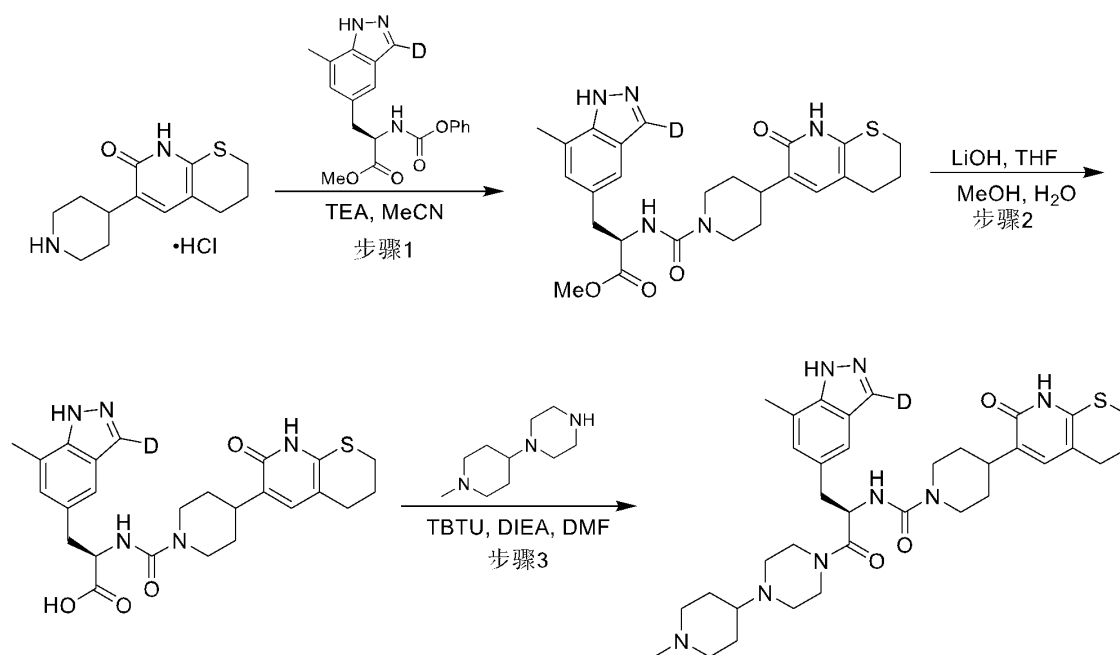


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 644.3.

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

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

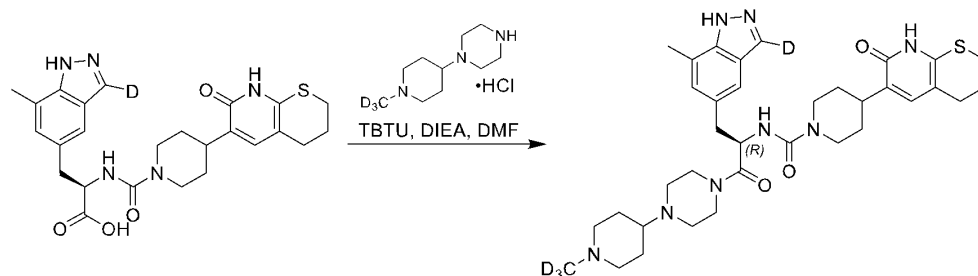


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料, 使用上述实施例11类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 661.8.

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

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

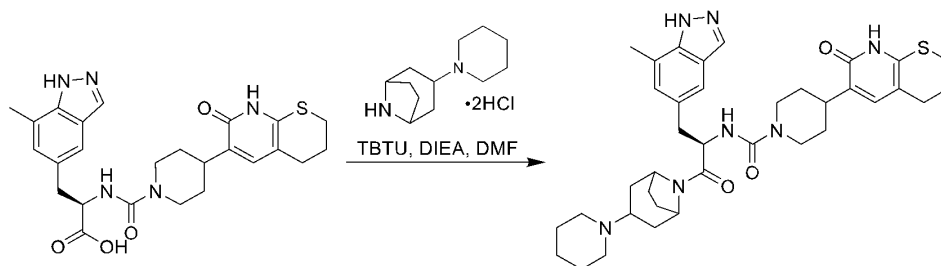


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料, 使用上述实施例11类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 665.8.

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

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

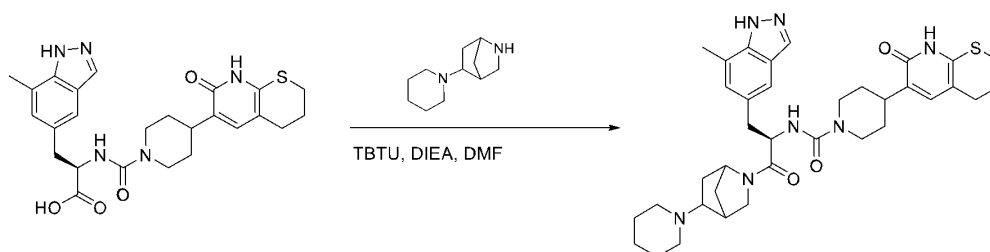


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 672.4.

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

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

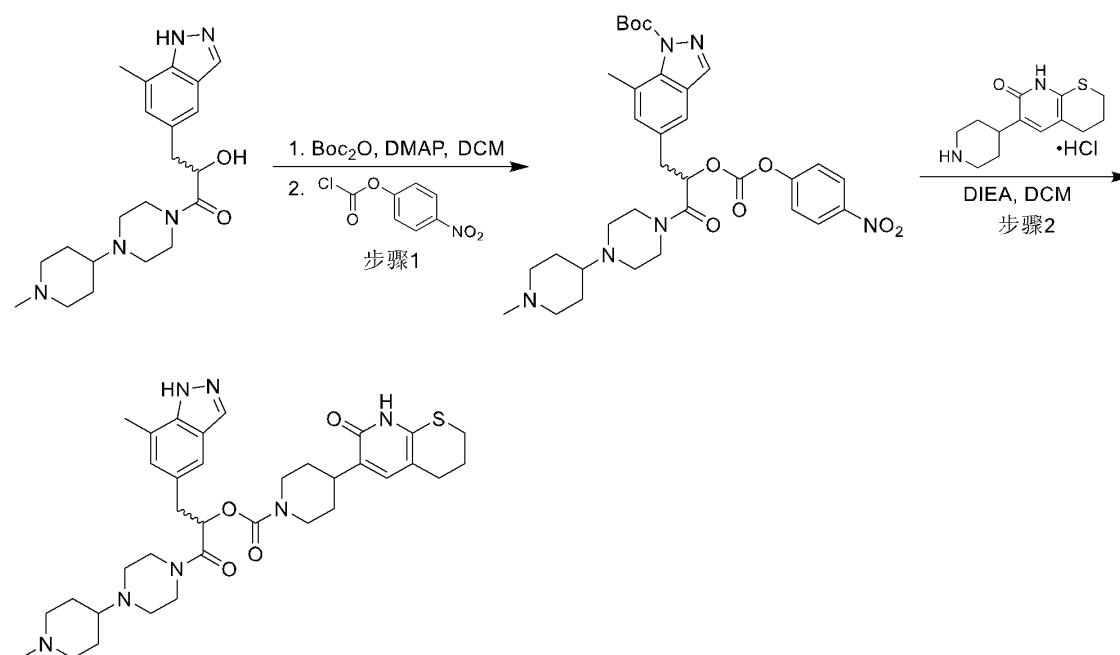


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

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

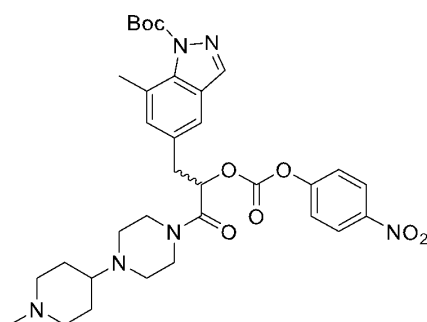
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.01 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.02 (dd,  $J$  = 13.2, 10.4 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 6.67 – 6.52 (m, 1H), 4.58 (ddt,  $J$  = 30.2, 22.6, 7.6 Hz, 1H), 4.43 – 4.24 (m, 1H), 4.08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

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



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

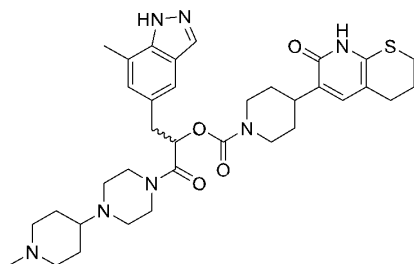




冰水浴条件下,将 2-羟基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(40.0 mg)和 4-二甲氨基吡啶(1.27 mg)溶于无水二氯甲烷(2.0 mL),缓慢滴加二碳酸二叔丁酯(24.9 mg),反应 1 小时。分批加入氯甲酸对硝基苯酯(31.4 mg),移至室温反应 15 小时。LCMS 显示反应完全。抽取一半的反应液,直接用于下一步反应。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 651.9.

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

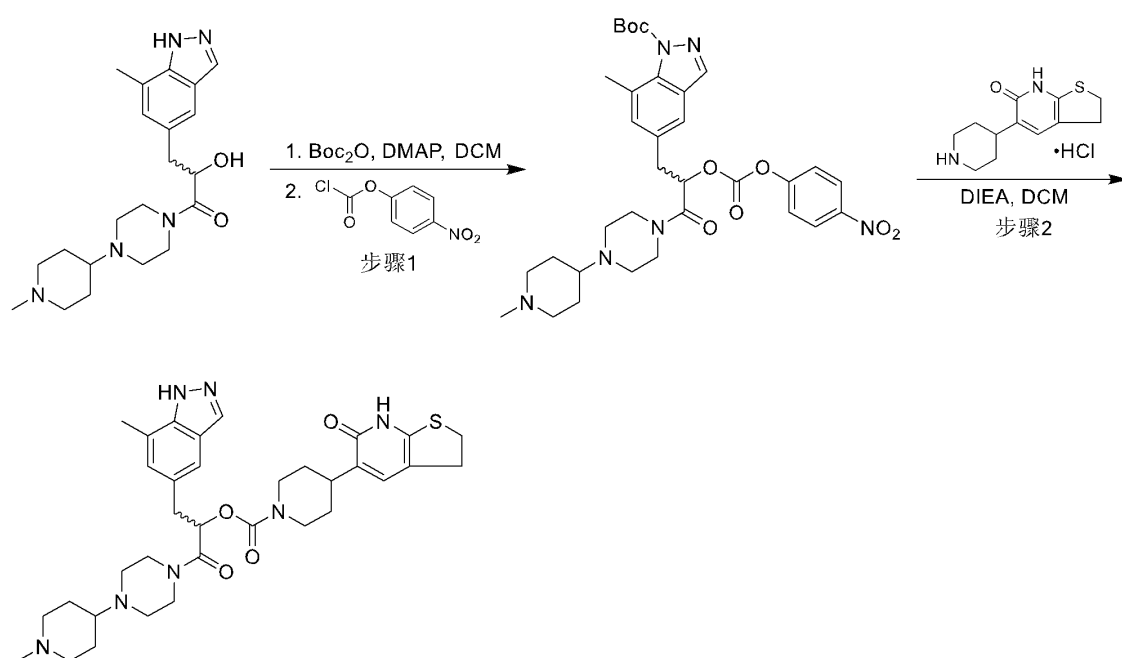


将 *N,N*-二异丙基乙胺(7.94 mg)和无水二氯甲烷(1.0 mL)加入至上述反应液中,加入 6-(哌啶-4-基)-2,3,4,8-四氢-7*H*-噻喃并[2,3-*b*]吡啶-7-酮盐酸盐(9.23 mg),反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液过滤,收集滤液,浓缩,粗品经制备液相纯化得标题化合物 4.0 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 661.8.

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

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

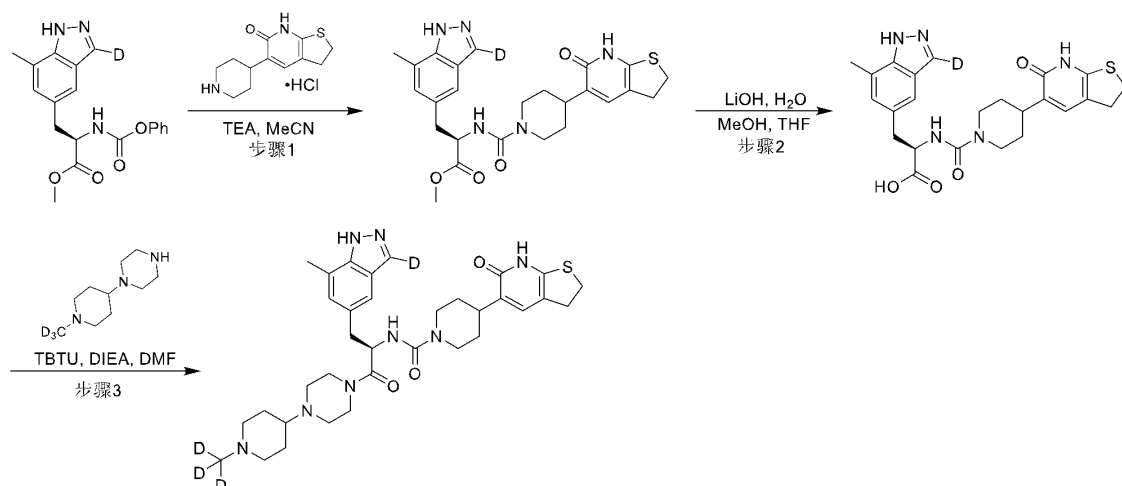


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 41 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 647.8.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.06 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.05-6.75 (m, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.25-3.89 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 1H), 3.45-2.35 (m, 3H), 3.20-2.95 (m, 5H), 2.92-2.66 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.43-2.24 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.35-1.10 (m, 7H).

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

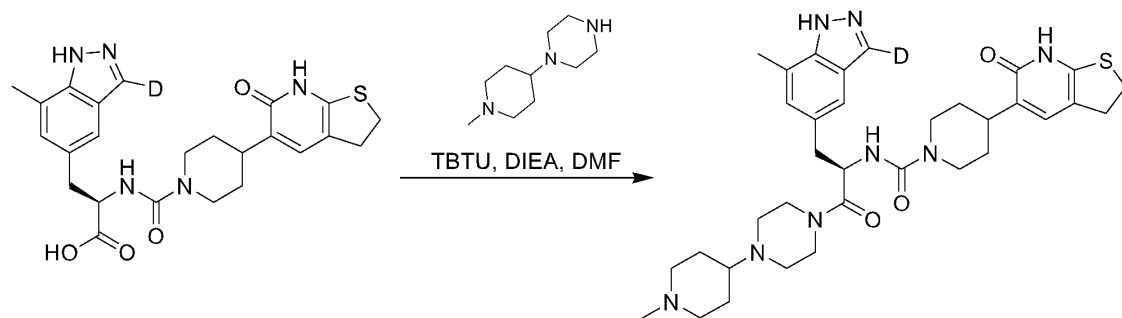


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 650.8.

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

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



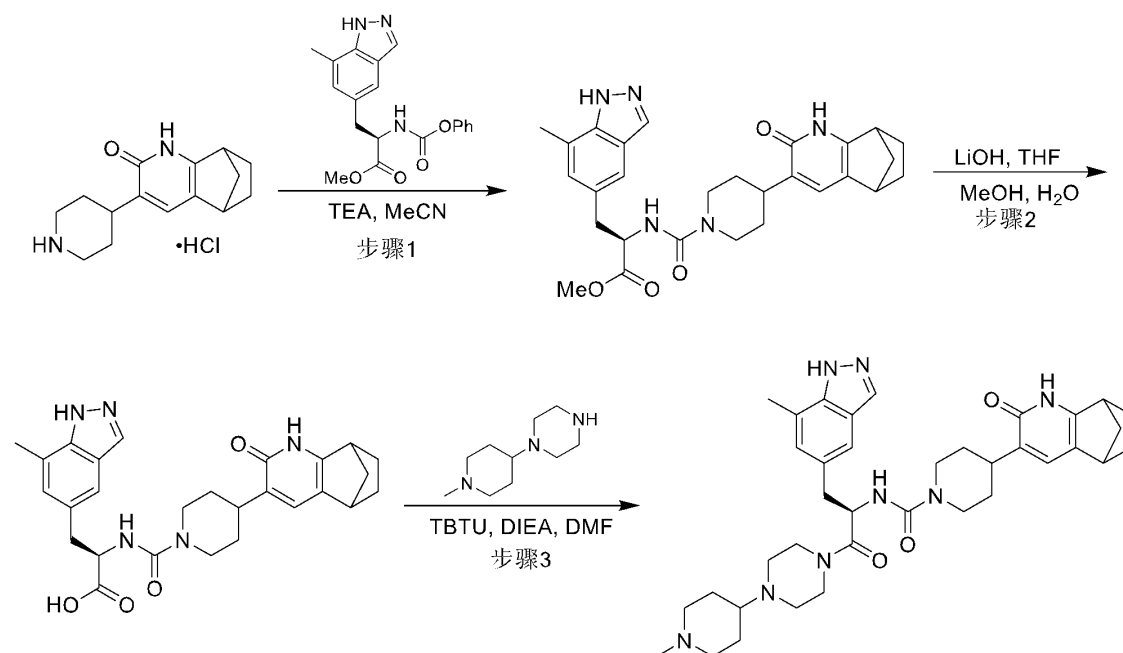
采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 647.8.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.00 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s,

1H), 6.65 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.09 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.79-2.61 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 3H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.32-1.13 (m, 7H).

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

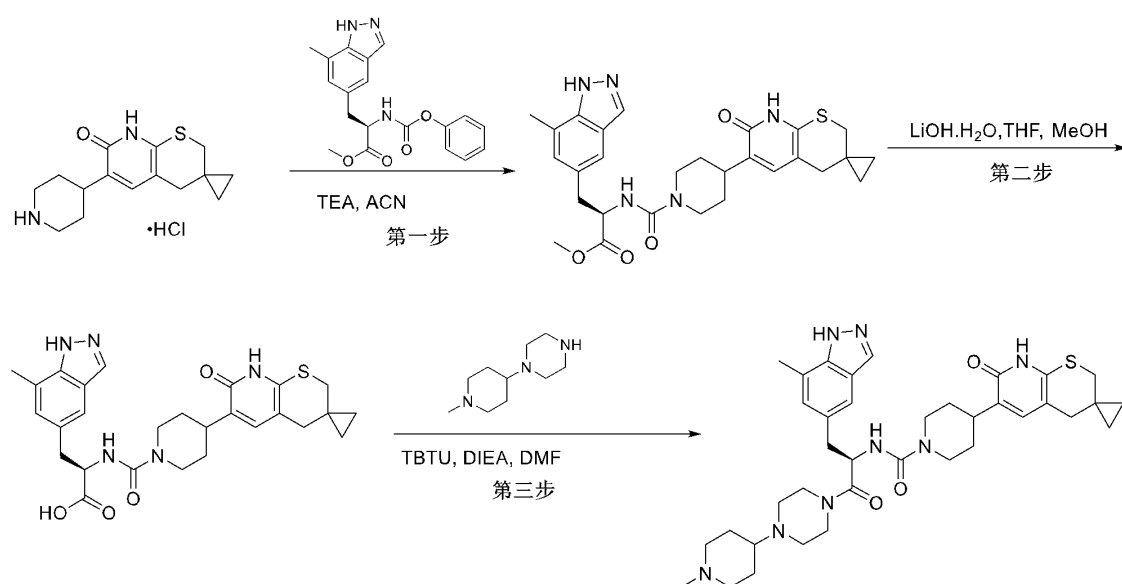


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 655.4

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.01 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.77 (q,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 3.55 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.76-2.60 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 - 1.52 (m, 10H), 1.43 - 1.33 (m, 3H), 1.29-1.21 (m, 4H), 1.06 - 0.96 (m, 2H).

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

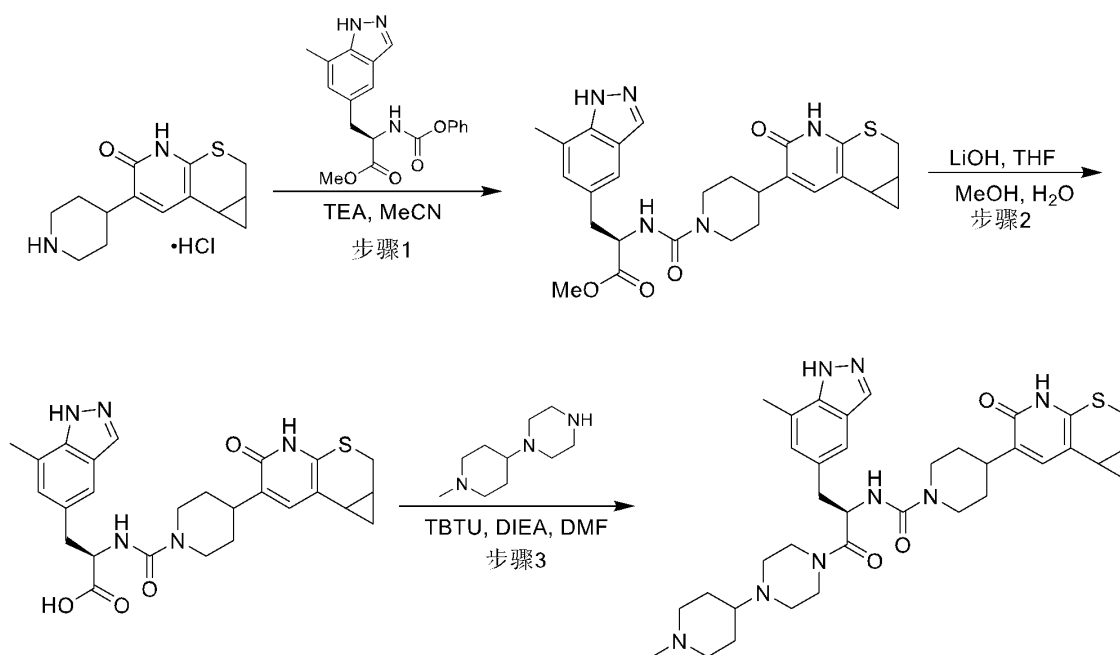


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 687.4.

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

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

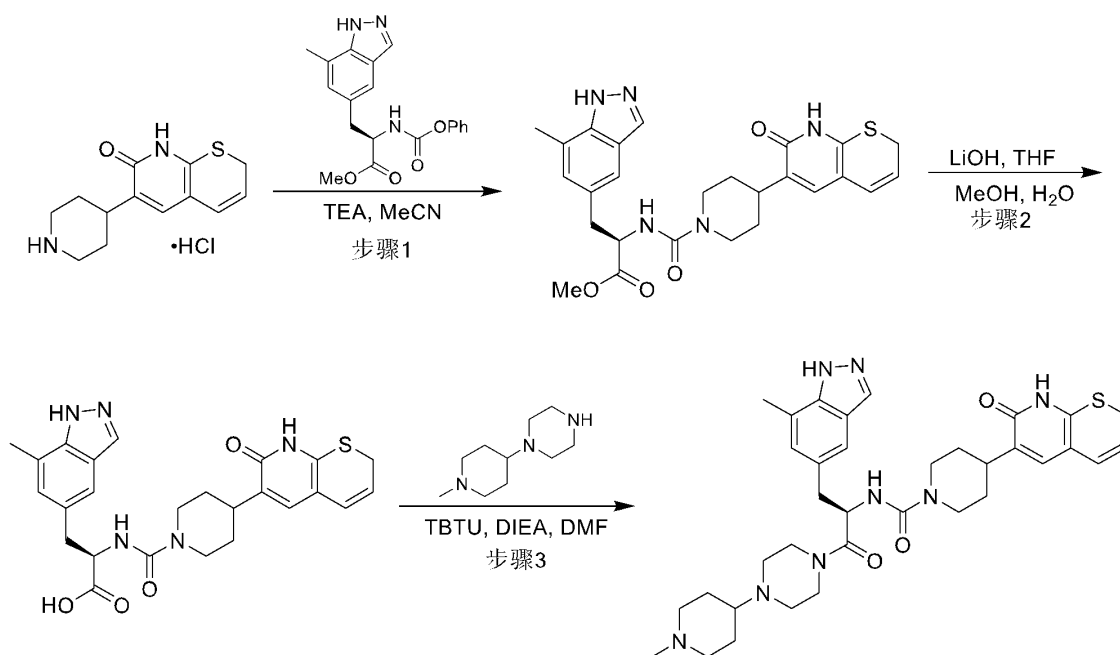


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 673.3

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

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

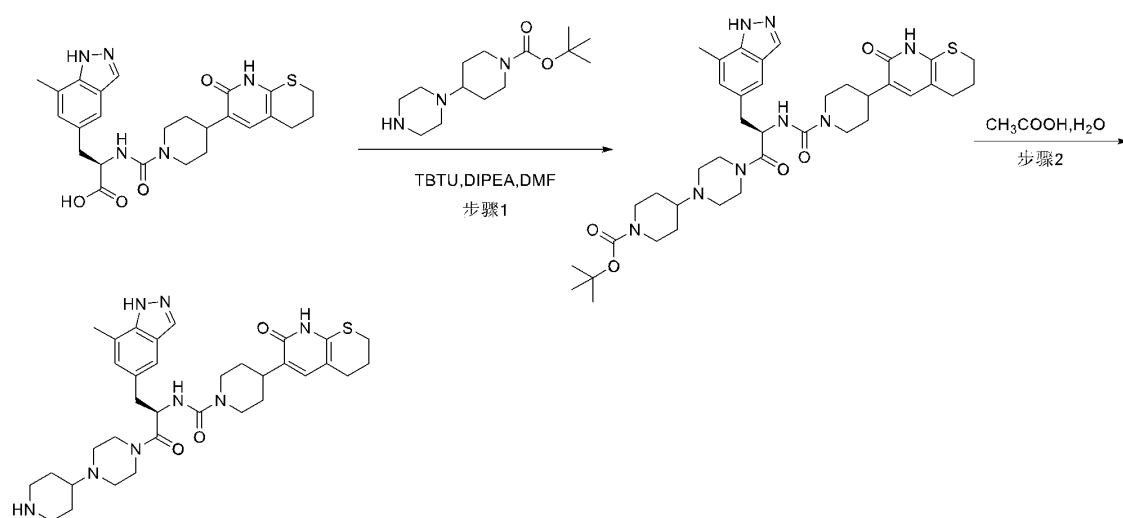


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例11中产物为原料，使用上述实施例11类似的制备方法，制备得到标题化合物。

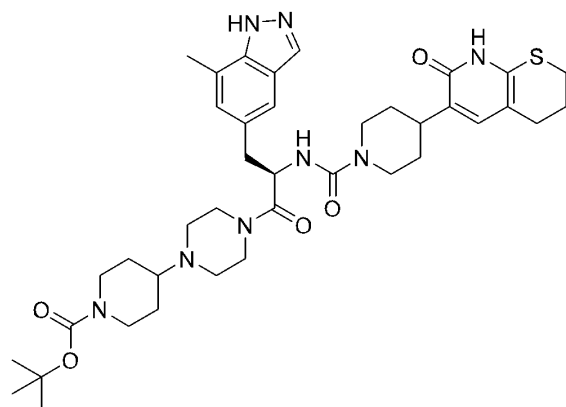
MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 659.3 .

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

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



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

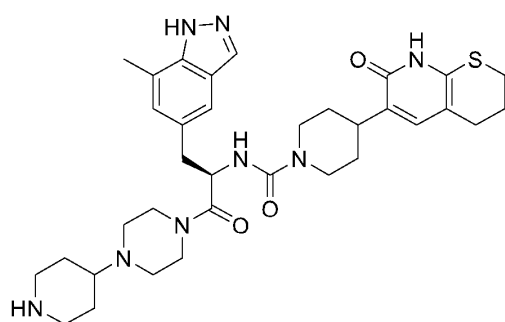


将(R)-3-(7-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-(4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酸(66 mg)、4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(43 mg)和 N,N-二异丙基乙胺 (43 mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)，加入 2-(1H-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(43 mg)，室温反应 4 小时。反应结束后，反应液经制备 HPLC 分离纯化得标题化合物 30 mg。

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 747.3 .

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



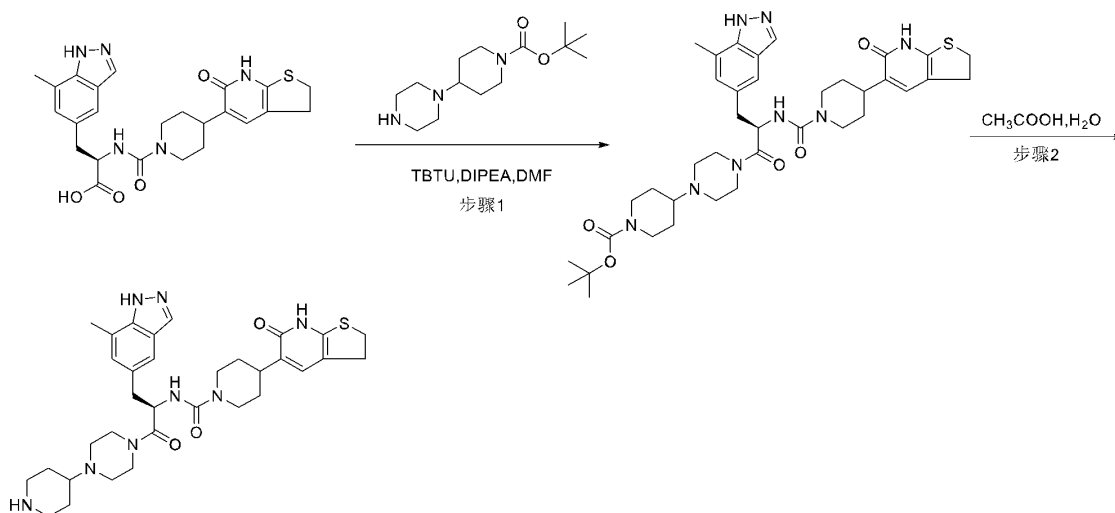


将(R)-4-(4-(3-(7-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-(4-(7-氧代-3,4,7,8-四氢-2H-噻喃并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酰氨基)丙酰基)哌啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30 mg)溶于醋酸和水(2 mL, v/v = 1/5), 100 °C反应 2 小时。反应结束后, 浓缩, 将粗品溶于适量的甲醇, 再用饱和碳酸钾溶液调节体系 pH 为 8-9, 过滤, 滤液经制备型 HPLC 分离纯化, 冷冻干燥得标题化合物 10.00 mg。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 647.3 .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.05 – 2.84 (m, 7H), 2.75 – 2.59 (m, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 – 2.18 (m, 4H), 2.06-1.91 (m, 4H), 1.70 – 1.52 (m, 3H), 1.41 – 1.17 (m, 4H), 1.09 – 0.97 (m, 2H).

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

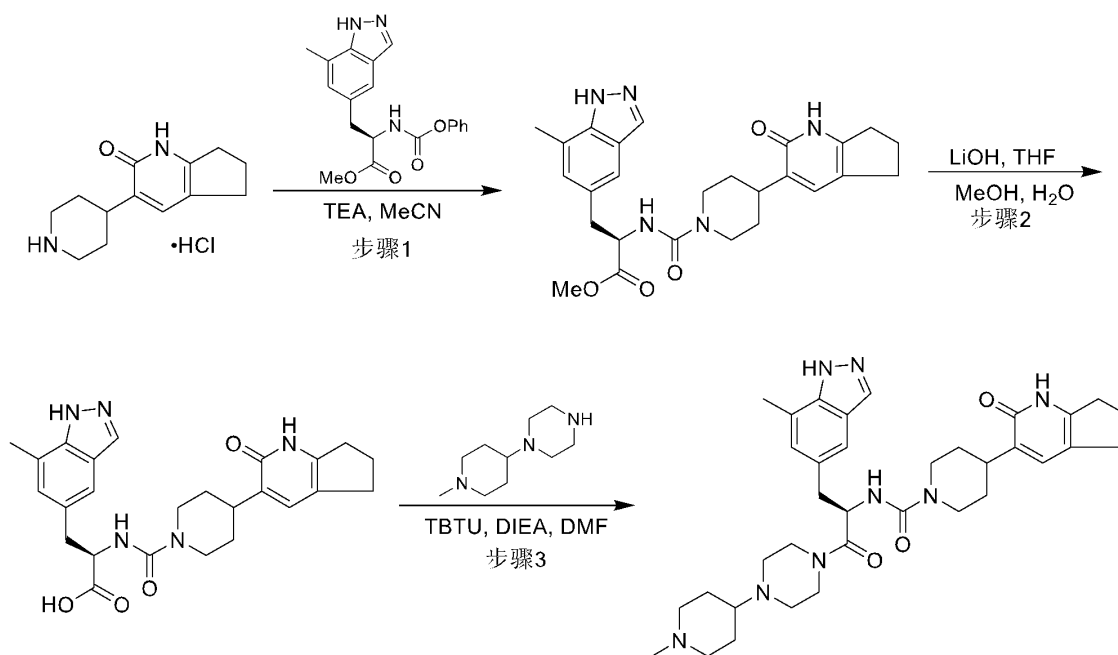


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料, 使用上述实施例 49 类似的制备方法, 制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 633.3 .

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

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

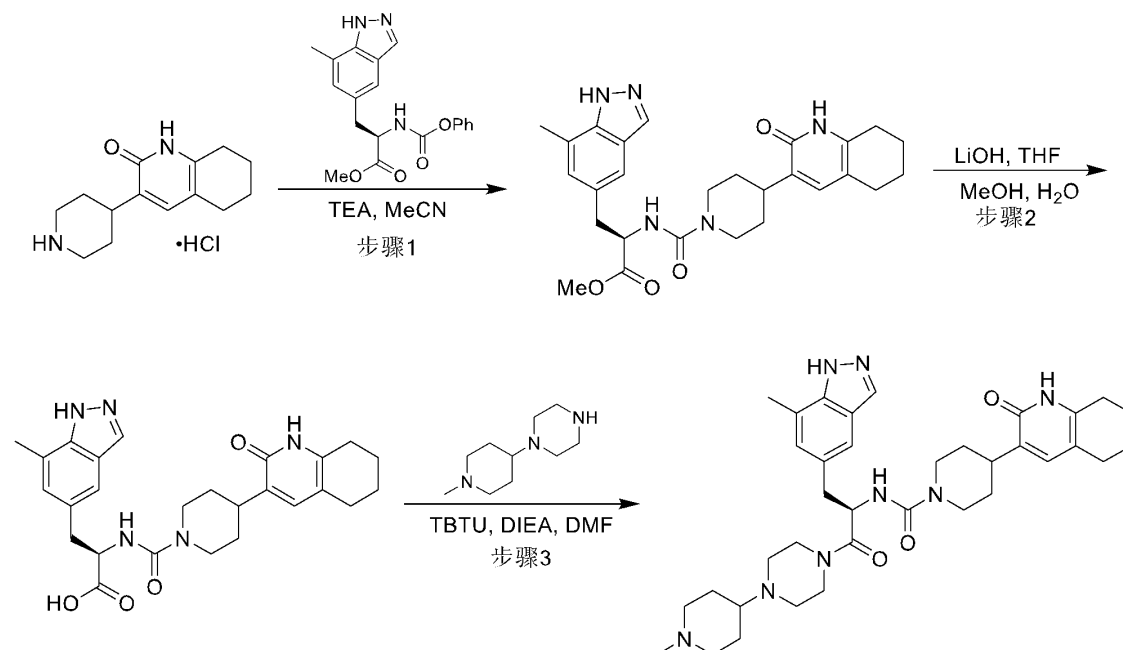


采用相应的普通市售商品化试剂及前述中间体制备例与实施例产物为原料，使用上述实施例 11 类似的制备方法，制备得到标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 629.3 .

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

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



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

MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 643.4.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.02 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (q,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.10 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 2H), 3.56 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 3.24 (t,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 3.12 (t,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J$  = 13.1, 7.9 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.54 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (d,  $J$  = 19.6 Hz, 5H), 2.23 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.03 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 7H), 1.55 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 1.38 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 2H), 1.32 – 1.08 (m, 6H).

### 生物测试数据

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

#### 测试例 1: 细胞功能性拮抗作用测定-cAMP 测定

##### 1. 实验原理

CGRP 受体复合物与 G 蛋白中的  $G_s$  偶联, CGRP 与 CGRP 受体复合物结合导致  $G_s$  活化,

产生 cAMP(3', 5'-环磷酸腺苷)。

2. 实验目的

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

3. 实验材料

3.1 实验细胞系：

SK-N-MC（神经上皮瘤细胞），来源：国家生物医学实验细胞资源库。

3.2 试剂与耗材

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

4. 实验步骤

4.1 细胞准备：

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

4.2 配制样本稀释液，待测化合物和  $\alpha$ -CGRP（human）。

4.3 细胞铺板与药物作用：

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

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

4.5 使用全自动酶标仪化学发光模块读取发光值。

4.6 数据分析：

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

本发明化合物在 SK-N-MC 细胞中抑制 CGRP 刺激的 cAMP 生成作用的 IC<sub>50</sub> 值

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

5. 结论

本发明所提供的新颖化合物能够显著抑制 CGRP 刺激的 cAMP 产生，具有较低的 IC<sub>50</sub> 值。尤其是以实施例 1、2、3、4、5、6、8、9 为代表的化合物，具有异常显著的抑制活性，

其 IC50 值可达 pM 级别。

结合上述实验结果中所展示的，不同结构的实施例化合物表现出相当巨大的活性差异，以实施例 21（IC<sub>50</sub>: 589.60 nM）和实施例 38（IC<sub>50</sub>: 0.07 nM）化合物为例，两者存在 **8000 倍** 的抑制活性差异。这揭示了基于本发明的式I的通式结构，其中可变基团的不同选择对于化合物的抑制活性具有重要影响。

测试例 2：体外<sup>[125I]</sup>CGRP 的竞争性结合测定

1. 实验目的：

测定化合物竞争放射性标记内源性肽人 αCGRP（<sup>[125I]</sup>CGRP）的能力。

2. 实验原理：

SK-N-MC 内源性表达与人的 CGRP 受体具有相同序列的 CGRP 受体。使用 SK-N-MC 细胞膜组织匀浆充当受体源，放射性标记内源性肽人 αCGRP（<sup>[125I]</sup>CGRP）和化合物与之竞争结合，清洗未结合部分<sup>[125I]</sup>CGRP 后，可通过放射性信号的检测反应化合物的在受体上的结合情况。

3. 实验材料：

3.1 实验细胞系：SK-N-MC（人神经上皮瘤细胞），来源：北京协和细胞资源中心

3.2 检测设备：MicroBeta2（PerkinElmer），UNIFILTER-96 孔细胞收集器(PerkinElmer，C961961)

3.3 实验试剂耗材

| 名称                                   | 品牌           | 货号          |
|--------------------------------------|--------------|-------------|
| Tris base                            | Sigma        | T1503-1KG   |
| MgCl <sub>2</sub>                    | Sigma        | M1028       |
| PEI (Poly ethyleneimine)             | sigma        | P3143       |
| Bovine Serum Albumin                 | Sigma        | B2064-50G   |
| HEPES 1M                             | Gibco        | 15630080    |
| Microscint 20 cocktail               | PerkinElmer  | 6013329     |
| Unifilter-96 GF/B filter plates      | Perkin Elmer | 6055690     |
| 96 well conical polypropylene plates | Agilent      | 5042-1385   |
| TopSeal-A sealing film               | Perkin Elmer | 6050185     |
| <sup>125</sup> I-CGRP(Human)         |              | NET354050UC |
| α CGRP(Human)                        | MCE          | HY-P1071    |

3.4 实验步骤

3.4.1 膜蛋白提取和定量：收集新鲜 SK-N-MC 细胞。用实验缓冲液(Tris-HCl 50mM, pH7.4)重悬细胞沉淀。使用均质机将细胞均质 10 次， 1000 g， 4℃，离心 10 分钟，去除核/线粒体碎片，收集上清组织匀浆液。将上清 50000 g， 4℃离心 1 小时，去上清。用适当的缓冲液悬浮颗粒，测定蛋白浓度后，将悬液分装后置于 -80℃保存。

3.4.2 化合物结合 Ki（抑制常数）测定： 将 1 μl 连续稀释的待测化合物转移到测定板上。在板中加入 50 μl 膜原液（15 μg）和 50 μl 终浓度 200 pM 的 <sup>125</sup>I-CGRP(Human)，震荡混匀。每

孔加入 50 μl 0.3% PEI 浸泡 1 小时。用 UNIFILTER-96 孔细胞收集器过滤反应混合物，并用预冷缓冲液冲洗板子。将滤板干燥后，用 Unifilter-96 backing seal tape 封住孔板底部，每孔加入 50 μl Microscint 20 cocktail，用 TopSeal-A sealing film 封住孔板顶部。用 MicroBeta2 Reader 计数过滤器上捕获 <sup>3</sup>H 信号。

3.4.3 数据分析

使用 Prism 5 分析数据。使用“log(inhibitor) vs. response - Variable slope”模型来拟合数据，采用饱和结合试验中测定的 <sup>125</sup>I-CGRP(Human) K<sub>d</sub> 值 240.6pM，计算化合物与 <sup>125</sup>I-CGRP(Human)竞争性结合 SK-N-MC 细胞膜的 IC<sub>50</sub> 和 K<sub>i</sub> (K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub>/(1+[L]/K<sub>d</sub>), [L]: Radioligand concentration (200pM) )。

4. 实验结果

本发明代表性实施例化合物结合 CGRP 受体的 K<sub>i</sub> 值见下表：

| 化合物        | K <sub>i</sub> (pM) | K <sub>i</sub> ratio |
|------------|---------------------|----------------------|
| Zavegepant | 49.76               | /                    |
| 实施例 6      | 19.48               | 0.39                 |
| 实施例 8      | 11.58               | 0.23                 |
| 实施例 30     | 16.62               | 0.33                 |

注：K<sub>i</sub> ratio= K<sub>i</sub>(化合物)/K<sub>i</sub>(Zavegepant)。

从上表体外数据看，本发明化合物对 CGRP 受体的亲和力达 pM 级别，且与 Zavegepant 相比表现出更好的体外靶点亲和特性。

测试例 3：肝微粒体稳定性试验

1. 实验目的

测定本发明化合物在大鼠、猴、人肝微粒体中的稳定性。受试本发明化合物为实施例 6、8、29 化合物，对照药物为 Zavegepant。

2. 试剂及耗材

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

3. 实验步骤

3.1 试验孵育体系

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| 肝微粒体浓度 | 测试物：0.5 mg/mL；维拉帕米：0.2 mg/mL |
| 孵育缓冲液  | 磷酸缓冲液 (100 mM, pH 7.4)       |
| 受试物浓度  | 1.0 μM                       |
| 孵育时间   | 0、5、15、30、45、60 min          |

MgCl<sub>2</sub>3.0 mM

NADPH1.0 mM

平行试验二份

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

3.3 数据分析

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

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

实验结果如下表所示：

本发明化合物在大鼠、猴和人肝微粒体中的稳定性数据

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

测试例 4：血浆蛋白结合率试验

1. 实验目的

利用平衡透析法测定本发明化合物在大鼠、猴、人血浆中的蛋白结合率。受试本发明化合物为实施例 6、8、29 化合物，对照药物为 Zavegepant。

2. 测试基质

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



3. 实验步骤

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

3.2 取血浆置于离心管中，加入待测物的工作液至血浆中，终浓度为 1  $\mu\text{M}$ ，上下颠倒混匀（该步骤在冰浴上进行）；取含药血浆各 20  $\mu\text{L}$  至 96 孔样品板中，平行两份，作为  $T_0$  样品，存放于  $-20^\circ\text{C}$  冰箱中。

3.3 另取以上含药血浆 100  $\mu\text{L}$  至透析装置中膜的另一侧（样品室），平行两份，置  $37^\circ\text{C}$  恒温振荡孵育 6h。经过 6h 的孵育，取平衡后的接收室和样品室各 20  $\mu\text{L}$ ，得到 B 和 A 样品。分别在 B 样品和 A 样品中加入相应体积的对应空白血浆或磷酸缓冲液（含 0.002%吐温 80），使得每个样品孔中的血浆与缓冲液体积比为 1:1。

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

3.5 数据分析

化合物在血浆中的血浆蛋白结合率和回收率采用以下公式进行计算：

游离百分率 (%) =  $C_B/C_A$ ;

血浆蛋白结合率 ( $f_b$  %) =  $1 - \text{游离百分率}(\%)$ ;

回收率 (%) =  $(C_B + C_A) / C_{T0}$

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

实验结果如下表所示：

| 化合物<br>种属  | 大鼠        | 猴         | 人         |
|------------|-----------|-----------|-----------|
|            | $f_b$ (%) | $f_b$ (%) | $f_b$ (%) |
| Zavegepant | 92.7      | 78.5      | 82.0      |
| 实施例 6      | 90.0      | 61.3      | 76.7      |
| 实施例 8      | 69.4      | 47.7      | 64.1      |
| 实施例 29     | 64.3      | 56.1      | 50.2      |

测试例 5：SD 大鼠静脉和滴鼻给予受试化合物的体内药代动力学研究

1. 实验动物

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

2. 供试品配制

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

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

3. 试验设计

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

供试品药物为实施例 6、8，对照药物为 Zavegepant。

4. 采血时间点

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

5. 样品采集和处置

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

6. 生物分析和数据处理

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

SD 大鼠静脉和滴鼻给予受试化合物的体内药代动力学研究数据

| 化合物       |                               | 实施例 6 | 实施例 8 | Zavegepant |
|-----------|-------------------------------|-------|-------|------------|
| IV@1mg/kg | 半衰期 t <sub>1/2</sub> (h)      | 2.52  | 7.58  | 2.58       |
|           | 曲线下面积 AUC(ng.h/mL)            | 5992  | 2852  | 3622       |
|           | 表观清除率 CL(mL/min/kg)           | 2.77  | 5.94  | 4.59       |
|           | 稳态分布容积 V <sub>ss</sub> (L/kg) | 0.29  | 0.50  | 0.35       |
| IN@2mg/kg | 半衰期 t <sub>1/2</sub> (h)      | 3.80  | 3.41  | 1.08       |

|  |                               |      |      |      |
|--|-------------------------------|------|------|------|
|  | 达峰浓度 C <sub>max</sub> (ng/mL) | 540  | 204  | 645  |
|  | 曲线下面积 AUC(ng.h/mL)            | 2401 | 626  | 385  |
|  | 生物利用度 F%                      | 20.1 | 11.0 | 5.31 |

测试例 6：受试化合物对辣椒素诱导食蟹猴前臂皮肤血流变化的体内药效学研究

1. 实验原理

辣椒素作用于皮肤后诱导 CGRP 释放，CGRP 结合受体发挥舒张血管作用并促进血流量增加，受试化合物抑制 CGRP 与受体结合，抑制 CGRP 释放导致的血流量增加，通过血流仪检测血流量进而反应药效。

2. 实验步骤

2.1 动物信息：

种属品系：食蟹猴，雄性（5~8 kg），动物使用许可：SYXK（苏）2019-0004，实验前 3 天进行脱毛处理。

2.2 供试品配置：

精密称取适量药物，溶于无菌生理盐水中，超声、涡旋使充分混匀、溶解，得到 0.05mg/ml 的给药溶液，用于静脉（IV）给药。

2.3 预试阶段：动物麻醉后使用血流仪扫描前臂内侧血流，并放置 O 型橡胶圈于手臂内侧，避开明显血管处。橡胶圈位置确认后血流仪扫描圈内血流量作为基线血流值，随后在橡胶圈内涂抹 2mg 辣椒素，血流仪记录辣椒素处理后 10min，20min 和 30min 的血流量。

2.4 给药阶段：猴麻醉后在手臂相同部分放置橡胶圈，采集基线血流数据后，静脉注射受试化合物（剂量：0.05mg/kg），按 1ml/kg 进行给药，给药后在橡胶圈中涂抹 2mg 辣椒素，血流仪记录辣椒素处理后 10min，20min 和 30min 的血流量。

2.5 数据处理：预试阶段血流量记为 P，时间=t 时橡胶圈血流量记为 P<sub>t</sub>，基线血流量记为 P<sub>0</sub>；给药阶段血流量记为 D，时间=t 时橡胶圈血流量记为 D<sub>t</sub>，基线血流量记为 D<sub>0</sub>，则时间=t 时血流抑制率 I<sub>t</sub> 计算公式如下：

$$I_t=((P_t - P_0)/ P_0 - (D_t - D_0)/ D_0)*100\%$$

3. 实验结果：

不同时间点血流抑制率如图 1 所示，受试化合物均能抑制辣椒素诱导的血流增加，在 10min 时，实施例 6 的血流抑制率（Mean = 355.3%）显著高于 Zavegepant 血流抑制率（Mean = 89.7%），受试化合物的血流抑制效果均持续到 30min。

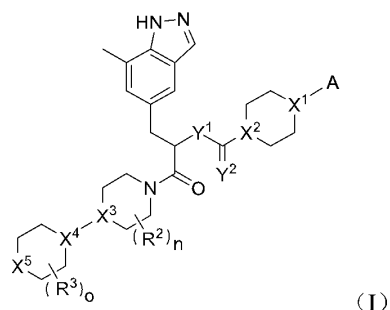
本发明不局限于上述可选的实施方式，任何人在本发明的启示下都可得出其他各种形式的产品。上述具体实施方式不应理解成对本发明的保护范围的限制，本发明的保护范围应当以权利要求书中界定的为准，并且说明书可以用于解释权利要求书。

引证文献:

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

## 权 利 要 求

1. 下式I的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：



其中，

$X^1$ 、 $X^2$  各自独立的为 CH 或 N， $X^2$  优选为 N；

$X^3$ 、 $X^4$  各自独立的为 C、CH 或 N；

$X^5$  为 C、CH、 $CH_2$ 、NH 或 N；

$Y^1$  为  $CH_2$ 、O 或 NH， $Y^1$  优选为 O 或 NH；

$Y^2$  为 O 或 S， $Y^2$  优选为 O；

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

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

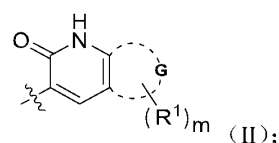
或者， $-(R^2)_n$  与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环，所述脂肪环或脂肪杂环任选的与  $-(R^2)_n$  所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S；

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

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

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

A 为下式II所示结构：

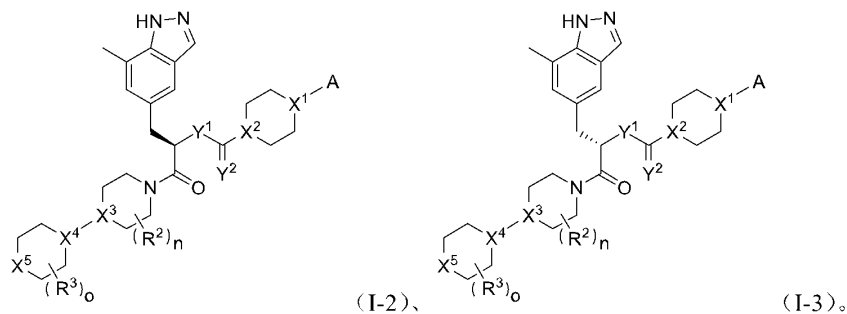


G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5~7 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪杂环中构成环的杂原子为-O-、-S-或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{S}}}\text{--}$ ;

$R^1$  在每次出现时独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基, m 为 0、1、2、3、4、5 或 6, 或者, 两个  $R^1$  与其附接的原子共同组成 3~8 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与  $R^1$  所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S, 或者, -(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> 与其附接的原子共同组成 3~6 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与 -(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构, 所述脂肪杂环中的杂原子为 O、N 或 S。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物；

其中，所述化合物如下式I-2或I-3所示：



3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:

其中，A 中：

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

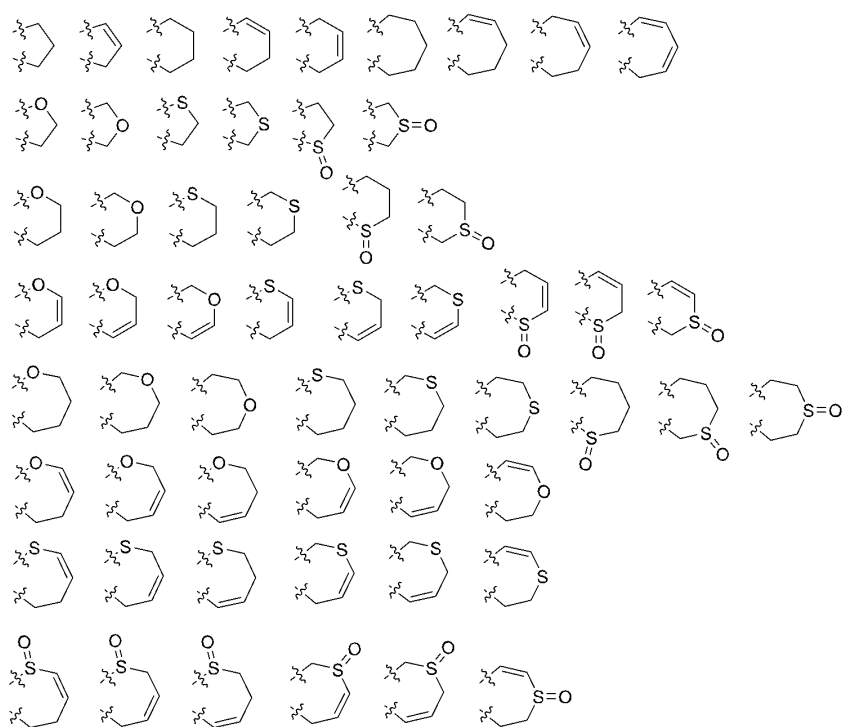
如 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 7 元脂肪环，G 链基团上任选的有 0、1 或 2 个双键，其余均为单键；

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

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

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物；

其中，A中G链基团选自：



**5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：**

其中，A 中，

$R^1$  在每次出现时独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基或-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基，m 为 0、1、2 或 3，

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

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

**6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：**

其中，A 中，

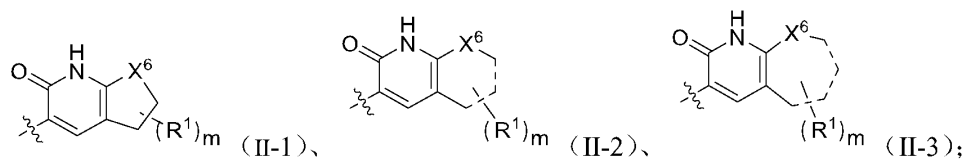
$R^1$  在每次出现时独立地为 -H、甲基、乙基或环丙烷基，m 为 0、1 或 2，

或者，两个  $R^1$  与其附接的原子共同组成环丙烷、环丁烷或环戊烷，所述环丙烷、环丁烷或环戊烷与  $R^1$  所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构，

或者，-( $R^1$ )<sub>m</sub> 与其附接的原子共同组成环丙烷、环丁烷或环戊烷，所述环丙烷、环丁烷或环戊烷与-( $R^1$ )<sub>m</sub> 所附接的环组成螺环结构、并环结构或桥环结构。

**7. 根据权利要求 1、2、5 或 6 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：**

其中, A 为下式II-1、II-2 或II-3 所示结构:



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

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

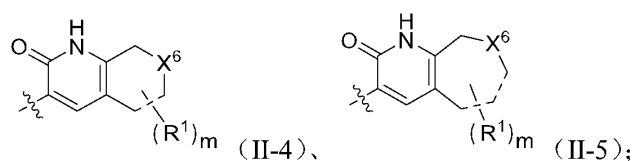
式II-3 中三处“---”均指代单键, 或者其中任意 1 处为双键, 另两处均为单键。

**8. 根据权利要求 7 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

其中,  $Y^2$  为 S, 且  $X^6$  为-S-。

**9. 根据权利要求 1、2、5 或 6 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

其中, A 为下式II-4 或II-5 所示结构:



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

式II-4 中“---”指代单键或双键;

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

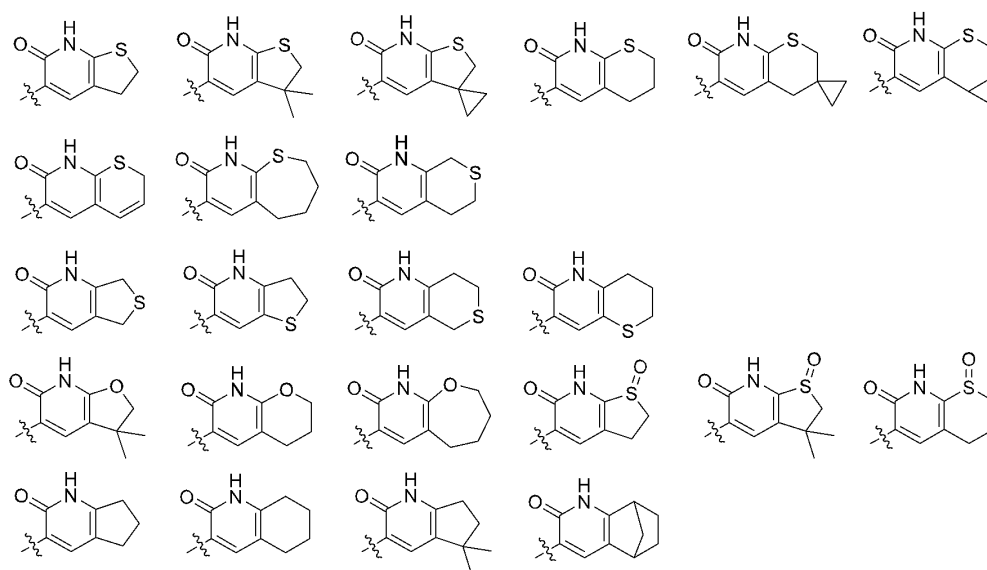
**10. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

其中, A 中 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成 5~7 元脂肪环, 且 m 为 0。

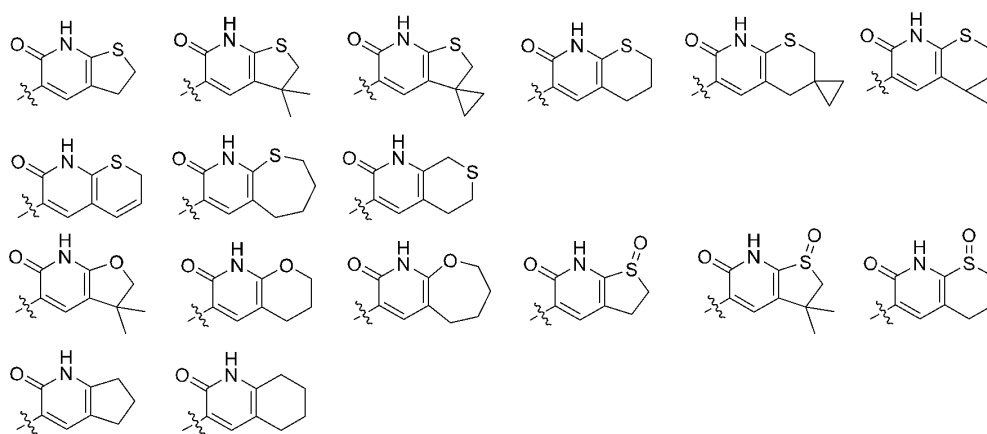
**11. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

其中, A 选自:



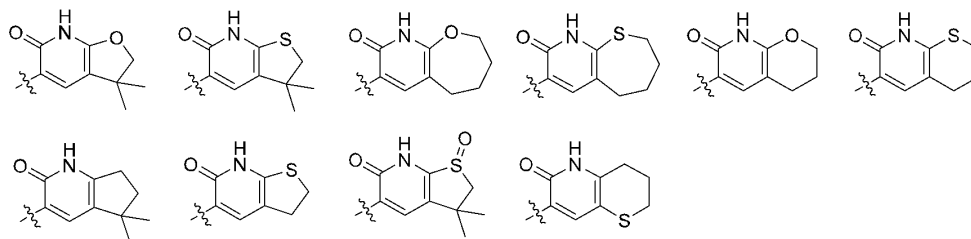


A 进一步优选自:

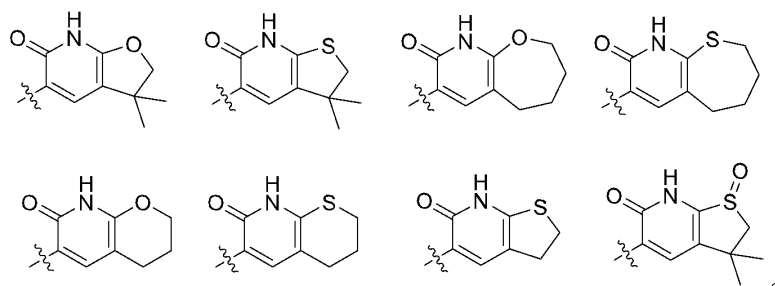


12. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:

其中, A 选自:



A 进一步优选自:



### 13. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：

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

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

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

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

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

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

### 14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：

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

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

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

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

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

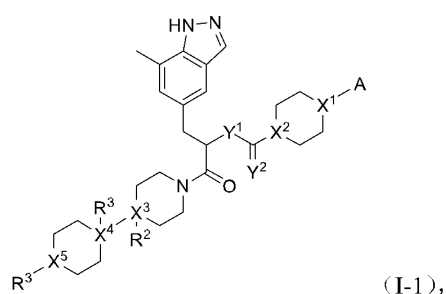
或者,  $-(R^3)_0$  与其附接的原子共同组成 3~5 元脂肪环或脂肪杂环, 所述脂肪环或脂肪杂环任选的与  $-(R^3)_0$  所附接的环组成螺环结构, 所述脂肪环或脂肪杂环中  $-(R^3)_0$  所提供的环上原子均为 C 原子。

**15. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

其中,  $X^3$ 、 $X^4$  不同时为 N。

**16. 根据权利要求 1 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

所述化合物如下式 I-1 所示:



其中,  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  如权利要求 1 所定义, A 如权利要求 6 或 11 所定义;  
 $R^2$ 、 $R^3$  在每次出现时独立地为 -H、 $-CH_3$  或不存在。

**17. 根据权利要求 1、2 或 16 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

其中, 所述化合物中的 1 个以上的 H 被 D 所取代。

**18. 根据权利要求 17 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

其中,  $R^3$  中的 1 个以上的 H 被 D 所取代。

**19. 根据权利要求 17 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

其中, 与  $X^5$  相连接的  $R^3$  为  $-CD_3$ 。

**20. 根据权利要求 1、2 或 16 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

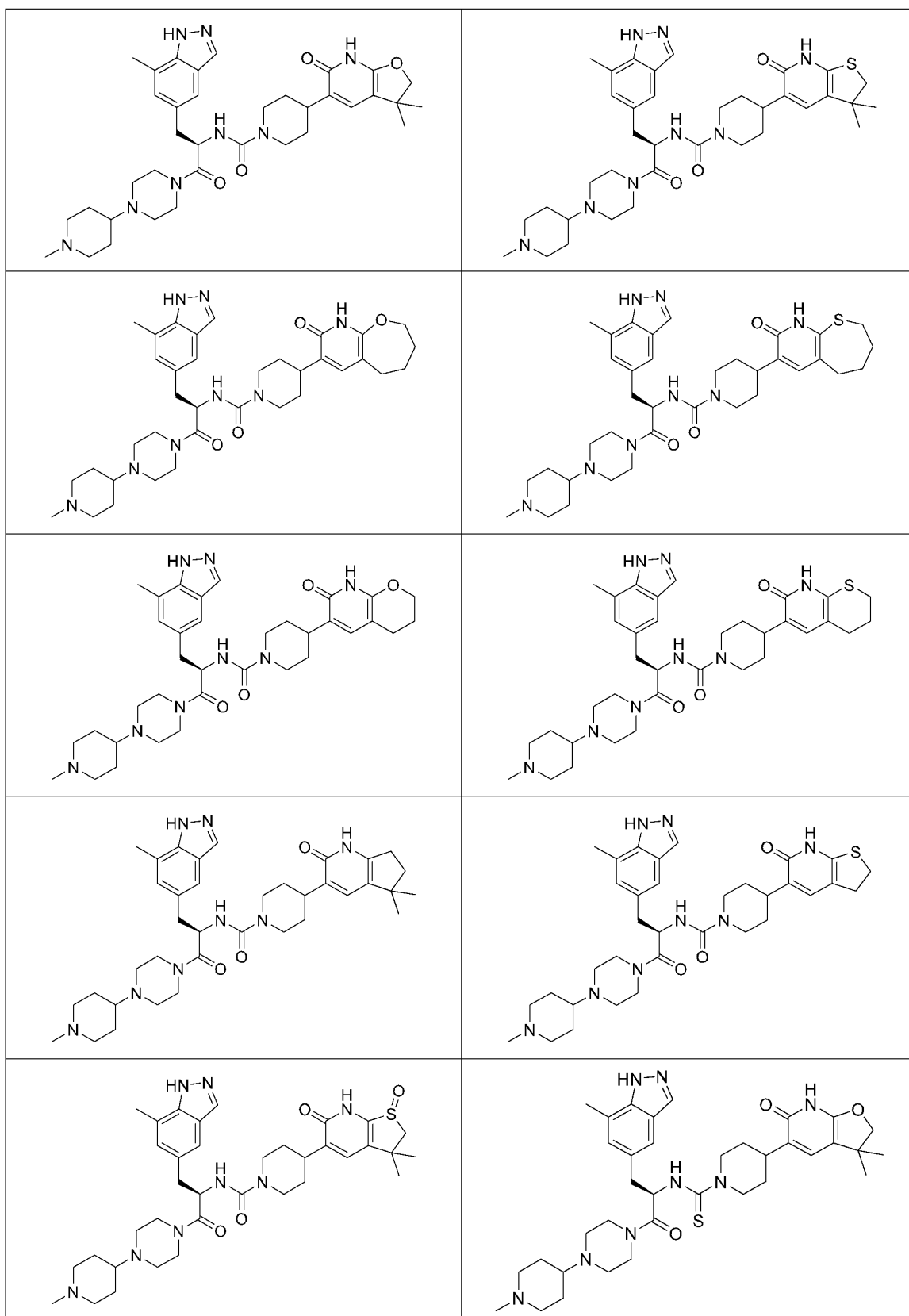
其中, 所述化合物中的吡唑基中的吡唑基团环上的 H 被 D 所取代。

**21. 根据权利要求 3 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

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

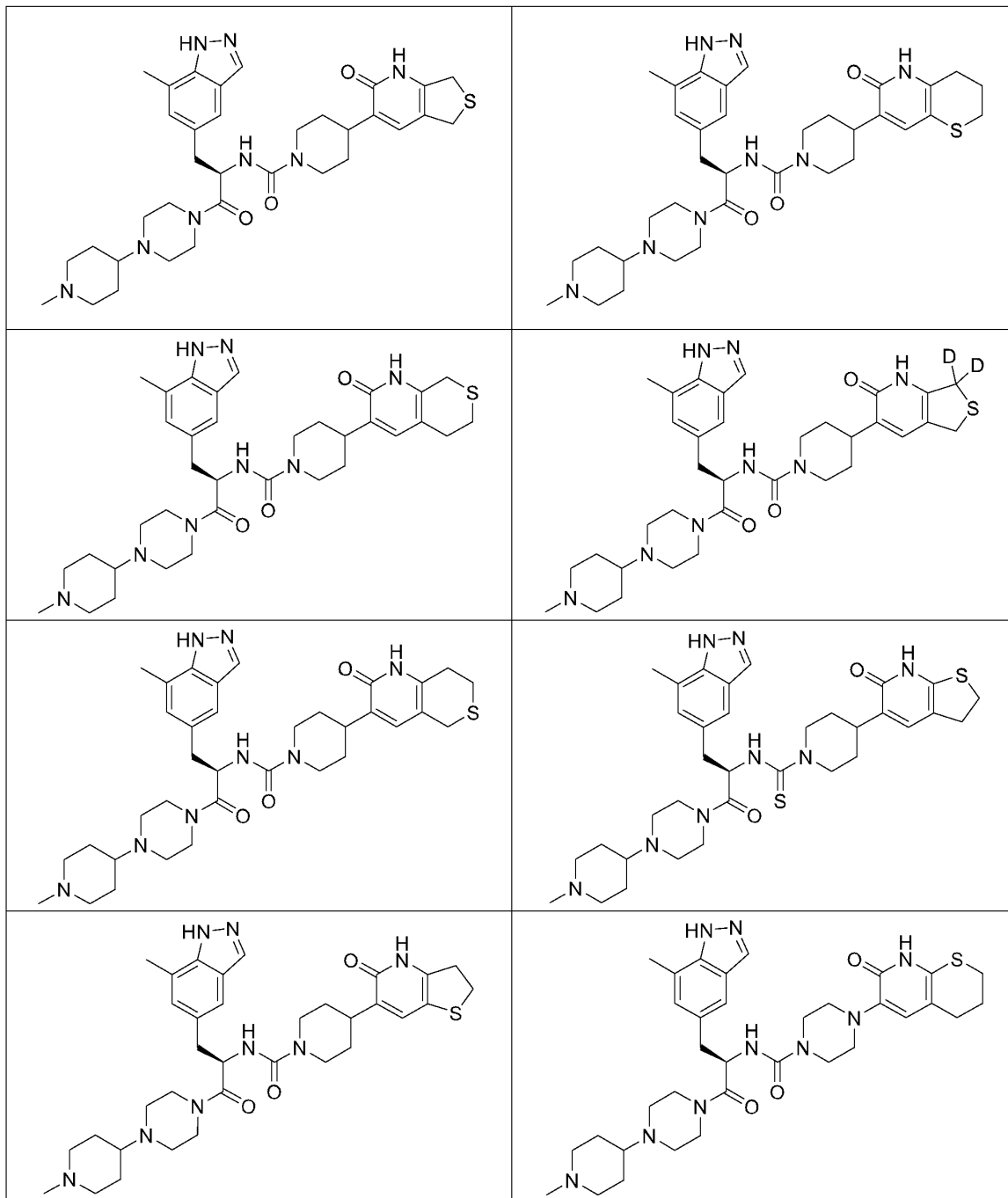
**22. 根据权利要求 1 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:**

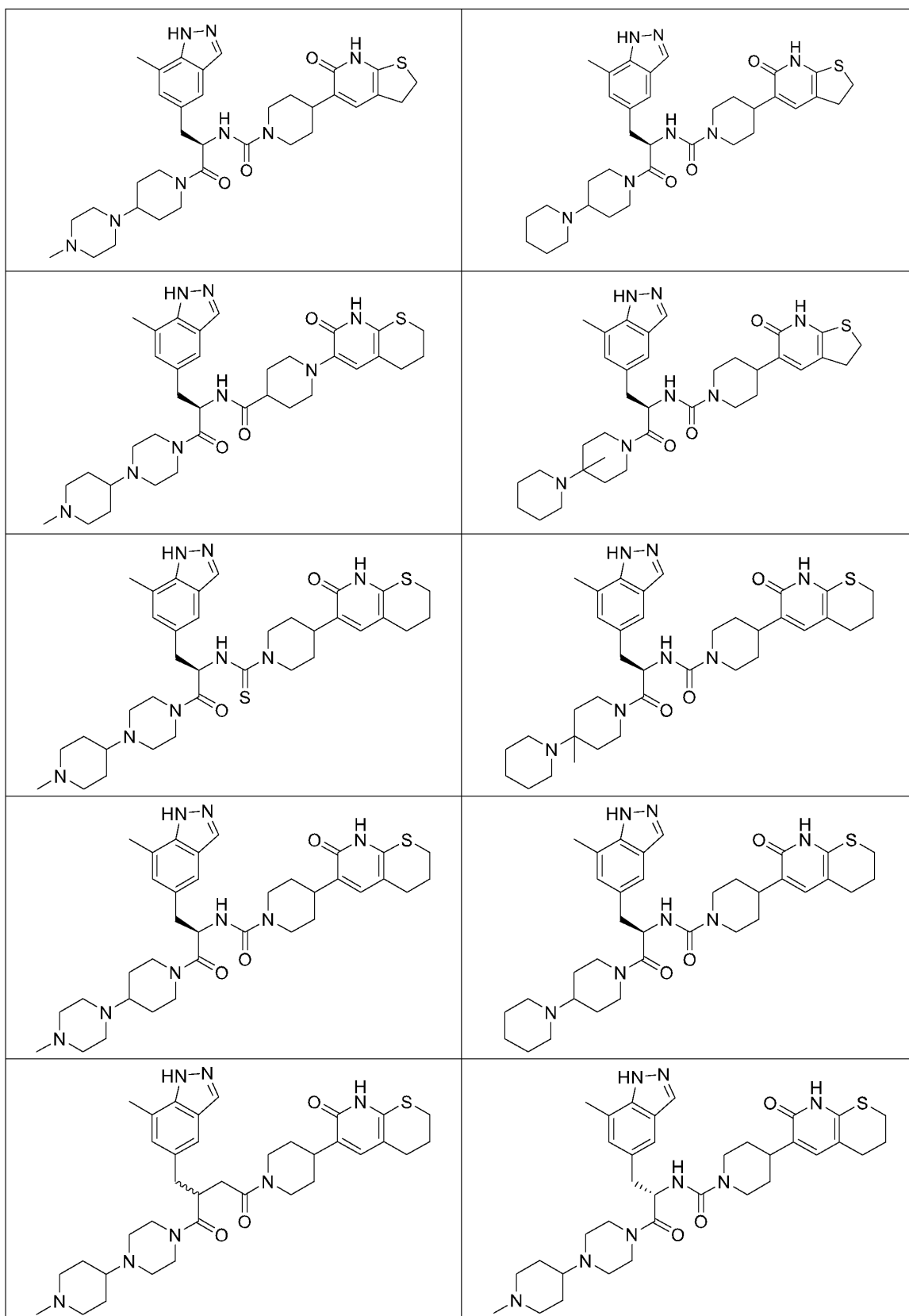
所述化合物选自:

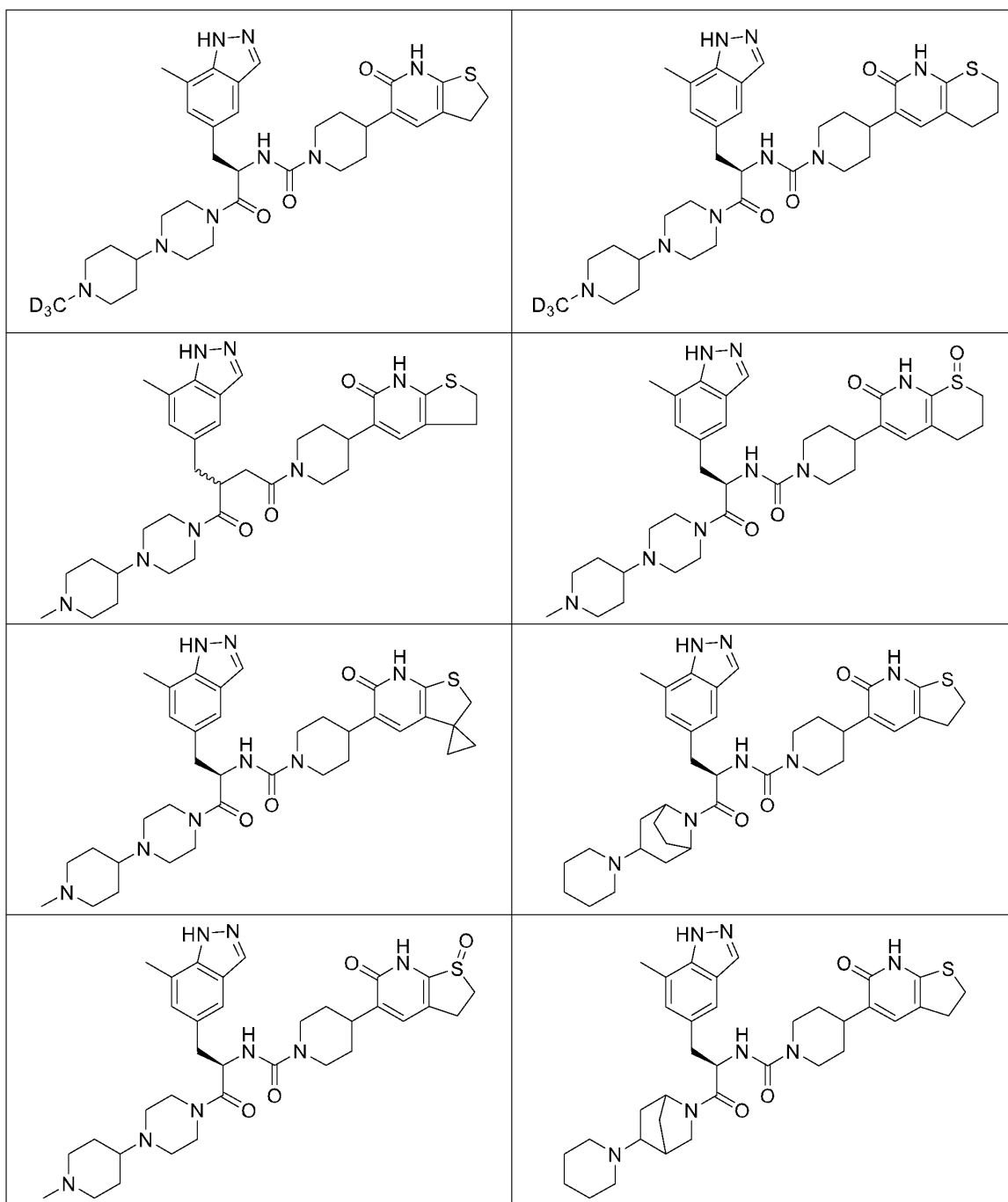


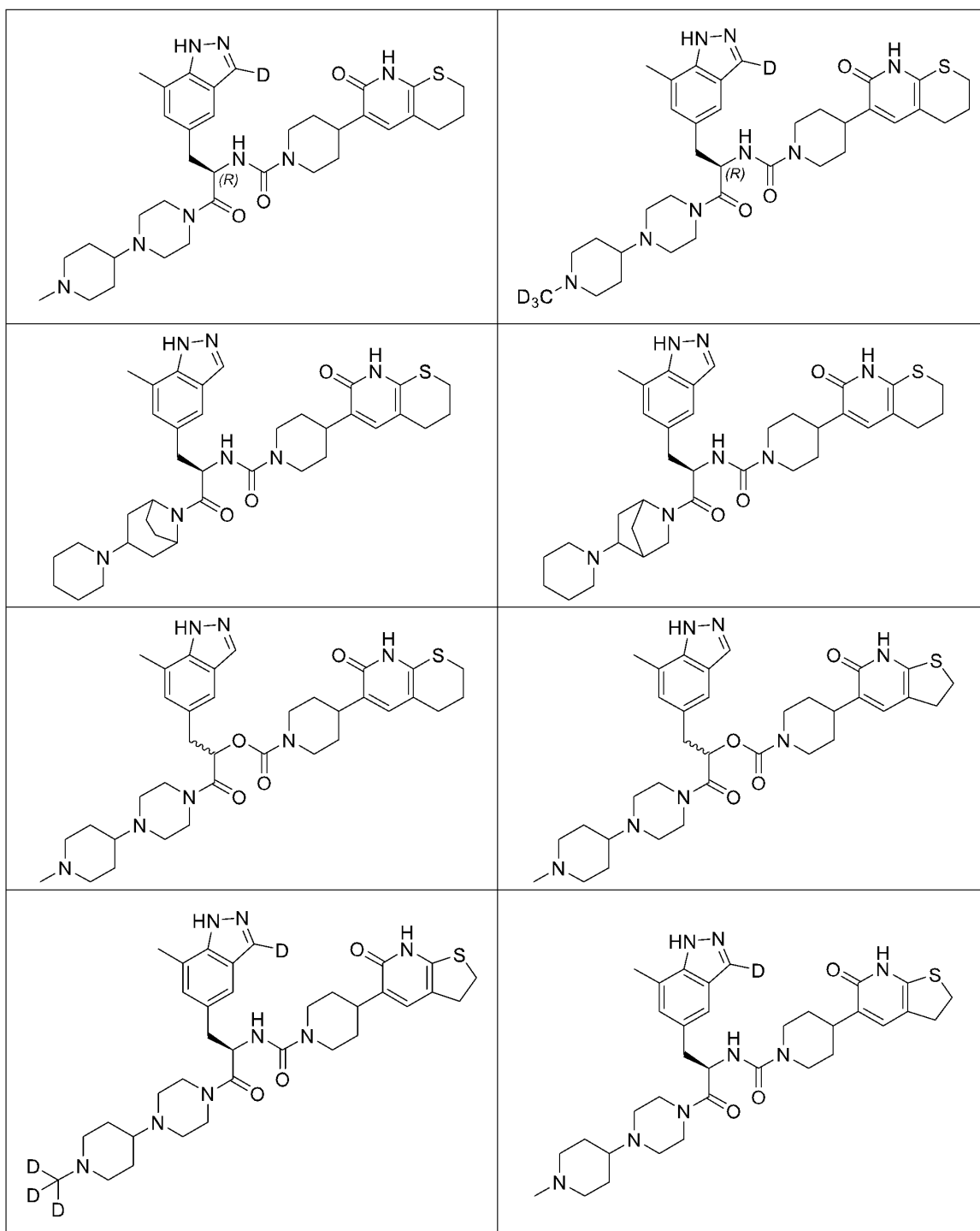
23. 根据权利要求 1 所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：

所述化合物选自：

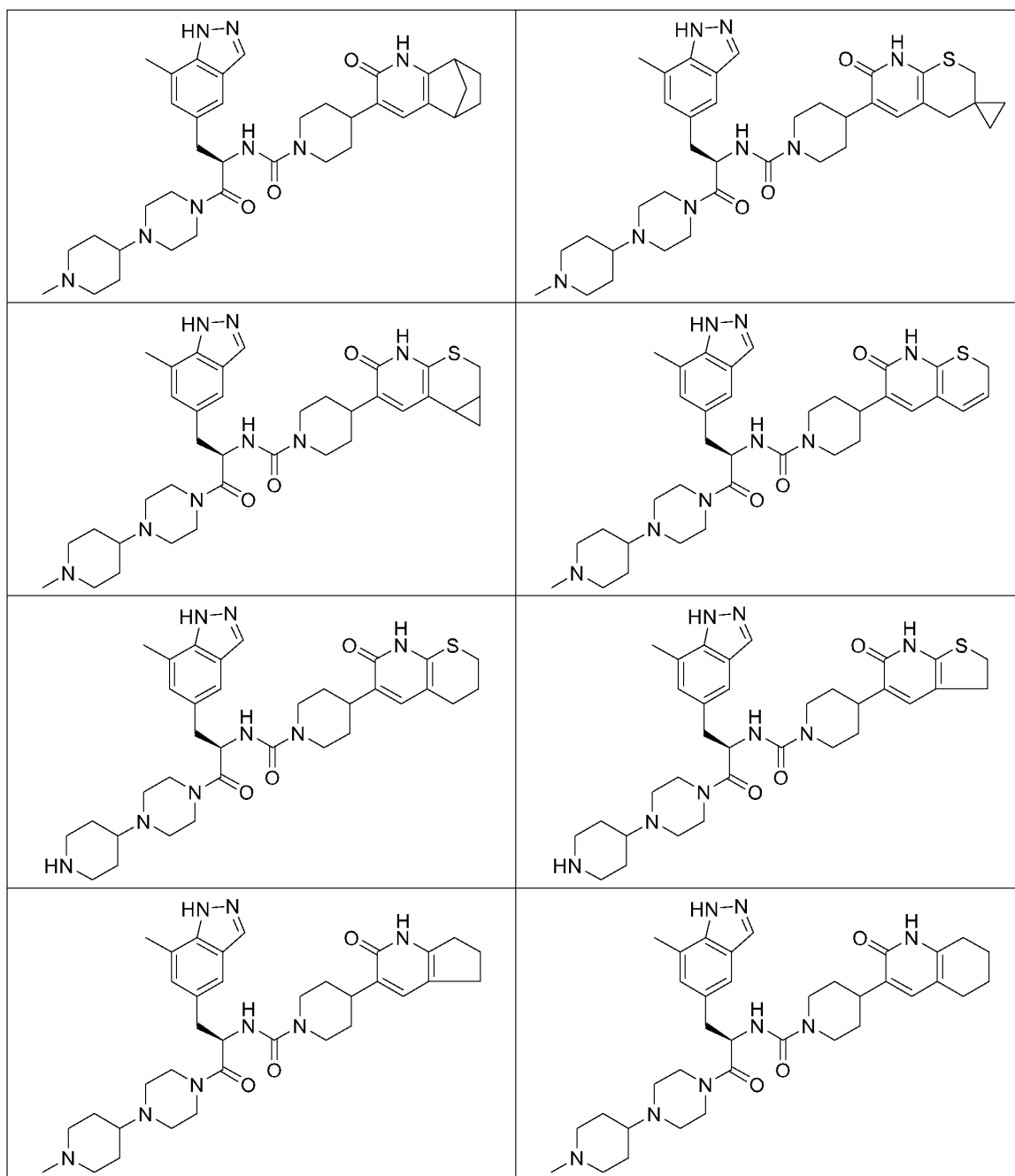












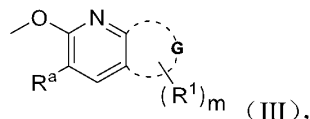
24. 权利要求 1~23 任一所述化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物作为 CGRP 拮抗剂的用途。

25. 根据权利要求 24 所述的用途，所述化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物用于制备预防、治疗或缓解 CGRP 所介导疾病的药物。

26. 根据权利要求 25 所述的用途，所述疾病包括偏头痛和神经性疼痛。

27. 一种预防、治疗或缓解 CGRP 所介导的疾病, 例如偏头痛或神经性疼痛的方法, 包括给予权利要求 1~23 任一所述化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物。

28. 下式 III、IV 或 V 的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:

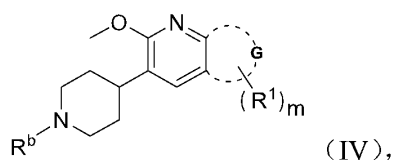


式 III 中,  $R^a$  为 Cl、Br、I、-OTf 或  $-B(OH)_2$ , G 链基团如权利要求 1、3、4 或 10 所述化合物中任意一处所定义的,  $R^1$ 、m 如权利要求 1、5 或 6 所述化合物中任意一处所定义的, 条件是:

当  $R^a$  为 Br 时, G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成的环不为环戊烷、环己烷、1,4-二氧六环,

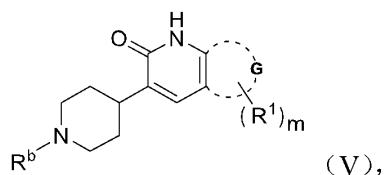
当  $R^a$  为 Cl 时, G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成的环不为环己烷,

当 G 链基团与其附接的两个碳原子共同组成的环为四氢呋喃, 且 m 为 1 时,  $R^1$  不为异丙基:

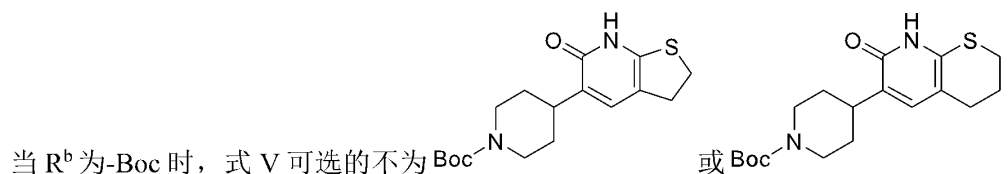


式 IV 中,  $R^b$  为 -H 或氨基保护基团, 所述氨基保护基团可选择为 -Cbz、-Boc、-Fmoc、-PMB、-Bn、-Trt、-Tos 或 -Alloc, 所述氨基保护基团优选为 -Boc,

G 链基团如权利要求 1、3、4 或 10 所述化合物中任意一处所定义的,  $R^1$ 、m 如权利要求 1、5 或 6 所述化合物中任意一处所定义的;



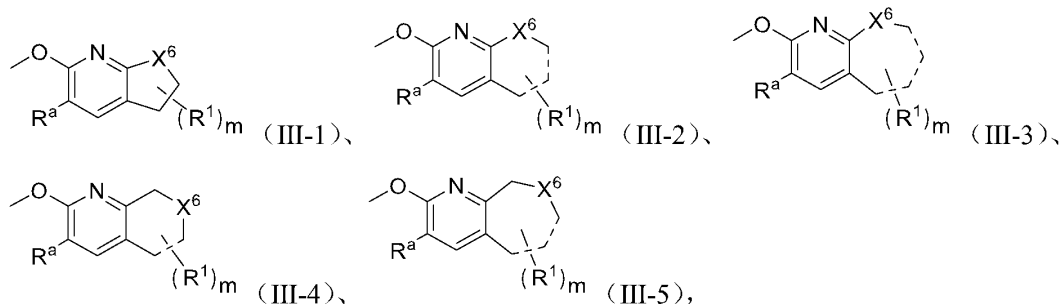
式 V 中,  $R^b$  为 -H 或氨基保护基团, 所述氨基保护基团可选择为 -Cbz、-Boc、-Fmoc、-PMB、-Bn、-Trt、-Tos 或 -Alloc, 所述氨基保护基团优选为 -Boc,



G 链基团如权利要求 1、2、3 或 9 所述化合物中任意一处所定义的,  $R^1$ 、m 如权利要求 1、4 或 5 所述化合物中任意一处所定义的。

29. 根据权利要求 28 所述的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物:

所述式III中间体化合物选自式III-1、III-2、III-3、III-4或III-5,



式III-1、III-2、III-3、III-4和III-5中,  $X^6$  为-O-、-S-或  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}-$ ,

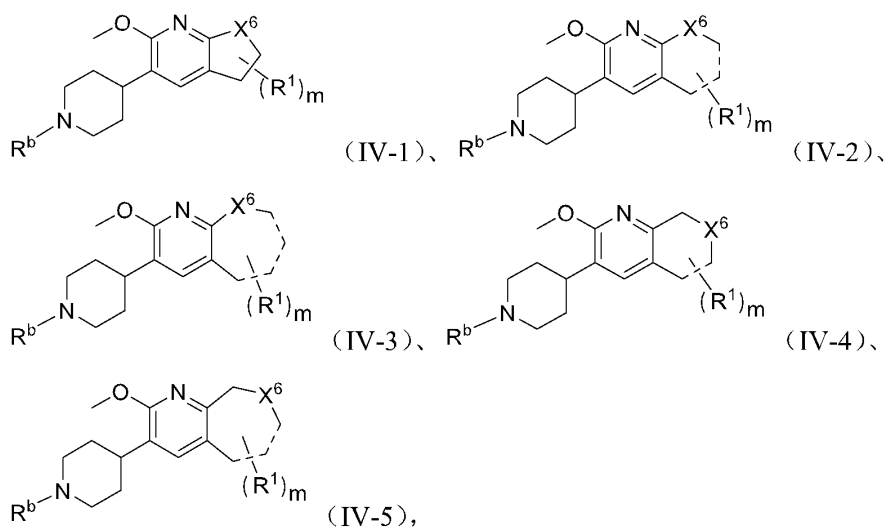
式III-2中两处“---”均指代单键, 或者其中任意1处为双键, 另一处为单键,

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

式III-4中“---”指代单键或双键,

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

所述式IV中间体化合物选自式IV-1、IV-2、IV-3、IV-4或IV-5,



式IV-1、IV-2、IV-3、IV-4和IV-5中,  $X^6$  为-O-、-S-或  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}-$ ,

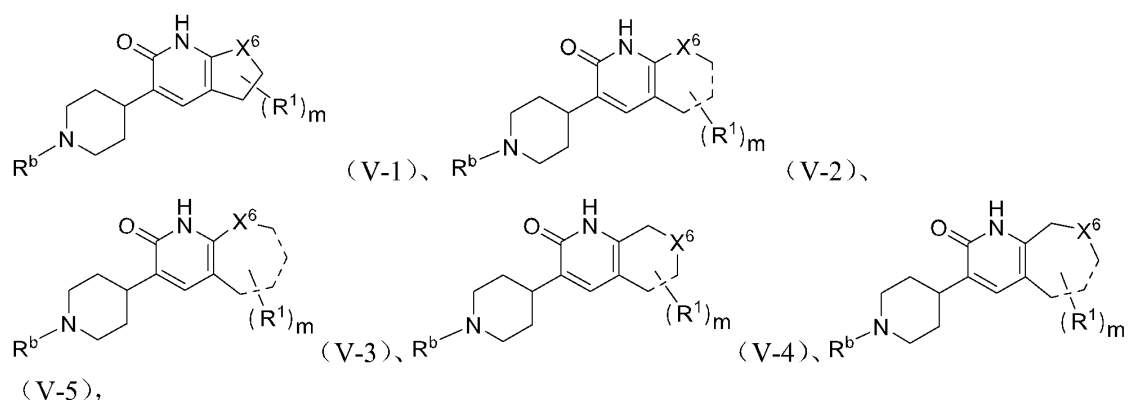
式IV-2中两处“---”均指代单键, 或者其中任意1处为双键, 另一处为单键,

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

式IV-4中“---”指代单键或双键,

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

所述式V中间体化合物选自式V-1、V-2、V-3、V-4或V-5,



式V-1、V-2、V-3、V-4和V-5中， $X^6$ 为-O-、-S-或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ，

式V-2中两处“---”均指代单键，或者其中任意1处为双键，另一处为单键，

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

式V-4中“---”指代单键或双键，

式V-5中两处“---”均指代单键，或者其中任意1处为双键，另一处为单键。

**30. 根据权利要求28或29所述的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：**

其中，所述盐为盐酸盐或三氟乙酸盐。

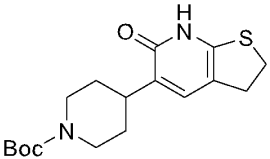
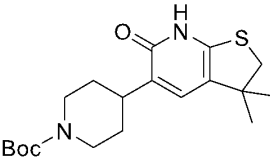
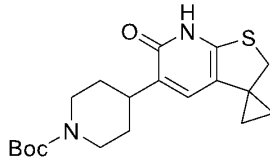
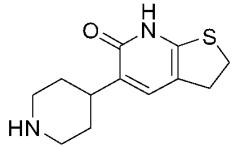
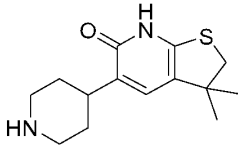
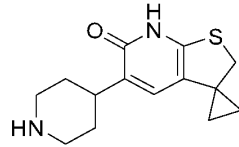
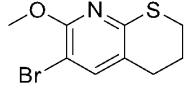
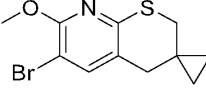
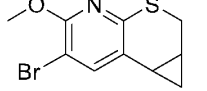
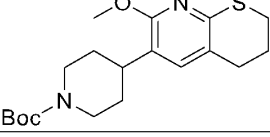
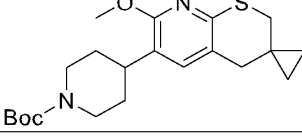
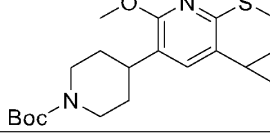
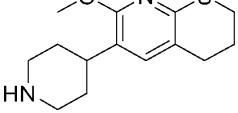
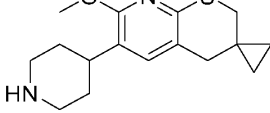
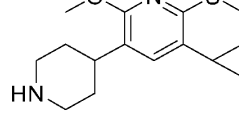
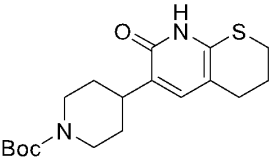
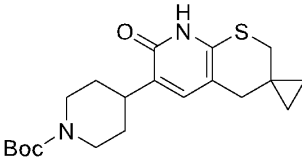
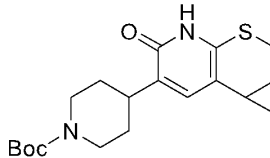
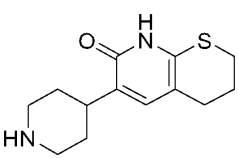
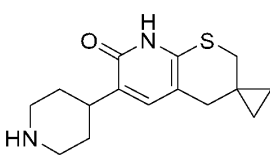
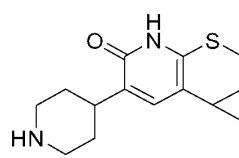
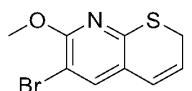
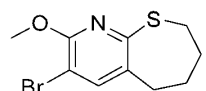
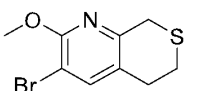
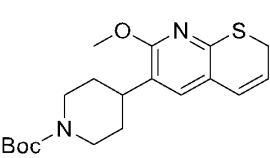
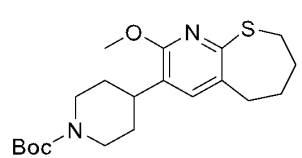
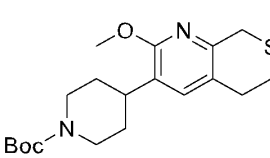
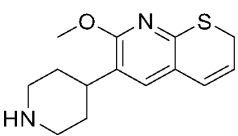
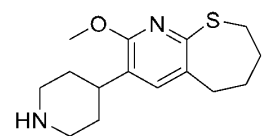
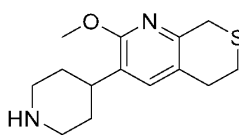
**31. 根据权利要求28或29所述的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：**

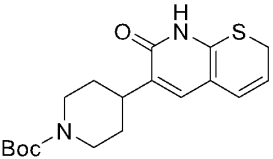
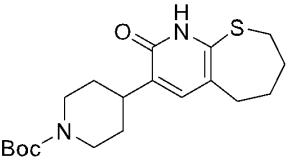
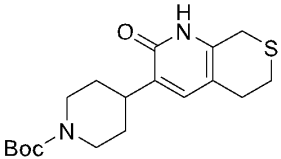
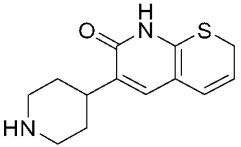
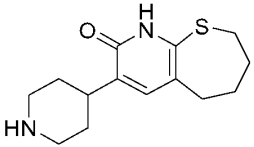
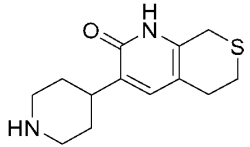
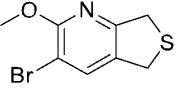
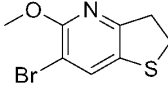
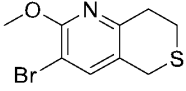
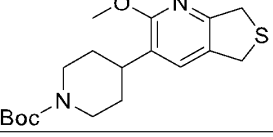
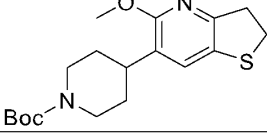
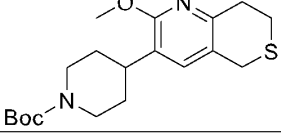
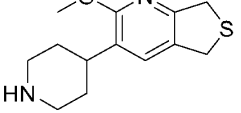
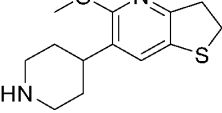
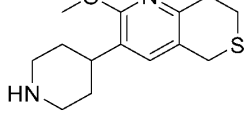
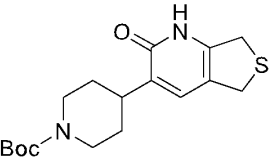
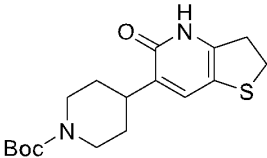
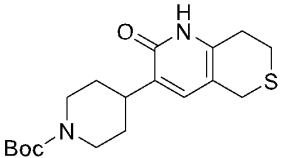
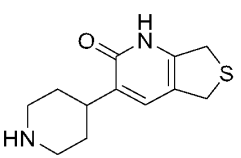
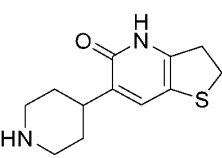
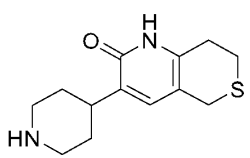
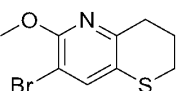
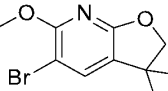
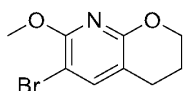
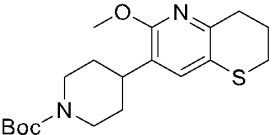
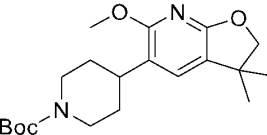
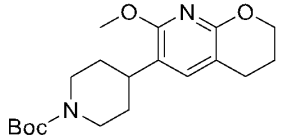
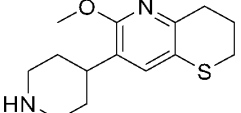
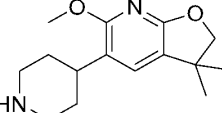
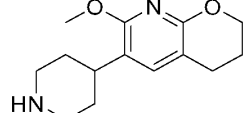
其中，所述中间体化合物中的1个以上的H被D所取代，可选的，G链基团或 $R^1$ 中的1个以上的H被D所取代。

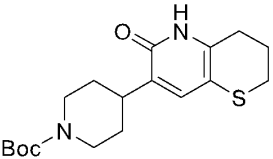
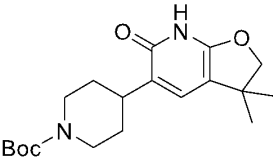
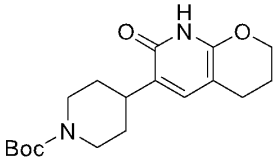
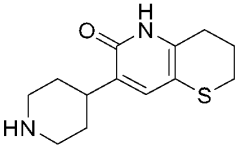
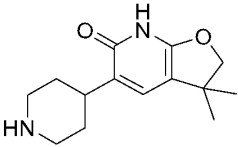
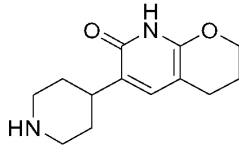
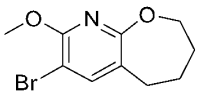
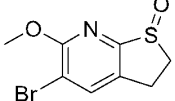
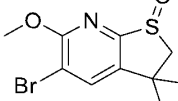
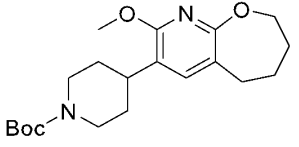
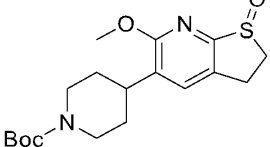
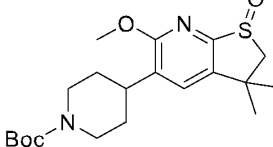
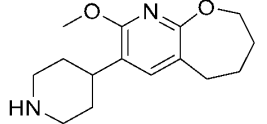
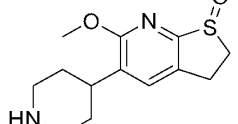
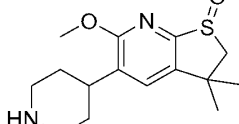
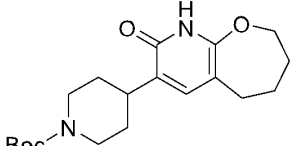
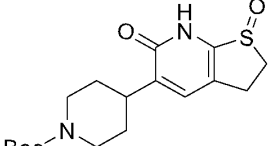
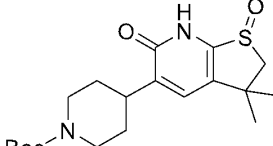
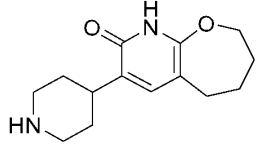
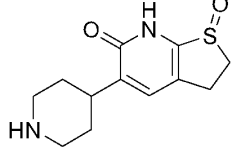
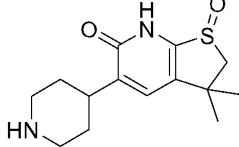
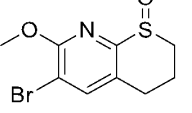
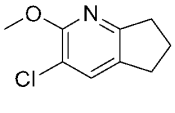
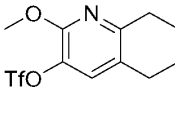
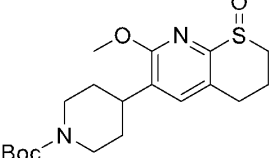
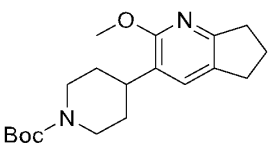
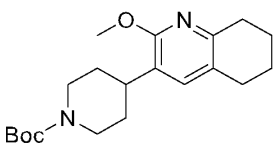
**32. 根据权利要求28至31任意一项所述的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：**

其中，所述中间体化合物选自：

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

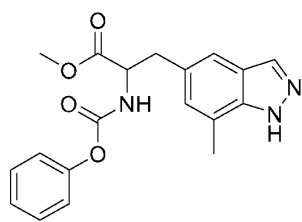
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

33. 下式VI的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：

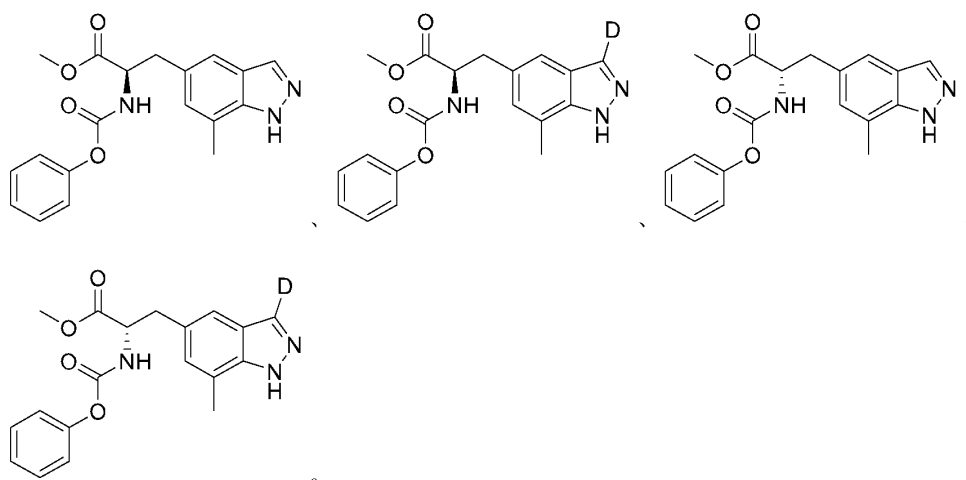




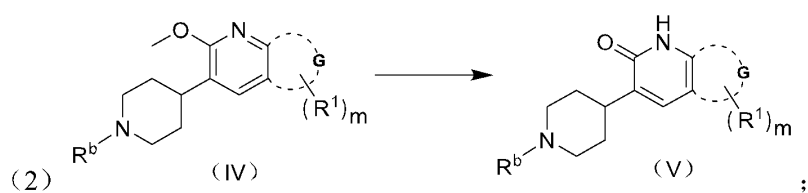
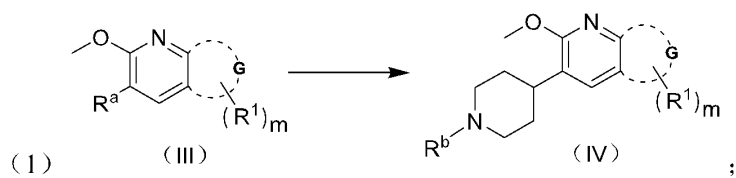
(VI)。

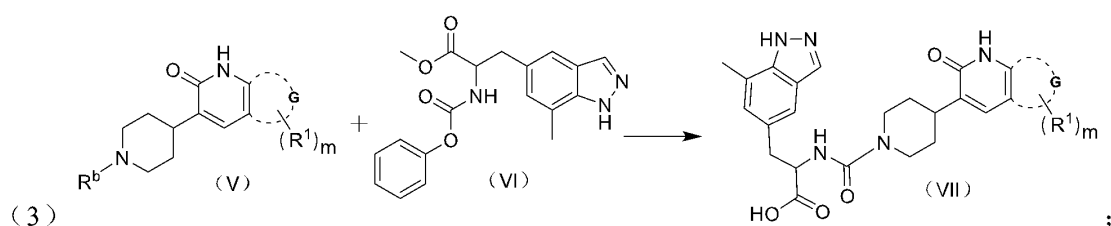
34. 根据权利要求 33 所述的中间体化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物：

所述式VI中间体化合物选自以下任一结构，



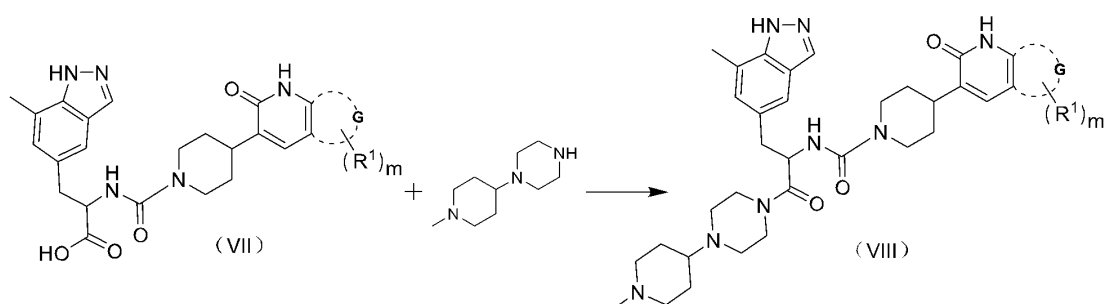
35. 合成式I化合物的中间体化合物的制备方法，包括以下合成路线（1）~（3）任意之一或其组合：





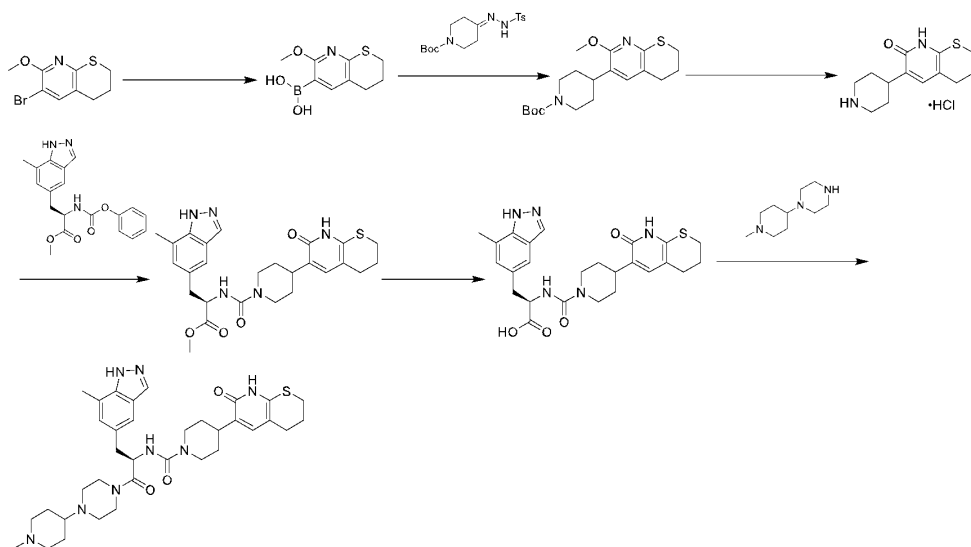
其中, 式III、IV、V分别依次如权利要求28所述中间体化合物中式III、IV、V中所定义的, 式VI如权利要求33所述中间体化合物中式VI中所定义的, 式VII中G链基团、R<sup>1</sup>和m如权利要求28所述中间体化合物中的式III、IV或V中任一结构中的G链基团、R<sup>1</sup>和m所定义的。

36. 作为 CGRP 拮抗剂的化合物的合成方法, 包括以下合成路线:

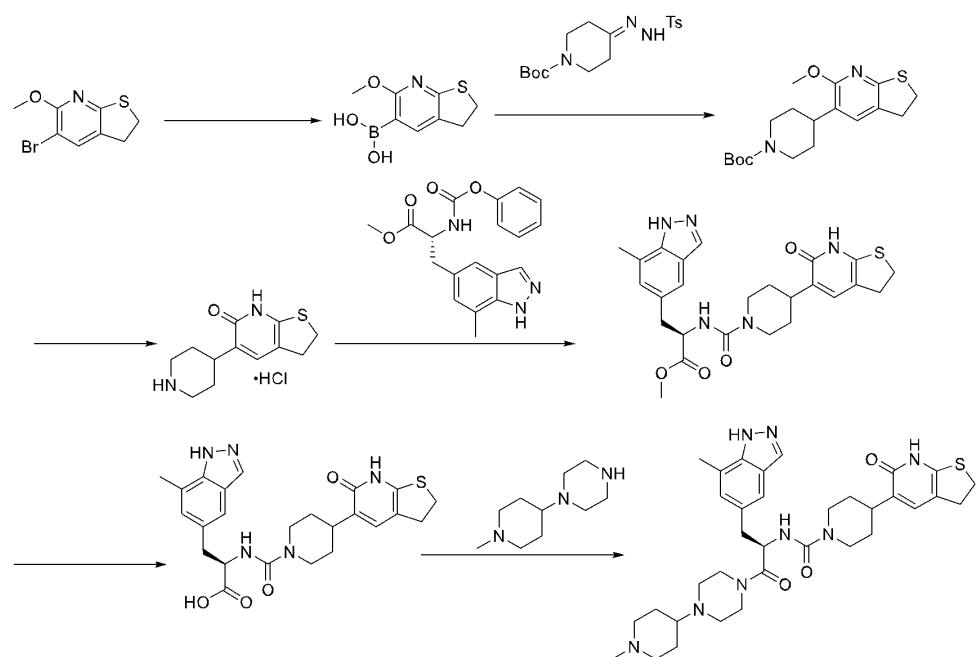


其中，式VII和式VIII中 G 链基团、R<sup>1</sup> 和 m 如权利要求 1 所定义。

37. 作为 CGRP 拮抗剂的化合物的合成方法, 包括以下合成路线:



或者,



38. 药物组合物，其包含权利要求 1~23 任意一项所述的化合物或其异构体、药学上可接受盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。