8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷类化合物或其盐及其制备方法和用途

交叉引用

本申请要求申请日为 2021 年 7 月 27 日的中国发明专利申请 202110860428.3、申请日为 2022 年 7 月 1 日的中国发明专利申请 202210779302.8 的优先权。

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体地涉及一组用做 ATR 抑制剂的 8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷化合物、其制备方法、包含其的药物组合物以及它们用于治疗或预防 ATR 相关疾病的用途。

背景技术

由于环境因素如紫外线辐射、X 射线和内源性因素如活性氧，人体细胞持续暴露于 DNA 损伤事件。在癌症细胞中，由于受到致癌基因驱动子驱动或受到 DNA 损伤药物或电离辐射(IR)的外源性诱导，存在较高水平的 DNA 复制应激(癌症的标志)，持续的复制应激导致 DNA 断裂，使得肿瘤细胞经历较高的 DNA 损伤，所述 DNA 损伤和复制应激构成基因组不稳定性的主要来源。

DNA 损伤如果足够高且不被修复，将会对细胞产生高度毒性，导致细胞死亡。为了确保真核细胞基因组的完整性，已经进化形成一组统称为 DDR(DNA 损伤响应)的生物学通路，用以识别、传递信号并修复 DNA 损伤。ATR(共济失调毛细血管扩张突变和 Rad3 相关激酶)、ATM(共济失调毛细血管扩张突变激酶)和 DNA-PK(DNA 依赖性蛋白激酶)是 DDR 的关键组分，它们通过响应于不同的 DNA 损伤而发挥修复 DNA 损伤的功能，其中 ATM 和 DNA-PK 主要响应于 DNA 双链断裂，ATR 主要响应于复制应激。

ATR 属于磷脂酰肌醇激酶相关激酶(PIKK)蛋白家族的成员，其主要靶标是 CHK1。当 ATR 被多种 DNA 损伤、尤其是复制应激激活后，ATR 通过 CHK1 的磷酸化，传递 DNA 损伤信号，使细胞周期停滞在 S 期或 G2/M 中，进行损伤修复，使细胞缓解复制应激压力，从而在去除应激压力后重新开始复制。

相比之于健康的增殖细胞，肿瘤细胞中具有较高的 DNA 损伤和复制应激，若要复制存活，维持细胞的分裂，更依赖于 ATR 进行 DNA 修复。因此，通过抑制 ATR，可以抑制肿瘤细胞的修复功能，导致 DNA 损伤和复制应激增加且不能被修复，最终导致肿瘤细胞死亡，同时不影响或较少地影响健康的增殖细胞，这构成 ATR 抑制剂用于癌症治疗的基础，也使得 ATR 抑制在近年来已经被认为是重要的癌症治疗途径。

标准癌症疗法如放疗或化疗通过诱发 DNA 损伤来发挥治疗功效，这对增殖性细胞特别具有毒性，而 DNA 损伤修复机制的存在会限制这些疗法的功效，从而会产生针对化疗或放疗药物的耐药性。通过抑制 ATR，增加复制应激、增加 DNA 损伤，可增强肿瘤细胞对这些 DNA

损伤诱导性疗法的敏感性，有助于克服放疗或化疗药物因损伤修复导致的耐药性，可以用于治疗基因突变或化疗耐药的肿瘤患者，降低化疗或放疗的剂量，从而降低对血液和胃肠道器官系统的毒性。

因此，对于复制应激增加的癌细胞或其他 DNA 损伤修复通路活性受损或缺陷的癌细胞，可以用 ATR 抑制剂增加复制应激，诱导肿瘤细胞死亡。的确，研究已揭示，ATR 抑制剂对 p53 突变肿瘤或丧失 ATM 功能的肿瘤具有合成致死活性，当与多种复制应激/DNA 损伤诱导性化疗剂联合使用时具有协同作用，例如铂、电离辐射以及 PARP 抑制剂。

此外，ATR 抑制还可以预防癌症的发生，因为 ATR 也是 DNA 损伤检查点的重要成员，ATR 抑制会限制癌基因激活导致的原癌细胞的扩增。

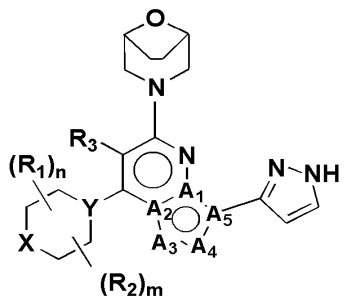
近年来，已经开发出一些 ATR 抑制剂(例如 WO2017202748、CN111848605A、WO2020087170、WO2020049017)。但是，开发新的强效 ATR 抑制剂仍然是非常具有挑战性的。PIKK 激酶家族与相关脂质激酶如磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3KS)以及 mTOR 的高度同一性增加了抑制其他激酶的风险，这可能会增加毒性或抵消 ATR 抑制的治疗效果；此外，一些 ATR 抑制剂的应用还受限于物理化学性质、药动学性质以及药物相互作用。

因此，本领域仍然需要新的选择性 ATR 抑制剂，其具有增强的 ATR 抑制活性，特别是具有改进的物理化学性质、改善的代谢稳定性、改善的药动学性质(口服可利用的)、和/或 CYP450 抑制最小化的 ATR 抑制剂。

发明简述

本发明人通过研究已经鉴定，本发明的化合物显示令人满意的 ATR 抑制活性，而且在体内和/或体外药代动力学实验中显示良好的性能，预示着改进的成药性和改进的生物利用度。因此，本发明化合物不仅可实现用于预防或治疗与 ATR 相关疾病的目的，而且所制备的药物有望具有改善的吸收、在同等剂量下疗效提高、或以更低的剂量提供相同疗效和/或降低可能的副作用。由此，本发明还提供了本发明化合物在制备用于预防或治疗与 ATR 相关疾病的药物中的用途、包含所述化合物的药物组合物和通过施用所述化合物预防和/或治疗与 ATR 相关疾病的方法。

因此，在本发明的一方面，提供式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物：



(I)

其中各个基团的定义如发明详述部分所述。

在本发明的另一方面，提供了具有 ATR 抑制活性、用作药物、尤其是用作 ATR 抑制剂用于治疗或预防 ATR 相关疾病的本发明式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

在本发明的另一方面，提供了包含本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个具体的方面，药物组合物可以另外包含适合与本发明化合物组合使用的另外的治疗活性成分。在一个具体的方面，提供了包含本发明化合物和另外的活性剂的药物组合产品，例如试剂盒。

在本发明的另一方面，提供了本发明的化合物或包含其的药物组合物用于在哺乳动物、特别是人中预防或治疗与 ATR 相关疾病的用途。

在本发明的另一方面，提供了在体内或体外抑制 ATR 的方法，该方法包括将有效量的本发明化合物与所述 ATR 相接触。

在本发明的另一方面，提供了在个体、例如哺乳动物、特别是人中预防或治疗与 ATR 相关疾病的方法，该方法包括施用有效量的本文所述的本发明化合物或包含其的药物组合物。

在本发明的另一方面，提供了上述本发明的化合物或包含其的药物组合物在制备用于预防或治疗 ATR 相关疾病的药物中的用途。

在另外的方面，提供了用于合成本发明化合物的方法，其中代表性的合成方案和途径在下文描述。

通过阅读随后的详细描述，本发明的其它目的和优点对于本领域技术人员将变得显而易见。

发明详述

定义

除非另外指出，说明书和权利要求书中使用的各个术语具有以下所示含义。在特定的术语或短语没有特别定义的情况下，不应该被认为是不确定或不清楚的，而是应该按照本领域的普通含义、并结合本文上下文理解。

本文定义的许多基团都是任选被取代的，该定义部分所给出的取代基列表仅仅是示例性的，而非穷举，也不意欲限制本说明书和权利要求书中其他部分所定义的取代基。

本文所用的术语“治疗”是指给患有所述疾病、或者具有所述疾病的症状的受试者、例如哺乳动物、例如人施用一种或多种本文所述的本发明化合物，用以治愈、缓解、减轻或影响所述疾病或所述疾病的症状。在本发明具体的实施方案中，所述疾病是下文所定义的 ATR 相关的疾病、尤其是肿瘤或癌症。

本文所用的术语“预防”在本领域中是众所周知的，是给怀疑患上或易感于如本文所定

义的 ATR 相关疾病、尤其是癌症或肿瘤的受试者、例如哺乳动物、例如人施用一种或多种本文所述的本发明化合物，使得罹患所定义疾病的风险降低。术语“预防”包含在诊断或确定任何临床和/或病理症状以前使用本发明的化合物。

本文所用的术语“抑制”和“降低”或这些术语的任何变体，是指生物活性剂的能力，其通过直接或间接与靶点相互作用，降低目标靶点的信号传导活性，且是指目标靶点活性的任何可以测量的减少或完全抑制。例如，与正常情况相比，可以是活性(例如 ATR 活性)降低量约或至少约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多、或其中可衍生的任何范围。

本文所用的术语“选择性抑制”是指生物活性剂的能力，其通过直接或间接与靶点相互作用，相比脱靶的信号活性，优先降低目标靶点的信号传导活性。就本发明化合物而言，相对于具有高度同一性的其他激酶如 PIKK 激酶家族与相关脂质激酶如磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3KS)以及 mTOR，其能够选择性抑制 ATR 的活性，从而减少同时作用于其他激酶可能导致的毒性或对 ATR 抑制效果的抵消。例如，与对另一种特定激酶相比，本发明对 ATR 具有至少 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多、或其中可衍生的任何范围的更好活性的抑制，或与对另一种特定激酶的活性相比，对 ATR 具有至少 1-、2-、3-、4-、5-、10-、25-、50-、100-、250-或 500-倍的更好活性。

本文所用的术语“癌症”或“肿瘤”是指赘生性细胞生长和增殖，无论是恶性的还是良性的，和所有的癌前期细胞和癌细胞和组织。对本发明的化合物、方法、药物组合物、药物组合及用途而言，所述癌症或肿瘤包括但不限于结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底层细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、肺癌、白血病、膀胱癌、胃癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、甲状腺癌、肾癌、子宫癌、天疱疮癌、肝癌、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑(脊)膜瘤、成神经细胞瘤、眼癌。

相应地，本文所述的“抗癌作用”或“抗肿瘤作用”包括但不限于对响应速率、疾病进展的时间及存活率的作用。本发明化合物及其医药用途和方法的抗肿瘤作用包括但不限于抑制肿瘤生长、延迟肿瘤生长、消退肿瘤、使肿瘤萎缩、治疗停止后肿瘤再生长时间延长、减缓疾病进展，也包括预防肿瘤发生。

本文所使用的术语“治疗有效量”意指当向个体施用以治疗疾病时足以减轻或完全缓解病症的症状或其它有害作用；逆转、完全停止或减缓病症的进展；或降低病症恶化的风险的量，“有效量”可视化合物、疾病及其严重程度及待治疗的个体的年龄、体重等而变化。

如本文所使用的术语“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

本文所用的术语“ATR 相关疾病”是指 ATR 活性对所述疾病的发生和发展起到促进作用，或抑制 ATR 将降低疾病的发生率、减少或消除疾病病状的疾病。对于本发明而言，“ATR 相关疾病”优选指的是 ATR 介导的疾病，更进一步优选癌症或肿瘤。如本文所述，ATR 激酶抑制剂对于下列疾病应该具有治疗或预防价值：血液恶性肿瘤，例如白血病(包括慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病和慢性骨髓性白血病)、多发性骨髓瘤、淋巴系统恶性肿瘤(例如淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤)、骨髓增生异常综合症，以及实体瘤、例如癌和肉瘤及其转移灶，例如乳腺癌、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌)、中枢神经系统肿瘤(例如胶质瘤、胚胎期发育不良性神经上皮肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、混合胶质瘤、成髓细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经细胞瘤、生殖细胞瘤及畸胎瘤)、胃肠道癌(例如胃癌、食管癌、肝癌、胆管癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌)、皮肤癌、黑色素瘤、甲状腺癌、骨癌、头颈癌、唾液腺癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、外阴癌、膀胱癌、肾癌、鳞状细胞癌、肉瘤(例如骨肉瘤、软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、尤因式肉瘤、胃肠组织癌、胃肠基质肿瘤、卡波西氏肉瘤)，以及儿科癌症(例如横纹肌肉瘤和成神经细胞瘤)。

本发明的化合物尤其可用于治疗患有肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肾癌、胃癌、肉瘤、头颈癌、中枢神经系统肿瘤及其转移灶、以及患有急性髓性白血病的患者。

本文所用的术语“药物组合物”或“药物制剂”是指包含一种或多种本发明式(I)化合物或者其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素衍生物、药学上可接受的盐或溶剂合物和在本领域中通常接受的可药用赋形剂或载体的组合物，且可以为固体、半固体、液体或气态形式。

本文所用的术语“药物组合”是指本发明化合物可与其它活性剂组合用于实现本发明的目的。所述其他活性剂可以是一种或多种另外的本发明化合物，或可以是与本发明化合物相容即不会相互不利影响、或具有互补活性的第二种或另外的(例如第三种)化合物。这类活性剂以达到预期目的的有效量适宜地组合存在。所述其他活性剂可以与本发明化合物在单一药物组合物中共同施用，或与本发明化合物处于不同的离散单元中分别施用，例如以试剂盒形式施用，当分别施用时可以同时或相继进行。所述相继施用在时间上可以是接近或隔远的。

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

本文所用的术语“药学上可接受的赋形剂或载体”是指一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，其药理学上无活性，与组合物中的其它成分相容，并且应是对温血动物如人给药可接受的，用作本发明化合物在施用形式中的载体或介质，其实例包括但不限于纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温类)、润湿剂(如

十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂等。

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。具体地，此类盐包括：(1)与无机酸形成的酸加成盐，该无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或与有机酸形成的酸加成盐，该有机酸如乙酸、丙酸、己酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、黏康酸等；或(2)当存在于母体化合物中的酸性质子经金属离子如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子置换时、或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等配位时形成的盐。本领域技术人员将知道制备药用盐的一般原理和技术，例如 Berge 等，Pharm ScL，66，1-19. (1977)中所述的那些。

本文所用的术语“立体异构体”是指由至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个、例如 1、2、3 或 4 个不对称中心的化合物中，可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体和单独的非对映异构体。特定分子也可以以几何异构体(顺式/反式)存在。本发明化合物还可以以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物存在，通常称为互变异构体，代表性实例包括酮-烯醇、苯酚-酮、亚硝基-肟互变异构体等。应当理解，本发明范围涵盖所有这样的异构体以及其任意比例的混合物，例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%。

本文所用的术语“溶剂合物”是指包含化学计量的或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式，包括本发明化合物的任何溶剂化形式，包括例如与水的溶剂合物，例如水合物，或与有机溶剂的溶剂合物，例如甲醇、乙醇或乙腈，即分别作为甲醇化物、乙醇化物或乙腈化物；或为任何多晶型物的形式。应当理解的是，本发明化合物的这类溶剂合物还包括本发明化合物的药学上可接受盐的溶剂合物。

本文所用的术语“前药”意指具有可裂解基团且通过溶剂分解或在生理条件下变成在体内具有药学活性的本发明化合物的化合物。前药包括本领域熟知的酸衍生物，如通过母体酸与适合醇反应制备的酯，或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺反应制备的酰胺，或酸酐或混合酸酐。衍生自本发明化合物侧接的酸基的简单脂族或芳族酯、酰胺及酸酐为尤其适用的前药。特定的此类前药为本发明化合物的C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、任选被取代的C_{6-10}芳基及(C_{6-10}芳基)-(C_{1-4}烷基)酯。

本文所用的术语“同位素变体”是指构成该化合物的一或多个原子上含有非天然比例同位素的化合物。本发明的化合物即可在构成化合物的一个或多个原子上包含非天然比例的原子同位素，从而形成同位素变化形式，其无论是否具有放射性，都旨在涵盖在本发明的范围内。可以掺入本发明化合物中的同位素及其药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如 2H、3H)；碳的同位素(例如 11C、13C 及 14C)；氯的同位素(例如 36Cl)；氟的同位

素(例如 18F)；碘的同位素(例如 123I 及 125I)；氮的同位素(例如 13N 及 15N)；氧的同位素(例如 15O、17O 及 18O)；磷的同位素(例如 32P)；及硫的同位素(例如 35S)。应当理解，本发明化合物的同位素变化形式通常可以通过常规方法、使用适合试剂的适当同位素变化形式来制备。

本文通式(I)化合物结构式中的  表示芳族环，即 A_1 至 A_5 的选择使得所形成的环满足芳族环的价键理论，且在化学上可行及稳定。

本文化合物结构式或结构片段中使用的“  ”或“  ”表示存在立体异构体，且表示不对称中心的绝对构型，在本发明所提供的化合物或中间体的命名中通常以 R 或 S 表示。当存在于外消旋混合物中时，该实及虚楔形符号定义的是相对立体化学，而非绝对立体化学。

本文所涉及结构片段中使用的“”指示与其交叉的键是结构片段连接于分子其余部分的键。

本文所用的术语“卤代”或“卤素”意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。优选的卤代为氟或氯。

文所用的术语“被卤素取代的”基团旨在包括单卤代或多卤代基团，其中一个或多个(例如 2、3、4、5 或 6 个)相同或不同的卤素取代基团中的一个或多个(例如 2、3、4、5 或 6 个)氢。

本文所用的术语“氰基”意指基团-CN。

如本文中所使用的术语“羟基”指-OH。

如本文中所使用的术语“氧代”指=O。

如本文中所使用的术语“烷基”指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和烃基团。具体地，烷基具有 1-10 个，例如 1 至 6 个、1 至 5 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。例如，如本文中所使用的术语“C_1-C_6 烷基”指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链的饱和烃基团，其实例例如甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、戊基(包括正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基等。特定的烷基具有 1 至 3 个碳原子。

本文所用的术语“烷氧基”意指基团-O-烷基，其中烷基具有本文所述的含义。具体地，该术语包括基团-O-C_{1-6} 烷基，更具体的-O-C_{1-3} 烷基。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基、异丙氧基)、丁氧基(包括正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基)、戊氧基(包括正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基)、己氧基(包括正己氧基、异己氧基)等。特定的烷氧基具有 1 至 3 个碳原子。

本文所用的术语“亚烷基”在单独或与其他基团组合使用式是指饱和的直链或直链二价烃基。例如术语“C_{1-3} 亚烷基”是指具有 1 至 3 个碳原子的亚烷基，例如亚甲基、亚乙基、亚

丙基、1-甲基亚乙基、2-甲基亚乙基等。

本文所用的术语“环烷基”指具有指定环原子数的单环、稠合多环、桥接多环或螺环非芳族饱和单价烃环结构。环烷基可具有3至12个碳原子(即C_3-C_{12}环烷基)，例如C_{3-10}环烷基，C_{3-8}环烷基，C_{3-6}环烷基，C_{5-6}环烷基。适合的环烷基的实例包括但不限于单环结构，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；或多环(例如双环)结构，包括螺环、稠合或桥连系统，如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、螺[3.4]辛烷基、双环[3.1.1]己烷基、双环[3.1.1]庚基或双环[3.2.1]辛基等。

本文所用的术语“芳基”意指通过自芳族环系统中的单个碳原子移除一个氢原子而衍生的单价芳族烃基。具体地，芳基系指具有指定环原子数的单环或稠合多环芳族环结构。具体地，该术语包括包含 6 至 14 个、例如 6 至 10 个、优选 6 个环成员的基团。特定的芳基包括苯基及萘基，最具体的芳基为苯基。

本文所用的术语“取代”或“取代的”是指是指所指定的原子上的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)氢被所指定的基团代替，条件是未超出所指定原子在当前情况下的正常价键并且形成稳定的化合物，取代基和变量的组合仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

本文所用的术语“任选取代的”，除非另外指出，表示基团可以是未取代的或被一个或多个(例如 0、1、2、3、4 或 5 或更多)对该基团所列的取代基取代，其中所述取代基可以相同或不同。

除非另有规定，本发明化合物定义中的 C_{n-n+m} 或 C_n-C_m 包括 n 至 n+m 个碳的各种情况，例如 C_{1-6} 包括 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5 和 C_6，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 C_{0-6} 包括 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{0-1}、C_{0-2}、C_{0-3}、C_{0-4}、C_{0-5}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{2-3} 等。同理，本发明化合物定义中的 n 元至 n+m 元表示环原子数可以为 n 至 n+m 之间的任何一个，也包括 n 至 n+m 元的任何一个范围。

如在本说明书和随后的权利要求书中所使用的，词语“包含”、“包括”和“含有”意指“包括但不限于”，并且不排除例如其他添加剂、成分、整数或步骤。应理解的是，该术语包括“由所述成分、步骤或条件组成”或“基本上由所述成分、步骤或条件组成”的技术方案。

应理解，当本文描述本发明化合物、包含其的药物组合物、药物组合以及相关的用途和方法时所涉及的剂量，是基于游离形式的重量，而非基于其任何盐、水合物或溶剂化物等，除非说明书中另外定义。

本发明化合物

本申请通篇使用的术语“发明的化合物”和“本发明的化合物”等，除非另外指出，涵盖本文各个实施方案及其具体或优选实施方式中定义的式(I)化合物、它们的立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，以及前药。所述立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物以及前药如上文定义部分所

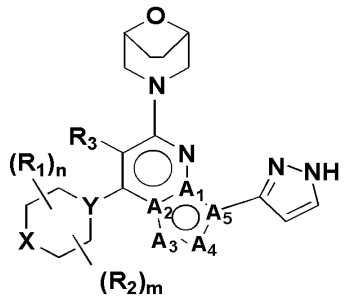
描述。优选地，本发明化合物为式(I)化合物的游离形式或其药学上可接受的盐或溶剂合物；最优选为式(I)化合物的游离形式或其药学上可接受的盐。

本发明的某些化合物可以以多晶型或无定形形式存在，它们也落入本发明的范围内。当为固体结晶形式时，式(I)化合物可以是与另一种化学实体的共晶体形式，并且本说明书包括所有这些共晶体。

在存在手性中心时，本发明的化合物可以以单独的对映异构体或对映体混合物形式存在，本领域技术人员能够确定稳定和可行的本发明化合物的异构体形式。根据一个实施方案，提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其是对映体过量(% ee)＞95、＞98%或＞99%的单一对映体。优选地，单一对映异构体以＞99%的对映异构体过量(% ee)存在。

本发明化合物还涵盖可能存在的 N-氧化物，本领域技术人员能够确定稳定和可行的本发明化合物的 N-氧化物。本发明化合物还涵盖本发明化合物的代谢物，即给药本发明化合物时在体内通过氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等形成的物质，其可通过本领域公知的技术进行鉴定。

具体地，一方面，本发明提供式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物：



(I)

其中

A_1、A_2 和 A_5 各自独立地是 C 或 N；

A_3 和 A_4 各自独立地是 CR_4、N 或 NR_5；

X 是 O、$C(R_6)_2$ 或 NR_7；

Y 是 N 或 CR_8；

R_1、R_2 和 R_3 各自独立地是 H、-OH、氧代、卤素、CN、-C_{1-6} 烷基或-O-C_{1-6} 烷基，其中的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个卤素或羟基取代；或 R_1 和 R_2 连接在一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥；

R_4 是 H、氧代、卤素或-C_{1-6} 烷基，其中的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个卤素或羟基取代；

R_5 是 H 或-C_{1-6} 烷基，其中的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个卤素取代；

R_6 各自独立地是 H、卤素、CN、-OH、-NH_2、-NH-C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{3-6} 环烷基、-SO_2-C_{1-6} 烷基、-SO_2-C_{3-6} 环烷基、-SO-C_{1-6} 烷基、-SO-C_{3-6} 环烷基、C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 环烷基，其中的-C_{1-6} 烷基、C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、-O-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 烷基、或卤素或羟基取代的 C_{1-6} 烷基取代；

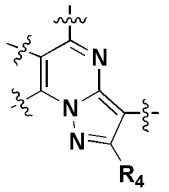
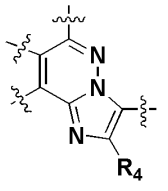
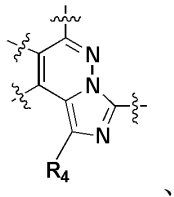
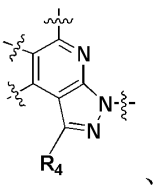
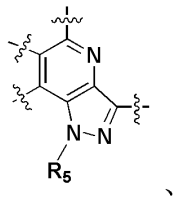
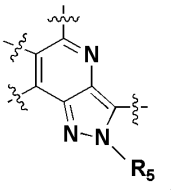
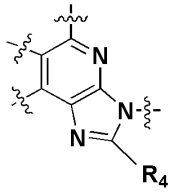
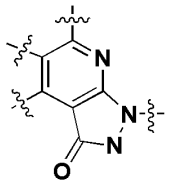
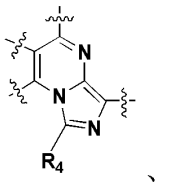
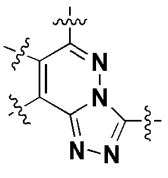
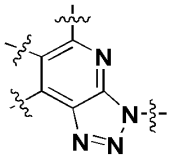
R_7 是 H、-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{3-6} 环烷基、-SO_2-C_{1-6} 烷基、-SO_2-C_{3-6} 环烷基、-SO-C_{1-6} 烷基或-SO-C_{3-6} 环烷基，其中的-C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、-O-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 烷基、或卤素或羟基取代的 C_{1-6} 烷基取代；

R_8 是 H、-OH 或卤素；

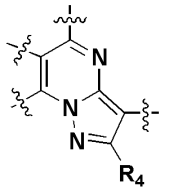
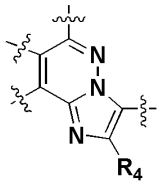
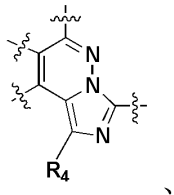
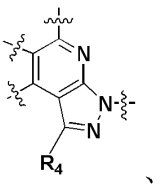
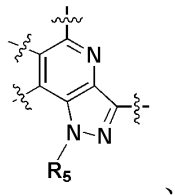
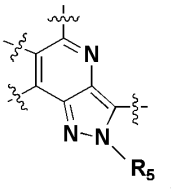
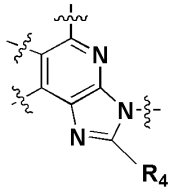
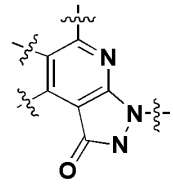
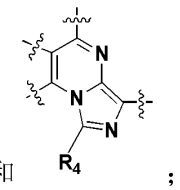
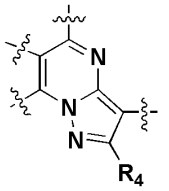
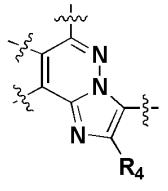
n 和 m 各自独立地是 0 至 4 的整数。

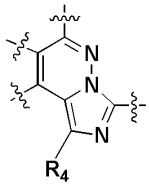
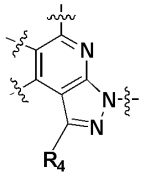
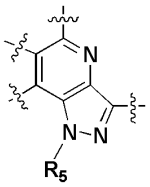
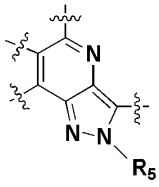
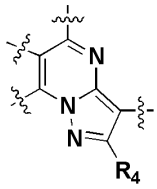
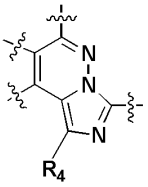
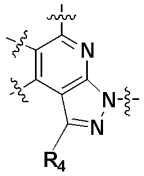
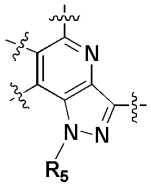
在一种式(I)化合物的实施方案中，A_1、A_2、A_3、A_4 和 A_5 中至少两个是 N 或 NR_5，其余是 C 或 CR_4；优选其中两个是 N 或 NR_5，其余是 C 或 CR_4。

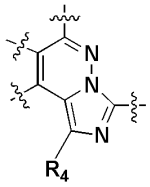
在一种式(I)化合物的实施方案中，包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分具有选自以下的结构：

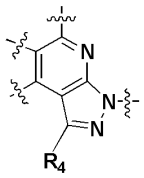
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。

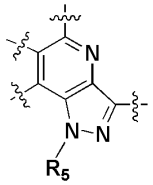
在一种式(I)化合物的实施方案中，包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分选自：

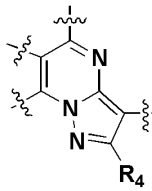
 、  、  、  、  、  、  、  和  ；优选选自  、  、

 、  、  和  ；更优选  、  、  或  。

在一种式(I)化合物的实施方案中，包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分优选是  。

在一种式(I)化合物的实施方案中，包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分优选是  。

在一种式(I)化合物的实施方案中，包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分优选是  。

在一种式(I)化合物的实施方案中，包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分优选是  。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_4 是 H。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_4 是氧代或卤素。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_4 是-C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个卤素或羟基取代；

例如但不限于甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、戊基(包括正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-C_2F_5、-CH_2CF_3、-CH_2Cl、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH(CF_3)_2$、-CH_2OH 或-CH_2CH_2OH。优选 R_4 是-C_{1-3} 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基，最优选甲基。

在前述式(I)化合物的实施方案中，R_4 优选是 H。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_5 是 H。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_5 是-C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个卤素取代；例如但不限于甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、戊基(包括正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-C_2F_5、-CH_2CF_3、-CH_2Cl、-$CH_2CH_2CF_3$ 或-$CH(CF_3)_2$。

在前述式(I)化合物的实施方案中，R_5 优选是 C_{1-3} 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基，最优选甲基。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 O。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 $C(R_6)_2$，其中 R_6 各自为 H。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 $C(R_6)_2$，其中 R_6 之一为 H，另一个选自卤素、CN、-OH、-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{3-6} 环烷基、-SO_2-C_{1-6} 烷基、-SO_2-C_{3-6} 环烷基、-SO-C_{1-6} 烷基、-SO-C_{3-6} 环烷基、C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 环烷基，其中的-C_{1-6} 烷基、C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、-O-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 烷基、或卤素或羟基取代的-C_{1-6} 烷基取代。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 $C(R_6)_2$，其中 R_6 之一为 H，另一个选自卤素，例如氟、氯、溴、碘。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 $C(R_6)_2$，其中 R_6 之一为 H，另一个为 OH、CN、NH_2、-NH-C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$，例如但不限于 OH、CN、-NH_2、-NH-CH_3、-NH-CH_2-CH_3、-N(CH_3)$_2$、-N(CH_2-CH_3)$_2$、-N(CH_3)(CH_2-CH_3)。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 $C(R_6)_2$，其中 R_6 之一为 H，另一个为-C_{1-6} 烷基，任选地被一个或多个卤素、羟基或-O-C_{1-6} 烷基取代，例如但不限于甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、戊基(包括正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-C_2F_5、-CH_2CF_3、-CH_2Cl、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH(CF_3)_2$、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2OCH_3 和-$CH_2OCH_2CH_3$。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 $C(R_6)_2$，其中 R_6 之一为 H，另一个为-O-C_{1-6} 烷基，其中的-C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素、羟基或-O-C_{1-6} 烷基取代，例如但不限于-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH_2CH_2OH、-$OCH_2CH_2OCH_3$。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 $C(R_6)_2$，其中 R_6 之一为 H，另一个为-C(O)-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{3-6} 环烷基、-SO_2-C_{1-6} 烷基、-SO_2-C_{3-6} 环烷基、-SO-C_{1-6} 烷基、-SO-C_{3-6} 环烷基、

C_{6-10}芳基或C_{3-6}环烷基，例如但不限于-C(O)-CH_3、-C(O)-CH_2CH_3、C(O)-$CH_2CH_2CH_3$、-C(O)-$CH(CH_3)_2$、-C(O)-环丙基、-C(O)-环戊基、-C(O)-环己基、-SO_2-CH_3、-SO_2-CH_2CH_3、SO_2-$CH_2CH_2CH_3$、SO_2-$CH(CH_3)_2$、-SO_2-环丙基、- SO_2-环戊基、-SO-CH_3、-SO-CH_2CH_3、SO-$CH_2CH_2CH_3$、SO-$CH(CH_3)_2$、-SO-环丙基、- SO-环戊基、苯基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基，其中的-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基或C_{3-6}环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基、或卤素或羟基取代的-C_{1-6}烷基取代，取代基例如但不限于氟、氯、溴、碘、-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-O-CH_3、-O-CH_2CH_3、-O-$CH_2CH_2CH_3$、-O $CH(CH_3)_2$、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 $C(R_6)_2$，其中 R_6 各自独立地为-C_{1-6}烷基、卤素、CN、-OH、-NH_2、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基，其中的-C_{1-6}烷基任选地被一个或多个卤素、羟基或-O-C_{1-6}烷基取代；

例如但不限于，两个 R_6 同时为卤素、同时为所述任选被(例如卤素)取代的 C_{1-6}烷基、一个为卤素且另一个为所述任选被(例如卤素)取代的 C_{1-6}烷基、一个为 OH 或-O-C_{1-6}烷基且另一个为所述任选被(例如卤素)取代的 C_{1-6}烷基、一个为 NH_2、-NH-C_{1-6}烷基或-N(C_{1-6}烷基)$_2$ 且另一个为所述任选被(例如卤素)取代的 C_{1-6}烷基、一个为 CN 且另一个为所述任选被(例如卤素)取代的 C_{1-6}烷基；

X 例如但不限于 CF_2、CCl_2、CBr_2、CFCl、$C(CH_3)_2$、$C(CH_2CH_3)_2$、$C(CH_3)(CH_2CH_3)$、$C(CF_3)(CF_3)$、$C(CH_3)(CF_3)$、$C(CH_3)(CH_2OH)$、$C(CH_3)(CH_2OCH_3)$、$C(CH_3)(F)$、$C(CH_3)(OCH_3)$、$C(CH_3)(OH)$、$C(CH_3)(NH_2)$、-$C(CH_3)(NHCH_3)$-。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 $C(R_6)_2$，其中 R_6 各自独立地选自 H 或卤素，例如均为 H，或均为卤素，例如均为 F。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 NR_7，R_7 是 H。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 NR_7，R_7 是-C_{1-6}烷基，任选地被一个或多个卤素、羟基或-O-C_{1-6}烷基取代，例如但不限于甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、戊基(包括正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-C_2F_5、-CH_2CF_3、-CH_2Cl、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH(CF_3)_2$、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2OCH_3 和-$CH_2OCH_2CH_3$；优选 R_7 是甲基、乙基、丙基或异丙基。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 NR_7，R_7 是-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{3-6}环烷基、-SO_2-C_{1-6}烷基、- SO_2-C_{3-6}环烷基、-SO-C_{1-6}烷基或-SO-C_{3-6}环烷基，例如但不限于-C(O)-CH_3、-C(O)-CH_2CH_3、C(O)-$CH_2CH_2CH_3$、-C(O)-$CH(CH_3)_2$、-C(O)-环丙基、-C(O)-环丁基、-C(O)-环戊基、-C(O)-环己基、-SO_2-CH_3、-SO_2-CH_2CH_3、SO_2-$CH_2CH_2CH_3$、SO_2-$CH(CH_3)_2$、-SO_2-环丙基、-SO_2-环丁基、- SO_2-环戊基、-SO_2-环己基、-SO-CH_3、-SO-CH_2CH_3、SO-$CH_2CH_2CH_3$、SO-$CH(CH_3)_2$、-SO-环丙基、-SO-环丁基、- SO-环戊基或-SO-环己基，其中的各个-C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基、或卤素或羟基取代的C_{1-6}烷基取代，取代基例如但不限于氟、氯、溴、碘、-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-

$CH(CH_3)_2$、-O-CH_3、-O-CH_2CH_3、-O-$CH_2CH_2CH_3$、-O $CH(CH_3)_2$、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2OCH_3 和-$CH_2OCH_2CH_3$。

在一种式(I)化合物的实施方案中，X 是 NR_7，R_7 选自 H、-C_{1-6} 烷基和-C(O)-C_{1-6} 烷基，优选-C_{1-6} 烷基，或优选-C(O)-C_{1-6} 烷基，例如但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、-C(O)-CH_3、-C(O)-CH_2CH_3、C(O)-$CH_2CH_2CH_3$ 或-C(O)-$CH(CH_3)_2$。

在前述式(I)化合物的实施方案中，X 优选是-O-、-NH-、-N(C_{1-6} 烷基)-、-CH_2-、-C(卤素)$_2$-，例如-O-、-NH-、-N(CH_3)-、-CH_2-、-$C(F)_2$-。

在前述式(I)化合物的实施方案中，X 优选是-O-、-N(C_{1-6} 烷基)-、-N(CO-C_{1-6} 烷基)-、-CH_2-、-CH(C_{1-6} 烷基)-、-C(C_{1-6} 烷基)$_2$-或-C(卤素)$_2$-，例如-O-、-N(CH_3)-、-N(CO-CH_3)-、-CH_2-、-$C(F)_2$-。

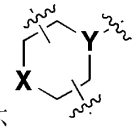
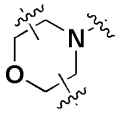
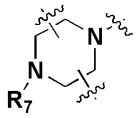
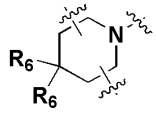
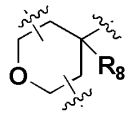
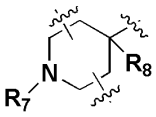
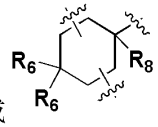
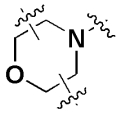
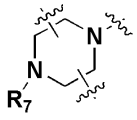
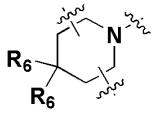
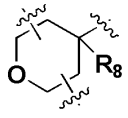
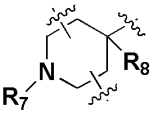
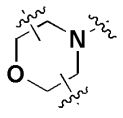
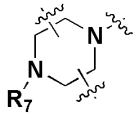
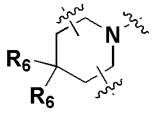
在一种式(I)化合物的实施方案中，Y 是 N。

在一种式(I)化合物的实施方案中，Y 是 CR_8，其中 R_8 是 H。

在一种式(I)化合物的实施方案中，Y 是 CR_8，其中 R_8 是 OH。

在一种式(I)化合物的实施方案中，Y 是 CR_8，其中 R_8 是卤素，例如氟、氯、溴、碘，优选 F。

在前述式(I)化合物的实施方案中，Y 优选是 N，或是 CR_8，其中 R_8 是 OH；更优选 Y 是 N。

在一种式(I)化合物的实施方案中，包含 X 和 Y 的六元环  选自  、  、  、  、  或  ；优选包含 X 和 Y 的六元环选自  、  、  、  和  ；更优选包含 X 和 Y 的六元环选自  、  和  ；R_6、R_7 和 R_8 分别具有上述各个相应实施方案所定义的含义，优选 R_6 选自 H、卤素和 C_{1-6} 烷基，R_7 选自 C_{1-6} 烷基和-CO-C_{1-6} 烷基。

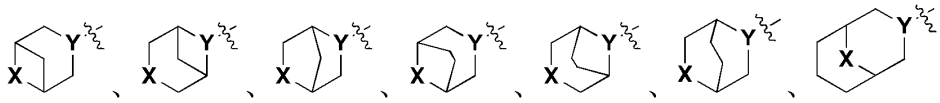
在一种式(I)化合物的实施方案中，R_1 和 R_2 各自独立地是 H。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_1 和 R_2 各自独立地是-OH、氧代、卤素、CN、-C_{1-6} 烷基或-O-C_{1-6} 烷基，其中的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个卤素或羟基取代，例如但不限于-OH、

氧代、氟、氯、溴、碘、CN、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-O-CH_3$、$-O-CH_2CH_3$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$，优选$-CH_3$、$-CF_3$或$-CH_2CH_3$，最优选$-CH_3$。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_1和R_2连接在一起形成C_{1-3}亚烷基桥，例如$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_1和R_2连接在一起形成C_{1-3}亚烷基桥，桥接方式例如但不限于：


、

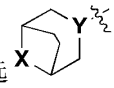
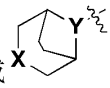
、

、

、

、

、

；优选

或

，其中优选Y是N且X是O。

在前述式(I)化合物的实施方案中，优选R_1和R_2各自独立地是H、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$，或R_1和R_2连接在一起形成C_{1-3}亚烷基桥，优选C_2亚乙基桥。

在一种式(I)化合物的实施方案中，m和n均为0。

在一种式(I)化合物的实施方案中，m和n之一为0，另一个为1，此时R_1或R_2不为氢，且可连接于环上Y的邻位或X的邻位，优选连接于Y的邻位。例如，R_1或R_2是C_{1-6}烷基，例如但不限于$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$，优选R_1或R_2是$-CH_3$，连接于Y的邻位或X的邻位，优选连接于Y的邻位。

在一种式(I)化合物的实施方案中，m和n之一为0，另一个为2，此时R_1或R_2不为氢，且可同时连接于环上Y的邻位、X的邻位、或分别连接于Y的邻位和X的邻位，优选同时连接于Y的邻位。例如，R_1或R_2各自独立地是C_{1-6}烷基，例如但不限于$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH_2-CH_2-CH_3$，优选R_1或R_2是$-CH_3$，同时连接于Y的邻位。

在一种式(I)化合物的实施方案中，m和n之一为0，另一个为3或4，此时R_1或R_2不为氢，该R_1或R_2例如但不限于$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH_2-CH_2-CH_3$，例如该R_1或R_2是C_{1-6}烷基，优选R_1或R_2是$-CH_3$。

在一种式(I)化合物的实施方案中，m和n均为1，此时R_1和R_2不为氢，各自独立地可连接于环上Y的邻位或X的邻位，例如均连接于Y的邻位，或均连接于X的邻位，或分别连接于Y的邻位和X的邻位；优选R_1和R_2是C_{1-6}烷基，更优选R_1和R_2是$-CH_3$，均连接于Y的邻位，或均连接于X的邻位，或分别连接于Y的邻位和X的邻位。

在一种式(I)化合物的实施方案中，m和n均为1，此时R_1和R_2不为氢，连接于、优选同时连接于Y邻位和X邻位的R_1和R_2连接在一起形成C_{1-3}亚烷基桥，例如$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$。

在一种式(I)化合物的实施方案中，m为1且n为2，或m为1且n为3，或m为1且n为4，或m为2且n为2，或m为2且n为3，或m为2且n为4，或m为3且n为4，或

m 为 4 且 n 为 4，其中例如 R_1 和 R_2 是 C_{1-6} 烷基，优选 R_1 和 R_2 是-CH_3。

在一种式(I)化合物的实施方案中，m 和 n 之一为 0，另一个为 1，R_1 或 R_2 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个卤素取代，连接于 Y 的邻位或 X 的邻位；

或 m 和 n 之一为 0，另一个为 2，R_1 或 R_2 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个卤素取代，连接于 Y 的邻位、X 的邻位或分别连接于 X 和 Y 的邻位；

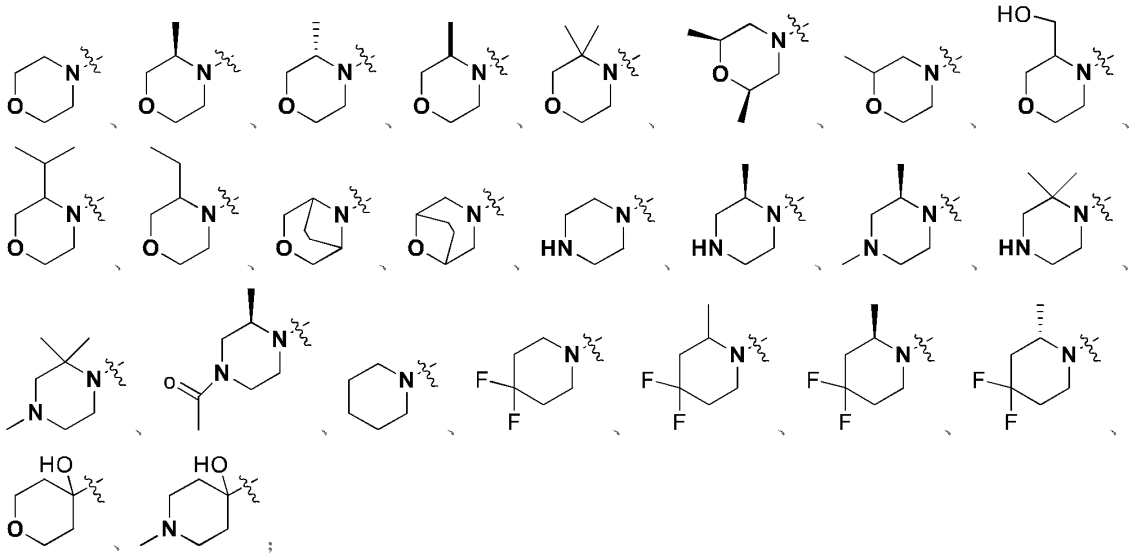
或 m 和 n 均为 1 且 R_1 和 R_2 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个卤素取代，均连接于环上 Y 的邻位、均连接于 X 的邻位，或分别连接于 Y 的邻位和 X 的邻位。

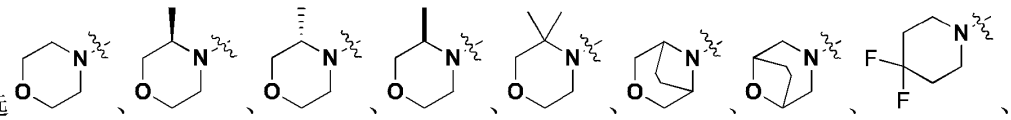
在一种式(I)化合物的实施方式中，优选 m 和 n 之一为 0，另一个为 1，R_1 或 R_2 是 C_{1-6} 烷基，且连接于 Y 的邻位或 X 的邻位。

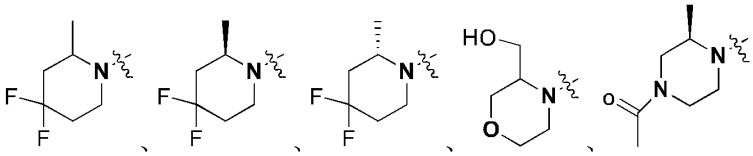
在一种式(I)化合物的实施方案中，m 和 n 之一为 0，另一个为 1 ，R_1 或 R_2 是 C_{1-6} 烷基，任选被卤素取代，且连接于 Y 的邻位；或 m 和 n 之一为 0，另一个为 2，R_1 或 R_2 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被卤素取代，均连接于 Y 的邻位。

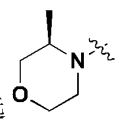
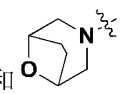
在前述式(I)化合物的实施方案中，在化学上可行的情况下，R_1 和/或 R_2 可以呈 R 或 S 构型，优选 R 构型。

在一种式(I)化合物的实施方案中，其中包含 X 和 Y 的六元环例如但不限于：



优选 



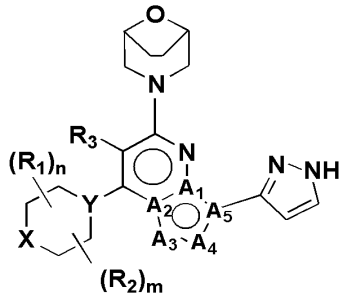
；更优选  和  。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_3 是 H。

在一种式(I)化合物的实施方案中，R_3 是卤素，例如氟、氯、溴、碘，优选氟或氯。

需要说明的是，本发明的化合物涵盖以上各个独立的实施方案或各个具体示例的实施方式，还涵盖上述各个实施方案或具体示例的实施方式的任何组合或亚组合构成的实施方案，也涵盖以上任何优选或示例的实施方案的任何组合所构成的实施方案。

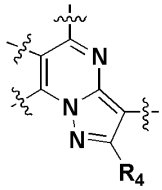
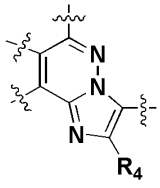
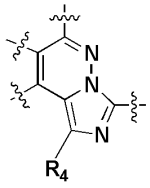
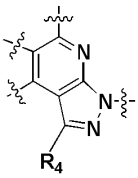
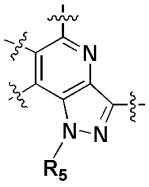
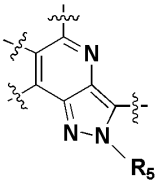
在一种式(I)化合物的实施方案中，

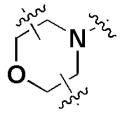
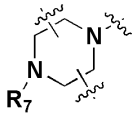
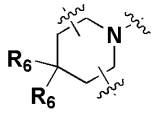
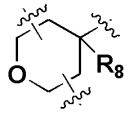
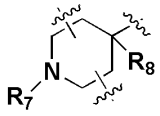


(I)

其中，

包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分选自：


、

、

、

、

和

；

包含 X 和 Y 的六元环选自

、

、

、

和

；

R_1 和 R_2 各自独立地是 H 或-C_{1-6} 烷基，其中的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个卤素取代；或 R_1 和 R_2 连接在一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥；

R_3 是 H 或卤素；

R_4 是 H；

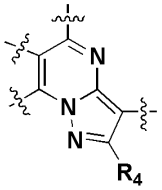
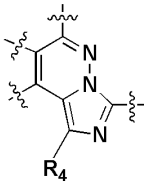
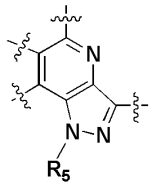
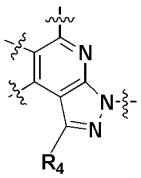
R_5 是 H 或-C_{1-6} 烷基；

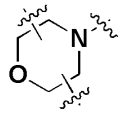
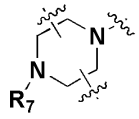
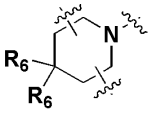
R_6 各自独立地是 H、卤素、-C_{1-6} 烷基或-O-C_{1-6} 烷基，其中的-C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素取代；

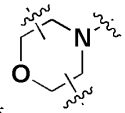
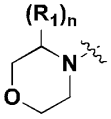
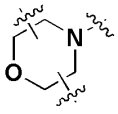
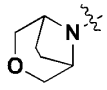
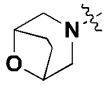
R_7 是 H 或-C_{1-6} 烷基，其中的-C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素取代；

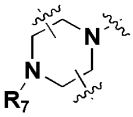
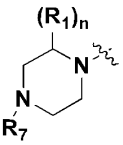
R_8 是 H、-OH 或卤素；

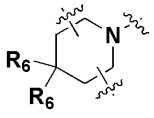
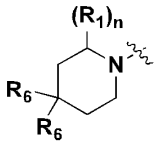
n 和 m 各自独立地是 0 至 2 的整数。

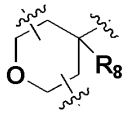
在该实施方案的一种优选实施方式中，包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分选自  、  、  或  。

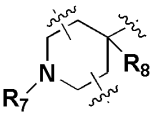
在该实施方案的一种优选实施方式中，包含 X 和 Y 的六元环选自  、  和  。

在该实施方案的一种优选实施方式中，包含 X 和 Y 的六元环是  ，例如包含 X 和 Y 的六元环是  ，其中 R_1 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被卤素取代，n 选自 0、1 或 2；或包含 X 和 Y 的六元环  的 R_1 和 R_2 连接在一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥，例如  或  。

在该实施方案的一种优选实施方式中，包含 X 和 Y 的六元环是  ，例如包含 X 和 Y 的六元环是  ，其中 R_1 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被卤素取代，n 选自 1 或 2，R_7 选自 C_{1-6} 烷基或-CO-C_{1-6} 烷基。

在该实施方案的一种优选实施方式中，包含 X 和 Y 的六元环是  ，例如包含 X 和 Y 的六元环是  ，其中 R_1 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被卤素取代，n 选自 0 或 1，R_6 选自 H、卤素或被卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在该实施方案的一种优选实施方式中，包含 X 和 Y 的六元环选自  。

在该实施方案的一种优选实施方式中，包含 X 和 Y 的六元环选自  。

在该实施方案的上述优选实施方式中，R_1 和 R_2 各自独立地是 H。

在该实施方案的上述优选实施方式中，R_1 和 R_2 各自独立地是-C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个卤素取代，例如-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3 或-CH_2CF_3，最优选-CH_3。

在该实施方案的一种优选实施方式中，R_1 和 R_2 连接在一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥，优选 C_2 亚烷基桥。

在该实施方案的上述优选实施方式中，R_3 是 H。

在该实施方案的上述优选实施方式中，R_5 是-C_{1-6} 烷基，例如-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$，最优选-CH_3。

在该实施方案的上述优选实施方式中，R_6 各自独立地是 H 或卤素，优选 H 或 F。

在该实施方案的上述优选实施方式中，R_7 是 H，或-C_{1-6} 烷基，例如-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$，最优选-CH_3。

在该实施方案的上述优选实施方式中，R_8 是-OH。

在该实施方案的上述优选实施方式中，n 和 m 之一为 0，另一个为 1，R_1 或 R_2 连接于环上 Y 的邻位或 X 的邻位，优选连接于 Y 的邻位；例如，R_1 或 R_2 是 C_{1-6} 烷基，优选 R_1 或 R_2 是-CH_3，连接于 Y 的邻位或 X 的邻位，优选连接于 Y 的邻位。

在该实施方案的上述优选实施方式中，n 和 m 之一为 0，另一个为 2，R_1 或 R_2 同时连接于环上 Y 的邻位、X 的邻位、或分别连接于 Y 的邻位和 X 的邻位，优选同时连接于 Y 的邻位。例如，R_1 或 R_2 是 C_{1-6} 烷基，优选 R_1 或 R_2 是-CH_3，同时连接于 Y 的邻位。

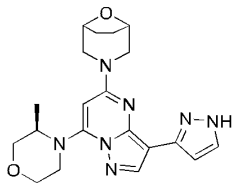
在该实施方案的上述优选实施方式中，n 和 m 均为 1，且 R_1 和 R_2 各自独立地可连接于环

上 Y 的邻位，或 X 的邻位，例如均连接于 Y 的邻位，或均连接于 X 的邻位，或分别连接于 Y 的邻位和 X 的邻位，优选均连接于 Y 的邻位，优选 R_1 和 R_2 是 C_{1-6} 烷基，更优选 R_1 和 R_2 是-CH_3，均连接于 Y 的邻位，或均连接于 X 的邻位，或分别连接于 Y 的邻位和 X 的邻位，优选均连接于 Y 的邻位；或连接于、优选同时连接于 Y 邻位和 X 邻位的 R_1 和 R_2 连接在一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥，例如-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-。

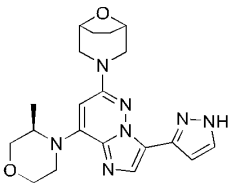
在该实施方案的前述优选实施方式中，在化学上可行的情况下，R_1 和/或 R_2 可以呈 R 或 S 构型，优选 R 构型。

需要说明的是，本发明的化合物涵盖以上任何优选或示例的实施方案的任何组合所构成的实施方案。

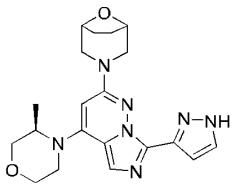
本发明的化合物的具体实施方式包括以下具体化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，



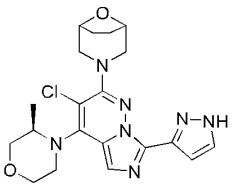
1



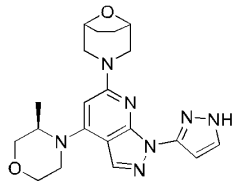
2



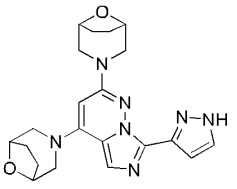
3



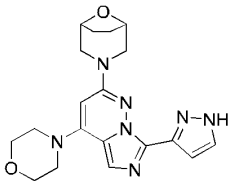
4



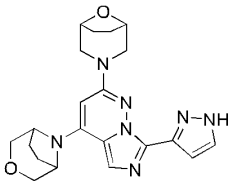
5



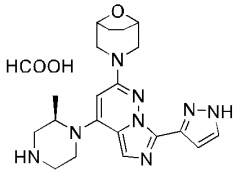
6



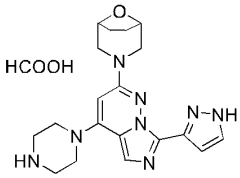
7



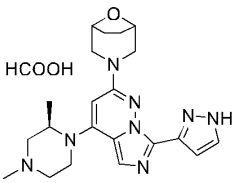
8



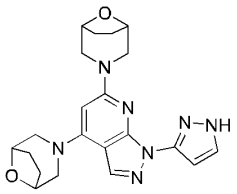
9



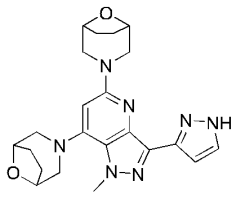
10



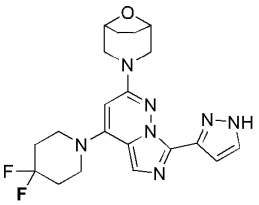
11



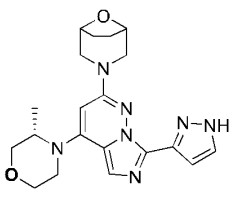
12



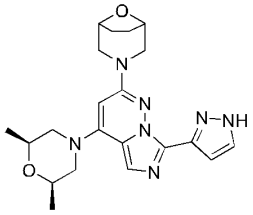
13



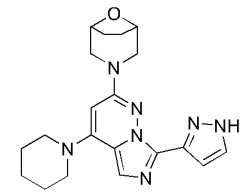
14

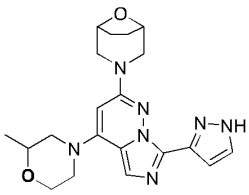


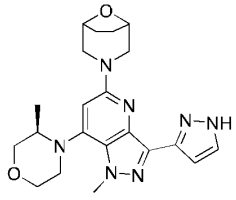
15

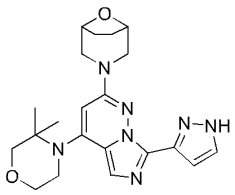


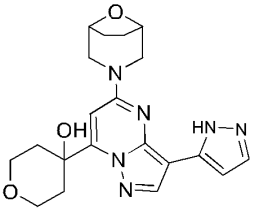
16

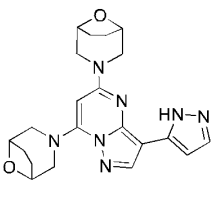

17

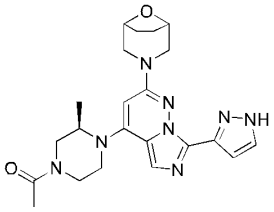

18

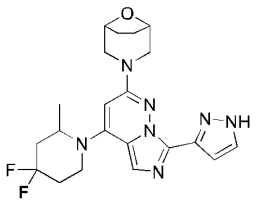

19

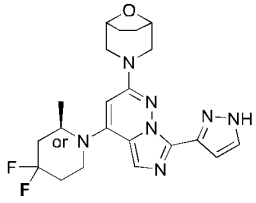

20

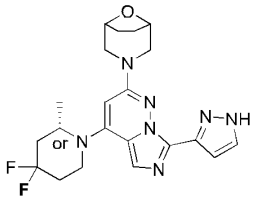

23

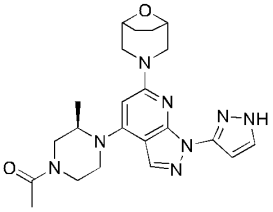

28

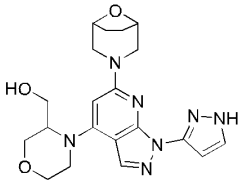

29

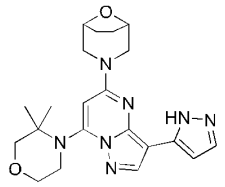

30

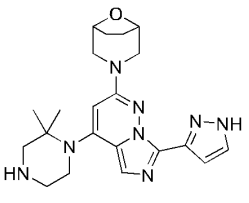

31

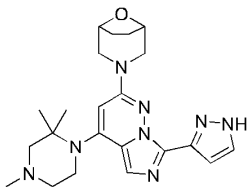

32

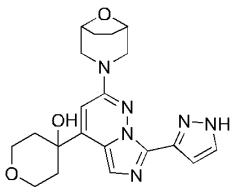

34

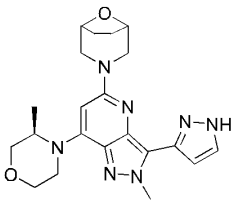

35

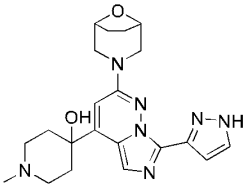

36










。

对于下文所述用作药物的本发明化合物、本发明的预防或治疗方法、药物组合物、药物组合或用途而言，优选本文所定义的式(I)化合物的各个优选实施方式，更优选所列的具体化合物。

发明的有益效果

如前文所述，已知 ATR 激酶在肿瘤发生以及多种其它疾病中发挥作用。我们已令人惊讶地发现，上述式(I)化合物能够强效抑制 ATR 激酶，从而在遏制和/或治疗实体和/或液体肿瘤疾病方面具有作为抗增生、凋亡和/或抗侵袭药物的价值。特别地，预期本发明化合物可用于

预防或治疗那些对 ATR 的抑制敏感的肿瘤。另外，预期本发明化合物有用于预防或治疗那些由 ATR 单独或部分介导的肿瘤。

具体地，经研究发现，本发明的化合物可有效抑制 ATR 激酶及肿瘤细胞株活性，能够实现以下一种或多种技术效果：

- 高的 ATR 激酶抑制活性：在激酶 ATR 抑制测定实验中显示 IC50 在 0.1nM~1μM 范围，优选 0.1nM~0.5μM 范围，优选在 0.1nM~0.1μM 范围，更优选 0.1nM~50nM 范围、0.1nM~20nM，如活性实施例 1 所验证；和/或
- 高的 LOVO 细胞株增殖抑制活性，如活性实施例 2 所验证；和/或
- 具有良好的药物代谢动力学性质，例如具有更长的 $t_{1/2}$，从而例如可以加大给药间隔，更长的半衰期，使患者具有更好的依从性，如活性实施例 3 所验证；和/或
- 具有改善的 AUC0-t 数据，具有更好的成药性，更高的生物利用度，如下文活性实施例 4 所验证；和/或
- 良好的安全性，如透膜性、P450(减少的药物相互作用风险)、较低的毒性和/或较少的副作用；和/或
- 优异的理化性质，如溶解度、物理和/或化学稳定性，如活性实施例 5 所验证。

基于以上本发明化合物的有益效果，本发明还提供以下各个方面的技术方案。

用于治疗或用作药物的本发明化合物

一方面，本发明提供用作药物、尤其是用作 ATR 抑制剂、更尤其是用作抗癌剂或抗肿瘤剂的本发明化合物。

另一方面，本发明提供用于治疗和/或预防与 ATR 相关疾病的本发明化合物。

在具体的实施方式中，本发明提供用于治疗和/或预防 ATR 对所述疾病的发生和发展起到促进作用或抑制 ATR 将降低疾病的发生率、减少或消除疾病病状的疾病的本发明化合物，所述疾病例如肿瘤或癌症，包括但不限于：血液恶性肿瘤，例如白血病(包括慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病和慢性骨髓性白血病)、多发性骨髓瘤、淋巴系统恶性肿瘤(例如淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤)、骨髓增生异常综合症，以及实体瘤、例如癌和肉瘤及其转移灶，例如乳腺癌、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌)、中枢神经系统肿瘤(例如胶质瘤、胚胎期发育不良性神经上皮肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、混合胶质瘤、成髓细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经细胞瘤、生殖细胞瘤及畸胎瘤)、胃肠道癌(例如胃癌、食管癌、肝癌、胆管癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌)、皮肤癌、黑色素瘤、甲状腺癌、骨癌、头颈癌、唾液腺癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、外阴癌、膀胱癌、肾癌、鳞状细胞癌、肉瘤(例如骨肉瘤、软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、尤因式肉瘤、胃肠组织癌、胃肠基质肿瘤、卡波西氏肉瘤)，以及儿科癌症(例如横纹肌肉瘤和成神经细胞瘤)。

本发明尤其提供可用于治疗患有肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肾癌、胃癌、肉瘤、头颈癌、中枢神经系统肿瘤及其转移灶、以及患有急性髓性白血病的患者的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

药物组合物及其施用

另一方面，为了实现治疗或预防目的，可以将本发明化合物根据标准药学实践配制为药物组合物。同时，基于本发明化合物良好的药物代谢动力学性质、改善的 AUC0-last、良好的成药性，由本发明化合物可制备具有更好的药动学性质、更高生物利用度的药物。

因此，本发明提供一种药物组合物，其包含上述本发明化合物和药学可接受的赋形剂。

选择包含在特定组合物中的赋形剂将取决于多种因素、例如给药方式和所提供的组合物的形式。合适的药学可接受的赋形剂是本领域技术人员熟知的且描述于例如 Ansel, Howard C., 等, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004 中，包括例如佐剂、稀释剂(例如葡萄糖、乳糖或甘露醇)、载体、pH 调节剂、缓冲剂、甜味剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、加香剂、调味剂、其它已知添加剂。

本发明的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的技术来配制，如在 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 20 版中公开的技术。

本发明的药物组合物可以以标准方式施用。例如，合适的施用方式包括口服、静脉内、直肠、肠胃外、局部、经皮、眼、鼻、颊或肺(吸入)给药，其中肠胃外输注包括肌肉、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。为了这些目的，本发明的化合物可以通过本领域已知的方法配制成例如片剂、胶囊、糖浆、粉末、颗粒、水性或油性溶液或悬浮液、(脂质)乳剂、可分散粉末、栓剂、软膏、乳膏、滴剂、气溶胶、干粉制剂和无菌可注射水性或油性溶液或悬浮液的形式。

本发明化合物的预防或治疗剂量的大小将根据一系列因素而变化，包括所治疗的个体、病症或病况的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。对于特定疾病的治疗，有效量是足以改善或减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用，或者可依据有效的治疗方案施用。一般而言，有效剂量在每日每 kg 体重约 0.0001 至约 5000mg，例如约 0.01 至约 1000mg/kg/日(单次或分次给药)。对 70 kg 的人而言，这会合计为约 0.007mg/日至约 7000mg/日，例如约 0.7mg/日至约 1500mg/日。根据给药模式，本发明化合物在药物组合物中的含量或用量可以是约 0.01mg 至约 1000mg，适合地是 0.1-500mg，优选 0.5-300 mg，更优选 1-150mg，特别优选 1-50mg，例如 1.5mg、2mg、4mg、10mg、25mg 等；相应地，本发明的药物组合物将包含 0.05 至 99% w/w(重量百分比)，例如 0.05 至 80% w/w，例如 0.10 至

70% w/w，例如 0.10 至 50% w/w 的本发明化合物，所有重量百分比均基于总组合物。应当理解，可能有必要在某些情况下使用超出这些限制的剂量。

在一种具体实施方式中，本发明提供了一种药物组合物，其包含本发明化合物和一种或多种药学可接受的赋形剂，该组合物被配制用于口服施用。该组合物可以以单位剂型提供，例如以片剂、胶囊或口服液体制剂的形式。这样的单位剂型可以含有 0.1mg 至 1g，例如 5mg 至 250mg 的本发明化合物作为活性成分。

在一种具体实施方式中，本发明提供了一种药物组合物，其包含本发明化合物和一种或多种药学可接受的赋形剂，该组合物被配制用于局部施用。局部施用可以是以例如乳膏剂、洗剂、软膏剂或透皮贴剂的形式，其中本发明化合物的浓度可以是每克载体约 0.01 至 100mg。

在一种具体实施方式中，本发明提供了一种药物组合物，其包含本发明化合物和一种或多种药学可接受的赋形剂，该组合物被配制用于吸入施用。吸入施用可以通过口服吸入，也可以通过鼻内施用。当通过口服吸入施用时，本发明的化合物可以以每日剂量有效地用于本发明，例如至多 500μg，如 0.1-50μg、0.1-40μg、0.1-30μg、0.1-20μg 或 0.1-10μg 的本发明化合物。口服吸入的本发明药物组合物可以配制成干粉、悬浮液(在液体或气体中)或溶液(在液体中)，且可以以任何合适的形式和使用任何本领域已知的合适的吸入器装置施用，包括例如定量吸入器(MDI)、干粉吸入器(DPI)、喷雾器和软雾吸入器。多室装置可用于递送本说明书的化合物和一种或多种其它活性成分(当存在时)。

在一个具体的实施方式中，本发明的药物组合物可以另外包含适合与本发明化合物组合使用的另外的治疗活性成分。

适合于与本发明化合物组合施用的其他治疗活性成分可以是已知的抗癌药物，特别是其他与 DNA 损伤和修复机制相关的抗癌药物，包括 PARP 抑制剂、HDAC 抑制剂等。适合于与本发明化合物组合施用的其他治疗活性成分还可以选自与细胞分裂检查点有关的抗癌药物，包括 ChK1/2 抑制剂、CDK4/6 抑制剂、ATM/ATR 抑制剂。其他可用于联合使用的已知抗癌药包括烷化剂、拓扑异构酶 I/II 抑制剂、RNA/DNA 抗代谢物、抗有丝分裂剂、抗体药物、激酶抑制剂等。对于联合施用而言，本发明化合物与至少一种已知的抗癌药可作为单一药物组合物施用，也可以作为分离的实体分开、同时或依次施用，例如作为试剂盒施用。

本发明化合物还可以作为生物偶联体施用。该生物偶联体由本发明化合物与至少一种已知有治疗活性的抗体如赫赛汀或美罗华、或生长因子如 EGF 或 FGF、或细胞激素如白细胞介素 2 或 4 或任意能与细胞表面结合的分子组成。该抗体和其他分子可把本发明化合物递送至其靶点发挥作用，同时也可提高所述抗体或其他分子的治疗活性。

本发明化合物还可以与放射疗法联合治疗，二者可在相同或不同的时间施用。

本发明提供的上述药物组合物，可用于在例如哺乳动物如人个体中预防或治疗如上所定义的与 ATR 相关的疾病。

治疗方法和用途

基于上述本发明化合物具有的有益效果，本发明化合物可用于治疗动物、特别是哺乳动物例如人的 ATR 相关疾病的方法中。

因此，另一方面，本发明提供了调节、尤其是抑制 ATR 激酶活性的方法，所述方法包括使细胞与如前所述的本发明化合物相接触以调节、尤其是抑制细胞中 ATR 的活性。

基于同样的性质，本发明还相应地提供一种抑制哺乳动物中异常细胞生长的方法，包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物、或包含本发明化合物的药物组合物。

另一方面，本发明提供了预防或治疗与 ATR 相关的疾病(例如通过 ATR 抑制可治疗或预防的疾病)的方法，所述方法包括向需要其的个体施用有效量的如前所述的本发明化合物或包含其的本发明药物组合物。

另一方面，本发明提供了如前所述的本发明化合物或包含其的药物组合物的用途，用于抑制 ATR 活性，或者用于治疗和/或预防与 ATR 相关的疾病、例如通过 ATR 抑制可治疗或预防的疾病。

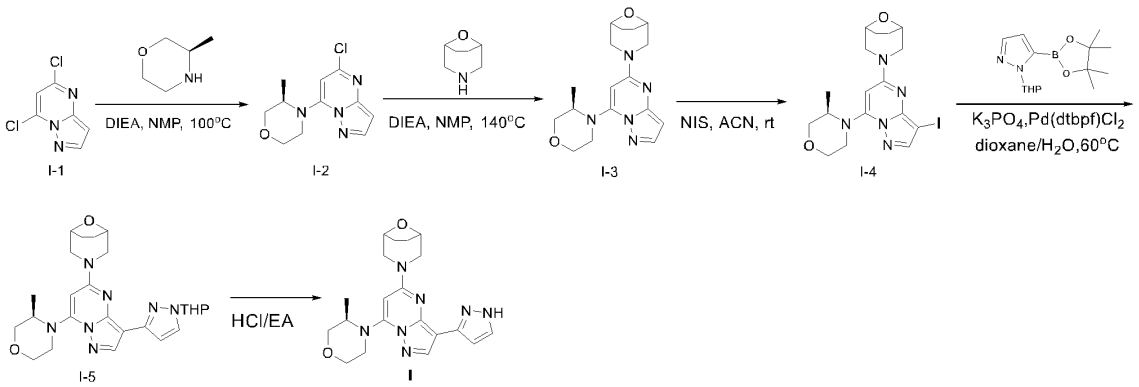
另一方面，本发明还提供了如前所述的本发明化合物或包含其的药物组合物在制备药物中的用途、尤其是具有 ATR 激酶抑制剂活性的药物中的应用。

另一方面，本发明提供如前所述的本发明化合物或包含其的药物组合物在制备用于治疗或预防与 ATR 相关的疾病、例如通过 ATR 激酶抑制可治疗或预防的疾病的药物中的用途，其中所述化合物或药物组合物任选地与一种或多种化学治疗或免疫治疗联合。

本发明化合物的制备方法

本发明还提供了制备式(I)化合物的方法，下文举例说明了合成本发明化合物的通用合成方案。对于各反应步骤而言，适当的反应条件是本领域技术人员已知的或可以常规确定的。如果没有特别说明，在制备这些化合物中使用的原料和试剂通常可商购获得，或者可以通过下文的方法、与下文给出的方法类似的方法或本领域已知的方法制得。如果需要，合成反应流程中的原料和中间体可以采用常规技术进行分离和纯化，所述技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。所述材料可以采用包括物理常数和波谱数据在内的常规方法表征。

合成方案 1：



如方案 1 所示例，本发明化合物可通过包含以下步骤的方法合成：

步骤 1：将式(I-1)化合物与胺在碱如 DIEA 存在下、在溶剂如 NMP 中加热反应，得到式(I-2)化合物；

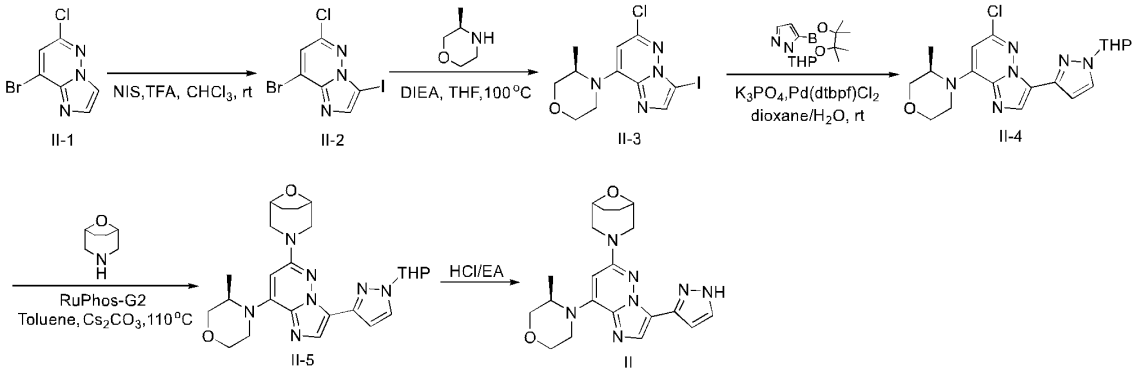
步骤 2：式(I-2)化合物与胺在碱如 DIEA 存在下、在溶剂如 NMP 中加热反应，得到式(I-3)化合物；

步骤 3：式(I-3)化合物与碘化试剂如 NIS、在溶剂如 ACN 中于室温反应，得到式(I-4)化合物；

步骤 4：式(I-4)化合物通过 Suzuki 偶联、在偶联剂如 $Pd(dtbpf)Cl_2/H_3PO_4$ 存在下、在溶剂如二噁烷/水中加热反应，得到式(I-5)化合物；和

步骤 5：式(I-5)化合物在酸的作用下脱保护基，得到式(I)化合物。

合成方案 2：



如方案 2 所示例，本发明化合物可通过包含以下步骤的方法合成：

步骤 1：式(II-1)化合物与碘化试剂如 NIS、在酸如 TFA 存在下、在溶剂如 $CHCl_3$ 中于室温反应，得到式(II-2)化合物；

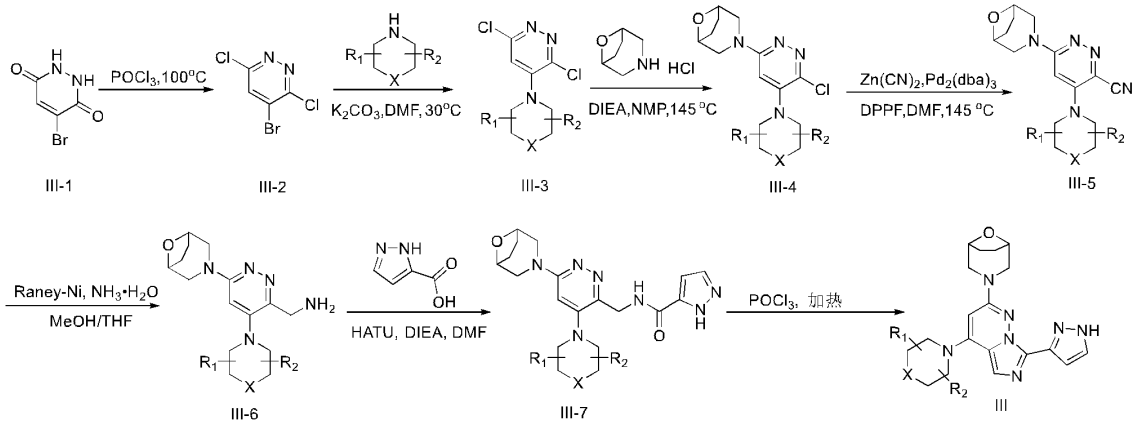
步骤 2：式(II-2)化合物与胺在碱如 DIEA 存在下、在溶剂如 THF 中加热反应，得到式(II-3)化合物；

步骤 3：式(II-3)化合物通过 Suzuki 偶联、在偶联剂如 $Pd(dtbpf)Cl_2/H_3PO_4$ 存在下、在溶剂如二噁烷/水中加热反应，得到式(II-4)化合物；

步骤 4：式(II-4)化合物与胺在催化剂如 RuPhos-G2 作用下、在碱如碳酸铯存在下、在溶剂如甲苯中加热反应，得到式(II-4)化合物；

步骤 5：式(II-5)化合物在酸如 HCl 的作用下脱保护基，得到式(II)化合物；

合成方案 3：



其中 R_1、R_2、X 如上文对通式(I)所定义：

如方案 3 所示例，本发明化合物可通过包含以下步骤的方法合成：

步骤 1：式(III-1)化合物与氯化试剂如 $POCl_3$ 加热反应，得到式(III-2)化合物；

步骤 2：式(III-2)化合物与胺在碱如 K_2CO_3 存在下、在溶剂如 DMF 中于约室温反应，得到式(III-3)化合物；

步骤 3：式(III-3)化合物与胺在碱如 DIEA 存在下、在溶剂如 DMF 中加热反应，得到式(III-4)化合物；

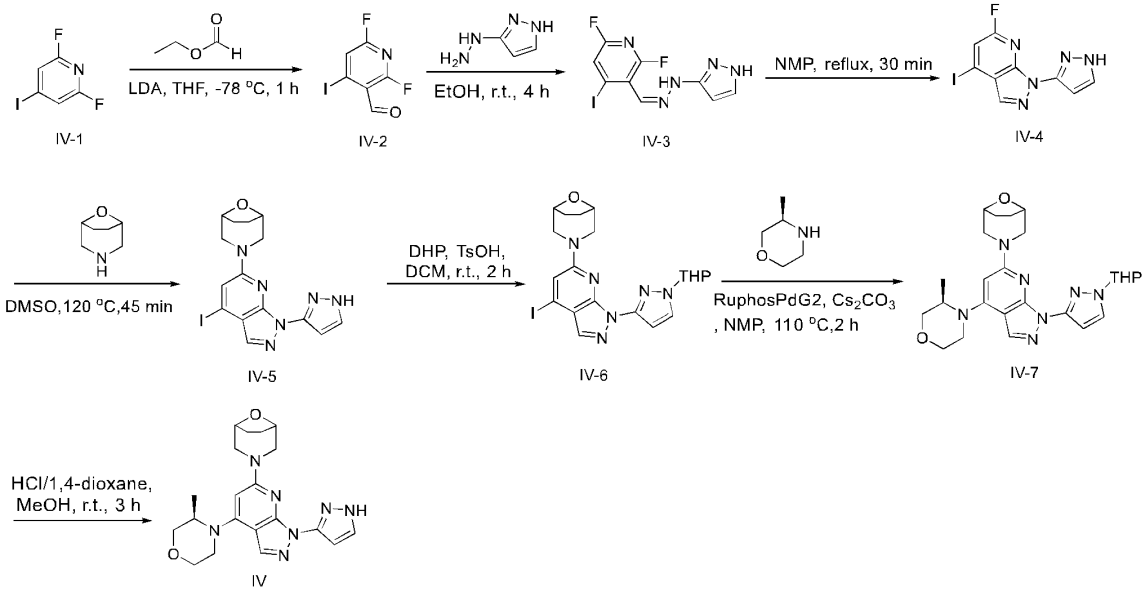
步骤 4：式(III-4)化合物与氰化剂如 $Zn(CN)_2$、在催化剂如 $Pd_2(dba)_3$/DPPF 存在下、在溶剂如 DMF 存在下加热反应，得到式(III-5)化合物；

步骤 5：式(III-5)化合物通过还原反应、在催化剂如雷尼镍/氨水存在下、在溶剂如 MeOH/THF 中反应，得到式(III-6)化合物；

步骤 6：式(III-6)化合物通过缩合反应、在缩合剂如 HATU/DIEA 存在下、在溶剂如 DME 中反应，得到式(III-7)化合物；

步骤 7：式(III-7)化合物在 $POCl_3$ 存在下加热如在 100-150°C 关环，得到式(III)化合物。

合成方案 4：



如方案 4 所示例，本发明化合物可通过包含以下步骤的方法合成：

步骤 1：式(IV-1)化合物在碱如 LDA 的作用下、在溶剂如 THF 中与甲酸酯如甲酸乙酯在低温反应，得到式(IV-2)化合物；

步骤 2：式(IV-2)化合物与 3-肼-1H-吡唑在溶剂如乙醇中于室温反应，得到式(IV-3)化合物；

步骤 3：式(IV-3)化合物在溶剂如 NMP 中、在升高的温度如回流下关环反应，得到式(IV-4)化合物；

步骤 4：式(IV-4)化合物与胺在溶剂如 DMSO 中加热反应，得到式(IV-5)化合物；

步骤 5：式(IV-5)化合物用保护试剂如 DHP/TsOH、在溶剂如 DCM 中于室温加保护基，得到式(IV-6)化合物；

步骤 6：式(IV-6)化合物在偶联剂如 $Pd(dtbpf)Cl_2/CsCO_3$ 存在下、在溶剂如 NMP 中加热，与胺偶联，得到式(IV-7)化合物；

步骤 7：式(IV-7)化合物脱保护基，得到式(IV)化合物。

上述合成方案只是列举了本发明中部分化合物的制备方法。本发明的化合物或者其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素衍生物、药学上可接受的盐或溶剂合物可以通过多种方法、包括上文给出的方法、实施例中给出的方法或与之类似的方法、由本领域普通技术人员在上述合成方案的基础上、结合本领域的常规技术适当改变而制备得到。

具体实施方式

以下结合具体实施例，对本发明的技术方案做进一步的描述，但是本发明的保护范围并不限于这些实施例。凡是不背离本发明构思的改变或等同替代均包括在本发明的保护范围之

内。

下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照这类反应的常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。下列实施例中未注明手性中心构型时，意味着可以以单独的对映异构体或对映体混合物形式存在，且本领域技术人员能够确定化合物的稳定和可行的异构体形式。除非另外说明，否则百分比和份数分别是重量百分比和重量份数。除非另外说明，否则液体的比为体积比，本发明使用的温度均为摄氏度 ºC。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得、依据现有技术的方法制得或根据与本申请公开的类似的方法制得。除非另有说明，本发明使用的原料都是市售原料，无需进一步纯化可以直接使用，其中以下实施例中使用的 5,7-二氯吡唑并[1,5-A]嘧啶购自上海皓鸿生物医药科技有限公司(乐研，CAS: 57489-77-7, 批次号：Ld102321002)，8-溴-6-氯咪唑并[1,2-B]哒嗪购自韶远科技(上海)有限公司(CAS: 933190-51-3, 批次号：J140-1157-27)，8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷盐酸盐购自上海毕得医药科技有限公司(CAS:54745-74-3, 批次号：BGX458)。

本申请使用的缩写具有本领域通常理解的含义，除非说明书中另外清楚定义。在下面列出说明书中使用的缩写的含义：

$Pd_2(dba)_3$	三二亚苄基丙酮二钯
$Pd(dtbpf)Cl_2$	二氯[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁钯(II)
DPPF	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
RuPhosPdG2	氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
HATU	2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*',-四甲基脲六氟磷酸盐
DIEA	*N*,*N*-二异丙基乙胺
DCM	二氯甲烷
EA	乙酸乙酯
PE	石油醚
NIS	*N*-碘代丁二酰亚胺
DMF	*N*,*N*-二甲基甲酰胺
ACN	乙腈
DHP	3,4-二氢-2H-吡喃
NMP	N-甲基吡咯烷酮
LC-MS	液相色谱质谱联用
ESI	电喷雾离子化
m/z	质荷比
HPLC	高效液相色谱

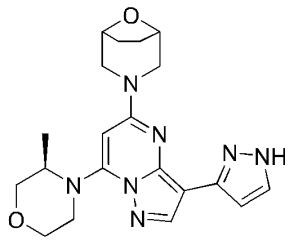
合成实施例

本发明提供的目标化合物制备方法中，柱层析色谱采用乳山太阳干燥剂有限公司生产的硅胶(300-400 目)；薄层色谱采用 GF254(0.25 毫米)；核磁共振色谱(NMR)使用 Varian-400 核磁共振仪测定；液质联用(LC/MS)使用 Agilent TechnologiESI 6120 液质联用仪。

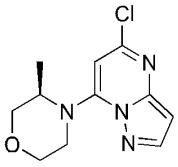
此外，凡涉及易氧化或易水解的原料的所有操作都在氮气保护下进行。。

当本发明化合物结构与化合物名称不一致时，通常以结构式所示为准，除非通过上下文可以确定化合物名称正确。

实施例 1：3-(7-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1*H*-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

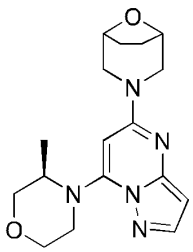


步骤 1：(*R*)-4-(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基吗啉的合成



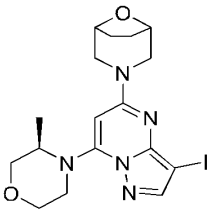
5,7-二氯吡唑[1,5-a]嘧啶(5.0g, 26.6 mmol)、(*R*)-3-甲基吗啉(8.07 g, 79.8 mmol)、DIEA (10.31 g, 79.8 mmol)的 NMP(30.0 mL)溶液在 100ºC 下搅拌 0.5 小时后，停止反应。将反应混合物冷却至室温后 DCM (150 mL)稀释，用饱和食盐水(30.0 mL×5)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=3:1-1:2)，得到目标化合物(6.50 g，收率 96.7%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 253.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 2H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.67 – 3.62 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

步骤 2：3-(7-((*R*)-3-甲基吗啉代)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



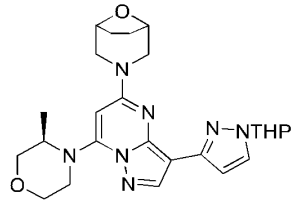
向(*R*)-4-(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基吗啉(200 mg, 0.791 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(268 mg, 1.79 mmol)的 NMP(15.0 mL)溶液中加入 DIEA (306 mg, 2.37 mmol)。反应混合液在氮气保护下 140°C 微波反应器中反应 2 小时，停止反应。然后向反应液中加入 EA (35.0 mL)，用饱和食盐水(30.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=3：1)，得到目标化合物(120 mg，产率 46.0%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 330.1[M+H]$^+$。

步骤 3：3-(3-碘-7-((*R*)-3-甲基吗啉代)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向 3-(7-((*R*)-3-甲基吗啉代)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(120 mg, 0.364 mmol)的乙腈(5.00 mL)溶液中加入 NIS (82 mg, 0.364 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 0.5 小时，停止反应后。然后加水(10.0 mL)，再用 EA(20.0 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(20.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=3:1)，得到目标化合物(100 mg，产率 60.3%, 黄色固体)。LC- MS (ESI) m/z 456.0 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.08 – 3.91 (m, 3H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.40 – 3.15 (m, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 3H)。

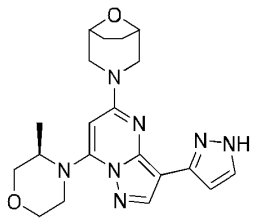
步骤 4：3-(7-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



氮气保护下，向 3-(3-碘-7-((*R*)-3-甲基吗啉代)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(100 mg, 0.219 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(91.6 mg, 0.329 mmol)的 1,4-二氧六环(5.00 mL)和水(1.00 mL)的溶液中加入 Pd(dtbpf)Cl_2 (14.0 mg, 0.0219 mmol)和磷酸钾(139 mg, 0.658 mmol)，反应混合液在 60°C 下搅拌反应 16 小时后，停止反应。然后加水(30.0 mL)，再用 EA (20.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(25.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(100 mg, 收率 94.9%, 黄色固体)。LC- MS (ESI) m/z 480.1

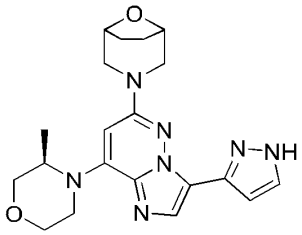
$[M+H]^+$。

步骤 5：3-(7-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1*H*-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

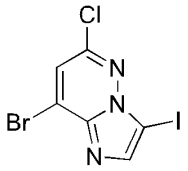


室温下，向反应瓶中加入 3-(7-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(100 mg, 0.208 mmol)和盐酸乙酸乙酯溶液(5.00 mL, 3M)，反应混合液在室温下搅拌反应 2 小时，停止反应。减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(75.8 mg，产率 91.9%，淡黄色固体)。LC- MS (ESI) m/z 396.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (Brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 1H), 6.77 – 6.63 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 2H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.96 – 3.91 (m, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 2：3-(8-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷



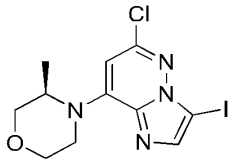
步骤 1：(8-溴-6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成



向 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(500 mg, 2.15 mmol)的三氯甲烷(10.0 mL)和三氟乙酸(1.00 mL)溶液中加入 NIS (484 mg, 2.15 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 2 小时，停止反应。然后加入饱和碳酸氢钠溶液(25.0 mL)，再用 EA(30.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(20.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)，得到目标化合物(500 mg，产率 64.8%, 黄色固体)。LC- MS (ESI) m/z 357.7, 359.7

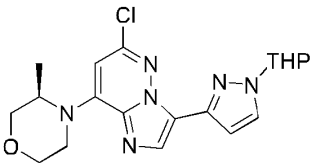
[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)。

步骤 2：(*R*)-4-(6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基吗啉的合成



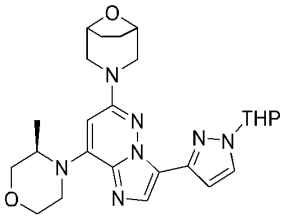
向 8-溴-6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪(500 mg, 1.40 mmol)和(*R*)-3-甲基吗啡啉(211 mg, 2.09 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入 DIEA(541 mg, 4.19 mmol)。反应混合液在氮气保护下 100°C 搅拌反应 2 小时，停止反应。然后将反应液加入 EA(35.0 mL)中，用饱和食盐水(35 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)，得到目标化合物(500 mg，产率 94.6%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 378.8 [M+H]$^+$。

步骤 3：(3*R*)-4-(6-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基) -3-甲基吗啉的合成



氮气保护下，向(*R*)-4-(6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基吗啉(400 mg, 1.06 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(293 mg, 1.06 mmol)的 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(2.00 mL)的溶液中加入 Pd(dtbpf)Cl_2 (67.3 mg, 0.105 mmol)和磷酸钾(448 mg, 2.11 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(25.0 mL)，再用 EA (30.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(25.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(320 mg, 收率 75.1%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) m/z 403.1 [M+H]$^+$。

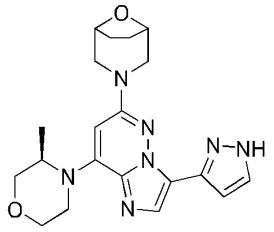
步骤 4：3-(8-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



氮气保护下，向(3*R*)-4-(6-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-3-甲基吗啉(300 mg, 0.744 mmol)和 RuPhosPdG2 (58.1 mg, 0.0744 mmol)的甲苯(15.0 mL)溶液中加入碳酸铯(727 mg, 2.23 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(168 mg, 1.12

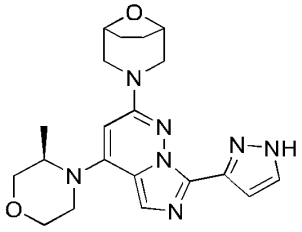
mmol)，反应混合液在 110°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(25.0 mL)，再用 EA (25.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(25.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(100 mg, 收率 28.0%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) m/z 480.2 $[M+H]^+$。

步骤 5： 3-(8-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

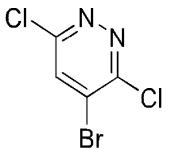


室温下，向反应瓶中加入 3-(8-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(100 mg, 0.208 mmol)和盐酸的 EA 溶液(10.0 mL, 3M)，反应混合液在室温下搅拌反应 2 小时，停止反应。减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(38.7 mg，产率 47.0%，白色固体)。LC- MS (ESI) m/z 396.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33 – 12.85 (m, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 1H), 7.14 – 6.86 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.63 – 5.33 (m, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 4H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 4H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 3: 3-(4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂**双环[3.2.1]辛烷**



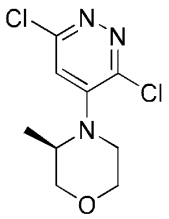
步骤 1： 4-溴-3,6-二氯哒嗪的合成



将 4-溴-1,2-二氢哒嗪-3,6-二酮(5.50 g, 28.8 mmol)溶于三氯氧磷(35.0 mL)，反应混合液加热至 100°C 反应 16 小时，停止反应。待反应液冷却至室温后，将其慢慢倒入冰水中，然后调节 pH 至 7 左右，再用 EA(100 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水(50.0 mL×3)洗涤后经无水硫

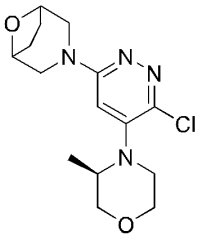
酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=20:1-5:1)，得到目标化合物(5.00 g，产率 76.2 %，淡黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 227.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：(*R*)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基吗啉的合成



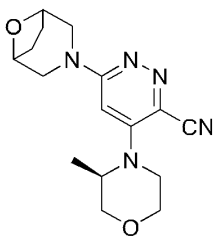
向 4-溴-3,6-二氯哒嗪(2.73 g, 12.0 mmol)和(*R*)-3-甲基吗啉(2.40 g, 23.7 mmol)的 DMF(37.0 mL)溶液中加入碳酸钾(6.59 g, 47.7 mmol)，氮气保护下，反应混合液在 30°C 下搅拌反应 16 小时后，停止反应。加入水(45.0 mL)，然后用 EA(60.0 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水(45.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1-2:1)，得到目标化合物(2.36 g，收率 79.4%，白色固体)。LC-MS (ESI) m/z 248.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：3-(6-氯-5-((*R*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向(*R*)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基吗啉(1.44 g, 5.80 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(1.30 g, 8.68 mmol)的 NMP(26.0 mL)溶液中加入 DIEA(2.26 g, 17.5 mmol)，反应混合液在 145°C 下搅拌 16 小时后，停止反应。将反应混合物冷却至室温后，加入水(25.0 mL)，用 EA(30.0 mL×2)萃取，有机相用饱和食盐水(25.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1-1:1)，得到目标化合物(1.50 g，收率 79.6 %，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 325.2 $[M+H]^+$。

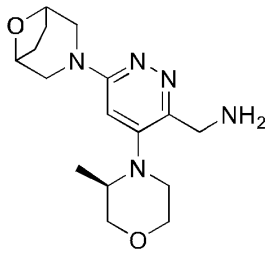
步骤 4：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈的合成



向 3-(6-氯-5-((*R*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.49 g, 4.59

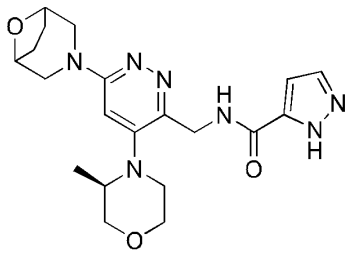
mmol) 的水(8 滴)和 DMF(40.0 mL)混合溶液中依次加入氰化锌(1.08 g, 9.18 mmol)、DPPF (510 mg, 0.918 mmol)和 Pd2(dba)3 (421 mg, 0.459 mmol)。氮气保护下，反应混合液在 145°C 搅拌反应过夜后，停止反应。待反应液冷却至室温后加入水(30.0 mL)，然后用 EA(35.0 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水(30.0 mL×3)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1-1:2)，得到目标化合物(1.10 g, 收率 76.0%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 316.3 $[M+H]^+$。

步骤 5：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺的合成



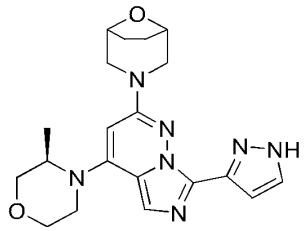
向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈(1.03 g, 3.27 mmol)的四氢呋喃(30.0 mL)溶液中依次加入氨水(5.00 mL)和雷尼镍(~1.15 g)，氢气置换三次后反应混合物在氢气氛围下室温反应过夜，停止反应。将反应混合物过滤除去固体残渣、滤液减压浓缩，得到目标化合物(1.00 g，收率 95.9%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 320.3 $[M+H]^+$。

步骤 6：*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑 5-甲酰胺的合成



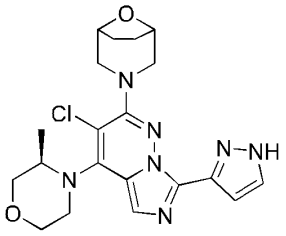
向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺(1.20 g, 3.74 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(505 mg, 4.49 mmol)的 DMF(28.0 mL)溶液中加入 HATU (2.85 g, 7.48 mmol)和 DIEA(1.19 g, 9.35 mmol)，反应混合物在室温下反应 4 小时，停止反应。将反应混合物加水(15.0 mL)稀释，然后用 DCM:甲醇=10:1 (20.0 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(15.0 mL×4)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(DCM:甲醇=50:1-10:1)，得到目标化合物(660 mg，收率 42.7%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 414.2 $[M+H]^+$。

步骤 7：3-(4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



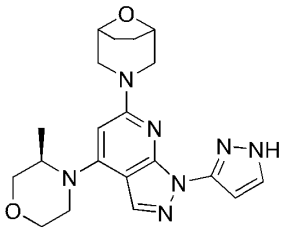
将*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑5-甲酰胺(660 mg, 1.60 mmol)溶于三氯氧磷(23.0 mL)溶液中，反应混合物在 145°C 下反应 3 小时后，停止反应。待反应液冷却至室温后，将反应液减压浓缩除去多余三氯氧磷，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)分离纯化，得到目标化合物(36.8 mg，收率 5.83%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 396.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (brs, 1H), 7.76 – 7.54 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 3H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 4H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 4: 3-(3-氯-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

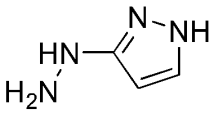


向*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑5-甲酰胺(6.50 g, 15.72 mmol)的乙腈(100 mL)溶液中加入三氯氧磷(25.0 mL)，反应混合物在 90°C 下反应 1.5 小时后，停止反应。待反应混合液冷却至室温后，将反应液慢慢滴加到 0°C 的饱和碳酸氢钠溶液中，然后在 0°C 下用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9 后，用 EA (200 mL×3) 萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩，所得残留物经两次反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%氨水)和(乙腈/水含 0.05%甲酸)分离纯化，得到目标化合物(1.50 g, 收率 22.2%, 绿色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 430.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.84 – 3.71 (m, 3H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

实施例 5: 3-(4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

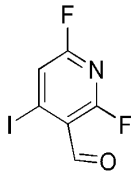


中间体 3-肼基-1*H*-吡唑的合成



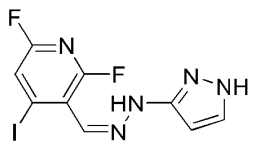
将 3-氨基吡唑(1.00 g, 12.0 mmol)加入到 6 mol/L 的盐酸水溶液(7 mL)中，混合液降温至-5°C，向反应混合物中加入 1 mol/L 的亚硝酸钠水溶液(12 mL, 12.0 mmol)，反应液在室温下搅拌反应 2 小时。向反应混合物中加入氯化亚锡二水化合物(5.43 g, 24.1 mmol)的浓盐酸溶液(24 mL)，反应液在室温下搅拌 1 小时后，减压浓缩，得到目标化合物粗产品(9.00 g, 粗品, 亮黄色固体)。

步骤 1：2,6-二氟-4-碘-3-吡啶甲醛的合成



将 2,6-二氟-4-碘吡啶(5.00 g, 20.7 mmol)加入到装有无水四氢呋喃(75 mL)的三口瓶中。所得混合物在氮气保护下降温至-78°C，加入二异丙基氨基锂(2 mol/L 的四氢呋喃溶液)(12.5 mL, 24.9 mmol)，搅拌 1 小时后，缓慢加入甲酸乙酯(2.31 g, 31.1 mmol)，继续在-78°C 下搅拌 30 分钟后，TLC 点板检测原料反应完全，向反应液中加入甲酸(1.91 g, 41.5 mmol)，在-78°C 搅拌 10 分钟后，加入 EA(25 mL)，然后升温至 0°C，加入水(30 mL)。停止搅拌，加入额外的 EA(25 mL)进行萃取，饱和食盐水洗洗涤，无水硫酸钠干燥后，减压除去溶剂，残余物经硅胶柱分离纯化(PE:EA=5:1)，得到目标化合物(3.54 g, 收率 63.4%, 黄色固体)。

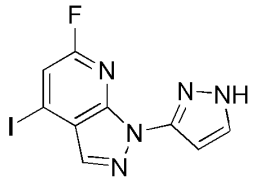
步骤 2：3-((2-(1*H*-吡唑基-3-基)肼基)甲基)-2,6-二氟-4-碘吡啶的合成



将 2,6-二氟-4-碘-3-吡啶甲醛(1.00 g, 3.72 mmol)和 3-肼基-1*H*-吡唑(9.00 g, 粗品)加入到 95% 乙醇水溶液(20 mL)中。所得混合物氮气保护下室温搅拌 3 小时，减压除去溶剂，残余物加入 EA(30 mL)并搅拌均匀，向搅拌均匀的悬浊液中缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液并剧烈搅拌，

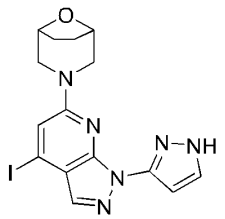
使混合液至碱性，继续搅拌 15 分钟后，用 EA 萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸馏后经硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:2)，得到目标化合物(1.40 g, 粗品, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 349.9 $[M+H]^+$。

步骤 3：6-氟-4-碘-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶的合成



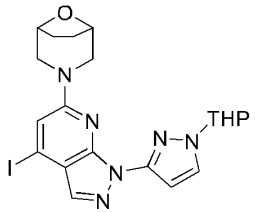
将 3-((2-(1*H*-吡唑基-3-基)肼基)甲基)-2,6-二氟-4-碘吡啶(1.40 g, 4.01 mmol)溶解于 NMP(19 mL)中。反应混合物在加热回流下搅拌反应 1 小时。LC-MS 监测反应结束后，将反应混合物滴加到水(50 mL)中，析出棕色固体，混合液在室温下搅拌 10 分钟后降至 0°C，继续搅拌 10 分钟，悬浊液用抽滤漏斗抽滤，收集固体，水相用 EA(10 mL×2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩，得到粗产品。经制备板分离纯化(硅胶，EA:PE=1:1)得到目标化合物(838 mg, 两步收率 68.5%, 棕黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*：329.9 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H)。

步骤 4：3-(4-碘-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



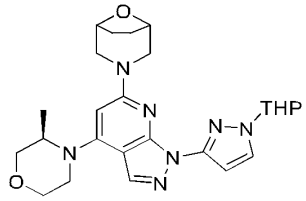
将 6-氟-4-碘-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶(538 mg, 1.63 mmol)溶解到二甲基亚砜(3 mL)中。所得混合物氮气保护下室温搅拌均匀，加入 8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷盐酸盐(367 mg, 2.45 mmol)，反应液升温至 120°C 搅拌 45 分钟，LC-MS 监测反应结束后，将反应混合物滴加到水(30 mL)中，析出棕黄色固体，混合液在室温下搅拌 10 分钟后降至 0°C，继续搅拌 10 分钟，悬浊液用抽滤漏斗抽滤，收集固体，水相用 EA(10 mL × 2)萃取。残余物经硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:2)，得到目标化合物(300 mg, 收率 43.5%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 423.0 $[M+H]^+$。

步骤 5：3-(4-碘-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



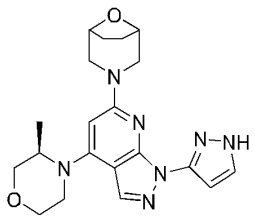
将 3-(4-碘-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(300 mg, 0.711 mmol)、DHP(120 mg, 1.42 mmol)、对甲苯磺酸一水合物(14 mg, 0.071mmol)依次加入到 DCM (5 mL)中。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。LC-MS 监测反应结束后，向反应混合物中加入水(10 mL)，用 EA(10 mL × 2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。经制备板分离纯化(硅胶，EA:PE=1:2)，得到目标化合物(330 mg, 收率 91.7%, 无色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 507.0 $[M+H]^+$。

步骤 6：3-(4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



将 3-(4-碘-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(160 mg, 0.316 mmol)、(*R*)-3-甲基吗啉(64 mg, 0.632 mmol)、RuPhosPdG2 (25 mg, 0.032 mmol)、碳酸铯(309 mg, 0.948 mmol)加入到 NMP(2 mL)中。所得混合物氮气保护下 110°C 搅拌 2 小时，LC-MS 监测反应结束后，向反应混合物中加入水(10 mL)，用 EA(10 mL × 2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品，经硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:2)，得到目标化合物(110 mg, 收率 72.6%, 无色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z*: 480.2 $[M+H]^+$。

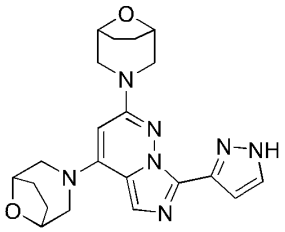
步骤 7：3-(4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



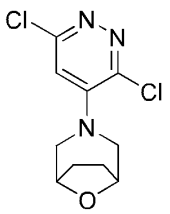
在 3-(4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(110 mg, 2.4 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中，加入 4 mol/L 的盐酸 1,4-二氧六环溶液(2 mL)。所得混合物氮气保护下室温搅拌 2 小时，减压除去溶剂，残

余物经 prep-HPLC 制备柱分离纯化，得到目标化合物(12.2 mg, 收率 13.4%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 396.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 4.42 – 4.26 (m, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 3H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

实施例 6: 3-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

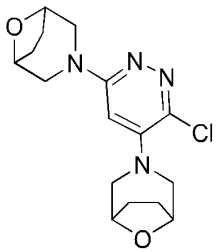


步骤 1：3-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向 4-溴-3,6-二氯哒嗪(1.00 g, 4.39 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(745 mg, 4.98 mmol)的 DMF (15.0 mL)溶液中加入碳酸钾(1.21 g, 8.78 mmol)。反应混合液在氮气保护下室温下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液加入 EA (35.0 mL)中，用饱和食盐水(35.0 mL × 3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=5:1)，得到目标化合物(700 mg，产率 61.3%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 260.1 $[M+H]^+$。

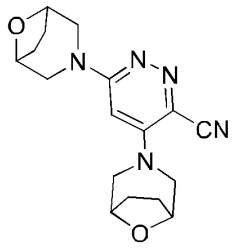
步骤 2：3-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯吡啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向 3-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(700 mg, 2.69mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(609 mg, 4.07 mmol)的 NMP(15.0 mL)溶液中加入 DIEA (1.04 g, 8.07 mmol)。反应混合液在氮气保护下 145°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液加入 EA (35.0 mL)中，用饱和食盐水(25.0 mL × 3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残

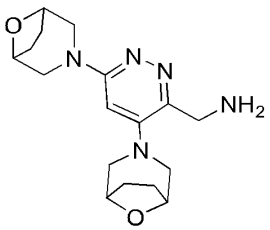
留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(550 mg，产率 60.7%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 337.0 $[M+H]^+$。

步骤 3：4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-甲腈的合成



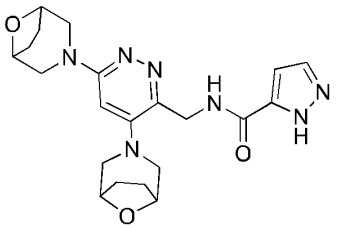
向 3-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯吡啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(550 mg, 1.63 mmol)和氰化锌(383 mg, 3.27 mmol)的 DMF(10.0 mL)溶液中加入 DPPF (181 mg, 0.326 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$(149 mg, 0.163 mmol)。反应混合液在氮气保护下 140°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA (25.0 mL)，用饱和食盐水(20.0 mL × 3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(350 mg，产率 65.5%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 328.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-基)甲胺的合成



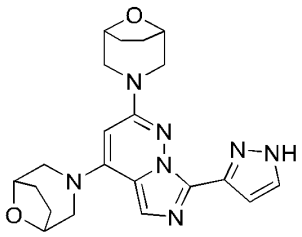
向 4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-甲腈(350 mg, 1.07 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入雷尼镍(~314 mg, 5.35 mmol)。反应混合液在氢气环境下室温反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物即为目标化合物(300 mg, 收率 84.7%, 黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 332.2 $[M+H]^+$。

步骤 5：*N*-((4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



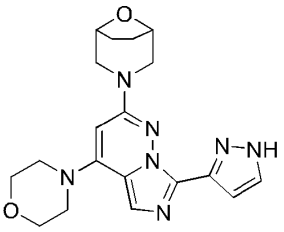
向(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-基)甲胺(300 mg, 0.905 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(101 mg, 0.905 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入 HATU(413 mg, 1.09 mmol)和 DIEA (351 mg, 2.72 mmol)。反应混合液在室温下反应 1 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=0:1)，得到目标化合物(200 mg, 收率 51.9%, 黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 426.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 4H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.00 – 2.96 (m, 6H), 2.05 – 2.02 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 4H), 1.76 – 1.73 (m, 2H)。

步骤 6：3-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

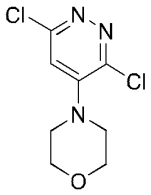


室温下向反应瓶中加入 *N*-((4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(200 mg, 0.470 mmol)和三氯氧磷 (10.0 mL)。反应混合液在 100°C 下反应 1 小时，停止反应。将反应液慢慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液并用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7，然后混合液用 EA (20.0 mL × 3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(21.3 mg，产率 11.1%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 408.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.39 – 12.85 (s, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.49-4.42 (m, 4H), 3.81 – 3.71 (m, 4H), 3.23 – 3.19 (m, 2H), 3.07 – 3.01 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 8H)。

实施例 7: 3-(4-吗啉代-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

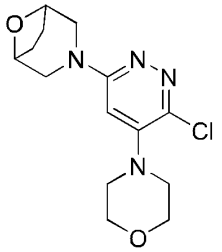


步骤 1：4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)吗啉的合成



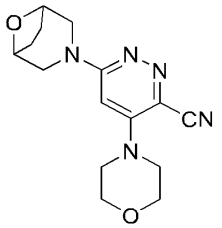
向 4-溴-3,6-二氯哒嗪(700 mg, 3.07 mmol)和吗啉(535 mg, 6.14 mmol) 的 DMF(15.0 mL)溶液中加入碳酸钾(1.69 g, 12.3 mmol)，氮气保护下，反应混合液在 30ºC 下搅拌反应 12 小时后，停止反应。加入水(10.0 mL)，然后用 EA(15.0 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水(15.0 mL×4)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=5:1-1:1)，得到目标化合物(700 mg，收率 97.3%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 234.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：3-(6-氯-5-吗啉代吡啶-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向 4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)吗啉(700 mg, 2.99 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(671 mg, 4.49 mmol)的 NMP(10.0 mL)溶液中加入 DIEA(1.16 g, 8.97 mmol)，反应混合液在 145ºC 下搅拌 16 小时后，停止反应。将反应混合物冷却至室温后，加入水(15.0 mL)，用 EA (20.0 mL×3)萃取，合并有机相，然后用水(15.0 mL×2)和饱和食盐水(15.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=3:1-1:2)，得到目标化合物(800 mg，收率 86.1%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 311.2 $[M+H]^+$。

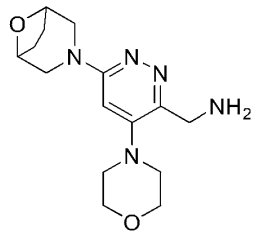
步骤 3：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-吗啉代哒嗪--3-甲腈的合成



向 3-(6-氯-5-吗啉代哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(600 mg, 1.93 mmol)的水(5滴) DMF(10.0 mL)混合溶液中依次加入氰化锌(453 mg, 3.86 mmol)、DPPF (214 mg, 0.386 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (177 mg, 0.193 mmol)。氮气保护下，反应混合液在 145ºC 搅拌反应 16 小时后，停止反应。待反应液冷却至室温后加入水(15.0 mL)，然后用 EA(20.0 mL×3) 萃取，合并有机相用水(15.0 mL×2)和饱和食盐水(10.0 mL×2)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1-1:3)，得到目标化合物(360 mg，收率 61.9%，棕色

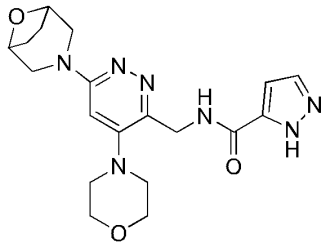
固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 302.3 $[M+H]^+$。

步骤 4：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-吗啉代哒嗪-3-基)甲胺的合成



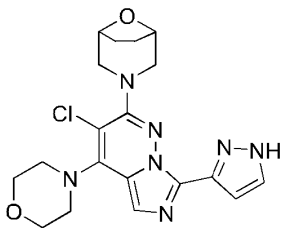
向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-吗啉代哒嗪-3-甲腈(360 mg, 1.19 mmol)的四氢呋喃(20.0 mL)溶液中依次加入氨水(2.00 mL)和雷尼镍(~300 mg)，氢气置换三次后反应混合物在氢气氛围下室温反应过夜，停止反应。将反应混合物过滤除去固体残渣、滤液减压浓缩，得到目标化合物(320 mg，收率 87.7%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 306.1 $[M+H]^+$。

步骤 5：*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-吗啉代哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-吗啉代哒嗪-3-基)甲胺(320 mg, 1.05 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(118 mg, 1.05 mmol)的四氢呋喃(13.0 mL)溶液中加入 HATU (599 mg, 1.58 mmol)和 DIEA (271 mg, 2.10 mmol)，反应混合物在室温下反应 2 小时，停止反应。反应混合物减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(DCM:甲醇=100:1-30:1)，得到目标化合物(170 mg，收率 40.6%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 400.3 $[M+H]^+$。

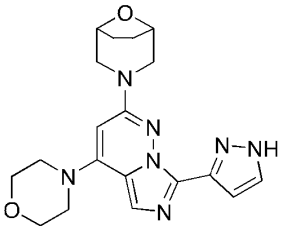
步骤 6：3-(3-氯-4-吗啉代-7-(1*H*-吡唑基-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-吗啉代吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺 (170 mg, 0.426 mmol)的乙腈(4.00 mL)溶液中加入三氯氧磷(1.00 mL)，反应混合物在 90°C 下反应 1 小时后，停止反应。待反应混合液冷却至室温后，将反应液慢慢滴加到 0°C 的饱和

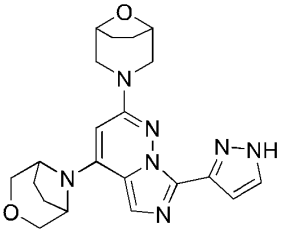
碳酸氢钠溶液中，然后在 0ºC 下用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9 后，用 EA (15.0 mL×3)萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩，所得残留物经硅胶板(DCM:甲醇=20:1)分离纯化，得到目标化合物(80.0 mg，收率 45.2%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 416.1 $[M+H]^+$。

步骤 7：3-(4-吗啉代-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

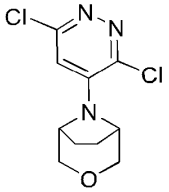


向 3-(3-氯-4-吗啉代-7-(1*H*-吡唑基-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(80.0 mg, 0.192 mmol)的甲醇(3.00 mL)和四氢呋喃(3.00 mL)混合溶液中加入钯碳(50.0 mg)，氢气置换三次后反应混合物在氢气氛围下 50ºC 反应过夜后，停止反应。将反应混合物过滤除去固体残渣、滤液减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)分离纯化，得到目标化合物(4.60 mg，收率 6.27%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 382.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.83 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 1H), 7.25 – 7.02 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 3.94 – 3.79 (m, 6H), 3.51 – 3.43 (m, 4H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 4H)。

实施例 8: 8-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,5-b]哒嗪-4-基)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷



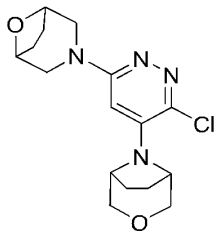
步骤 1：8-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向 4-溴-3,6-二氯哒嗪(1.00 g, 4.39 mmol)和 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(985 mg, 6.58 mmol)的 DMF(15.0 mL)溶液中加入碳酸钾(1.82 g, 13.2 mmol)。反应混合液在氮气保护下室温下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA (45.0 mL)稀释，用饱和食盐水(35.0

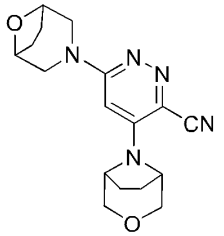
mL × 3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=5:1)，得到目标化合物(1.00 g，产率 87.6%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 259.9 $[M+H]^+$, 261.9 $[M+2+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 (s, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H)。

步骤 2：8-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯吡嗪-4-基)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



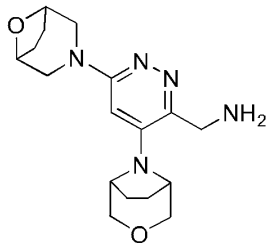
向 8-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.00 g, 3.84 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(1.15 g, 7.69 mmol)的 NMP(15.0 mL)溶液中加入 DIEA(1.49 g, 11.5 mmol)。反应混合液在氮气保护下 145°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA(45.0 mL)稀释，用饱和食盐水(35.0 mL × 3) 洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(770 mg，产率 59.5%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 337.0 $[M+H]^+$。

步骤 3：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)吡啶-3-甲腈的合成



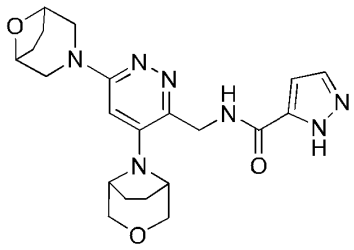
向 8-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯吡嗪-4-基)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(750 mg, 2.23 mmol)和氰化锌(523 mg, 4.45 mmol)的 DMF(15.0 mL)溶液中加入 DPPF (247 mg, 0.445 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$(204 mg, 0.222 mmol)。反应混合液在氮气保护下 140°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA (35.0 mL)稀释，用饱和食盐水(30.0 mL × 3) 洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(600 mg，产率 82.3%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 328.0 $[M+H]^+$。

步骤 4：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)哒嗪-3-基)甲胺的合成



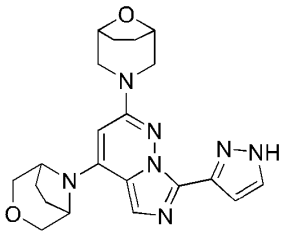
向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)吡啶-3-甲腈(600 mg, 1.83 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入雷尼镍(~323 mg, 5.50 mmol)。反应混合液在氢气氛围下室温反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物即为目标化合物(480 mg, 产率 79.0%, 黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 332.1 $[M+H]^+$。

步骤 5： *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)哒嗪-3-基)甲胺(480 mg, 1.45 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(146 mg, 1.30 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL) 溶液中加入 HATU(661 mg, 1.74 mmol)和 DIEA(562 mg, 4.34 mmol)。反应混合液在室温下反应 1 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=0:1)，得到目标化合物(400 mg, 产率 64.9%, 黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 426.0 $[M+H]^+$。

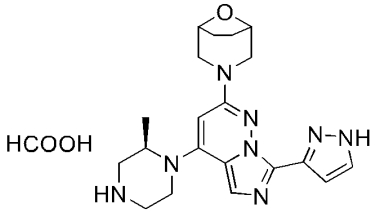
步骤 6： 8-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,5-b]哒嗪-4-基)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



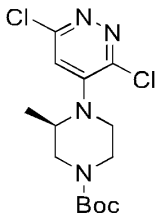
室温下，向反应瓶中加入 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(100 mg, 0.235 mmol)和三氯氧磷(5.00 mL)。反应混合液在 100°C 下反应 1 小时，停止反应。冰浴下将反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液中至 pH=7，然后混合液用 EA(20.0 mL × 3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱法(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯

化，得到目标化合物 (10.5 mg，产率 11.0%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 408.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.70 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 4H), 3.90 – 3.80 (m, 4H), 3.67 – 3.61 (m, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 4H), 2.01 – 1.94 (m, 4H)。

实施例 9: 3-(4-((*R*)-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷甲酸盐

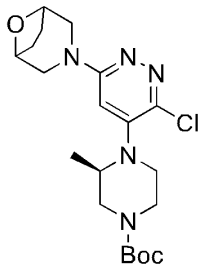


步骤 1：(*R*)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



向 4-溴-3,6-二氯哒嗪(2.00 g, 8.78 mmol)和(*R*)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.64 g, 13.2 mmol)的 DMF (25.0 mL)溶液中加入碳酸钾(2.43 g, 17.6 mmol)。反应混合液在氮气保护下室温下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA(55.0 mL)稀释，用饱和食盐水(35.0 mL × 3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)，得到目标化合物(1.60 g，产率 52.5%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 346.9 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (s, 1H), 4.25 – 4.08 (m, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.46 – 3.28 (m, 2H), 3.23 – 3.02 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

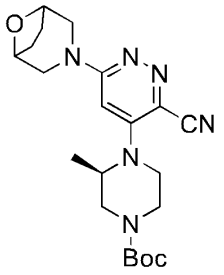
步骤 2：(3*R*)-4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



向(*R*)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.60 g, 4.61 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(1.38 g, 9.22 mmol)的 NMP(15.0 mL)溶液中加入 DIEA (1.79 g, 13.8 mmol)。反应混合液在氮气保护下 145°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用

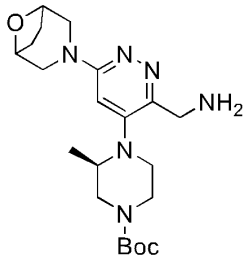
EA(55.0 mL)稀释，用饱和食盐水(35.0 mL × 3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(1.20 g，产率 61.4%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 424.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.11 (s, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 2H), 4.14 – 3.93 (m, 2H), 3.86 – 3.81 (m, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.44 – 3.31 (m, 2H), 3.26 – 3.10 (m, 3H), 2.90 – 2.84 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

步骤 3： (3*R*)-4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氰基哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



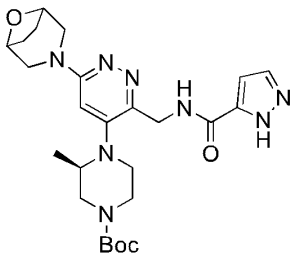
(3*R*)-4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯吡嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.20 g, 2.83 mmol)和氰化锌(665 mg, 5.66 mmol)的 DMF(20.0 mL)溶液中加入 DPPF (314 mg, 0.556 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$(259 mg, 0.283 mmol)。反应混合液在氮气保护下 140°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA(45.0 mL)稀释，用饱和食盐水(30.0 mL × 3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(1.00 g，产率 85.2%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 415.0 $[M+H]^+$。

步骤 4： (3*R*)-4-(3-(氨基甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



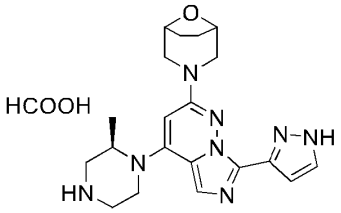
向(3*R*)-4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氰基吡啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500 mg, 1.21 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入雷尼镍(~212 mg, 3.62 mmol,)。反应混合液在氢气氛围下室温反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物即为目标化合物(400 mg, 收率 79.2%, 黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 419.1 $[M+H]^+$。

步骤 5： (3*R*)-4-(3-((1*H*-吡唑-5-甲酰胺)甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



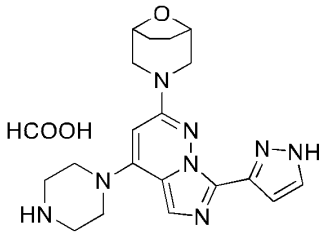
向 (3*R*)-4-(3-(氨基甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(400 mg, 0.956 mmol) 和 1*H*-吡唑-5-甲酸(96.4 mg, 0.860 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入 HATU (436 mg, 1.15 mmol)和 DIEA (371 mg, 2.87 mmol)。反应混合液在室温下反应 1 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=0:1)，得到目标化合物(300 mg, 收率 61.2%, 黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 513.1 $[M+H]^+$。

步骤 6：3-(4-((*R*)-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷甲酸盐的合成

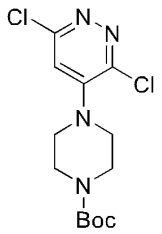


室温下，向反应瓶中加入 (3*R*)-4-(3-((1*H*-吡唑-5-甲酰胺)甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.195 mmol)和三氯氧磷(5.00 mL)。反应混合液在 100°C 下反应 1 小时，停止反应。冰浴下将反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液中至 pH=7, 然后混合液用 EA (20.0 mL × 3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱法(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(8.50 mg，产率 11.0%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 395.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 4H), 3.84 – 3.81 (m, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 3.23 – 3.17 (m, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 4H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 10: 3-(4-(哌嗪-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷甲酸盐

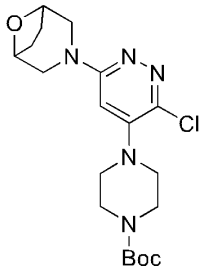


步骤 1：4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



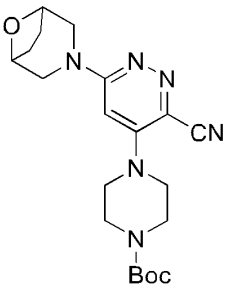
向 4-溴-3,6-二氯哒嗪(1.00 g, 4.39 mmol)和叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(1.23 g, 6.58 mmol)的 DMF 溶液(12.0 mL)中加入碳酸钾(1.82 g, 13.2 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(35.0 mL)，再用 EA(30.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(30.0 mL) 洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)，得到目标化合物(1.50 g，产率 100%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 334.5 $[M+2+H]^+$。

步骤 2：4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯哒嗪--4-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



向 4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.48 g, 4.44 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(997 mg, 6.66 mmol)的 NMP 溶液(20.0 mL)中加入 DIEA(1.72 g, 13.3 mmol)，反应混合液在 145°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(35.0 mL)，再用 EA (30.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(30.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经层析板分离纯化(PE:EA=5:1)，得到目标化合物(1.20 g，产率 65.9%,黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 410 $[M+H]^+$。

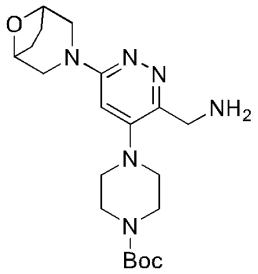
步骤 3：4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氰基哒嗪--4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



向 4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯哒嗪--4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.10 g, 2.68 mmol)和氰化锌(630 mg, 5.37 mmol) 的 DMF(20.0 mL) 溶液中加入 DPPF (297 mg, 0.537 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (246 mg, 0.268 mmol)。反应混合液在氮气保护下 140°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA (30.0 mL) 稀释，用饱和食盐水(25.0 mL × 3)洗涤后用无水硫

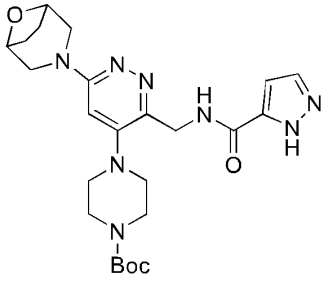
酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=1:1)，得到目标化合物(600 mg，产率 55.8%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 401.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (s, 1H), 4.54 – 4.50 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 4H), 3.35 – 3.26 (m, 6H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

步骤 4：4-(3-(氨基甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



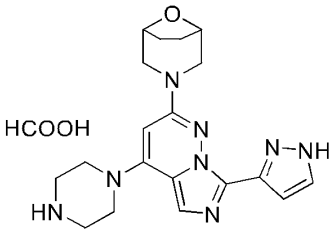
向 4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氰基哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(600 mg, 1.50 mmol)的四氢呋喃(12.0 mL)溶液中加入雷尼镍(439 mg, 7.49 mmol)和氨水(5 滴)。反应混合液在氢气氛围下室温反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物即为目标化合物(530 mg，产率 87.5%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 405.1 $[M+H]^+$。

步骤 5：4-(3-((1*H*-吡唑-5-甲酰胺)甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



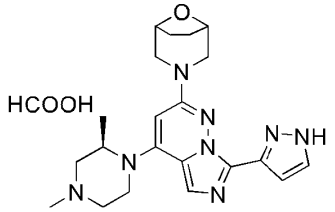
氮气保护下，向 4-(3-(氨基甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(480 mg, 1.19 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(119 mg, 1.07 mmol)的四氢呋喃溶液(10.0 mL)中加入 HATU (541 mg, 1.42 mmol)和 DIEA (306 mg, 2.37 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 1 小时，停止反应。然后加水(25.0 mL)，再用 EA (20.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(20.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经层析板分离纯化(DCM:甲醇=10:1)，得到目标化合物(500 mg，产率 84.5%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 499.2 $[M+H]^+$。

步骤 6：3-(4-(哌嗪-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷甲酸盐的合成

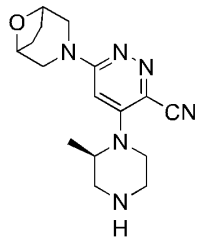


室温下向反应瓶中加入 4-(3-((1*H*-吡唑-5-甲酰胺)甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哒嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.301 mmol)和三氯氧磷(15.0 mL)。反应混合液在100°C 下反应 1 小时，停止反应。冰浴下将反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液中至 pH=7, 然后混合液用 EA (25.0 mL × 3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(5.66 mg，产率 4.94%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 381.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.53 – 4.48 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 4H), 3.41 – 3.36 (m, 4H), 3.23 – 3.17 (m, 2H), 2.01 – 1.92 (m, 4H)。

实施例 11: 3-(4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷甲酸盐

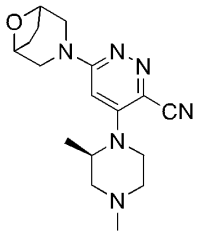


步骤 1：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-2-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲腈的合成



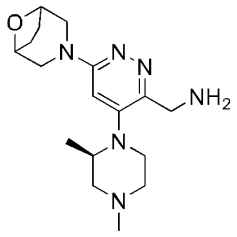
室温下，向反应瓶中加入(3*R*)-4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氰基吡啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(500 mg, 1.21 mmol)和盐酸 EA(10.0 mL, 3M)，反应混合液在室温下搅拌反应 2 小时，停止反应。减压浓缩，所得残留物即为目标化合物(400 mg，产率 94.5%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 315.1 $[M+H]^+$。

步骤 2：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲腈的合成



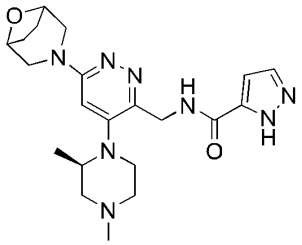
向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-2-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲腈(400 mg, 1.27 mmol)和多聚甲醛(144 mg, 3.82 mmol)的甲醇(10.0 mL)溶液中加入硼氢化钠(115 mg, 3.82 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 1 小时，停止反应。然后加水(20.0 mL)，再用 EA (20.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(20.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=1:1)，得到目标化合物(400 mg，产率 95.7%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 329.2 $[M+H]^+$。

步骤 3：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)甲胺的合成



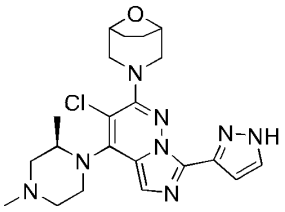
向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲腈(400 mg, 1.22 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入雷尼镍(214 mg, 3.65 mmol)。反应混合液在氢气氛围下室温反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物即为目标化合物(300 mg，收率 74.1%,黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 333.1 $[M+H]^+$。

步骤 4：*N*-((6-(8-氧基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



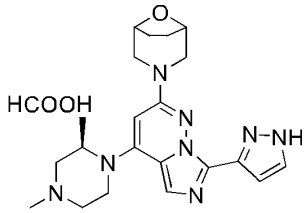
向 (6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)甲胺(300 mg, 0.902 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(91.0 mg, 0.812 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL) 溶液中加入 HATU(412 mg, 1.08 mmol)和 DIEA(350 mg, 2.71 mmol)。反应混合液在室温下反应 1 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(EA = 100%)，得到目标化合物(200 mg, 收率 51.9%, 黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 427.2 $[M+H]^+$。

步骤 5：3-(3-氯-4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



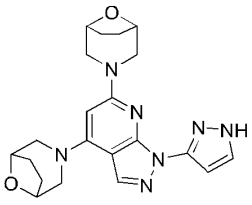
室温下向反应瓶中加入 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(100 mg, 0.234 mmol)和三氯氧磷(5.00 mL)。反应混合液在 100°C 下反应 1 小时，停止反应。冰浴下，将反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液中至 pH=7, 然后混合液用 EA(20.0 mL × 3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，减压浓缩，所得残留即为目标化合物(100 mg，产率 96.3%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 443.3 $[M+H]^+$。

步骤 6：3-(4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷甲酸盐的合成



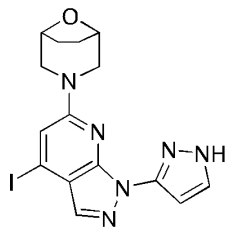
向 3-(3-氯-4-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(100 mg, 0.226 mmol)的甲醇(10.0 mL)溶液中加入钯碳(53.5 mg, 5%)。反应混合液在氢气氛围下 60°C 反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(12.5 mg，产率 13.6%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 409.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.72 (s, 1H), 7.63 – 7.44 (m, 1H), 7.26 – 6.99 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.52 – 4.49 (m, 2H), 3.95 – 3.75 (m, 3H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 3H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 12: 3-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷



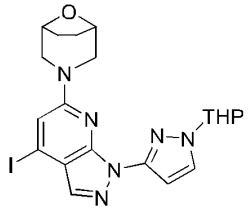
中间体 6-氟-4-碘-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶的合成参考实施例 **5**

步骤 1：3-(4-碘-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



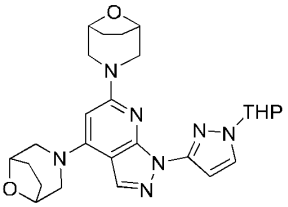
将 6-氟-4-碘-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶(718 mg, 2.18 mmol)溶解到二甲基亚砜(7 mL)中。所得混合物氮气保护下室温搅拌均匀，加入 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(326 mg, 2.18 mmol)，反应液升温至 120°C 搅拌 45 分钟，LC-MS 监测反应结束后，将反应混合物滴加到水(30 mL)中，析出棕黄色固体，混合液在室温下搅拌 10 分钟后降至 0°C，继续搅拌 10 分钟，悬浊液用抽滤漏斗抽滤，收集固体，水相用 EA(10 mL × 2)萃取，所得粗产物经硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:2)，得到目标化合物(215 mg, 收率 23.3%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 423.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：3-(4-碘-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



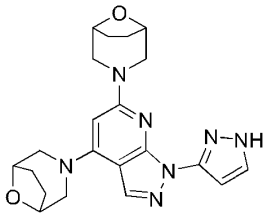
将 3-(4-碘-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(215 mg, 0.509 mmol)、DHP(86 mg, 1.02 mmol)、对甲苯磺酸一水合物(10 mg, 0.051 mmol)依次加入到 DCM (2 mL)中。反应混合物在室温下搅拌反应过夜。LC-MS 监测反应结束后，向反应混合物中加入水(5 mL)，用 EA(10 mL × 2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。经制备板分离纯化(硅胶，EA:PE=1:2)，得到目标化合物(210 mg, 收率 81.4%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*：507.1 $[M+H]^+$。

步骤 3: 3-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑基[3,4-*b*]吡啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



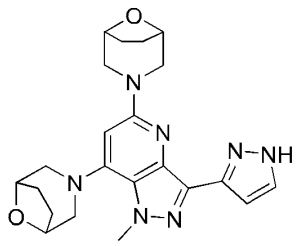
将 3-(4-碘-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(210 mg, 0.415 mmol)、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(124 mg, 0.829 mmol)、RuPhosPdG2 (32 mg, 0.042mmol)、碳酸铯(405 mg, 1.24 mmol)加入到 1,4-二氧六环(2 mL)中。所得混合物氮气保护下 110°C 搅拌 2 小时，LC-MS 监测反应结束后，向反应混合物中加入水(10 mL)，用 EA(10 mL × 2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品，经硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(55 mg, 收率 27.0%, 棕色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z*: 492.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：3-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-*b*]吡啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

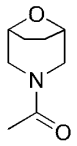


在 3-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑基[3,4-*b*]吡啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(55 mg, 0.112 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中，加入 4 mol/L 的盐酸 1,4-二氧六环溶液(2 mL)。所得混合物氮气保护下室温搅拌 2 小时，减压除去溶剂，残余物经 prep-HPLC 制备柱分离纯化，得到目标化合物(3.3 mg, 收率 7.24%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 408.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31-8.23 (m, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.63 – 4.49 (m, 4H), 3.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* =11.8 Hz, 2H), 3.35 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 4H), 1.99 – 1.89 (m, 4H).

实施例 13: 3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-甲基-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

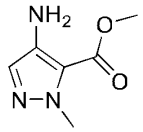


中间体 1-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)乙烷-1-酮的合成



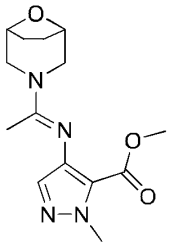
将 8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷盐酸盐(3.20 g, 32.6 mmol)加入到 DCM 溶液(60 mL)中，混合液降温至 0°C，向反应混合物中加入碳酸钾(28.2 g, 204 mmol)，反应液在 0°C 下搅拌反应 30 分钟后，向反应混合物中加入乙酰氯(8 mL, 114 mmol)，反应液在室温下搅拌 16 小时后，TLC 点板监测反应完成(EA:PE=1:1, 磷钼酸显色)，抽滤除去固体后，减压浓缩，得到目标化合物 (3.50 g, 粗品, 黄色油状物)。

步骤 1：4-氨基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯的合成



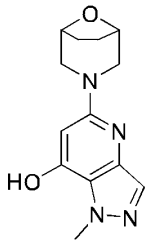
将 1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(5.00 g, 27.0 mmol)加入到甲醇(200 mL)中，向反应混合液中加入 10%钯碳(100 mg)，反应液用氢气置换 3 次后，在氢气氛围中，室温下搅拌反应过夜， LC-MS 监测反应完成，垫硅藻土过滤，滤液减压浓缩，得到粗品目标化合物 (4.50 g, 粗品, 蓝紫色固体)。LC-MS (ESI) m/z: 156.2[M+H]$^+$.

步骤 2：4-((1-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)亚乙基)氨基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯的合成



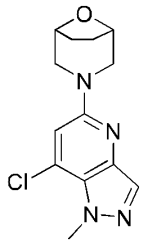
将 4-氨基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(3.48 g, 22.4 mmol)加入到 1,2-二氯乙烷溶液 (35 mL)中，混合液降温至 0°C，向反应混合物中加入 1-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)乙烷-1-酮(3.48 g, 22.4 mmol)，反应液在 0°C 下搅拌反应 10 分钟后，向反应混合物中加入三氯氧磷(6.25 mL, 67.3 mmol)，反应液在 80°C 下搅拌 0.5 小时后，LC-MS 监测反应完成，减压浓缩并通过硅胶柱分离(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(3.56 g, 产率 54.3%, 黄色油状物)。LC-MS (ESI) m/z: 293.1[M+H]$^+$.

步骤 3：5-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-醇的合成



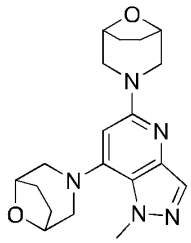
将 4-((1-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)亚乙基)氨基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(3.56 g, 12.2 mmol)溶于 DMF(70 mL)中，于 0 °C 下缓慢加入 1M 的双三甲基硅基胺基锂四氢呋喃溶液 (36.5 mL)。所得混合物在氮气保护下 0 °C 搅拌 1 小时，LC-MS 监测反应后，加入适量氯化铵水溶液淬灭，减压蒸馏后经硅胶柱分离纯化(DCM:MeOH=20:1-10:1)，得到目标化合物(2.16 g, 产率 68.1%, 黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z*: 261.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：3-(7-氯-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的



将 5-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-醇(2.16 g, 8.30 mmol)溶解于乙腈(22 mL)中。室温搅拌半小时后，向反应混合物中加入三氯氧磷(2.3 mL, 24.9 mmol)，并且在 80°C 下搅拌反应过夜。LC-MS 监测反应结束后，将反应混合物旋干，经硅胶柱分离纯化(硅胶，EA:PE=1:2)，得到目标化合物(2.28 g, 收率 98.6%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) m/z: 279.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H).

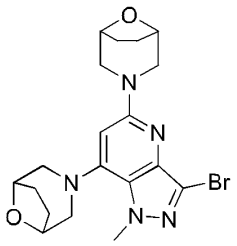
步骤 5：3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



将 3-(7-氯-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.20 g, 4.50 mmol)溶解到 *N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)中，加入 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(537 mg, 3.59 mmol), RuphosPdG2(139 mg, 0.179 mmol)，以及碳酸铯(1.75 g, 5.38 mmol)。所得混合物氮气保护下 110°C 搅拌 2 小时，LC-MS 监测反应结束后，将反应混合物

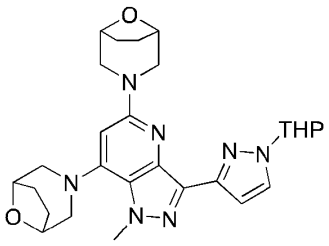
加入到水(50 mL)中，水相用 EA(20 mL × 2)萃取，饱和食盐水(10 mL)洗涤。有机相旋干后经硅胶柱分离纯化(DCM: MeOH=20: 1)，得到目标化合物(245 mg, 收率 38.4%, 棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 356.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.10 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 4H)。

步骤 6：3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-溴-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



将 3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(95 mg, 0.267 mmol)溶到 DCM (5 mL)中。反应混合物在氮气保护下加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(48 mg, 0.267 mmol)，反应液在室温下搅拌 10 分钟。LC-MS 监测反应结束后，向反应混合物中加入水(5 mL)，用 DCM (5 mL × 3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。经制备硅胶板分离纯化(EA:PE=1:2)目标化合物 3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-溴-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(67 mg, 收率 57.7%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*：434.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.49 (s, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.10 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.04 – 2.89 (m,4H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 4H)。

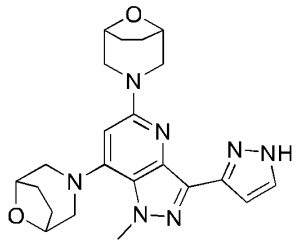
步骤 7：3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基)-1-甲基-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑基[4,3-b]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



将 3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-溴-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(67 mg, 0.154 mmol)溶于 1,4-二氧六环(1 mL)和水(0.2 mL)中，加入 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(215 mg, 0.772 mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2 (10 mg, 0.015 mmol)和磷酸钾(98 mg, 0.463 mmol)。所得混合物氮气保护下 110°C 搅拌 2 小时，LC-MS 监测反应结束后，向反应混合物中加入水(5 mL)，用 EA(10 mL × 2)萃

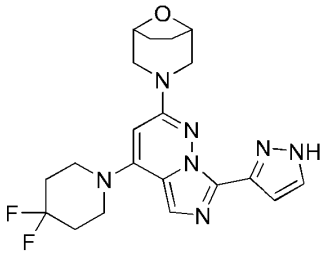
取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品，经硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:2)，得到目标化合物(53 mg, 收率 67.9%, 棕色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z*: 506.2 $[M+H]^+$。

步骤 8: 3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-甲基-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

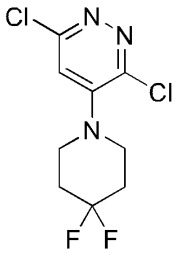


在 3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基)-1-甲基-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑基[4,3-b]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(53 mg, 0.105 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中，加入 4 mol/L 的盐酸 1,4-二氧六环溶液(2 mL)。所得混合物氮气保护下室温搅拌 2 小时，LC-MS 监测反应结束后，减压除去溶剂，残余物经 prep-HPLC 制备色谱柱分离纯化，得到目标化合物(2.9 mg, 收率 6.57%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 422.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91-7.75 (m, 1H), 6.90-6.77 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.57 – 4.49 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* =12.3 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.22 – 2.04 (m, 4H), 2.04 – 1.91 (m, 4H)。

<u>实施例 14: 3-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷</u>



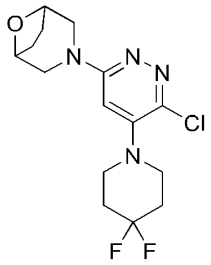
步骤 1: 3,6-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪的合成



向 4-溴-3,6-二氯哒嗪(1.00 g, 4.39 mmol)和 4,4-二氟哌啶(797 mg, 6.58 mmol)的 DMF(15.0 mL)溶液中加入碳酸钾(1.82 g, 13.2 mmol)，氮气保护下，反应混合液在室温下搅拌反应 16 小

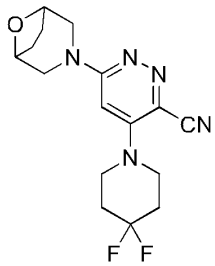
时后，停止反应。加入水(20.0 mL)，然后用 EA(25.0 mL×3)萃取，合并有机相用水(20.0 mL×2)和饱和食盐水(20.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=10:1-3:1)，得到目标化合物(1.10 g，收率 93.5%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 268.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：3-(6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



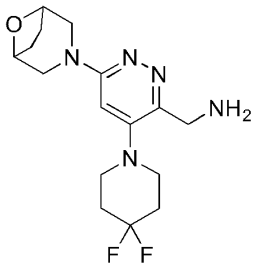
向 3,6-二氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪(1.10 g, 4.10 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(921 mg, 6.16 mmol)的 NMP(23.0 mL)溶液中加入 DIEA(1.59 g, 12.3 mmol)，反应混合液在 145°C 下搅拌 16 小时后，停止反应。将反应混合物冷却至室温后，加入水(25.0 mL)，用 EA(30.0 mL×3)萃取，合并有机相，然后用水(30.0 mL×2)和饱和食盐水(30.0 mL×2) 洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=10:1-1:1)，得到目标化合物(1.20 g，收率 84.8%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 345.0 $[M+H]^+$。

步骤 3：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-甲腈的合成



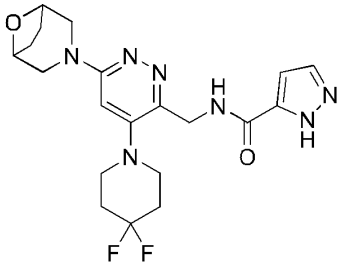
向 3-(6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(700 mg, 2.03 mmol)的水(3 滴)的 DMF(15.0 mL)混合溶液中依次加入氰化锌(476 mg, 4.05 mmol)、DPPF (225 mg, 0.406 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (186 mg, 0.203 mmol)。氮气保护下，反应混合液在 145°C 搅拌反应 16 小时后，停止反应。待反应液冷却至室温后加入水(20.0 mL)，然后用 EA (25.0 mL×3)萃取，合并有机相用水(20.0 mL×2)和饱和食盐水(20.0 mL×2)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=3:1-1:3)，得到目标化合物(450 mg, 收率 66.1%, 棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 336.3 $[M+H]^+$。

步骤 4：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲胺的合成



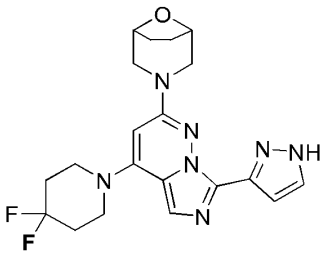
向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-甲腈(450 mg, 1.34 mmol) 的四氢呋喃(20.0 mL)溶液中依次加入氨水(2.00 mL)和雷尼镍(400 mg)，氢气置换三次后反应混合物在氢气氛围下室温反应过夜，停止反应。将反应混合物过滤除去固体残渣、滤液经减压浓缩、真空干燥，得到目标化合物(450 mg，收率 98.8%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 340.2 $[M+H]^+$。

步骤 5：*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲胺(450 mg, 1.33 mmol) 和 1*H*-吡唑-5-甲酸(134 mg, 1.20 mmol)的四氢呋喃(20.0 mL)溶液中加入 HATU (605 mg, 1.60 mmol)和 DIEA (343 mg, 2.66 mmol)，反应混合物在室温下反应 1 小时后，向反应液中加入氢氧化钠(1.60 mL，1M)溶液，继续搅拌反应 1 小时，停止反应。将反应混合物加水(25.0 mL)稀释，然后用(DCM：甲醇)=10:1 (30.0 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水(30.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(DCM:甲醇=100:1-30:1)，得到目标化合物(330 mg，收率 57.4%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 434.3 $[M+H]^+$。

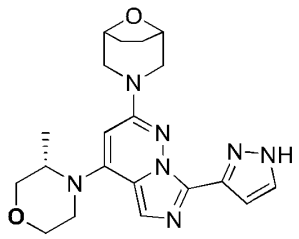
步骤 6：3-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



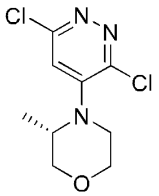
将 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡

唑-5-甲酰胺(330 mg, 0.761 mmol)溶于三氯氧磷(12.0 mL)溶液中，反应混合物在 120ºC 下反应 1 小时后，停止反应。待反应混合液冷却至室温后，将反应液慢慢滴加到 0ºC 的饱和碳酸氢钠溶液中，然后在 0ºC 下用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9 后，用 EA(40.0 mL×3)萃取，合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)分离纯化，得到目标化合物(127.46 mg, 收率 40.3%, 灰色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 416.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (Brs, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.62(s, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 4H), 3.06 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 4H), 1.87 – 1.81 (m, 4H)。

实施例 15: 3-(4-((*S*)-3-甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

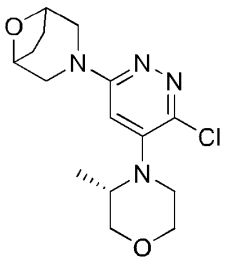


步骤 1：(*S*)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基吗啉的合成



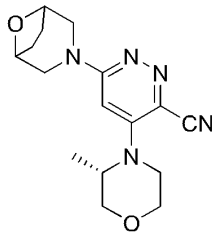
向 3,4,6-三氯哒嗪(2.00 g, 10.9 mmol)和(*S*)-3-甲基吗啉(1.65 g, 16.3 mmol)的 NMP(20.0 mL)溶液中加入碳酸钾(4.52 g, 32.7 mmol)，氮气保护下，反应混合液在室温下搅拌反应 16 小时后，停止反应。加入水(25.0 mL)，然后用 EA(30.0 mL×3)萃取，合并有机相用水 (20.0 mL×2)和饱和食盐水(20.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=10:1-3:1)，得到目标化合物(1.70 g，收率 62.8%，淡黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 247.9 $[M+H]^+$。

步骤 2：3-(6-氯-5-((*S*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



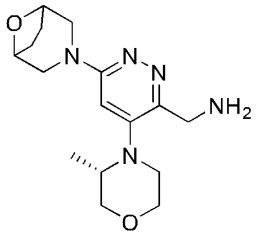
向(*S*)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基吗啉(900 mg, 3.63 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(814 mg, 5.44 mmol)的 NMP(15.0 mL)溶液中加入 DIEA(1.41 g, 10.9 mmol)，反应混合液在 145°C 下搅拌 16 小时后，停止反应。将反应混合物冷却至室温后，加入水(20.0 mL)，用 EA(25.0 mL×3)萃取，合并有机相，然后用水(20.0 mL×2)和饱和食盐水(20.0 mL×2)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1-1:1)，得到目标化合物(770 mg，收率 65.4%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 325.3 $[M+H]^+$。

步骤 3：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-((*S*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈的合成



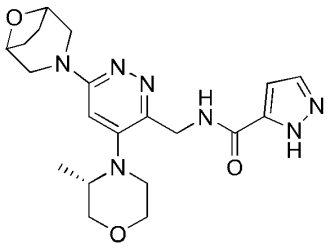
向 3-(6-氯-5-((*S*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(770 mg, 2.37 mmol)的水(3 滴)和 DMF(15.0 mL)混合溶液中依次加入氰化锌(557 mg, 4.74 mmol)、DPPF (263 mg, 0.474 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (217 mg, 0.237 mmol)。氮气保护下，反应混合液在 145°C 搅拌反应 16 小时后，停止反应。待反应液冷却至室温后加入水(20.0 mL)，然后用 EA (25.0 mL×3) 萃取，合并有机相用水(20.0 mL×2)和饱和食盐水(20.0 mL×2)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=3:1-1:4)，得到目标化合物(670 mg，收率 89.6%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 316.1 $[M+H]^+$。

步骤 4：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-((*S*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺的合成



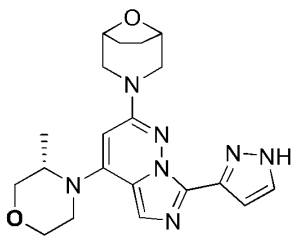
向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-((*S*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈(670 mg, 2.12 mmol)的四氢呋喃(15.0 mL)溶液中依次加入氨水(1.50 mL)和雷尼镍(500 mg)，氢气置换三次后反应混合物在氢气氛围下室温反应过夜，停止反应。将反应混合物过滤除去固体残渣、滤液经减压浓缩、真空干燥，得到目标化合物(630 mg，收率 92.8%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 320.3 $[M+H]^+$。

步骤 5：*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-((*S*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑 5-甲酰胺的合成



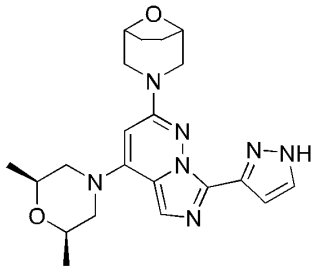
向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-((*S*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺(330 mg, 1.03 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(116 mg, 1.03 mmol)的四氢呋喃(15.0 mL)溶液中加入 HATU (471 mg, 1.24 mmol) 和 DIEA(267 mg, 2.06 mmol)，反应混合物在室温下反应 1 小时后，向反应液中加入氢氧化钠(1mol/L) 溶液，继续搅拌反应 1 小时，停止反应。将反应混合物加水(20.0 mL)稀释，然后用(DCM：甲醇)=10:1 (25.0 mL×2)萃取，有机相用饱和食盐水(20.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(DCM:甲醇=100:1-20:1)，得到目标化合物(275 mg，收率 64.4%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 414.3 $[M+H]^+$。

步骤 6：3-(4-((*S*)-3-甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

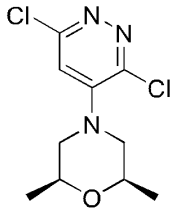


将 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-((*S*)-3-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(275 mg, 0.665 mmol)溶于三氯氧磷(12.0 mL)溶液中，反应混合物在 120ºC 下反应 1 小时后，停止反应。待反应混合液冷却至室温后，将反应液慢慢滴加到 0ºC 的饱和碳酸氢钠溶液中，然后在 0ºC 下用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9 后，用 EA(30.0 mL×3)萃取，合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)分离纯化，得到目标化合物(112.12 mg, 收率 42.6%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 396.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (Brs, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.49 – 4.43 (m, 2H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 3H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 4H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 16: 3-(4-顺-2,6-二甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基) -8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

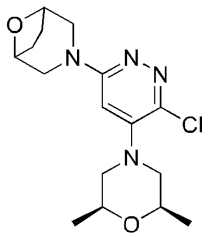


步骤 1：4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-顺-2,6-二甲基吗啉的合成



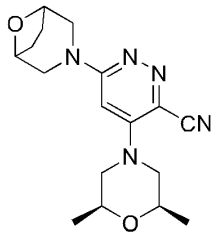
向 3,4,6-三氯哒嗪(3.00 g, 16.4 mmol)和顺-2,6-二甲基吗啉(3.01 g, 26.1 mmol)的 NMP(30.0 mL)溶液中加入碳酸钾(6.78 g, 49.1 mmol)，氮气保护下，反应混合液在室温下搅拌反应 16 小时后，停止反应。加入水(35.0 mL)，然后用 EA(40.0 mL×3)萃取，合并有机相用水(30.0 mL×2)和饱和食盐水(30.0 mL×2)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=10:1-3:1)，得到目标化合物(3.70 g，收率 86.3%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 262.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：3-(6-氯-5-(顺-2,6-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



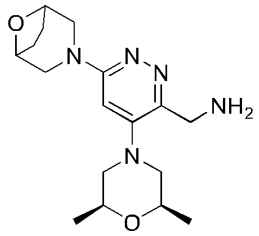
向 4-(3,6-二氯哒-4-基)-顺 2,6-二甲基吗啉(1.00 g, 3.81 mmol) 和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(913 mg, 6.10 mmol)的 NMP(15.0 mL)溶液中加入 DIEA(1.48 g, 11.4 mmol)，反应混合液在 145°C 下搅拌 16 小时后，停止反应。将反应混合物冷却至室温后，加入水(25.0 mL)，用 EA(30.0 mL×3)萃取，合并有机相，然后用水(25.0 mL×2)和饱和食盐水(25.0 mL×2)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1-1:1)，得到目标化合物(1.00 g，收率 77.3%，棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 339.3 $[M+H]^+$。

步骤 3：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(顺-2,6-二甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈的合成



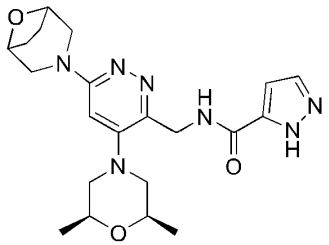
向 3-(6-氯-5-(顺-2,6-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.00 g, 2.95 mmol)的水(5 滴)的 DMF(20.0 mL)混合溶液中依次加入氰化锌(695 mg, 5.92 mmol)、DPPF (328 mg, 0.592 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (271 mg, 0.295 mmol)。氮气保护下，反应混合液在 145°C 搅拌反应 16 小时后，停止反应。待反应液冷却至室温后加入水(20.0 mL)，然后用 EA (25.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(20.0 mL×4)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1-1:3),得到目标化合物(860 mg, 收率 88.5%, 棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 330.3 $[M+H]^+$。

步骤 4：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(顺-2,6-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺的合成



向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(顺-2,6-二甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈(860 mg, 2.61 mmol)的四氢呋喃(20.0 mL)溶液中依次加入氨水(2.00 mL)和雷尼镍(~600 mg)，氢气置换三次后反应混合物在氢气氛围下室温反应过夜，停止反应。将反应混合物过滤除去固体残渣、滤液经减压浓缩、真空干燥，得到目标化合物(710 mg, 收率 81.6%, 棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 334.3 $[M+H]^+$。

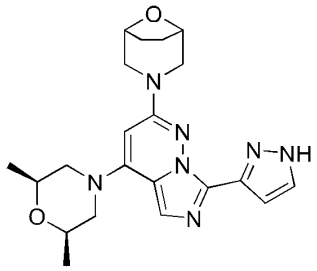
步骤 5：*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(顺-2,6-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(顺-2,6-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺(350 mg, 1.05 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(118 mg, 1.05 mmol)的四氢呋喃(15.0 mL)溶液中加入 HATU (479 mg, 1.26 mmol)和 DIEA(271 mg, 2.10 mmol)，反应混合物在室温下反应 1 小时后，向反应液中

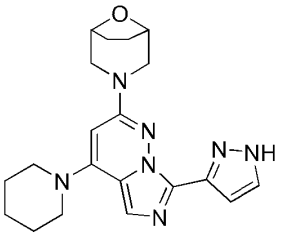
加入氢氧化钠(1mol/L)溶液，继续搅拌反应 1 小时，停止反应。将反应混合物加水(20.0 mL)稀释，然后用(DCM:甲醇)=10:1 (25.0 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水(20.0 mL×2)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(甲醇:DCM=5%)，得到目标化合物(280 mg, 收率 62.4%, 棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 428.4 $[M+H]^+$。

步骤 6：3-(4-(顺-2,6-二甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基) -8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

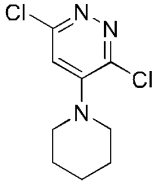


将 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-(顺-2,6-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(150 mg, 0.351 mmol)溶于三氯氧磷(6.00 mL)溶液中，反应混合物在 120°C 下反应 1 小时后，停止反应。待反应混合液冷却至室温后，将反应液慢慢滴加到 0°C 的饱和碳酸氢钠溶液中，然后在 0°C 下用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9 后，用 EA(30.0 mL×3)萃取，合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)分离纯化，得到目标化合物(54.42 mg, 收率 37.9%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 410.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (Brs, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.90 – 3.74 (m, 6H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

实施例 17: 3-(4-(哌啶-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

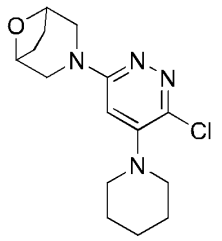


步骤 1：3,6-二氯-4-(哌啶-1-基)哒嗪的合成



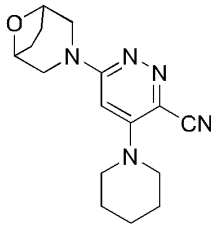
向 3,4,6-三氯哒嗪(2.00 g, 10.9 mmol)和哌啶(1.39 g, 16.4 mmol)的 NMP(25.0 mL) 溶液中加入碳酸钾(3.01 g, 21.8 mmol)。反应混合液在氮气保护下室温下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA(45.0 mL) 稀释，用饱和食盐水(45.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)，得到目标化合物(2.30 g，产率 90.9%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 232.1 $[M+H]^+$。

步骤 2：3-(6-氯-5-(哌啶-1-基)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



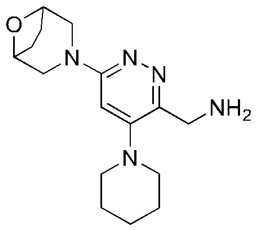
向 3,6-二氯-4-(哌啶-1-基)哒嗪(3.00 g, 12.9 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(3.87 g, 25.8 mmol)的 NMP 溶液(60.0 mL)中加入 DIEA(6.75 mL, 38.7 mmol)，反应混合液在 145°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(50.0 mL)，再用 EA (40.0 mL×3) 萃取，合并有机相用饱和食盐水(30.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经层析柱分离纯化(PE:EA=5:1)，得到目标化合物(1.20 g，产率 30.1%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 309.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.12 (s, 1H), 4.52 – 4.46 (m, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.20 – 3.18 (m, 1H), 3.18 – 3.15 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 4H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.82 (m, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 4H), 1.66 – 1.58 (m, 2H)。

步骤 3：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(哌啶-1-基)哒嗪-3-甲腈的合成



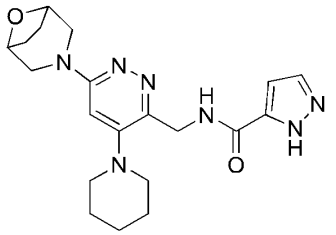
向 3-(6-氯-5-(哌啶-1-基)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.20 g, 3.89 mmol)和氰化锌(912 mg, 7.77 mmol)DMF(25.0 mL)溶液中加入 DPPF (431 mg, 0.777 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (356 mg, 0.388 mmol)。反应混合液在氮气保护下 140°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA(40.0 mL)稀释，用饱和食盐水(35.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物 (1.20 g，产率 100%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 300.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲胺的合成



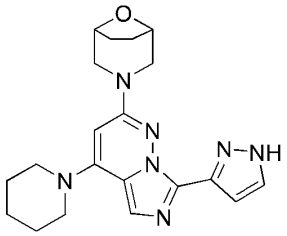
向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(哌啶-1-基)哒嗪-3-甲腈(1.2 g, 4.01 mmol)的四氢呋喃(20.0 mL)溶液中加入雷尼镍(~1.18 g, 20.0 mmol)和氨水 (5 滴)。反应混合液在氢气氛围下室温反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物即为目标化合物(1.10 g，收率 90.4%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 304.1 $[M+H]^+$。

步骤 5：*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲胺(500 mg, 1.65 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(166 mg, 1.48 mmol)的四氢呋喃溶液(12.0 mL)中加入 HATU (752 mg, 1.98 mmol)和 DIEA (639 mg, 4.94 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 45 分钟，停止反应。向反应液中滴加氢氧化钠溶液搅拌 2 分钟，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(DCM：甲醇=10:1)，得到目标化合物(300 mg，产率 45.8%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 398.2 $[M+H]^+$。

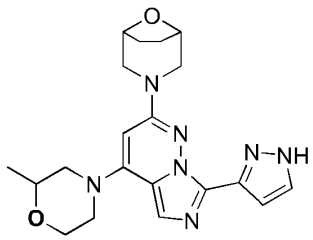
步骤 6：3-(4-(哌啶-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



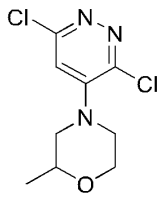
室温下向反应瓶中加入 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(150 mg, 0.327 mmol) 和三氯氧磷(9.00 mL)。反应混合液在 100°C 下反应 1 小时，停止反应。将反应液滴加到饱和碳酸氢钠水溶液中并调节 pH=7,然后混合液用 EA (20.0 mL × 3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(51.7mg，产率 36.1%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 380.1$[M+H]^+$。 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.69 (s, 1H), 7.47

(s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 2H), 3.83 – 3.79 (m, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 4H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 1.99 – 1.95 (m, 4H), 1.79 – 1.74 (m, 6H)。

实施例 18: 3-(4-(2-甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑基-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

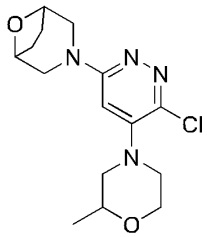


步骤 1：4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-2-甲基吗啉的合成



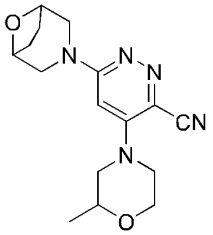
向 3,4,6-三氯哒嗪(2.00 g, 10.9 mmol) 和 2-甲基吗啉(1.32 g, 13.1 mmol)的 NMP (25.0 mL)溶液中加入碳酸钾(3.01 g, 21.8 mmol)。反应混合液在氮气保护下室温下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA (45.0 mL)稀释，用饱和食盐水(45.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)，得到目标化合物(2.30 g，产率 85.0%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 248.1 $[M+H]^+$。

步骤 2：3-(6-氯-5-(2-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



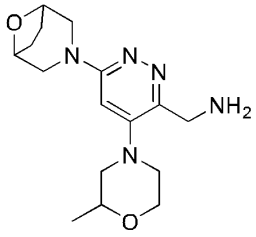
向 4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-2-甲基吗啉(2.30 g, 9.27 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(2.08 g, 13.9 mmol)的 NMP(25.0 mL)溶液中加入 DIEA(2.40 g, 18.5 mmol)。反应混合液在氮气保护下 145ºC 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA(45.0 mL)稀释，用饱和食盐水(45.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=1:1)，得到目标化合物(2.00 g，产率 76.4%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 225.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.13 (s, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 4H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

步骤 3：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(2-甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈的合成



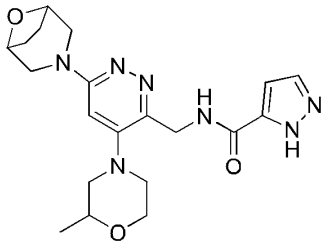
向 3-(6-氯-5-(2-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.80 g, 5.54 mmol)和氰化锌(1.30 g, 11.1 mmol)DMF(35.0 mL)溶液中加入 DPPF (614 mg, 1.11 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (507 mg, 0.554 mmol)。反应混合液在氮气保护下 140°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA(55.0 mL) 稀释，用饱和食盐水(40.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(1.50 g，产率 85.8%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 316.0 $[M+H]^+$。

步骤 4：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(2-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺的合成



向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(2-甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈(1.50 g, 4.76 mmol)的四氢呋喃(30.0 mL)溶液中加入雷尼镍(~1.40 g, 23.8 mmol)。反应混合液在氢气氛围下室温反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(DCM:甲醇=10:1)，得到目标化合物(1.50 g, 收率 98.7%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 320.0 $[M+H]^+$。

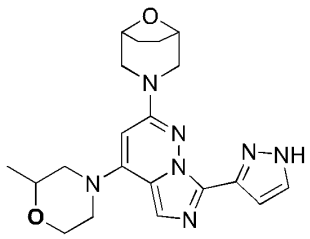
步骤 5：*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(2-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(2-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺(500 mg, 1.57 mmol)和 1*H*-吡唑-5-甲酸(158 mg, 1.41 mmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中加入 HATU(714 mg, 1.88 mmol)和 DIEA(607 mg, 4.70 mmol)。反应混合液在室温下反应 1 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=0:1)，得到目标化合物(500

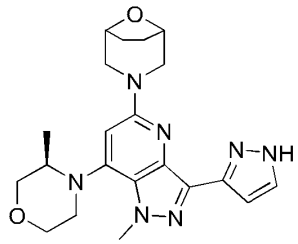
mg, 收率 77.2%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 414.0 $[M+H]^+$。

步骤 6：3-(4-(2-甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑基-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



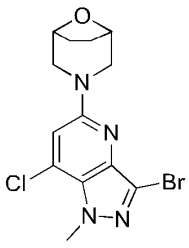
室温下，向反应瓶中加入 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(2-甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(200 mg, 0.484 mmol)和三氯氧磷(6.00 mL)。反应混合液在 100°C 下反应 1 小时，停止反应。将反应液滴加到饱和碳酸氢钠水溶液中并调节 pH=7,然后混合液用 EA (30.0 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，减压浓缩，所得残留物经反相制备色谱(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(82.0 mg，产率 42.9%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 396.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.86 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.41 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 2H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 6H), 3.22 – 3.16 (m, 2H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。

实施例 19: 3-(1-甲基-7-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷



中间体 3-(7-氯-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成参考实施例 13

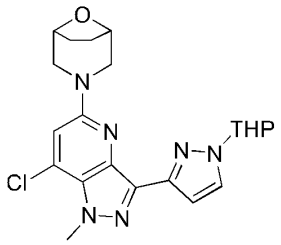
步骤 1：3-(3-溴-7-氯-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



将 3-(7-氯-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(200 mg,

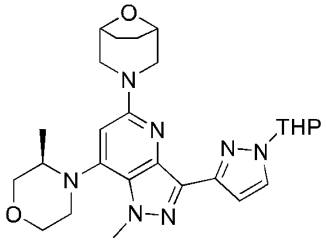
0.718 mmol)溶到 DCM (5 mL)中。反应混合物在氮气保护下加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(128 mg, 0.718 mmol)，反应液在室温下搅拌 10 分钟。LC-MS 监测反应结束后，向反应混合物中加入水(5 mL)，用 DCM(5 mL × 3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。经硅胶柱分离纯化(EA:PE=1:4)，得到目标化合物(241 mg, 收率 93.9%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*：357.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (s, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 2H).

步骤 2：3-(7-氯-1-甲基-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



将 3-(3-溴-7-氯-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(201 mg, 0.562 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.2 mL)中，加入 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(313 mg, 1.12 mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2 (36.3 mg, 0.056 mmol)和磷酸钾(358 mg, 1.69 mmol)。所得混合物氮气保护下 40°C 搅拌 2 小时，LC-MS 监测反应结束后，向反应混合物中加入水(5 mL)，用 EA(10 mL × 2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品，经硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:2)，得到目标化合物(102 mg, 收率 42.3%, 棕色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z*: 429.2 $[M+H]^+$。

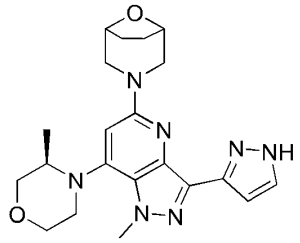
步骤 3：3-(1-甲基-7-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



将 3-(7-氯-1-甲基-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(80 mg, 0.187 mmol)溶解到 *N*-甲基吡咯烷酮(1 mL)中，加入(3*R*)-3-甲基吗啉(37.7 mg, 0.373 mmol), RuphosPdG2(14.5 mg, 0.019 mmol)，碳酸铯(182 mg, 0.560 mmol)以及碘化亚铜(35.5 mg, 0.187 mmol)。所得混合物氮气保护下 110°C 搅拌 2 小时，LC-MS 监测反应结束后，将反应混合物加水(10 mL)中，水相用 EA(20 mL × 2)萃取，饱和食盐水(10 mL)洗涤。有机相干燥旋干后经硅胶柱分离纯化(PE:EA = 1:1)，得到目标化合物(39 mg, 收

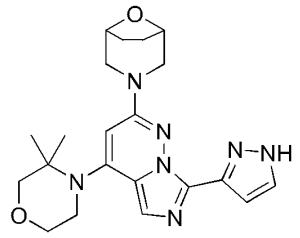
率 42.4%, 棕色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 494.3 $[M+H]^+$。

步骤 4：3-(1-甲基-7-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

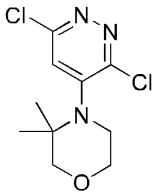


在 3-(1-甲基-7-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(39.0 mg, 0.079 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中，加入 4 mol/L 的盐酸 1,4-二氧六环溶液(2 mL)。所得混合物氮气保护下室温搅拌 2 小时，LC-MS 监测反应结束后，减压除去溶剂，残余物经 prep-HPLC 制备色谱柱分离纯化，得到目标化合物(4.2 mg, 收率 13.0%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 410.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.82-7.73 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 4H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.51 – 3.37 (m, 3H), 3.17 – 3.02 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 20: 3-(4-(3,3-二甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

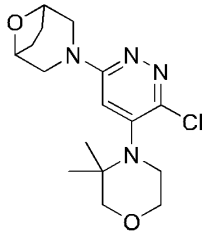


步骤 1：4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3,3-二甲基吗啉的合成



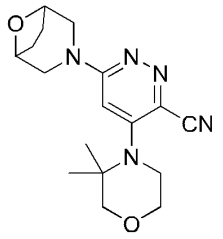
向 3,4,6-三氯吡啶(7.64 g, 41.7 mmol)的 *N*-甲基吡咯烷酮溶液(30.0 mL)中加入 3,3-二甲基吗啉(4.00 g, 34.7 mmol) 和 DIEA(13.5 g, 104 mmol)，反应混合液在氮气保护下 100°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA(70.0 mL)稀释，用饱和食盐水(50.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=3：1) 得到目标化合物(2.00 g，产率 22.0%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 262.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (s, 1H), 3.90 – 3.86 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 1.32 (s, 6H)。

步骤 2：3-(6-氯-5-(3,3-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



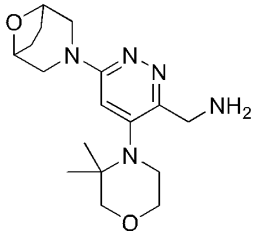
向 4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3,3-二甲基吗啉(2.50 g, 9.54 mmol)和(1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(2.14 g, 14.3 mmol)的 *N*-甲基吡咯烷酮(30.0 mL)溶液中加入 DIEA(3.70 g, 28.6 mmol)。反应混合液在氮气保护下 145°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用水(50.0 mL) 稀释，用乙酸乙酯(40.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(30.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经层析柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯=1：1)得到目标化合物(2.50 g，产率 77.4%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 339.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.49 (s, 1H), 4.54 – 4.51 (m, 2H), 3.87 – 3.84 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.26 – 3.24 (m, 1H), 3.23 – 3.19 (m, 3H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.85 (m, 2H), 1.27 (s, 6H)。

步骤 3：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3,3-二甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈的合成



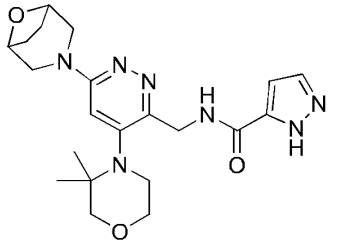
向 3-(6-氯-5-(3,3-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.40 g, 4.13 mmol) 和氰化锌(970 mg, 8.26 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(30.0 mL)溶液中加入 2-(二苯基膦酰基)环戊二烯基铁(458 mg, 0.826 mmol)和三二亚苄基丙酮二钯(378 mg, 0.413 mmol)。反应混合液在氮气保护下 135°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用乙酸乙酯(50.0 mL)稀释，用饱和食盐水(30.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=1：1)得到目标化合物(800 mg，产率 58.8%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 330.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3,3-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺的合成



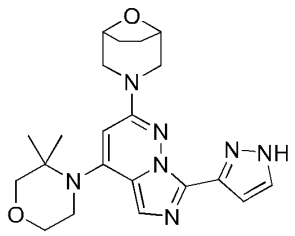
向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3,3-二甲基吗啉代)哒嗪-3-甲腈(800 mg, 2.43 mmol)的四氢呋喃(15.00 mL)溶液中加入雷尼镍(428 mg, 7.29mmol)和氨水(1.00 mL)。反应混合液在氢气环绕下室温反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物即为目标化合(500 mg，收率 61.7%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 334.1 $[M+H]^+$。

步骤 5：*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3,3-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



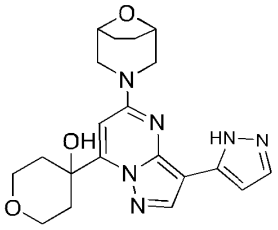
向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3,3-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲胺(500 mg, 1.50 mmol)和 1*H*-吡唑-5-羧酸(151 mg, 1.35 mmol)的四氢呋喃溶液(15.0 mL)中加入 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲(684 mg, 1.80 mmol)和 DIEA(581 mg, 4.50 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 1 小时，停止反应。然后加水(30.0 mL)，再用乙酸乙酯(25.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(20.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(DCM：甲醇=10:1) 得到目标化合物(300 mg，产率 46.8%，黄色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 428.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 6.81 – 6.77 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.91 – 4.78 (m, 2H), 4.55 – 4.50 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)。

步骤 6：3-(4-(3,3-二甲基吗啉代)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

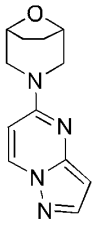


室温下向 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(3,3-二甲基吗啉代)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(250 mg, 0.585 mmol)的乙腈(5.00 mL)溶液中加入三氯氧磷(6.00 mL)。反应混合液在 100ºC 下反应 1 小时，停止反应。将反应液减压浓缩，所得残留物经反相制备 (乙腈/水含 0.05%甲酸) 纯化得到目标化合物(58.9 mg，产率 24.6%，白色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 410.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 2H), 3.94 – 3.89 (m, 2H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.50 – 3.46 (m, 2H), 3.36 – 3.31 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.96 – 1.89 (m, 2H), 1.35 (s, 6H)。

实施例 23: 4-(5-((1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)四氢-2*H*-吡喃-4-醇

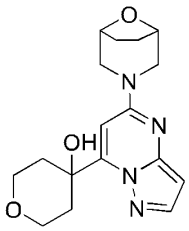


步骤 1：3-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(5.00 g, 32.6 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐 (7.31 g, 48.8 mmol)的 *N*-甲基吡咯烷酮(60.0 mL)溶液中加入 DIEA(12.6 g, 97.7 mmol)。反应混合液在氮气保护下 100°C 搅拌反应 1 小时，停止反应。然后将反应液用乙酸乙酯(85.0 mL)稀释，用饱和食盐水(55 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=5：1)得到目标化合物(3.60 g，产率 48.0%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 231.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.57 – 4.47 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 12.6, 2.4 Hz, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H).

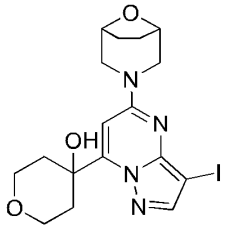
步骤 2：4-(5-((1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)四氢-2*H*-吡喃-4-醇的合成



氮气氛围下，将(1*R*,5*S*)-3-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.50 g, 6.51 mmol)的四氢呋喃(20.0 mL)溶液降温至-78°C。然后滴加正丁基锂(8.14 mL, 13.0 mmol, 1.6 M)，反应混合液在-78 °C 搅拌反应 1 小时，再缓慢滴加四氢-4*H*-吡喃-4-酮(1.30 g, 13.0 mmol)，反应液室温搅拌过夜，停止反应。加入氯化铵水溶液(45.0 mL)稀释，再用 EA(45.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(35.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=1:1)得到目标化合物(500 mg，收率 23.2%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 331.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* =

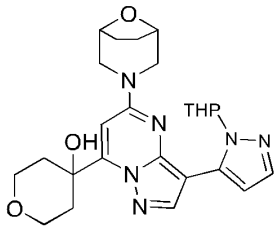
2.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 2H), 4.31 – 4.27 (m, 2H), 4.23 – 4.19 (m, 2H), 3.77 – 3.76 (m, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.82 (m, 2H).

步骤 3：4-(5-((1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-碘吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)四氢-2*H*-吡喃-4-醇的合成



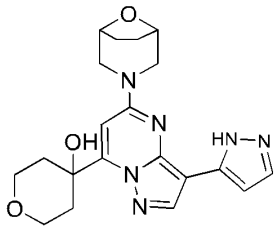
向 4-(5-((1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)四氢-2*H*-吡喃-4-醇(400 mg, 1.21 mmol)的乙腈(10.0 mL)溶液降中加入*N*-碘代丁二酰亚胺(272 mg, 1.21 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 1 小时，停止反应。然后加水(35.0 mL)稀释，再用 EA(30.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(30.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=1：1)得到目标化合物(400 mg，产率 72.4%, 黄色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 457.1 $[M+H]^+$。

步骤 4：4-(5-((1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)四氢-2*H*-吡喃-4-醇的合成



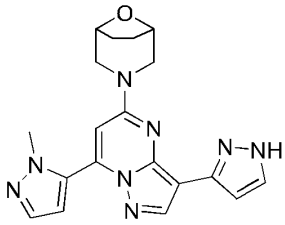
氮气保护下向 4-(5-((1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-碘吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)四氢-2*H*-吡喃-4-醇(400 mg, 0.877 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并呋喃-2-基)-1*H*-吡唑(366 mg, 1.31 mmol)的 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(2.00 mL)的溶液降中加入二氯[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁钯(55.9 mg, 0.0877 mmol)和磷酸钾(558 mg, 2.63 mmol)，反应混合液在 100°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(35.0 mL)稀释，再用 EA (35.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(35.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=1:1)得到目标化合物(150 mg, 收率 35.6%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 481.4 $[M+H]^+$。

步骤 5：4-(5-((1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)四氢-2*H*-吡喃-4-醇的合成

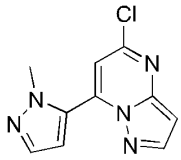


室温下向反应瓶中加入 4-(5-((1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)四氢-2*H*-吡喃-4-醇(150 mg, 0.312 mmol)和盐酸乙酸乙酯(10.0 mL, 3M)，反应混合液在室温下搅拌反应 2 小时，停止反应。减压浓缩，所得残留物经反相制备(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化得到目标化合物(66.6 mg，产率 53.8%，白色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 397.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.59 – 4.55 (m, 2H), 4.11 – 4.05 (m, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 4H), 1.88 – 1.80 (m, 2H).

实施例 26: 3-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基) -8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

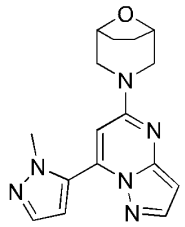


步骤 1：5-氯-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶的合成



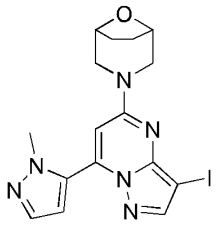
室温下，在氮气保护下向 5,7-二氯吡唑[1,5-a]嘧啶(1.00 g, 5.32 mmol)和 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(1.33 g, 6.38 mmol)的水(1.00 mL)和二氧六环(4.00 mL)混合溶液中加入碳酸钠(1.69 g, 16.0 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(340 mg, 0.532 mmol)。反应混合液在氮气保护下 90°C 搅拌反应 10 小时后，停止反应。待反应液冷却后，加入水(20.0 mL)，再用 EA(30.0 mL × 2)萃取，合并有机相用，饱和食盐水(20.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥、减压浓缩，所得残留物经正相层析柱分离纯化(EA:PE=1:1)，得到粗产品(370 mg, 产率 29.7%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 233.9$[M+H]^+$。

步骤 2：3-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



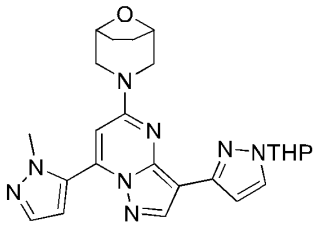
室温下向 5-氯-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(370 mg, 1.58 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(358 mg, 2.39 mmol)的 NMP(15.0 mL)溶液中加入 DIEA(613 mg, 4.75 mmol)。反应混合液在氮气保护下 140°C 微波反应器中反应 2 小时，停止反应。然后将反应液用 EA (35.0 mL)稀释，用饱和食盐水(30.0 mL × 3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(260 mg，产率 52.9%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 311.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.33 – 3.27 (m, 2H), 2.04 – 1.98 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H)。

步骤 3：3-(3-碘-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



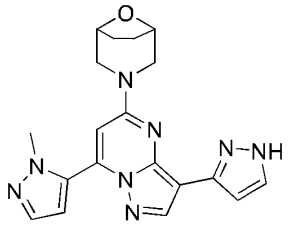
向 3-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(260 mg, 0.837 mmol)的乙腈(10.0 mL)溶液中加入 NIS (188 mg, 0.837 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 3 小时，停止反应。然后加水(15.0 mL)，再用 EA(20.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(15.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(300 mg，产率 82.1%, 黄色固体)。LC- MS (ESI) m/z 436.9 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.57 – 4.52 (m, 2H), 4.11 – 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.37 – 3.30 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H)。

步骤 4：3-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



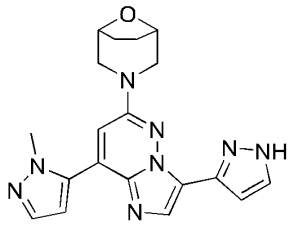
氮气保护下向 3-(3-碘-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(300 mg, 0.687 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(286 mg, 1.03 mmol)的 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(2.00 mL)的溶液中加入 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (43.8 mg, 0.0687 mmol)和磷酸钾(437 mg, 0.2.06 mmol)，反应混合液在 60°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水 (30.0 mL) 稀释，再用 EA(30.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(25.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(150 mg，收率 47.3%，黄色固体)。LC-MS (ESI) m/z 461.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.51 – 5.39 (m, 1H), 4.60 – 4.51 (m, 2H), 4.09 – 3.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 2H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 3H), 1.64 – 1.55 (m, 2H)。

步骤 5：3-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基) -8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成

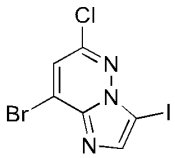


室温下向反应瓶中加入 3-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(150 mg, 0.325 mmol)和盐酸的 EA 溶液(5.00 mL, 3M)，反应混合液在室温下搅拌反应 2 小时，停止反应。减压浓缩，所得残留物经反相制备(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(82.68 mg，产率 67.4%，淡黄色固体)。LC- MS (ESI) m/z 377.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 – 12.58 (m, 1H), 8.38 – 8.19 (m, 1H), 7.80 – 7.45 (m, 2H), 6.89 – 6.68 (m, 3H), 4.52 – 4.46 (m, 2H), 4.31 – 4.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 1.89 – 1.74 (m, 4H)。

实施例 27: 3-(8-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

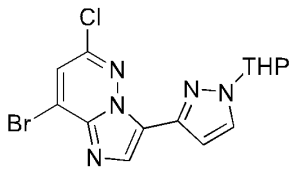


步骤 1：8-溴-6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成



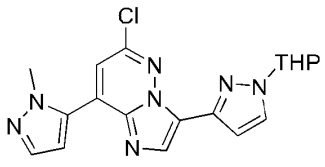
向 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(2.00 g, 8.60 mmol)的乙腈(30.0 mL)溶液中加入 NIS (1.94 g, 8.60 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 2 小时，停止反应。然后加水(45.0 mL)，再用 EA(40.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(40.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=5:1)，得到目标化合物(3.00 g，产率 97.3%,黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 357.8 $[M+H]^+$, 359.8 $[M+2+H]^+$。

步骤 2：8-溴-6-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成



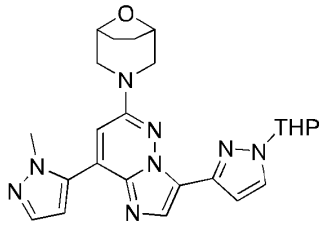
氮气保护下，向 8-溴-6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪(2.00 g, 5.58 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(1.55 g, 5.58 mmol)的 1,4-二氧六环(20.0 mL)和水(4.00 mL)的溶液中加入四三苯基膦钯(644 mg, 0.558 mmol)和磷酸钾(3.55 g, 16.7 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(45.0 mL)，再用 EA(45.0 mL×3) 萃取，合并有机相用饱和食盐水(45.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=3:1)，得到目标化合物(400 mg, 产率 18.7%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 382.0 $[M+H]^+$, 384.0 $[M+2+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.32–5.27 (m, 1H), 4.11– 4.06 (m, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 2.65–2.56 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.63–1.57 (m, 2H)。

步骤 3：6-氯-8-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,2 -b]哒嗪的合成



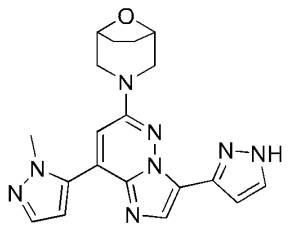
氮气保护下，向 8-溴-6-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(400 mg, 1.05 mmol)和 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(217 mg, 1.05 mmol)的 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(2.00 mL)的溶液中加入 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(76.5 mg, 0.105 mmol)和磷酸钾(666 mg, 3.14 mmol)，反应混合液在 60°C 下搅拌反应 2 小时，停止反应。然后加水(25.0 mL)，再用 EA(25.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(20.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=1:1)，得到目标化合物(150 mg,产率 37.4%,黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 384.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.57 (m, 2H)。

步骤 4： 3-(8-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



氮气保护下，向 6-氯-8-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,2 -b]哒嗪(150 mg, 0.391 mmol)和(2-氨基-2-[1,1'-联苯]-2-基)(二环己基(2,6-二异丙氧基-2-[1,1'-联苯]-2-基)-膦酰基)钯(*II*)氯化物(39.1 mg, 0.0391 mmol)的甲苯(6.00 mL)的溶液中加入碳酸铯(382 mg, 1.17 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(66.3 mg, 0.443 mmol)，反应混合液在 110°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(15.0 mL)，再用 EA(15.0 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(20.0 mL) 洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=1:1)，得到目标化合物(60.0 mg, 产率 33.3%, 黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 461.2 $[M+H]^+$。

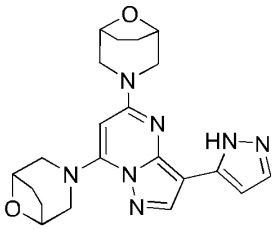
步骤 5： 3-(8-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



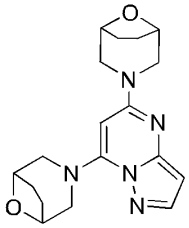
室温下，向反应瓶中加入 3-(8-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(60.0 mg, 0.130 mmol) 和盐酸的 EA 溶液(5.00 mL, 3M)，反应混合液在室温下搅拌反应 2 小时，停止反应。减压浓缩，所得残

留物经反相制备(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化，得到目标化合物(18.0 mg，产率 36.7%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 377.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.98 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.90 – 3.88 (m, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 3.28 – 3.25 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 4H).

实施例 28: 3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

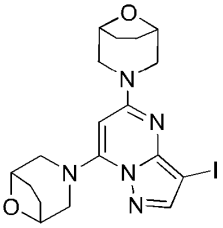


步骤 1：3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



5,7-二氯吡唑[1,5-a]嘧啶 (1.00 g, 5.32 mmol) 和(1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(2.39 g, 16.0 mmol)的 *N*-甲基吡咯烷酮(15.0 mL)溶液中加入 DIEA(2.06 g, 16.0 mmol)，反应混合液在 145°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。待反应混合物冷却至室温后，加入水(20.0 mL)稀释，用 EA(25.0 mL×3)萃取，合并有机相并用水(20.0 mL×3)和饱和食盐水(20.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=10:1-1:1)得到目标化合物(550 mg，收率 30.3%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 342.3 $[M+H]^+$。

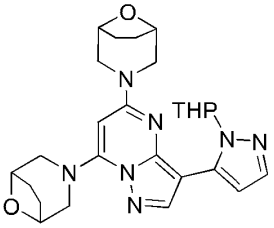
步骤 2：3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-碘吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向 3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(550 mg, 1.61 mmol)的乙腈(20.0 mL)溶液中加入 *N*-碘代丁二酰亚胺(399 mg, 1.77

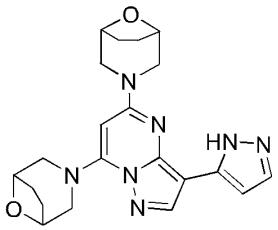
mmol)。反应混合液在室温下搅拌反应 2 小时后，停止反应。将反应混合物减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1-1:1)得到目标化合物(500 mg，收率 66.4%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 468.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.90 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.45 – 4.38 (m, 4H), 4.08 – 3.98 (m, 4H), 3.09 – 3.00 (m, 4H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 4H), 1.75 – 1.65 (m, 2H).

步骤 3：3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



向 3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-碘吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(300 mg, 0.642 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并呋喃-2-基)-1*H*-吡唑(268 mg, 0.963 mmol) 的水(1.00 mL)和 1,4-二氧六环(5.00 mL)混合溶液中加入碳酸钾(177 mg, 1.28 mmol)、[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(42.0 mg, 0.0642 mmol)。反应混合液在氮气保护下 60°C 搅拌反应 8 小时后，停止反应。待反应液冷却至室温后加入水(10.0 mL)，然后用 EA(15.0 mL×3) 萃取，有机相用饱和食盐水(15.0 mL×2) 洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1-1:3)得到目标化合物(150 mg，收率 47.5 %，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 492.4 $[M+H]^+$。

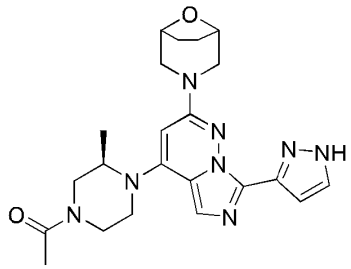
步骤 4：3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



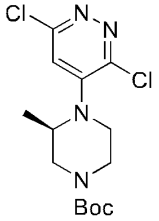
3-(7-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(120 mg, 0.244 mmol)的氯化氢甲醇溶液 (3.0 *M* , 3.00 mL) 在室温下搅拌反应 1 小时，停止反应。将反应混合物减压浓缩，所得残留物经反相制备(乙腈/水含 0.05%甲酸)分离纯化得到目标化合物(33.96 mg, 收率 34.1%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 408.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (Brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 4H), 4.16 – 4.04 (m, 4H), 3.09 (d, *J* = 10.9 Hz, 4H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 4H), 1.77 – 1.68 (m, 2H)。

实施例 29: 1-((*R*)-4-(2-((1*R*,*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,5-

b]哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮

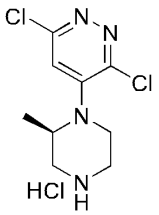


步骤 1：(*R*)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



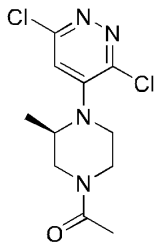
向 (*R*)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.00 g, 24.9 mmol)的 *N* -甲基吡咯烷酮(35.0 mL)溶液降中加入 3,4,6-三氯哒嗪(5.49 g, 29.9 mmol)和 DIEA(9.68 g, 74.9 mmol)，反应混合液在氮气保护下室温搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(60.0 mL)稀释，再用乙酸乙酯(50.0 mL×3) 萃取，再用饱和食盐水(40.0 mL)洗涤有机相后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚：乙酸乙酯=5：1)得到目标化合物(3.50 g，产率 40.4%,黄色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 346.9 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (s, 1H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.42 – 3.29 (m, 2H), 3.13 – 3.09 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

步骤 2：(*R*) -3,6-二氯-4-(2-甲基哌嗪-1-基)哒嗪的合成



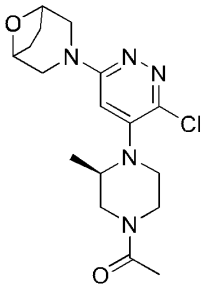
向反应瓶中加入叔丁基(*R*)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯(3.50 g, 10.1 mmol)和盐酸/乙酸乙酯(8.00 mL，4M)，反应混合液在室温下搅拌反应 5 小时，停止反应。将反应液减压浓缩，得到目标化合物(2.30 g，产率 80.5%，黄色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 247.0 $[M+H]^+$。

步骤 3：(*R*) -1-(4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮的合成



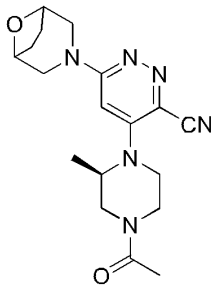
向(*R*) -3,6-二氯-4-(2-甲基哌嗪-1-基)哒嗪盐酸盐(2.30 g, 8.11 mmol)的二氯甲烷(20.0 mL)溶液中加入乙酰氯(0.955 g, 12.2 mmol)和三乙胺(2.46 g, 24.3 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水 (50.0 mL) 稀释，再用乙酸乙酯(45.0 mL×3)萃取，再用饱和食盐水(30.0 mL)洗涤有机相后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经层析板分离纯化(石油醚：乙酸乙酯=5:1)得到目标化合物(2.00 g，产率 85.2%，黄色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 288.9 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (s, 1H), 4.75 – 4.49 (m, 1H), 4.36 – 4.15 (m, 2H), 3.47 – 3.30 (m, 2H), 3.23 – 2.94 (m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 3H), 1.19 – 1.12 (m, 3H)。

步骤 4：1-((3*R*)-4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮的合成



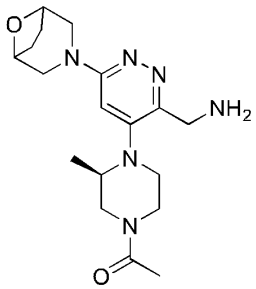
向(*R*)-1-(4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(2.00 g, 6.92 mmol)的 *N*-甲基甲吡咯烷酮(25.0 mL)溶液降中加入(1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(1.55 g, 10.4 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(2.68 g, 20.7 mmol)，反应混合液在 145°C 下搅拌反应 16 小时，停止反应。然后加水(50.0 mL)稀释，再用乙酸乙酯(45.0 mL × 3)萃取，再用饱和食盐水(40.0 mL)洗涤有机相后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化 (PE：EA=1:1)得到目标化合物(1.80 g，产率 71.1%，黄色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 366.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.15 – 6.08 (m, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 3H), 3.97 – 3.82 (m, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 2H), 2.13 – 2.10 (m, 2H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 3H), 1.06 – 1.01 (m, 3H)。

步骤 5：4-((*R*)-4-乙酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-甲腈的合成



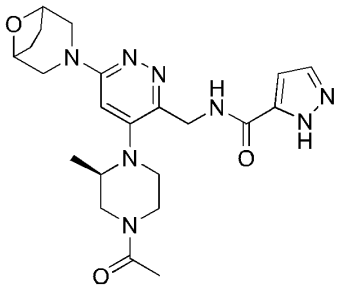
向 1-((3*R*)-4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氯哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(1.8 g, 4.92 mmol)和氰化锌(1.16 g, 9.84 mmol)的 DMF(30.0 mL)溶液中加入 2-(二苯基膦酰基)环戊二烯基铁(546 mg, 0.984 mmol)和三二亚苄基丙酮二钯(450 mg, 0.492 mmol)。反应混合液在氮气保护下 135°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用 EA(40.0 mL) 稀释，用饱和食盐水(35 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(DCM：甲醇=10:1)得到目标化合物(1.05 g，产率 59.9%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 357.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.95 – 5.84 (m, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 4.07 – 3.83 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 1H), 3.36 – 3.17 (m, 4H), 3.03 – 2.89 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 3H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.19 – 1.12 (m, 3H)。

步骤 6：1-((3*R*)-4-(3-(氨基甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮的合成



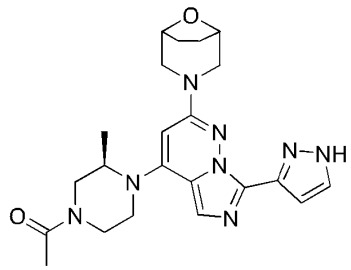
向 4-((*R*)-4-乙酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-甲腈(1.10 g, 3.09 mmol)的四氢呋喃(15.0 mL)溶液中加入雷尼镍(543 mg, 9.26 mmol)和氨水(1.00 mL)。反应混合液在氢气环绕下室温反应 5 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物即为目标化合物(660 mg，收率 59.3%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 361.0 $[M+H]^+$。

步骤 7：*N*-((4-((*R*)-4-乙酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



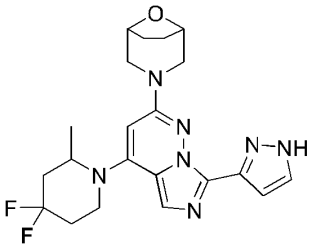
向 1-((3*R*)-4-(3-(氨基甲基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(360 mg, 0.999 mmol)和 1*H*-吡唑-5-羧酸(101 mg, 0.899 mmol)的四氢呋喃溶液(10.0 mL)中加入 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲(0.456 mg, 1.20 mmol)和 DIEA(387 mg, 3.00 mmol)，反应混合液在室温下搅拌反应 1 小时，停止反应。然后加水(30.0 mL)，再用 EA(25.0 mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(20.0 mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(DCM：甲醇=10:1) 得到目标化合物(170 mg，产率 37.4%，黄色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 455.0 $[M+H]^+$。

步骤 8：1-((*R*)-4-(2-((1*R*,5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑[1,5-b]哒嗪-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮的合成

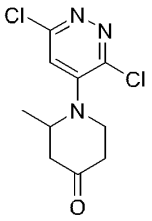


室温下，向反应瓶中加入 *N*-((4-((*R*)-4-乙酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(170 mg, 0.374 mmol)和三氯氧磷(6.00 mL)。反应混合液在 100°C 下反应 1 小时，停止反应。将反应液减压浓缩，所得残留物经反相制备(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化得到目标化合物(6.68 mg，产率 4.09%，白色固体)。LC- MS (ESI) *m/z* 437.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.83 – 7.51 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 3H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.74 – 3.42 (m, 4H), 3.30 – 3.05 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.04 – 1.93 (m, 4H), 1.26-1.13 (m, 3H)。

实施例 30: 3-(4-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

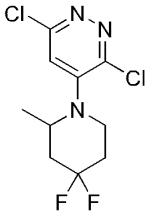


步骤 1：1-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-2-甲基哌啶-4-酮的合成



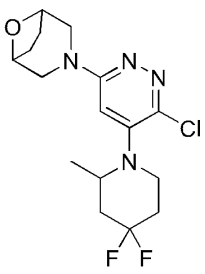
向 2-甲基哌啶-4-酮盐酸盐(3.00 g, 20.1 mmol)和 3,4,6-三氯哒嗪(4.41 g, 24.1 mmol)的 *N*-甲基吡咯烷酮(50.0 mL)溶液中加入 DIEA(6.09 g, 60.2 mmol)。反应混合液在氮气保护下 60°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用乙酸乙酯(100 mL)稀释，用饱和食盐水(60.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=5：1)得到目标化合物(3.00 g，产率 57.5%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 260.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：3,6-二氯-4-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪的合成



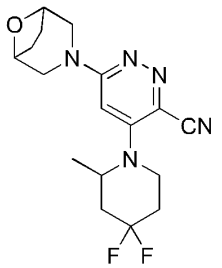
0°C 且氮气保护下向 1-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-2-甲基哌啶-4-酮(2.8 g, 10.7 mmol)的二氯甲烷(50.0 mL)溶液中加入二乙胺基三氟化硫(2.60 g, 16.2 mmol)。反应混合液在氮气保护下 0°C 下搅拌反应 1 小时，停止反应。然后将反应液减压浓缩，所得残留物即为目标化合物(1.80 g，产率 59.3%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 281.9 $[M+H]^+$。

步骤 3：3-(6-氯-5-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



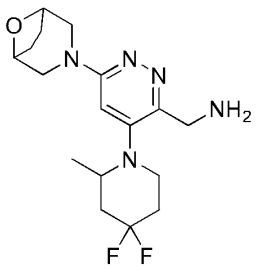
向 3,6-二氯-4-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪(1.80 g, 6.38 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(1.43 g, 9.57 mmol)的*N*-甲基吡咯烷酮(50.0 mL)溶液中加入 DIEA(2.47 g, 19.1 mmol)。反应混合液在氮气保护下 145°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用乙酸乙酯(85.0 mL)稀释，用饱和食盐水(55.0 mL×3) 洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化 (PE：EA=1：1) 得到目标化合物(1.80 g，产率 78.6%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 359.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (s, 1H), 4.54 – 4.50 (m, 2H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.08 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 3H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 16.6, 6.7 Hz, 3H)。

步骤 4：6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲腈的合成



向 3-(6-氯-5-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.8 g, 5.02 mmol)和氰化锌(1.18 g, 10.0 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(30.0 mL)溶液中加入 2-(二苯基膦酰基)环戊二烯基铁(556 mg, 1.00 mmol) 和三二亚苄基丙酮二钯(459 mg, 0.501 mmol)。反应混合液在氮气保护下 140°C 搅拌反应 16 小时，停止反应。然后将反应液用乙酸乙酯(65.0 mL)稀释，用饱和食盐水(40.0 mL×3)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(PE：EA=1:1) 得到目标化合物(1.50 g，产率 85.6%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 350.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.93 (s, 1H), 4.53 – 4.50 (m, 2H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 4H), 1.84 – 1.80 (m, 2H), 1.24 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H)。

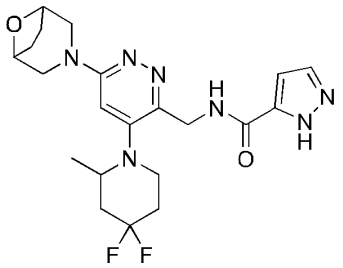
步骤 5：(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲胺的合成



向 6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲腈(1.50

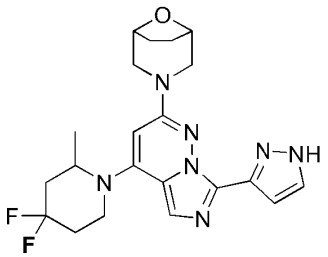
g, 4.29 mmol)的四氢呋喃(30.0 mL)溶液中加入雷尼镍(1.26 g, 21.5 mmol)。反应混合液在氢气环绕下室温反应 16 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物即为目标化合 (1.20 g，产率 79.1%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) *m/z* 354.0 $[M+H]^+$。

步骤 6：*N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺的合成



向(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲胺(1.20 g, 3.40 mmol) 和 1*H*-吡唑-5-羧酸(342 mg, 3.06 mmol)的四氢呋喃(30.0 mL)溶液中加入 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲(1.55 g, 4.07 mmol,) 和 DIEA(1.32 g, 10.2 mmol)。反应混合液在室温下反应 1 小时，停止反应。然后将反应液过滤，减压浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化(EA)得到目标化合物(1.00 g，产率 65.8%，黄色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 448.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.87 – 4.72 (m, 2H), 4.55 – 4.50 (m, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 2H), 2.03 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.50 – 1.47 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

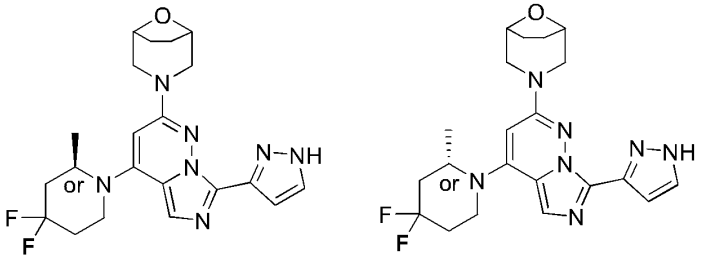
步骤 7：3-(4-(-4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



室温下向反应瓶中加入 *N*-((6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(200 mg, 0.447 mmol) 、三氯氧磷(685 mg, 4.47 mmol) 和乙腈(5 mL)。反应混合液在 100ºC 下反应 1 小时，停止反应。将反应液减压浓缩，所得残留物经反相制备(乙腈/水含 0.05%甲酸)纯化得到目标化合物(110 mg，产率 57.3%，白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 430.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 – 7.59 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.71 – 4.59 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 3H), 3.47 – 3.40 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 4H), 1.21 (d, *J* =

5.6 Hz, 3H)。

实施例 31 和 32：3-(4-((*R*)-4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷，和 3-(4-((*S*)-4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)-7-(1*H*-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

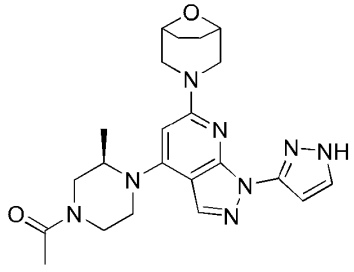


取 50 mg 3-(4-(-4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷消旋体进行(Waters SFC 150(室温, 100 bar, 214 nm) 和 250*25 mm 10 mm DAICELCHIRALPAKIG (超临界二氧化碳：MEOH (+0.1% 7.0mol/l Ammonia in MEOH)，45:55, 3.2 min, 100 mL/min))手性拆分，分别得到先洗脱出来(保留时间较小)的 P1(14.40 mg, e.e. 100.00%)，和后洗脱出来(保留时间较大)的 P2(14.37 mg, e.e.99.07%)。LC- MS (ESI) *m/z* 430.2 $[M+H]^+$。

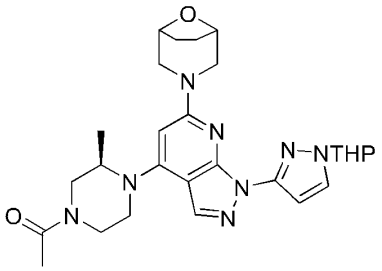
LC- MS (ESI) m/z 430.2 [M+H]+。(P1)：1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 1H), 2.24 – 2.08 (m, 3H), 2.01 – 1.94 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H);

(P2)：^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 3H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.22 – 3.17 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 1H), 2.25 – 2.08 (m, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

实施例 34: 1-((*R*)-4-(6-((1*R*, 5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基）-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮

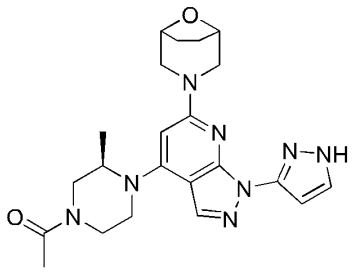


步骤 1：1-((*R*)-4-(6-((1*R*, 5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基）-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑基[3,4-b]吡啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮的合成



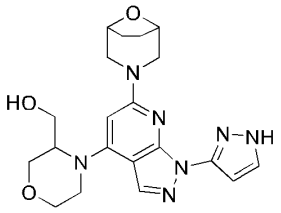
将(1*R*, 5*S*)-3-(4-碘代-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1g, 1.97 mmol)、(*R*)-1-（3-甲基哌嗪-1-基）乙烷-1-酮(561 mg, 3.95 mmol)、RuphosG2(155 mg, 0.2 mmol) 、碳酸铯(1.93g, 5.91 mmol)依次加入到 NMP(10 mL)中，反应液在微波 150 度反应 1 小时，反应毕，待反应液冷却后，加入水(20 mL)，用 EA(20 mL×3)萃取，合并有机相用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品，粗产品经反相柱分离纯化(MeOH:H_2O=5%:95%-95%:5%) 得到目标化合物(60 mg, 收率 6.0%)。LC-MS (ESI) *m/z* 521.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：1-((*R*)-4-(6-((1*R*, 5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基）-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮的合成

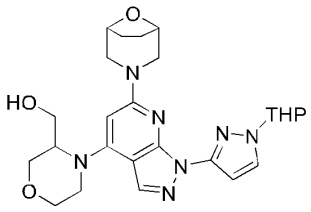


1-((*R*)-4-(6-((1*R*, 5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基）-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑基[3,4-b]吡啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(60 mg, 0.12 mmol)加入到 6M 盐酸水溶液/四氢呋喃(1 mL/2 mL)中，室温搅拌过夜。反应结束后，用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH>8，用 EA(20 mL×3)萃取，合并有机层，减压浓缩得到粗产品，粗产品用 EA(2 mL)洗涤，所得固体为目标产物(7 mg，收率 14.0%，绿色固体)。LC-MS (ESI) *m/z* 437.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 2H), 4.46 – 4.33 (m, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.66 – 3.45 (m, 2H), 3.46 – 3.34 (m, 1H), 3.34 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 3.03 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 3H).

实施例 35: (4-(6-((1*R*, 5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-4-基)吗啉-3-基)甲醇

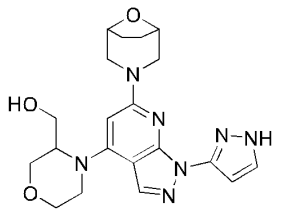


步骤 1：(4-(6-((1*R*, 5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-4-基)吗啉-3-基)甲醇的合成



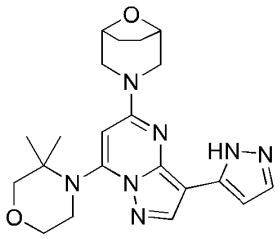
将(1*R*, 5*S*)-3-(4-碘代-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-6-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(300 mg, 0.6 mmol)、吗啉-3-基甲醇(144 mg, 1.2 mmol)、RuphosPdG2(48 mg, 0.06 mmol)、碳酸铯(582 mg, 1.8 mmol)依次加入到 NMP(12 mL)，微波 150 ℃搅拌反应 1 小时。反应结束后，用 EA(20 mL×3)萃取，合并有机层，水(20 mL×5)洗涤，饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品，粗产品经硅胶柱分离纯化(DCM:MeOH=30:1) 得到目标化合物(29 mg, 收率 9.7%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 496.3 $[M+H]^+$。

步骤 2：(4-(6-((1*R*, 5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-4-基)吗啉-3-基)甲醇的合成

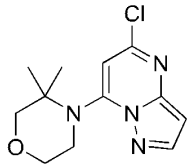


将(4-(6-((1*R*, 5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑[3,4-b]吡啶-4-基)吗啉-3-基)甲醇(29 mg, 0.06 mmol)加入到 6M 盐酸水溶液/四氢呋喃(2 mL /4 mL)，50℃搅拌过夜。反应结束后，用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH>8，用 EA(20 mL×3)萃取，合并有机层，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。硅胶柱分离纯化(DCM:MeOH = 15:1)得到目标产物(10 mg, 收率 40.5%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 412.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.57 – 4.47 (m, 2H), 4.21 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 4H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 2H), 2.06 – 1.91 (m, 3H), 1.91 – 1.79 (m, 2H).

实施例 36: 3-(7-(3,3-二甲基吗啉代)-3-(1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

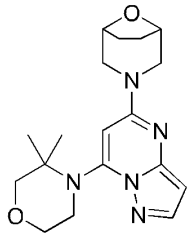


步骤 1：4-(5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)-3,3-二甲基吗啉的合成



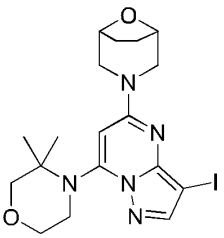
将 5,7-二氯吡唑[1,5-*a*]嘧啶(540 mg, 2.9 mmol)、3,3-二甲基吗啉盐酸盐(1.0 g, 8.6 mmol)、DIEA(1.1 g, 8.6 mmol)加入到 NMP(15 mL)中。所得混合物氮气保护下微波 100℃反应 0.5 小时。反应毕，向反应混合物中加入水(15 mL)，用 EA(20 mL×3)萃取。合并有机相用水(30 mL×5)和饱和食盐水(30 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品，粗产品经硅胶柱分离纯化(PE:EA=7:3)，得到目标化合物(0.9 g, 收率 116.3%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 267.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：3-(7-(3,3-二甲基吗啉代)吡唑[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



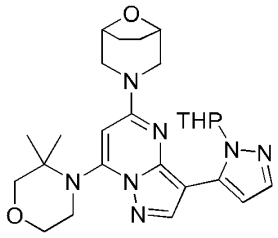
将 4-(5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)-3,3-二甲基吗啉(200 mg, 0.8 mmol)、(1*R*, 5*S*)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(225 mg, 1.5 mmol)、DIEA (290 mg, 2.3 mmol)依次加入到 NMP (10 mL)中。反应混合物在微波仪内 140℃下反应 2 小时。反应毕，向反应混合物中加入水(15 mL)，用 EA(20 mL×3)萃取，合并有机相用，水洗(30 mL×5)和饱和食盐水(30 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。硅胶柱分离纯化(PE:EA=57%:43%)得到目标产物(202 mg, 收率 78.6%, 白色固体)。

步骤 3：3-(7-(3,3-二甲基吗啉代)-3-碘吡唑[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



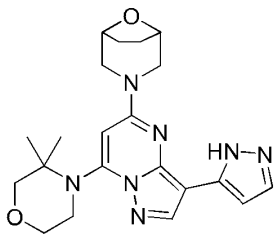
将 3-(7-(3,3-二甲基吗啉代)吡唑[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷 (202 mg, 0.6 mmol)、*N*-碘代丁二酰亚胺(135 mg, 0.6 mmol)加入到乙腈(5 mL)，室温搅拌 0.5 小时。反应结束后，减压浓缩得到粗产品，粗产品经硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到目标化合物 (224 mg, 收率 79.7%, 白色固体)。

步骤 4：3-(7-(3,3-二甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



将 3-(7-(3,3-二甲基吗啉代)-3-碘吡唑[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(172 mg, 0.4 mmol)、1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并呋喃-2-基)-1*H*-吡唑(153 mg, 0.6 mmol)、磷酸钾 (233 mg, 1.1 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(24 mg, 0.04 mmol)依次加入到二氧六环/水(10 mL/2 mL)中。反应混合物在 80℃油浴下反应 1 小时。反应结束后，向反应混合物中加入水(15 mL)，用 EA(20 mL×3)萃取，合并有机相用水(30 mL×5)和饱和食盐水(30 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到粗产品，粗产品经硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:4)得到目标化合物(68 mg, 收率 37.2%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 494.0 $[M+H]^+$。

步骤 5：3-(7-(3,3-二甲基吗啉代)-3-(1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成



将 3-(7-(3,3-二甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)吡唑[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(68 mg, 0.1 mmol)加入到 6M 盐酸水溶液/四氢呋喃(2 mL /4

mL)中，50℃搅拌反应 1 小时。反应结束后，用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH>8，用 EA(20 mL×3)萃取，合并有机层，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品，粗产品经硅胶柱分离纯化(DCM/MeOH = 30/1) 得到目标化合物(38 mg, 收率 67.9%, 白色固体)。LC-MS (ESI) *m/z*: 410.2 $[M+H]^+$。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 4H), 1.32 (s, 6H).

活性实施例

如无特别说明，以下活性实施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。

活性实施例 1：激酶 ATR 抑制测定

本实验采用 Cisbio 公司的均相时间分辨荧光技术(HTRF®)进行检测。

实验方法：如下配制缓冲液：

名称	来源	终浓度	母液浓度	体积(uL)
HEPES (mM)	Gibco, Cat # 15630-080	25	1000	75
Brij35	Sigma, Cat # 9002-92-0	0.01%	1%	30
BSA (mg/mL)	Sigma, Cat # B2064-50G	1	100	30
DTT (mM)	Sigma, Cat # D0632-10G	5	1000	15
甘油	Sigma, Cat # G5516-500ML	1%	50%	60
$MnCl_2$ (mM)	Sigma, Cat # 7773-01-5	10	1000	30
H_2O				2760
共计(uL)				3000

配制供试化合物溶液。将下表所示实施例化合物用 DMSO 作为溶剂配制溶液，母液通常为 10mM。本实验中最大起始浓度为 3μM，DMSO 3 倍系列稀释，共 10 个浓度，加入至相应的 384 孔板(geriner bio-one, Cat # 784075)的孔中，终浓度分别为 3000、1000、333、111、37、12.3、4.12、1.37、0.457、0.152nM，在另外的孔中添加相应量的 DMSO，待分别用作阴性对照孔或阳性对照孔。

将酶与底物用上述制备的缓冲液分开溶解并稀释于两管中，浓度如下表：

名称	来源	加入平板后的终浓度	配制浓度	母液浓度
ATR(A 管)	eurofins, Cat #14-953M	30 nM	60 nM	410.26 nM
p53(B 管)	eurofins, Cat #14-953M	40 nM	80 nM	9720 nM
ATP(B 管)	Sigma, Cat # R0441	150 nM	300 nM	10000 nM

使用电动多通道移液器以每孔 5uL 的体积将 A 管的 ATR 溶液添加至实验板的化合物孔以及阴性对照孔中，在阳性对照孔中添加同等体积的上述制备的缓冲液(仅介质，不加酶)。使用离心机以 1000 转每分钟的转速离心一分钟，随后将实验板置于恒温孵育箱中以 25°C 孵育 15 分

钟。之后用同样的方法将 B 管的底物混合溶液添加 5uL 至实验板的阳性对照、阴性对照以及化合物孔中，离心并以 25°C 孵育 90 分钟。

反应过程中，当 ATR 将底物 p53 磷酸化以后加入两种抗体，其中 anti-phospho-p53-Eu 作为能量供体能与 p53 上的磷酸化位点特异性结合，而 anti-GST-d2 作为能量受体能与 p53 上携带的 GST 标签特异性结合。若使用一定波长的激光(本实验的激发光波长为 340nm)激发，能量供体能发射出 615nm 波长的发射光，同时当能量供体与能量受体的空间距离足够接近时(即两个抗体同时连接在 p53 上)，能量供体与能量受体之间能发生能量转移，使得能量受体发射出 665nm 波长的发射光。使用读板机对两个发射光进行检测并求出 665nm 与 615nm 两种信号的比值，通过作图和计算即可求出待测样品的 IC_{50}。

检测时，将两种抗体稀释于 HTRF 检测缓冲液(Cisbio， Cat #62SDBRDF， Lot#17A)中，如下表：

检测试剂	来源	稀释倍数	母液浓度
anti-phospho-p53-Eu	Cisbio, Cat # 61P08KAZ	400	400 单位
anti-GST-d2	Cisbio, Cat # 61GSTDLB	200	200 单位

使用电动多通道移液器以每孔 10uL 的体积将检测溶液添加至实验板的阳性对照、阴性对照以及化合物孔中，离心并以 4°C 孵育过夜，使用读板机 Envision 2104 读数。

使用内插法计算化合物抑制率：分别计算阳性对照和阴性对照的平均值，使用公式：

单孔抑制率=1-(单孔信号值-阳性对照信号平均值)/(阴性对照信号平均值-阳性对照信号平均值)

即可计算出化合物孔的抑制率。使用四参数罗吉斯方程曲线作出化合物抑制曲线：将化合物浓度转化成以 10 为底的对数，将浓度和抑制率导入 XLfit 软件中，公式为：

抑制率=最低响应 + (化合物浓度^曲线坡度)*(最高响应-最低响应)/(化合物浓度^曲线坡度 + 半抑制浓度^曲线坡度)

从而得出各个化合物对酶活性的 IC_{50} 值。

表 1 ATR 激酶抑制活性

化合物编号.	ATR **IC_{50} (nM)**	**化合物编号.**	ATR **IC_{50} (nM)**
1	17.4	16	21.9
2	40.3	17	32.0
3	5.9	18	50.8
4	20.3	26	57.7
5	8.2	27	149.0
6	13.2	20	1.4
7	21.4	23	85.5

8	18.4	29	4.5
9	79.2	30	5.2
10	144.7	31	3.9
11	22.4	32	5.6
12	16.9	34	7.6
13	18.0	35	15.3
14	8.0	36	6.2
15	22.0		

活性实施例 2：细胞增殖试验

采用 CellTiter-Glo™活细胞检测试剂盒，测试了本发明化合物对细胞增殖的抑制作用。该试剂盒采用萤光素酶作检测物，发光过程中萤光素酶需要 ATP 的参与，向细胞培养基中加入 CellTiter-Glo™试剂，测量发光值，光信号和体系中 ATP 量成正比，而 ATP 又和活细胞数正相关，由此确定细胞的增殖活性。

细胞培养和接种：收获处于对数生长期的细胞 LOVO(人结肠癌细胞)(ATCC CCL-229)，并采用血小板计数器进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力，确保细胞活力在 90%以上。分别添加 90μL 细胞悬液(RPMI1640 + 10%胎牛血清)至 96 孔透明平底黑壁板(Thermo, 165305)中，调整细胞浓度到 3000/孔/90ul。将 96 孔板中的细胞置于 37℃、5% CO_2、95%湿度条件下培养过夜(Thermo，Model 3100 Series)。

先用 DMSO 作为溶剂配制 10mM 的待测化合物母液，然后用 PBS 稀释 100 倍，配制成 10 倍终浓度的溶液，最高浓度为 100μM，在接种有细胞的 96 孔板中每孔加入 10μL 待测化合物溶液，即又稀释 10 倍，浓度达到最终终浓度 10μM。将待测化合物终浓度从 10μM 开始，3 倍系列稀释，共 9 个浓度，每个 3 个复孔。将已加入待测化合物和细胞的 96 孔板置于 37℃、5% CO_2、95%湿度条件下继续培养 96 小时，之后进行 CellTiter-Glo 分析。

融化 CellTiter-Glo 试剂(CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, Promega, G7572)并平衡细胞板至室温 30 分钟。每孔加入等体积的 CellTiter-Glo 溶液，在定轨摇床上振动 5 分钟使细胞裂解。将细胞板放置于室温 20 分钟以稳定冷光信号，用 SpectraMax 多标记微孔板检测仪(MD, M3)读取冷光值。

使用 GraphPad Prism 7.0 软件分析数据，利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线，并由此计算 IC_{50} 值。

细胞存活率(%)= ($Lum_{待测药}$-$Lum_{培养液对照}$)/ ($Lum_{细胞对照}$-$Lum_{培养液对照}$)×100%

表 2 细胞增殖实验结果

化合物编号.	LOVO IC_{50}(μM)	化合物编号.	LOVO IC_{50}(μM)
1	0.304	16	0.310
2	0.479	19	0.620
3	0.067	20	0.039
4	0.140	26	1.268
5	0.384	29	0.488
6	0.097	31	0.158
8	0.243	32	0.156
9	0.592	34	0.424
11	2.642	35	0.522
14	0.419	36	0.148
15	0.186		

活性实施例 3：人和小鼠肝微粒体代谢稳定性实验

根据本领域常规的体外代谢稳定性研究的标准方法，例如(Kerns, Edward H. and Di Li (2008). *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*. San Diego: Academic Press；Di, Li 等人，Optimization of a Higher Throughput Microsomal Stability Screening Assay for Profiling Drug Discovery Candidates, *J. Biomol. Screen.* **2003**, 8(4), 453.)中所述的方法，类似地如下进行本发明化合物的肝微粒体代谢稳定性试验。

种类	产品信息	供应商	缩写
人	Cat No. 452117 Lot No. 38295	Corning	HLM
CD-1 小鼠	Cat No. M1000 Lot No. 2010017	Biopredic	MLM

将肝微粒体(蛋白浓度为 0.56mg/mL)加入 1μM 化合物工作液(由 10mM DMSO 储备液用 100%乙腈稀释到 100μM，有机相含量：99%ACN，1%DMSO)，37℃预孵育 10min 后，加入辅助因子(NADPH)(由氯化镁溶液配制)启动反应。孵育适当时间(如 5、10、20、30 和 60 分钟)后取样，加入适当终止液(含有 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和 200 ng/mL 拉贝洛尔的冰乙腈(即 4℃的乙腈))，终止反应。

样品处理(n = 1)：各加合适样品，涡旋后高速离心，取上清液，采用 HPLC-MS/MS 对底物进行检测。把 0 min 时间点峰面积作为 100%。其他时间点的峰面积转换为百分剩余量，各时间点的百分剩余量的自然对数对孵育时间作图，求算出斜率(-k)，然后按固有清除率(Clint)=

(k*孵育液体积)/肝微粒体质量，计算出 Clint (μL/min/mg)及化合物半衰期($T_{1/2}$，min)。结果见表 3。

表 3. 人和小鼠肝微粒体代谢稳定性实验结果

	人肝微粒体			小鼠肝微粒体		
化合物编号	$T_{1/2}$ (min)	剩余% (T=60min)	CLint(mic) (μL/min/mg)	$T_{1/2}$ (min)	剩余% (T=60min)	CLint(mic) (μL/min/mg)
1	118.3	65.0	11.7	58.3	44.4	23.8
5	>145	77.1	<9.6	67.5	56.6	20.5
6	>145	74.8	<9.6	33.6	30.7	41.3
BAY-1895344	109.3	71.5	12.7	25.1	17.0	55.1

活性实施例 4：本发明化合物在小鼠中的药代动力学(PK)测定

每个化合物的 PK 测定方法如下：6 只 CD-1 小鼠(上海灵畅生物科技有限公司)分为两组，每组 3 只。其中一组通过静脉(IV)给药，剂量为 1mg/kg，溶媒为 5%DMSO/95%(20%Captisol)；一组通过口服(Po)灌胃给药，剂量为 5mg/kg，溶媒为 1%HPMC。每一组在给药后 0、0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h 分别通过小腿隐静脉采血。将约 40 μL 血液收集到含 EDTA-K2 的抗凝管中。在收集完成后迅速将采血管倒置至少 5 次，以确保混合均匀，然后放置在冰上。采集到的各时间点血液在 4℃/8000 rpm 离心 5 分钟以获得血浆。另取 1.5 mL 离心管，标记化合物名称，动物编号，时间点，将血浆转移至该管中。血浆保存在-80℃直至分析。

采用 UPLC-MS/MS 方法测定血浆中化合物浓度，用 Phoenix WinNolin 6.4 药代动力学软件对所得数据进行药代动力学参数计算。

具体实验结果如下，结果表明化合物药代吸收较好，具有药代动力学优势。

表 4. 实施例化合物体内 PK 结果

化合物编号	IV 剂量 1mg/kg					Po 剂量 5mg/kg			
	AUC_{0-24h} (ng/mL*hr)	C0 (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Vss (L/kg)	CL_obs (mL/min/kg)	AUC_{0-24h} (ng/mL*hr)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	F%
1	925	823	1.51	1.68	18.3	3443	1082	2.57	75.6
3	1652	2865	7.56	1.03	10.0	6455	3153	3.99	77.5
5	2705	2179	3.45	0.75	6.15	9327	3020	2.58	69.0
BAY-1895344	445	764	2.79	3.02	36.3	704	526	2.21	32.1

活性实施例5：本发明化合物在FaSSIF中平衡溶解度测定

根据本领域技术人员熟知的、本领域常规的溶解度测定标准方法，例如(Kerns, Edward H. and Di Li (2008). *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*. San Diego: Academic Press)中所述的方法，以 FaSSIF(pH6.5)(模拟人餐前饥饿状态下的小肠肠液)为试验系统，如下考察本发明化合物的溶解性质。

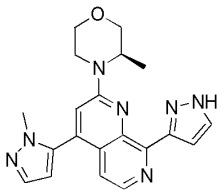
将每种化合物的样品粉末分别在容量瓶中称重，加入 450μL pH 值 6.5 FaSSIF 溶液得到过饱和混悬液，对样品进行至少 2 分钟的涡流，在振动筛上以 800 转/分的速度将容量瓶摇 24 小时。然后 4000 rpm 离心 20 分钟。将压缩后的滤液加入高效液相色谱系统中，用标准曲线法计算其浓度，结果见表 5。

快速模拟肠液 FaSSIF 的组成是：0.056%(w/v)卵磷脂，0.161%(w/v)牛磺胆酸钠，0.39%(w/v)磷酸钾，0.77%(w/v)氯化钾，去离子化 H_2O, pH 6.5。

表 5. 本发明化合物在 FaSSIF 中的溶解度

实施例	FaSSIF pH=6.5 (μg/mL)
1	1140.8
3	1144.7
BAY-1895344	33.4

上述实验结果表明，与对照相比，本发明的实施例化合物出乎意料地具有显著更高的溶解性，从而具有更好的成药性。

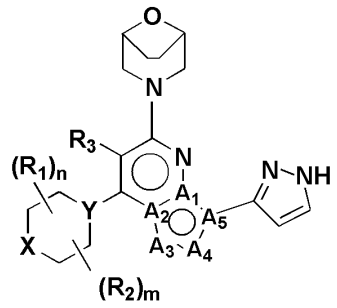
上述实验中使用的参比化合物BAY-1895344的结构式是  (购自上海前衍生物科技有限公司，CAS NO. 1876467-74-1)，或可按照WO2016020320实施例111的方法制备和表征。

本领域技术人员将了解，上文描述本质上为示例性及说明性的，且欲说明本发明及其优选实施方案。通过常规实验，技术人员将了解可作出明显修正及变化而不悖离本发明的精神。在随附申请专利范围内的所有此类修正欲包括于其中。因此，本发明意欲并非由上述描述而是由以下权利要求范围及其等效物定义。

本说明书中所引用的所有公开出版物以引用方式并入本文中。

权 利 要 求

1. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，



(I)

其中

A_1、A_2和A_5各自独立地是C或N；

A_3和A_4各自独立地是CR_4、N或NR_5；

X是O、$C(R_6)_2$或NR_7；

Y是N或CR_8；

R_1、R_2和R_3各自独立地是H、-OH、氧代、卤素、CN、-C_{1-6}烷基或-O-C_{1-6}烷基，其中的C_{1-6}烷基任选被一个或多个卤素或羟基取代；或R_1和R_2连接在一起形成C_{1-3}亚烷基桥；

R_4是H、氧代、卤素或-C_{1-6}烷基，其中的C_{1-6}烷基任选被一个或多个卤素或羟基取代；

R_5是H或-C_{1-6}烷基，其中的C_{1-6}烷基任选被一个或多个卤素取代；

R_6各自独立地是H、卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{3-6}环烷基、-SO_2-C_{1-6}烷基、-SO_2-C_{3-6}环烷基、-SO-C_{1-6}烷基、-SO-C_{3-6}环烷基、C_{6-10}芳基或C_{3-6}环烷基，其中的-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基或C_{3-6}环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基、或卤素或羟基取代的-C_{1-6}烷基取代；

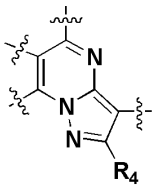
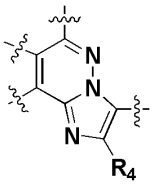
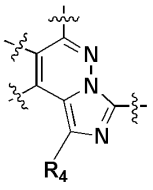
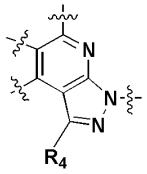
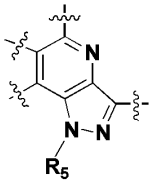
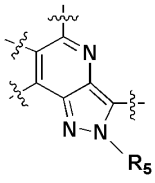
R_7是H、-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{3-6}环烷基、-SO_2-C_{1-6}烷基、-SO_2-C_{3-6}环烷基、-SO-C_{1-6}烷基或-SO-C_{3-6}环烷基，其中的-C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基、或卤素或羟基取代的-C_{1-6}烷基取代；

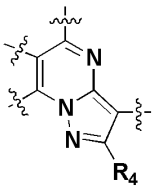
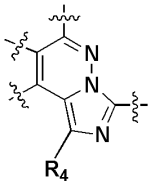
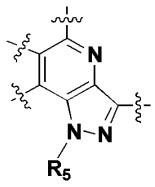
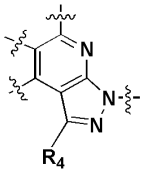
R_8是H、-OH或卤素；

n和m各自独立地是0至4的整数。

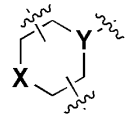
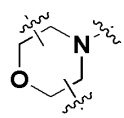
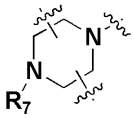
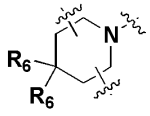
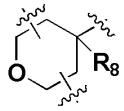
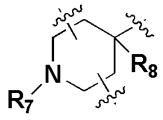
2. 根据权利要求1的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中A_1、A_2、A_3、A_4和A_5中至少两个是N或NR_5，其余是C或CR_4；优选其中两个是N或NR_5，其余是C或CR_4。

3. 根据权利要求 1 或 2 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分具有选自以下的结构：

 、  、  、  、  和  ；

优选  、  、  或  。

4. 根据权利要求 1-3 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中 R_4 是 H，R_5 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

5. 根据权利要求 1-4 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中包含 X 和 Y 的六元环  选自  、  、  、  和  。

6. 根据权利要求 1-4 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中 X 选自 -O-、-NH-、-N(C_{1-6} 烷基)-、-CH_2-、-C(卤素)$_2$。

7. 根据权利要求 1-6 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中 Y 是 N 或 CR_8，其中 R_8 是 OH。

8. 根据权利要求 1-7 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中 m 和 n 之一为 0，另一个为 1，R_1 或 R_2 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个卤素取代，连接于 Y 的邻位或 X 的邻位；或

m 和 n 之一为 0，另一个为 2，R_1 或 R_2 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个卤素取代，连接于 Y 的邻位、X 的邻位或分别连接于 X 和 Y 的邻位；或

m 和 n 均为 1，R_1 和 R_2 各自独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个卤素取代，均连接于环上 Y 的邻位、均连接于 X 的邻位，或分别连接于 Y 的邻位和 X 的邻位；

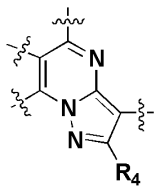
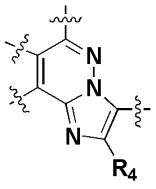
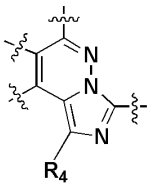
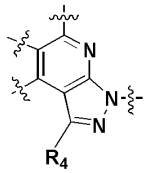
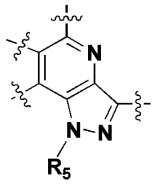
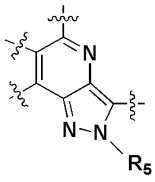
优选 m 和 n 之一为 0，另一个为 1，R_1 或 R_2 是 C_{1-6} 烷基，且连接于 Y 的邻位或 X 的邻位。

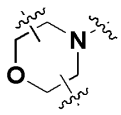
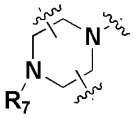
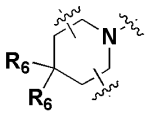
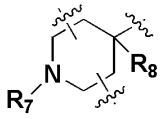
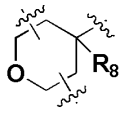
9. 根据权利要求 1-7 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中 m=1 且 n=1，R_1 和 R_2 分别连接于 Y 邻位且一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥，优选 C_2 亚烷基桥；或 R_1 和 R_2 分别连接于 X 邻位且一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥，优选 C_2 亚烷基桥。

10. 根据权利要求 1-9 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中 R_3 是 H。

11. 根据权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中

包含 A_1~A_5 的六元并五元杂芳基部分选自：

 、  、  、  、  和  ；

包含 X 和 Y 的六元环选自  、  、  、  和  ；

R_1 和 R_2 各自独立地是 H 或-C_{1-6} 烷基，其中的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个卤素取代；或 R_1 和 R_2 连接在一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥；

R_3 是 H 或卤素；

R_4 是 H；

R_5 是 H 或-C_{1-6} 烷基；

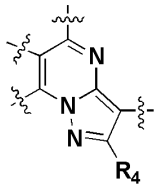
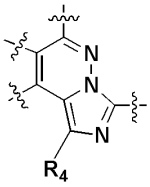
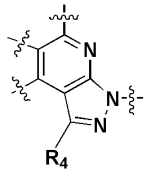
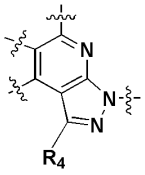
R_6 各自独立地是 H 或卤素、-C_{1-6} 烷基或-O-C_{1-6} 烷基，其中的-C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素取代；

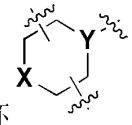
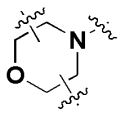
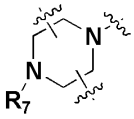
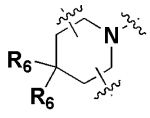
R_7 是 H 或-C_{1-6} 烷基，其中的-C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素取代；

R_8 是 H、-OH 或卤素；

n 和 m 各自独立地是 0 至 2 的整数。

12. 根据权利要求 11 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中包含 A_1~A_5 的

六元并五元杂芳基部分选自  、  、  或  。

13. 根据权利要求 11 或 12 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中包含 X 和 Y 的六元环  选自  、  、  。

14. 根据权利要求 11-13 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中 R_1 和 R_2 各自独立地是 H 或-C_{1-6} 烷基。

15. 根据权利要求 11-14 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中 n 和 m 之一为 0，另一个为 1，R_1 或 R_2 连接于 Y 的邻位或 X 的邻位；或 n 和 m 之一为 0，另一个为 2，R_1 或 R_2 同时连接于环上 Y 的邻位、X 的邻位、或分别连接于 Y 的邻位和 X 的邻位，优选均连接于 Y 的邻位；或 n 和 m 均为 1，R_1 和 R_2 各自独立地连接于环上 Y 的邻位，或 X 的邻位，优选均连接于 X 的邻位；或同时连接于 Y 邻位或 X 邻位的 R_1 和 R_2 连接在一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥，优选 C_2 亚烷基桥。

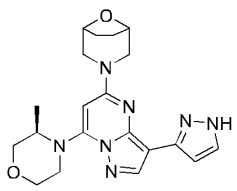
16. 根据权利要求11-15任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中R_3是H。

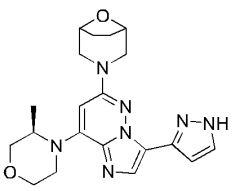
17. 根据权利要求11-16任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中R_5是-C_{1-6}烷基，优选-CH_3。

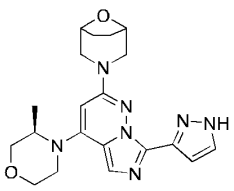
18. 根据权利要求 11-16 任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中 R_6 各自独立地是 H 或卤素，优选 H 或 F。

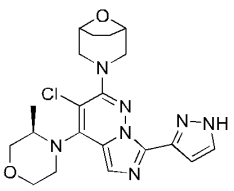
19. 根据权利要求11-16任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或异构体，其中R_7是H或-C_{1-6}烷基，优选-CH_3。

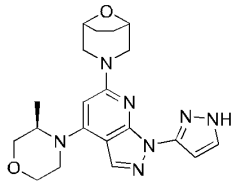
20. 化合物或其药学上可接受的盐或异构体，所述化合物选自

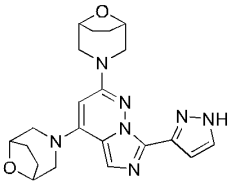

1

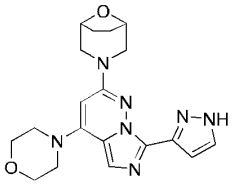

2

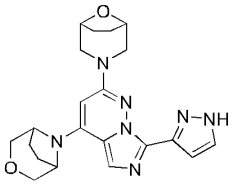

3

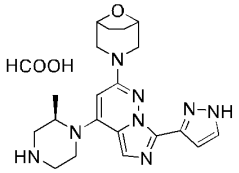

4


5

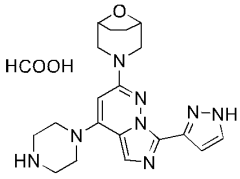

6


7

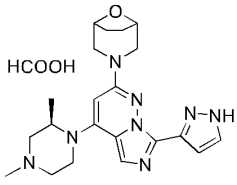

8



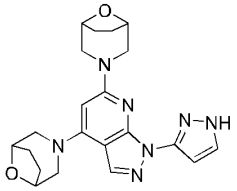
9

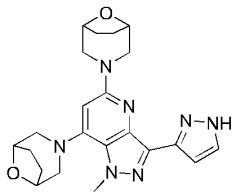


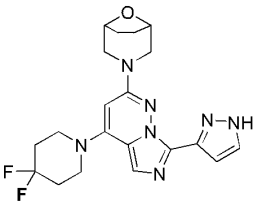
10

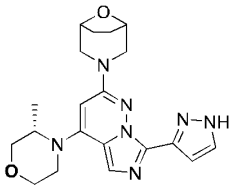


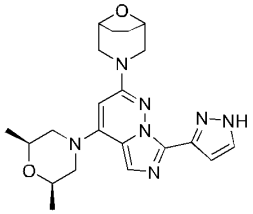
11

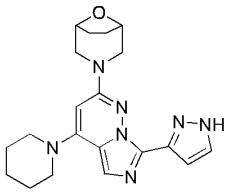

12

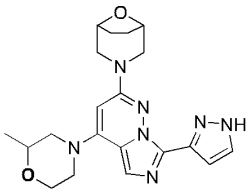

13

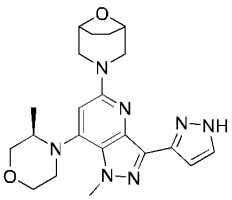

14

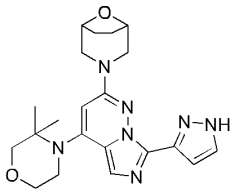

15

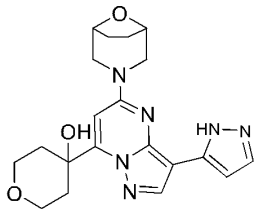

16

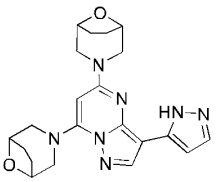

17

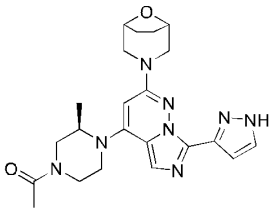

18

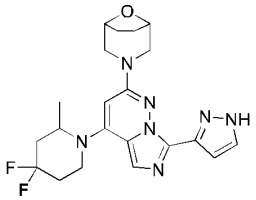

19

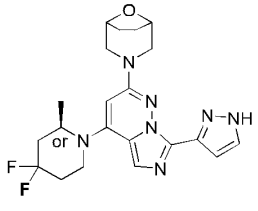

20

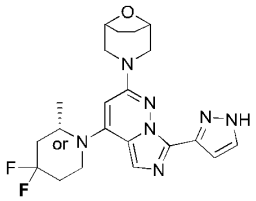

23

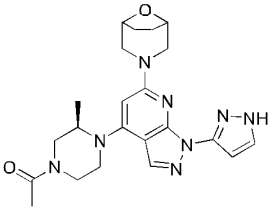

28

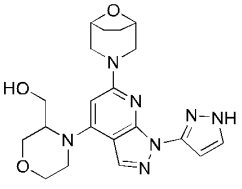

29

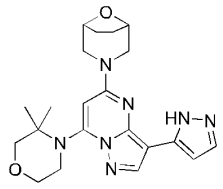

30


31


32


34


35



36。

21. 药物组合物，包含权利要求 1 至 20 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或异构体，以及任选的一种或多种药学上可接受的载体。

22. 根据权利要求 21 的药物组合物，其还包含至少一种另外的药物活性成分。

23. 根据权利要求 1 至 20 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或异构体或根据权利要求 21-22 任一项的药物组合物用于治疗或预防与 ATR 激酶相关疾病的用途。

24. 根据权利要求 1 至 20 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或异构体或根据权利要求 21-22 任一项的药物组合物在制备用于治疗或预防与 ATR 激酶相关疾病的药物中的用途。

25. 根据权利要求 23 或 24 的用途，其中与 ATR 激酶相关疾病选自血液恶性肿瘤，例如白血病(包括慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病和慢性骨髓性白血病)、多发性骨髓瘤、淋巴系统恶性肿瘤(例如淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤)、骨髓增生异常综合症，以及实体瘤、例如癌和肉瘤及其转移灶，例如乳腺癌、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌)、中枢神经系统肿瘤(例如胶质瘤、胚胎期发育不良性神经上皮肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、混合胶质瘤、成髓细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经细胞瘤、生殖细胞瘤及畸胎瘤)、胃肠道癌(例如胃癌、食管癌、肝癌、胆管癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌)、皮肤癌、黑色素瘤、甲状腺癌、骨癌、头颈癌、唾液腺癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、外阴癌、膀胱癌、肾癌、鳞状细胞癌、肉瘤(例如骨肉瘤、软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、尤因式肉瘤、胃肠组织癌、胃肠基质肿瘤、卡波西氏肉瘤)，以及儿科癌症(例如横纹肌肉瘤和成神经细胞瘤)。

26. 根据权利要求 25 的用途，其中与 ATR 激酶相关疾病选自肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肾癌、胃癌、肉瘤、头颈癌、中枢神经系统肿瘤及其转移灶、以及急性髓性白血病。