(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2021 年 1 月 21 日 (21.01.2021)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2021/008455 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4995* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/101338

(22) 国际申请日: 2020 年 7 月 10 日 (10.07.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910627353.7 2019年7月12日 (12.07.2019) CN
201910825867.3 2019年9月3日 (03.09.2019) CN

(71) 申请人: 首药控股（北京）有限公司 (SHOUYAO HOLDINGS (BEIJING) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市北京经济技术开发区荣华中路10号1幢A座9层915, Beijing 100176 (CN)。

(72) 发明人: 刘志华 (LIU, Zhihua); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 袁德闯 (YUAN, Dechuang); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 陈坤成 (CHEN, Kuncheng); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 袁保昆 (YUAN, Baokun); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 任仁 (REN, Ren); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 闵汪洋 (MIN, Wangyang); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 刘希杰 (LIU, Xijie); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 张凯 (ZHANG, Kai); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 孙永亮 (SUN, Yongliang); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 路畅 (LU, Chang); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。 孙颖慧 (SUN, Yinghui); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。

(74) 代理人: 北京路浩知识产权代理有限公司 (CN-KNOWHOW INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LIMITED); 中国北京市海淀区苏州街29号维亚大厦12层12130室, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

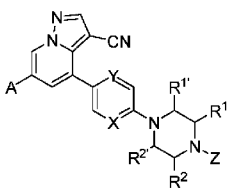
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

WO 2021/008455 A1

(54) **Title:** RET SELECTIVE INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: RET选择性抑制剂及其制备方法和用途



(I)

(57) **Abstract:** Provided are an RET selective inhibitor, a preparation method therefor and a use thereof. Provided are a compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt, a solvent, a polymorph or an isomer thereof, a pharmaceutical composition containing the compounds, and the use of such compounds in the treatment of RET-related diseases.

(57) 摘要: 本发明提供了RET选择性抑制剂及其制备方法和用途；本发明提供了式(I)化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、包含这些化合物的药物组合物，以及此类化合物在治疗跟RET相关的疾病中的用途。

RET 选择性抑制剂及其制备方法和用途

交叉引用

本申请要求2019年7月12日提交的专利名称为“RET选择性抑制剂及其制备方法和用途”的第201910627353.7号中国专利申请以及2019年9月3日提交的专利名称为“RET选择性抑制剂及其制备方法和用途”的第201910825867.3号中国专利申请的优先权，其全部公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

本发明涉及选择性抑制 RET 蛋白活性的化合物，还涉及这些化合物的制备方法和及其药物组合物的用途。

背景技术

RET 是一个原癌基因，位于 10 号染色体。RET 基因所编码的 RET 蛋白是一种存在于细胞膜上的受体酪氨酸激酶（RTK），属于钙黏蛋白超家族成员，它在大脑外周交感神经和副交感神经系统正常发育、甲状腺 C 细胞生成降钙素过程中起重要作用，也是甲状腺和肺以及造血祖细胞和其他组织所必需的（*Nat. Rev.Cancer* **2014** ;*14(3)*:173-86.)。

RET 蛋白的结构域组成与其他蛋白酪氨酸激酶相同，含有典型的细胞外结构域，跨膜区段，随后是细胞内近膜区段，激酶区域和羧基末端尾部。细胞外结构域含有约 110 个氨基酸残基的四个钙粘蛋白样结构域(CD1/2/3/4)重复和紧邻跨膜区段的约 150 个氨基酸残基的富含半胱氨酸的区段,在 CD2 和 CD3 之间存在细胞外 Ca^{2}+结合位点（*J. Biol. Chem.* **2001**;*276(38)*:35808–35817)。

RET 是唯一具有钙粘蛋白样结构域的受体蛋白酪氨酸激酶。虽然与其他蛋白酪氨酸激酶具有相同结构域组成,但 RET 的激活机制却不同, 它的激活需要额外的 GDNF 家族受体（GDNF/NTRN/ARTN/PSP）- GFR 共同受体（GFR 1/2/3/4)。GDNF 家族的成员通常以二硫键连接的同型二聚体形式存在, GDNF 二聚体与两个 GFR 复合物相互作用形成二元复合物，其与两个 RET 受体相互作用,最终形成由两个受体、两个共受体和配体二聚体组成的六聚体复合物（*Nat. Rev.Cancer* **2014** ;*14(3)*:173-86)。在没有配体介导的刺激的情况下，RET 处于非磷酸化失活状态。当 RET 蛋白与其配体 GDNF 结合时，将引起 RET 蛋白受体的磷酸化并使 RET 进入激活状态。被激活的 RET 将磷酸化其底物，造成下游信号通路的激活。RET 蛋白参与的信号通路包括 PI3K-AKT-mTOR 途径以及 RAS-RAF-MEK-ERK 途径。PI3K-AKT-mTOR 途径参与细胞存活，而 RAS-RAF-MEK-ERK 通路参与细胞增殖。因此 RET 蛋白在细胞存活、迁移、增殖上有着一定的作用（*Cell* **2010**; *141(7)*:1117-1134; *Cell. Signal.* **2014**; *26(8)*: 1743–1752)。

编码 RET 蛋白激酶的 *ret* 基因上出现的变异包括激活性点突变和基因融合，会导致 RET 信号通路过度激活和细胞不受控制地增殖，导致恶性肿瘤等疾病发生。*ret* 基因的染色体重排与甲状腺乳头状癌的发生有关，染色体的重排可能导 *ret* 基因中间发生断裂，*ret* 基因的激酶结构域与 *kif5b*、*ccdc6*、*ncoa4* 等十几种不同的基因发生融合，形成驱动肿瘤增殖的融合基因（*Transl Lung Cancer Res.* **2015**;*4(2)*:156-164)。5%-40% 的甲状腺乳头状癌（PTCs） 发现有 *ret* 基因融合，乳头状甲状腺癌里的 *ret* 基因重排与电离辐射有关，即环境有核辐射等发生的该种癌症。染色体发 生重排导致的 *ret*

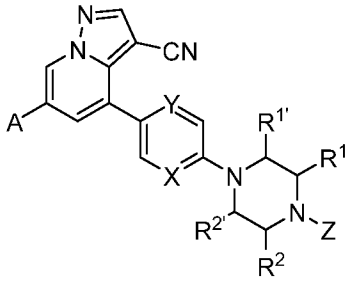
基因融合也发生在非小细胞肺癌（NSCLC），*ret* 基因融合在 NSCLC 的频率约为1%-2%，目前四个 *ret* 基因的融合伴侣基因被鉴定出来，分别是 *kif5b*、*ccdc6*、*ncoa4* 和 *trim33*，最常见的 *kif5b-ret* 融合形式（*Oncologist.* **2013**;*18(7)*:865-875）。*ret* 基因的点突变，如 V804M、M918T 等位点突变导致的 *ret* 基因激活突变也会导致肿瘤发生，主要存在于多发性内分泌肿瘤（MEN2A，MEN2B）和甲状腺髓样癌（MTC）中（*Ann Oncol.* **2016**;*27(7)*:1286-1291）。生殖细胞的 *ret* 基因突变，几乎出现在所有的遗传性甲状腺髓样癌中，包含多发性内分泌腺瘤病 2 型。后天的甲状腺腺髓样癌中，*ret* 基因突变也出现在 50%的患者中（*Ann Oncol.* **2016**;*27(7)*:1286-1291）。

目前，在美国，估计每年携带 RET 突变或 RET 融合蛋白的肿瘤的新病例数约为 10,000，这与慢性粒细胞白血病的发生率大致相同（*Pharmacological Research* **2018** ;*128*:1-17）。几种针对 RET 的药物已被 FDA 批准用于治疗癌症: Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib, Sorafenib, Alectinib 等，这些药物都是具有抗 RET 活性的多激酶抑制剂，用于 RET 靶向治疗临床效果相对较差，而且伴随着因对其他激酶（如血管内皮细胞生长因子受体 2（VEGFR2））具有明显抑制作用而产生的毒性副作用（*Nat Rev Clin Oncol.* **2018**;*15(3)*:151-167）。因此,开发高选择性的 RET 抑制剂吸引了众多制药公司的研究兴趣，特异性的 RET 抑制剂的开发已经成为提高 RET 驱动的癌症的治疗效果的新兴治疗手段。

发明内容

本发明提供了一种 RET 选择性抑制剂，其为通式（I）所表示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体。本发明同时提供了一系列由通式（I）所表示的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、包含这些化合物的药物组合物，以及用此类化合物治疗疾病的方法。

在一个方面，本发明提供了式（I）化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体:



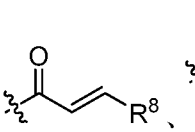
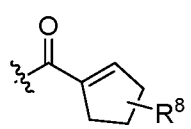
（I）

其中，

X 和 Y 各自独立地选自 CH 和 N;

A 选自 5-6 元杂芳基、3-12 元杂环基、-O-C_{1-6} 烷基、-S-C_{1-6} 烷基和-SO_2-C_{1-6} 烷基，所述杂芳基和杂环基可各自任选地被 C_{1-6} 烷基、-CN、-OH、-NR^5R^6、卤素、-O-C_{1-6} 烷基、-S-C_{1-6} 烷基、或者-SO_2-C_{1-6} 烷基取代，所述 C_{1-6} 烷基可任选地被-OH、卤素、或者-(CO)N(CH_3)$_2$ 取代，并且 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

R^1、$R^{1'}$、R^2 和 $R^{2'}$ 各自独立地为 H 或者 C_{1-6} 烷基，或者 R^1 和 $R^{1'}$ 中的一个与 R^2 和 $R^{2'}$ 中的一个可以连在一起形成一个键或者-$(CH_2)_m$-;

Z 选自-$(CH_2)_m$-S-C_{1-6} 烷基、-(CS)-N(R^8)$_2$、、和-$(CH_2)_n$-Ar;

R^8各自独立地选自 H、C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基和-$(CH_2)_m$-O-C_{1-6}烷基;

Ar 选自苯基、吡啶基和嘧啶基,所述苯基、吡啶基和嘧啶基可各自任选地被-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、-SO-C_{1-6}烷基、或者-SO_2-C_{1-6}烷基取代;

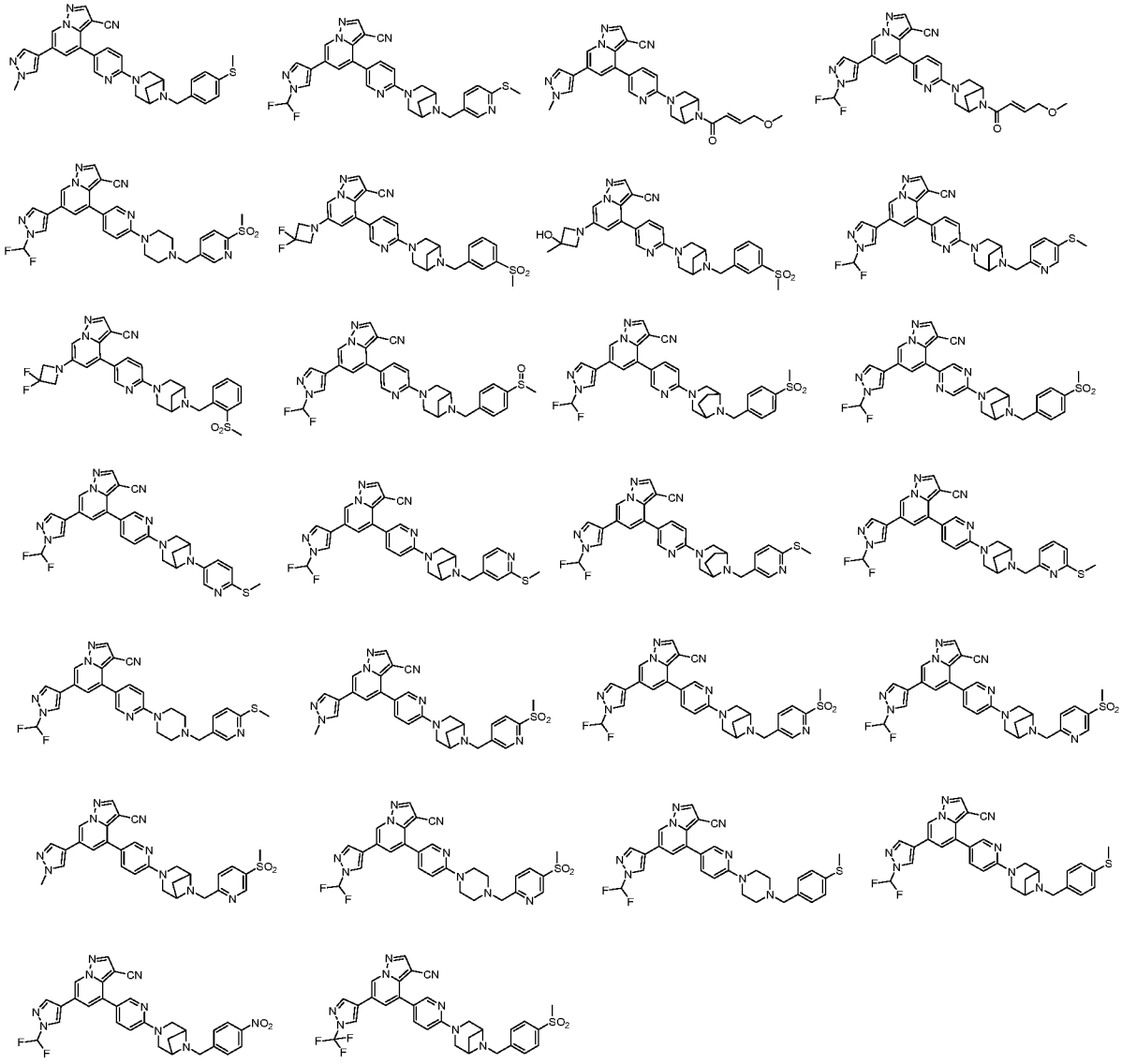
m 各自独立地选自 1 和 2;

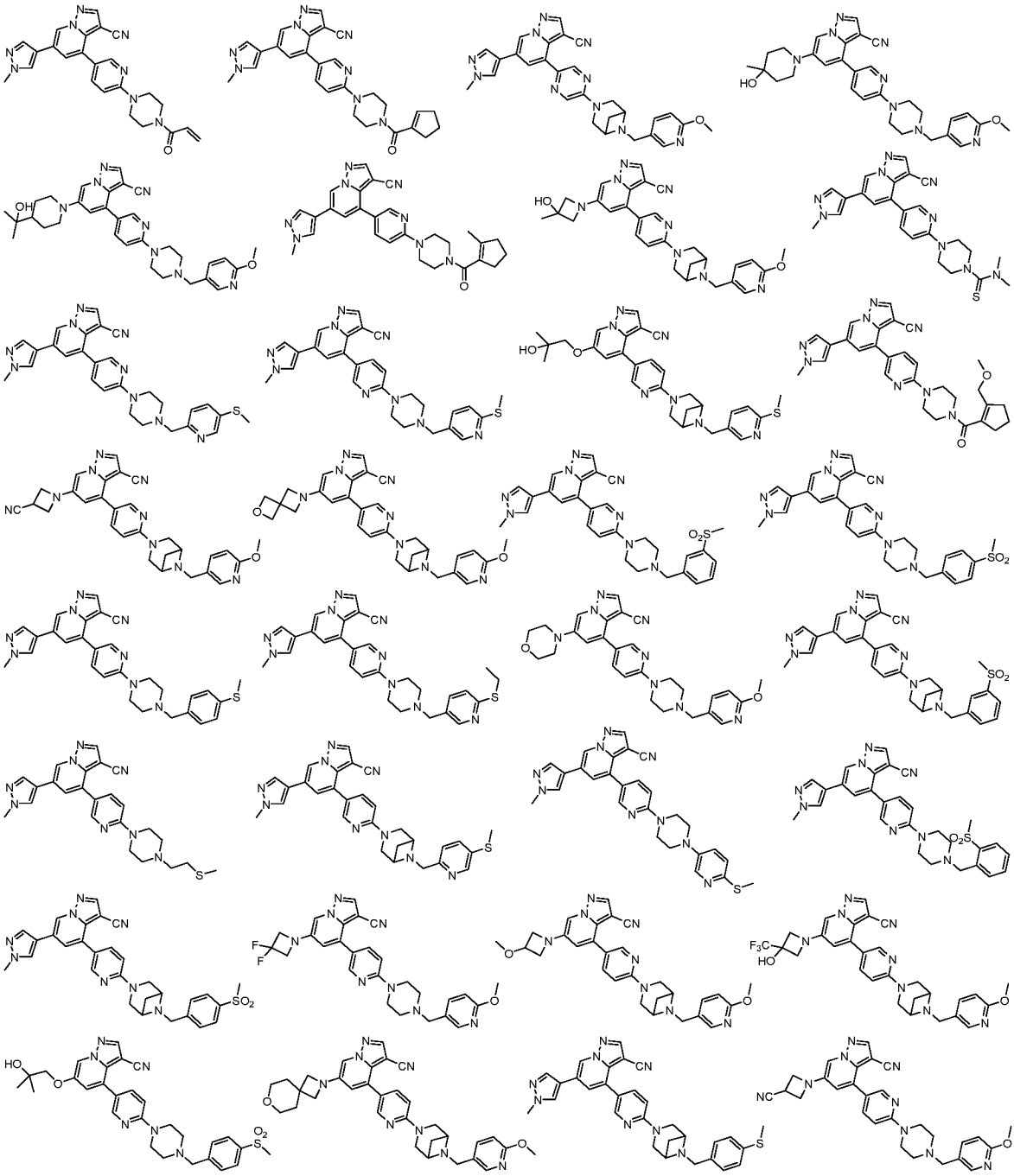
n 选自 0、1 和 2;

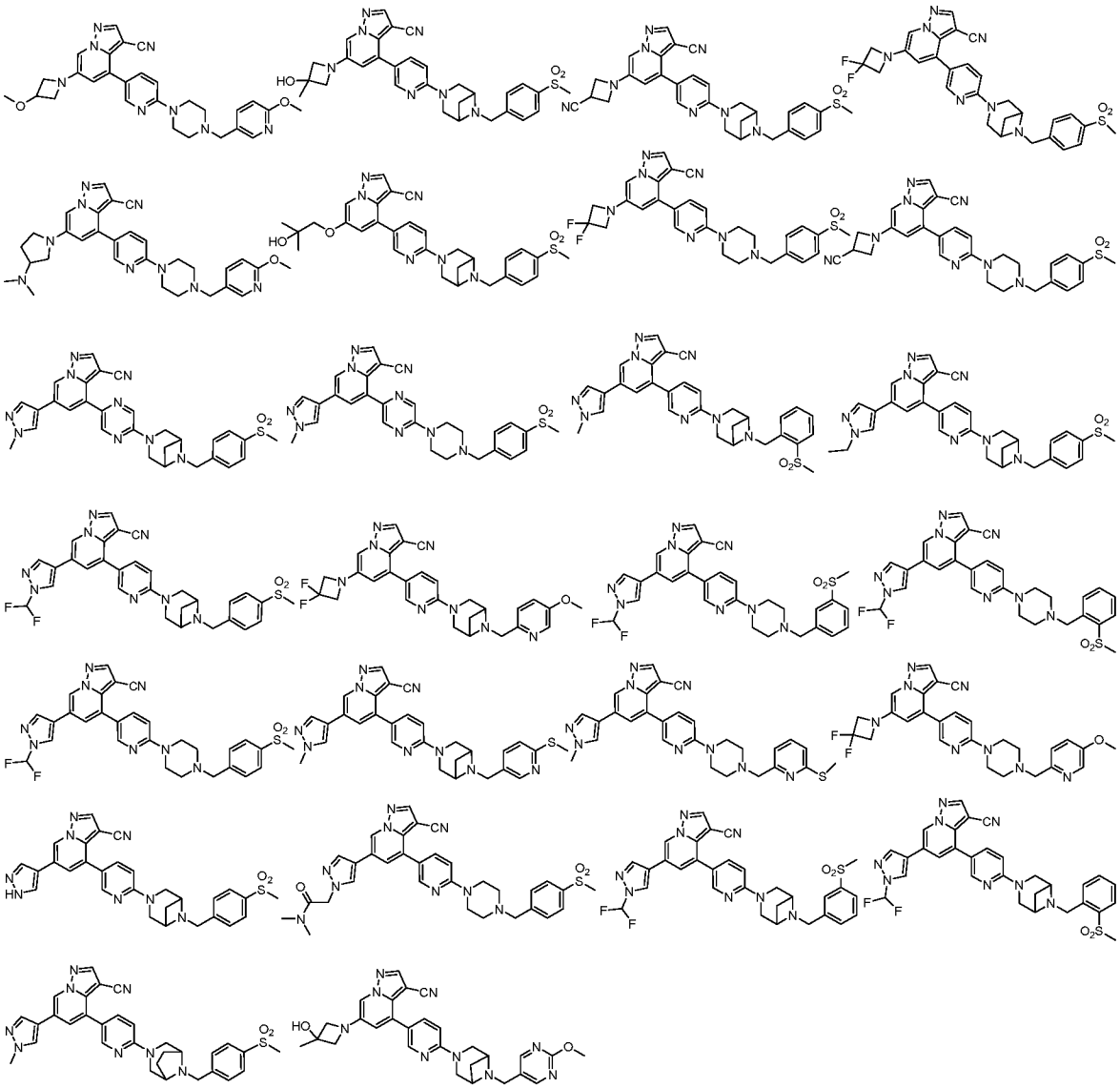
在本发明的一些实施方案中，A 选自 5-6 元杂芳基和 3-12 元杂环基，所述杂芳基和杂环基可各自任选地被 C_{1-6}烷基、-CN、-OH、-NR^5R^6、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、或者-SO_2-C_{1-6}烷基取代,所述 C_{1-6}烷基可任选地被-OH、卤素、或者-$(CO)N(CH_3)_2$取代，并且 R^5和 R^6各自独立地选自 H 和 C_{1-6}烷基;

在本发明的一些实施方案中，A 选自 5-6 元杂芳基和 4-9 元杂环基，所述杂芳基和杂环基可各自任选地被 C_{1-6}烷基、-CN、-OH、-NR^5R^6、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、或者-SO_2-C_{1-6}烷基取代,所述 C_{1-6}烷基可任选地被-OH、卤素、或者-$(CO)N(CH_3)_2$取代，并且 R^5和 R^6各自独立地选自 H 和 C_{1-6}烷基;

在本发明的一些实施方案中，本发明化合物选自:







或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体。

本发明另一方面还涉及药物组合物，其包含本发明的式（I）化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体，以及药学上可接受的载体;

在另一方面，本发明提供了治疗跟 RET 相关的疾病的方法，所述方法包含给对象施用有效量的式（I）化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、或者上述组合物；在一些实施方式中，所述跟 RET 相关的疾病为肺癌、乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、分化的甲状腺癌、复发性甲状腺癌、难治性分化型甲状腺癌、2A 或 2B 型多发性内分泌瘤(分别为 MEN2A 或 MEN2B)、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺增生、乳腺癌、结直肠癌、乳头状肾细胞癌、胃肠粘膜神经节细胞瘤和宫颈癌，优选为 RET 融合体肺癌或甲状腺髓样癌，更优选为小细胞肺癌、非小细胞肺癌、细支气管肺癌或肺腺癌;

在本发明的一些实施方式中，本发明涉及的所述对象为包括人类的哺乳动物;

在另一方面，本发明提供了式（I）化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体在制备用来治疗跟 RET 相关的疾病的药物中的用途；在一些实施方式中，所述跟 RET 相关的疾病为肺癌、乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、分化的甲状腺癌、复发性甲状腺癌、难治性分化型甲状腺癌、2A 或 2B 型多发性内分泌瘤（分

别为 MEN2A 或 MEN2B）、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺增生、乳腺癌、结直肠癌、乳头状肾细胞癌、胃肠粘膜神经节细胞瘤、或者宫颈癌，优选为 RET 融合体肺癌或者甲状腺髓样癌，更优选为小细胞肺癌、非小细胞肺癌、或者细支气管肺癌或肺腺癌。

发明详述

在下文的发明详述中陈述了利用本发明原理的示例性实施方式。通过参考以下发明内容可更好地理解本发明的特征和优点。

应理解本发明各个方面的保护范围由权利要求书决定，并且这些权利要求范围内的方法和结构以及其等价的方法和结构均在本权利要求书涵盖的范围之内。

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

应理解，上述简述和下文的详述都是示例性的、解释性的，而不是对任何本发明主题的限制。除非另有具体说明，否则使用单数形式时也包括复数。除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

某些化学术语

术语“任选”、“任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生也可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，“任选取代的烷基”表示“未取代的烷基”或“取代的烷基”。并且，任选取代的基团可以是未取代的（例如：$-CH_2CH_3$）、完全取代的（例如：$-CF_2CF_3$）、单取代的（例如：$-CH_2CH_2F$）或者介于单取代和完全取代之间的任意层级（例如：$-CH_2CHF_2$、$-CF_2CH_3$、$-CFHCHF_2$等）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、核磁、高效液相色谱、红外和紫外/可见光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和医药化学的有关术语以及实验步骤和技术是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送、以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言，$-CH_2O-$等同于$-OCH_2-$。

本文所用术语“基团”、“化学基团”是指分子的一个特定的部分或官能团。化学基团经常被认作为嵌入或附加到一个分子中的化学实体。

一些在此命名的化学基团可以用简略记号表示碳原子的总个数。例如，C_1-C_6 烷基描述了一个烷基基团，如下定义的那样，具有总共 1 到 6 个碳原子。简略记号所示碳原子总个数不包括可能的取代基上的碳原子。

术语“卤素”、“卤代”或“卤化物”是指溴、氯、氟或碘。

本文使用的术语“芳香”、“芳香环”、“芳香的”、“芳香性的”、“芳香环的”是指平面的一个环或多个环的环部分，其具有含 4n+2 个电子的离域化电子共扼体系，其中 n 为整数。芳环可由 5、6、7、8、9 或 9 个以上的原子形成。芳族化合物可被任选地取代，并可为单环或稠合环的多环。术语芳族化合物包括所有碳环(如苯环)和含一个

或多个杂原子的环(如吡啶)。

本文单独或作为其它成分的一部分使用的术语“杂原子”或“杂”是指除碳和氢之外的原子。杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡，但不限于这些原子。在出现两个或更多杂原子的实施方案中，所述两个或更多杂原子可彼此相同，或者所述两个或更多杂原子中的一些或全部彼此不同。

本文单独或组合使用的术语“稠”或“稠环”是指两个或更多个环共享一个或更多个键的环状结构。

本文单独或组合使用的术语“螺”或“螺环”是指两个或更多个环共享一个或更多个原子的环状结构。

本文单独或作为其它组分的一部分（比如：单烷基氨基）使用的术语“烷基”是指任选取代的直链或任选取代的支链的一价饱和烃，其具有 1-12 个碳原子，优选 1-8 个碳原子，更优选 1-6 个碳原子，通过单键与分子的其它部分相连，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、2-甲基己基、3 甲基己基、正辛基，正壬基、正癸基等。

本文单独或作为其它成分的一部分使用的术语“环烷基”是指稳定的单价非芳香单环或多环碳氢基团，只包含碳原子和氢原子，可能包括稠环、螺环或桥环系统，包含 3- 15 个成环碳原子，优选包含 3- 10 个成环碳原子，更优选包含 3-8 个成环碳原子，可饱和也可不饱和，通过单键与分子的其它部分相连。“环烷基”的非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基等。

术语“杂芳基”是指 5-12 个环原子的单环或稠合环，具有 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个环原子，其中含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，且具有完全共轭的 π-电子体系。杂芳基可以是非取代的或取代的，所述的取代基包括但不限于烷基、烷基氧基、芳基、芳烷基、氨基、卤素、羟基、氰基、硝基、羰基和杂脂环基。非取代的杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三嗪基。

本文单独或作为其它成分的一部分使用的术语“杂环基”、“杂环烷基”、“杂环”是指稳定的 3-18 元单价非芳香环，包括 2-12 个碳原子，1-6 个选自氮、氧和硫的杂原子。除非另作说明，杂环基基团可以是单环、双环、三环或四环系统，其可能包含稠环、螺环或桥环系统，杂环基上的氮、碳或硫可选择性的被氧化，氮原子可选择性的被季铵化，杂环基可以部分或完全饱和。杂环基可以通过环上的碳原子或杂原子与分子的其余部分通过一个单键连接。包含稠环的杂环基中可以包含一个或多个芳环或杂芳环，只要与分子的其余部分连接的是非芳香环上的原子。为了本申请，杂环基优选的是一个稳定的 4-11 元单价非芳香单环或二环，其包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，更优选的是一个稳定的 4-8 元单价非芳香单环，其包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子。杂环基的的非限制性实例包括氮杂环庚烷基、氮杂环丁基、十氢异喹啉基、二氢呋喃基、二氢吲哚基、二氧戊烷基、1,1-二氧-硫代吗啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、异噻唑烷基、异恶唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、恶嗪基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡喃基、吡唑烷基、吡咯烷基、喹嗪基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基等。

本发明使用的术语“多晶型物”或“多晶型(现象)”是指本发明的化合物具有多种晶格形态。本发明的一些化合物可能有一个以上的晶体形式，本发明涵盖所有的多晶型态或其混合物。

本发明化合物的中间体化合物及其多晶形物也在本发明的范围内。

除非另有指定，本发明化合物所含有的烯烃双键包括 E 和 Z 异构体。

应理解，本发明化合物可能含有不对称中心。这些不对称中心可以独立的为 *R* 或 *S* 构型。一些本发明化合物也可显示出顺-反异构现象，这对于本领域技术人员而言是显而易见的。应理解，本发明化合物包括它们的单独的几何异构体和立体异构体以及它们的混合物，包括外消旋混合物。通过实施或修改已知方法，例如层析技术和重结晶技术可以从它们的混合物中分离这些异构体，或者可以由它们的中间体的合适的异构体分别制备它们。

本文所用术语“药学上可接受的盐”既包括加酸盐，也包括加碱盐。

“药学上可接受的加酸盐”是指那些保留了化合物的游离碱的生物效力和特性、在生物学上或其它方面并非不合需要、跟无机酸，例如但是不限于，氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，或有机酸，例如但不限于，乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、癸酸、己酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸等形成的盐。“药学上可接受的加碱盐”是指那些保留了化合物的游离酸的生物效力和特性、在生物学上或其它方面并非不合需要的盐。这些盐通过游离酸跟无机碱或有机碱反应制备。通过跟无机碱反应生成的盐包括，但不限于，钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐、和锰盐。

形成盐的有机碱包括，但不限于，伯胺、仲胺、叔胺、环胺等，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、乙醇胺、二环己胺、乙二胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、胆碱和咖啡因等。特别优选的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

结晶经常产生本发明化合物的溶剂化物。本文所用术语“溶剂化物”是指由一个或多个本发明化合物分子和一个或多个溶剂分子组合而成的合体。

溶剂可以是水，这种情况下，溶剂化物是水合物。另外还可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可作为水合物存在，包括一水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化形态。本发明化合物可以是真溶剂化物，但在其它一些情况下，本发明化合物也可能只是偶然保留了水或水跟一些其它溶剂的混合物。本发明化合物可在一种溶剂中反应或在一种溶剂中沉淀或结晶。本发明化合物的溶剂化物也包括在本发明的范围内。

本文所用术语“药物组合物”是指混合有本发明化合物和通常在本领域被接受的用来将具有生物活性的化合物传送给哺乳动物（比如人类）的介质的制剂。这种介质包含所有药学上可接受的载体。

本文所用的跟制剂、组合物或成分相关的术语“可接受的”是指对治疗主体的总体健康没有持续的有害影响。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

“药学上可接受的载体”包括但不限于已经被相关政府行政部门批准的可以被用于人类和驯养动物的佐剂、载体、赋形剂、助剂、脱臭剂、稀释剂、保鲜剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂和润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、或乳化剂。

本文所用术语“主体”、“患者”、“对象”或“个体”是指患有疾病、紊乱或病症等的个体，包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人，非人的灵长类动物(例如黑猩猩和其它猿类和猴)；家畜，例如牛、马、绵

羊、山羊、猪；家养动物，例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非人哺乳动物的实例包括但不限于鸟类和鱼类等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方案中，所述哺乳动物为人。

本文所用术语“治疗”是指对哺乳动物特别是人类的相关疾病或病症的治疗，包括(i)预防哺乳动物，特别是之前已经暴漏在某个疾病或病症下但尚未被诊断患有该疾病或病症的哺乳动物，产生相应的疾病或病症；

(ii)抑制疾病或病症，即，控制其发展；

(iii)缓解疾病或病症，即，使疾病或病症消退；

(iv)缓解疾病或病症引起的症状。

本文所用术语“疾病”和“病症”可以互相替代，也可以是不同意思，因为某些特定疾病或病症还没有已知的致病因子（所以发病原因尚不清楚），所以还不能被认作疾病而只能被看做不想要的状况或综合症，所述综合症或多或少有一些具体症状已经被临床研究人员证实。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗的“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本发明化合物的制备

以下反应路线式显示了制备本发明化合物的方法。

应了解，以下描述中，只有在形成稳定化合物的情况下才允许取代基团和/或所述分子式的变量进行组合。

本领域的技术人员也应了解，在以下所述流程中，中间体化合物的官能团可能需要被合适的保护基团保护。这些官能团包括羟基、氨基、巯基和羧基。合适的羟基保护基团包括三烷基硅基或二芳基烷基硅基（例如叔丁基甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或三甲基硅基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基和胍保护基团包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。巯基的合适保护基团包括-C(O)-R" （R"表示烷基、芳基或芳基烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基团包括烷基、芳基或芳基烷基酯。保护基团可以通过本领域技术人员知道的标准技术方法加上或去掉。

实施例

下述非限制性实施例仅仅是说明性的，不以任何方式限制本发明。

除非另有说明，温度是摄氏温度。试剂购自国药集团化学试剂北京有限公司，阿法埃莎（Alfa Aesar），或北京百灵威科技有限公司等商业供应商，并且这些试剂可直接使用无需进一步纯化，除非另有说明。

除非另有说明，下列反应在室温、无水溶剂中、氮气或氩气的正压下或使用干燥管进行；反应瓶上装有橡胶隔膜，以便通过注射器加入底物和试剂；玻璃器皿烘干和/或加热干燥。

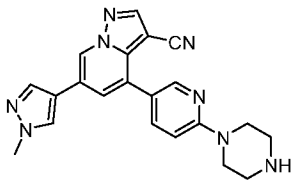
除非另有说明，柱色谱纯化使用青岛海洋化工厂的 200-300 目硅胶；制备薄层色谱使用烟台市化学工业研究所生产的薄层色谱硅胶预制板（HSGF254）；MS 的测定用 Thermo LCQ Fleet 型（ESI）液相色谱-质谱联用仪；旋光测定使用 SGW-3 自动旋光仪，上海申光仪器仪表有限公司。

核磁数据（^{1}H NMR）使用 Varian 设备于 400 MHz 运行。核磁数据使用的溶剂有 $CDCl_3$、CD_3OD、D_2O、DMSO-d6 等，以四甲基硅烷（0.00 ppm）为基准或以残留溶剂为基准（$CDCl_3$: 7.26 ppm; CD_3OD: 3.31 ppm; D_2O: 4.79 ppm; d6- DMSO: 2.50 ppm）。当标明峰形多样性时，以下简写表示不同峰形：s （单峰）、d （双重峰）、t （三重峰）、q （四重峰）、m （多重峰）、br （宽峰）、dd （双双重峰）、dt （双三重峰）。如果给出了耦合常数，则以 Hertz （Hz）为单位。

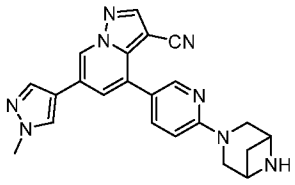
缩略语：

$Pd_2(dba)_3$	三(二亚苄基丙酮)二钯
(±)BINAP	(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘
$Pd(dppf)Cl_2$	1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
$NaBH(OAc)_3$	三乙酰氧基硼氢化钠
DMSO	二甲基亚砜
KOAc	乙酸钾
Toluene	甲苯
K_2CO_3	碳酸钾
$Pd(PPh_3)_4$	四三苯基膦钯
Cs_2CO_3	碳酸铯

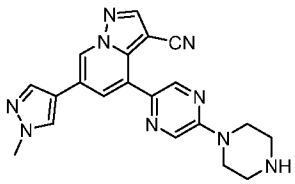
中间体 1：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成（依据专利 WO2017/11776 中描述的方法合成）



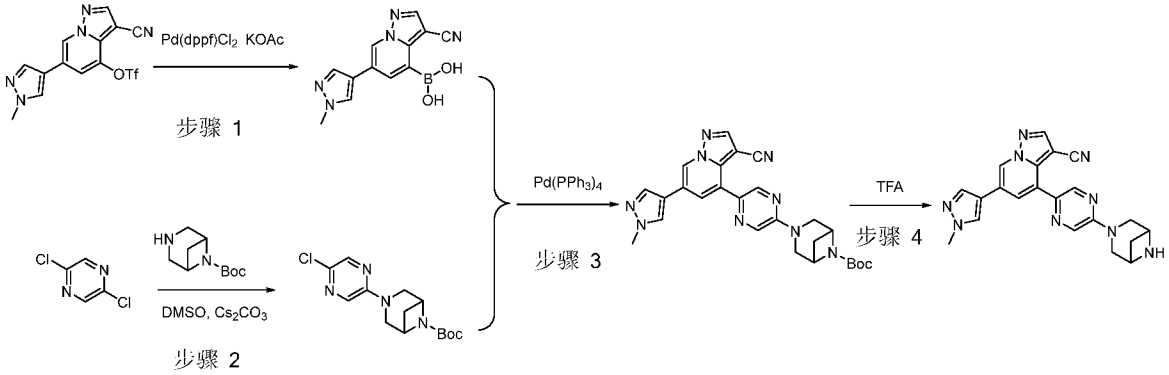
中间体 2：4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成（依据专利 WO2017/11776 中描述的方法合成）



中间体 3：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(5-(哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成（依据专利 WO2017/11776 中描述的方法合成）



中间体 4: 4-(5-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成



步骤 1: (3-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)硼酸

将 3-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基三氟甲磺酸酯(371 mg)(依据专利 WO2017/11776 合成)、联硼酸频那醇酯(508 mg)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(73 mg)和醋酸钾(196 mg)在氮气保护下加入到干燥的二氧六环(30 mL)中,加热至 90℃搅拌过夜并冷却至室温,过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤,将滤液减压蒸干,得到 3-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基硼酸粗品(300 mg),其直接用于下一步反应。

步骤 2: 3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

室温下,向 2,5-二氯吡嗪(149 mg)和 3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯(198 mg)的 DMSO(10 mL)溶液中加入碳酸铯粉末(653 mg),然后升至 85℃搅拌 4h。冷却后将反应液倒入 50 mL 水中,乙酸乙酯萃取;萃取液用饱和食盐水洗两次,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,将残留物用硅胶柱色谱法(洗脱液:石油醚:乙酸乙酯=3:1(V:V))纯化得标题化合物(250 mg)。

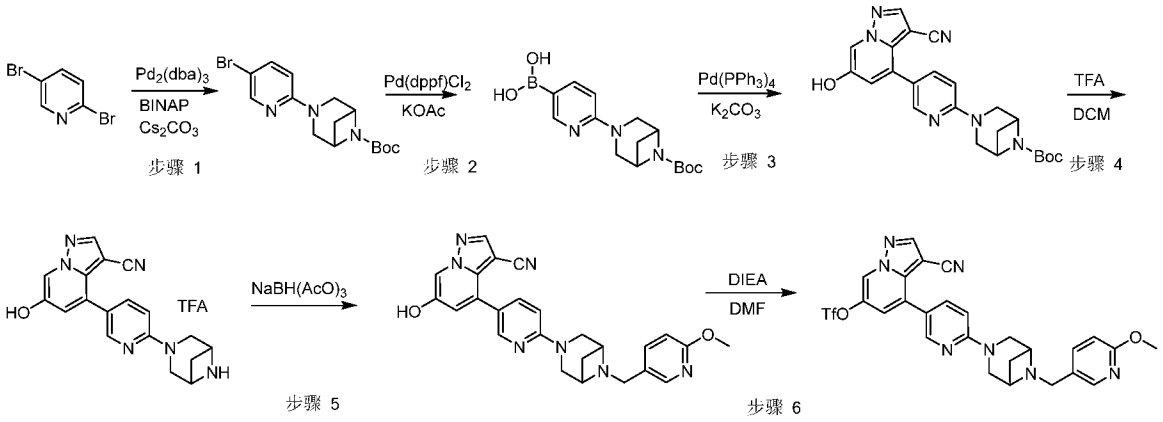
步骤 3: 3-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

将步骤 1 中的 3-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基硼酸(300 mg)与步骤 2 中的 3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯(250 mg)溶于二氧六环与水(5:1)的混合溶液中(50 mL)中,氮气保护下依次加入四三苯基膦钯(110 mg)和无水碳酸钾粉末(278 mg).然后升至 85℃搅拌 2h,冷却后将反应液倒入水(150 mL)中,二氯甲烷萃取,萃取液用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,将残留物用硅胶柱色谱法(洗脱液:石油醚:乙酸乙酯=3:1(V:V))纯化得标题化合物(200 mg)。

步骤 4: 4-(5-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在 0℃下,向步骤 3 中得到的 3-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯(200 mg)的二氯甲烷(20 mL)溶液中缓慢滴加三氟乙酸(4 mL),滴加完毕后升至室温并继续搅拌 1h。将反应液浓缩后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至弱碱性,过滤所得固体并干燥得标题化合物(140 mg)。

中间体 5: 3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯的合成



步骤 1：3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

将 2,5-二溴吡啶（4.74g）、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯（2.0g）、三(二亚苄基丙酮)二钯（0.92g）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（1.24g）和碳酸铯（6.52g）在氮气保护下加入到甲苯（200 mL）中，加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，柱层析纯化残余物（洗脱液：石油醚:乙酸乙酯=4:1（V:V）），得到 3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯（1.2g）。

步骤 2：(6-(6-(叔丁氧基羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)硼酸

将 3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯（354 mg）、联硼酸频那醇酯（510 mg）、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（73 mg）和醋酸钾（196 mg）在氮气保护下依次加入到干燥的二氧六环（50 mL）中，反应液加热至 90℃搅拌过夜。反应完成后冷却至室温，用硅藻土过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，得到(6-(6-(叔丁氧基羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)硼酸粗品，直接用于下一步反应。

步骤 3：3-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

将上述(6-(6-(叔丁氧基羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)硼酸粗品与 4-溴-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（238 mg）（依据专利 WO2017/11776 合成）和碳酸钾（278 mg）溶于二氧六环和水（4:1）的混合溶剂 50 mL 中，氮气保护下加入四(三苯基膦)钯（110 mg），升温至 90℃搅拌 4 小时。反应冷却至室温倒入水（100 mL）中，用乙酸乙酯萃取 2 次，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸干. 柱层析纯化残余物（洗脱液：石油醚:乙酸乙酯=2:1（V:V）），得到 3-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯。（300 mg）

步骤 4: 4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐

室温下，将上述 3-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯溶于二氯甲烷（20 mL），加入三氟乙酸（4 mL），搅拌 2 小时，反应完全，真空减压蒸除溶剂。向残余物加入甲基叔丁基醚（50 mL），超声，有固体析出，过滤，滤饼用甲基叔丁基醚洗涤 2 次并真空干燥，得到 4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐。（250 mg）

步骤 5：6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-

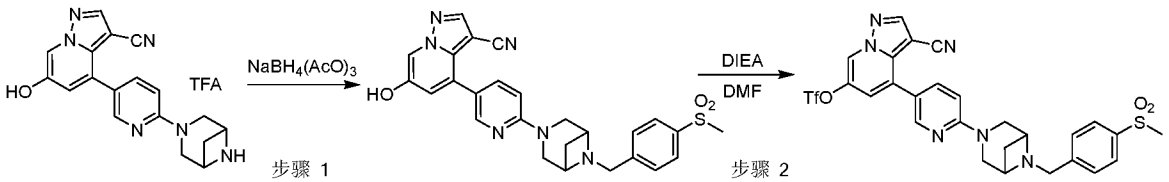
基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

室温下，将 4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐（250 mg）溶于四氢呋喃（50 mL）中，加入 6-甲氧基-3-吡啶甲醛（274 mg），搅拌 5 分钟，随后加入三乙酰氧基硼氢化钠（500 mg）.搅拌直至反应完全，反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取 2 次，有机相用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸干溶剂并柱层析纯化（洗脱液：二氯甲烷:甲醇=30:1（V:V）），得到 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。（200 mg）

步骤 6：3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

室温下，将 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（200 mg）溶于 DMF（30 mL）中，向其加入 DIEA（300 mg），随后加入 N-苯基双（三氟甲烷磺酰）亚胺（200 mg）.室温搅拌过夜后反应完全，倒入水（50 mL）中，用乙酸乙酯萃取 2 次。有机相用饱和氯化钠洗涤两次，无水硫酸钠干燥，减压蒸干，柱层析纯化（洗脱液：石油醚:乙酸乙酯=3:1（V:V）），得 1,3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯。（210 mg）

中间体 6：3-氰基-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



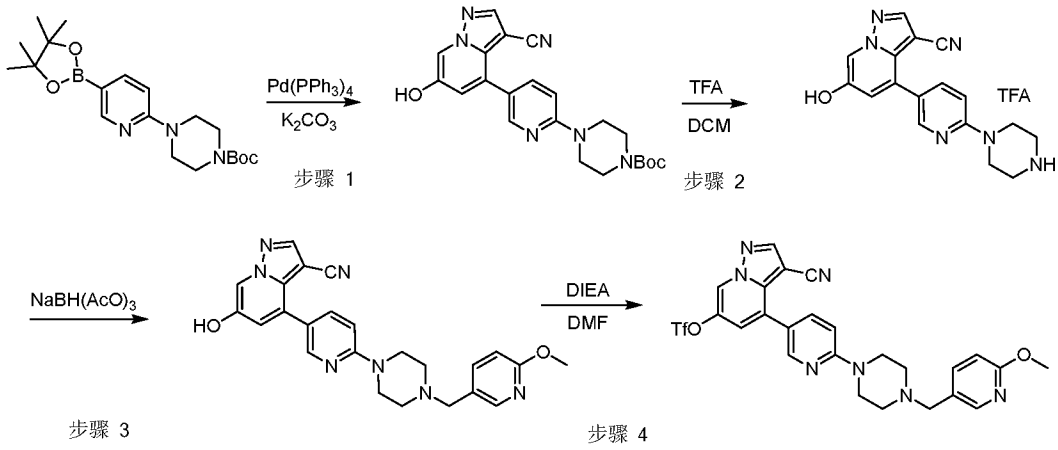
步骤 1：6-羟基-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 5 步骤 5 的方法用对甲砜基苯甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2：3-氰基-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 5 步骤 6 的方法用 6-羟基-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 7：3-氰基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



步骤 1：4-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

按照中间体 5 步骤 3 的方法用 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(6-(6-(叔丁氧基羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)硼酸，制得标题化合物。

步骤 2：6-羟基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐

按照中间体 5 步骤 4 的方法用 4-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替 3-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯，制得标题化合物。

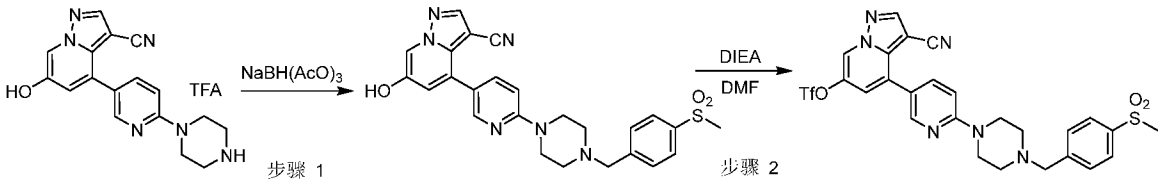
步骤 3：6-羟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 5 步骤 5 的方法用 6-羟基-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐代替 4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐，制得标题化合物。

步骤 4：3-氰基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 5 步骤 6 的方法用 6-羟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 8：3-氰基-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



步骤 1：6-羟基-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

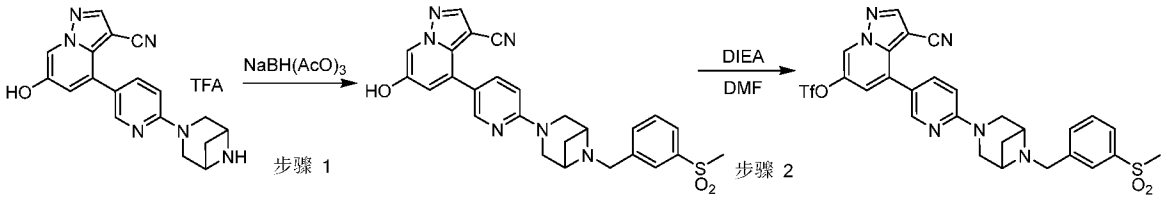
按照中间体 7 步骤 3 的方法用对甲砜基苯甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2：3-氰基-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 7 步骤 4 的方法用 6-羟基-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶

-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-羟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 9: 3-氰基-4-(6-(6-(3-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



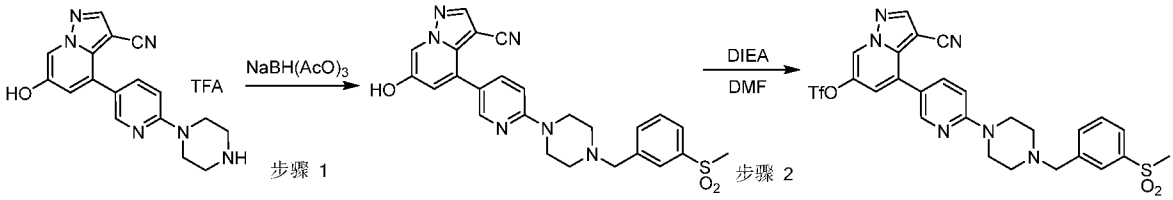
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(6-(3-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 5 步骤 5 的方法用 3-甲砜基苯甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(6-(3-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 5 步骤 6 的方法用 6-羟基-4-(6-(6-(3-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 10: 3-氰基-4-(6-(4-(3-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



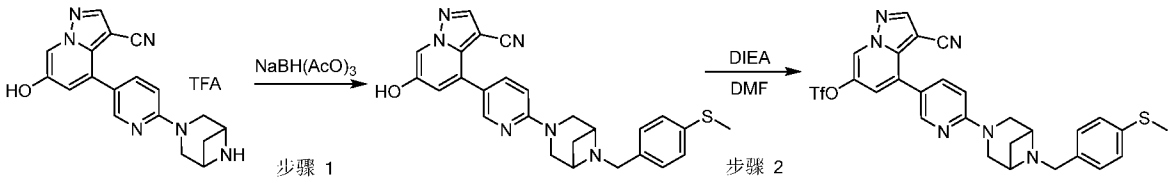
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(4-(3-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 7 步骤 3 的方法用 3-甲砜基苯甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(4-(3-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体7步骤4的方法用6-羟基-4-(6-(4-(3-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-羟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈制得标题化合物。

中间体 11: 3-氰基-4-(6-(6-(4-(甲硫基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



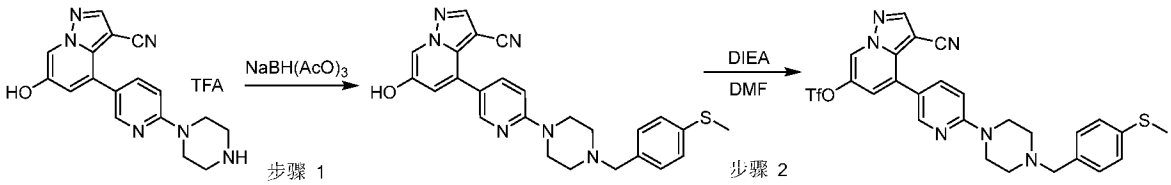
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(6-(4-(甲硫基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 5 步骤 5 的方法用对甲硫基苯甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(6-(4-(甲硫基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 5 步骤 6 的方法用 6-羟基-4-(6-(6-(4-(甲硫基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 12: 3-氰基-4-(6-(4-(4-(甲硫基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



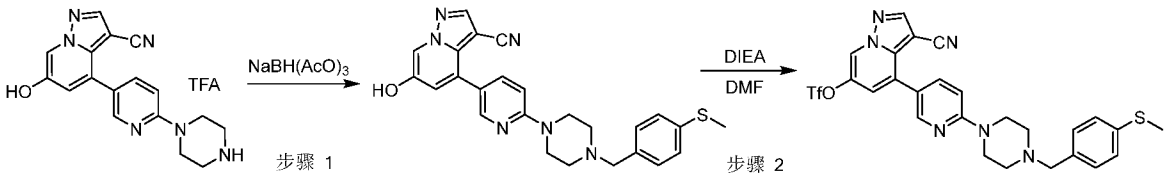
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(4-(4-(甲硫基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 7 步骤 3 的方法用 4-甲硫基苯甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(4-(4-(甲硫基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 7 步骤 4 的方法用 6-羟基-4-(6-(4-(4-(甲硫基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-羟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 13: 3-氰基-4-(6-(6-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



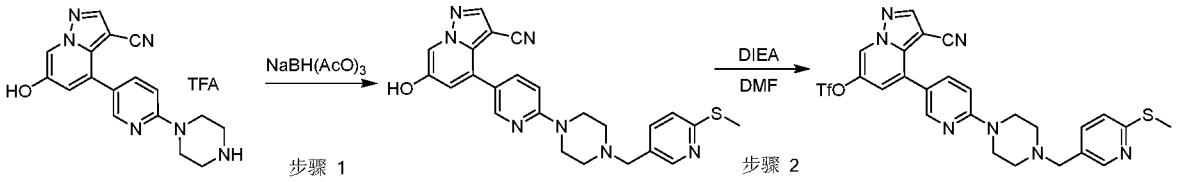
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(6-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 5 步骤 5 的方法用 6-(甲硫基)烟碱醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(6-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 5 步骤 6 的方法用 6-羟基-4-(6-(6-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 14: 3-氰基-4-(6-(4-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基-三氟甲磺酸酯



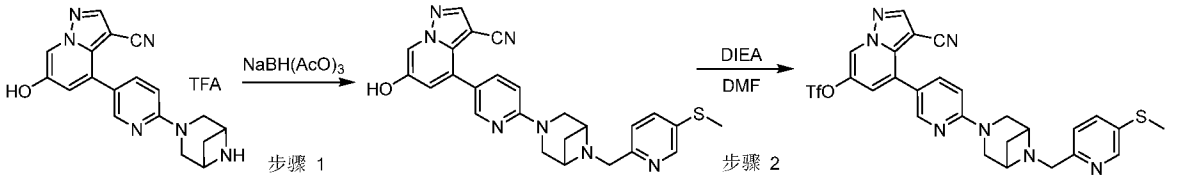
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(4-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈

按照中间体 7 步骤 3 的方法用 6-(甲硫基)烟碱醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(4-(4-(甲硫基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 7 步骤 4 的方法用 6-羟基-4-(6-(4-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈代替 6-羟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 15: 3-氰基-4-(6-(6-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



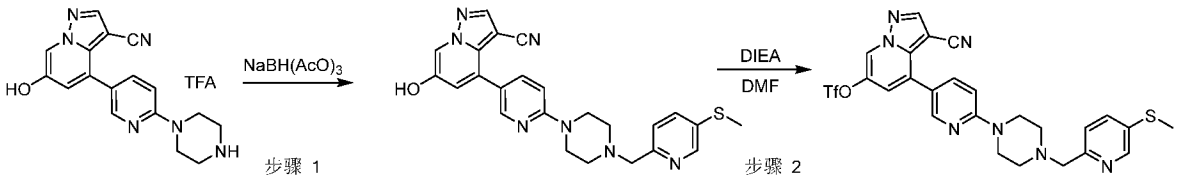
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(6-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 5 步骤 5 的方法用 5-(甲硫基)吡啶-2-甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(6-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基-三氟甲磺酸酯

按照中间体 5 步骤 6 的方法用 6-羟基-4-(6-(6-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 16: 3-氰基-4-(6-(4-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基-三氟甲磺酸酯



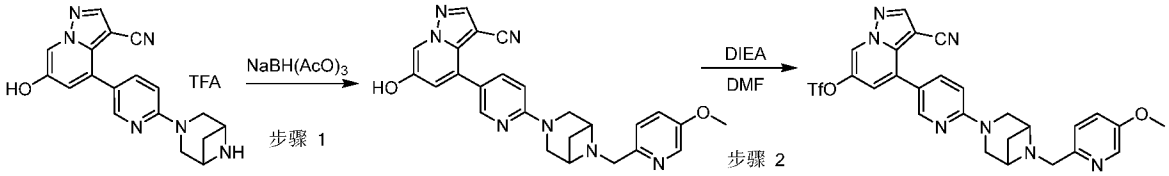
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(4-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈

按照中间体 7 步骤 3 的方法用 5-(甲硫基)吡啶-2-甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(4-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 7 步骤 4 的方法用 6-羟基-4-(6-(4-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈代替 6-羟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 17: 3-氰基-4-(6-(6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯的合成



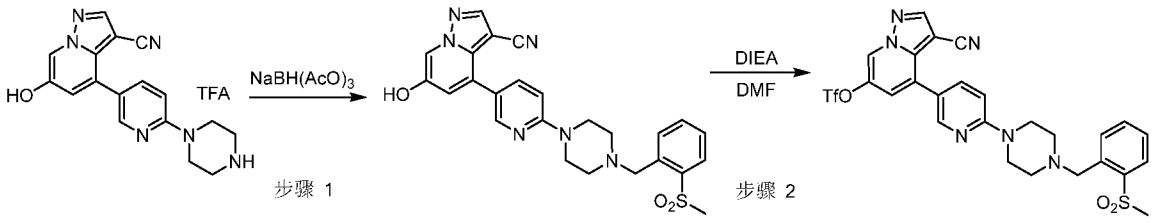
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

室温下，将 4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐（250 mg）溶于四氢呋喃（50 mL）中，加入 5-甲氧基-2-吡啶甲醛（274 mg），搅拌 5 分钟，随后加入三乙酰氧基硼氢化钠（500 mg）.搅拌直至反应完全，反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取 2 次，有机相用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸干溶剂并柱层析纯化（洗脱液: 二氯甲烷:甲醇=30:1（V:V）），得到 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。（210 mg）

步骤 6: 3-氰基-4-(6-(6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

室温下，将 6-羟基-4-(6-(6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（210 mg）溶于 DMF（30 mL）中，向其加入 DIEA（300 mg），随后加入 N-苯基双（三氟甲烷磺酰）亚胺（200 mg）.室温搅拌过夜后反应完全，倒入水（50 mL）中，用乙酸乙酯萃取 2 次。有机相用饱和氯化钠洗涤两次，无水硫酸钠干燥，减压蒸干，柱层析纯化（洗脱液: 石油醚:乙酸乙酯=2:1（V:V）），得 1,3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯。（270 mg）。

中间体 18: 3-氰基-4-(6-(4-(2-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



步骤 1: 6-羟基-4-(6-(4-(2-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

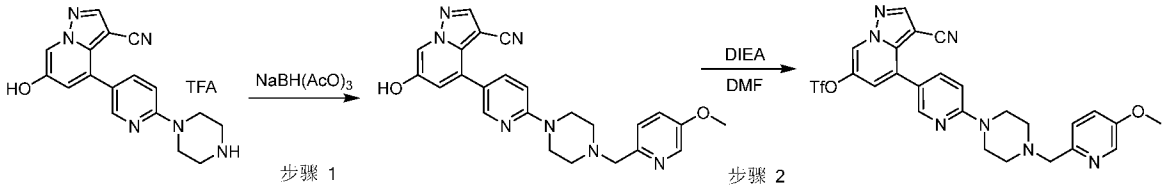
按照中间体 7 步骤 3 的方法用 2-甲砜基苯甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(4-(2-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 7 步骤 4 的方法用 6-羟基-4-(6-(4-(2-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-羟基-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-

基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 19: 3-氰基-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



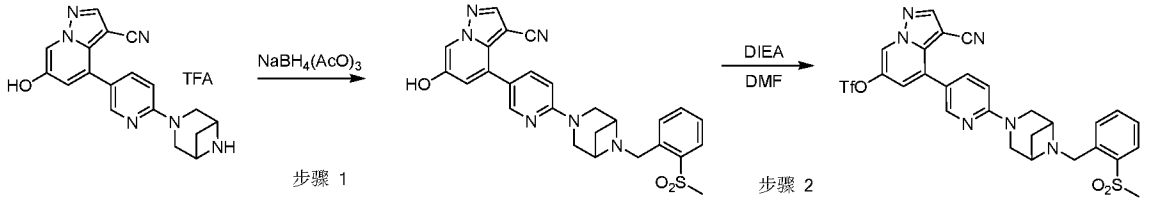
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 7 步骤 3 的方法用 5-甲氧基吡啶-2-甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 7 步骤 4 的方法用 6-羟基-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 20: 3-氰基-4-(6-(6-(2-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯



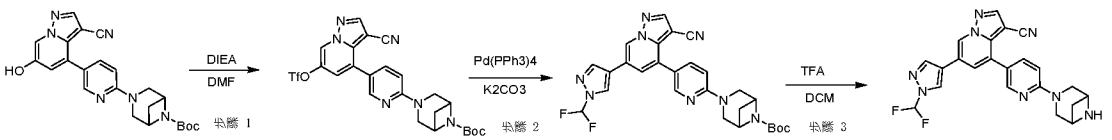
步骤 1: 6-羟基-4-(6-(6-(2-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

按照中间体 5 步骤 5 的方法用 2-甲砜基苯甲醛代替 6-甲氧基-3-吡啶甲醛，制得标题化合物。

步骤 2: 3-氰基-4-(6-(6-(2-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

按照中间体 5 步骤 6 的方法用 6-羟基-4-(6-(6-(2-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈代替 6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈，制得标题化合物。

中间体 21: 4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成



步骤 1: 3-(5-(3-氰基-6-(三氟甲磺酸酯）吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

将3-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚

烷-6-甲酸叔丁酯（432 mg）溶于DMF（20 mL）中，向其加入DIEA（260 mg），随后加入N-苯基双（三氟甲烷磺酰）亚胺（400 mg）。室温搅拌2小时，倒入水（100 mL）中，混合液用乙酸乙酯萃取。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，残留物经柱层析纯化（洗脱液：石油醚:乙酸乙酯=2:1（V:V））得到目标化合物。（450 mg）

步骤 2：3-(5-(3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

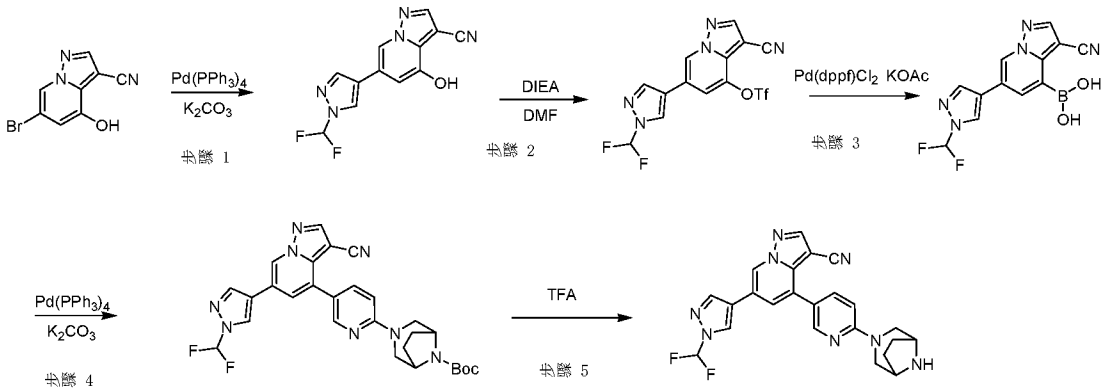
将 3-(5-(3-氰基-6-(三氟甲磺酸酯）吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯（282 mg）,1-二氟甲基吡唑-4-硼酸（100 mg）、四三苯基膦钯（55mg）和碳酸钾（139mg）依次加入到装有二氧六环和水（50 mL，体积比5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（150 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用柱色谱法（洗脱剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（200 mg）。

步骤 3: 4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

室温下，将上述 3-(5-(3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯（200 mg）。

溶于二氯甲烷（20 mL），加入三氟乙酸（4 mL），搅拌2小时，真空减压蒸除溶剂。向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液直至体系呈弱碱性，过滤并干燥所得固体的目标化合物（130 mg）。

中间体 22：4-(6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成



步骤 1：6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

将 6-溴-4-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（238 mg）、1-二氟甲基吡唑-4-硼酸（200 mg）、四三苯基膦钯（110mg）和碳酸钾（278mg）依次加入到装有二氧六环和水（50 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（150 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用柱色谱法（洗脱剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（250 mg）。

步骤 2：3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基三氟甲磺酸酯

将 6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（250 mg）溶于DMF（20 mL）中，向其加入DIEA（300 mg），随后加入N-苯基双（三氟甲烷磺

酰）亚胺（400 mg）。室温搅拌 2 小时，倒入水（50 mL）中，混合液用乙酸乙酯萃取。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，残留物经柱层析纯化（洗脱液：石油醚:乙酸乙酯=1:1（V:V））得到目标化合物。（300 mg）

步骤 3：3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基硼酸

将 3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基三氟甲磺酸酯（300 mg）、联硼酸频那醇酯（254 mg）、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（73 mg）和醋酸钾（196 mg）在氮气保护下加入到干燥的二氧六环（30 mL）中，加热至 90℃搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，将滤液减压蒸干，得到粗品目标化合物，其直接用于下一步反应。

步骤 4：3-(5-(3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸叔丁酯

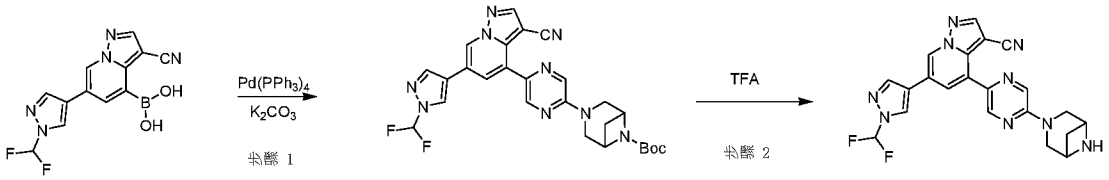
将上述所得硼酸（150 mg）、3-(5-溴吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯（183 mg）、四三苯基膦钯（50mg）和碳酸钾（139mg）依次加入到装有二氧六环和水（50 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（150 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（250 mg）。

步骤 5: 4-(6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

室温下，将上述 3-(5-(3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸叔丁酯（250 mg）

溶于二氯甲烷（20 mL），加入三氟乙酸（5 mL），搅拌 1 小时，真空减压蒸除溶剂。向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液直至体系呈弱碱性，过滤并干燥所得固体的目标化合物（180 mg）。

中间体 23：4-(5-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成·



步骤 1: 3-(5-(3-氰基-6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

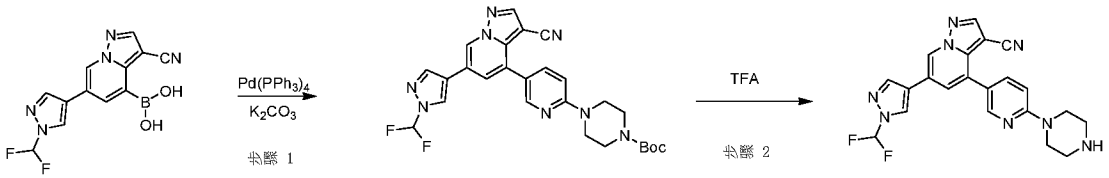
将 3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基硼酸（303 mg）与中间体 4 步骤 2 中的 3-(5-氯吡嗪-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯（250 mg）溶于二氧六环与水（5:1）的混合溶液中（50 mL）中，氮气保护下依次加入四三苯基膦钯（110 mg）和无水碳酸钾粉末（278 mg）。然后升至 85℃搅拌 2 小时，冷却至室温后将反应液倒入水（150 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用硅胶柱色谱法（洗脱液：石油醚:乙酸乙酯=2:1（V:V））纯化得标题化合物（400 mg）。

步骤 2：4-(5-(3,6-二氮杂 -双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

在 0℃下，向步骤 1 中得到的 3-(5-(3-氰基-6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并

[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯（400 mg）的二氯甲烷（20 mL）溶液中缓慢滴加三氟乙酸（5 mL），滴加完毕后升至室温并继续搅拌 1H。将反应液浓缩后，加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至弱碱性，过滤所得固体并干燥得标题化合物（240 mg）。

中间体 24：6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈的合成



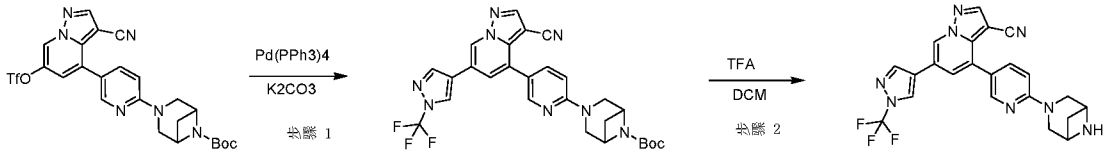
步骤 1：4-(5-(3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

将 3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基硼酸（303 mg）与 4-(5-溴吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（342 mg）溶于二氧六环与水（5:1）的混合溶液中（50 mL）中，氮气保护下依次加入四三苯基膦钯（110 mg）和无水碳酸钾粉末（278 mg）。然后升至 85℃搅拌 2 小时，冷却至室温后将反应液倒入水（150 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用硅胶柱色谱法（洗脱液：石油醚:乙酸乙酯=2:1（V:V））纯化得标题化合物（410 mg）。

步骤 2：6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-腈

在 0℃下，向步骤 1 中得到的 4-(5-(3-氰基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（410 mg）的二氯甲烷（20 mL）溶液中缓慢滴加三氟乙酸（5 mL），滴加完毕后升至室温并继续搅拌 1H。将反应液浓缩后，加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至弱碱性，过滤所得固体并干燥得标题化合物（220 mg）。

中间体 25：4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成



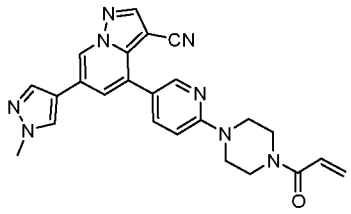
步骤 1：3-(5-(3-氰基-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

将 3-(5-(3-氰基-6-(三氟甲磺酸酯）吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯（282 mg）、1-三氟甲基吡唑-4-硼酸（110 mg）、四三苯基膦钯（50mg）和碳酸钾（139mg）依次加入到装有二氧六环和水（40 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（150 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（170 mg）。

步骤 2：4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成

室温下，将上述 3-(5-(3-氰基-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯（170 mg）溶于二氯甲烷（20 mL），加入三氟乙酸（4 mL），搅拌 2 小时，真空减压蒸除溶剂。向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液直至体系呈弱碱性，过滤并干燥所得固体的目标化合物（120 mg）。

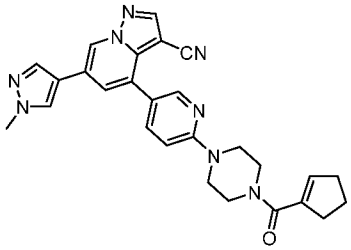
实施例 1：4-(6-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将中间体 **1**（39 mg）溶于 THF（10 mL）中，加入丙烯酰氯（15 mg）和三乙胺（30 mg），然后升至室温搅拌 1 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（30 mg）。

^{1}H NMR （400 MHz, $CDCl_3$） δ 8.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.76-7.78 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 10.4 Hz), 6.35 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 2.0 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 2.0 Hz), 3.99 (3H, s), 3.66-3.88 (8H, m)。

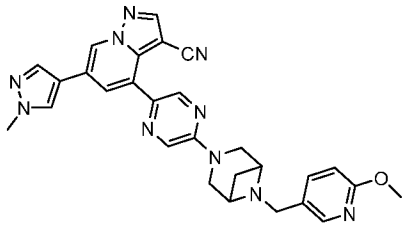
实施例 2：4-(6-(4-(环戊-1-烯-1-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将中间体 **1**（39 mg）溶于 THF（10 mL）中，加入环戊-1-烯-1-甲酰氯（20 mg） 和三乙胺（30 mg），然后升至室温搅拌 1 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（40 mg）。

^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$） δ 8.63 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, s), 7.75-7.78 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.39 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.92-5.95 (1H, m), 3.99 (3H, s), 3.66-3.82 (8H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.48-2.52 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m)。

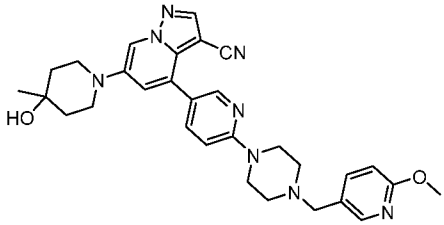
实施例 3：4-(5-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**4**（40 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入6-甲氧基烟碱醛（27 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（75 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（35 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.66-7.72 (3H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.00 (3H, s), 3.77-3.87 (7H, m), 3.58-3.76 (4H, m), 2.69-2.86 (1H, m), 1.66-1.73 (1H, m)。

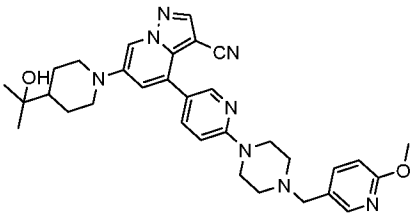
实施例 4：6-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体7（57 mg）、4-甲基-4-羟基哌啶（23 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（65 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（25 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.72-6.75 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.60-3.66 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.27-3.33 (2H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 2.52-2.58 (4H, m), 1.71-1.86 (4H, m), 1.33 (3H, s), 1.15 (1H, s)。

实施例 5：6-(4-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-1-基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

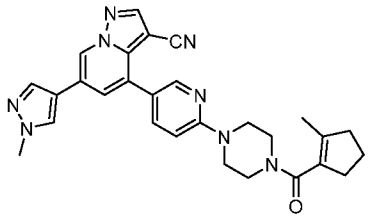


将中间体7（57 mg）、2-(哌啶-4-基)丙-2-醇（29 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（65 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开

剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（22 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.75 (1H, s), 6.73 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.60-3.70 (6H, m), 3.49 (2H, s), 2.65-2.72 (2H, m), 2.52-2.58 (4H, m), 1.92 (2H, d, J = 12.0 Hz), 1.41-1.62 (3H, m), 1.23 (6H, s)。

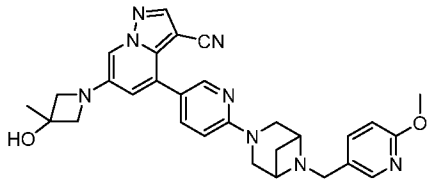
实施例 6：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-甲基环戊-1-烯-1-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，加入2-甲基环戊-1-烯-1-甲酰氯（23 mg） 和三乙胺（30 mg），然后升至室温搅拌1小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（36 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, s), 7.75-7.78 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.39 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.99 (3H, s), 3.78-3.85 (2H, m), 3.64-3.70 (4H, m) 3.53-3.61 (2H, m), 2.59-2.65 (2H, m), 2.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 1.74 (3H, s)。

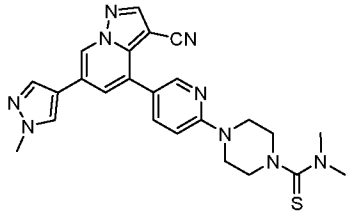
实施例 7：6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体5（59 mg）、3-甲基-3-吖啶醇盐酸盐（27 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（15 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.90-3.93 (5H, m), 3.76-3.87 (6H, m), 3.56-3.64 (4H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 1.67 (3H, s), 1.62-1.66 (1H, m)。

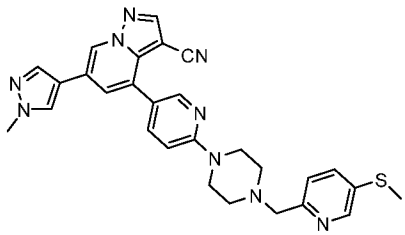
实施例 8：4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基哌嗪-1-硫代甲酰胺



在0℃下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，加入二甲氨基硫代甲酰氯（20 mg）和三乙胺（50 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=15:1（V:V））纯化得标题化合物（27 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 7.68 (1H, s), 7.40 (1H. d. J = 1.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.74-3.77 (4H, m), 3.63-3.66 (4H, m), 3.20 (6H, s)。

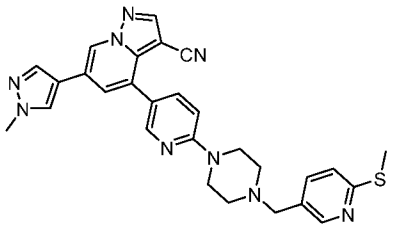
实施例 9：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入5-(甲硫基)吡啶-2甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（31 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.43 (2H, d, J = 13.6 Hz), 3.99 (3H, s), 3.98 (2H, s), 3.69 (2H, t, J = 12.8 Hz), 3.40 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.66 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.59 (3H, s)。

实施例 10：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

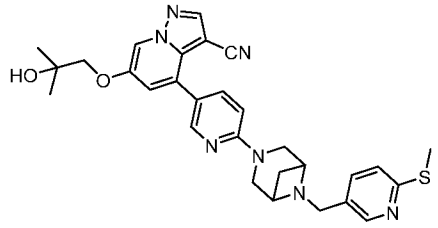


在0℃下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入6-(甲硫基)烟碱醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，

无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（21 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.67 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.77 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.99 (3H, s), 3.63-3.68 (4H, m), 3.51 (2H, s), 2.54-2.60 (7H, m)。

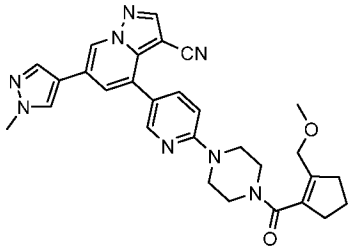
实施例 11: 6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将 6-羟基-4-(6-(6-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（50 mg）溶于二氧六环（10 mL）中，依次加入 2,2-二甲基环氧乙烷（1 ml）和碳酸钾（50 mg），在封管中加热至 60℃搅拌 12 小时。冷却后将反应液倒入水中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（15 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39-8.42 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.87 (2H s), 3.72-3.85 (4H, m), 3.52-3.64 (4H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.05 (1H, s), 1.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 1.39 (6H, s)。

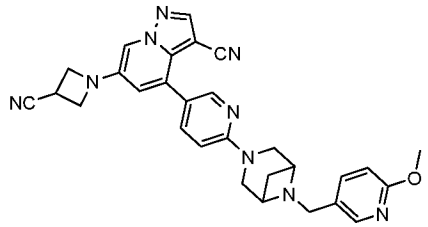
实施例 12: 4-(6-(4-(2-(甲氧基甲基)环戊-1-烯-1-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将中间体 **1**（39 mg）溶于 THF（10 mL）中，加入 2-(甲氧基甲基)环戊-1-烯-1-甲酰氯（20 mg） 和三乙胺（30 mg），然后升至室温搅拌 1 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（30 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, s), 7.76-7.79 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.99 (3H, s), 3.98 (2H, s), 3.78-3.84 (2H, m), 3.63-3.71 (4H, m), 3.53-3.59 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.51 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.95-2.03 (2H, m)。

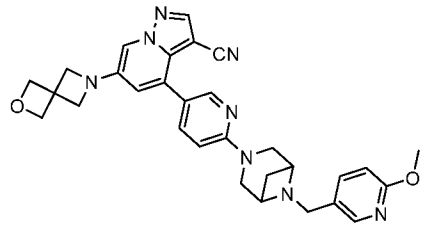
实施例 13: 6-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 **5**（59 mg）、3-氰基氮杂环丁烷盐酸盐（24 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（15 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.78 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57-7.71 (1H, m), 6.67-6.73 (3H, m), 4.27 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.16 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.92 (3H, s), 3.49-3.90 (9H, m), 2.58-2.82 (1H, m), 1.62-1.71 (1H, m)。

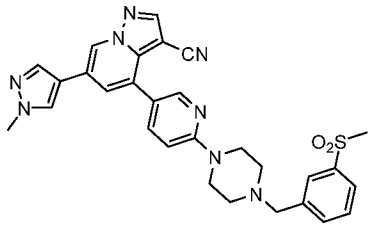
实施例 14: 4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 **5**（59 mg）、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷（20 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（65 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=15:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（25 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.61-7.74 (2H, m), 6.67-6.74 (3H, m), 4.87 (4H, s), 4.09 (4H, s), 3.92 (3H, s), 3.77-3.90 (4H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 2.67-2.83 (1H, m), 1.65-1.70 (1H, m)。

实施例 15: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(3-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

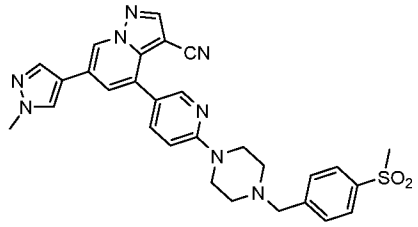


在 0℃下，将中间体 **1**（39 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 3-甲砜基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:

甲醇=15:1（V:V））纯化得标题化合物（31 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.99 (3H, s), 3.65-3.69 (6H, m), 3.08 (3H, s), 2.58-2.60 (4H, m)。

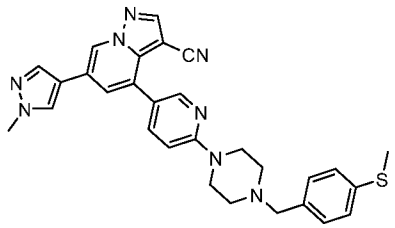
实施例 16: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0°C下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入4-甲砜基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=15:1（V:V））纯化得标题化合物（29 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (1H, d, J = 1.6 Hz),8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.99 (3H, s), 3.63-3.71 (6H, m), 3.08 (3H, s), 2.56-2.62 (4H, m)。

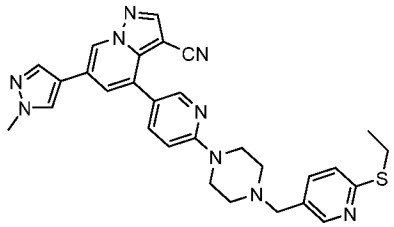
实施例 17: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(4-(甲硫基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0°C下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入4-甲硫基苯甲醛（30 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（23 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.98 (3H, s), 3.63-3.71 (4H, m), 3.54 (2H, s), 2.54-2.62 (4H, m), 2.49 (3H, s)。

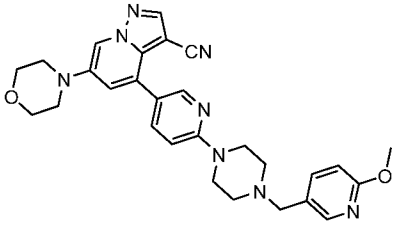
实施例 18: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-((6-(乙硫基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入6-(乙硫基)烟碱醛（34 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（26 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.50-7.56 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.98 (3H, s), 3.61-3.71 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.17 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.52-2.60 (4H, m), 1.38 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

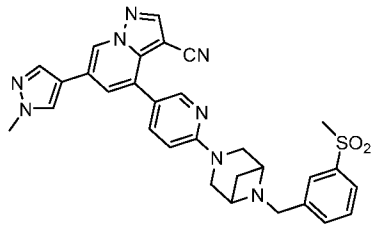
实施例 19：6-(吗啉-1-基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体7（57 mg）、吗啉（17 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（65 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（15 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.17 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.57-7.69 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.88-3.90 (4H, m), 3.59-3.72 (4H, m), 3.42-3.58 (2H, m), 3.13-3.16 (4H, m), 2.49-2.65 (4H, m)。

实施例 20：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(3-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

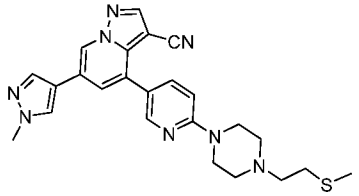


在0℃下，将中间体**2**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入3-甲砜基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（75 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无

水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（31 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.79-7.84 (3H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.99 (3H, s), 3.81-3.91 (4H, m), 3.77 (2H, s), 3.62-3.70 (2H, m), 3.07 (3H, s), 2.77-2.84 (1H, m), 1.71 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

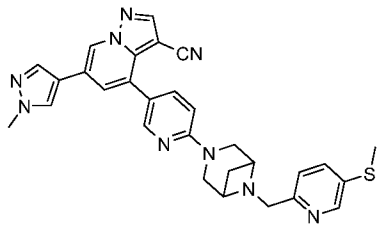
实施例 21：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(甲硫基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0°C下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入3-甲硫基丙醛（21 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（33 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 8.63 (1H,d,J = 1.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.26 (1H,s), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.67 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.99 (3H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 2.56-2.74 (8H, m), 2.16 (3H, s)。

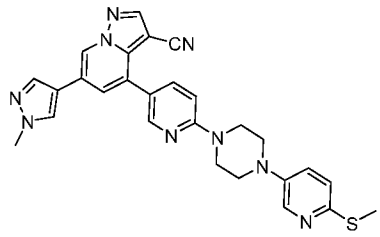
实施例 22: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0°C下，将中间体**2**（40 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入5-甲硫基吡啶-2-甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（75 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（33 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.98-4.01 (5H, m), 3.88-3.92 (4H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 2.57 (3H, s), 1.86 (1H, d, J = 6.0 Hz)。

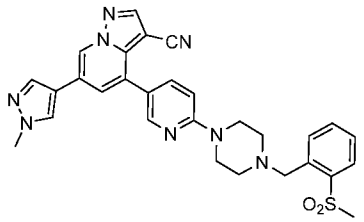
实施例 23：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入6-(甲硫基)烟碱醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（27 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.27 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.99 (3H, s), 3.82-3.85 (4H, m), 3.27-3.30 (4H, m), 2.56 (3H, s)。

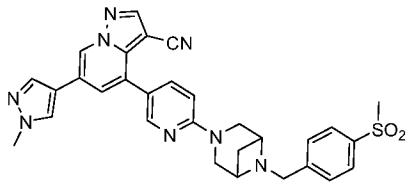
实施例 24: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**1**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入2-甲砜基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（34 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.60 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.02 (2H, s), 3.99 (3H, s), 3.58-3.65 (4H, m), 3.46 (3H, s), 2.64-2.72 (4H, m)。

实施例 25: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

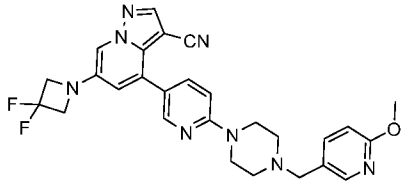


在0℃下，将中间体**2**（39 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入4-甲砜基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（75 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:

甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（30 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.28 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.59-7.65 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.55-3.95 (8H, m), 3.05 (3H, s), 2.66-2.86 (1H, m), 1.66-1.74 (1H, m)。

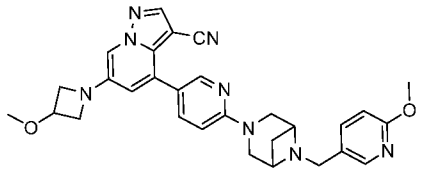
实施例 26: 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 7（57 mg）、3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐（26 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（14 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.17 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz), 7.59-7.65 (1H, m), 6.70-6.76 (3H, m), 4.30 (4H, t, J = 11.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.60-3.71 (4H, m), 3.50 (2H, s), 2.50-2.62 (4H, m)。

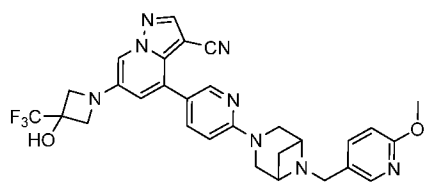
实施例 27: 6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 5（59 mg）、3-甲氧基氮杂环丁烷（18 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（65 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（10 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (1H, s), 8.11-8.15 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.66-7.75 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.37-4.43 (1H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.62-4.05 (13H, m), 3.36 (3H, s), 2.53-2.66 (1H, m), 1.76-1.84 (1H, m)。

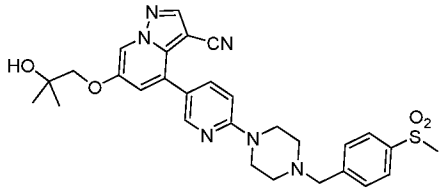
实施例 28: 6-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 5（59 mg）、3-三氟甲基-3-吖啶醇盐酸盐（35 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（17 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.65-7.79 (3H, m), 6.67-6.74 (3H, m), 4.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.97 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.78-3.94 (7H, m), 3.54-3.72 (4H, m), 2.66-2.86 (1H, m), 1.65-1.72 (1H, m)。

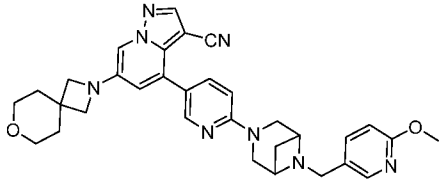
实施例 29: 6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-腈



在 0℃下，将 6-羟基-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（49 mg）溶于二氧六环（10 mL）中，依次加入 2,2-二甲基环氧乙烷（1 ml）和碳酸钾（50 mg），在封管中加热至 60℃搅拌 12 小时。冷却后将反应液倒入水中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（13 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.19 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.85 (2H, s), 3.64-3.68 (6H, m), 3.07 (3H, s), 2.56-2.59 (4H, m), 2.05 (1H, s), 1.38 (6H, s)。

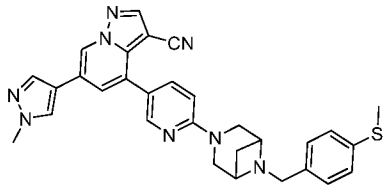
实施例 30: 4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(7-氧杂-2-氮杂- 螺[3.5]壬-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 **5**（59 mg）、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷盐酸盐（33 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（19 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.14 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.73-7.94 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.42-4.15 (19H, m), 2.70-3.10 (1H, m), 1.86-1.89 (4H, m), 1.70-1.78 (1H, m)。

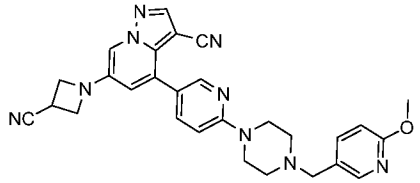
实施例 31: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(4-(甲硫基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**2**（39 mg）溶于THF（10 mL)中，依次加入4-甲硫基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（75 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（32 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.80 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.56-7.64 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.25-7.27 (2H, m), 6.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.37-4.55 (2H, m), 3.86-4.11 (9H, m), 3.35-3.61 (1H, m), 2.48 (3H, s), 1.64-1.68 (1H, m)。

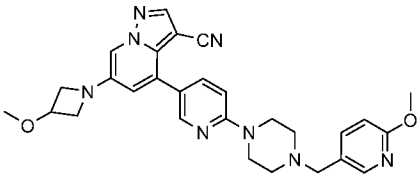
实施例 32：6-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体7（57 mg）、3-氰基氮杂环丁烷盐酸盐（24 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩残留物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（12 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.70 (1H, s), 7.26 (1H, s), 6.74-6.81 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.51-4.09 (14H, m), 1.78-1.90 (4H, m)。

实施例 33：6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

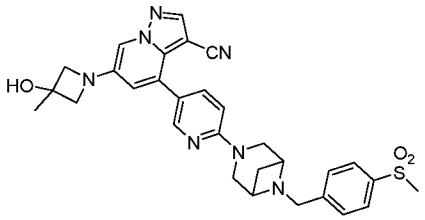


将中间体7（57 mg）、3-甲氧基氮杂环丁烷（18 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（65 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，将残留物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（12 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.12 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.68-7.72 (2H, m), 7.58-7.67 (1H, m), 6.73-6.77 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.35-4.41 (1H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.94 (3H, s), 3.75 (2H, dd, J = 8.0 Hz, 4.8 Hz),

3.58-3.70 (4H, m), 3.44-3.57 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.48-2.66 (4H, m)。

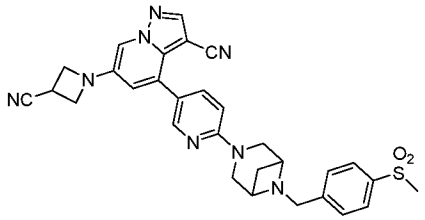
实施例 34: 6-(3-羟基 3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 6（64 mg）、3-甲基-3-吖啶醇盐酸盐（27 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，残留物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（19 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58-7.64 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.91 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.70-3.88 (8H, m), 3.56-3.68 (2H, m), 3.04 (3H, s), 2.68-2.84 (1H, m), 2.08 (1H, s), 1.64-1.72 (4H, m)。

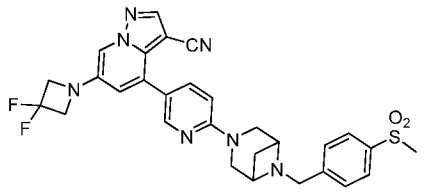
实施例 35: 6-(3- 氰基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 6（64 mg）、3-氰基氮杂环丁烷盐酸盐（24 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，残留物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（22 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.55-7.66 (2H, m), 6.68-6.70 (2H, m), 4.26 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.49-3.92 (9H, m), 3.05 (3H, s), 2.68-2.84 (1H, m), 1.66-1.72 (1H, m)。

实施例 36: 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

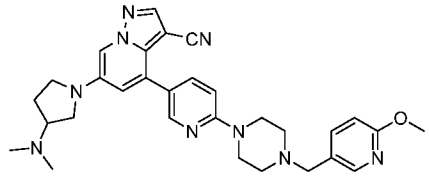


将中间体 6（64 mg）、3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐（26 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次

加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，将残余物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（24 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.31 (4H, t, J = 11.6 Hz), 3.70-3.88 (6H, m), 3.56-3.67 (2H, m), 3.04 (3H, s), 2.68-2.82 (1H, m), 1.68 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

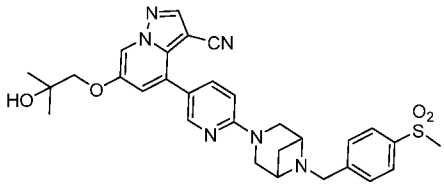
实施例 37：6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 7（57 mg）、*N,N*-二甲基吡咯烷-3-胺（23 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（65 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，残留物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（12 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.71-7.74 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 6.88 (1H, s), 6.72-6.76 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.61-3.66 (4H, m), 3.41-3.51 (4H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 3.20 (1H, t, J = 8.0 Hz), 2.87-2.96 (1H, m), 2.52-2.58 (4H, m), 2.32 (6H, s), 2.21-2.30 (1H, m), 1.96-2.04 (1H, m)。

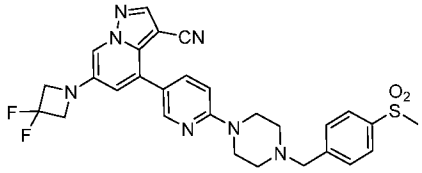
实施例 38：6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将 6-羟基-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（50 mg）溶于二氧六环（10 mL）中，依次加入 2,2-二甲基环氧乙烷（1 ml）和碳酸钾（50 mg），在封管中加热至 60℃搅拌 12 小时。冷却后将反应液倒入水中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=15:1（V:V））纯化得标题化合物（14 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.72-3.87 (8H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.69-2.84 (1H, m), 1.99-2.09 (1H, brs), 1.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 1.40 (6H, s)。

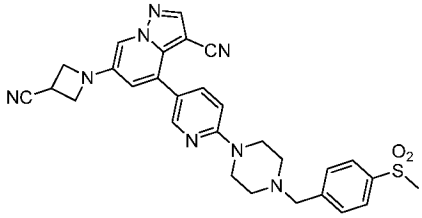
实施例 39：6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-腈



将中间体 **8**（62 mg）、3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐（26 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，将残余物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（16 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.29 (4H, t, J = 11.6 Hz), 3.62-3.70 (6H, m), 3.07 (3H, s), 2.56-2.61 (4H, m)。

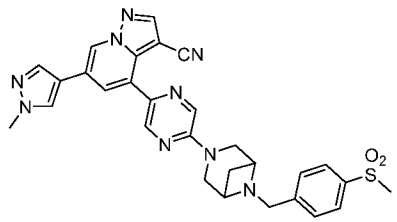
实施例 40：6-(3- 氰基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-腈



将中间体 8（62 mg）、3-氰基氮杂环丁烷盐酸盐（24 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，将残余物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））5 纯化得到目标化合物（18 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.25 (2H, dd, J = 8.0 Hz, 6.8 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.62-3.72 (7H, m), 3.07 (3H, s), 2.54-2.63 (4H, m)。

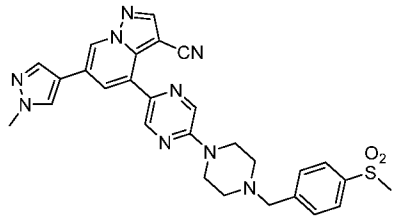
实施例 41：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(5-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将中间体 **4**（40 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 4-甲砜基苯甲醛（27 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（75 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（30 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.31 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.84-3.87 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.67 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.05 (3H, s), 2.76-2.83 (1H, m), 1.70 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

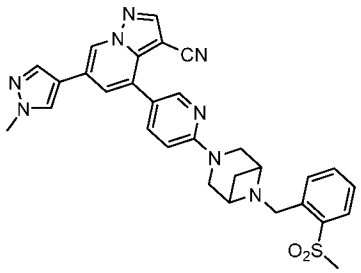
实施例 42: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(5-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0°C下，将中间体 **3**（39 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 4-甲砜基苯甲醛（27 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（33 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.30 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.73-3.76 (4H, m), 3.66 (2H, s), 3.07 (3H, s), 2.59-2.61 (4H, m)。

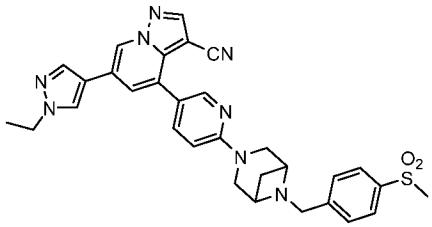
实施例 43: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(2-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0°C下，将中间体 **2**（39 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 2-甲砜基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（75 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（20 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.28 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80-7.84 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.57 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.43 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.11 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.95 (2H, d, J = 12.4 Hz), 3.79-3.84 (2H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.57-2.64 (1H, m), 1.69 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

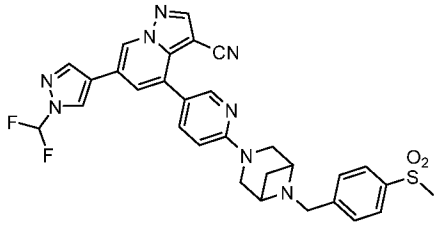
实施例 44: 6-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 **6**（64 mg）、1-乙基吡唑-4-硼酸（21 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（34 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81-7.84 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.82-3.86 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.62-3.69 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.78-2.86 (1H, m), 1.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 1.57 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

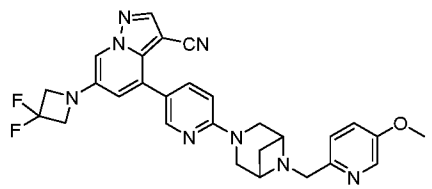
实施例 45：6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 **6**（64 mg）、1-二氟甲基吡唑-4-硼酸（23 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（27 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, s), 7.26 (1H, t, J = 60.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.81-3.88 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.59-3.68 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.74-2.80 (1H, m), 1.70 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

实施例 46：6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

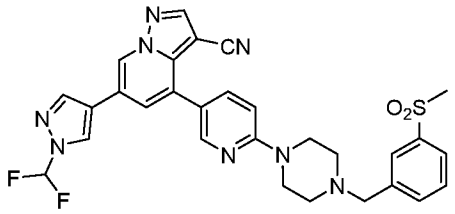


将中间体 **17**（59 mg）、3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐（26 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次

加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，将残余物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=15:1（V:V））纯化得到目标化合物（24 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.18 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.38 (4H, t, J = 8.0 Hz), 3.74-3.83 (7H, m), 3.50-3.68 (4H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 1.59-1.64 (1H, m)。

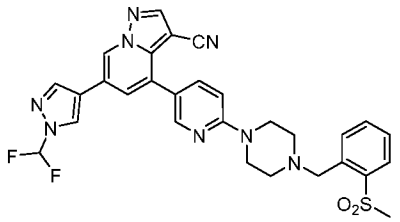
实施例 47: 6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(3-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 **10**（62 mg）、1-二氟甲基吡唑-4-硼酸（23 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（31 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 1.13 (1H, s), 7.96-7.99 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69-7.76 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.25 (1H, t, J = 60.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.64-3.72 (6H, m), 3.09 (3H, s), 2.58-2.63 (4H, m)。

实施例 48: 6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

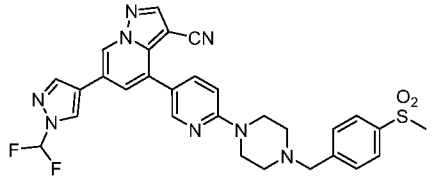


将中间体 **18**（62 mg）、1-二氟甲基吡唑-4-硼酸（23 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（32 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 8.13-8.16 (2H, m), 7.97 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.26 (1H, t, J = 60.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.03 (2H, s), 3.60-3.68 (4H, m), 3.47 (3H, s), .66-2.72 (4H, m)。

实施例 49: 6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)

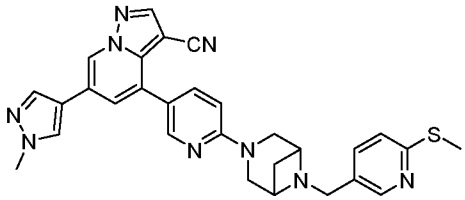
吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 **8**（62 mg）、1-二氟甲基吡唑-4-硼酸（23 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80°C并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（22 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.30 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.26 (1H, t, J = 60.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.68-3.72 (4H, m), 3.67 (2H, s), 3.08 (3H, s), 2.58-2.63 (4H, m)。

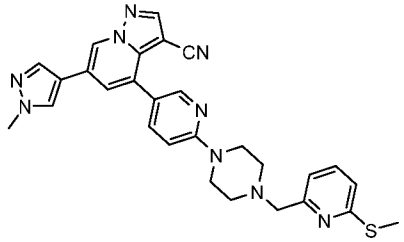
实施例 50: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0°C下，将中间体 **2**（40 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 6-(甲硫基)吡啶-3-甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（75 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（13 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.98-4.02 (5H, m), 3.85-3.96 (4H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 2.58 (3H, s), 1.87 (1H, d, J = 10.0 Hz)。

实施例 51: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(4-((6-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

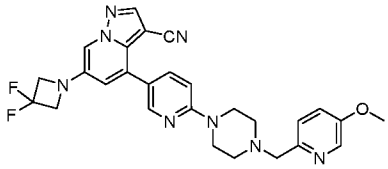


在 0°C下，将中间体 **1**（39 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 6-(甲硫基)吡啶-2-甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐

水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（33 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.68 (1H, s), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.99 (3H, s), 3.67-3.76 (6H, m), 2.65-2.73 (4H, m), 2.57 (3H, s)。

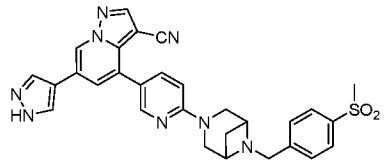
实施例 52: 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 19（57 mg）、3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐（26 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（10 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27-8.36 (2H, m), 8.16 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 6.71-6.76 (2H, m) 4.30 (4H, t, J = 11.2 Hz), 3.95 (3H, s), 3.87 (2H, s), 3.60-3.76 (4H, m), 2.56-2.70 (4H, m)。

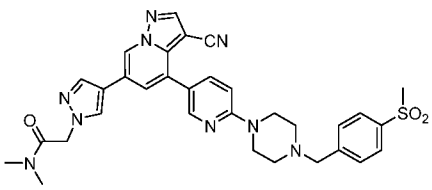
实施例 53: 6-(1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 **6**（64 mg）、1*H*-吡唑-4-硼酸（17 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=10:1（V:V））纯化得到目标化合物（17 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, s), 7.92 (2H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.45 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.79-3.87 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.60-3.68 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.72-2.80 (1H, m), 1.69 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

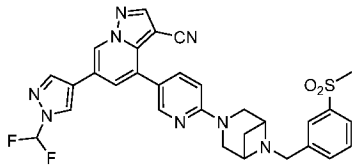
实施例 54: 2-(4-(3-氰基-4-(6-(4-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*,*N*-二甲基乙酰胺



将中间体 **8**（62 mg）、*N,N*-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙酰胺（42 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=10:1（V:V））纯化得到目标化合物（27 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.25 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.87 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.05 (2H, s)，3.65-3.75 (6H, m), 3.13 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.59-2.67 (4H, m)。

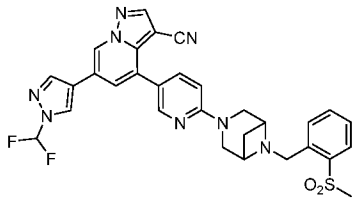
实施例 55：6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(3-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 **9**（64 mg）、1-二氟甲基吡唑-4-硼酸（23 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（25 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.81-7.84 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.81-3.92 (4H, m), 3.77 (2H, s), 3.62-3.70 (2H, m), 3.07 (3H, s), 2.76-2.86 (1H, m), 1.71 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

实施例 56：6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(2-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

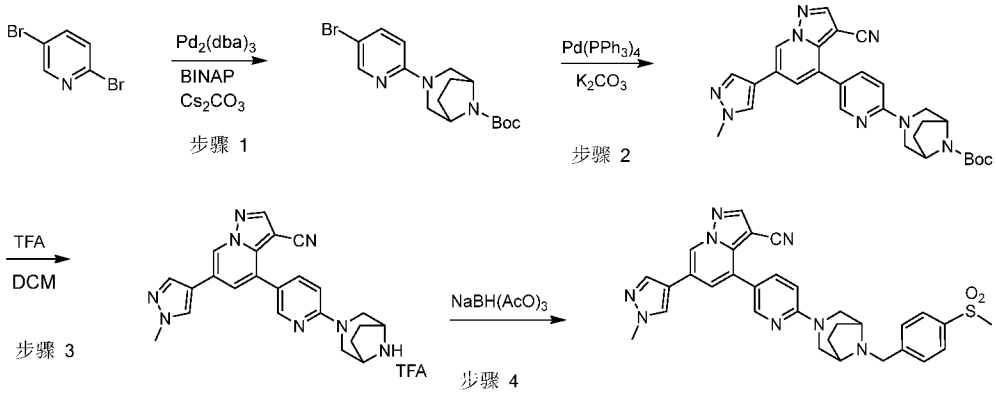


将中间体 **20**（64 mg）、1-二氟甲基吡唑-4-硼酸（23 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（35 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.45-7.58 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.8 Hz), 6.74 (1H, d, J =

8.8 Hz), 4.12 (2H, s), 3.95 (2H, d, *J* = 12.4 Hz), 3.83 (2H, s), 3.61-3.72 (2H, m), 3.36 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 1.69 (1H, d, *J* = 9.2 Hz)。

实施例 57: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(8-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



步骤 1: 3-(5-溴吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

将 2,5-二溴吡啶（4.74g）、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯（2.12g）、三(二亚苄基丙酮)二钯（0.92g）、(±) -2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（1.24g）和碳酸铯（6.52g）在氮气保护下加入到甲苯（200 mL）中，加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，柱层析纯化残余物（洗脱液：石油醚:乙酸乙酯=4:1（V:V)），得到 3-(5-溴吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯（2.4g）。

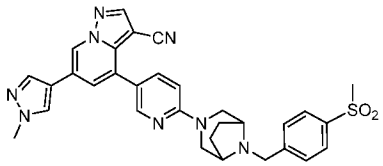
步骤 2: 3-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-叔丁酯-31,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

将 3-(5-溴吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯（37 mg）、(3-氰基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)硼酸（40 mg）、四三苯基膦钯（11 mg）和碳酸钾（28 mg）依次加入到装有二氧六环和水（20 mL，体积比 5:1）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 80℃并搅拌过夜。冷却至室温，反应液倒入水（50 mL）中，然后乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（33 mg）。

步骤 3: 4-(6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐

室温下，将步骤二所得产品溶于二氯甲烷（4 mL），加入三氟乙酸（1 mL），搅拌 2 小时，反应完全，真空减压蒸除溶剂。向残余物加入甲基叔丁基醚（5 mL），超声，有固体析出，过滤，滤饼用甲基叔丁基醚洗涤 2 次并真空干燥，得到目标产品。（20 mg）

步骤 4: 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(8-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

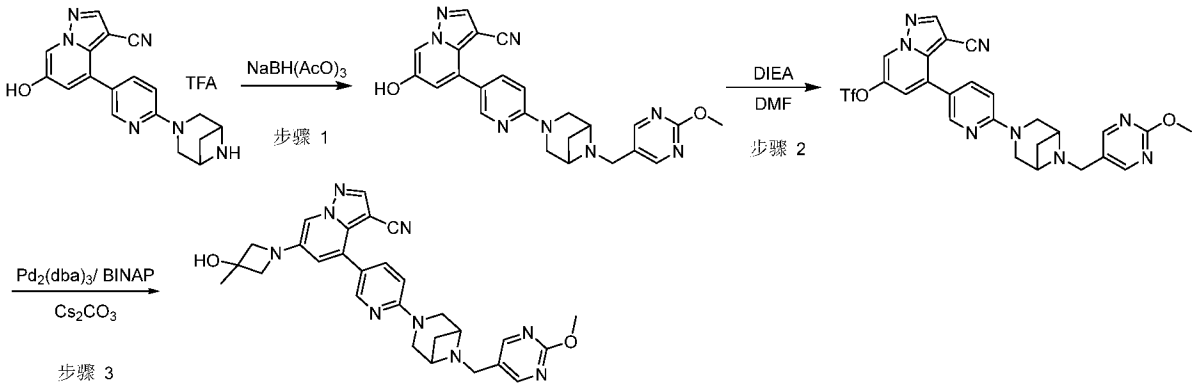


在 0℃下，将步骤三所的产物（20 mg）溶于 THF（5 mL）中，依次加入 4-甲砜基苯甲醛（15 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（50 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将

反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（20 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（10 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.88-3.95 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 3.20-3.39 (4H, m), 3.07 (3H, s), 2.04-2.11 (2H, m), 1.79-1.86 (2H, m)。

实施例 58：6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6- ((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



步骤 1：6-羟基-4-(6-(6- ((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

室温下，将 4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐（430 mg）溶于四氢呋喃（50 mL）中，加入 2-甲氧基嘧啶-5-甲醛（276 mg），搅拌 5 分钟，随后加入三乙酰氧基硼氢化钠（500 mg）.搅拌直至反应完全，反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取 2 次，有机相用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸干溶剂并柱层析纯化（洗脱液：二氯甲烷:甲醇=30:1（V:V）），得到 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（230 mg）。

步骤 2：3-氰基-4-(6-(6- ((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯

室温下，将 6-羟基-4-(6-(6- ((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈（227 mg）溶于 DMF（30 mL）中，向其加入 DIEA（258 mg），随后加入 N-苯基双（三氟甲烷磺酰）亚胺（357 mg）.室温搅拌过夜后反应完全，倒入水（150 mL）中，用乙酸乙酯萃取 2 次。有机相用饱和氯化钠洗涤两次，无水硫酸钠干燥，减压蒸干，柱层析纯化（洗脱液：石油醚:乙酸乙酯=3:1（V:V）），得 3-氰基-4-(6-(6- ((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯（210 mg）。

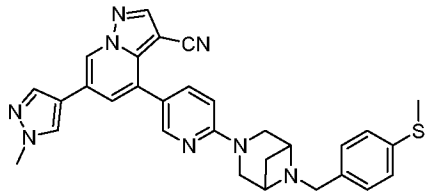
步骤 3：6-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6- ((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

将步骤 2 所得产品（59 mg）、3-甲基-3-吖啶醇盐酸盐（27 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，薄层色

谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化残余物，得到目标化合物（21 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (2H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.00 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.78-3.89 (6H, m), 3.58-3.72 (4H, m), 2.69-2.82 (1H, m), 1.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 1.67 (3H, s)。

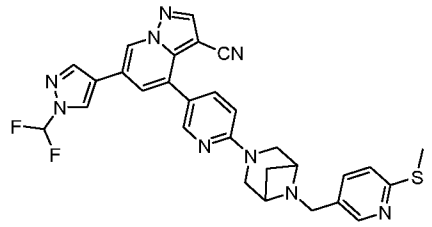
实施例 59： 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(4-(甲硫基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将中间体 **2**（40 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 4-甲硫基苯甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（30 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.18-4.32 (2H, m), 3.80-4.09 (9H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 2.47 (3H, s), 1.82-1.89 (1H, m)。

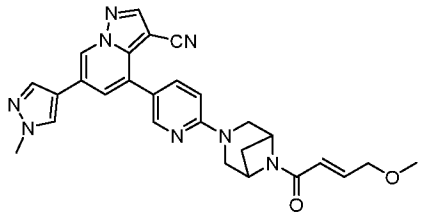
实施例 60： 6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6 -((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将中间体 **21**（43 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 6-(甲硫基)烟碱醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（27 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.64-7.70 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.84-3.94 (4H, m), 3.62-3.73 (4H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 2.55 (3H, s), 1.71 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

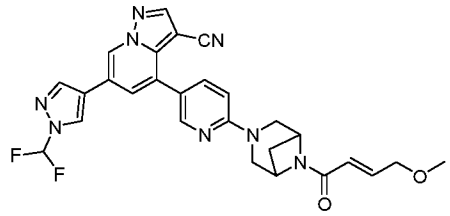
实施例 61：（E）-4-(6-(6-(4-甲氧基丁-2-烯酰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0°C下，将中间体**2**（40 mg）溶于THF（10 mL）中，加入（E）-4-甲氧基丁-2-烯酸（12 mg） 和三乙胺（30 mg），然后升至室温搅拌1小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（37 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ8.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.68 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.88 (1H, dt, J = 15.6 Hz, 4.0 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.16 (1H, dt, J = 15.6 Hz, 2.0 Hz), 4.64-4.72 (2H, m), 4.17 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.06-4.09 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.88-3.91 (2H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.78-2.84 (1H, m), 1.73 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

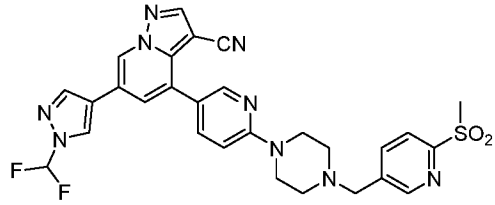
实施例 62:（E）-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(4-甲氧基丁-2-烯酰基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0°C下，将中间体**21**（43 mg）溶于THF（10 mL）中，加入（E）-4-甲氧基丁-2-烯酸（12 mg） 和三乙胺（30 mg），然后升至室温搅拌1小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（39 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.70 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 15.2 Hz, 4.0 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.16 (1H, dt, J = 15.2 Hz, 2.0 Hz), 4.64-4.72 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.06-4.09 (2H, m), 3.88-3.92 (2H, m), 3.67 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.39 (3H, s), 2.78-2.84 (1H, m), 1.74 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

实施例 63: 6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-((6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

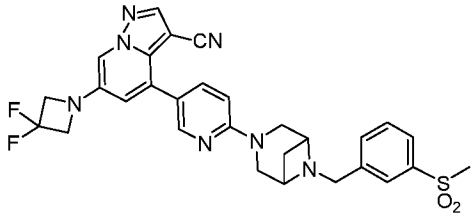


在0°C下，将中间体**24**（42 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入6-(甲基磺酰

基)烟碱醛（37mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（25 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ8.72 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, s),8.13 (1H, s), 8.07 (1H, s),8.02 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.96 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.64-3.74 (6H, m),3.25 (3H, s), 2.58-2.64 (4H, m)。

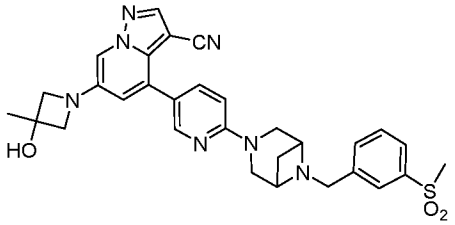
实施例 64: 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6-(3-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 9（64 mg）、3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐（26 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，将残余物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（29 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.31 (4H, t, J = 11.6 Hz), 3.78-3.88 (4H, m), 3.72 (2H, s), 3.58-3.68 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.73-2.82 (1H, m), 1.69 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

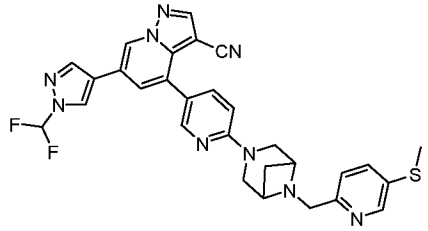
实施例 65: 4-(6-(6-(3-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(3-羟基-3-甲基氮杂-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 9（64 mg）、3-甲基-3-吖啶醇盐酸盐（27 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，残留物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（21 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.91 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.77-3.87 (6H, m), 3.73 (2H, s), 3.58-3.66 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.72-2.79 (1H, m), 1.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 1.66 (3H, s)。

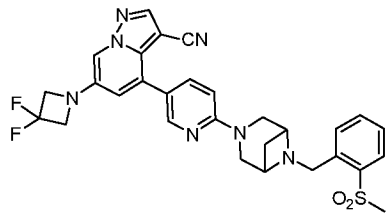
实施例 66: 6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6 -((5-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将中间体 **21**（43 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 5-(甲硫基)吡啶-2-甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（31 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.74 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.43 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.99 (2H, s), 3.89 (4H, s), 3.24-3.32 (1H, m), 2.56 (3H, s), 1.86 (1H, d, J = 10.4 Hz)。

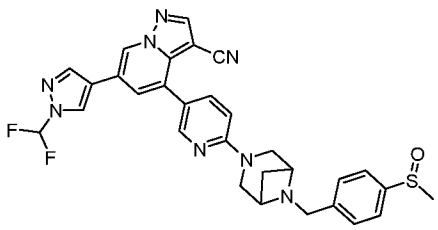
实施例 67: 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-4-(6-(6-(2-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



将中间体 20（64 mg）、3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐（26 mg）、三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg）、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘（12 mg）和碳酸铯（98 mg）依次加入到装有甲苯（20 mL）的烧瓶中，将反应瓶用氮气置换三次。加热至 110℃并搅拌过夜。冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液并减压浓缩，将残余物经薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得到目标化合物（19 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ8.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.18 (1H,s), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.76-7.79 (2H, m), 7.43-7.60 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.31 (4H, t, J = 11.6 Hz), 4.06-4.19 (2H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 3.76-3.88 (2H, m), 3.59-3.71 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.52-2.72 (1H, m), 1.71 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

实施例 68: 4-(6-(6-(4-(甲基亚磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

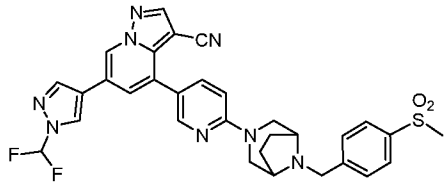


在 0℃下，将中间体 **21**（43 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 4-甲基亚磺

酰基苯甲醛（34 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（32 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.58-7.64 (4H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.83-3.98 (4H, m), 3.79 (2H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 2.72 (3H, s), 1.73 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

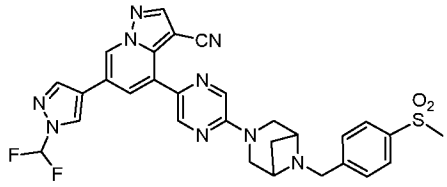
实施例 69：6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(8-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，中间体 **22**（45 mg）溶于 THF（15 mL）中，依次加入 4-甲砜基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=15:1（V:V））纯化得标题化合物（30 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.70 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, s), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.91 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.74 (2H, s), 3.35 (2H, s), 3.26 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.07 (3H, s), 2.04-2.10 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m)。

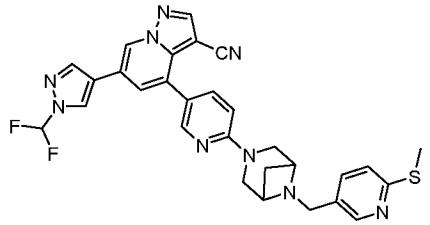
实施例 70：4-(5-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，中间体 **23**（43 mg）溶于 THF（15 mL）中，依次加入 4-甲砜基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=15:1（V:V））纯化得标题化合物（17 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.74 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.16 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, t, J = 60.4 Hz), 3.82-3.90 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.68 (2H, d, J = 12.8 Hz), 3.05 (3H, s), 2.77-2.84 (1H, m), 1.71 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

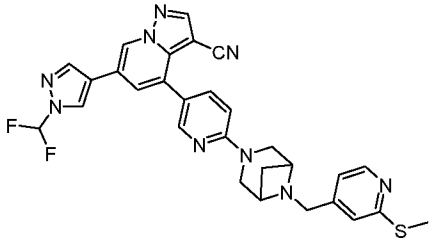
实施例 71：6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6 -((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**21**（43 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入6-(甲硫基)吡啶-3-甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（32 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.37 (1H, s), 7.23 (1H, t, J = 60.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 3.2 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.06 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.55-3.63 (2H, m), 2.88-2.94 (1H, m), 2.49 (3H, s), 1.82 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

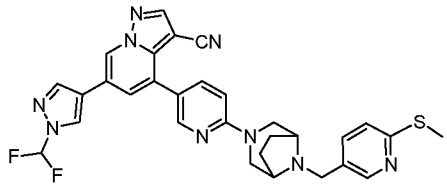
实施例 72：6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6 -((2-(甲硫基)吡啶-4-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**21**（43 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入2-(甲硫基)吡啶-4-甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（33 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.31 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.77-3.84 (4H, m), 3.56-3.66 (4H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.56 (3H, s), 1.68 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

实施例 73：6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(8 -((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

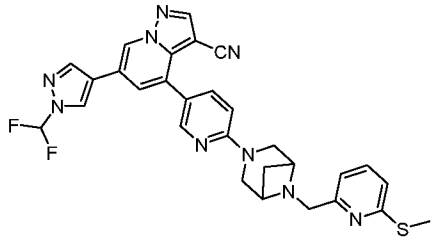


在0℃下，中间体**22**（45 mg）溶于THF（15 mL）中，依次加入6-(甲硫基)吡啶-3-甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水

洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=15:1（V:V））纯化得标题化合物（14 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.88 (2H, d, J = 10.4 Hz), 3.55 (2H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.18 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.58 (3H, s), 1.98-2.08 (2H, m), 1.75-1.81 (2H, m)。

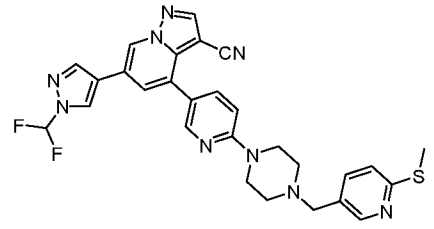
实施例 74: 6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6 -((6-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将中间体 **21**（43 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 6-(甲硫基)吡啶-2-甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（20 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.53-4.03 (8H, m), 2.73-2.93 (1H, m), 2.54 (3H, s), 1.73 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

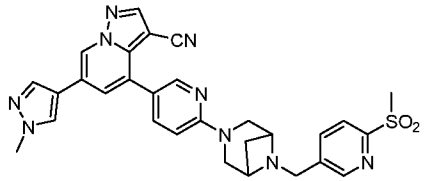
实施例 75: 6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4 -((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0℃下，将中间体 **24**（42 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 6-(甲硫基)吡啶-3-甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（36 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8. 4 Hz, 2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.64-3.66 (4H, m), 3.51 (2H, s), 2.54-2.58 (7H, m)。

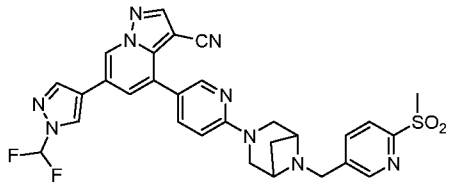
实施例 76：6-(1-(甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6 -((6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0°C下，将中间体 **2**（42 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 6-(甲基磺酰基)烟碱醛（37mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（21 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.73 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.28 (1H, s), 8.01-8.09 (2H, m), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.99 (3H, s), 3.77-3.84 (6H, m), 3.62-3.70 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.73-2.82 (1H, m), 1.71 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

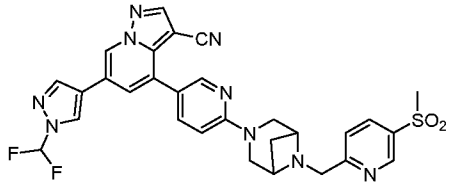
实施例 77：6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6 -((6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0°C下，将中间体 **21**（43 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 6-(甲基磺酰基)烟碱醛（37mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（23 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.73 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz), 7.97 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.26 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.78-3.82 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.60-3.69 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.71-2.79 (1H, m), 1.70 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

实施例 78：6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6 -((5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

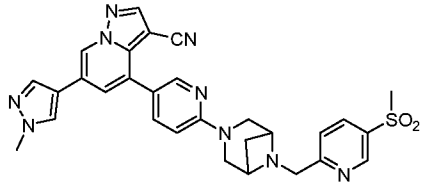


在 0°C下，将中间体 **21**（43 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 5-(甲基磺酰基)吡啶-2-甲醛（37mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：

二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（26mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ9.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz), 8.14 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.80 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.26 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.86-3.94 (6H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.76-2.84 (1H, m), 1.72 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

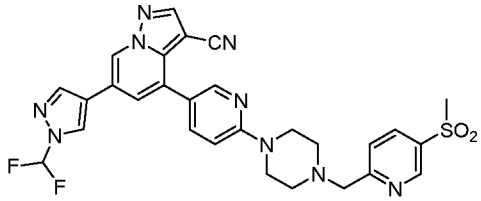
实施例 79：6-(1-(甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(6 -（(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0°C下，将中间体 **2**（42 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 5-(甲基磺酰基)吡啶-2-甲醛（37mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（28mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ9.22 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.86 (3H, s), 3.72-3.84 (6H, m), 3.48-3.64 (2H, m), 3.29 (3H, s),2.42-2.52 (1H, m), 1.60-1.70 (1H, m)。

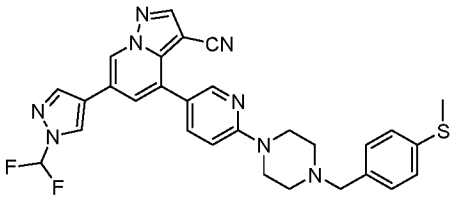
实施例 80：6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4 -（(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0°C下，将中间体 **24**（42 mg）溶于 THF（10 mL）中，依次加入 5-(甲基磺酰基)吡啶-2-甲醛（37mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（25 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ9.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.22 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 8.13 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.73-7.76 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.84 (2H, s), 3.68-3.75 (4H, m), 3.13 (3H, s), 2.64-2.70 (4H, m)。

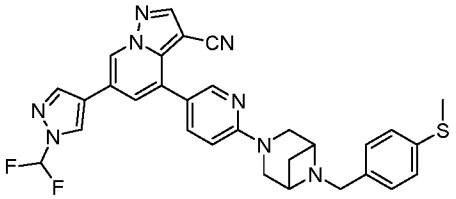
实施例 81：4-(6-(4-(4-(甲硫基)苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**24**（42 mg）溶于THF（10 mL）中，依次加入4-甲硫基苯甲醛（31mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（35 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.24 (1H, t, J = 60.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.62-3.70 (4H, m), 3.53 (2H, s), 2.54-2.60 (4H, m), 2.49 (3H, s)。

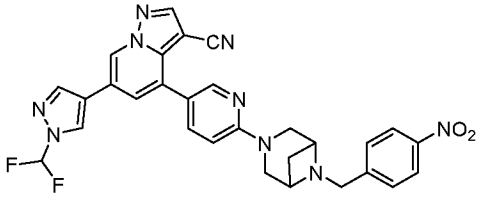
实施例82：　6-(1-二氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-(6-(6-(4-(甲硫基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在0℃下，将中间体**21**（43 mg）溶于THF（20 mL）中，依次加入4-甲硫基苯甲醛（31 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（33 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.73 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.47-7.55 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.24 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.13-4.37 (2H, m), 3.78-4.10 (6H, m), 3.10-3.38 (1H, m), 2.47 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m)

实施例83：　4-(6-(6-(4-硝基苄基)-3,6-二氮杂 -双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

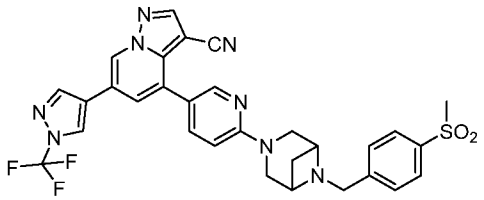


在0℃下，将中间体**21**（43 mg）溶于THF（20 mL）中，依次加入4-硝基苯甲醛（30 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌12小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（34 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.31 (1H, s), 8.18 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8

Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 60.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.73-3.88 (6H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 1.70 (1H, d, J = 9.2 Hz).

实施例 84: 4-(6-(6-(4-(甲基磺酰基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



在 0°C下，将中间体 **25**（45 mg）溶于 THF（20 mL）中，依次加入 4-甲砜基苯甲醛（37 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），然后升至室温搅拌 12 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）中，二氯甲烷萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将残留物用薄层色谱法（展开剂：二氯甲烷:甲醇=20:1（V:V））纯化得标题化合物（33 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ8.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.78-3.84 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.58-3.68 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.72-2.78 (1H, m), 1.69 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

生物活性实验

RET 化合物生物活性试验方法

1.化合物对 RET^{WT} 的体外酶学活性测定

本专利中化合物对 RET^{WT} 的酶学活性抑制 IC_{50} 值测定采用均相时间分辨荧光（HTRF）的方法进行。将化合物从 0.2 mM 开始用 100% DMSO 进行 5 倍的梯度稀释（共 7 个浓度），每个浓度取 2 μL 的化合物加入到 48 μL 的反应缓冲液（50 mM HEPES pH7.5，0.1 mM Na_3VO_4，5 mM $MgCl_2$，1 mM DTT，0.001% Tween 20 和 100 μg/ml BSA）中进行稀释混匀。取 2.5 μL 加入到 384 孔板（OptiPlate-384, 购买于 PerkinElmer）中，然后加入 5 μL 的 GST-RET^{WT}（658-1114 aa, 终浓度为 0.5 nM），离心混匀，再加入 2.5 μL 的 ATP（终浓度 25 μM）和 TK Peptide Substrate 混合液（终浓度 1 μM，购买于 Cisbio）启动反应，总反应体积为 10 μL。将 384 孔板放于孵育箱中 23°C反应 2 小时，然后加入 5 μL 的 TK Antibody（购买于 Cisbio），5 μL 的 Streptavidin-XL665（购买于 Cisbio）停止反应。在孵育箱中再次孵育 1 小时后，在 Envision （购买于 PerkinElmer）上读取荧光值（320 nm 激发，检测 665 nm 与 620 nm 的发射光，二者比值为酶的活性信号）。每个化合物分别在 7 个浓度下测定 RET^{WT} 的酶学活性信号，数据使用 GraphPad Prism 软件计算得到该化合物的 IC_{50} 值。

2. 化合物对 RET^{V804M} 的体外酶学活性测定

本专利中化合物对 RET^{V804M} 的酶学活性抑制 IC_{50} 值测定采用均相时间分辨荧光（HTRF）的方法进行。将化合物从 0.2 mM 开始用 100% DMSO 进行 5 倍的梯度稀释（共 7 个浓度），每个浓度取 2 μL 的化合物加入到 48 μL 的反应缓冲液（50 mM HEPES pH7.5，0.1 mM Na_3VO_4，5 mM $MgCl_2$，1mM DTT，0.001% Tween 20，20 nM SEB（购买于 Cisbio）和 100 μg/ml BSA）中进行稀释混匀。取 2.5 μL 加入到 384 孔板（OptiPlate-384, 购买于 PerkinElmer）中，然后加入 5 μL 的 GST-RET^{V804M}（658-1114 aa, 终浓度为 0.02 nM），离心混匀，再加入 2.5 μL 的 ATP（终浓度 1.5 μM）和 TK Peptide

Substrate 混合液（终浓度 1 μM，购买于 Cisbio）启动反应，总反应体积为 10 μL。将 384 孔板放于孵育箱中 23℃反应 1 小时，然后加入 5 μL 的 TK Antibody （购买于 Cisbio），5 μL 的 Streptavidin-XL665 （购买于 Cisbio）停止反应。在孵育箱中再次孵育 1 小时后，在 Envision （购买于 PerkinElmer）上读取荧光值（320 nm 激发，检测 665 nm 与 620 nm 的发射光，二者比值为酶的活性信号）。每个化合物分别在 7 个浓度下测定 RET^{V804M} 的酶学活性信号，数据使用 GraphPad Prism 软件计算得到该化合物的 IC_{50} 值。

3.化合物对 VEGFR2 的体外酶学活性测定

本专利中化合物对 VEGFR2 的酶学活性抑制 IC_{50} 值测定采用均相时间分辨荧光技术（HTRF）的方法进行。将化合物从 1 mM 开始用 100% DMSO 进行 5 倍的梯度稀释（共 7 个浓度），每个浓度取 2 μL 的化合物加入到 48 μL 的反应缓冲液（50 mM HEPES pH 7.5，0.1 mM Na_3VO_4，5 mM $MgCl_2$，1 mM $MnCl_2$，1mM DTT，0.001% Tween 20 和 100 μg/ml BSA）中进行稀释混匀。取 2.5 μL 加入到 384 孔板（OptiPlate-384, 购买于 PerkinElmer）中，然后加入 5 μL 的 GST-VEGFR2（终浓度为 0.1 nM），离心混匀，再加入 2.5 μL 的 ATP（终浓度 2.5 μM）和 TK Peptide Substrate 混合液（终浓度 1 μM，购买于 Cisbio）启动反应，总反应体积为 10 μL。将 384 孔板放于孵育箱中 23℃反应 1.5 小时，然后加入 5 μL 的 TK Antibody （购买于 Cisbio），5 μL 的 Streptavidin-XL665 （购买于 Cisbio）停止反应。在孵育箱中再次孵育 1 小时后，在 Envision （购买于 PerkinElmer）上读取荧光值（320 nm 激发，检测 665 nm 与 620 nm 的发射光，二者比值为酶的活性信号）。每个化合物化合物分别在 7 个浓度下测定 VEGFR2 的酶学活性信号，数据使用 GraphPad Prism 软件计算得到该化合物的 IC_{50} 值。

4.化合物在 TT 细胞增殖活性测定

人甲状腺癌细胞系 TT 细胞使用 Ham's F-12K 培养基加 15%的胎牛血清（FBS，购买于 Biological Industries，BI）和 1%青霉素/链霉素双抗（P/S，购买于 Life Techonology）进行培养，培养条件为 37℃，5% CO_2。进行化合物检测的前一天，将 TT 细胞以 5000 个细胞/195 μL/孔的浓度铺于 96 孔板（#3917，购买于 Corning）中。24 小时后将化合物从 10 mM 开始用 100% DMSO 进行 3 倍的梯度稀释（共 10 个浓度），然后每个浓度取 2 μL 的化合物加入到 48 μL 的 Ham's F-12K 培养基中进行稀释。稀释后的化合物每个浓度取 5 μL 加入铺好的细胞悬液中，将化合物与细胞在细胞培养箱中共孵育 120 h （5 天），吸尽培养基后加入 25 μL 的 Cell-Titer Glo （G7570，购买于 Promega）试剂再次孵育 5- 10 分钟。之后在 Envision 上读取荧光值，数据使用 GraphPad Prism 软件计算得到该化合物对细胞增殖的抑制的 IC_{50} 值。

5.化合物在 KIF5B-RET/HEK293T 细胞增殖活性测定

利用慢病毒侵染构建的 RET 融合形式细胞系 KIF5B-RET/HEK293T 细胞使用 DMEM 培养基加 10%的胎牛血清（FBS，购买于 Biological Industries，BI）和 1%青霉素/链霉素双抗(P/S，购买于 Life Techonology)进行培养，培养条件为 37℃，5% CO_2。进行化合物检测的前一天，将 KIF5B-RET/HEK293T 细胞以 2000 个细胞/195 μL/孔的浓度铺于 96 孔板（#3917，购买于 Corning）中。24 小时后将化合物从 10 mM 开始用 100% DMSO 进行 3 倍的梯度稀释（共 10 个浓度），然后每个浓度取 2 μL 的化合物加入到 48 μL 的 DMEM 培养基中进行稀释。稀释后的化合物每个浓度取 5 μL 加入铺好的细胞悬液中，将化合物与细胞在细胞培养箱中共孵 72 h（3 天），吸尽培养基后加入 25 μL 的 Cell-Titer Glo （G7570，购买于 Promega）试剂再次孵育 5- 10 分钟。之后在 Envision 上读取荧光值，数据使用 GraphPad Prism 软件计算得到该化合物对细胞增殖

的抑制的 IC_{50} 值。

蛋白活性和细胞学数据

化合物编号	RET^{WT} IC_5（nM）	RET^{V804M} IC_5（nM）	VEGFR2 IC_5（nM）	TT（Cell） IC_{50}（nM）	KIF5B-$RETV^{804M}$/293T（Cell） IC_{50}（nM）
实施例 1	0.352	1.21	4.49	-	-
实施例 2	0.108	0.906	13.4	26.1	-
实施例 3	0.076	0.305	3.01	1.01	-
实施例 6	0.332	1.25	8.91	13.8	-
实施例 7	0.601	-	9.67	7.41	99.1
实施例 8	0.863	0.908	9.15	14.0	162
实施例 9	0.565	1.22	10.0	37.3	371
实施例 10	1.08	1.02	13.9	23.8	-
实施例 11	1.73	-	37.0	-	-
实施例 12	0.650	1.47	14.4	6.30	141
实施例 13	0.421	0.332	3.44	-	-
实施例 14	0.762	0.629	1.55	-	-
实施例 15	0.186	0.206	11.8	17.8	-
实施例 16	0.433	0.872	8.95	36.7	-
实施例 17	0.255	1.01	14.1	-	394
实施例 18	0.424	1.72	13.0	-	-
实施例 19	0.636	-	94.0	-	-
实施例 20	0.092	0.237	6.44	6.58	146
实施例 21	0.078	1.21	11.9	27.9	-
实施例 22	0.124	0.242	-	12.9	147
实施例 23	0.256	0.885	4.40	17.1	352
实施例 24	0.229	-	-	-	-
实施例 25	0.148	0.236	-	5.96	146
实施例 26	0.422	-	95.5	-	-
实施例 27	0.536	-	2.28	-	-
实施例 28	0.757	2.50	-	-	-
实施例 30	0.680	1.11	-	-	-
实施例 32	0.800	3.19	29.1	48.7	-
实施例 33	0.944	2.84	7.50	-	-
实施例 34	0.391	3.17	13.4	-	-
实施例 35	0.172	1.47	9.60	-	-
实施例 36	0.179	2.58	16.9	-	-
实施例 38	0.419	-	40.3	-	-
实施例 40	1.31	-	-	-	-
实施例 41	0.352	1.04	17.3	18.2	-
实施例 42	0.642	-	42.5	47.9	-
实施例 43	0.132	0.507	13.4	16.4	-
实施例 44	0.247	-	-	-	-
实施例 45	0.159	0.822	4.96	22.7	-

实施例 46	0.159	-	17.2	37.6	-
实施例 47	0.343	2.48	16.9	53.1	-
实施例 48	0.57	-	10.1	-	-
实施例 49	0.94	-	18.2	-	-
实施例 50	0.181	-	-	-	-
实施例 51	0.328	-	6.20	-	-
实施例 53	0.072	0.807	2.46	14.6	-
实施例 54	1.07	-	10.1	-	-
实施例 55	0.109	0.976	19.6	15.4	-
实施例 56	0.080	1.78	59.0	39.9	-
实施例 57	0.178	2.86	8.94	-	-
实施例 58	1.34	-	-	-	-
实施例 59	0.066	-	0.154	-	-
实施例 60	0.103	0.593	3.10	18.5	281
实施例 61	0.779	6.37	18.2	-	-
实施例 62	1.11	-	-	-	-
实施例 63	2.96	-	-	-	-
实施例 64	0.493	1.71	15.5	42.2	-
实施例 65	0.67	1.85	19.4	24.1	349
实施例 66	0.268	-	2.94	-	-
实施例 67	0.465	3.97	80.5	-	-
实施例 68	0.202	0.458	4.83	17.5	201
实施例 69	0.716	5.47	63.1	-	-
实施例 70	0.324	2.52	55.7	-	-
实施例 71	0.363	-	2.35	-	-
实施例 72	0.147	0.735	7.74	24.9	387
实施例 73	0.753	5.89	65.4	-	-
实施例 74	0.676	4.19	14.4	-	-
实施例 75	0.943	-	-	-	-
实施例 76	0.296	0.479	2.81	16.6	-
实施例 77	0.468	0.791	7.56	23.1	-
实施例 78	0.387	1.04	10.4	28.2	-
实施例 79	0.331	0.640	5.21	21.3	-
实施例 80	1.58	-	-	-	-
实施例 81	1.33	-	-	-	-
实施例 82	0.136	-	0.734	-	-
实施例 83	0.120	-	4.59	-	-
实施例 84	0.309	-	13.3	-	-

“-”表示未测试

6.化合物的药代动力学数据:

雄性 SD 大鼠来源于北京维通利华实验动物技术有限公司，将大鼠分组，每组 3 只，分别口服灌胃待测样品的混悬液（5 mg/kg，混悬剂为 MC 0.5%）。动物在实验前禁食过夜，禁食时间从给药前 10 小时至给药后 4 小时。分别于给药后 0.25、0.5、1、

2、4、6、8、和 24 小时采血。使用小动物麻醉机经异氟烷麻醉后通过眼底静脉丛采取 0.3 mL 全血，放于肝素抗凝管中，样品于 4℃、4000 rpm 离心 5 min，血浆转移至离心管中，并放于-80℃保存直到分析。血浆中样品使用蛋白质沉淀法萃取，萃取液通过 LC/MS 分析。

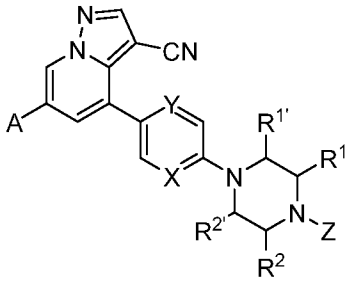
化合物编号	剂量（mg/kg）	$T_{1/2}$（hr）	Tmax（hr）	Cmax（ng/mL）	AUC_{0-inf}（hr*ng/mL）
实施例 7	5	3.53	2.00	1456	12597
实施例 9	5	2.02	2.17	1659	8293
实施例 10	5	3.38	4.00	1490	15308
实施例 15	5	3.56	1.17	1329	6651
实施例 16	5	4.08	4.00	3791	42694
实施例 26	5	4.90	1.75	6002	45048
实施例 45	5	3.21	1.83	3557	27473
实施例 60	5	7.45	1.50	1145	14720
实施例 84	5	2.78	2.00	3092	27264

工业实用性

本发明提供一种 RET 选择性抑制剂及其制备和用途。本发明同时提供了一系列由通式（I）所表示的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、包含这些化合物的药物组合物，以及用此类化合物治疗疾病的方法。本发明提供的 RET 选择性抑制剂的活性高、耐药性强、临床副作用小，可有效克服肿瘤治疗耐药性问题，具有较好的经济价值和应用前景。

权 利 要 求 书

1. 式（I）化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体:



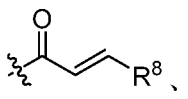
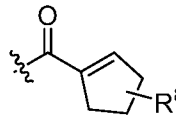
（I）

其中，

X 和 Y 各自独立地选自 CH 和 N;

A 选自 5-6 元杂芳基、3-12 元杂环基、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基和-SO_2-C_{1-6}烷基，所述杂芳基和杂环基可各自任选地被 C_{1-6}烷基、-CN、-OH、-NR^5R^6、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、或者-SO_2-C_{1-6}烷基取代，所述 C_{1-6}烷基可任选地被-OH、卤素、或者-(CO)N(CH_3)$_2$取代，并且 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和 C_{1-6}烷基;

R^1、$R^{1'}$、R^2 和 $R^{2'}$ 各自独立地为 H 或者 C_{1-6}烷基，或者 R^1 和 $R^{1'}$ 中的一个与 R^2 和 $R^{2'}$ 中的一个可以连在一起形成一个键或者-(CH_2)$_m$-;

Z 选自-(CH_2)$_m$-S-C_{1-6}烷基、-(CS)-N(R^8)$_2$、、和-(CH_2)$_n$-Ar;

R^8 各自独立地选自 H、C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基和-(CH_2)$_m$-O-C_{1-6}烷基;

Ar 选自苯基、吡啶基和嘧啶基，所述苯基、吡啶基和嘧啶基可各自任选地被-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、-SO-C_{1-6}烷基、或者-SO_2-C_{1-6}烷基取代;

m 各自独立地选自 1 和 2;

n 选自 0、1 和 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体，其中

A 选自 5-6 元杂芳基和 3-12 元杂环基，

所述杂芳基和杂环基可各自任选地被 C_{1-6}烷基、-CN、-OH、-NR^5R^6、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、或者-SO_2-C_{1-6}烷基取代，所述 C_{1-6}烷基可任选地被-OH、卤素、或者-(CO)N(CH_3)$_2$取代，并且

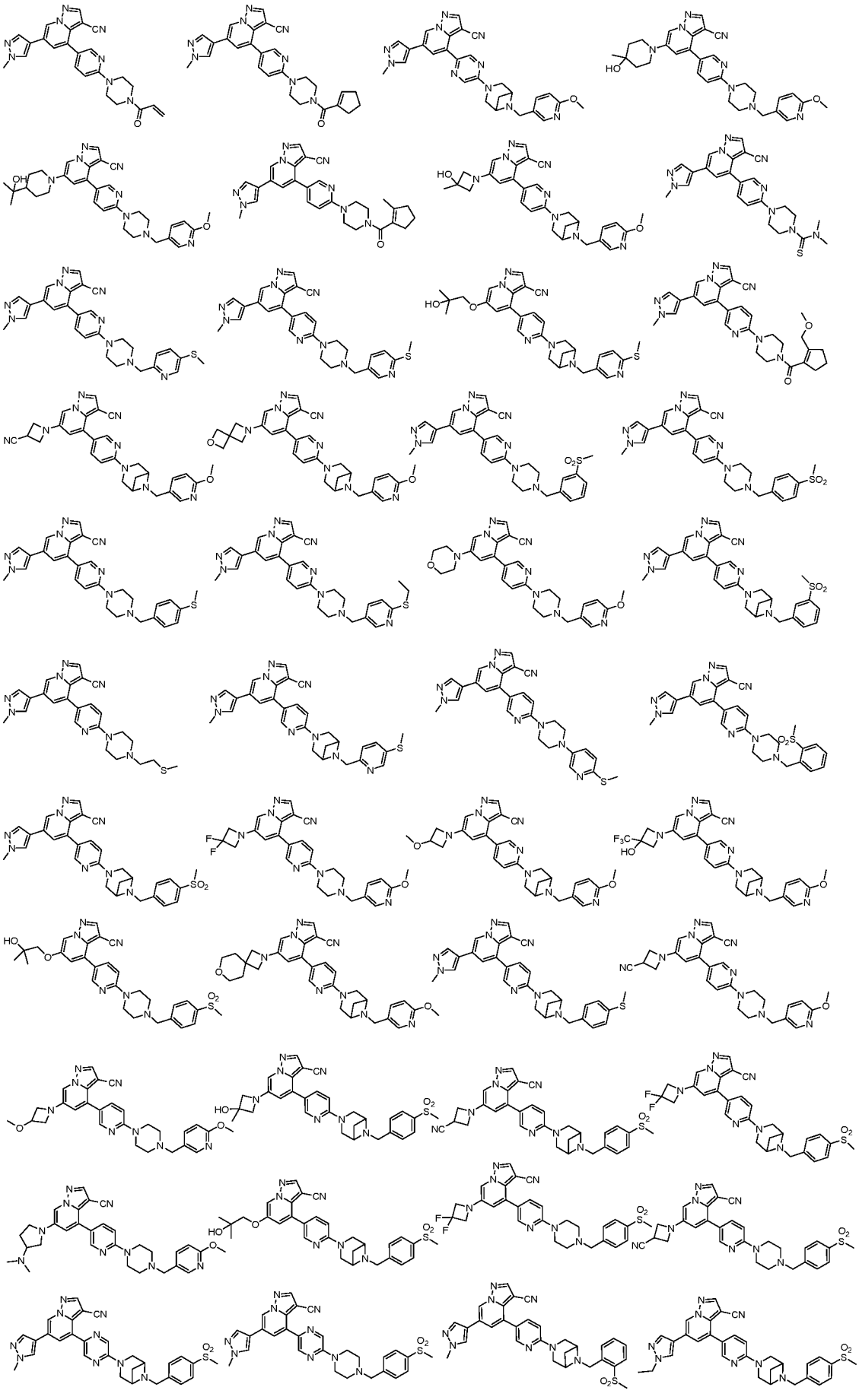
R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和 C_{1-6}烷基。

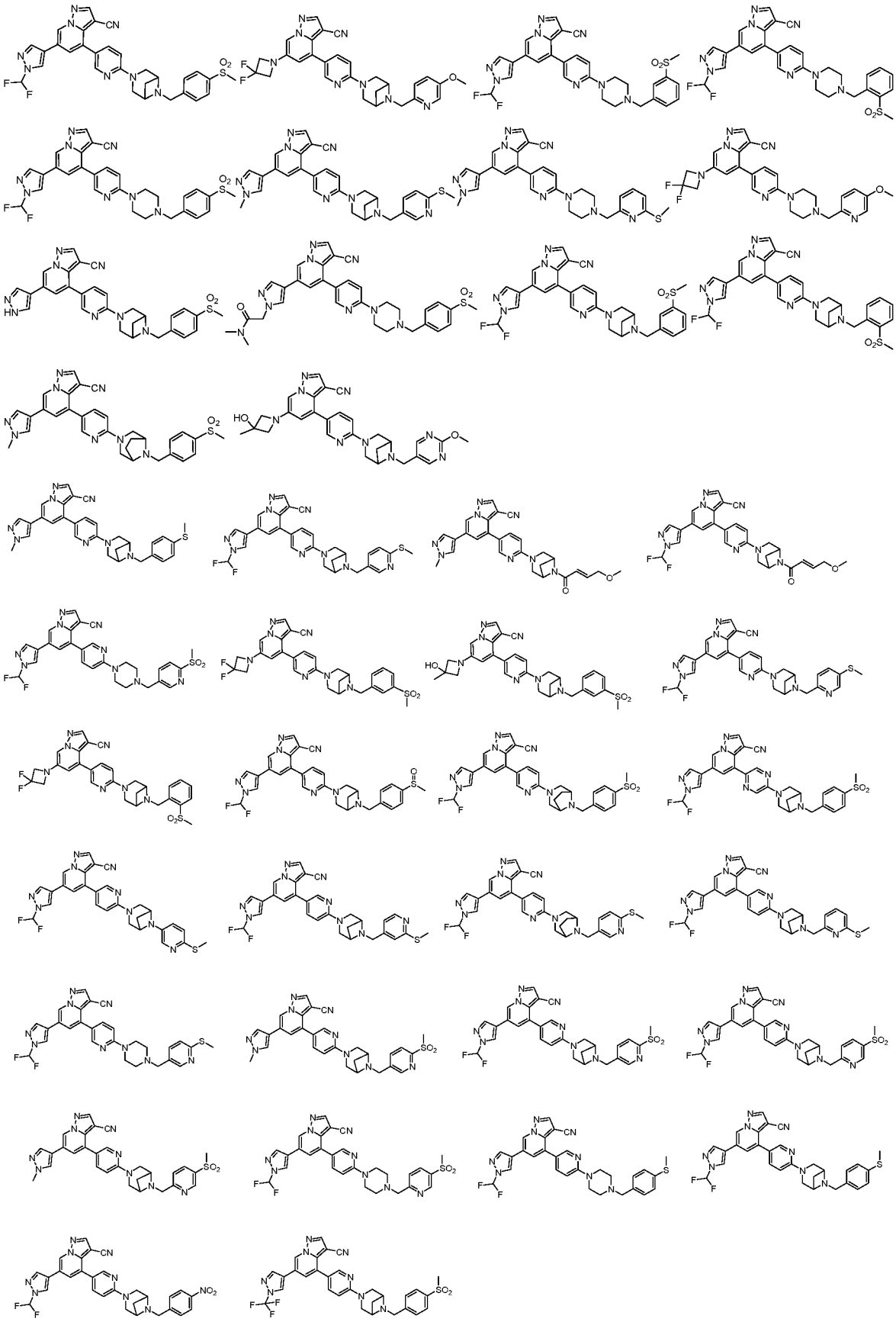
3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体，其中

A 选自 5-6 元杂芳基和 4-9 元杂环基，所述杂芳基和杂环基可各自任选地被 C_{1-6}烷基、-CN、-OH、-NR^5R^6、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、或者-SO_2-C_{1-6}烷基取代，所述 C_{1-6}烷基可任选地被-OH、卤素、或者-(CO)N(CH_3)$_2$取代，并且

R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和 C_{1-6}烷基。

4. 选自以下的化合物:





或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体。

5. 一种药物组合物，其包含根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其药学上

可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体，以及药学上可接受的载体。

6. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体在制备用来治疗跟 RET 相关的疾病的药物中的用途。

7. 根据权利要求 6 所述的用途，其中所述跟 RET 相关的疾病为肺癌、乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、分化的甲状腺癌、复发性甲状腺癌、难治性分化型甲状腺癌、2A 或 2B 型多发性内分泌瘤、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺增生、乳腺癌、结直肠癌、乳头状肾细胞癌、胃肠粘膜神经节细胞瘤、或者宫颈癌。

8. 根据权利要求 6 所述的用途，其中所述跟 RET 相关的疾病为 RET 融合体肺癌或者甲状腺髓样癌。

9. 根据权利要求 6 所述的用途，其中所述跟 RET 相关的疾病为小细胞肺癌、非小细胞肺癌、或者细支气管肺癌或肺腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/101338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/4995(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61P, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus, 首药控股有限公司, 刘志华, 袁德闯, 陈坤成, 袁保昆, 任仁, 闵汪洋, 刘希杰, 张凯, 孙永亮, 路畅, 孙颖慧, RET, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, 癌, 吡唑, 吡啶, inhibit, cancer, tumor, tumour, pyrazolo, pyridine.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 111285886 A (SHENZHEN TARGETRX, INC.) 16 June 2020 (2020-06-16) claims 1-10	1-9
X	CN 108349969 A (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 31 July 2018 (2018-07-31) description paragraphs 37-158, 710-714, 771-776, 950-960, embodiments 139, 395, 399-400, 411, 432, 442, 450-452, 458, 463, 471-474, 483-484, 489-491, 586, 588, 591-593, 609-616, 628-629, 635-638, 668-671, 692-693, 696-702, 706-708, 710, 716, 721-722, 724, 730-732, 738-740	1-9
X	WO 2019075108 A1 (METCALF, Andrew T. et al.) 18 April 2019 (2019-04-18) description paragraphs 7, 20-30, 357-361, 394-400, 561-579, 611, claims 1-64	1-9
X	WO 2018136661 A1 (ANDREWS, Steven W. et al.) 26 July 2018 (2018-07-26) claims 1-136	1-9
X	US 2018133200 A1 (Array BioPharma, Inc.) 17 May 2018 (2018-05-17) description paragraphs 40-100, embodiment 167, claims 1-29	4-9
X	WO 2019075114 A1 (REYNOLDS, Mark et al.) 18 April 2019 (2019-04-18) claims 1-178	4-9

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 September 2020	**09 October 2020**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"2068064-80-0" *STN Registry*, 08 February 2017 (2017-02-08),	1-3
X	"2068064-78-6" *STN Registry*, 08 February 2017 (2017-02-08),	1-3
X	"2068064-76-4" *STN Registry*, 08 February 2017 (2017-02-08),	1-3
X	"2068064-66-2" *STN Registry*, 08 February 2017 (2017-02-08),	1-3
X	"2068061-77-6" *STN Registry*, 08 February 2017 (2017-02-08),	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/101338

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 111285886 A	16 June 2020	WO 2020114388 A1	11 June 2020
CN 108349969 A	31 July 2018	US 2017096425 A1	06 April 2017
		US 10174027 B2	08 January 2019
		EA 035049 B1	22 April 2020
		BR 112018000808 A2	04 September 2018
		IL 256898 D0	29 March 2018
		PH 12018500121 A1	23 July 2018
		MX 2018000577 A	05 September 2018
		US 10138243 B2	27 November 2018
		US 2019127373 A1	02 May 2019
		AU 2016291676 B2	30 April 2020
		EA 201890318 A1	31 August 2018
		EP 3322706 A1	23 May 2018
		US 10023570 B2	17 July 2018
		US 2019127374 A1	02 May 2019
		US 2018179203 A1	28 June 2018
		US 2019127375 A1	02 May 2019
		CL 2018000119 A1	29 June 2018
		KR 20180041135 A	23 April 2018
		US 2018186791 A1	05 July 2018
		CA 2992586 A1	19 January 2017
		WO 2017011776 A1	19 January 2017
		US 2018186790 A1	05 July 2018
		AU 2016291676 A1	08 February 2018
		US 10174028 B2	08 January 2019
		JP 2018532690 A	08 November 2018
		IN 201837004852 A	30 March 2018
		VN 58272 A	25 July 2018
		SG 11201800350 A1	27 February 2018
WO 2019075108 A1	18 April 2019	CN 111278822 A	12 June 2020
		CA 3079012 A1	18 April 2019
		US 2019263811 A1	29 August 2019
		KR 20200051744 A	13 May 2020
		US 10584124 B2	10 March 2020
		UY 37925 A	30 April 2019
		TW 201922741 A	16 June 2019
		AU 2018348161 A1	19 March 2020
		IL 273730 D0	31 May 2020
WO 2018136661 A1	26 July 2018	US 2020055860 A1	20 February 2020
		EP 3571203 A1	27 November 2019
		CN 110267960 A	20 September 2019
		CA 3049136 A1	26 July 2018
		JP 2020506902 A	05 March 2020
US 2018133200 A1	17 May 2018	CA 3039760 A1	19 April 2018
		CO 2019004650 A2	21 May 2019
		EC SP19032676 A	31 July 2019
		IL 265916 D0	30 June 2019
		US 10555944 B2	11 February 2020
		MX 2019004205 A	21 August 2019
		EP 3523301 A1	14 August 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/101338

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2018134702 A1	17 May 2018
		KR 20190076976 A	02 July 2019
		US 10172851 B2	08 January 2019
		DO P2019000090 A	30 June 2019
		US 2019183886 A1	20 June 2019
		US 2018133213 A1	17 May 2018
		CR 20190218 A	14 October 2019
		AU 2017342022 B2	05 December 2019
		US 10137124 B2	27 November 2018
		PH 12019500775 A1	01 July 2019
		BR 112019007144 A2	02 July 2019
		TW 201825488 A	16 July 2018
		EP 3523301 B1	27 May 2020
		WO 2018071447 A1	19 April 2018
		CN 110382494 A	25 October 2019
		JP 2020503247 A	30 January 2020
		US 10112942 B2	30 October 2018
		AU 2017342022 A1	23 May 2019
		CL 2019000941 A1	13 December 2019
		PE 20190918 A1	26 June 2019
		IN 201917018501 A	26 July 2019
		AR 109919 A1	06 February 2019
		SG 11201903144 A1	30 May 2019
WO 2019075114 A1	18 April 2019	AU 2018347375 A1	26 March 2020
		UY 37926 A	30 April 2019
		US 2019262322 A1	29 August 2019
		WO 2019075114 A4	13 June 2019
		CA 3079010 A1	18 April 2019
		KR 20200051764 A	13 May 2020
		IL 273729 D0	31 May 2020
		TW 201922252 A	16 June 2019

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2020/101338

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i；C07D 519/00(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i；A61K 31/496(2006.01)i；A61K 31/4995(2006.01)i；A61K 31/55(2006.01)i；A61K 31/497(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D，A61P，A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus，首药控股有限公司，刘志华，袁德闯，陈坤成，袁保昆，任仁，闵汪洋，刘希杰，张凯，孙永亮，路畅，孙颖慧，RET,抑制剂，癌症，肿瘤，癌，吡唑，吡啶，inhibit,cancer,tumor,tumour,pyrazolo,pyridine。

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 111285886 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2020年 6月 16日 (2020-06-16) 权利要求1-10	1-9
X	CN 108349969 A (阵列生物制药公司) 2018年 7月 31日 (2018-07-31) 说明书第37-158，710-714，771-776，950-960段，实施例139，395，399-400，411，432，442，450-452，458，463，471-474，483-484，489-491，586，588，591-593，609-616，628-629，635-638，668-671，692-693，696-702，706-708，710，716，721-722，724，730-732，738-740	1-9
X	WO 2019075108 A1 (METCALF, Andrew T. 等) 2019年 4月 18日 (2019-04-18) 说明书第7，20-30，357-361，394-400，561-579，611段，权利要求1-64	1-9
X	WO 2018136661 A1 (ANDREWS, Steven W.等) 2018年 7月 26日 (2018-07-26) 权利要求1-136	1-9
X	US 2018133200 A1 (Array BioPharma, Inc.) 2018年 5月 17日 (2018-05-17) 说明书第40-100段，实施例167，权利要求1-29	4-9
X	WO 2019075114 A1 (REYNOLDS, Mark 等) 2019年 4月 18日 (2019-04-18) 权利要求1-178	4-9

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2020年 9月 1日	2020年 10月 9日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 吴昊 电话号码 86-(20)-28950523

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	"2068064-80-0" STN Registry, 2017年 2月 8日 (2017 - 02 - 08),	1-3
X	"2068064-78-6" STN Registry, 2017年 2月 8日 (2017 - 02 - 08),	1-3
X	"2068064-76-4" STN Registry, 2017年 2月 8日 (2017 - 02 - 08),	1-3
X	"2068064-66-2" STN Registry, 2017年 2月 8日 (2017 - 02 - 08),	1-3
X	"2068061-77-6" STN Registry, 2017年 2月 8日 (2017 - 02 - 08),	1-3

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/101338

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	111285886	A	2020年 6月 16日	WO	2020114388	A1	2020年 6月 11日
CN	108349969	A	2018年 7月 31日	US	2017096425	A1	2017年 4月 6日
				US	10174027	B2	2019年 1月 8日
				EA	035049	B1	2020年 4月 22日
				BR	112018000808	A2	2018年 9月 4日
				IL	256898	D0	2018年 3月 29日
				PH	12018500121	A1	2018年 7月 23日
				MX	2018000577	A	2018年 9月 5日
				US	10138243	B2	2018年 11月 27日
				US	2019127373	A1	2019年 5月 2日
				AU	2016291676	B2	2020年 4月 30日
				EA	201890318	A1	2018年 8月 31日
				EP	3322706	A1	2018年 5月 23日
				US	10023570	B2	2018年 7月 17日
				US	2019127374	A1	2019年 5月 2日
				US	2018179203	A1	2018年 6月 28日
				US	2019127375	A1	2019年 5月 2日
				CL	2018000119	A1	2018年 6月 29日
				KR	20180041135	A	2018年 4月 23日
				US	2018186791	A1	2018年 7月 5日
				CA	2992586	A1	2017年 1月 19日
				WO	2017011776	A1	2017年 1月 19日
				US	2018186790	A1	2018年 7月 5日
				AU	2016291676	A1	2018年 2月 8日
				US	10174028	B2	2019年 1月 8日
				JP	2018532690	A	2018年 11月 8日
				IN	201837004852	A	2018年 3月 30日
				VN	58272	A	2018年 7月 25日
				SG	11201800350	A1	2018年 2月 27日
WO	2019075108	A1	2019年 4月 18日	CN	111278822	A	2020年 6月 12日
				CA	3079012	A1	2019年 4月 18日
				US	2019263811	A1	2019年 8月 29日
				KR	20200051744	A	2020年 5月 13日
				US	10584124	B2	2020年 3月 10日
				UY	37925	A	2019年 4月 30日
				TW	201922741	A	2019年 6月 16日
				AU	2018348161	A1	2020年 3月 19日
				IL	273730	D0	2020年 5月 31日
WO	2018136661	A1	2018年 7月 26日	US	2020055860	A1	2020年 2月 20日
				EP	3571203	A1	2019年 11月 27日
				CN	110267960	A	2019年 9月 20日
				CA	3049136	A1	2018年 7月 26日
				JP	2020506902	A	2020年 3月 5日
US	2018133200	A1	2018年 5月 17日	CA	3039760	A1	2018年 4月 19日
				CO	2019004650	A2	2019年 5月 21日
				EC	SP19032676	A	2019年 7月 31日
				IL	265916	D0	2019年 6月 30日
				US	10555944	B2	2020年 2月 11日
				MX	2019004205	A	2019年 8月 21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/101338

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				EP	3523301	A1	2019年 8月 14日
				US	2018134702	A1	2018年 5月 17日
				KR	20190076976	A	2019年 7月 2日
				US	10172851	B2	2019年 1月 8日
				DO	P2019000090	A	2019年 6月 30日
				US	2019183886	A1	2019年 6月 20日
				US	2018133213	A1	2018年 5月 17日
				CR	20190218	A	2019年 10月 14日
				AU	2017342022	B2	2019年 12月 5日
				US	10137124	B2	2018年 11月 27日
				PH	12019500775	A1	2019年 7月 1日
				BR	112019007144	A2	2019年 7月 2日
				TW	201825488	A	2018年 7月 16日
				EP	3523301	B1	2020年 5月 27日
				WO	2018071447	A1	2018年 4月 19日
				CN	110382494	A	2019年 10月 25日
				JP	2020503247	A	2020年 1月 30日
				US	10112942	B2	2018年 10月 30日
				AU	2017342022	A1	2019年 5月 23日
				CL	2019000941	A1	2019年 12月 13日
				PE	20190918	A1	2019年 6月 26日
				IN	201917018501	A	2019年 7月 26日
				AR	109919	A1	2019年 2月 6日
				SG	11201903144	A1	2019年 5月 30日
WO	2019075114	A1	2019年 4月 18日	AU	2018347375	A1	2020年 3月 26日
				UY	37926	A	2019年 4月 30日
				US	2019262322	A1	2019年 8月 29日
				WO	2019075114	A4	2019年 6月 13日
				CA	3079010	A1	2019年 4月 18日
				KR	20200051764	A	2020年 5月 13日
				IL	273729	DO	2020年 5月 31日
				TW	201922252	A	2019年 6月 16日