

一种吡唑并吡啶衍生物及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体和制备方法，以及在制备治疗与 USP1 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

背景技术

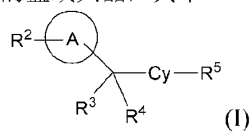
细胞的蛋白泛素化是一种关键的蛋白修饰，可调节多个细胞过程。蛋白质泛素化受 E3 泛素连接酶和去泛素化酶 (deubiquitinating enzymes, DUBs) 的协同控制。DUBs 能裂解泛素和修饰蛋白之间的异肽键，负责从目标蛋白中去除泛素，将其从降解途径中解救出来；还参与泛素分子降解后的编辑、成熟和再循环。目前已知超过 100 种去泛素化酶，这些蛋白质细分为六个亚家族。泛素特异性蛋白酶 (ubiquitin-specific protease, USP) 亚家族是其中最大的亚家族，目前已知有 58 个成员。USP 是半胱氨酸蛋白酶，含有高度保守的催化结构域，USP1 是 DUBs 中 USP 亚家族的一种 (Cancers, 2020, 12, 1579; Molecular Cell, 2018, 72, 925–941)。

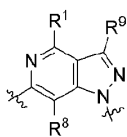
Fanconi Anemia (FA) 和 DNA Translesion Synthesis (TLS) 通路是最早发现受可逆泛素化调控的 DNA 损伤耐受和修复通路，USP1 可以调节 FA 和 TLS 通路中的特定蛋白去泛素化来参与调控 DNA 损伤-修复通路 (Nature Chemical Biology, 2014, 10, 298–304)。USP1 对肿瘤细胞 DNA 修复具有重要作用，有报道称 USP1 的缺失导致 BRCA1 缺陷细胞存活率降低和复制叉降解 (Molecular Cell, 2018, 72, 925–941)。UAF1 (USP1-associated factor 1) 作为 USP1、USP12 和 USP46 的辅助因子，可以通过形成稳定的 USP/UAF1 蛋白复合物来增强它们的去泛素酶活性；USP1/UAF1 复合物使多种底物去泛素化，并与 DNA 修复过程、肿瘤发病机制和抗病毒先天免疫的调节有关 (Nat Commun, 2020, 11, 6042)。目前无针对 USP1 蛋白的药物上市，USP1 抑制剂的研究具有广阔的应用前景。

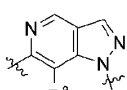
发明内容

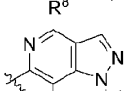
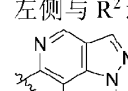
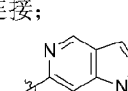
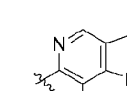
本发明的目的就是提供一种能够抑制 USP1 的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体和制备方法，以及在制备治疗与 USP1 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

本发明提供一种通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中



在某些实施方案中，环 A 选自 ，左侧与 R² 连接；

在某些实施方案中，环 A 选自 ，左侧与 R² 连接；

在某些实施方案中，环 A 选自 、、、，左侧与 R² 连接；

在某些实施方案中， R^1 和 R^9 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷氧基，所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基所取代；

在某些实施方案中， R^1 和 R^9 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

在某些实施方案中， R^1 和 R^9 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基或乙基；

在某些实施方案中， R^1 为 H；

在某些实施方案中， R^9 为 H；

在某些实施方案中， R^8 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷氧基，所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基所取代；

在某些实施方案中， R^8 选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基、炔基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

在某些实施方案中， R^8 选自 F、Cl、Br、I、CN、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基或乙氧基；

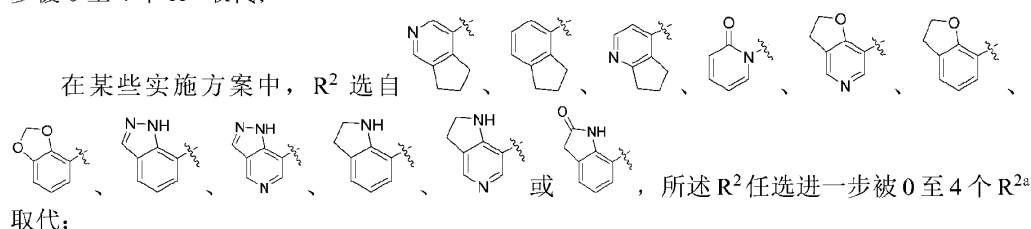
在某些实施方案中， R^8 选自 F、Cl、Br、CN、甲基、乙炔基或甲氧基；

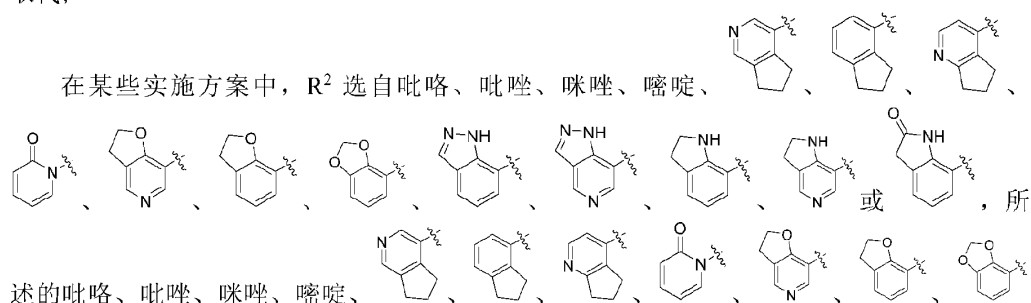
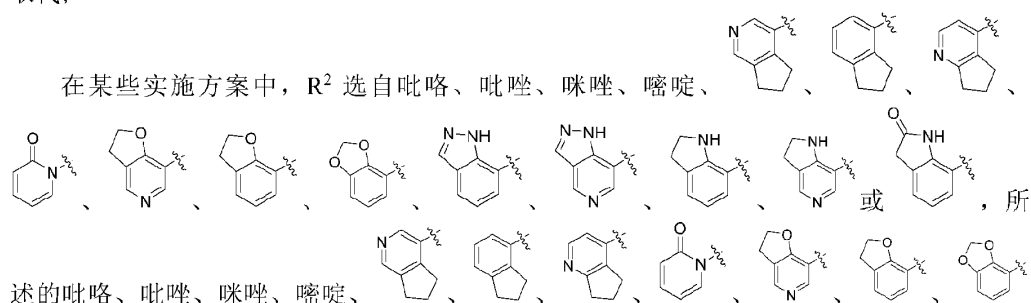
在某些实施方案中， R^8 选自 F 或 Cl；

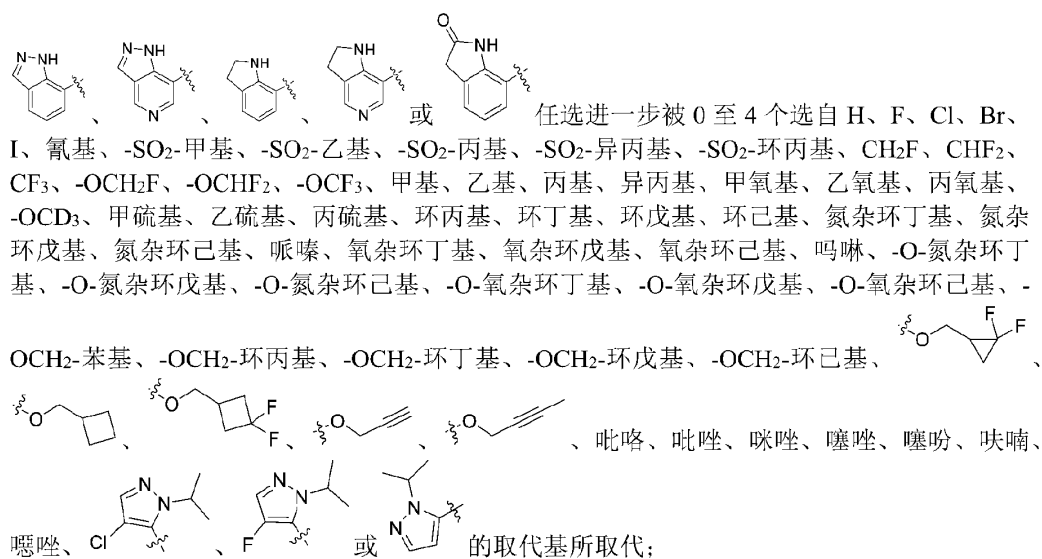
在某些实施方案中， R^2 选自 C_{6-10} 碳环或 5 至 10 元杂环，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个 R^{2a} 取代；

在某些实施方案中， R^2 选自苯基、6 元杂芳基、苯并 C_{4-6} 碳环、苯并 4 至 6 元杂环、吡啶并 C_{4-6} 碳环、吡啶并 4 至 6 元杂环；

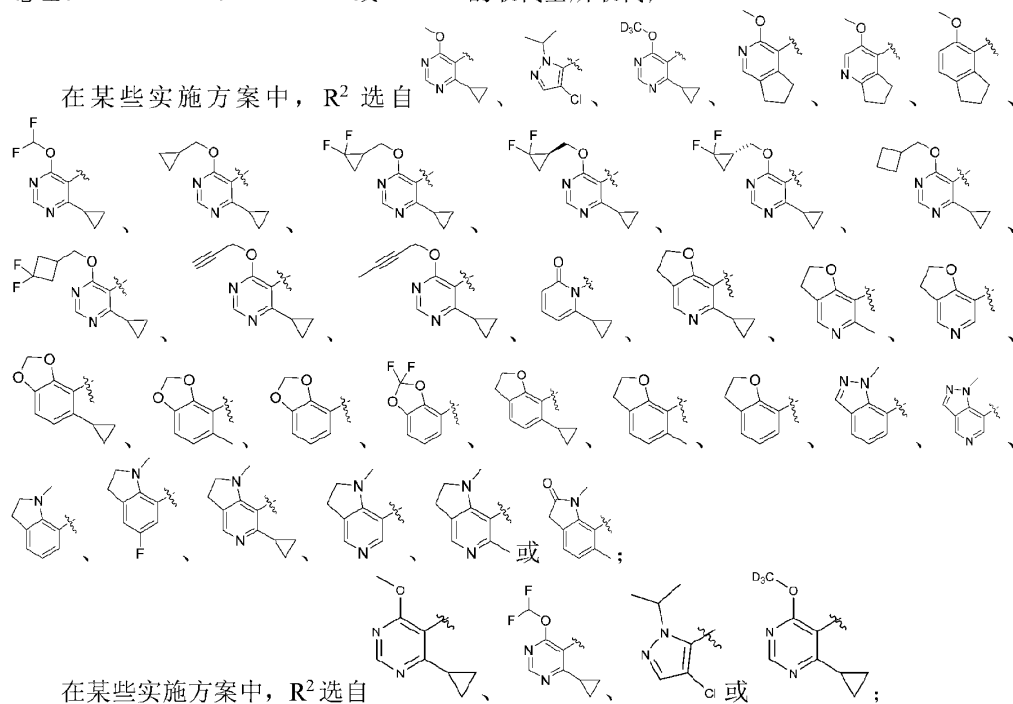
在某些实施方案中， R^2 选自苯基、吡啶、嘧啶、吡咯、吡唑、咪唑、呋喃、噻吩、噻唑或噁唑，所述的苯基、吡啶、嘧啶、吡咯、吡唑、咪唑、呋喃、噻吩、噻唑或噁唑任选进一步被 0 至 4 个 R^{2a} 取代；

在某些实施方案中， R^2 选自 ，所述 R^2 任选进一步被 0 至 4 个 R^{2a} 取代；

在某些实施方案中， R^2 选自吡咯、吡唑、咪唑、嘧啶、，所述的吡咯、吡唑、咪唑、嘧啶、



在某些实施方案中，R² 选自



在某些实施方案中，R^{2a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、-Z-C₃₋₆ 环烷基或-Z-3 至 6 元杂环，所述的烷基、环烷基、烷氧基、烷硫基、杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

代基所取代,所述的杂环含有1至4个选自O、S和N的杂原子;

在某些实施方案中, R^{2a} 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I或氰基,或者 R^{2a} 各自独立地选自取代或者未取代的如下基团之一: $-\text{SO}_2$ -甲基、 $-\text{SO}_2$ -乙基、 $-\text{SO}_2$ -丙基、 $-\text{SO}_2$ -异丙基、 $-\text{SO}_2$ -环丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、哌嗪、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吗啉、 $-\text{O}$ -氮杂环丁基、 $-\text{O}$ -氮杂环戊基、 $-\text{O}$ -氮杂环己基、 $-\text{O}$ -氧杂环丁基、 $-\text{O}$ -氧杂环戊基、 $-\text{O}$ -氧杂环己基、 $-\text{OCH}_2$ -苯基、吡咯、吡唑、咪唑、噻唑、噻吩、呋喃、噁唑,当被取代时,任选进一步被0至4个选自H、D、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代;

在某些实施方案中, Z 选自键、O、S、NH、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 C_{1-3} 亚烷基;

在某些实施方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷氧基,所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代,所述的杂环基含有1至4个选自O、S和N的杂原子;

在某些实施方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自H、卤素、OH、氰基、 C_{1-4} 烷基;

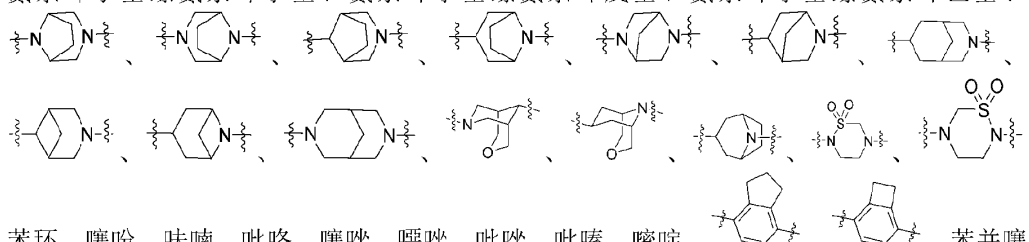
在某些实施方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基;

在某些实施方案中, R^3 和 R^4 为H;

在某些实施方案中, Cy 选自 C_{3-12} 碳环或者4至12元杂环,所述的Cy任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代,所述的杂环含有1至4个选自O、S和N的杂原子;

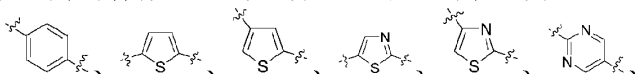
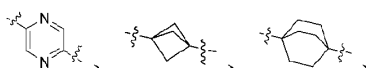
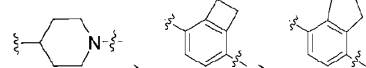
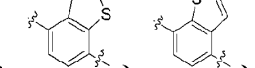
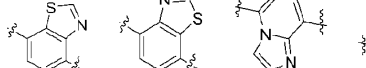
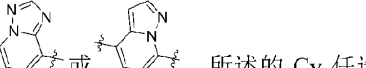
在某些实施方案中, Cy 选自 C_{3-6} 单环环烷基、 C_{5-11} 并环环烷基、 C_{5-11} 螺环环烷基、 C_{5-11} 桥环环烷基、4至7元单环杂环烷基、6至11元并环杂环烷基、6至11元螺环杂环烷基、6至11元桥环杂环烷基、苯环、苯并 C_{4-6} 碳环、苯并4至6元杂环、5至6元杂芳环、8至10元并环杂芳环,所述的Cy任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或3至8元杂环的取代基所取代,所述的杂环含有1至4个选自O、S和N的杂原子;

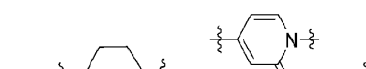
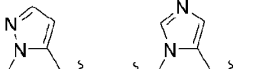
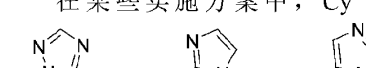
在某些实施方案中, Cy 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[1.1.1]戊烷基、环戊基并环戊基、环丁基螺环己基、环丁基螺环戊基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氮杂环丁基螺环丁基、氮杂环丁基螺环戊基、氮杂环丁基螺环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、



苯环、噻吩、呋喃、吡咯、噻唑、噁唑、吡唑、吡嗪、嘧啶、苯并噻唑、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并吡咯、苯并吡唑、苯并咪唑、吲哚、吡啶并吡咯、吡啶并咪唑、吡啶并吡唑、嘧啶并咪唑、嘧啶并吡唑、吡啶并三氮唑或2-吡啶酮,所述的Cy任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或

3至8元杂环的取代基所取代,所述的杂环含有1至4个选自O、S和N的杂原子;

在某些实施方案中, Cy 选自 , , , , , , 所述的 Cy 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、CH₂F、CHF₂、CF₃、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或环丙基的取代基所取代;

在某些实施方案中, Cy 选自 , , , , , 所述的 Cy 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、CH₂F、CHF₂、CF₃、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或环丙基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R⁵ 选自 -Z-C₃₋₁₂ 碳环或 -Z-4 至 12 元杂环, 所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代;

在某些实施方案中, R⁵ 选自 -Z-C₆₋₁₂ 碳环或 -Z-5 至 12 元杂环, 所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代;

在某些实施方案中, R⁵ 选自 -Z-C₃₋₁₀ 碳环或 -Z-4 至 10 元杂环, 所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代;

在某些实施方案中, R⁵ 选自 -Z-C₆₋₁₀ 碳环或 -Z-5 至 10 元杂环, 所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代;

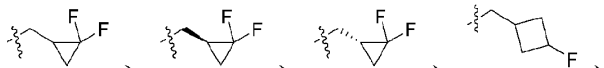
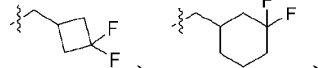
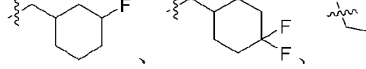
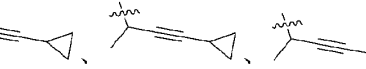
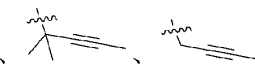
在某些实施方案中, Z 选自键、O、S、NH、N(C₁₋₄ 烷基)、C(=O)NH、NHC(=O)、-OCH₂-、-CH₂O-或 C₁₋₃ 亚烷基;

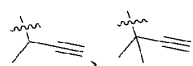
在某些实施方案中, R⁵ 选自咪唑或咪唑并 4 至 9 元杂环, 所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代;

在某些实施方案中, R⁵ 选自苯环、吡啶、吡咯、咪唑、三氮唑、吡啶、嘧啶、吡嗪或哒嗪, 所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代;

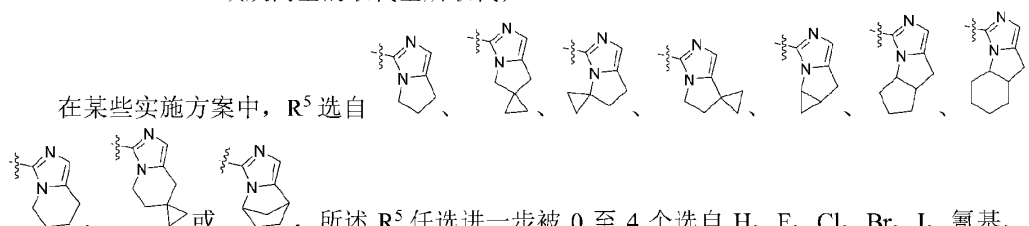
在某些实施方案中, R⁵ 选自吡咯、吡啶或咪唑, 所述的吡咯、吡啶或咪唑任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CD₃、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂CH₂F、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、N-甲基氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、

, -CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-环己基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氧杂环戊基、-CH₂-氧杂环己基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-氮杂环戊基、-CH₂-氮杂环己基

基、, , , , 

、或炔丙基的取代基所取代；

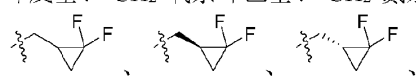
在某些实施方案中， R^5 选自

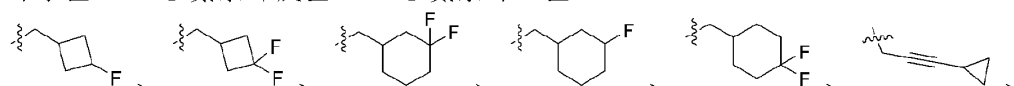


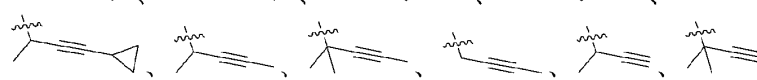
，所述 R^5 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CH_2CH_2F$ 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、N-



甲基氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -环己基、 $-CH_2$ -氧杂环丁基、 $-CH_2$ -氧杂环戊基、 $-CH_2$ -氧杂环己基、 $-CH_2$ -氮杂

环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环戊基、 $-CH_2$ -氮杂环己基、

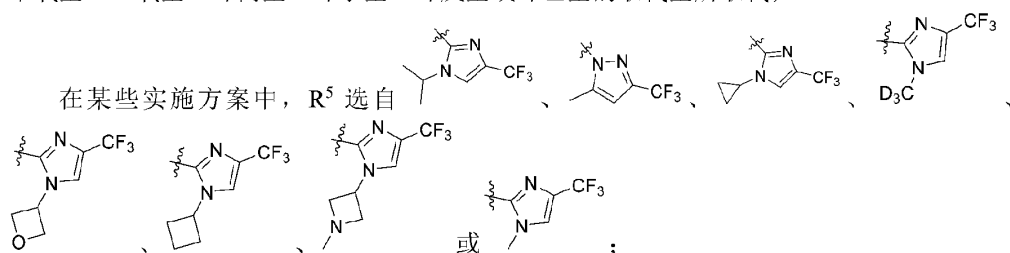


、或炔丙基的取代基所取代；

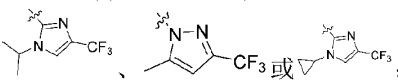
在某些实施方案中， R^5 选自吡咯、吡唑或咪唑，所述的吡咯、吡唑或咪唑任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、N-甲基氮杂环丁基、氮杂环戊基或氮杂环己基的取代基所取代

在某些实施方案中， R^5 选自吡咯、吡唑或咪唑，所述的吡咯、吡唑或咪唑任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基的取代基所取代；

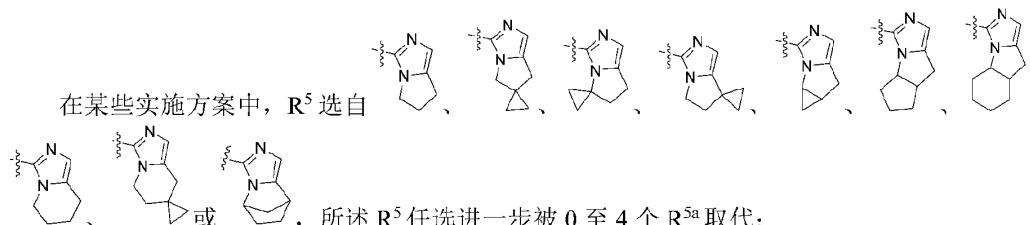
在某些实施方案中， R^5 选自



在某些实施方案中， R^5 选自

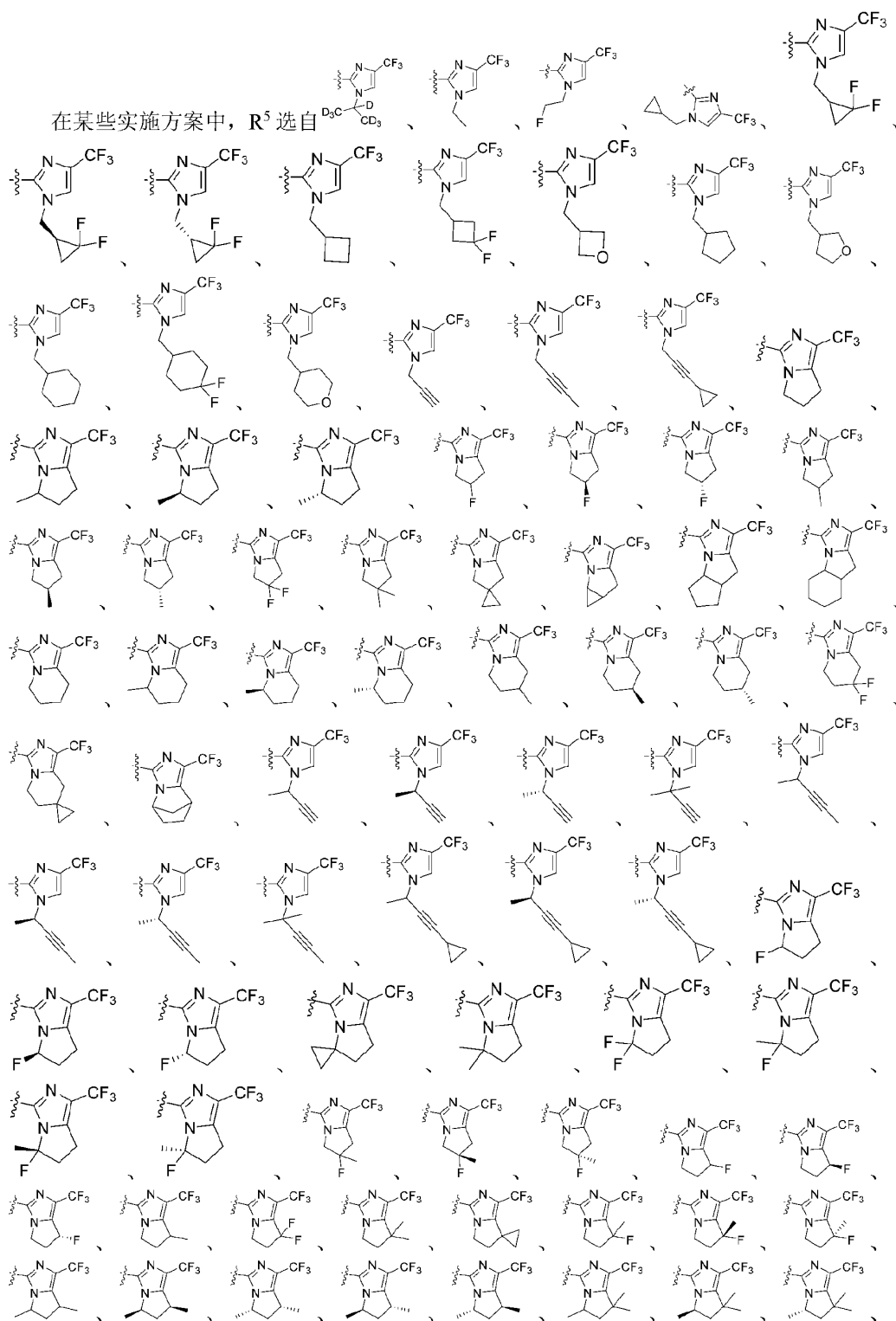


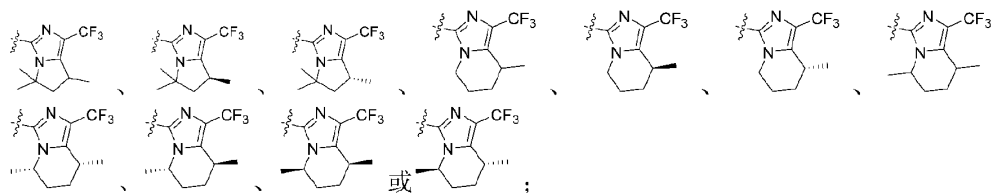
在某些实施方案中， R^5 选自



，所述 R^5 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代；

在某些实施方案中， R^5 选自





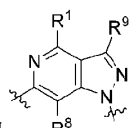
在某些实施方案中, R^{5a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 NHC_{1-6} 烷基、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-3 至 6 元杂环、 C_{3-6} 环烷基、3 至 8 元杂环、 $-CONHC_{1-6}$ 烷基、 $-CONHC_{1-6}$ 烷氧基、 $-CONHC_{3-6}$ 环烷基、 $-CONH_3$ 至 8 元杂环、 $-NHCO-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHCO-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NHCO-C_{3-6}$ 环烷基或 $-NHCO-3$ 至 8 元杂环, 所述的烷基、亚烷基、炔基、烷氧基、环烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素取代的 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{5a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基-3 至 6 元杂环、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环, 所述的烷基、亚烷基、炔基、烷氧基、环烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素取代的 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{5a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、炔丙基、炔丁基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -环己基、 $-CH_2$ -氧杂环丁基、 $-CH_2$ -氧杂环戊基、 $-CH_2$ -氧杂环己基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环戊基、 $-CH_2$ -氮杂环己基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、炔丙基、炔丁基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基或氮杂环己基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素取代的 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, 通式(I)所示的化合物选自通式(Ia)所示的化合物, 通式(Ia)所示的化合物基团定义与通式(I)所示的化合物相同。

作为本发明的第一种实施方案, 前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,



环 A 选自 R^8 , 左侧与 R^2 连接;

R^1 和 R^9 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷氧基, 所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基所取代;

R^8 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷氧基, 所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基所取代;

代基所取代；

R^2 选自 C_{6-10} 碳环或 5 至 10 元杂环，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个 R^{2a} 取代；

R^{2a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷基硫基}$ 、 $-Z-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 或 $-Z-3$ 至 8 元杂环，所述的烷基、环烷基、烷氧基、烷基硫基、杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 炔基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 、 $C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 烯基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 炔基}$ 或 $C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ ，所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 炔基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 、卤素取代的 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、羟基取代的 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、氰基取代的 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

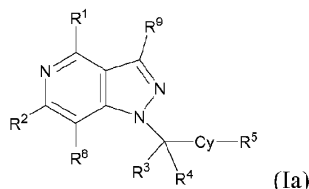
C_y 选自 C_{3-12} 碳环或者 4 至 12 元杂环，所述的 C_y 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 炔基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 、卤素取代的 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、羟基取代的 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、氰基取代的 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R^5 选自 $-Z-C_{3-12}$ 碳环或 $-Z-4$ 至 12 元杂环，所述 R^5 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代；

R^{5a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 $NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 炔基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 、 $-C_{1-4} \text{ 亚烷基}$ 、 $-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 、 $-C_{1-4} \text{ 亚烷基}$ 、3 至 6 元杂环、 $C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 、3 至 8 元杂环、 $-CONHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-CONHC_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 、 $-CONHC_{3-6} \text{ 环烷基}$ 、 $-CONH3$ 至 8 元杂环、 $-NHCO-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-NHCO-C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 、 $-NHCO-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 或 $-NHCO-3$ 至 8 元杂环，所述的烷基、亚烷基、炔基、烷氧基、环烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 炔基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 、卤素取代的 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、羟基取代的 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、氰基取代的 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 、卤素取代的 $C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 或 3 至 8 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

Z 选自键、O、S、NH、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 或 C_{1-3} 亚烷基。

作为本发明的第二种实施方案，下述通式(Ia)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



R^1 和 R^9 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-4} \text{ 烯基}$ 、 $C_{2-4} \text{ 炔基}$ 或 $C_{1-4} \text{ 烷氧基}$ ，所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-4} \text{ 炔基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷氧基}$ 、卤素取代的 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羟基取代的 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、氰基取代的 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 的取代基所取代；

R^8 选自卤素、氰基、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-4} \text{ 炔基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷氧基}$ ，所述的烷基、炔基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-4} \text{ 炔基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷氧基}$ 的取代基所取代；

R^{2a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷氧基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷基硫基}$ 、 $-Z-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 或 $-Z-3$ 至 6 元杂环，所述的烷基、环烷基、烷氧基、烷基硫基、杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、

D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基的取代基所取代，所述的杂环含有1至4个选自O、S和N的杂原子；

R³和R⁴各自独立地选自H、卤素、OH、氰基、C₁₋₄烷基；

Cy选自C₃₋₆单环环烷基、C₅₋₁₁并环环烷基、C₅₋₁₁螺环环烷基、C₅₋₁₁桥环环烷基、4至7元单环杂环烷基、6至11元并环杂环烷基、6至11元螺环杂环烷基、6至11元桥环杂环烷基、苯环、苯并C₄₋₆碳环、苯并4至6元杂环、5至6元杂芳环、8至10元并环杂芳环，所述的Cy任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有1至4个选自O、S和N的杂原子；

R⁵选自-Z-C₆₋₁₂碳环或-Z-5至12元杂环，所述R⁵任选进一步被0至4个R^{5a}取代；

R^{5a}各自独立地选自H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₂亚烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₂亚烷基-3至6元杂环、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环，所述的烷基、亚烷基、炔基、烷氧基、环烷基或杂环任选进一步被0至4个选自H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₄烷基、-C(=O)N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、卤素取代的C₃₋₆环烷基或3至8元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有1至4个选自O、S和N的杂原子；

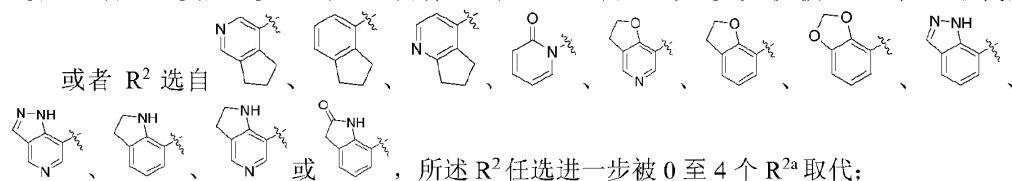
其余取代基的定义与本发明方案一相同。

作为本发明的第三种实施方案，前述通式(Ia)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R¹和R⁹各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基或乙基；

R⁸选自F、Cl、Br、I、CN、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基或乙氧基；

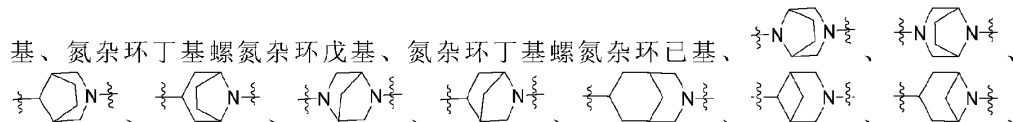
R²选自苯基、吡啶、嘧啶、吡咯、吡唑、咪唑、呋喃、噻吩、噻唑或噁唑，所述的苯基、吡啶、嘧啶、吡咯、吡唑、咪唑、呋喃、噻吩、噻唑或噁唑任选进一步被0至4个R^{2a}取代；

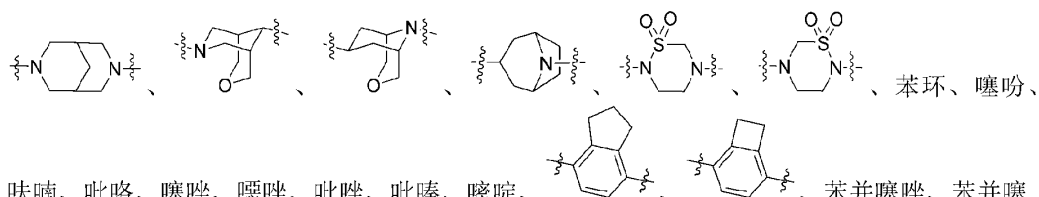


R^{2a}各自独立地选自H、F、Cl、Br、I或氰基，或者R^{2a}各自独立地选自取代或者未取代的如下基团之一：-SO₂-甲基、-SO₂-乙基、-SO₂-丙基、-SO₂-异丙基、-SO₂-环丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、哌嗪、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吗啉、-O-氮杂环丁基、-O-氮杂环戊基、-O-氮杂环己基、-O-氧杂环丁基、-O-氧杂环戊基、-O-氧杂环己基、-OCH₂-苯基、-OCH₂-环丙基、-OCH₂-环丁基、-OCH₂-环戊基、-OCH₂-环己基、吡咯、吡唑、咪唑、噻唑、噻吩、呋喃、噁唑，当被取代时，任选进一步被0至4个选自H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基的取代基所取代；

R³和R⁴各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基；

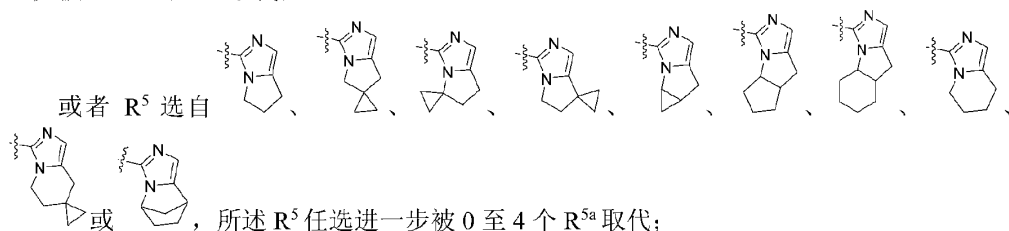
Cy选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[1.1.1]戊烷基、环戊基并环戊基、环丁基螺环己基、环丁基螺环戊基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氮杂环丁基螺环丁基、氮杂环丁基螺环戊基、氮杂环丁基螺环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、





呋喃、吡咯、噻唑、噁唑、吡唑、吡嗪、嘧啶、
吩、苯并呋喃、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并吡咯、苯并吡唑、苯并咪唑、吲哚、吡啶并吡咯、吡啶并咪唑、吡啶并吡唑、嘧啶并咪唑、嘧啶并吡唑、吡啶并三氮唑或 2-吡啶酮，所述的 Cy 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R⁵ 选自苯环、吡唑、吡咯、咪唑、三氮唑、吡啶、嘧啶、吡嗪或哒嗪，所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代；



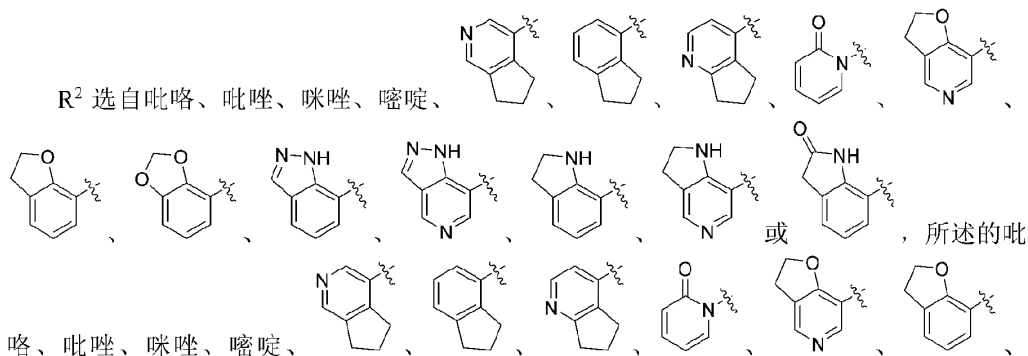
R^{5a} 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、炔丙基、炔丁基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-环己基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氧杂环戊基、-CH₂-氧杂环己基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-氮杂环戊基、-CH₂-氮杂环己基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、炔丙基、炔丁基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基或氮杂环己基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、卤素取代的 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

其余取代基的定义与本发明方案一或二相同。

作为本发明的第四种实施方案，前述通式(Ia)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R¹ 和 R⁹ 为 H；

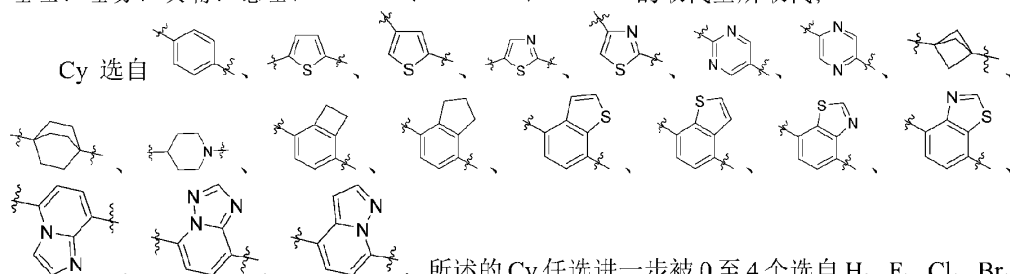
R⁸ 选自 F、Cl、Br、CN、甲基、乙炔基或甲氧基；



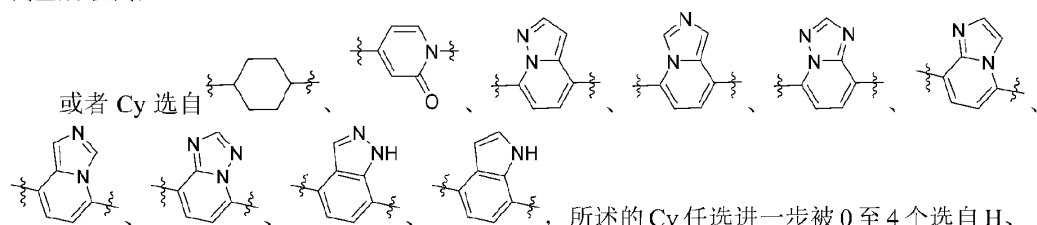


噻唑、噻吩、呋喃、噁唑、

的取代基所取代:

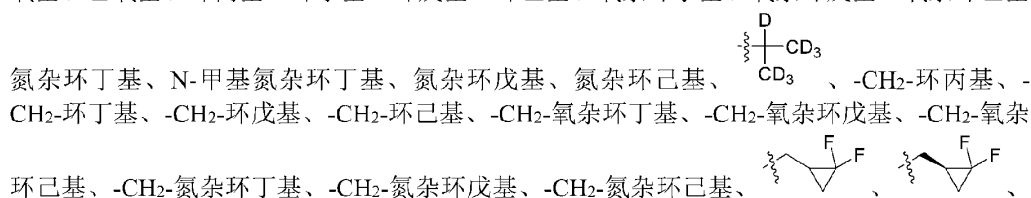


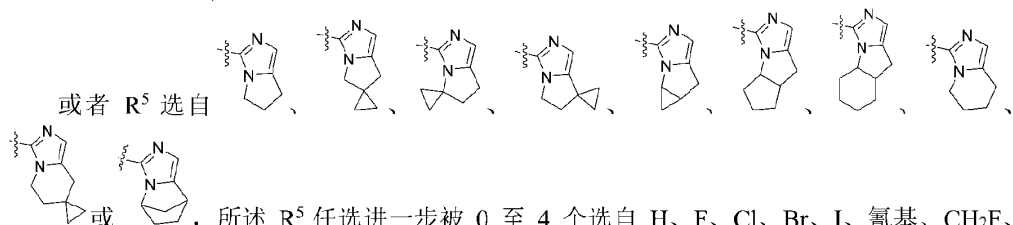
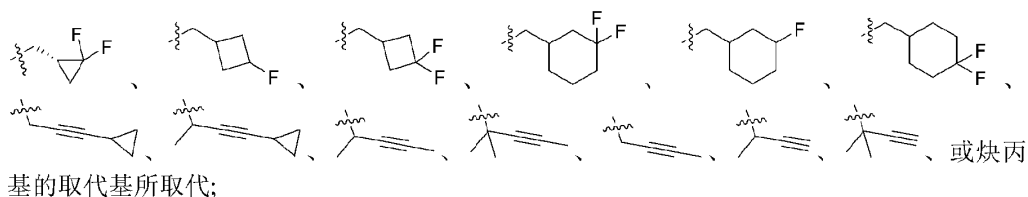
吡啶、噻吩、呋喃、、，所述的Cy任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、氰基、CH₂F、CHF₂、CF₃、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或环丙基的取代基所取代；



F、Cl、Br、I、氰基、CH₂F、CHF₂、CF₃、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或环丙基的取代基所取代；

R⁵ 选自吡咯、吡唑或咪唑，所述的吡咯、吡唑或咪唑任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、氰基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CD₃、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂CH₂F、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、

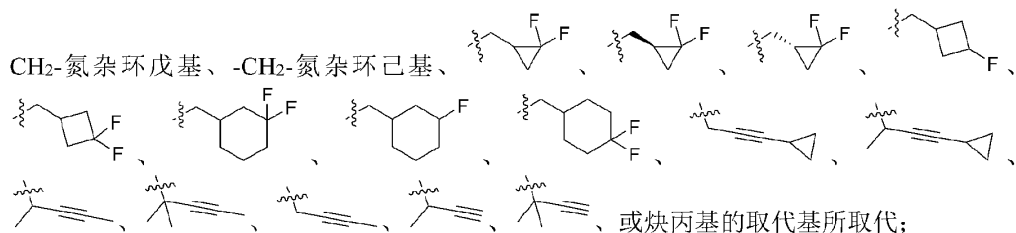




或 ，所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CD₃、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂CH₂F、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、N-甲基氮杂

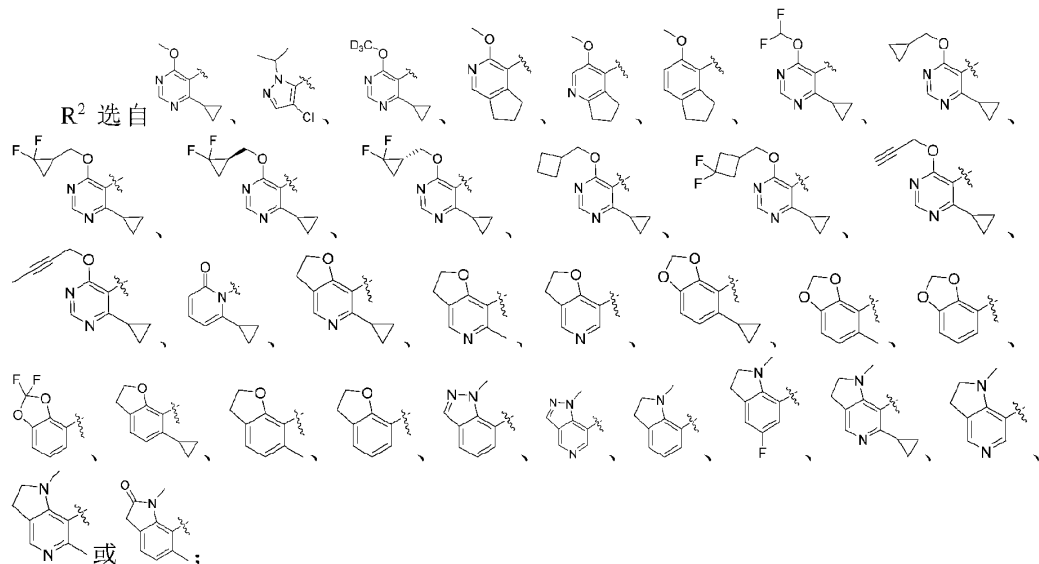


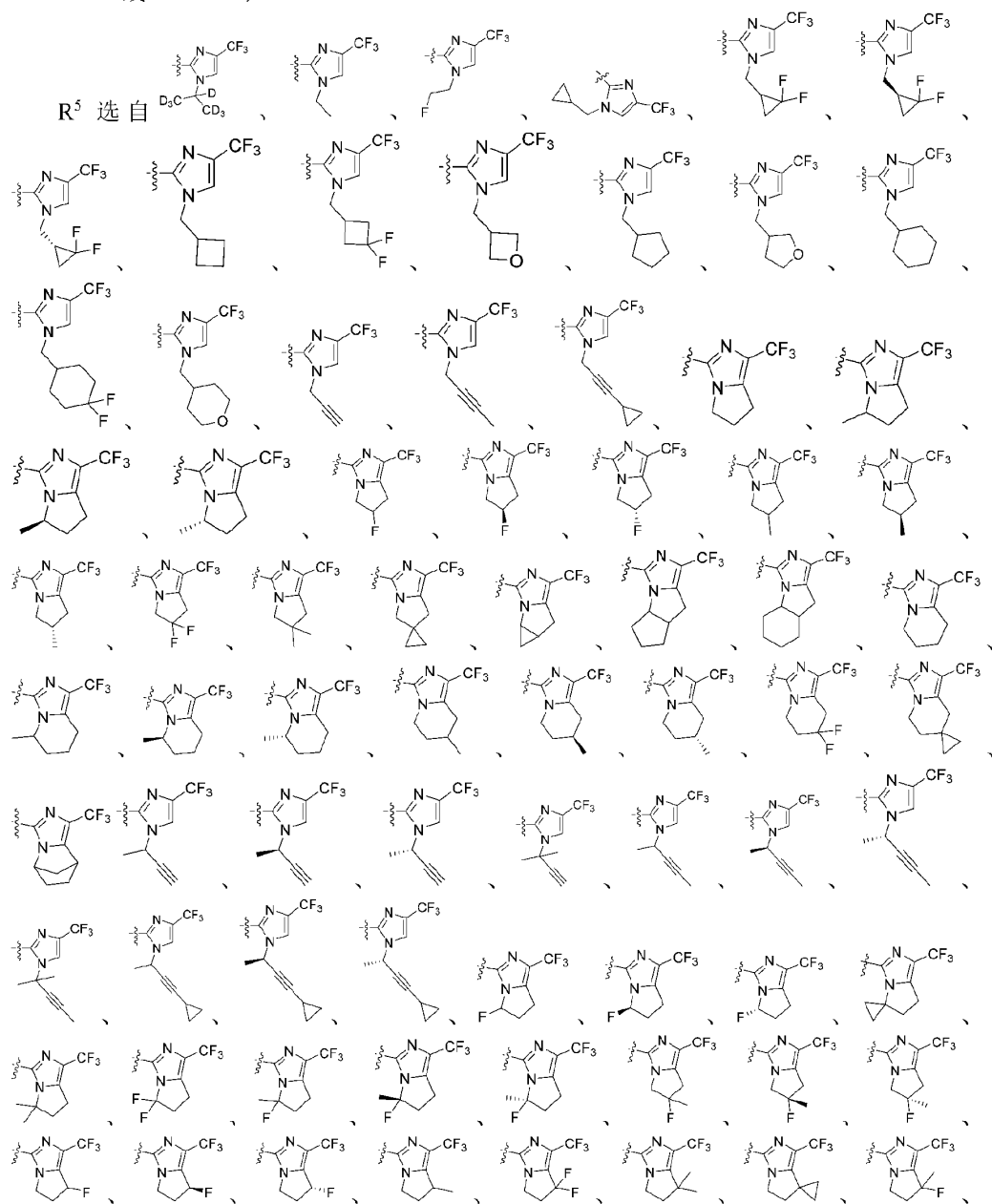
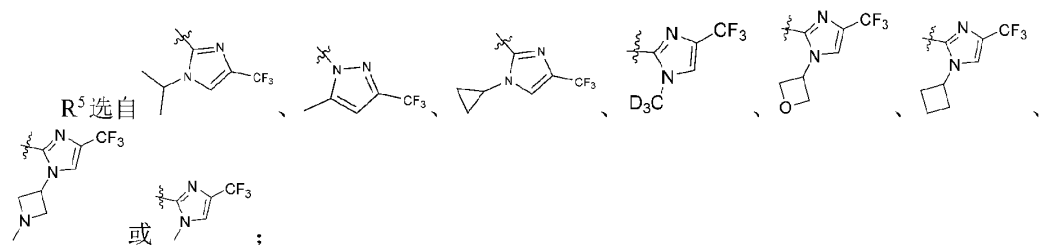
环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、 CD_3 -、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-环己基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氧杂环戊基、-CH₂-氧杂环己基、-CH₂-氮杂环丁基、-

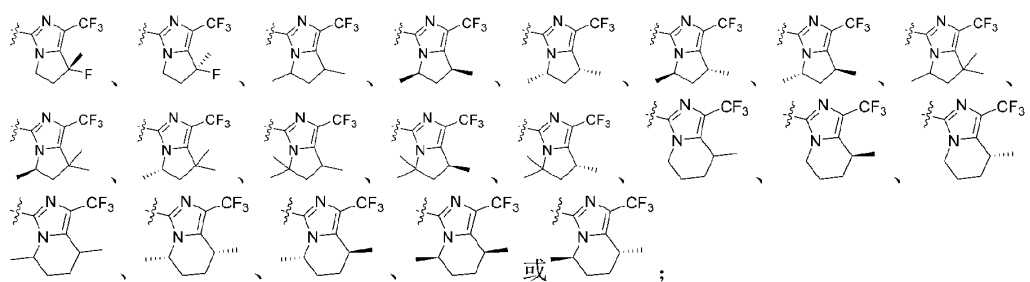


其余取代基的定义与本发明方案一、二或三相同。

作为本发明的第五种实施方案，前述通式(Ia)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，





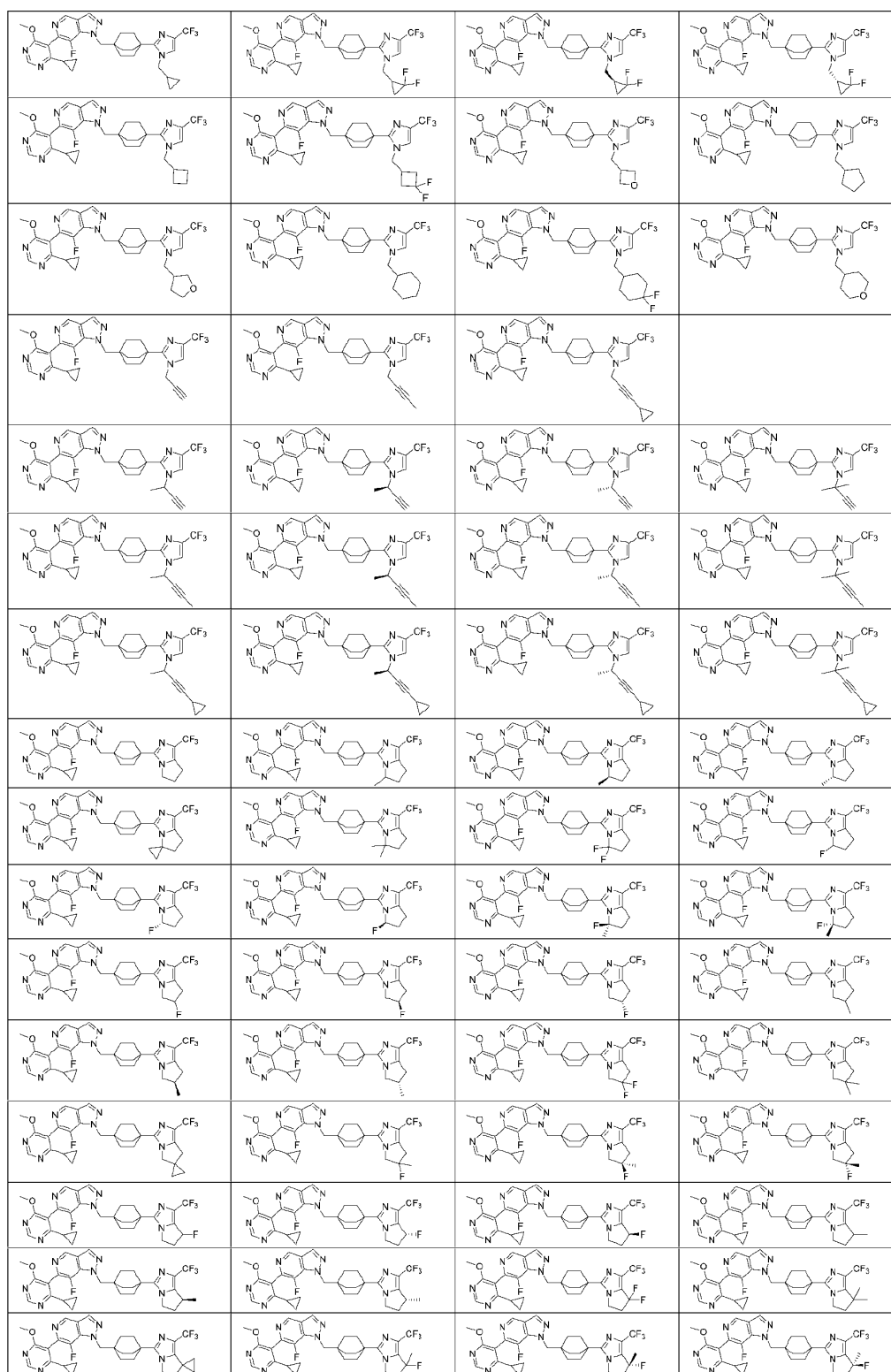


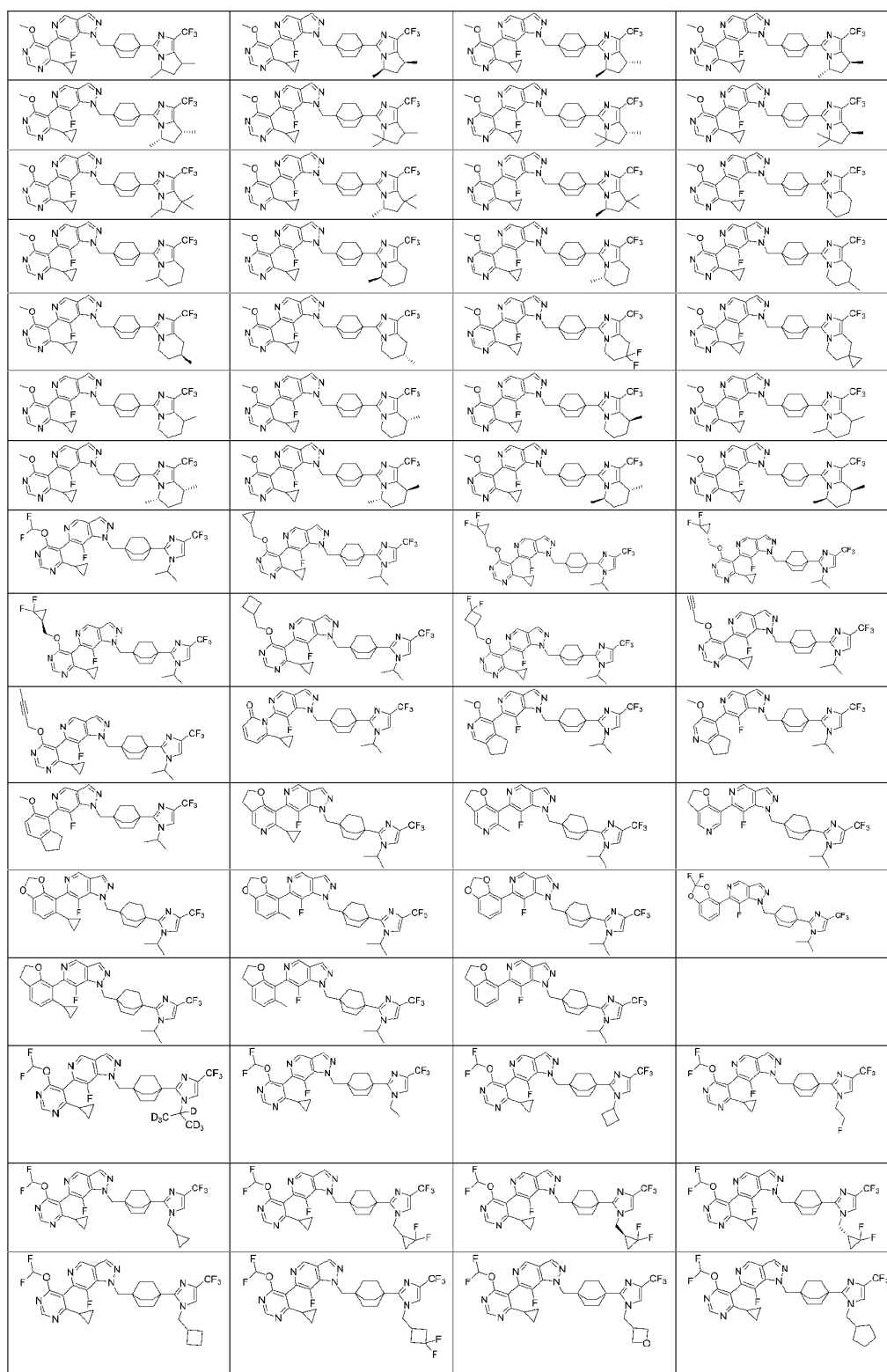
R⁸ 选自 F 或 Cl;

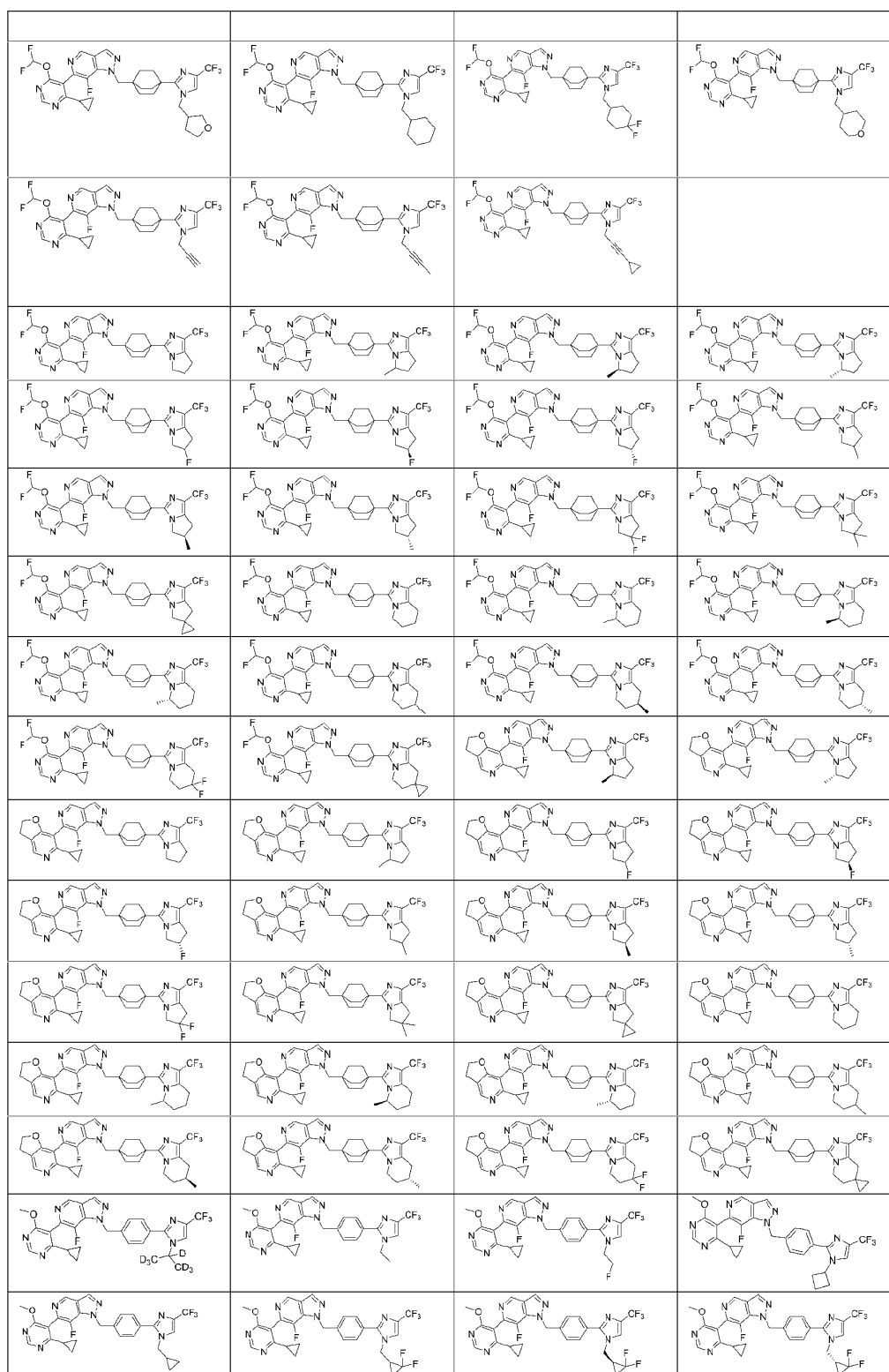
其余取代基的定义与本发明方案一、二、三或四相同。

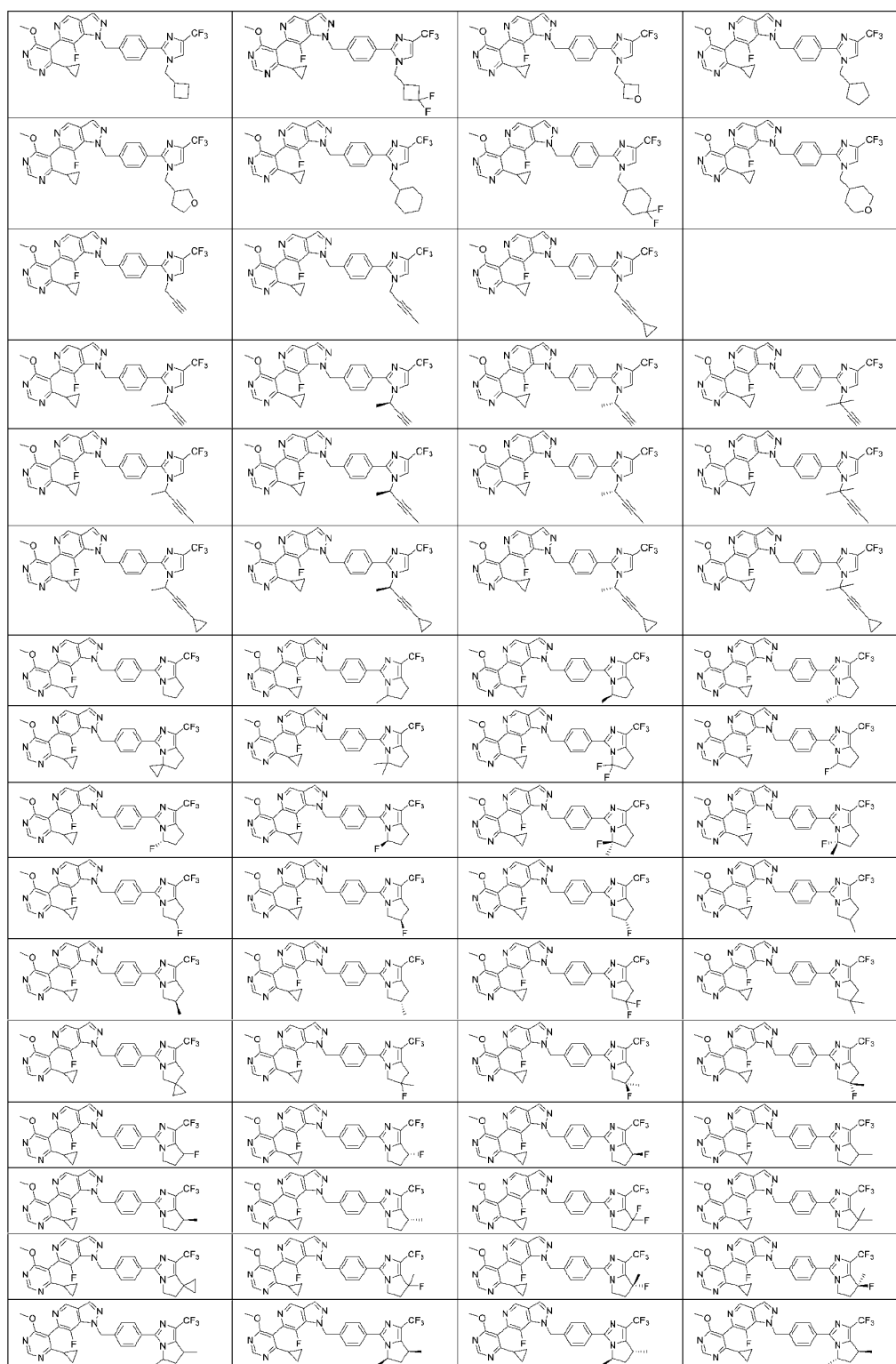
本发明涉及如下化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自表 E 所示结构之一。

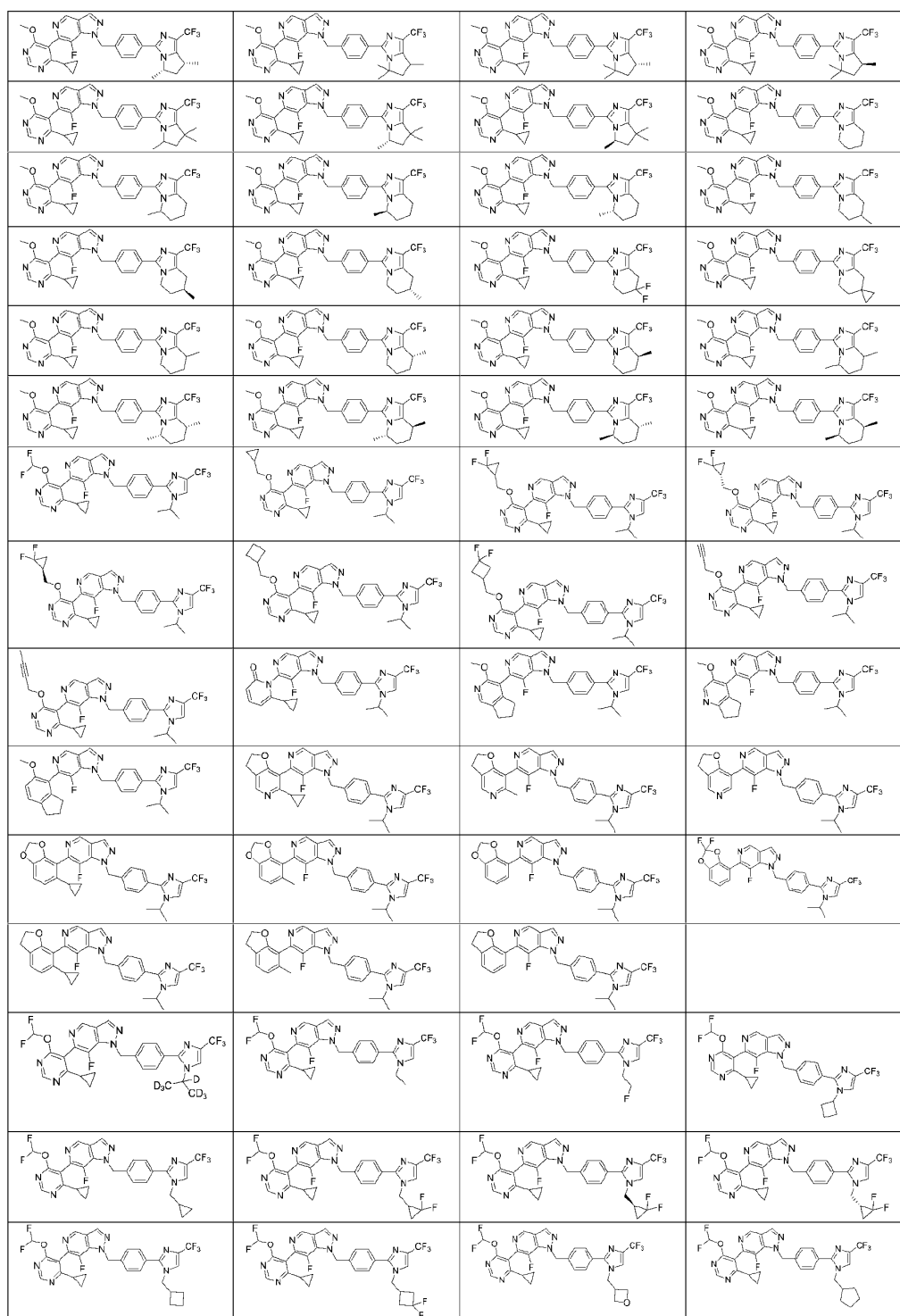
表 E

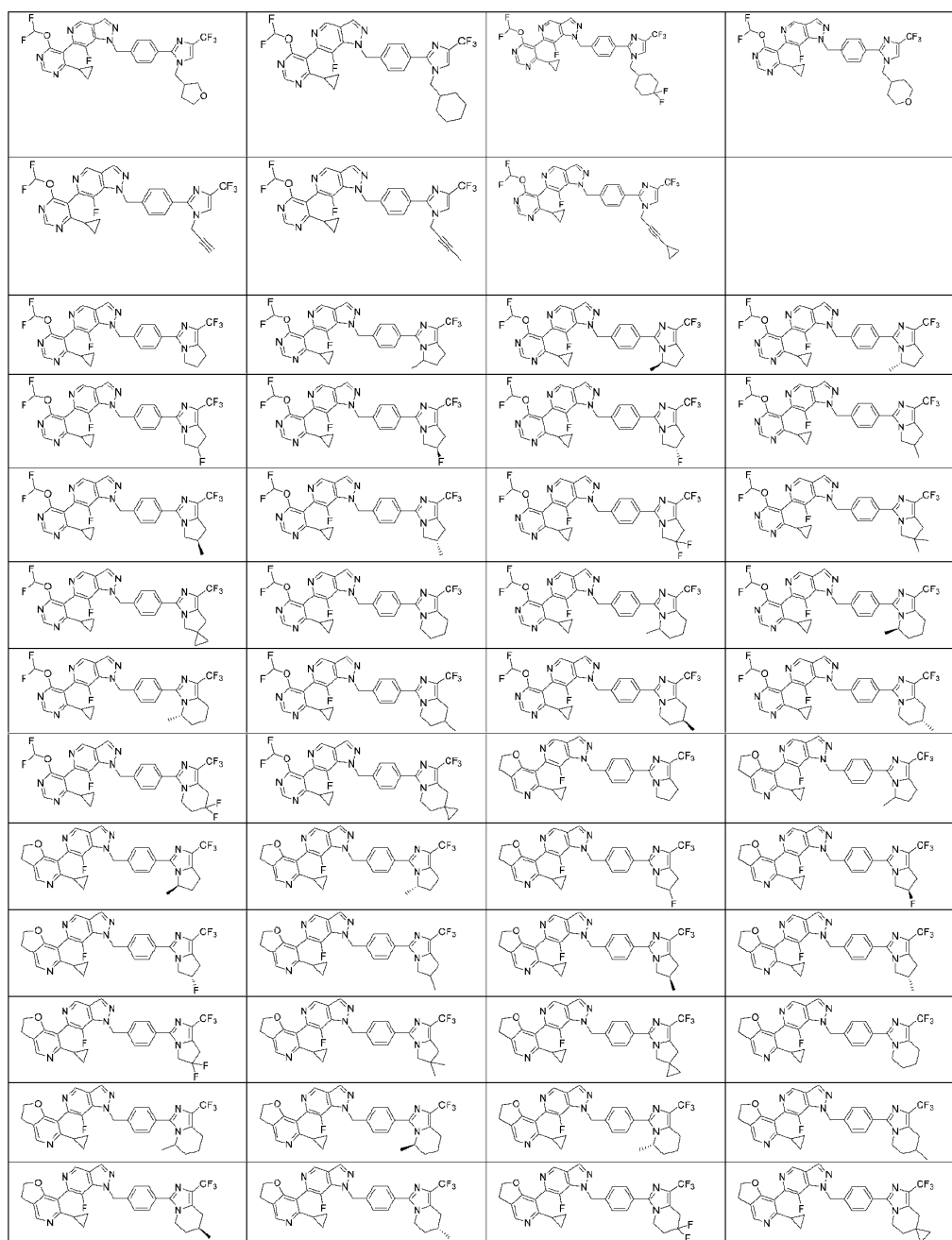












本发明涉及一种药物组合物，包括本发明所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及要学上可接受的载体。

本发明涉及一种本发明所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶在用于制备治疗与 USP1 活性或表达量相关疾病的药物中的应用，优选用于制备肿瘤疾病药物中的应用。

本发明涉及任意上述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产

物、药学上可接受的盐或共晶、或者上述药物组合物在用于制备治疗与 USP1 活性或表达量相关疾病的药物中的应用，优选地，所述疾病选自肿瘤。

本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和药用赋型剂。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。

本发明还提供一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或药物组合物。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物包括人。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症(例如 USP1 活性或表达量相关疾病如肿瘤)的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的组合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1400mg、1-1200mg、1-600mg、2-600mg、3-600mg、4-600mg、5-600mg、6-600mg、10-600mg、20-600mg、25-600mg、30-600mg、40-600mg、50-600mg、60-600mg、70-600mg、75-600mg、80-600mg、90-600mg、100-600mg、200-600mg、1-500mg、2-500mg、3-500mg、4-500mg、5-500mg、6-500mg、10-500mg、20-500mg、25-500mg、30-500mg、40-500mg、50-500mg、60-500mg、70-500mg、75-500mg、80-500mg、90-500mg、100-500mg、125-500mg、150-500mg、200-500mg、250-500mg、300-500mg、400-500mg、5-400mg、10-400mg、20-400mg、25-400mg、30-400mg、40-400mg、50-400mg、60-400mg、70-400mg、75-400mg、80-400mg、90-400mg、100-400mg、125-400mg、150-400mg、200-400mg、250-400mg、300-400mg、1-300mg、2-300mg、5-300mg、10-300mg、20-300mg、25-300mg、30-300mg、40-300mg、50-300mg、60-300mg、70-300mg、75-300mg、80-300mg、90-300mg、100-300mg、125-300mg、150-300mg、200-300mg、250-300mg、1-200mg、2-200mg、5-200mg、10-200mg、20-200mg、25-200mg、30-200mg、40-200mg、50-200mg、60-200mg、70-200mg、75-200mg、80-200mg、90-200mg、100-200mg、125-200mg、150-200mg、100-1000mg、200-1000mg、400-1000mg、100-800mg、200-800mg、400-800mg；

在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1-1500mg、1-1400mg、1-1200mg、1-600mg、20-400mg、25-200mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg、400mg、480mg、500mg 的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选肿瘤。

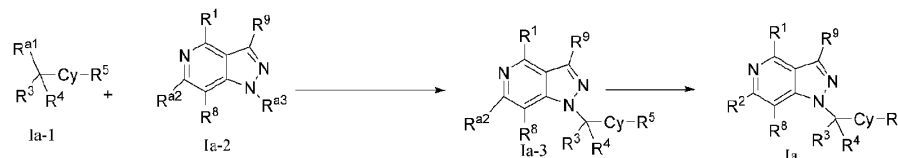
一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶以 1-1500mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10-1500mg/天、10-800mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包

含本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，本发明化合物的或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的量与上述药物组合中其量相同。

本发明中本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

合成方法一：



R^{a1} 选自卤素或者 OH；

R^{a2} 选自卤素，优选自 Br 或 Cl；

R^{a3} 选自氨基保护基或者 H；

其余基团定义与说明书一致；

通式(Ia-1)化合物与(Ia-2)化合物通过取代反应得到通式(Ia-3)化合物，或者先脱去通式(Ia-2)化合物的氨基保护基再与通式(Ia-1)化合物通过取代反应得到通式(Ia-3)化合物；

通式(Ia-3)化合物通过偶联反应得到通式(Ia)化合物。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ¹²C、¹³C 和 ¹⁴C，氢的同位素包括氕(H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ¹⁶O、¹⁷O 和 ¹⁸O，硫的同位素包括 ³²S、³³S、³⁴S 和 ³⁶S，氮的同位素包括 ¹⁴N 和 ¹⁵N，氟的同位素包括 ¹⁷F 和 ¹⁹F，氯的同位素包括 ³⁵Cl 和 ³⁷Cl，溴的同位素包括 ⁷⁹Br 和 ⁸¹Br。

“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

“卤素取代的”是指 F、Cl、Br 或 I 取代，包括但不限于 1 至 10 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代，1 至 6 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代，为 1 至 4 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代。“卤素取代的”简称为“卤代”。

“烷基”是指取代的或者未取代的直链或支链饱和脂肪族烃基，包括但不限于 1 至 20 个碳原子的烷基、1 至 8 个碳原子的烷基、1 至 6 个碳原子的烷基、1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体。本文中出现的烷基，其定义与本定义一致。烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“亚烷基”是指取代的或者未取代的直链和支链的二价饱和烃基，包括-(CH₂)_v-(v 为 1 至 10 的整数)，亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等。

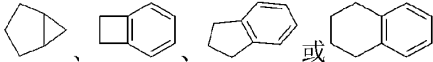
“环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的碳环烃基，通常有 3 至 10 个碳原子，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基等。本文中出现的环烷基，其定义如上所述。环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“杂环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的含有杂原子的环烃基，包括但不限于 3 至 10 个原子、3 至 8 个原子，包含 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环烷基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环烷基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环烷基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环烷基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基。杂环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

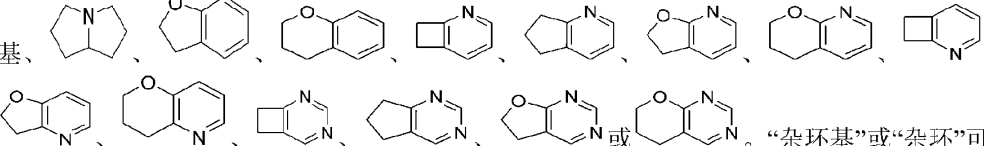
“烯基”是指取代的或者未取代的直链和支链的不饱和烃基，其具有至少 1 个，通常有 1、2 或 3 个碳碳双键，主链包括但不限于 2 至 10 个、2 至 6 个或 2 至 4 个碳原子，烯基实施例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等。本文中出现的烯基，其定义与本发明定义一致。烯基可以是一价、二价、三价或四价。

“炔基”是指取代的或者未取代的直链和支链的一价不饱和烃基，其具有至少 1 个，通常有 1、2 或 3 个碳碳三键，主链包括 2 至 10 个碳原子，包括但不限于在主链上有 2 至 6 个碳原子，主链上有 2 至 4 个碳原子，炔基实施例包括但不限于乙炔基、炔丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-1-丁炔基、2-甲基-1-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-1-戊炔基、2-甲基-1-戊炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、1-辛炔基、3-辛炔基、1-壬炔基、3-壬炔基、1-癸炔基、4-癸炔基等。炔基可以是一价、二价、三价或四价。

“烷氧基”是指取代的或者未取代的-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。

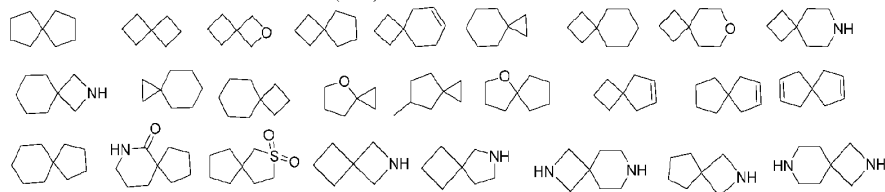
“碳环基”或“碳环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，碳环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，芳香环或者非芳香环任选为单环、桥环或者螺环。非限制性实施例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、苯环、萘环、。 “碳环基”或“碳环”可以是一价、二价、三价或四价。

“杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4 或 5 个)个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡嗪基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并吡啶基、苯并噻唑基、苯并吡嗪基、哌嗪基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基、氧杂螺[3.3]庚烷

基、。 “杂环基”或“杂环”可以

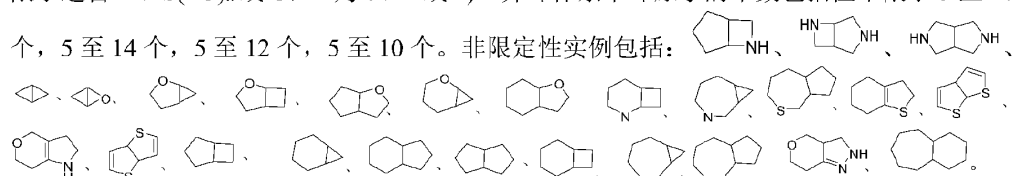
是一价、二价、三价或四价。

“螺环”或“螺环基”是指取代的或未取代的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环基团,螺环体系中环原子的个数包括但不限于含有 5 至 20 个、6 至 14 个、6 至 12 个、6 至 10 个,其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键,且任选可以含有 0 至 5 个选自 N、O 或 S(=O)_n 的杂原子。



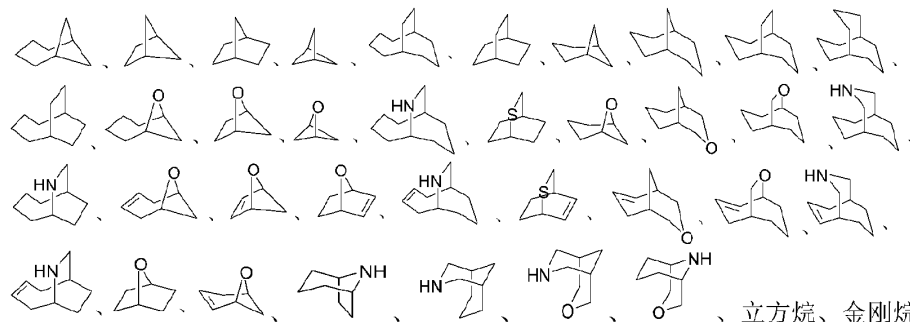
“螺环”或“螺环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“并环”或“并环基”是指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环基团,其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键,且可以是取代的或未取代,并环体系中的各个环可以含 0 至 5 个杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于选自 N、S(=O)_n 或 O, n 为 0、1 或 2)。并环体系中环原子的个数包括但不限于 5 至 20



“并环”或“并环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“桥环”或“桥环基”是指取代的或未取代的含有任意两个不直接连接的原子(称桥原子)的多环基团,可以含有 0 个或多个双键,并环体系中的任意环可以含 0 至 5 个选自杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、S(=O)_n 或 O, 其中 n 为 0、1、2)。环原子个数包括但不限于 5 至 20 个、5 至 14 个、5 至 12 个或 5 至 10 个。非限定性实例包括



或“桥环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”是指环体系仅有碳原子组成的“螺环”。本文中出现的“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”,其定义与螺环一致。

“碳并环”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“碳并环基”是指环体系仅有碳原子组成的“并环”。本文中出现的“碳并环”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“碳并环基”,其定义与并环一致。

“碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”是指环体系仅有碳原子组成的“桥环”。本文中出现的“碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”,其定义与桥环一致。

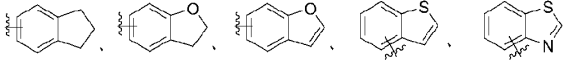
“杂单环”、“单环杂环基”或“杂单环基”是指单环体系的“杂环基”或“杂环”，本文中出现的杂环基、“单环杂环基”或“杂单环基”，其定义与杂环一致。

“杂并环”、“杂并环基”、“并环杂环基”或“杂并环基”是指含有杂原子的“并环”。本文中出现的杂并环、“杂并环基”、“并环杂环基”或“杂并环基”，其定义与并环一致。

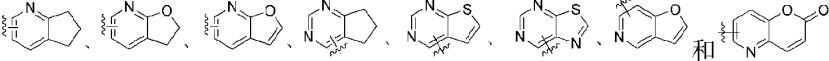
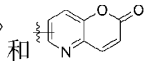
“杂螺环”、“杂螺环基”、“螺环杂环基”或“杂螺环基”是指含有杂原子的“螺环”。本文中出现的杂螺环、“杂螺环基”、“螺环杂环基”或“杂螺环基”，其定义与螺环一致。

“杂桥环”、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”是指含有杂原子的“桥环”。本文中出现的杂桥环、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”，其定义与桥环一致。

“芳基”或“芳环”是指取代的或者未取代的具有单环或稠合环的芳香族烃基，芳香环中环原子个数包括但不限于 6 至 18、6 至 12 或 6 至 10 个碳原子。芳基环可以耦合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含苯环、

萘环、、“芳基”或“芳环”可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于芳基环上。

“杂芳基”或“杂芳环”是指取代或未取代的芳香族烃基，且含有 1 至 5 个选杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、O 或 S(=O)_n，n 为 0、1、2)，杂芳香环中环原子个数包括但不限于 5 至 15、5 至 10 或 5 至 6 个。杂芳基的非限制性实施例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、苯并吡啶、苯并咪唑、苯并吡啶、吡咯并吡啶等。所述杂芳基环可以耦合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含

和。本文中出现的杂芳基，其定义与本定义一致。杂芳基可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于杂芳基环上。

“取代”或“取代的”是指被 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4 或 5 个)取代基所取代，取代基包括但不限于 H、F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或 $-NR^bR^c$ 等基团，其中 R^b与 R^c独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基，作为选择，R^b与 R^c可形成五或六元环烷基或杂环基，R^a与 R^d各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。

“含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子”是指含有 1、2、3 或 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子。

“0 至 X 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3...X 个取代基所取代，X 选自 1 至 10 之间的任意整数。如“0 至 4 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3 或 4 个取代基所取代。如“0 至 5 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3、4 或 5 个取代基所取代。如“杂桥环任选进一步被 0 至 4 个选自 H 或 F 的取代基所取代”是指杂桥环任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H 或 F 的取代基所取代。

X-Y 元的环(X 选自小于 Y 大于等于 3 的整数，Y 选自 4 至 12 之间的任意整数)包括了 X、X+1、X+2、X+3、X+4...Y 元的环。环包括了杂环、碳环、芳环、芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环。如“4-7 元杂单环”是指 4 元、5 元、6 元或 7 元的杂单环，“5-10 元杂并环”是指 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元的杂并环。

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须被 F 取代，说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“互变异构体”是指分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体，如酮式-烯醇式异构和酰胺-亚胺醇式异构等。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

“受试者”是指人类或其它哺乳动物。

具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10⁻⁶ (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-d₆)，氘代氯仿 (CDCl₃)，氘代甲醇 (CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

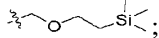
MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 × 4.6 mm, 3.5 μ M)；

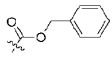
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

本发明的已知起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

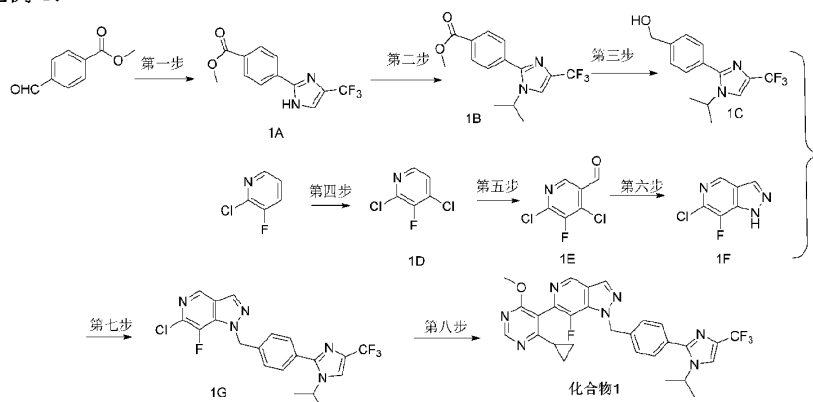
Tf: 三氟甲磺酰基；Ts: 对甲苯磺酰基；TMS: 三甲基硅基；SEM: ；

THP: ；Boc: 叔丁氧基羰基；Ms: ；TBS: ；MTBE: 甲基叔丁基醚；Bn: 苄基；DIPEA: N,N-二异丙基乙胺；DMAc: N,N-二甲基乙酰胺；DMF: N,N-二甲基甲酰胺；

DMSO: 二甲基亚砷；DCM: 二氯甲烷；Cbz: ；LDA: 二异丙基胺基锂；

Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂: CAS 95464-05-4; XPhos Pd G2: CAS 1310584-14-5

实施例 1:



第一步: 1A 的制备

将醋酸钠(4.15g, 50.55mmol)加入至 1,1-二溴-3,3,3-三氟丙酮(12.4g, 45.95mmol)的水(24mL)溶液中, 100°C加热 1h, 冷却至室温, 加入 4-甲酰基苯甲酸甲酯(8.3g, 50.55mmol)的甲醇(180mL)和氨水(44mL)溶液, 室温搅拌 40 分钟, 100°C反应 2h, 冷却至室温, 加水(50mL)淬灭, 乙酸乙酯(60mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/1), 得 **1A**(8g, 收率: 64.43%)。

LCMS $m/z = 271.1 [M+H]^+$

第二步: **1B** 的制备

将 **1A**(17 g, 62.91 mmol)溶于 200 mL DMF 中, 依次加入异丙基碘(32.08 g, 188.73 mmol)和碳酸铯(61.49 g, 188.75 mmol), 90°C反应过夜。冷却至室温, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/20-1/1)得到 **1B**(11.8 g, 收率: 60%)。

LCMS $m/z = 313.1 [M+H]^+$

第三步: **1C** 的制备

将 **1B**(11.8 g, 37.79 mmol)溶于 150 mL THF 中, 加入硼氢化锂(4.12 g, 188.95 mmol), 升温至 50°C搅拌 2 h。冷却至室温, 冰水浴加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **1C**(10 g)。

LCMS $m/z = 285.1 [M+H]^+$

第四步: **1D** 的制备

将 2-氯-3-氟吡啶 (5g, 38.03mmol)溶于 THF (25mL)中, 氮气保护下, 降温至-70°C, 缓慢滴加双三甲基硅基胺基锂(57 mL, 1M, 57 mmol) 的 THF 溶液, 加毕, 升温至-30°C搅拌 1h, -30°C下加入六氯乙烷 (10.80g, 45.64mmol), 加毕、自然升温至室温, 搅拌过夜。依次加入 20mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入 100mL 水和 100mL 乙酸乙酯、分层, 有机层用 100mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/石油醚(V/V)=0/1-1/4)得到 **1D**(2 g, 收率 32%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, 1H), 7.34 (t, 1H).

第五步: **1E** 的制备

将 **1D** (2g, 12.02mmol)溶于 THF (10mL)中, 氮气保护下, 降温至-70°C, -70°C缓慢滴加 LDA (14.4 mL, 1M, 14.42 mmol)的 THF 溶液。-70°C下搅拌 1h, 缓慢滴加 DMF (1.76g, 24.04mmol), 继续搅拌 30min。加入 10mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 升至室温后, 加入 20mL 水和 20mL 乙酸乙酯、分层, 有机层用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V) = 0/1-1/4.)得到 **1E**(0.56 g, 收率: 24%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

第六步: **1F** 的制备

将 **1E** (0.55g, 2.84mmol)溶于正丁醇 (10mL)中, 加入水合肼 (0.89g, 14.2mmol, wt%=80%), 100°C搅拌 8h。冷却至室温, 加入 20mL 水和 20mL 乙酸乙酯、分层, 有机相无水硫酸钠干燥、减压浓缩, 残留物硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V) = 1/10-1/2)得到 **1F**(0.28 g, 收率: 57%)

LCMS $m/z = 172.1 [M+H]^+$

第七步: **1G** 的制备

将 **1F** (0.09g, 0.52mmol)、**1C** (0.15g, 0.52mmol) 和三正丁基膦 (0.21g, 1.04mmol) 依次加入到 THF (5mL)中, 氮气保护下, 室温滴加偶氮二甲酸二乙酯(0.18g, 1.03mmol), 室温搅拌 1 h。减压浓缩除去溶剂, 残留物硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V) = 1/10-1/2)得到 **1G**(0.15 g, 收率: 66%)。

LCMS $m/z = 438.1 [M+H]^+$

第八步: 化合物 **1** 的制备

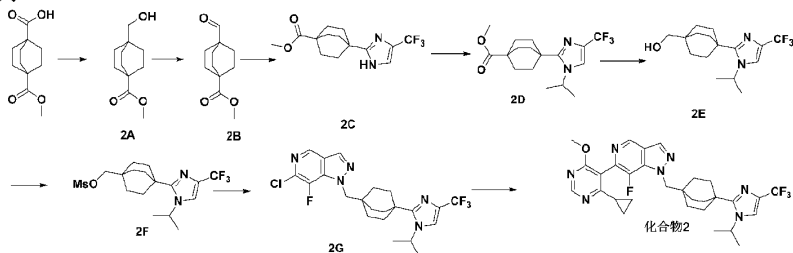
将 **1G** (0.13g, 0.30mmol)溶于 1,4-二氧六环 (4mL)和水 (1mL)的混合溶剂中, 依次加入(4-环

丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (0.12g, 0.62mmol)、磷酸钾 (0.13g, 0.60mmol)和 XPhos G3 (CAS: 1445085-55-1, 0.025g, 0.030mmol), 氮气保护下升温至 90°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 10mL 乙酸乙酯和 10mL 水、分层, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V)=1/5-1/1)得到化合物 1(80 mg, 收率: 48%)

LCMS $m/z = 552.2 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.50 – 4.32 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.38 (d, 6H), 1.15 – 1.06 (m, 1H), 1.04 – 0.96 (m, 1H), 0.94 – 0.79 (m, 2H).

实施例 2:



第一步: 2A 的制备

将 4-(甲氧羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸(5 g, 23.58 mmol)溶于 THF(60mL)中, 0°C 下缓慢滴加硼烷四氢呋喃溶液(47mL, 1M), 室温搅拌过夜。0°C 加入甲醇淬灭, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/20-1/2)得到 2A(3.8 g, 收率: 81%)。

LCMS $m/z = 199.2 [M+H]^+$

第二步: 2B 的制备

将 2A(3.8g, 19.16 mmol)溶于 DCM(100 mL)中, 0°C 分批加入戴斯-马丁氧化剂(16.25 g, 38.32 mmol), 室温反应 3h。TLC 监控反应完全, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/20-1/2)得到 2B(3.02 g, 收率: 80%)。

LCMS $m/z = 197.1 [M+H]^+$

第三步: 2C 的制备

将 1,1-二溴-3,3,3-三氟丙酮(4.98g, 18.49mmol, CAS: 431-67-4)置于 250 mL 单口瓶中, 加入 30mL 水和醋酸钠(1.89g, 23.09mmol), 90°C 反应 1h。冷却至室温, 依次加入 60 mL 甲醇、2B(3.02g, 15.39mmol)和浓氨水(15mL), 90°C 反应 2h。冷却至室温, 将反应液倒入 200mL 水中, 过滤, 滤饼用水(2 x 10 mL)洗涤, 滤饼减压干燥得到 2C(2.9 g, 收率: 62%)。

LCMS $m/z = 303.1 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.36 – 12.16 (m, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 12H).

第四步: 2D 的制备

室温下将 2C(2.0g, 6.62mmol)溶于 30mL DMF 中, 依次加入异丙基碘(4.50g, 26.48mmol)和碳酸铯(6.47g, 19.86mmol), 90°C 反应过夜。冷却至室温, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/20-1/1)得到 2D(1.2 g, 收率: 52%)。

LCMS $m/z = 345.2 [M+H]^+$

第五步: 2E 的制备

将 2D(1.2g, 3.48mmol)溶于 20mL THF 中, 加入硼氢化锂(0.38g, 17.40 mmol), 60°C 搅拌 2 h。冷却至室温, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 2E(0.9g, 收率: 81%)。

LCMS $m/z = 317.2 [M+H]^+$

第六步: 2F 的制备

0°C下, 将甲基磺酰氯(64mg, 0.56mmol)加入到 **2E**(0.12g, 0.37mmol)和三乙胺(0.11g, 1.09mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中, 室温搅拌 1h。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 二氯甲烷(20mL×3)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/20), 得 **2F**(0.11g, 收率 74%)。

LCMS $m/z = 395.1 [M+H]^+$

第七步: **2G** 的制备

将 **1F** (0.1g, 0.58mmol)和 **2F** (0.23g, 0.58mmol)溶于 DMF (5mL)中, 加入碳酸铯 (0.38g, 1.17mmol)和碘化钠 (0.087g, 0.58mmol), 140°C 反应 2 h。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水(10 mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V)=1/10-1/2)得到 **2G**(0.060 g, 收率: 22%)。

LCMS $m/z = 470.2 [M+H]^+$

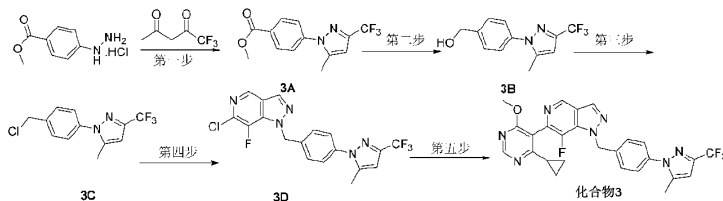
第八步: 化合物 **2** 的制备

将 **2G** (0.06g, 0.13mmol)、(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (0.050g, 0.26mmol)、XPhos G3 (0.011g, 0.013mmol, CAS:1445085-55-1)和磷酸钾 (0.056g, 0.27mmol)置于 50 mL 的单口瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (4mL)和水 (1mL), 氮气置换三次, 升温至 90°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/1), 浓缩后残留物二次硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=100/0-100/3)得到化合物 **2**(30 mg, 收率: 39%)。

LCMS $m/z = 584.2 [M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 6H), 1.74 – 1.59 (m, 7H), 1.41 (d, 6H), 1.27 – 1.20 (m, 1H), 1.16 – 1.09 (m, 1H), 0.99 – 0.86 (m, 2H).

实施例 3:



第一步: **3A** 的制备

4-叔基苯甲酸甲酯盐酸盐(2.02g, 10.0mmol)溶于六氟异丙醇(10mL), 加入 1,1,1-三氟-2,4-戊二酮(1.54g, 10.0mmol), 氮气保护、冰浴下缓慢滴加三乙胺(2.23g, 22.00mmol), 室温反应过夜。加水(50mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(60mL×3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/5), 得 **3A**(2.4 g, 收率: 84 %)。

LCMS $m/z = 285.1 [M+H]^+$

第二步: **3B** 的制备

将 **3A**(2.4g, 8.44mmol)溶于 50mL THF 中, 冰水浴下缓慢加入硼氢化锂(1.84g, 84.4mmol), 50°C搅拌4h。反应结束后, 冷却至室温, 将反应瓶置于冰水浴中, 缓慢加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入 20mL 水, 加入乙酸乙酯(60mL×3)萃取, 收集有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 **3B**(2.0 g, 收率: 92%)。

LCMS $m/z = 257.2 [M+H]^+$

第三步: **3C** 的制备

将二氯亚砷(8mL, 110.28mmol)加入至 **3B**(1.0g, 3.9mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中, 室温搅拌 5h 后, 减压浓缩, 向得到的粗品中加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯, 分层后收集有机相, 经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得 **3C**(1.0g, 收率: 93%)。

LCMS $m/z = 275.0 [M+H]^+$

第四步：3D 的制备

将 **3C**(106mg, 0.39mmol)和 **1F**(60mg, 0.35mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液中，加入碳酸铯(342mg, 1.05mmol)，室温搅拌过夜。反应结束后，经硅藻土过滤除去残渣，加入 10mL 乙酸乙酯稀释滤液，加水(10mL×3)洗涤，收集有机相，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-1/1)得到 **3D**(65 mg, 收率 45%)。

LCMS $m/z = 410.1 [M+H]^+$

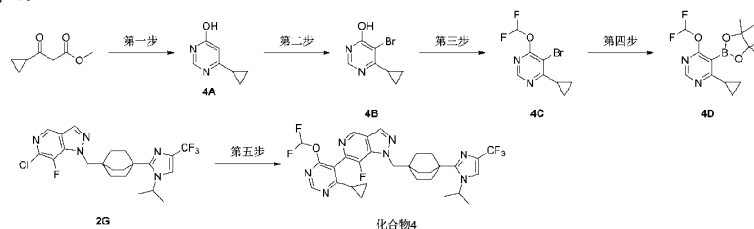
第五步：化合物 3 的三氟乙酸盐的制备

将 **3D** (65mg, 0.16mmol)溶于 1,4-二氧六环 (10mL)和水 (1mL)的混合溶剂中，依次加入 (4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (46.6mg, 0.24mmol)、磷酸钾 (101.9mg, 0.48mmol)和 XPhos G3 (CAS: 1445085-55-1, 13.5mg, 0.016mmol)，氮气保护下升温至 90℃搅拌过夜。反应结束，浓缩除去大量的溶剂，向其中加入 10mL 水，乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: XBridge@ Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% 三氟乙酸))纯化，收集制备液，冻干后得到化合物 3 的三氟乙酸盐(10 mg, 收率: 12%)。

LCMS $m/z = 524.2 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.73 – 1.63 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.95 – 0.80 (m, 2H).

实施例 4:



第一步：4A 的制备

将 3-环丙基-3-氧代丙酸甲酯(20 g, 140.66 mmol)和醋酸甲脒(29.29 g, 281.32 mmol)溶于甲醇(400 mL)中，加入甲醇钠(53.19 g, 984.62 mmol)，室温反应 2 天。用醋酸将 PH 调至 7，硅藻土抽滤过滤，滤液减压浓缩，残留物通过硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-1/3); (甲醇/二氯甲烷(V/V)=0/1-1/10)得到 **4A**(9 g, 收率: 47%)。

LCMS $m/z = 137.1 [M+H]^+$

第二步：4B 的制备

将 **4A**(8.5 g, 62.43 mmol)溶于乙腈(100 mL)中，加入 NBS(11.67 g, 65.60 mmol)，室温反应 1h。加入水和乙酸乙酯萃取，有机层用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-1/1)得到 **4B**(9.1 g, 收率: 67%)。

LCMS $m/z = 215.0 [M+H]^+$

第三步：4C 的制备

将 **4B**(6 g, 27.90 mmol)溶于乙腈(200mL)中，加入氢化钠(2.2g, 54.90mmol)，室温搅拌反应 45min，加入 2-氟磺酰基二氟乙酸(8.94g, 50.22mmol)，室温反应 2h。加入水和乙酸乙酯萃取，有机层用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-1/2)得到 **4C**(4.0g, 收率: 54%)。

LCMS $m/z = 265.0 [M+H]^+$

第四步：4D 的制备

将 **4C**(1.0g, 3.77mmol)溶于 1,4-Dioxane(15mL)中，依次加入联硼酸频哪醇酯(1.05g,

4.16mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.31g, 0.38mmol)和醋酸钾(0.74g, 7.54mmol), 氮气保护下 90°C 反应过夜。冷却至室温, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1-1/20)得到 **4D**(420mg, 收率: 35%)。

LCMS $m/z = 313.0 [M+H]^+$

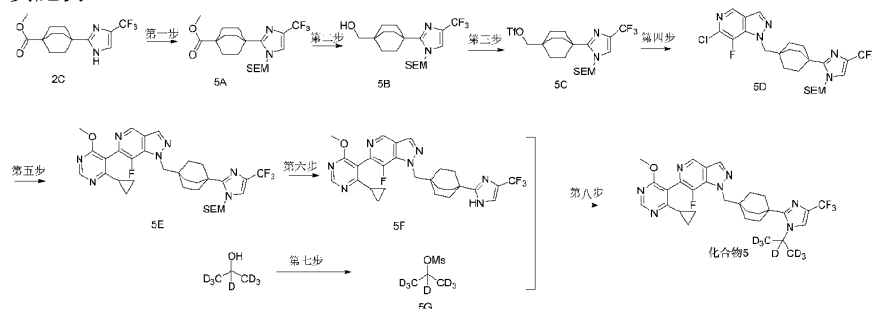
第五步: 化合物 **4** 的制备

将 **2G**(100mg, 0.21mmol)、**4D**(85.21mg, 0.27mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (17.15mg, 0.021mmol)和碳酸钾 (87.07mg, 0.63mmol)置于 25 mL 的单口瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (4mL)和水 (1mL), 氮气置换三次, 90°C 搅拌 3h。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/1), 所得粗品进一步制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水(含 5mM 乙酸铵))分离纯化得到化合物 **4**(20 mg, 收率: 15%)。

LCMS $m/z = 620.3[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.03 – 7.63 (m, 2H), 4.88 – 4.74 (m, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 7H), 1.61 – 1.46 (m, 6H), 1.32 (d, 6H), 1.23 – 1.18 (m, 1H), 1.13 – 0.92 (m, 3H)。

实施例 5:



第一步: **5A** 的制备

将 **2C** (4g, 13.23mmol)溶于 DMF (20mL)中, 冰浴下缓慢加入 NaH (0.79g, 19.84mmol, wt%=60%), 冰浴下搅拌 10 min 后加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(3.31g, 19.85mmol), 自然升温至室温, 搅拌 30 min。加入 10 mL 氯化铵饱和水溶液淬灭反应, 加入 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/3)得到 **5A**(5.2 g, 收率: 90%)。

第二步: **5B** 的制备

将 **5A** (5.2g, 12.02mmol)溶于 THF (25mL), 室温下加入硼氢化锂 (1.31g, 59.86mmol), 加毕, 60°C 搅拌 2 h。冷却至室温, 缓慢滴加 10 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **5B**(5 g, 收率: 100%)。

LCMS $m/z = 405.2 [M+H]^+$

第三步: **5C** 的制备

将 **5B** (4.81g, 11.89mmol)溶于 DCM (30mL)中, 加入吡啶 (1.41g, 17.84mmol), 冰浴下缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (4.03g, 14.29mmol), 自然升温至室温搅拌 1h。加入 30 mL 二氯甲烷和 50 mL 水萃取, 有机层用 30 mL 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **5C**。

第四步: **5D** 的制备

将 **1F** (1.7g, 9.91mmol)和上一步 **5C** 溶于 DMF (30mL)中, 常温水浴下, 加入碳酸铯 (9.69g, 29.73mmol), 加毕, 搅拌 1 h, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水(30 mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/3)得到 **5D**。

油醚(V/V)=1/10-1/2)得到 **5D**(2.3 g, 收率: 41%)。

LCMS $m/z = 558.2 [M+H]^+$

第五步: **5E** 的制备

将 **5D** (1g, 1.79mmol) 和 (4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (0.69g, 3.56mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (2mL) 的混合溶剂中, 依次加入 XPhos G3 (0.15g, 0.18mmol) 和磷酸钾 (0.76g, 3.58mmol), 加毕, 氮气置换三次, 升温至 90°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 10 mL 水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/1)得到 **5E**(1.1 g, 收率: 91%)。

第六步: **5F** 的制备

将 **5E** (1.1g, 1.64mmol) 溶于 THF (15mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (4.29g, 16.4mmol), 升温至 70°C 搅拌 6 h。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/3-1/0)得到 **5F**(0.8 g, 收率 90%)。

LCMS $m/z = 542.2 [M+H]^+$

第七步: **5G** 的制备

将异丙醇-D7 (2g, 29.79mmol) 溶于 DCM (20mL) 中, 冰浴下加入三乙胺 (6.03g, 59.59 mmol), 缓慢滴加甲基磺酰氯 (4.10g, 35.79mmol), 加毕, 自然升温至室温搅拌 20 min。加入 30 mL 水和 30 mL 二氯甲烷萃取, 有机层再依次用 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **5G**(4 g)。

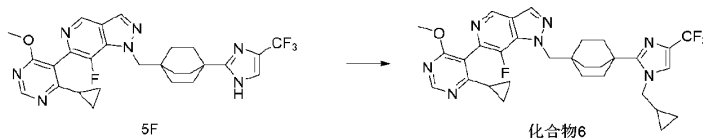
第八步: 化合物 **5** 的制备

将 **5F** (0.1g, 0.18mmol) 和 **5G** (0.13g, 0.90mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 依次加入碳酸铯 (0.29g, 0.90mmol) 和碘化钠 (0.027g, 0.18mmol), 80°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 **5**(60 mg, 收率: 56%)。

LCMS $m/z = 591.3 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.96 – 1.82 (m, 6H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.62 – 1.45 (m, 6H), 1.18 – 0.98 (m, 2H), 0.97 – 0.81 (m, 2H)。

实施例 6:

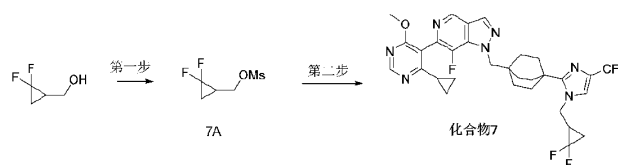


将 **5F** (0.1g, 0.18mmol) 和溴甲基环丙烷 (0.049g, 0.36mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入碳酸铯 (0.12g, 0.36mmol), 60°C 搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 **6**(60 mg, 收率: 56%)。

LCMS $m/z = 596.3 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.96 – 1.82 (m, 6H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.61 – 1.45 (m, 6H), 1.22 – 1.08 (m, 2H), 1.05 – 0.98 (m, 1H), 0.97 – 0.80 (m, 2H), 0.59 – 0.49 (m, 2H), 0.46 – 0.37 (m, 2H)。

实施例 7:



第一步：7A 的制备

将 2,2-二氟环丙基甲醇 (1g,9.28mmol) 溶于 DCM (20mL) 中, 冰浴下加入三乙胺 (1.88g,18.54mmol), 缓慢滴加甲基磺酰氯(1.28g,11.11mmol), 自然升温至室温搅拌 20 min。加入 30 mL 水和 30 mL 二氯甲烷萃取, 有机层再依次用 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 7A(1.6 g)。

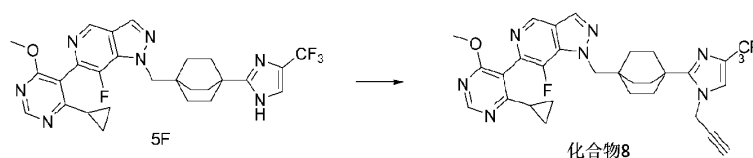
第二步：化合物 7 的制备

将 5F (0.1g,0.18mmol) 和 7A (0.067g,0.36mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 依次加入碳酸铯 (0.12g,0.36mmol) 和碘化钠 (0.027g,0.18mmol), 60°C 搅拌 3h。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 7(65 mg, 收率: 57%)。

LCMS $m/z = 632.7 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 3H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 6H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 6H), 1.18 – 1.09 (m, 1H), 1.06 – 0.97 (m, 1H), 0.97 – 0.83 (m, 2H)

实施例 8:

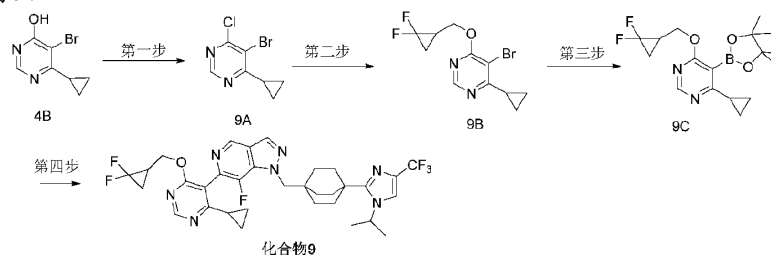


将 5F (0.1g,0.18mmol) 和 3-溴丙炔 (0.043g,0.36mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入碳酸铯 (0.12g,0.36mmol), 室温搅拌 3 h。加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 8(90 mg, 收率: 86%)。

LCMS $m/z = 580.2 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 5.03 (d, 2H), 4.41 – 4.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (t, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 6H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.60 – 1.43 (m, 6H), 1.18 – 1.09 (m, 1H), 1.06 – 0.98 (m, 1H), 0.98 – 0.82 (m, 2H).

实施例 9:



第一步：9A 的制备

将 4B (1g,4.65mmol) 溶于乙腈 (10mL) 中, 室温下缓慢加入三氯氧磷 (7.13g, 46.50 mmol), 加毕, 80°C 搅拌 4 h。冷却至室温, 将反应液倒入冰水中, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性, 加入 30 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得 9A。

第二步：9B 的制备

将 2,2-二氟环丙基甲醇 (0.93g, 8.60mmol) 溶于 THF (10mL) 中, 冰浴下缓慢加入氢化钠 (0.25g, 6.3mmol, wt%=60%), 加毕, 冰浴下搅拌 20 min 后, 缓慢加入 9A (1g, 4.28mmol), 自然升温至室温, 搅拌 20 min。加入 10 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 9B (1.4 g)。

LCMS $m/z = 305.1 [M+H]^+$

第三步：9C 的制备

将 9B (1.3g, 4.26mmol) 溶于 THF (10mL) 中, 冰浴下缓慢滴加异丙基氯化镁四氢呋喃溶液 (3.2 mL, 6.39mmol, 2N), 室温搅拌 1.5 h。0°C 下缓慢滴加异丙醇频哪醇硼酸酯 (1.19g, 6.39 mmol) 的 THF 溶液 2 mL, 室温搅拌 1 h。加入 20 mL 水淬灭反应, 加入 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V)=0/1-1/10) 得到 9C (0.23 g, 收率: 15%)。

LCMS $m/z = 353.2 [M+H]^+$

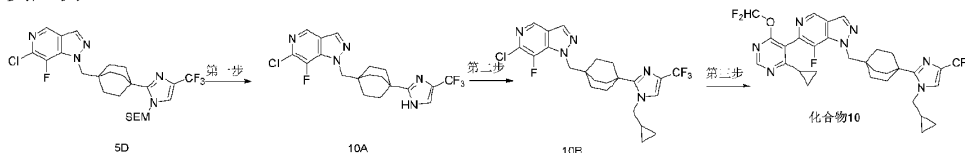
第四步：化合物 9 的制备

将 2G (0.11g, 0.23mmol) 和 9C (0.12g, 0.34mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4mL) 和水 (1mL) 的混合溶剂中, 依次加入 XPhos G3 (0.019g, 0.023mmol) 和磷酸钾 (0.098g, 0.46mmol), 加毕, 氮气置换三次, 90°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 10 mL 水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V)=1/10-1/1), 所得粗品进一步制备 HPLC (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19mm × 150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 5mM 乙酸铵)) 分离纯化得到化合物 9 (30 mg, 收率: 20%)。

LCMS $m/z = 660.90 [M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 4.88 – 4.73 (m, 1H), 4.68 – 4.14 (m, 4H), 2.17 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 6H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.45 (m, 7H), 1.43 – 1.28 (m, 7H), 1.18 – 1.10 (m, 1H), 1.05 – 0.91 (m, 2H), 0.90 – 0.80 (m, 1H)。

实施例 10:



第一步：10A 的制备

将 5D (0.7g, 1.25mmol) 溶于 DCM (4mL) 中, 加入三氟乙酸 (4mL), 室温搅拌过夜。减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液搅拌 10 min, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 10A。

第二步：10B 的制备

将 10A (0.1g, 0.23mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入溴甲基环丙烷 (0.062g, 0.46 mmol), 60°C 搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水搅拌分层, 有机层用饱和食盐水洗涤 (10 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V)=1/5-1/2) 得到 10B (0.1 g, 收率: 90%)。

第三步：化合物 10 的制备

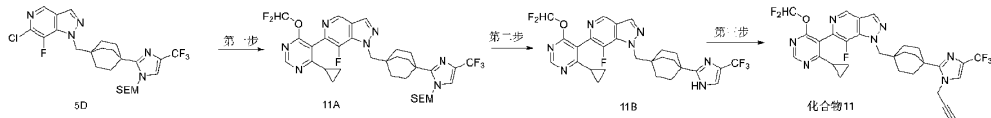
将 10B (0.1g, 0.21mmol) 和 4D (0.098g, 0.32mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4mL) 和水 (1mL) 的混合溶剂中, 依次加入 XPhos Pd G2 (0.017g, 0.021mmol) 和磷酸钾 (0.089g, 0.42mmol), 氮气置换三次, 90°C 搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 10 mL 水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V)=1/10-1/1) 得到化合物 10。

物 **10**(90 mg, 收率: 68%)。

LCMS $m/z = 632.90$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.05 – 7.62 (m, 2H), 4.42 – 4.24 (m, 2H), 3.93 (d, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 7H), 1.64 – 1.46 (m, 6H), 1.27 – 1.18 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 1H), 1.06 – 0.93 (m, 2H), 0.58 – 0.50 (m, 2H), 0.45 – 0.37 (m, 2H).

实施例 11:



第一步: **11A** 的制备

将 **5D** (0.100g, 0.18mmol) 和 **4D** (0.084g, 0.27mmol) 溶于 1,4-二氧六环(4mL)和水(1mL) 的混合溶剂中, 依次加入磷酸钾(0.076g, 0.36mmol) 和 XPhos Pd G2(0.014g, 0.018mmol), 氮气置换三次, 90°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 10 mL 水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/2)得到 **11A**(0.13g, 收率: 99%)。

第二步: **11B** 的制备

将 **11A**(0.13g, 0.18mmol) 溶于 DCM (4mL) 中, 室温下加入三氟乙酸 (4mL), 室温搅拌过夜。减压浓缩, 残留物加入 20 mL 二氯甲烷, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 搅拌 10 min, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 **11B**。

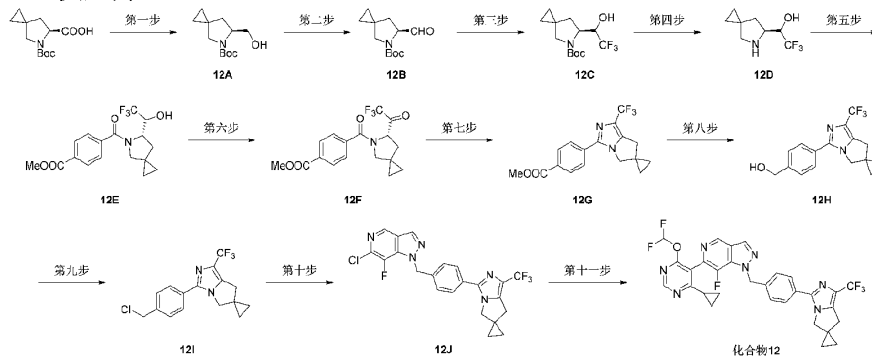
第三步: 化合物 **11** 的制备

将 **11B** (0.11g, 0.19mmol) 和 3-溴丙炔(0.045g, 0.38mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入碳酸铯 (0.12g, 0.38mmol), 室温搅拌 3 h。加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 **11**(70 mg, 收率: 60%)。

LCMS $m/z = 616.80$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.03 – 7.62 (m, 2H), 5.02 (d, 2H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 3.51 (t, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 7H), 1.63 – 1.41 (m, 6H), 1.30 – 1.20 (m, 1H), 1.12 – 1.01 (m, 2H), 1.01 – 0.92 (m, 1H).

实施例 12:



第一步: **12A** 制备

将(S)-5-(叔丁氧羰基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-羧酸(10g, 41.49 mmol)溶于 THF(100 mL)中, 0°C 下缓慢滴加硼烷四氢呋喃溶液(62 mL, 1M), 室温搅拌 2h。0°C 加入甲醇淬灭, 减压浓缩, 残留物加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **12A**(9.42 g)。

第二步：12B 制备

将 **12A**(9.42 g, 41.44 mmol)溶于 DMSO(60 mL)中, 加入 2-碘酰基苯甲酸(12.76g, 45.58 mmol), 室温搅拌 2 h。加入 2-碘酰基苯甲酸(6 g, 21.41 mmol), 40°C反应 1h。加入 100 mL 乙酸乙酯, 室温搅拌 10min, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 3 × 30mL 洗涤, 滤液加入 100 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液后, 搅拌 10min, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-1/5)得到 **12B**(8 g, 收率: 85%)。

第三步：12C 制备

0°C下, 将 (三氟甲基)三甲基硅烷(4.73 g, 33.29 mmol)加入至 **12B** (5g, 22.19 mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中, 0°C搅拌 10min 后加入四丁基氟化铵(4.66 mL, 4.66 mmol, 1M solution in THF), 0°C搅拌 1h, 再加入四丁基氟化铵(5 mL, 5mmol, 1M solution in THF), 室温搅拌 2h 后加饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭, 乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/5), 得 **12C**(5.9 g, 收率: 90%)。

LCMS $m/z = 240.2$ [M-55]⁺

第四步：12D 盐酸盐制备

将 **12C**(1.73 g, 5.86 mmol)溶于盐酸-二氧六环溶液(30 mL, 4 M), 室温搅拌 2h。反应完后, 减压浓缩得 **12D 盐酸盐**(1.34 g)。

第五步：12E 制备

将 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(4.16 g, 10.95 mmol)加入到 **12D 盐酸盐**(1.69 g, 7.30 mmol)和 4-(甲氧羰基)苯甲酸(1.45 g, 8.03 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 室温搅拌 5min 后, 加入 N,N-二异丙基乙胺(2.83g, 21.9 mmol), 加入 200mL 乙酸乙酯和 100mL 水后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/5)得到 **12E**(2.5 g, 收率 95%)

LCMS $m/z = 358.2$ [M+H]⁺

第六步：12F 的制备

将 **12E**(2.5 g, 7.00 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 0°C分批加入戴斯-马丁氧化剂(4.45 g, 10.5 mmol), 室温反应 3h。直接减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/5), 得 **12F**(2g, 收率: 80%)。

第七步：12G 的制备

将三氟乙酸铵(33.12 g, 252.73 mmol)加入到 **12F**(2 g, 5.63 mmol)中, 130°C反应 2h。冷却到室温, 加入水 100mL 和乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/2), 得 **12G**(1.4 g, 收率: 73%)。

LCMS $m/z = 337.1$ [M+H]⁺

第八步：12H 的制备

0°C下将二异丁基氢化铝(10.4 mL, 10.4 mmol, 1.0 M solution in hexanes)滴加到 **12G**(1.4 g, 4.16 mmol)的四氢呋喃溶液(20 mL)中, 自然升温到室温反应 3h。加入水 60mL 和乙酸乙酯(60mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/2), 得 **12H**(0.95 g, 收率: 74%)。

LCMS $m/z = 309.2$ [M+H]⁺

第九步：12I 的制备

将 **12H**(0.95 g, 3.08 mmol)溶于 10mL 二氯甲烷中, 冰水浴缓慢滴加氯化亚砷(1.83 g, 15.40 mmol)后, 冰水浴下搅拌 2h。加入饱和碳酸氢钠(20mL)淬灭, 二氯甲烷(30mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 **12I**(0.95 g)。

LCMS $m/z = 327.3$ [M+H]⁺

第十步：12J 的制备

将碳酸铯(1495.51 mg, 4.59 mmol)加入至 **12I** (500 mg, 1.53 mmol)和 **1F** (275.61 mg, 1.61 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中, 室温反应 3h。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-2/1), 得到 **12J**(330 mg, 收率 46%)

LCMS $m/z = 462.1 [M+H]^+$

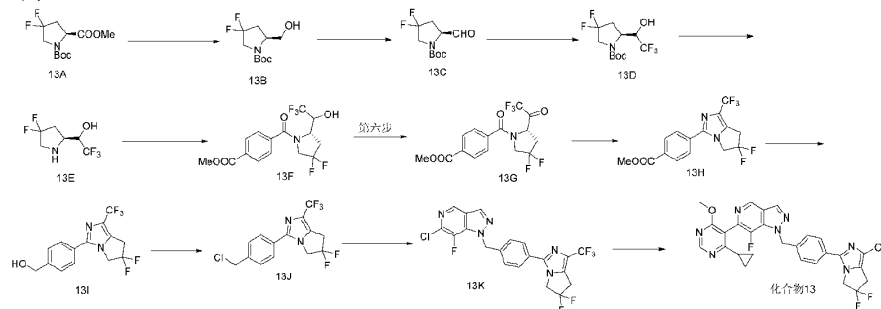
第十一步：12 的制备

将 **12J**(100mg, 0.22mmol)、**4D**(103mg, 0.33mmol)、XPhos Pd G2 (17.31mg, 0.022mmol)和磷酸钾 (140.10mg, 0.66mmol)置于 25 mL 的单口瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (4mL)和水 (1mL), 氮气置换三次, 90°C 搅拌 3h。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-2/1), 得到化合物 **12**(50 mg, 收率: 37%)。

LCMS $m/z = 612.7[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 – 7.59 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 5.90 – 5.72 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 1H), 1.21 – 1.14 (m, 1H), 1.12 – 0.98 (m, 2H), 0.98 – 0.89 (m, 1H), 0.78 (s, 4H).

实施例 13:



第一步：13B 的制备

将 **13A**(7g, 26.4mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 0°C 分批加入硼氢化锂(1.72g, 79.2 mmol), 室温反应 3h。加水(50mL)淬灭, 乙酸乙酯 (40mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/10), 得 **13B**(6g, 收率: 96%)。

LCMS $m/z = 182.1 [M-55]^+$

第二步：13C 制备

将 **13B**(6g, 25.3 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 0°C 分批加入戴斯-马丁氧化剂(16.1g, 37.95 mmol), 室温反应 3h。加饱和硫代硫酸钠溶液(50mL)淬灭, 二氯甲烷(30mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/10), 得 **13C**(3.2g, 收率 54%)。

第三步：13D 制备

0°C 下, 将(三氟甲基)三甲基硅烷(2.9g, 20.4mmol)加入至 **13C**(3.2g, 13.6mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中, 0°C 搅拌 10min 后加入四丁基氟化铵(0.86 mL, 0.86mmol, 1M solution in THF) 0°C 搅拌 1h, 再加入四丁基氟化铵(2mL, 2mmol, 1M solution in THF) 室温搅拌 1h 后, 加饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭, 乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/10), 得 **13D**(4g, 收率: 96%)。

第四步：13E 盐酸盐的制备

将 **13D**(4g, 13.1 mmol)溶于盐酸-二氧六环溶液(50 mL, 4 M)室温搅拌 2h。反应完后, 减

压浓缩得 **13E** 盐酸盐。

第五步: **13F** 的制备

将 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(7.23g, 19mmol)加入到 **13E**(2.6g, 12.67mmol)和 4-(甲氧羰基)苯甲酸(2.05g, 11.4mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中, 室温搅拌 5min 后, 加入 N,N-二异丙基乙胺(3.27g, 25.34mmol), 加入 100mL 乙酸乙酯和 50mL 水后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/5)得到 **13F**(3.3g, 收率 71%)

LCMS $m/z = 368.4 [M+H]^+$

第六步: **13G** 的制备

将 **13F**(2.5g, 6.81 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 0°C分批加入戴斯-马丁氧化剂(4.33g, 10.21 mmol), 升至室温反应 3 h。加饱和硫代硫酸钠水溶液(50mL)淬灭, 二氯甲烷(30mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/10), 得 **13G**(2.4g, 收率: 96%)。

第七步: **13H** 的制备

将三氟乙酸铵(20g, 76.31mmol)加入到 **13G**(2.4g, 6.57mmol)的 1,4-二氧六环溶液(10mL), 130°C反应 2h。冷却到室温, 加入水 50mL 和乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/10), 得 **13H**(1.1g, 收率: 48%)。

LCMS $m/z = 347.1 [M+H]^+$

第八步: **13I** 的制备

0°C下将二异丁基氢化铝(9.54 mL, 9.54mmol, 1.0 M solution in hexanes)滴加到 **13H**(1.1g, 3.18 mmol)的四氢呋喃溶液(55mL)中, 0°C反应 2h。加入水 50mL 和乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/10), 得 **13I**(0.76g, 收率: 75%)。

LCMS $m/z = 319.3 [M+H]^+$

第九步: **13J** 的制备

将 **13I**(760 mg, 2.39mmol)溶于 20mL 二氯甲烷中, 冰水浴缓慢滴加氯化亚砷(0.85g, 7.17 mmol)后, 冰水浴下搅拌 2h。加入饱和碳酸氢钠(20mL)淬灭, 二氯甲烷(30mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得 **13J**(800 mg)。

LCMS $m/z = 337.3 [M+H]^+$

第十步: **13K** 的制备

将碳酸铯(1.45g, 4.47 mmol)加入至 **13J**(500mg, 1.49 mol)和 **1F**(268 mg, 1.56 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中, 室温搅拌 2h。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-2/1), 得到 **13K**(300 mg, 收率 43%)

LCMS $m/z = 472.1 [M+H]^+$

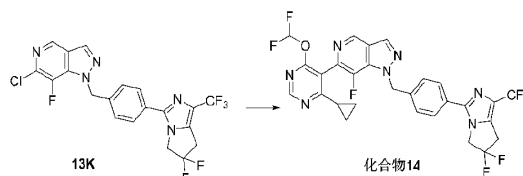
第十一步: 化合物 **13** 的制备

将 **13K**(0.1g, 0.21mmol)溶于 1,4-二氧六环 (10mL)和水 (3mL)的混合溶剂中, 依次加入(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (61mg, 0.32mmol)、磷酸钾 (0.13g, 0.60mmol)和 XPhos G2 (CAS: 1310584-14-5, 16.5mg, 0.021mmol), 氮气保护 90°C搅拌 3h。冷却至室温, 加入 10mL 乙酸乙酯和 10mL 水、分层, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V) = 1/5-1/1)得到 **13**(60 mg, 收率: 48.8%)

LCMS $m/z = 586.2 [M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.93 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 1H), 1.05 – 0.96 (m, 1H), 0.95 – 0.78 (m, 2H).

实施例 14:

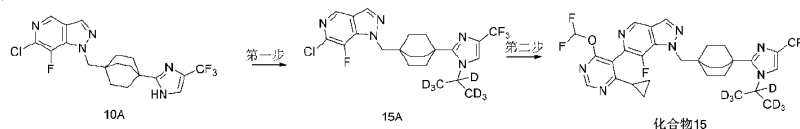


将 **13K** (0.1g, 0.21mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (3mL) 的混合溶剂中, 依次加入 **4D** (98mg, 0.32mmol)、磷酸钾 (0.13g, 0.6mmol) 和 XPhos G2 (CAS: 1310584-14-5, 17mg, 0.021mmol), 氮气保护 90°C 搅拌 3h。冷却至室温, 加入 10mL 乙酸乙酯和 10mL 水、分层, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V) = 1/5-1/1) 得到化合物 **14** (66 mg, 收率: 51%)

LCMS $m/z = 622.7 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.00–7.60 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 5.89–5.77 (m, 2H), 4.91 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.21–1.12 (m, 1H), 1.11–0.90 (m, 3H).

实施例 15:

第一步: **15A** 的制备

将 **10A** (0.15g, 0.35mmol) 和 **5G** (0.25g, 1.72mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 依次加入碳酸铯 (0.57g, 1.75mmol) 和碘化钠 (0.052g, 0.35mmol), 80°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤 (10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/2) 得到化合物 **15A** (0.1 g, 收率: 60%)。

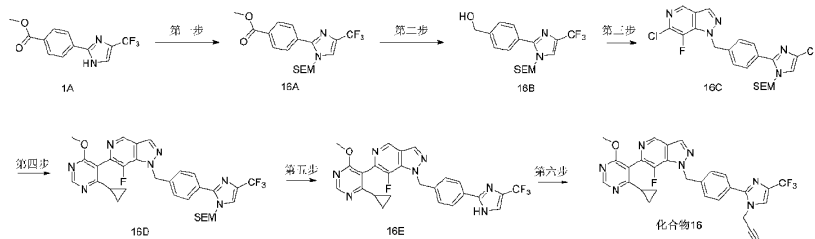
第二步: 化合物 **15** 的制备

将 **15A** (0.1g, 0.21mmol) 和 **4D** (0.098g, 0.32mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4mL) 和水 (1mL) 中, 依次加入 XPhos Pd G2 (0.017g, 0.021mmol) 和磷酸钾 (0.089g, 0.42mmol), 氮气置换三次, 90°C 搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 20 ml 乙酸乙酯和 10 ml 水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/1) 得到化合物 **15** (70mg, 收率: 53%)。

LCMS $m/z = 627.80 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.04-7.62 (m, 2H), 4.40-4.25 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 7H), 1.63–1.43 (m, 6H), 1.24-1.16 (m, 1H), 1.12–1.02 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 1H).

实施例 16:

第一步: **16A** 的制备

将 **1A**(3 g, 11.10 mmol)溶于 30 mL DMF 中, 冰水浴加入氢化钠(0.66 g, 16.5 mmol, wt%=60%), 0°C反应 30 min, 加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(2.77 g, 16.63 mmol), 室温反应 1h。加水淬灭, 加入水和乙酸乙酯, 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-1/5)得到 **16A**(3.9 g, 收率: 87%)。

LCMS $m/z = 401.3 [M+H]^+$

第二步: **16B** 的制备

将 **16A**(3.9 g, 9.74 mmol)溶于 30 mL THF 中, 分批缓慢加入硼氢化锂(1.06 g, 48.7 mmol), 50°C搅拌 3 h。冷却至室温, 冰水浴加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **16B**(3.5 g, 收率: 96%)。

LCMS $m/z = 373.4 [M+H]^+$

第三步: **16C** 的制备

将 **1F**(0.5g, 2.91mmol)、**16B** (1.19g, 3.20mmol)和三正丁基磷(1.18g, 5.82mmol) 加入 THF (10mL)中, 氮气保护下, 室温滴加偶氮二甲酸二乙酯 (1.01g, 5.82mmol), 室温搅拌 1 h。减压浓缩后残留物硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/2)得到 **16C**(0.52 g, 收率: 34%)。

LCMS $m/z = 526.60 [M+H]^+$

第四步: **16D** 的制备

将 **16C** (0.2g, 0.38mmol) 和(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (0.13g, 0.67mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4mL)和水 (1mL) 的混合溶剂中, 依次加入磷酸钾 (0.16g, 0.76mmol) 和 XPhos G3 (0.032g, 0.038mmol), 氮气置换三次, 90°C 搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 20 ml 乙酸乙酯和 10 ml 水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/2)得到 **16D**(0.22g, 收率: 90%)。

第五步: **16E** 的制备

将 **16D** (0.22g, 0.34mmol) 溶于 DCM (4mL) 中, 加入 TFA (4mL), 室温搅拌过夜。减压浓缩, 加入 20 mL 二氯甲烷, 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **16E**。

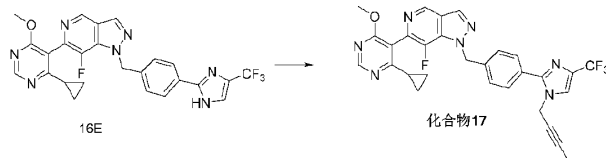
第六步: 化合物 **16** 的制备

将 **16E**(0.090g, 0.18mmol)和 3-溴丙炔(0.043g, 0.36mmol)溶于 DMF (5mL)中, 加入碳酸铯 (0.12g, 0.36mmol), 室温搅拌 3 h。加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 **16**(70mg, 收率 71%)。

LCMS $m/z = 548.2 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.99 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (t, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.04 – 0.96 (m, 1H), 0.94 – 0.78 (m, 2H).

实施例 17:

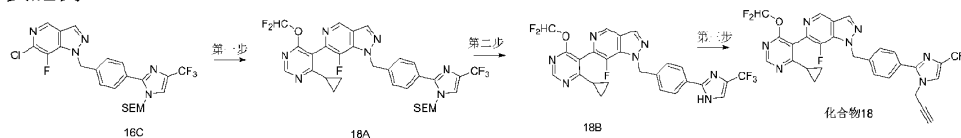


将 **16E** (0.090g, 0.18mmol)和 1-溴-2-丁炔(0.047g, 0.35mmol) 溶于 DMF (5mL)中, 加入碳酸铯 (0.12g, 0.36mmol), 室温搅拌 3 h。加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 **17**(70 mg, 收率: 69%)。

LCMS $m/z = 562.2[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.93-4.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.75 (t, 3H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 2H).

实施例 18:



第一步: 18A 的制备

将 **16C** (0.3g, 0.57mmol) 和 **4D** (0.44g, 1.41mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4mL) 和水 (1mL) 中, 依次加入 XPhos Pd G2 (0.045 g, 0.057mmol) 和磷酸钾 (0.36g, 1.70mmol), 氮气置换三次, 90°C 搅拌 3 h。冷却至室温, 加入 20 ml 乙酸乙酯和 10 ml 水萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/1)得到 **18A** (0.35g, 收率: 91%)。

LCMS $m/z = 676.80[M+H]^+$

第二步: 18B 的制备

将 **18A** (0.35g, 0.52mmol) 溶于 DCM (4mL) 中, 加入 TFA (4mL), 室温搅拌过夜。减压浓缩, 加入 20 mL 二氯甲烷, 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 分液后有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **18B**。

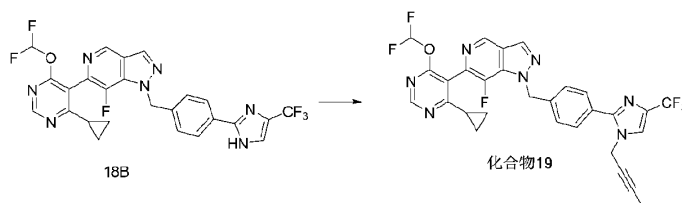
第三步: 化合物 18 的制备

将 **18B** (0.070g, 0.13mmol) 和 3-溴丙炔 (0.031g, 0.26mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入碳酸铯 (0.085g, 0.26mmol), 室温搅拌 3 h。加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤 (10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 **18** (30mg, 收率 40%)。

LCMS $m/z = 584.6[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.99-7.62 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 5.91-5.80 (m, 2H), 4.97 (d, 2H), 3.55 (t, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.10-0.89 (m, 3H).

实施例 19:

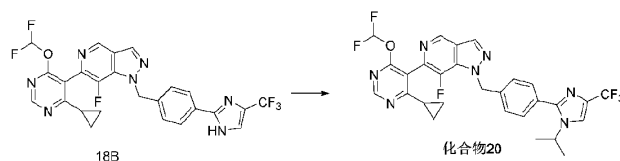


将 **18B** (0.076g, 0.14mmol) 和 1-溴-2-丁炔 (0.037g, 0.28mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入碳酸铯 (0.091g, 0.28mmol), 室温搅拌 3 h。加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤 (10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 **19** (50 mg, 收率: 60%)。

LCMS $m/z = 598.80 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 8.00-7.63 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 5.91-5.80 (m, 2H), 4.92-4.86 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.76 (t, 3H), 1.23-1.14 (m, 1H), 1.12-0.90 (m, 3H).

实施例 20:

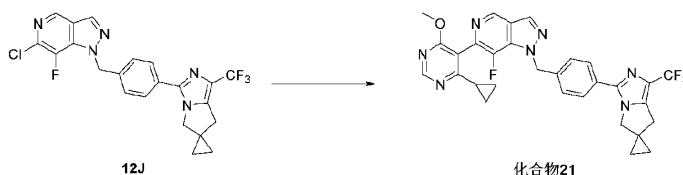


将 **18B**(0.1g, 0.18mmol) 和异丙基碘(0.15g, 0.90mmol) 溶于乙腈 (5mL)中, 加入碳酸铯 (0.29g, 0.90mmol), 60°C 搅拌 16h。冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5-1/1)得到化合物 **20**(70 mg, 收率: 66%)。

LCMS $m/z = 588.7 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.00-7.61 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 5.92-8.81 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 1H), 1.11-0.87 (m, 3H)。

实施例 21:

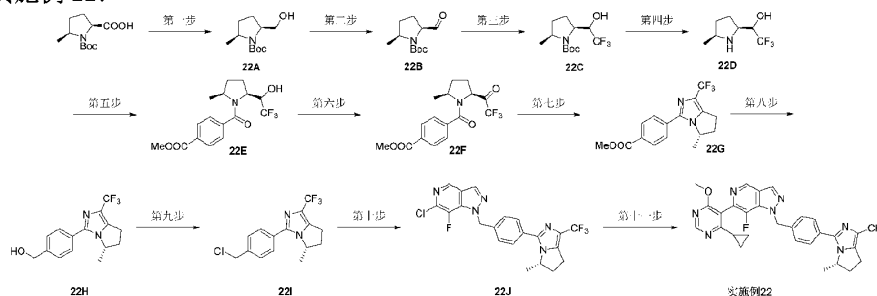


将 **12J**(100mg, 0.22mmol)、(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (64.02mg, 0.33mmol)、XPhos Pd G2 (17.31mg, 0.022mmol)和磷酸钾 (140.10mg, 0.66mmol)置于 25 mL 的单口瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (4mL)和水 (1mL), 氮气置换三次, 90°C搅拌 3 小时。冷却至室温, 加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-2/1), 所得粗品进一步制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水(含 5mM 乙酸铵))分离纯化得到化合物 **21**(35 mg, 收率: 27%)。

LCMS $m/z = 576.3 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.14-1.06 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.94-0.80 (m, 2H), 0.78 (s, 4H)。

实施例 22:



第一步: 22A的制备

将(2S,5S)-N-Boc-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(3 g, 13.09 mmol)溶于THF(30 mL)中, 0°C下缓慢滴加硼烷四氢呋喃溶液(19.63 mL, 1M), 室温搅拌2h。0°C加入甲醇淬灭, 减压浓缩, 残留物加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 **22A**(2.8 g)。

第二步: 22B的制备

将**22A**(2.8 g, 13.01 mmol)溶于DMSO(15 mL)中, 加入2-碘酰基苯甲酸(4.01 g, 14.31 mmol), 40°C搅拌2h。加入60mL乙酸乙酯, 室温搅拌10min, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯3 x 10ml洗涤, 滤液加入60mL饱和硫代硫酸钠饱和水溶液后, 搅拌10min, 加入30mL饱和碳酸氢钠水溶液, 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-1/5)得到**22B**(2 g, 收率: 72%)。

第三步: **22C**的制备

0°C将(三氟甲基)三甲基硅烷(2 g, 14.07mmol)加入至**22B**(2 g, 9.38 mmol)的四氢呋喃(20mL)中, 0°C搅拌10min后加入四丁基氟化铵(1.97 mL, 1.97 mmol, 1M solution in THF) 室温搅拌2h后加饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭, 乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/5), 得到**22C**(2.46 g, 收率: 92%)。

LCMS $m/z = 228.1$ $[M-55]^+$

第四步: **22D**的盐酸盐制备

将**22C**(2.46 g, 8.68 mmol)溶于盐酸-二氧六环溶液(20 mL, 4 M), 室温搅拌2小时。减压浓缩得化合物**22D**的盐酸盐(1.8 g)。

第五步: **22E**的制备

将HATU(5.61 g, 14.75 mmol)加入到**22D**盐酸盐(1.8 g)和4-(甲氧羰基)苯甲酸(1.86 g, 10.32 mmol)的DMF(20 mL)中, 室温搅拌5min后, 加入DIPEA(3.81 g, 29.49mmol), 加入100mL乙酸乙酯和100mL水后分层, 有机层减压干燥, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/5)得到**22E**(3 g, 收率88%)。

LCMS $m/z = 346.1$ $[M+H]^+$

第六步: **22F**的制备

将**22E**(2 g, 5.79 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 0°C分批加入戴斯-马丁氧化剂(3.68 g, 8.69 mmol), 室温反应3h。直接减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/5), 得**22F**(1.59 g, 收率: 80%)。

第七步: **22G**的制备

将三氟乙酸铵(11 g, 83.94 mmol)加入到**22F**(1.59 g, 4.63 mmol)中, 130°C反应2h。冷却到室温, 加入水50mL和乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/2), 得**22G**(1.3 g, 收率: 86%)。

LCMS $m/z = 325.1$ $[M+H]^+$

第八步: **22H**的制备

0°C下将二异丁基氢化铝(10.02 mL, 10.02 mmol, 1.0 M solution in hexanes)滴加到**22G**(1.3 g, 4.01mmol)的四氢呋喃溶液中(20 mL)中, 自然升温到室温反应3小时。加入水60mL, 用乙酸乙酯(60mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/2), 得**22H**(1.1g, 收率: 92%)。

LCMS $m/z = 297.2$ $[M+H]^+$

第九步: **22I**的制备

将**22H**(1.1 g, 3.71 mmol)溶于20mL 二氯甲烷中, 冰水浴缓慢滴加氯化亚砷(2.21 g, 18.55 mmol)后, 室温反应2h。加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭, 二氯甲烷(30mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得**22I**(1 g)。

LCMS $m/z = 315.1$ $[M+H]^+$

第十步: **22J**的制备

将碳酸铯(1554.16 mg, 4.77 mmol)加入至**22I**(500 mg, 1.59 mmol)和**1F**(286.42 mg, 1.67 mmol)的DMF(10 mL)溶液中, 室温反应3h。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=0/1-

2/1), 得到化合物**22J**(310 mg, 收率43%)。

LCMS $m/z = 450.1 [M+H]^+$

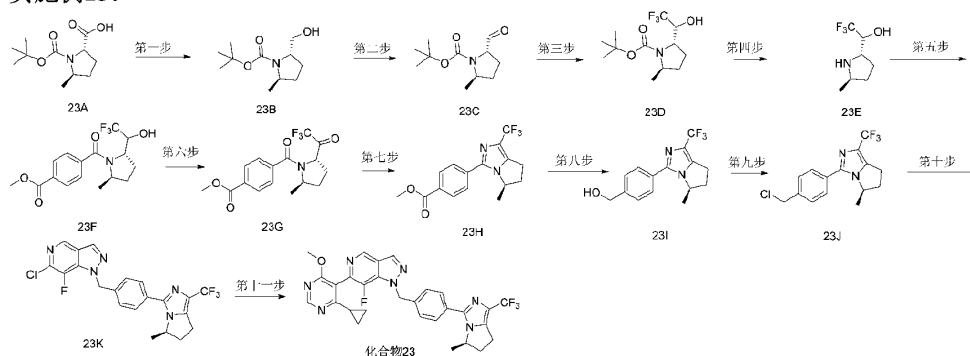
第十一步: 化合物**22**的制备

将**22J** (150 mg, 0.33mmol)溶于 1,4-二氧六环 (4mL)和水 (1mL)的混合溶剂中, 依次加入(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (96.03 mg, 0.49mmol)、磷酸钾 (210.15mg, 0.99mmol)和 XPhos G2 (CAS: 1310584-14-5, 25.96 mg, 0.033mmol), 氮气保护下升温至 90℃反应 3 h。冷却至室温, 加入 20mL 乙酸乙酯和 20mL 水、分层, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (V/V) = 1/5-2/1)得到化合物**22**(100 mg, 收率: 53%)

LCMS $m/z = 564.60 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.07 – 4.93 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 3H), 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 2H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.19 – 1.14 (m, 3H), 1.14 – 1.06 (m, 1H), 1.03 – 0.95 (m, 1H), 0.95-0.78 (m, 2H).

实施例23:



第一步: **23B**的制备

将**23A**(CAS号: 160033-52-3, 2g, 8.73 mmol)溶于THF (10mL) 中, 冰浴下滴加硼烷四氢呋喃溶液 (17 mL, 17mmol, 1N), 室温搅拌120 min。滴加10 mL甲醇淬灭反应, 减压浓缩, 残留物加入50 mL乙酸乙酯溶解, 依次用50 mL饱和碳酸氢钠水溶液和50 mL饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得**23B**。

LCMS $m/z = 160.1 [M-55]^+$

第二步: **23C**的制备

将**23B** (1.88g, 8.73mmol)溶于DMSO (10mL)中, 加入2-碘酰基苯甲酸 (2.93g, 10.48mmol), 室温搅拌30 min, 40℃搅拌30 min。冷却至室温, 加入20 mL乙酸乙酯, 过滤, 滤液加入20 mL饱和硫代硫酸钠水溶液, 搅拌20 min后, 加入10 mL饱和碳酸氢钠水溶液搅拌10 min, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到**23C**。

第三步: **23D**的制备

将**23C** (1.88g, 8.82mmol)溶于THF (20mL)中, 加入(三氟甲基)三甲基硅烷 (1.88 g, 13.23 mmol), 冰浴下缓慢滴加四丁基氟化铵(0.69g, 2.65mmol, 1N)的四氢呋喃溶液2.65 mL, 室温搅拌2h。加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭, 乙酸乙酯(20mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/2), 得**23D**(2 g, 收率: 80%)。

LCMS $m/z = 228.1 [M-55]^+$

第四步: **23E**盐酸盐的制备

将**23D** (2g, 7.06mmol) 溶于DCM (5mL), 加入盐酸-二氧六环溶液(10 mL, 4 M), 室温搅拌

2h。减压浓缩后加入20 mL甲基叔丁基醚，搅拌10 min后过滤，得**23E**盐酸盐(1.16 g，收率：75%)。

第五步：**23F**的制备

将HATU (2.42g,6.36mmol) 加入到**23E** 盐酸盐(1.16g,5.30mmol) 和对苯二甲酸单甲酯(0.95g,5.30mmol) 的DMF (15mL) 溶液中，室温搅拌5min，加入DIPEA (1.37 g, 10.60 mmol)，搅拌20 min。加入30mL乙酸乙酯，用饱和食盐水洗涤(20 mL×3)，有机层减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/10-1/2)得到**23F**(1.8 g，收率：98%)。

LCMS m/z =346.1 $[M+H]^+$

第六步：**23G**的制备

将**23F** (1.8g,5.21mmol) 溶于DCM (20mL)，0℃分批加入戴斯马丁氧化剂(2.65 g, 6.25 mmol)，室温反应3小时。加入20 mL饱和硫代硫酸钠水溶液搅拌20 min后，加入20 mL饱和碳酸氢钠水溶液搅拌10 min，分液，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/2)，得**23G**(1.5 g，收率：84%)。

第七步：**23H**的制备

将三氟乙酸铵 (8.59g,65.55mmol) 加入到**23G** (1.5g,4.37mmol)中, 130℃反应1.5 h。冷却到室温，加入水30mL和乙酸乙酯(20mL×2)萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/2)，得**23H**(1 g，收率：70%)。

LCMS m/z =325.3 $[M+H]^+$

第八步：**23I**的制备

0℃将二异丁基氢化铝 (7.7 mL,7.7mmol,1N) 的THF溶液滴加到**23H** (1g,3.08mmol) 的THF (10mL) 溶液中,室温反应3小时。加入10 mL饱和氯化铵水溶液淬灭反应，加入30mL水和60mL乙酸乙酯萃取，静置20 min析出固体后过滤，滤液分液，有机相用20 mL饱和食盐水洗涤一次，然后用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/100-1/2)，得**23I**(0.54 g，收率：59%)。

LCMS m/z =297.3 $[M+H]^+$

第九步：**23J**的制备

将 **23I** (0.54g,1.82mmol) 溶于 DCM (4mL) 中，冰水浴缓慢滴加氯化亚砷 (1.08 g,9.1mmol)，室温搅拌2h。减压浓缩，残留物加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)碱化，二氯甲烷(30mL)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到**23J**。

第十步：**23K**的制备

将化合物**1F** (0.11g,0.64mmol)和**23J** (0.24g,0.76mmol)溶于DMF (5mL)中，室温下加入碳酸铯 (0.42g,1.28mmol)，40℃搅拌1 h。冷却至室温，加入20 mL乙酸乙酯和20 mL水萃取，有机层用饱和食盐水 (10 mL x 3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (V/V) = 1/5-1/2) 得到化合物**23K** (0.14 g，收率：48%)。

LCMS m/z =450.3 $[M+H]^+$

第十一步：化合物**23**的制备

将化合物**23K**和(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (0.12g,0.62mmol)溶于1,4-Dioxane (4mL) 和水(1mL)中，依次加入XPhos Pd G2 (0.024g,0.031mmol) 和磷酸钾 (0.20g,0.93mmol)，加毕，氮气置换三次，升温至95℃搅拌3 h。冷却至室温，加入20 mL乙酸乙酯和10 mL水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (V/V) =1/10-1/1) 得到化合物**23** (0.14 g，收率：80%)。

LCMS m/z =564.5 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.07 – 4.95 (m, 1H), 3.83 (d, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.18 – 1.13 (m, 3H), 1.13-1.04 (m, 1H), 1.03 – 0.95

(m, 1H), 0.94 – 0.77 (m, 2H).

生物测试例

测试例 1：USP1/UAF1 酶学抑制活性

以泛素罗丹明 110 为底物，检测药物处理后去泛素化酶 USP1/UAF1 的活性。试验总体系 20 μ l，试验缓冲液为 50mM Tris-HCl，pH 7.8，0.5 mM EDTA，0.01 % Bovine Serum Albumin，1mM DTT，0.01 % Tween-20。试验开始时，在 384 孔板(PerkinElmer，6008269)中加入 0.5 nM 的 USP1/UAF1(Bio-Techne，E-568-050)蛋白，再加入梯度稀释的受试化合物，室温孵育 10 min，加入 500 nM 的泛素罗丹明 110(Bio-Techne，U-555-050)，室温孵育 20 min 。使用 Enspire™ Multilabel Reader 酶标仪(PerkinElmer)在激发光 485nm/发射光 535nm 检测。应用 GraphPad Prism 软件，计算 IC₅₀ 值。

表 1 测试化合物对 USP1/UAF1 酶学抑制活性结果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	A	化合物 14	A
化合物 2	A	化合物 15	A
化合物 3 的三氟乙酸盐	A	化合物 16	A
化合物 4	A	化合物 18	A
化合物 8	A	化合物 19	A
化合物 10	A	化合物 20	A
化合物 12	A	化合物 21	A

注：A < 20nM

结论：本发明的化合物对 USP1/UAF1 酶学活性具有良好的抑制作用。

测试例 2：比格犬药代动力学测试

实验目的：通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于比格犬，测定比格犬血浆中受试物的浓度，评价受试物在比格犬体内药代特征。

试验动物：雄性比格犬，8~11 kg 左右，购于北京玛斯生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18h，给药后 4h 给食。按照下表信息给药。

组别	数量	给药信息					
	雌性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	本发明化合物	1	1	1	血浆	静脉
G2	3	本发明化合物	5	1	5	血浆	灌胃

静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：0.5%MC

(DMA：二甲基乙酰胺；Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯；Saline：生理盐水；

MC：甲基纤维素溶液；)

取样：于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血，置于 EDTAK2 离心管中。5000rpm，4℃离心 10min，收集血浆。

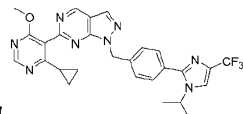
采血时间点：0, 5 min, 15 min, 30min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h, 48 h, 72 h。分析检测前，所有样品存于 -60℃以下。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 2 测试化合物在比格犬血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	AUC _{0-t} (h.ng. mL ⁻¹)	F (%)
化合物 2	i.g. (5 mg/kg)	6302	41.2
对照化合物 A	i.g. (5 mg/kg)	994	15.8

*注：i.g.(灌胃)给予化合物。

结论：运用本发明技术所合成的化合物在比格犬体内具有良好的口服吸收性能，口服性



能优于对照化合物 A，其中对照化合物 A 为 WO2020132269。

测试例 3：MDA-MB-436 细胞克隆形成试验

本试验使用 MDA-MB-436 细胞，加受试化合物处理后，检测细胞克隆形成的能力。试验开始时，在 96 孔板(Corning, 3599)中加入 MDA-MB-436 细胞(ATCC, HTB-130)，每孔 500 个细胞，贴壁过夜；第二天加入梯度稀释的化合物，置于 37℃，无 CO₂ 的培养箱中继续培养，第 7 天时，弃掉旧培养基，重新加入梯度稀释的受试化合物，至 14 天时，取出 96 孔板，弃掉培养液，使用 Crystal violet Assay kit 检测细胞克隆。使用 PHERAstar FSX 酶标仪(BMG LABTECH)在 OD₅₇₀ nm 处检测。应用 GraphPad Prism 软件，计算 IC₅₀ 值。

表 3 测试化合物对 MDA-MB-436 细胞克隆抑制活性结果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	A
化合物 2	A
化合物 3 的三氟乙酸盐	A
化合物 4	A
化合物 10	A
化合物 15	A
化合物 16	A
化合物 20	A
化合物 22	A

注：A<200nM

结论：本发明的化合物对 MDA-MB-436 细胞克隆形成具有良好的抑制作用。

测试例 4：小鼠药代动力学测试

试验动物：雄性 ICR 小鼠，25~30 g。购于成都达硕实验动物有限公司。

试验设计：试验当天，ICR 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

组别	给药信息						溶媒
	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集 样本	给药 方式	
G1	本发明 化合物	2.5	0.5	5	血浆	静脉	5%DMA+5%Solutol+90% Saline
G2	本发明 化合物	10	1	10	血浆	口服 (灌胃)	0.5%MC

(DMA：二甲基乙酰胺；Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯；Saline：生理盐水；MC：甲基纤维素)

于给药前及给药后在指定时间点经眼眶取血，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5 min, 15 min, 30min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h, 24 h。分析检测前，所有样品存于低于-60℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 4. 测试化合物在小鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	口服吸收
化合物 1	i.g. (10 mg/kg)	有
化合物 2	i.g. (10 mg/kg)	有
化合物 8	i.g. (10 mg/kg)	有
化合物 12	i.g. (10 mg/kg)	有

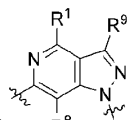
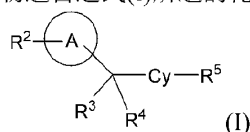
化合物 14	i.g. (10 mg/kg)	有
化合物 16	i.g. (10 mg/kg)	有
化合物 21	i.g. (10 mg/kg)	有
化合物 22	i.g. (10 mg/kg)	有

*注：i.g.(灌胃)给予化合物。

结论：运用本发明技术所合成的化合物在小鼠体内具有良好的口服吸收性能。

权利要求书

1、一种化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中化合物选自通式(I)所述的化合物，



环 A 选自 , 左侧与 R² 连接；

R¹ 和 R⁹ 各自独立地选自 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 烷氧基，所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、或氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代；

R⁸ 选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 烷氧基，所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、或氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代；

R² 选自 C₆₋₁₀ 碳环或 5 至 10 元杂环，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个 R^{2a} 取代；

R^{2a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、-Z-C₃₋₆ 环烷基或 -Z-3 至 8 元杂环，所述的烷基、环烷基、烷氧基、烷硫基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R³ 和 R⁴ 各自独立地选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 烷氧基，所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

Cy 选自 C₃₋₁₂ 碳环或者 4 至 12 元杂环，所述的 Cy 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

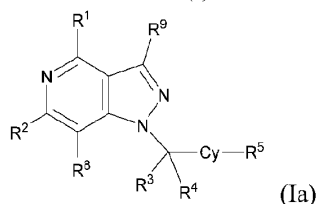
R⁵ 选自 -Z-C₃₋₁₂ 碳环或 -Z-4 至 12 元杂环，所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代；

R^{5a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、NHC₁₋₆ 烷基、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-3 至 6 元杂环、C₃₋₆ 环烷基、3 至 8 元杂环、-CONHC₁₋₆ 烷基、-CONHC₁₋₆ 烷氧基、-CONHC₃₋₆ 环烷基、-CONH3 至 8 元杂环、-NHCO-C₁₋₆ 烷基、-NHCO-C₁₋₆ 烷氧基、-NHCO-C₃₋₆ 环烷基或 -NHCO-3 至 8 元杂环，所述的烷基、亚烷基、炔基、烷氧基、环烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、-C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤素取代的 C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

Z 选自键、O、S、NH、N(C₁₋₄ 烷基)、C(=O)NH、NHC(=O)、-OCH₂-、-CH₂O-或 C₁₋₃ 亚烷基。

2、根据权利要求 1 所述化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、

前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，通式(I)化合物选自通式(Ia)所示的化合物，



R^1 和 R^9 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基、烯基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、或氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

R^8 选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基、炔基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R^{2a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷氧基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷硫基}$ 、 $-Z-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 或 $-Z-3$ 至 6 元杂环，所述的烷基、环烷基、烷氧基、烷硫基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、卤素、OH、氰基、 C_{1-4} 烷基；

Cy 选自 C_{3-6} 单环环烷基、 C_{5-11} 并环环烷基、 C_{5-11} 螺环环烷基、 C_{5-11} 桥环环烷基、4 至 7 元单环杂环烷基、6 至 11 元并环杂环烷基、6 至 11 元螺环杂环烷基、6 至 11 元桥环杂环烷基、苯环、苯并 C_{4-6} 碳环、苯并 4 至 6 元杂环、5 至 6 元杂芳环或 8 至 10 元并环杂芳环，所述的 Cy 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R^5 选自 $-Z-C_{6-12} \text{ 碳环}$ 或 $-Z-5$ 至 12 元杂环，所述 R^5 任选进一步被 0 至 4 个 R^{5a} 取代；

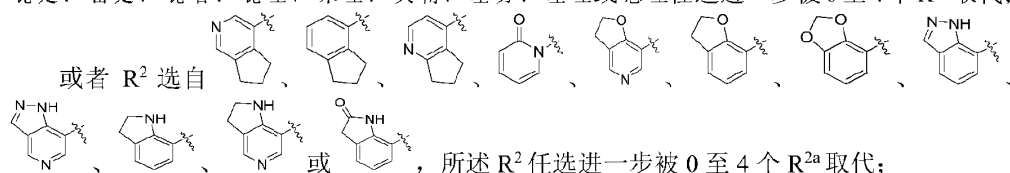
R^{5a} 各自独立地选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基-3 至 6 元杂环、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环，所述的烷基、亚烷基、炔基、烷氧基、环烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-C(=O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素取代的 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子。

3、根据权利要求 2 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R^1 和 R^9 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基或乙基；

R^8 选自 F、Cl、Br、I、CN、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基或乙氧基；

R^2 选自苯基、吡啶、嘧啶、吡咯、吡唑、咪唑、呋喃、噻吩、噻唑或噁唑，所述的苯基、吡啶、嘧啶、吡咯、吡唑、咪唑、呋喃、噻吩、噻唑或噁唑任选进一步被 0 至 4 个 R^{2a} 取代；

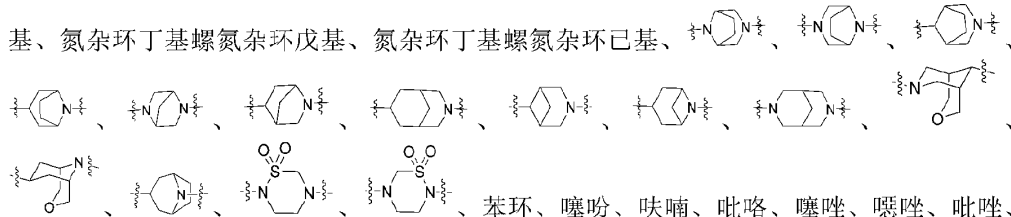


R^{2a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或氰基，或者 R^{2a} 各自独立地选自取代或者未取代

的如下基团之一：-SO₂-甲基、-SO₂-乙基、-SO₂-丙基、-SO₂-异丙基、-SO₂-环丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、哌嗪、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吗啉、-O-氮杂环丁基、-O-氮杂环戊基、-O-氮杂环己基、-O-氧杂环丁基、-O-氧杂环戊基、-O-氧杂环己基、-OCH₂-苯基、-OCH₂-环丙基、-OCH₂-环丁基、-OCH₂-环戊基、-OCH₂-环己基、吡咯、吡唑、咪唑、噻唑、噻吩、呋喃、噁唑，当被取代时，任选进一步被0至4个选自H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基的取代基所取代；

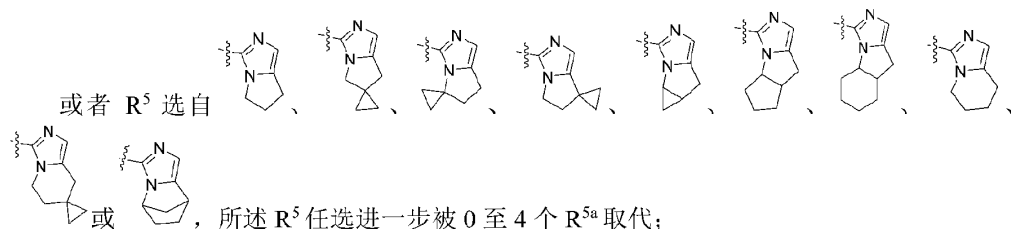
R³和R⁴各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基；

Cy 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[1.1.1]戊烷基、环戊基并环戊基、环丁基螺环己基、环丁基螺环戊基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氮杂环丁基螺环丁基、氮杂环丁基螺环戊基、氮杂环丁基螺环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、

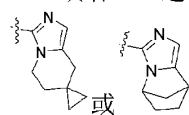


吡嗪、噁唑、、、苯并噻唑、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并吡咯、苯并吡唑、苯并咪唑、吡嗪、吡啶并吡咯、吡啶并咪唑、吡啶并吡唑、噻唑并咪唑、噻唑并吡唑、吡啶并三氮唑或2-吡啶酮，所述的Cy任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有1至4个选自O、S和N的杂原子；

R⁵选自苯环、吡唑、吡咯、咪唑、三氮唑、吡啶、噻唑、吡嗪或哒嗪，所述R⁵任选进一步被0至4个R^{5a}取代；



或者R⁵选自



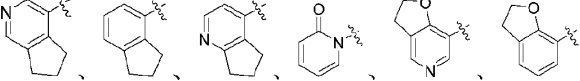
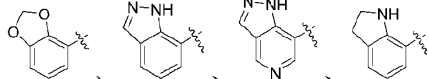
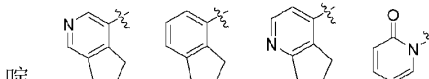
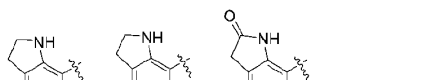
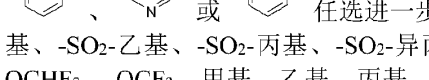
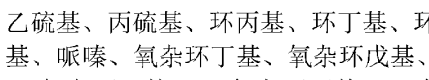
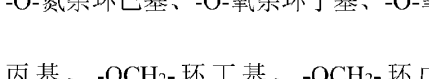
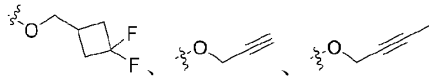
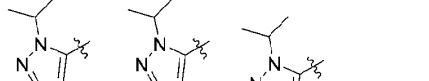
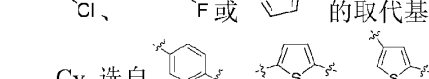
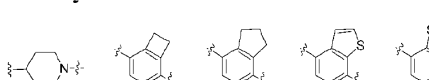
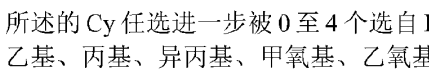
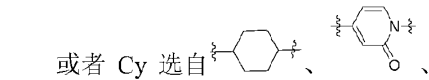
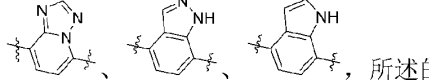
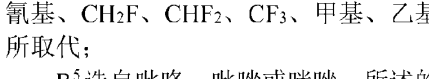
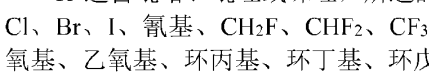
或，所述R⁵任选进一步被0至4个R^{5a}取代；

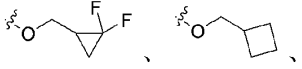
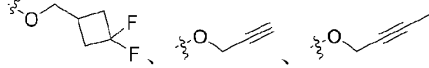
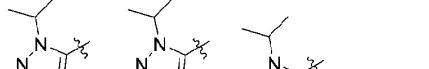
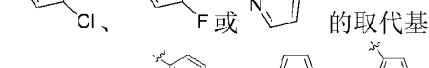
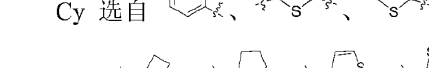
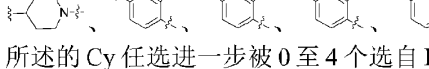
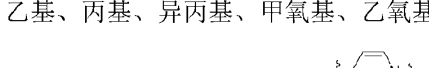
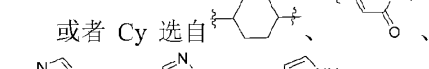
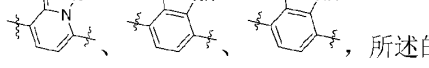
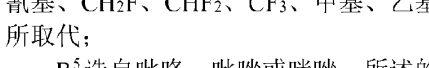
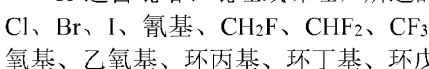
R^{5a}各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、炔丙基、炔丁基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-环己基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氧杂环戊基、-CH₂-氧杂环己基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-氮杂环戊基或-CH₂-氮杂环己基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、炔丙基、炔丁基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基或氮杂环己基任选进一步被0至4个选自H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、或卤素取代的C₃₋₆环烷基的取代基所取代。

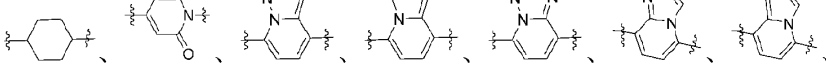
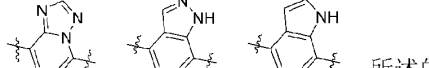
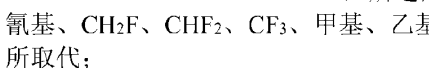
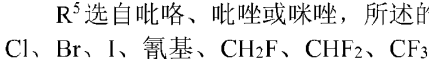
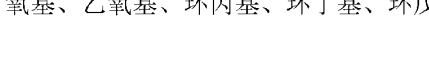
4、根据权利要求3所述化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R^1 和 R^9 为 H;

R^8 选自 F、Cl、Br、CN、甲基、乙炔基或甲氧基;

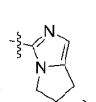
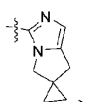
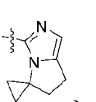
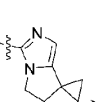
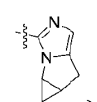
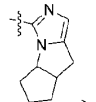
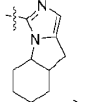
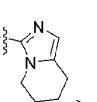
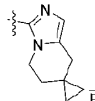
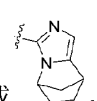
R^2 选自吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、, 所述的吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、

任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 $-SO_2$ -甲基、 $-SO_2$ -乙基、 $-SO_2$ -丙基、 $-SO_2$ -异丙基、 $-SO_2$ -环丙基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 $-OCD_3$ 、甲硫基、乙硫基、丙硫基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、哌嗪、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吗啉、 $-O$ -氮杂环丁基、 $-O$ -氮杂环戊基、 $-O$ -氮杂环己基、 $-O$ -氧杂环丁基、 $-O$ -氧杂环戊基、 $-O$ -氧杂环己基、 $-OCH_2$ -苯基、 $-OCH_2$ -环丙基、 $-OCH_2$ -环丁基、 $-OCH_2$ -环戊基、 $-OCH_2$ -环己基、, , , 吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、噻吩、呋喃、噁唑、, , , , , , , , , , , , , 

或者 Cy 选自 , , , , , , , , , , 所述的 Cy 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或环丙基的取代基所取代;

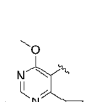
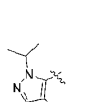
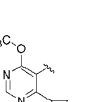
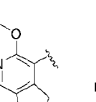
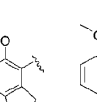
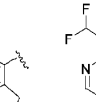
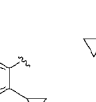
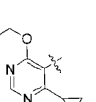
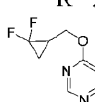
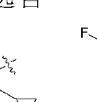
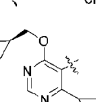
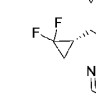
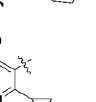
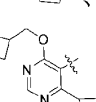
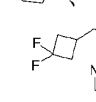
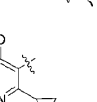
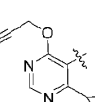
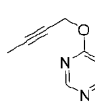
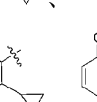
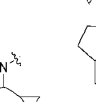
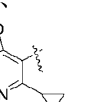
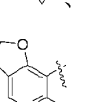
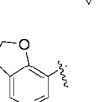
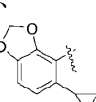
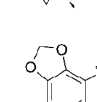
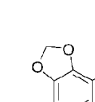
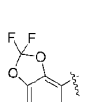
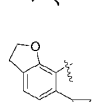
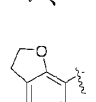
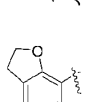
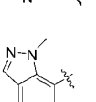
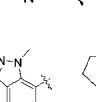
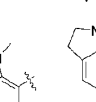
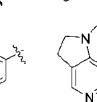
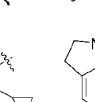
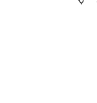
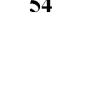
R^5 选自吡咯、吡唑或咪唑, 所述的吡咯、吡唑或咪唑任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CH_2CH_2F$ 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、

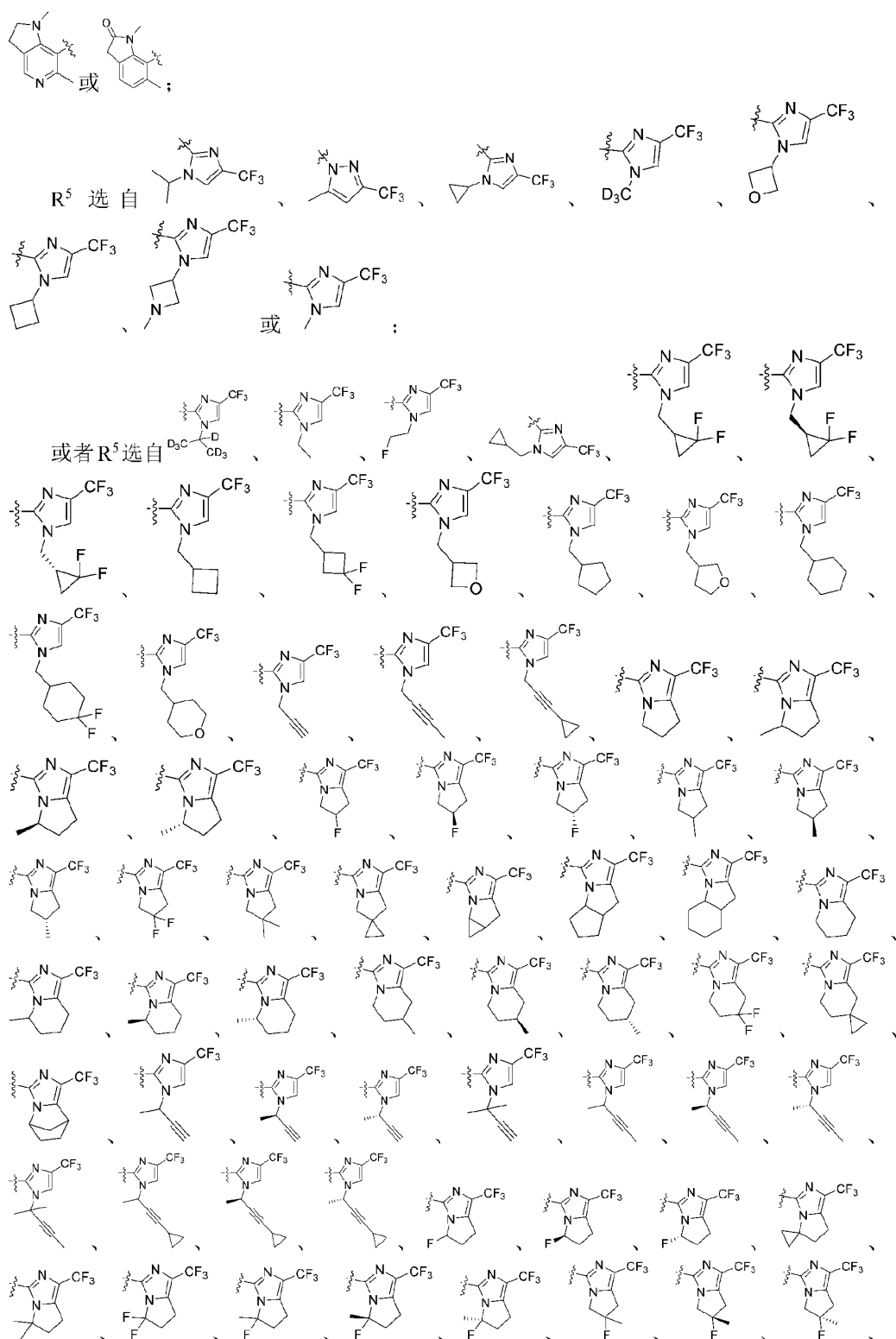
氮杂环丁基、N-甲基氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-环己基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氧杂环戊基、-CH₂-氧杂环己基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-氮杂环戊基、-CH₂-氮杂环己基、、、、、、、、、或炔丙基的取代基所取代；

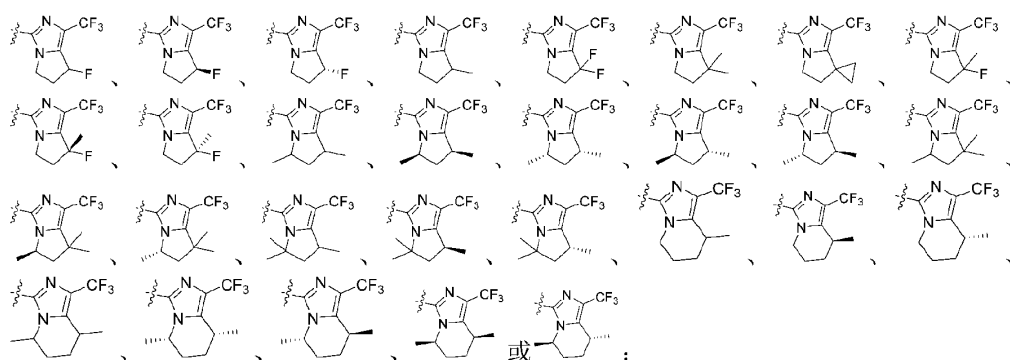
或者 R⁵ 选自 、、、、、、、、或 ，所述 R⁵ 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CD₃、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂CH₂F、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基、N-甲基氮杂

环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-环己基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氧杂环戊基、-CH₂-氧杂环己基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-氮杂环戊基、-CH₂-氮杂环己基、、、、、、、、、、、、、或炔丙基的取代基所取代。

5、根据权利要求 4 所述化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R² 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、





R⁸选自 F、Cl。

6、根据权利要求 1 所述化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自表 E 所示结构之一。

7、一种药物组合物，包括权利要求 1-6 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体。

8、一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含选 1-1500mg 的权利要求 1-6 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和药用赋型剂。

9、根据权利要求 1-6 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶在用于制备治疗与 USP1 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

10、根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述的疾病选自肿瘤。

11、一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-6 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选肿瘤。