

嘧啶类化合物、其制备方法及其医药用途

5 技术领域

本发明涉及一类具有USP1抑制作用的化合物及其组合物，及其在制备与治疗USP1酶相关疾病的药物中的应用。具体涉及式(I)所示化合物及其药学上可接受的盐。

10 背景技术

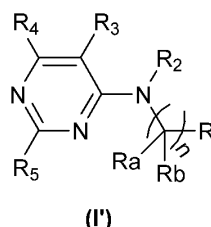
泛素化是一种动态、可逆的过程，涉及去泛素化酶(DUB)家族，人体存在约100种DUBs，可分为半胱氨酸蛋白酶家族和金属蛋白酶家族。其中，半胱氨酸蛋白酶家族主要包括泛素特异性蛋白酶(USPs)、泛素羧基末端水解酶(UCHs)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(MJDs)、MINDY蛋白酶(MINDYs)以及卵巢癌结构域蛋白酶(OTUs)。USPs家族是已知的去泛素化酶中数量最多的家族，人类基因编码的有50余种，它通过调控底物蛋白酶，在细胞周期、信号转导、DNA损伤修复、染色体易位以及基因转录等多种生理学功能中发挥作用。

USP1属于DUB的USP亚家族，其本身并无显著活性，但是在与UAF1结合形成异二聚复合物(USP1/UAF1)后获得完全的酶促活性，调控与癌症有关的多个途径的细胞靶标。例如，USP1/UAF1复合物使跨损伤合成(TLS)过程中的一个关键蛋白单泛素化增殖细胞核抗原(PCNA)去泛素化以阻止其过度修复，以及使范可尼贫血症(FA)通路中的一个关键蛋白单泛素化范可尼贫血互补群D2(FAND2)去泛素化以阻断细胞进行不正当的TLS修复，进而保证基因组稳定性等。这两条DNA损伤响应(DDR)途径是修复由DNA交联剂(如顺铂、丝裂霉素和紫外线辐射)诱导的DNA损伤的关键途径。USP1也可与ID蛋白等相互作用，通过去泛素化作用，稳定ID蛋白等在细胞中的表达。例如，在骨肉瘤细胞中，USP1可以去泛素化ID1、ID2、ID3，促进细胞增殖，抑制USP1可以提高骨肉瘤细胞对化疗的敏感性。此外，研究证实USP1与多种肿瘤治疗药物耐药性的产生密切相关，例如，在具有顺铂耐药性的非小细胞肺癌(NSCLC)细胞中，USP1的表达量高，敲低USP1可以显著增强细胞对顺铂的敏感性；在乳腺癌细胞中，USP1高表达，促进乳腺癌细胞增殖并与乳腺癌预后差密切相关。文献(J. Med. Chem. 2014, 57, 8099–8110, Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of N-Benzyl-2-phenylpyrimidin-4-amine Derivatives as Potent USP1/UAF1 Deubiquitinase Inhibitors with Anticancer Activity against Nonsmall Cell Lung Cancer)报道，USP1抑制剂ML323等化合物可用于非小细胞肺癌；文献(Cui S-Z, Lei Z-Y, Guan T-P,

et al. Targeting USP1-dependent KDM4A protein stability as a potential prostate cancer therapy. Cancer Sci. 2020;00:1 - 15.) 报道, USP1抑制剂被用于前列腺癌的潜在治疗药物。综上所述, USP1有望成为治疗多种癌症和其它疾病的热门靶点。

5 发明内容

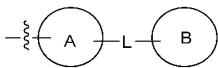
本发明提供了一种通式(I')所示的化合物,



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素取代物或立体异构体,

其中,

- 10 R选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆

羟烷基、C₆₋₁₀芳基、与5-10元杂芳基稠合的C₆₋₁₀芳基和 , 上述基团各自独立地任选被一个或多个R₁取代;

环A和环B各自独立地选自C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基, 且环A和环B各自独立地任选被一个或多个R₁取代;

- 15 L选自化学键、-O-、-S-、-C₁₋₆亚烷基-、-O-C₁₋₆亚烷基-、-C₁₋₆亚烷基-O-、-S-C₁₋₆亚烷基-和-C₁₋₆亚烷基-S-;

R_a和R_b各自独立地选自H原子、-CN、C₁₋₆烷基、-OH、卤素、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基; 或者R_a和R_b一起形成氧代基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基;

- 20 R₂选自H原子、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基, 其中所述C₁₋₆烷基或-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基任选被一个或多个R₁取代;

- 25 R₃选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-S(O)-C₁₋₆烷基、-S(O)₂-C₁₋₆烷基、磷酰基、亚磷酰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基和-C₁₋₆亚烷基-C(O)-O-C₁₋₆烷基, 其中所述-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基各自独立地任选被一个或多个R₁取代;
- 30 R₄选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆

炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基；

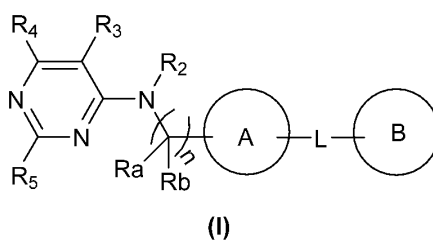
或者，R₂和R₃与它们所连接的原子一起形成环C，所述环C为5-7元杂芳基或5-7元杂环基，所述5-7元杂芳基或5-7元杂环基中的杂原子为O或N，进一步的，
5 所述5-7元杂环基选自吗啉基、3-吗啉酮基、吡咯烷基、2-噁唑烷酮基和2-吡咯烷酮基，且所述环C任选被一个或多个R₁取代；

或者，R₃和R₄与它们所连接的原子一起形成环D，所述环D为5-7元杂芳基或5-7元杂环基，且所述环D任选被一个或多个R₁取代；

R₅选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、与5-10元杂芳基稠合的C₆₋₁₀芳基、
10 与3-8元杂环基稠合的C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基各自独立地任选被一个或多个R₁取代；

R₁在各出现处独立地选自D原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、氧代基、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、-O-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基，
15 其中所述C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基各自独立地任选被选自D原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₁₋₆羟烷基的一个或多个取代基取代；并且
20 n为0-8之间的整数。

在一些实施方案中，通式(I')所示的化合物为通式(I)所示的化合物，



其中，环A、环B、L、R_a、R_b、R₂至R₅和n如通式(I')中所定义。

25 在一些实施方案中，在通式(I')或(I)所示的化合物中，

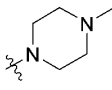
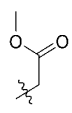
R₂选自H原子、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₆环烷基和5-7元杂环基，
其中所述C₁₋₆烷基或-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基任选被一个或多个R₁取代，R₁如通式(I')中所定义；

30 优选地，R₂选自H原子、-CN、甲基、三氟甲基、乙炔基、丙炔基、四氢呋喃基、环丙基、甲氧基和羟基；

R₃选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆

烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、5-7元杂环基和-C₁₋₆亚烷基-C(O)-O-C₁₋₆烷基，其中所述C₁₋₆羟烷基和5-7元杂环基各自独立地任选被一个或多个C₁₋₆烷基取代；

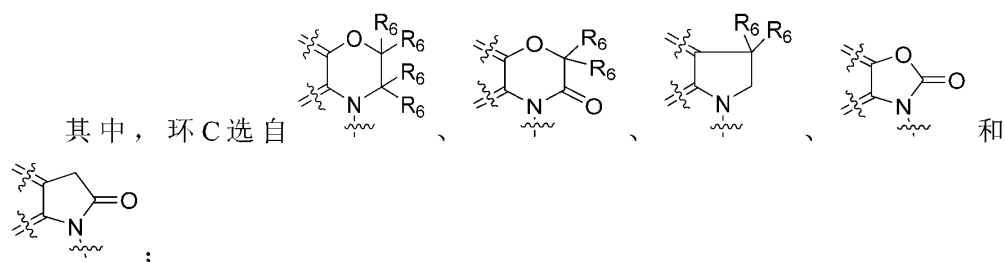
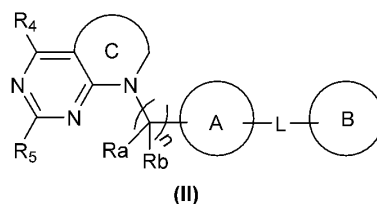
优选地，R₃选自H原子、甲氧基、三氟甲基、Cl原子、-CN、异丙氧基、乙炔

基、二氟甲氧基、吗啉基、、-OH、、F原子、羟甲基和；并且

R₄选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₁₋₆羟烷基；

优选地，R₄为H原子。

10 在一些实施方案中，通式(I')或(I)所示的化合物为通式(II)所示的化合物，



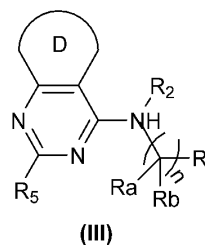
15 R₆在各出现处独立地为H或C₁₋₆烷基，或者两个R₆与它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基；并且

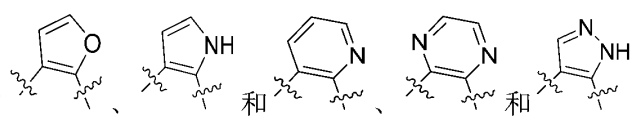
环A、环B、L、R_a、R_b、R₄、R₅和n如通式(I')中所定义；

特别地，

R₄选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₁₋₆羟烷基；优选R₄为H原子。

20 在一些实施方案中，通式(I')所示的化合物为通式(III)所示的化合物，

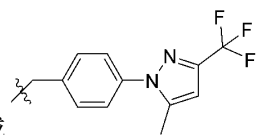


其中, 环D选自 , 上述基团各自独立地任选被一个或多个R₁取代; 并且

R、R_a、R_b、R₁、R₂、R₅和n如通式(I')中所定义;

特别地, R₂选自H原子、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₁₋₆羟烷基, 其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基任选被一个或多个R₁取代, R₁如通式(I')中所定义;

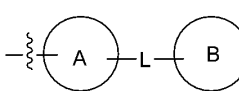
优选地, R₂为H原子或

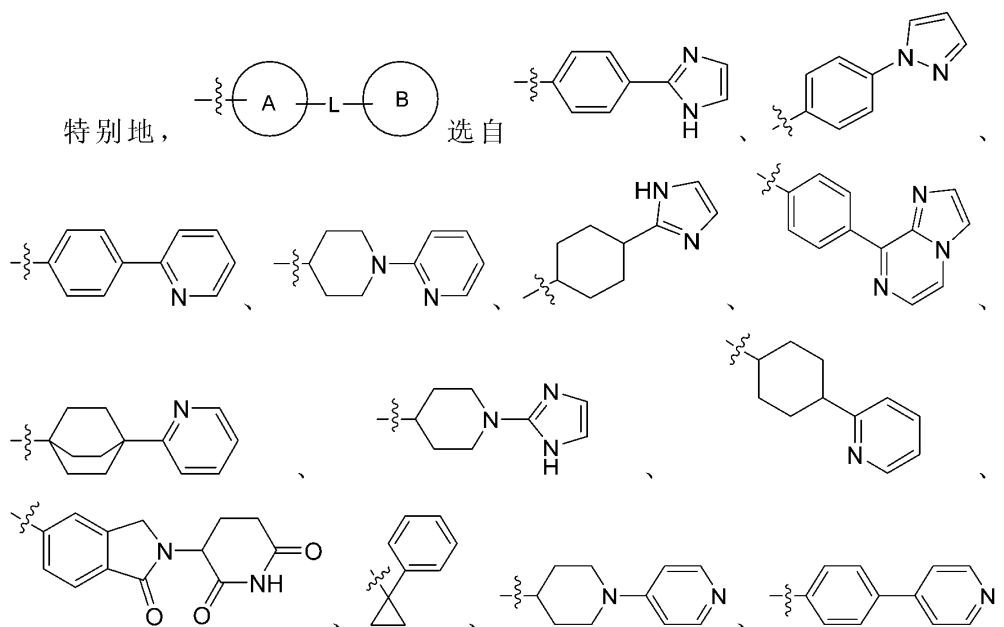


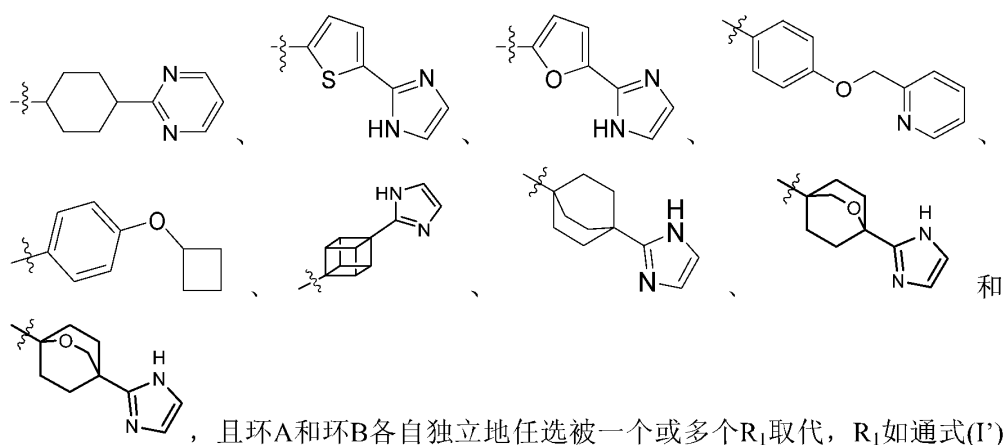
在一些实施方案中, 在通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物中,

环A和环B各自独立地选自苯基、哌啶基、环己基、环丙基、环丁基、吡啶基、
10 噻啶基、咪唑基、吡唑基、双环[2.2.2]辛烷基、2-氧杂双环[2.2.2]辛烷基、五环辛烷基、异吲哚啉酮基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、哌啶-2,6-二酮基、噻吩基、呋喃基、
环戊基、吡喃基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、萘基、吡咯基、吡嗪基、哒嗪基、
三唑基、四唑基、吲哚基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、吲哚啉酮基、吡
15 啶并[3,2-d]噻啶基、蝶啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-d]噻啶基和立方烷
基, 且环A和环B各自独立地任选被一个或多个R₁取代, R₁如通式(I')中所定义;

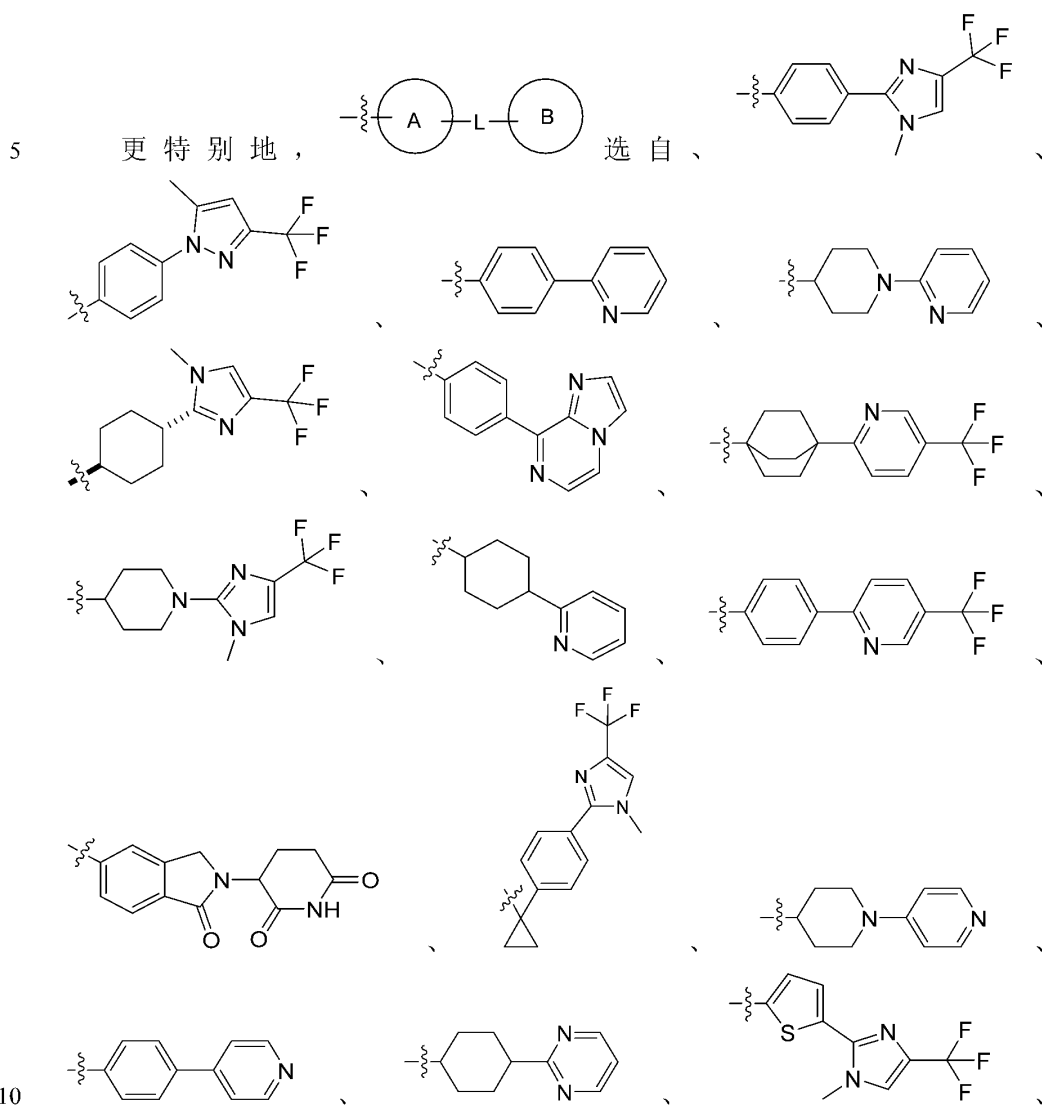
L选自化学键、-O-、-O-C₁₋₆亚烷基-和-C₁₋₆亚烷基-O-;

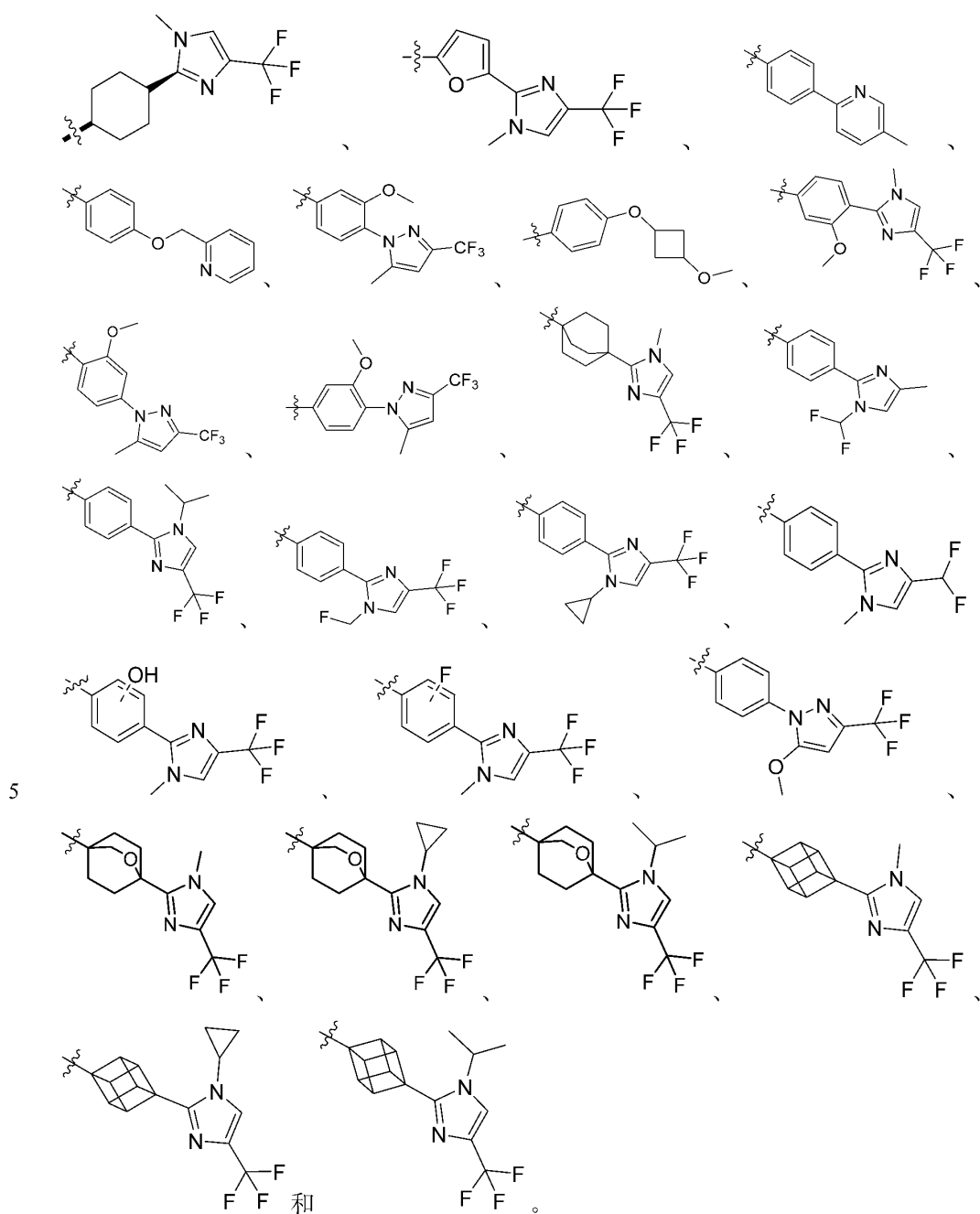
特别地,  选自





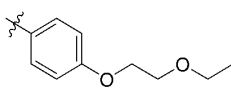
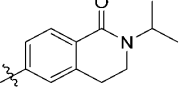
中所定义:





在一些实施方案中，在通式(I')所示的化合物中，

10 R为C₆₋₁₀芳基或与5-6元杂芳基稠合的C₆₋₁₀芳基，上述基团各自独立地任选被选自氧代基、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基取代的一个或多个取代基取代；

特别地，R为  或  ；

R₂选自H原子、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆烷氧基、

C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基；优选地，R₂为H原子；

R₃选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基；优选地，R₃为甲氧基；

R₄选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、

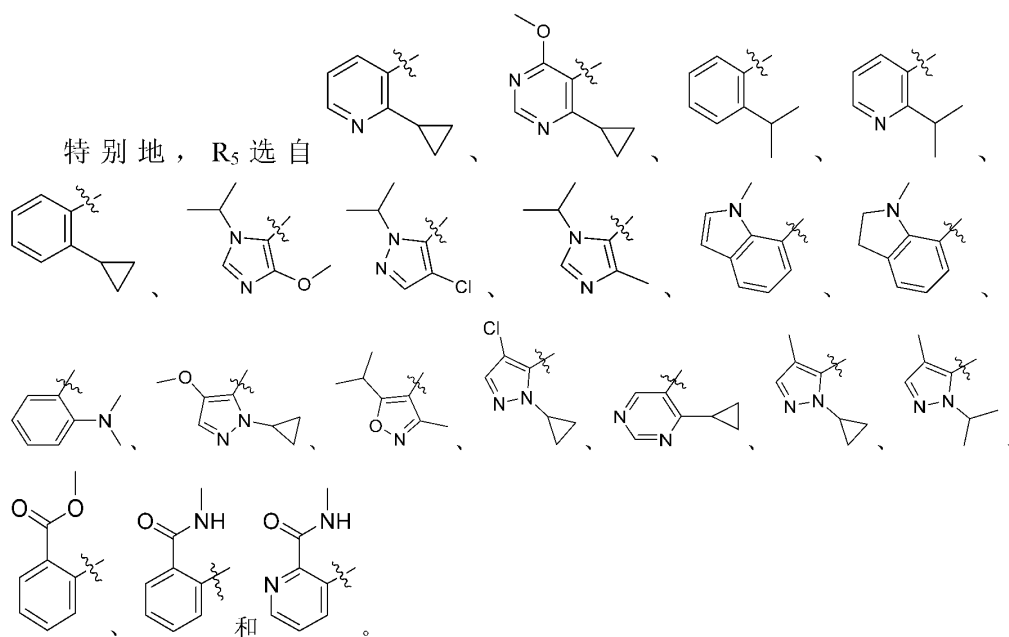
5 C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₁₋₆羟烷基；优选地，R₄为H原子；

或者，R₃和R₄与它们所连接的原子一起形成环D，所述环D为5-7元杂芳基或5-7元杂环基，优选为呋喃基。

在一些实施方案中，在通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物中，

R₅选自C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、与5-6元杂环基稠合的C₆₋₁₀芳基和与5-6元杂芳基稠合的C₆₋₁₀芳基, 优选选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、吡咯啉基和异噻唑基, 所述C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、与5-6元杂环基稠合的C₆₋₁₀芳基和与5-6元杂芳基稠合的C₆₋₁₀芳基各自独立地任选被选自-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基和C₃₋₆环烷基的一个或多个取代基取代;

15 特别地, R_5 选自

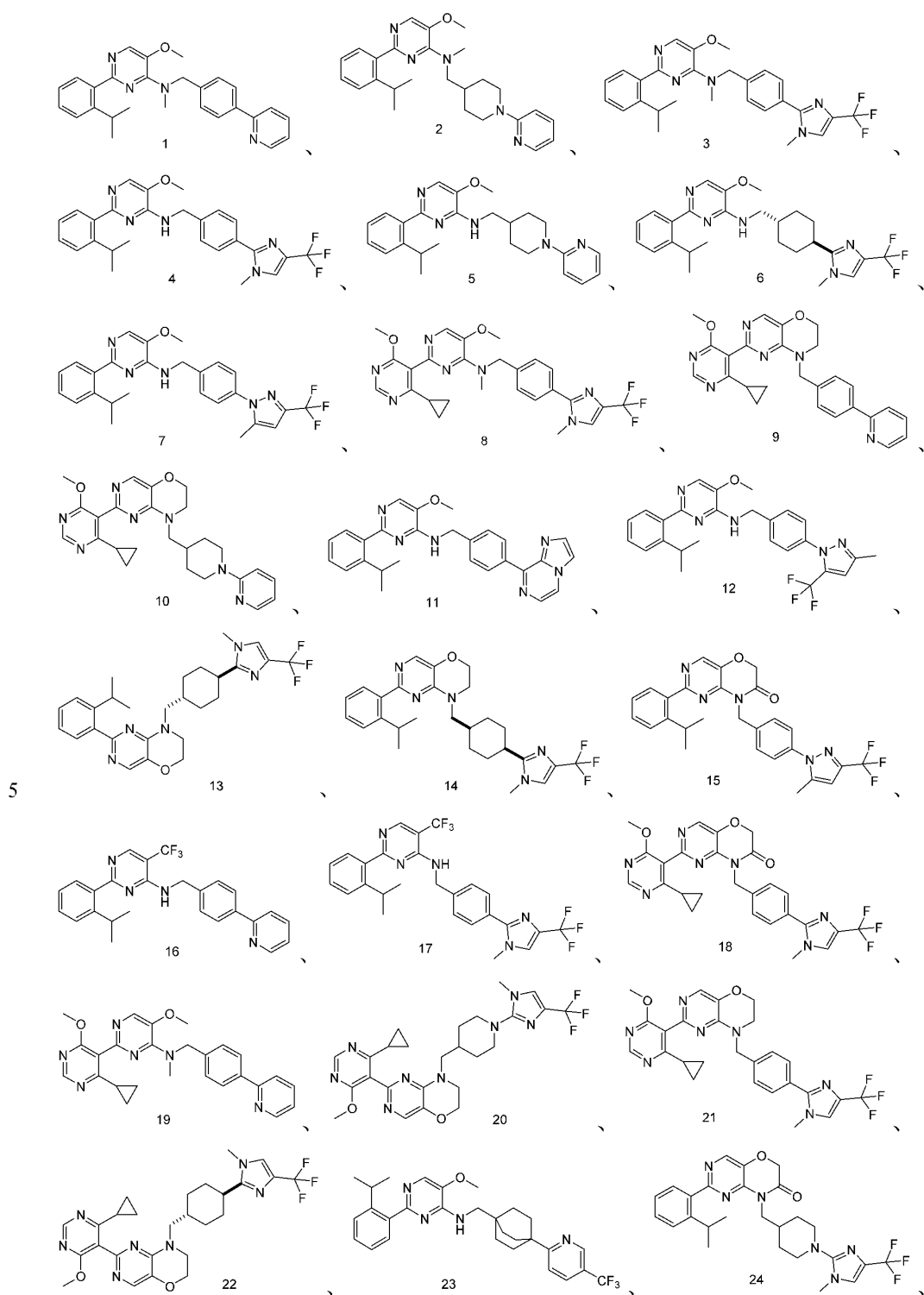


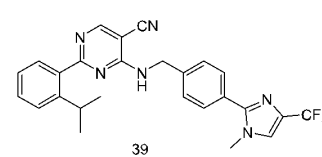
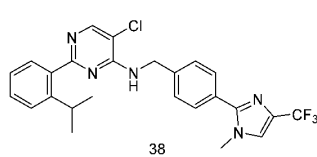
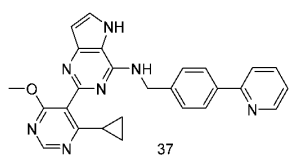
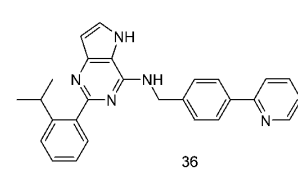
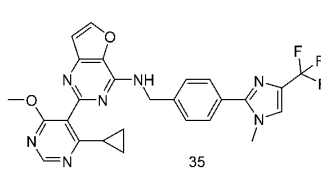
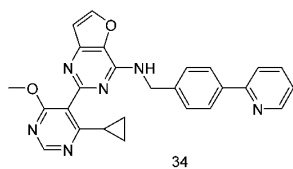
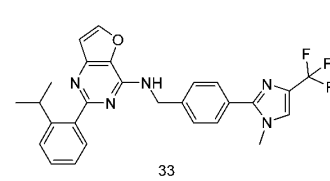
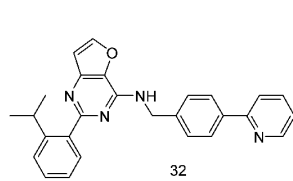
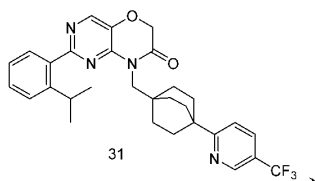
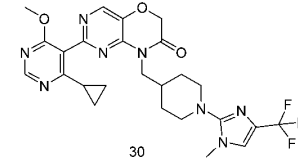
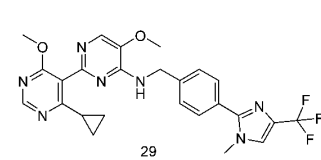
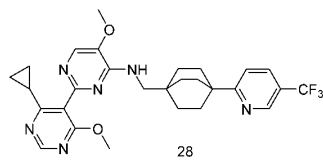
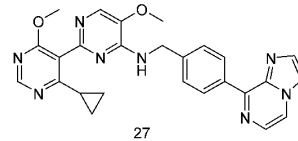
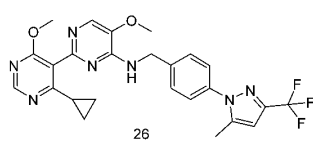
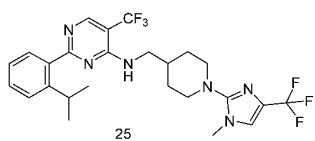
在一些实施方案中，在通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物中，n为0或1。

20 在一些实施方案中, 在通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物中, R_a 和 R_b 各自独立地选自H原子、-CN、 C_{1-6} 烷基、-OH和卤素;

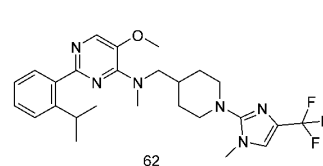
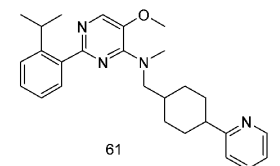
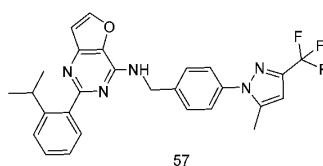
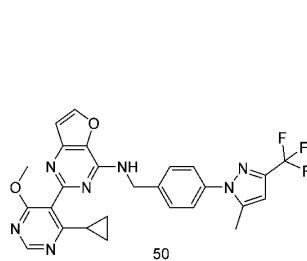
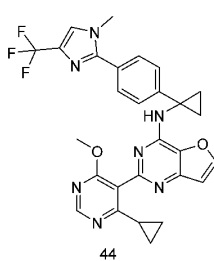
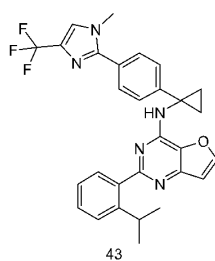
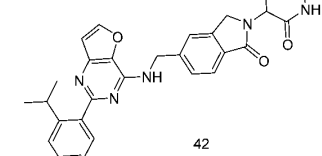
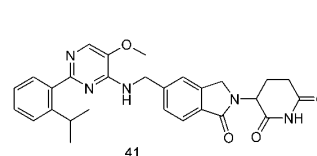
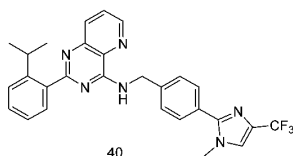
优选地, R_a 和 R_b 各自独立地为H原子或-CN。

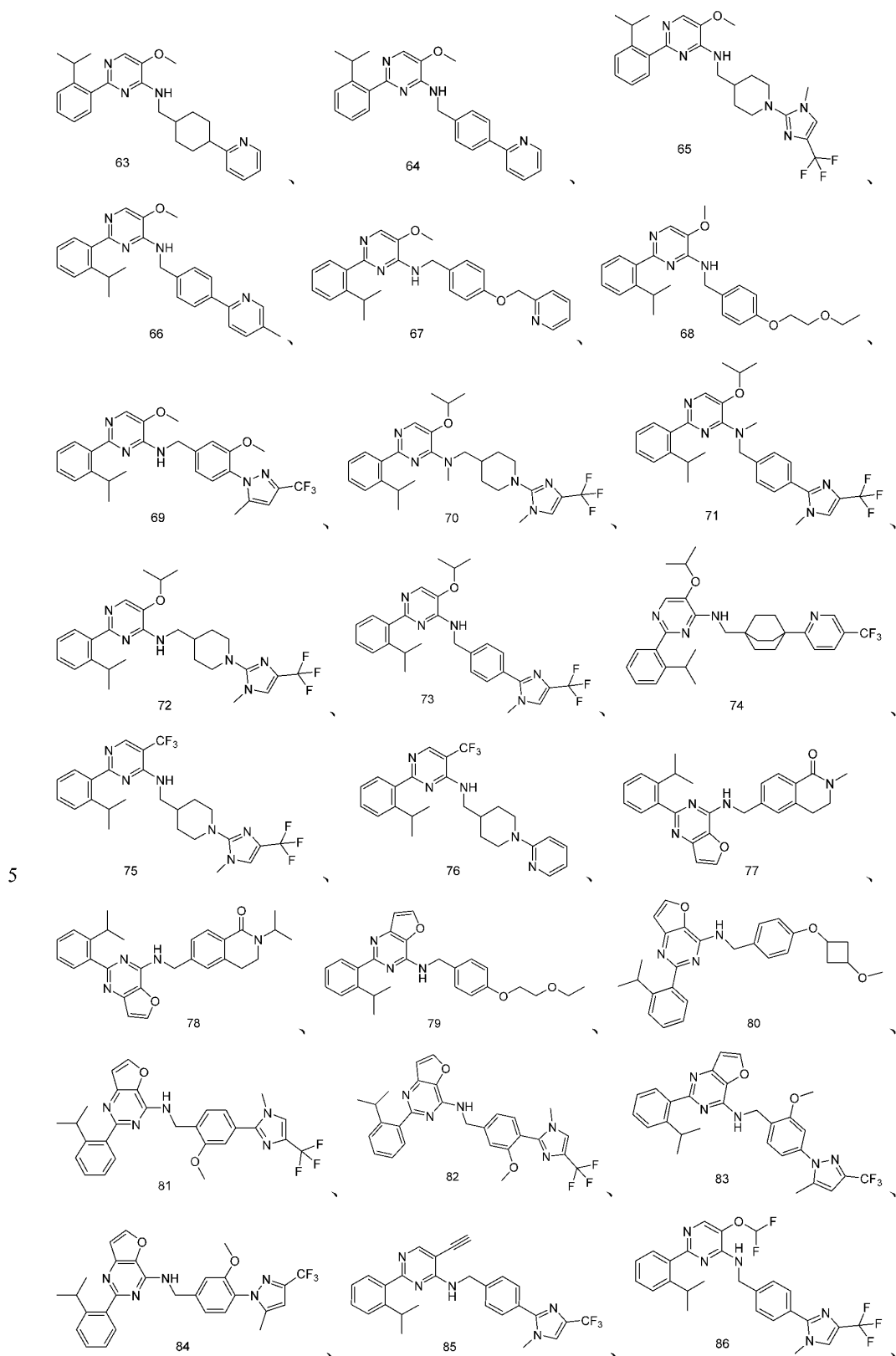
本发明典型的通式(I)或通式(I')化合物包括但不限于以下化合物:

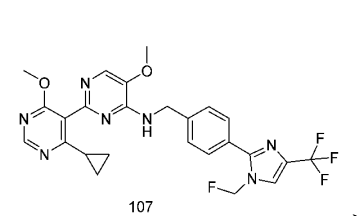
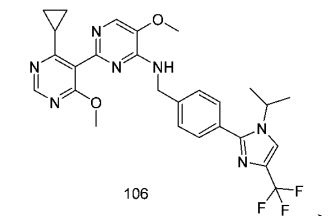
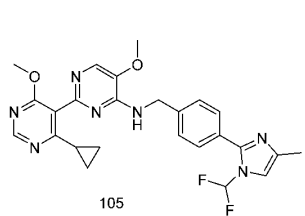
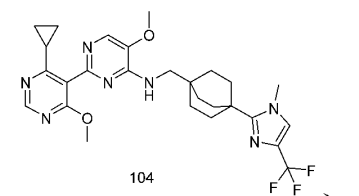
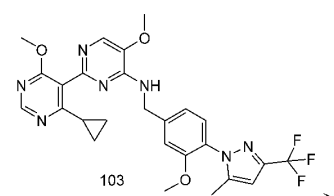
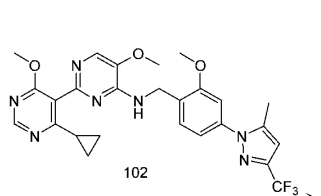
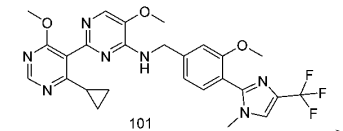
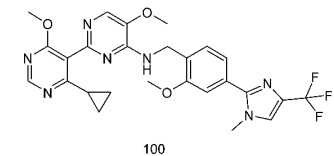
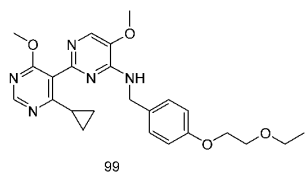
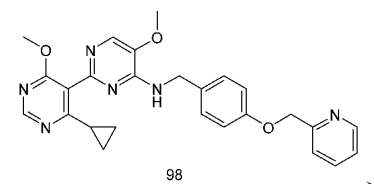
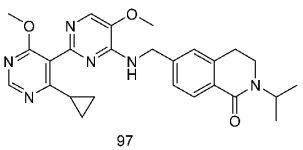
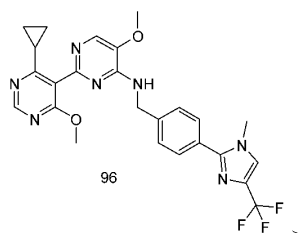
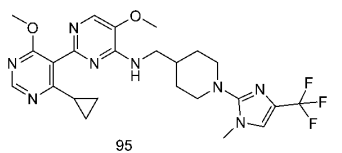
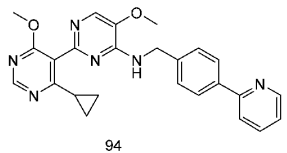
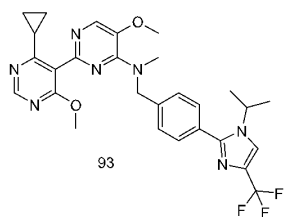
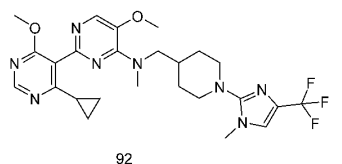
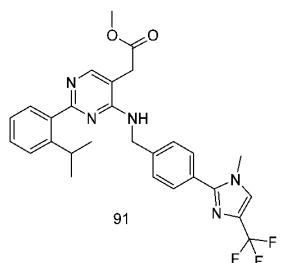
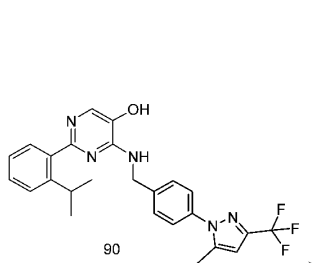
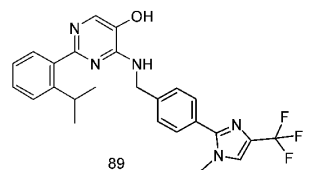
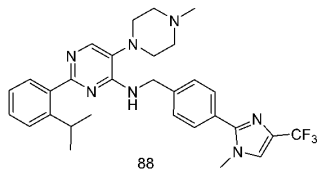
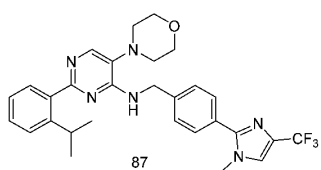


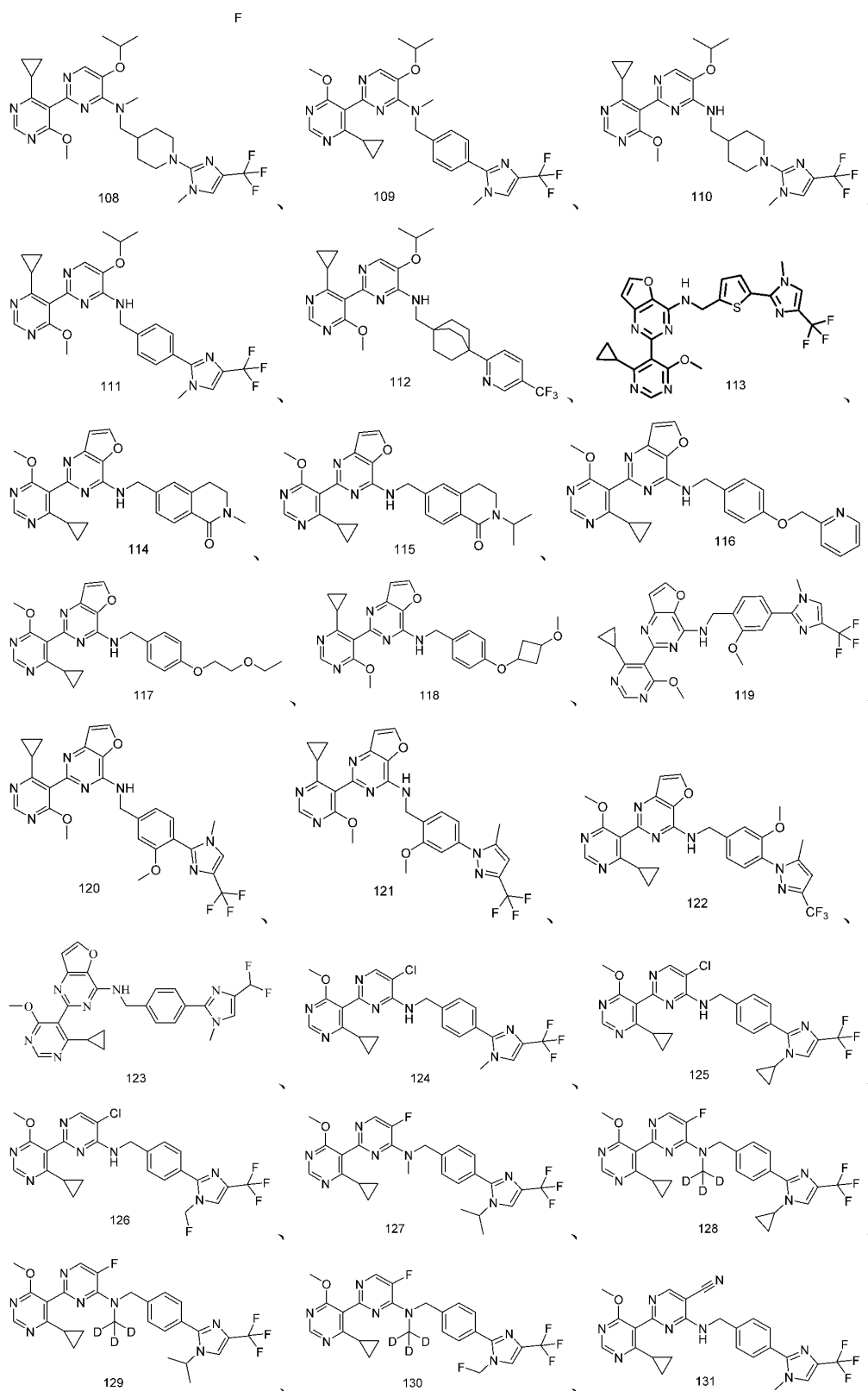


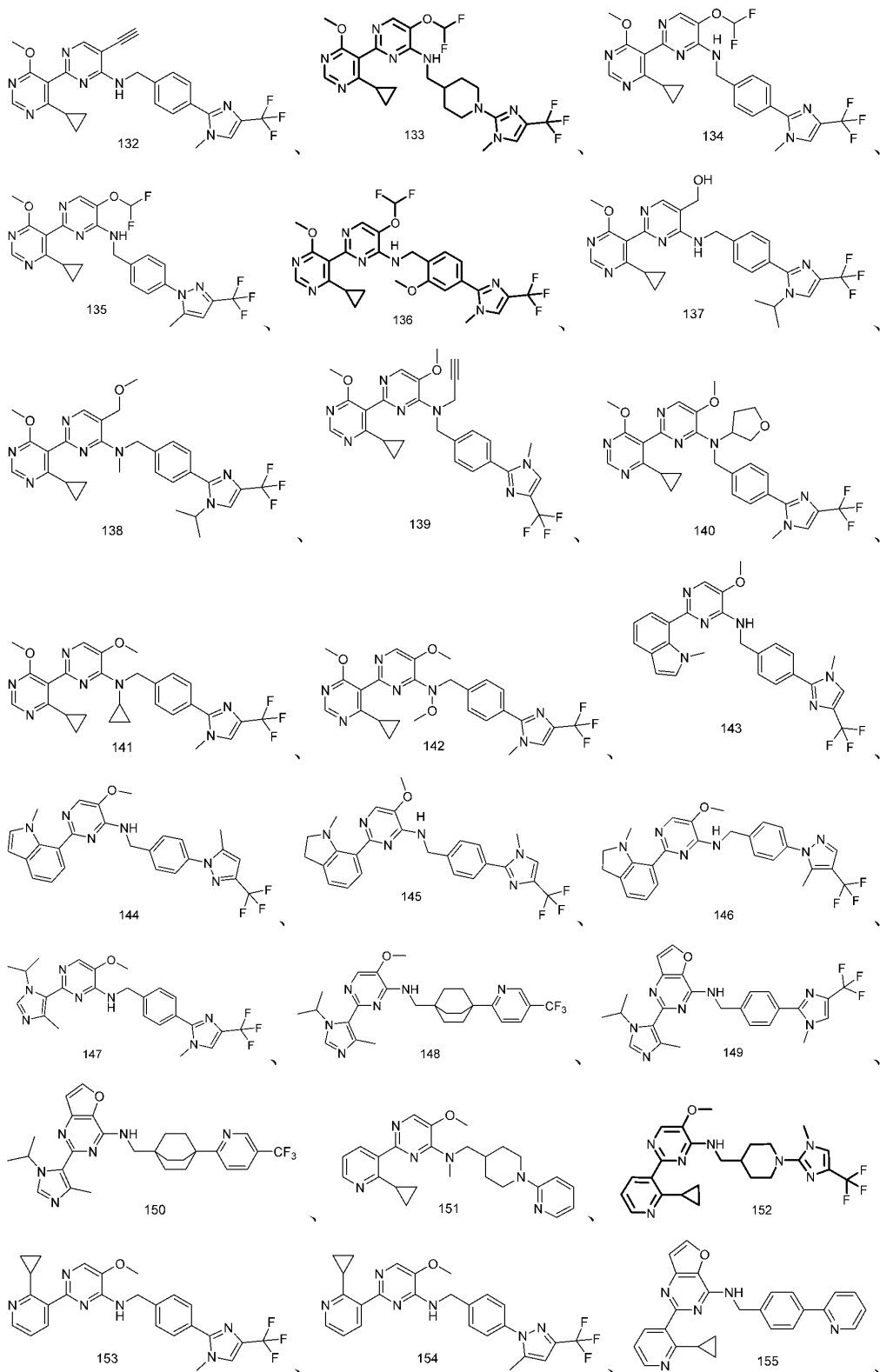
5

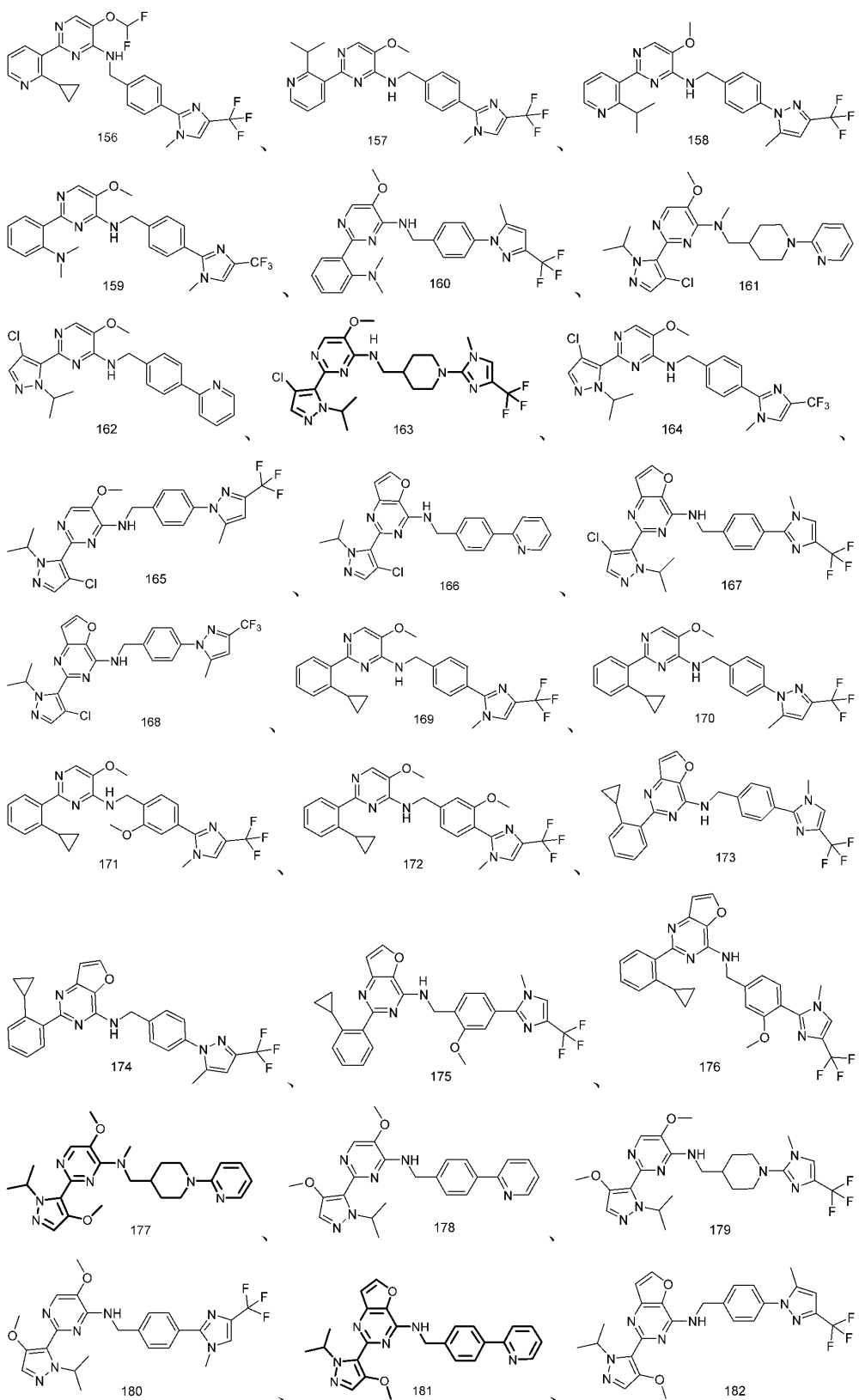


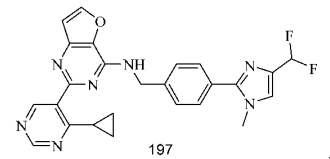
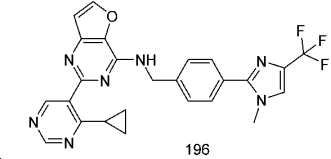
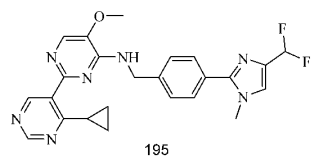
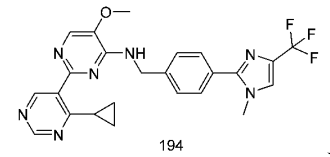
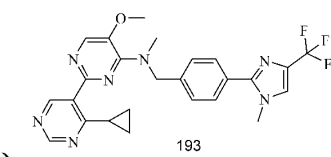
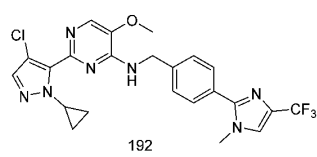
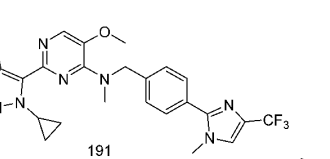
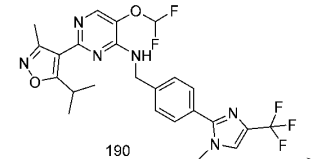
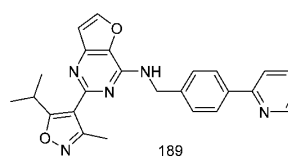
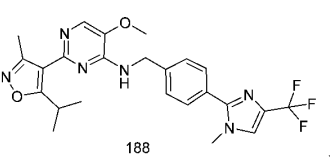
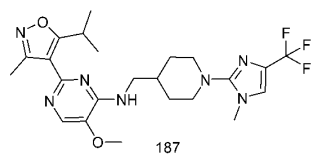
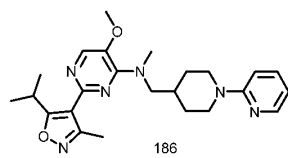
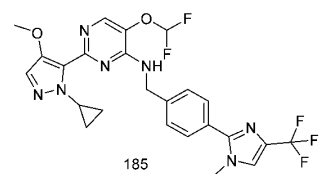
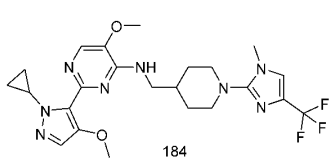
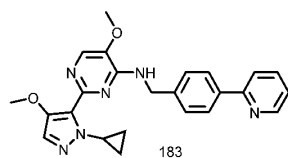




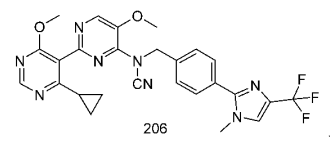
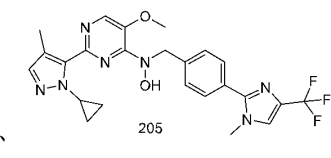
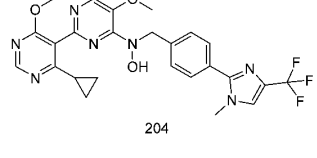
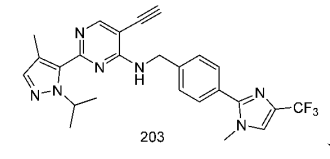
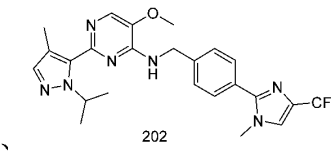
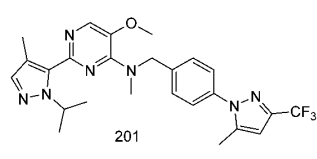
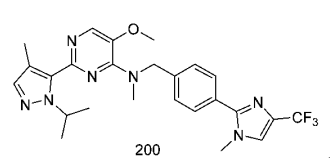
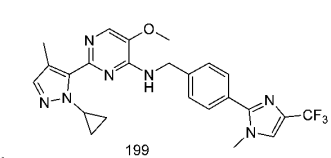
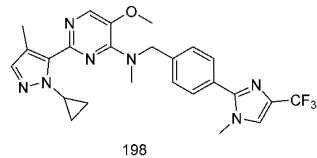


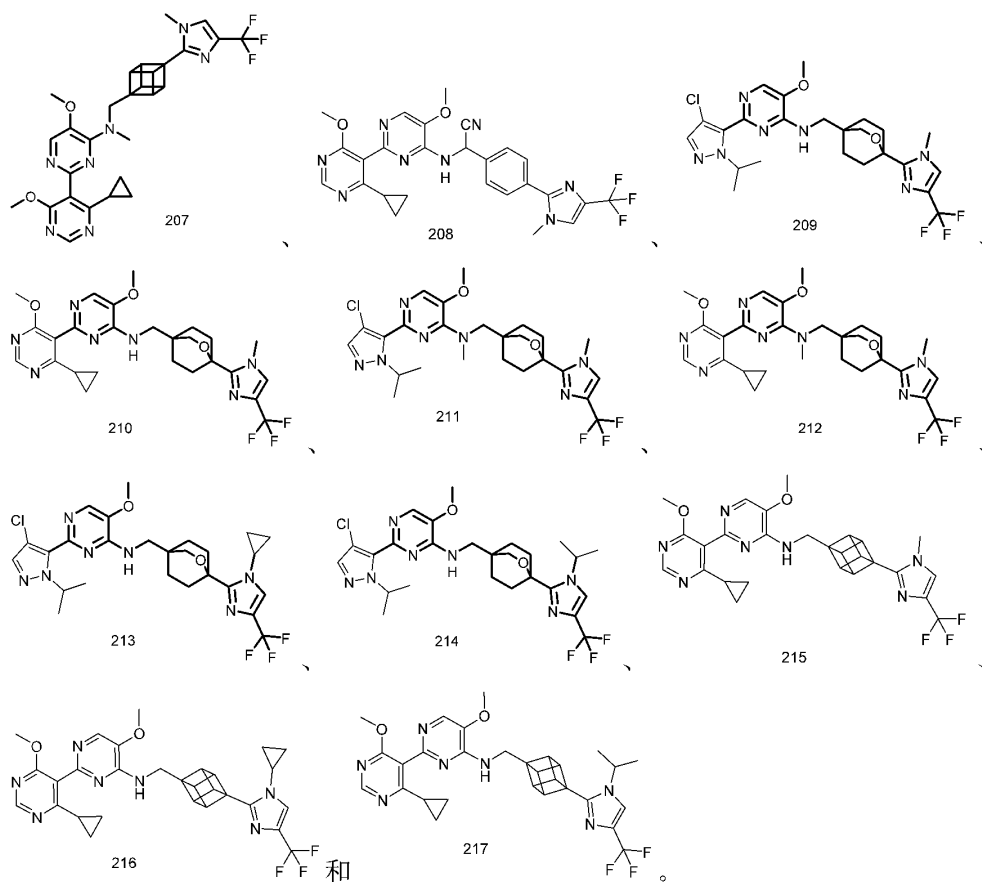




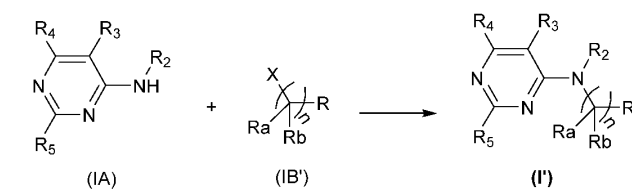


5





5 本发明还提供了一种制备通式(I')所示的化合物的方法, 该方法包括:

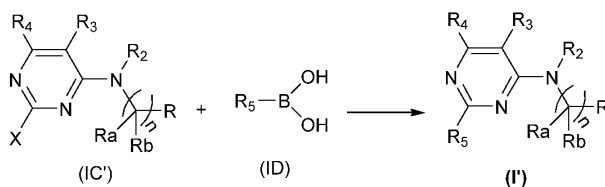


通式(IA)所示的化合物与通式(IB')所示的化合物反应以得到通式(I')所示的化合物;

X为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯; 并且

10 R、R_a、R_b、R₂至R₅和n如通式(I')中定义;

或者

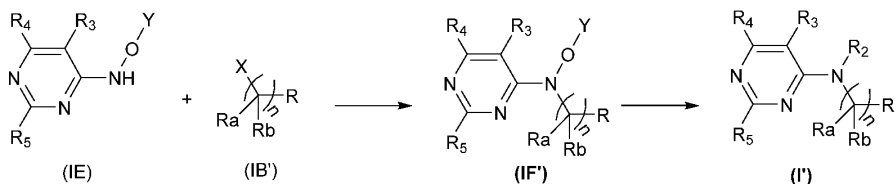


通式(IC')所示的化合物与通式(ID)所示的化合物反应以得到通式(I')所示的化合物;

X为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯; 并且

R、R_a、R_b、R₂至R₅和n如通式(I')中定义;

或者



5 通式(IE)所示的化合物与通式(IB')所示的化合物反应以得到通式(IF')所示的化合物, 通式(IF')所示的化合物经脱保护得到通式(I')所示的化合物;

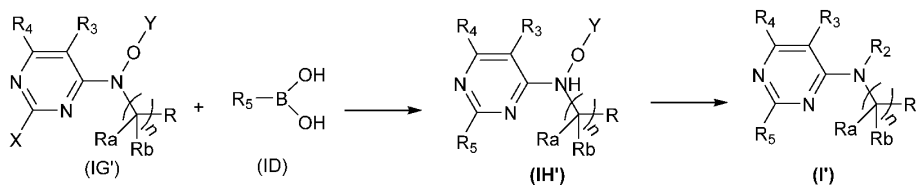
X为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯;

Y为羟基保护基, 所述羟基保护基选自叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二苯基硅基、苄基、甲氧基甲基和乙氧基乙基;

10 R₂为羟基;

R、R_a、R_b、R₃至R₅和n如通式(I')中定义;

或者



15 通式(IG')所示的化合物与通式(ID)所示的化合物反应以得到通式(IH')所示的化合物, 通式(IH')所示的化合物经脱保护得到通式(I')所示的化合物;

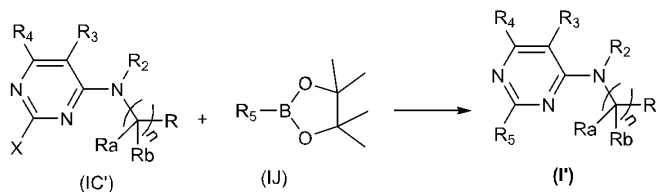
X为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯;

Y为羟基保护基, 所述羟基保护基选自叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二苯基硅基、苄基、甲氧基甲基和乙氧基乙基;

R₂为羟基;

20 R、R_a、R_b、R₃至R₅和n如通式(I')中定义;

或者

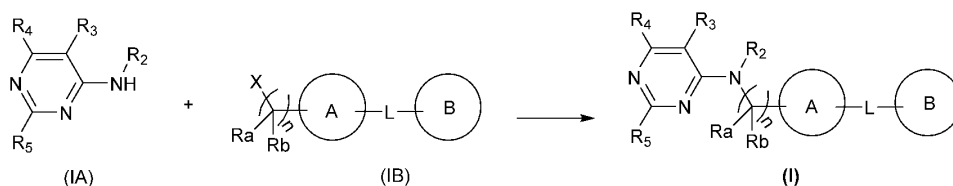


25 通式(IC')所示的化合物与通式(IJ)所示的化合物反应以得到通式(I')所示的化合物;

X为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯; 并且

R、R_a、R_b、R₂至R₅和n如通式(I')中定义。

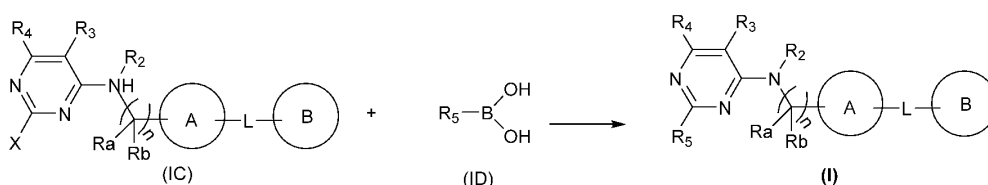
本发明还提供了一种制备通式(I)所示的化合物的方法, 该方法包括:



通式(IA)所示的化合物与通式(IB)所示的化合物反应以得到通式(I)所示的化合物;

- 5 X为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯; 并且
环A、环B、L、 R_a 、 R_b 、 R_2 至 R_5 和n如通式(I')中定义;

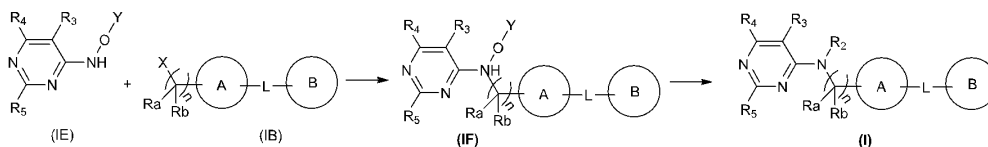
或者



- 10 通式(IC)所示的化合物与通式(ID)所示的化合物反应以得到通式(I)所示的化合物;

X为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯; 并且
环A、环B、L、 R_a 、 R_b 、 R_2 至 R_5 和n如通式(I')中定义;

或者



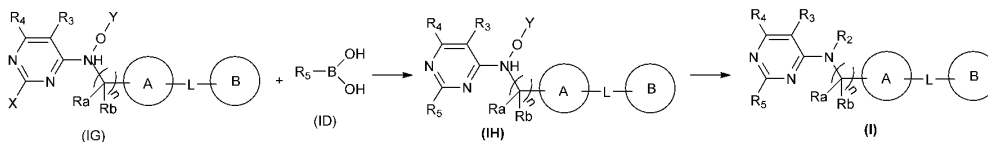
- 15 通式(IE)所示的化合物与通式(IB)所示的化合物反应以得到通式(IF)所示的化合物, 通式(IF)所示的化合物经脱保护得到通式(I)所示的化合物;

X为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯;

Y为羟基保护基, 所述羟基保护基选自叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二苯基硅基、苄基、甲氧基甲基和乙氧基乙基;

- 20 R_2 为羟基;

环A、环B、L、 R_a 、 R_b 、 R_3 至 R_5 和n如通式(I')中定义;



通式(IG)所示的化合物与通式(ID)所示的化合物反应以得到通式(IH)所示的化合物, 通式(IH)所示的化合物经脱保护得到通式(I)所示的化合物;

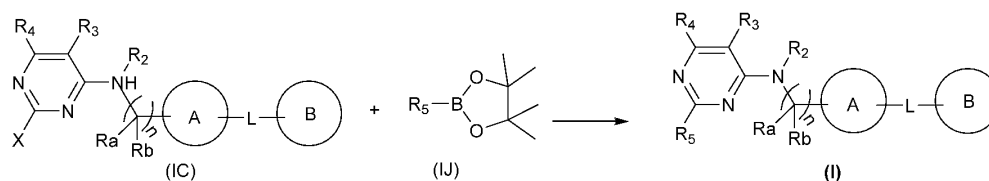
- 25 X为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯;

Y为羟基保护基，所述羟基保护基选自叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二苯基硅基、苄基、甲氧基甲基和乙氧基乙基；

R₂为羟基；

环A、环B、L、R_a、R_b、R₃至R₅和n如通式(I')中定义；

5 或者



通式(IC)所示的化合物与通式(IJ)所示的化合物反应以得到通式(II)所示的化合物；

X为离去基团，所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯；并且

10 环A、环B、L、R_a、R_b、R₂至R₅和n如通式(I')中定义。

本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物含有至少一种通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物以及一种或多种药学上可接受的辅料。

15 本发明涉及通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物或包含其药物组合物在制备治疗或预防与泛素特异性蛋白酶1 (USP1) 的抑制相关疾病或病症的药物中的用途。

本发明涉及通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物或包含其药物组合物在制备治疗或预防癌症的药物中的用途，特别地，所述癌症选自肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、结肠癌、膀胱癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤癌和乳腺癌。

20 本发明涉及通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物或包含其药物组合物，其作为药物。

本发明涉及通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物或包含其药物组合物，其用于治疗或预防与泛素特异性蛋白酶1 (USP1) 的抑制相关疾病或病症。

25 本发明涉及通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物或包含其药物组合物，其用于治疗或预防癌症，特别地，所述癌症选自肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、结肠癌、膀胱癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤癌和乳腺癌。

本发明涉及一种治疗或预防与泛素特异性蛋白酶1 (USP1) 的抑制相关疾病或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物或包含其药物组合物。

30 本发明涉及一种治疗或预防癌症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I')、(I)、(II)或(III)所示的化合物或包含其药物组合物，特别地，所述癌症选自肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、结肠癌、膀胱癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤癌和乳腺癌。

本发明的药物组合物可以是各种常规剂型，例如片剂，水混悬液，油混悬液，

可分散粉末，可分散颗粒，乳剂，硬胶囊、软胶囊，无菌注射水溶液，无菌注射水包油微乳，或栓剂。上述各剂型均可通过常规的制备方法制得。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或药学上可接受的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

术语定义

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

术语“异构体”是指具有相同的组成和分子量、但物理和/或化学性质不同的化合物。结构差异可能在于构造（几何异构体）或旋转偏振光平面的能力（立体异构体）。就立体异构体而言，通式（I）的化合物可以具有一个或多个不对称碳原子，并且可以作为外消旋体、外消旋混合物和作为单独的对映异构体或非对映异构体存在。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需

出现的, 并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“溶剂合物”是指由溶质和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本申请目的的此类溶剂可能不会干扰溶质的生物活性。适合的溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水是溶剂分子的溶剂合物通常称为水合物。水合物包括含有化学计量的水的组合物, 以及含有可变量的水的组合物。

如本文所使用, 术语“疾病”或“疾患”或“病症”是指需要和/或希望治疗的疾患且表示通常被视为病理疾患或功能的紊乱和/或异常, 且它可表现为特定病症、症状和/或功能障碍的形式。本发明化合物抑制USP1蛋白质且可用于治疗如增生性疾病的类疾病和疾患, 其中抑制USP1蛋白质将提供益处。

“USP1”和“泛素特异性加工蛋白酶1”是指任何天然多肽或编码USP1的多核苷酸。术语“USP1”涵盖“全长”未加工的USP1多肽以及由在细胞内加工(例如移除信号肽)得到的任何形式的USP1。所述术语也涵盖USP1的天然存在的变体, 例如由剪接变体和等位基因变体编码者。本文所描述的USP1多肽可自多种来源, 如自人体组织类型或自另一来源分离, 或通过重组或合成方法制备。

术语“癌症”和“肿瘤”是指或描述哺乳动物体内细胞群以不受调控的细胞生长为特征的生理疾患。所述术语涵盖实体癌和血液/淋巴瘤。癌症的实例包括但不限于DNA损伤修复路径缺陷型癌症。癌症的其它实例包括但不限于肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠癌、膀胱癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤癌和乳腺癌(包括三阴性乳腺癌)。癌症可以是BRCA1或BRCA2野生型。癌症也可以是BRCA1或BRCA2突变型。癌症也可以是PARP抑制剂抗性或难治性癌症, 或PARP抑制剂抗性或难治性BRCA1或BRCA2突变型癌症。

当任何变量(例如R)在化合物的结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。例如, 如果一个基团被0-2个R所取代, 则所述基团可以任选地至多被2个R所取代, 并且每种情况下的R都有独立的选项。

术语“烷基”指的是具有1-20个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20个)碳原子的饱和的直链或支链的一价烃基, 优选为C₁₋₁₀烷基, 更优选为C₁₋₆烷基。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、2,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、正己基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-3-乙基己基、正癸基和3,3-二乙基己基。

术语“烯基”指的是具有2-6个(例如2、3、4、5和6个)碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链的一价烃基, 其中碳碳双键可位于烯基内的任何位置, 优选

为 C_{2-5} 烯基。烯基的例子包括但不限于 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH=CH_2$ 、 $-CH=C(CH_3)-CH_3$ 和 $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$ 。

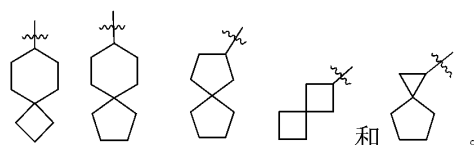
术语“炔基”指的是具有2-6个（例如2、3、4、5和6个）碳原子和至少一个碳碳三键的直链或支链的一价烃基，其中碳碳三键可以位于炔基内的任何位置，优选为 C_{2-5} 炔基。炔基的例子包括但不限于 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-C\equiv CH$ 、 $-CH(CH_3)C\equiv CH$ 和 $-CH_2-C\equiv C-CH_3$ 。

术语“环烷基”包括两类，一类是常规环烷基，另一类是杂结构环烷基。

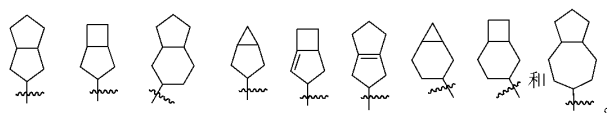
常规环烷基指的是具有3-20个（例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20个）碳原子的脂肪族的饱和或部分不饱和的一价环烷基，优选为 C_{3-12} 常规环烷基，更优选为 C_{3-10} 常规环烷基，进一步优选为 C_{3-8} 常规环烷基，最优选为 C_{3-6} 常规环烷基。常规环烷基任选包含一个或多个双键或三键。

常规环烷基可以是单环烷基，单环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基。常规环烷基还可以是多环烷基（例如二环烷基、三环烷基、四环烷基和五环烷基），多环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指的是5-20元（例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20元）螺环烷基，优选为6-14元螺环烷基，更优选为7-10元螺环烷基。螺环烷基可为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基，更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的例子包括但不限于：

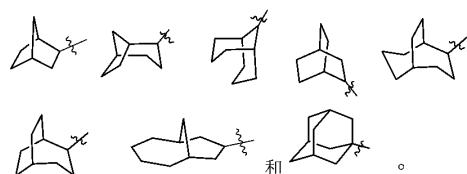


术语“稠环烷基”指的是5-20元（例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20元）稠环烷基，优选为6-14元稠环烷基，更优选为7-10元稠环烷基。稠环烷基可为双环、三环、四环或五环以上稠环烷基，优选为双环或三环稠环烷基，更优选为5元/5元或5元/6元稠环烷基。稠环烷基的例子包括但不限于：

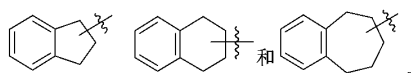


术语“桥环烷基”指的是5-20元（例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20元）桥环烷基，优选为6-14元桥环烷基，更优选为7-10元桥环烷基。桥环烷基可为双环、三环、四环或五环以上桥环烷基，优选为双环、三环或四环桥环烷基，更优选为双环或三环桥环烷基。桥环烷基的例子包括但不

限于：



术语“杂结构环烷基”包括与选自常规芳基、常规杂芳基和常规杂环基中的任意一个稠合的单环烷基、螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基，且连接位点位于相应
5 常规环烷基上（指的是单环烷基、螺环烷基、稠环烷基或桥环烷基上）。杂结构环烷基的例子包括但不限于：

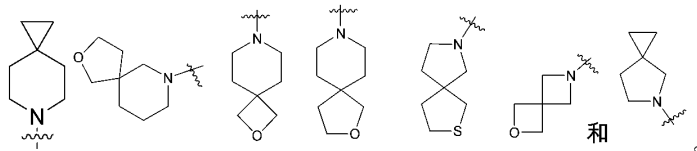


术语“杂环基”包括两类，一类是常规杂环基，另一类是杂结构杂环基。

常规杂环基指的是具有3-20个（例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、
10 14、15、16、17、18、19和20个）环原子的脂肪族的饱和或部分不饱和的一价环
烷基，且一个或多个环原子被选自氮、氧、S、S(O)和S(O)₂中的一个或多个要素
取代，且取代后不形成-O-O-、-O-S-或-S-S-；优选为C₃₋₁₂常规杂环基，其中1-4个
（例如1、2、3和4个）是杂原子；更优选为C₃₋₈常规杂环基，其中1-3个（例如1、
2和3个）是杂原子；最优选为C₅₋₇常规杂环基，其中1-2或1-3个是杂原子。

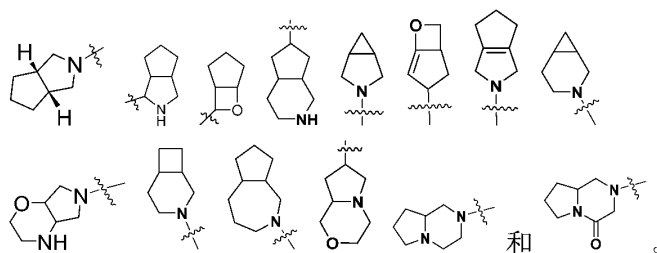
常规杂环基可为单环杂环基，单环杂环基的例子包括但不限于氧杂环丁基、
15 3-吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二
氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、
高哌嗪基和吡喃基，优选1，2，5-噁二唑基、吡喃基或吗啉基。常规杂环基还可
可为多环杂环基，多环杂环基包括螺环杂环基、稠环杂环基和桥环杂环基。

术语“螺杂环基”指5-20元（例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、
20 16、17、18、19和20元）螺杂环基，优选为6-14元螺杂环基，更优选为7-10元螺
杂环基。螺杂环基可为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环
基或双螺杂环基，更优选为3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元
/6元单螺杂环基。螺杂环基的例子包括但不限于：

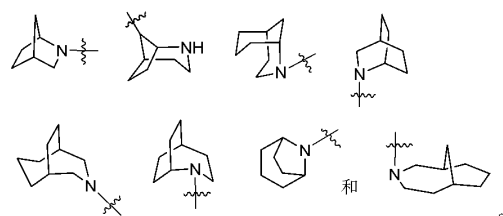


术语“稠杂环基”指5-20元（例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、
16、17、18、19和20元）稠杂环基，优选为6-14元稠杂环基，更优选为7-10元稠
杂环基。稠杂环基可为双环、三环、四环或五环以上稠杂环基，优选为双环或三
环稠杂环基，更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的例子包括但

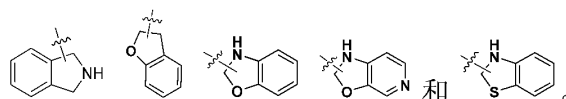
不限于:



- 术语“桥杂环基”指5-14元(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13和14元)桥杂环基,优选为6-14元桥杂环基,更优选为7-10元桥杂环基。桥杂环基可为双环、三环、四环或五环以上桥杂环基,优选为双环、三环或四环桥杂环基,更优选为双环或三环桥杂环基。桥杂环基的例子包括但不限于:



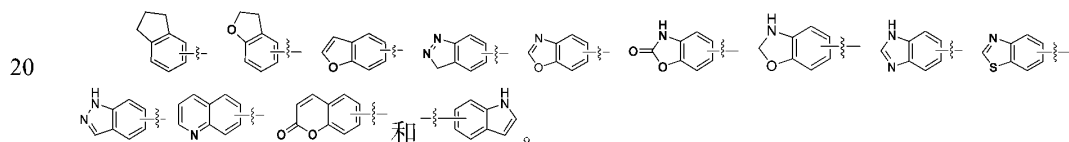
- 术语“杂结构杂环基”包括与选自常规芳基、常规杂芳基和常规环烷基中的任意一个稠合的单环杂环基、螺环杂环基、稠环杂环基和桥环杂环基,且连接位点位于相应常规杂环基上(指的是单环杂环基、螺环杂环基、稠环杂环基或桥环杂环基上)。杂结构杂环基的例子包括但不限于:



术语“芳基”包括两类,一类是常规芳基,另一类是杂结构芳基。

- 常规芳基指的是6-14元(例如6、7、8、9、10、11、12、13和14元)芳香烃基,优选为 C_{6-10} 常规芳基,更优选为苯基、萘基、菲基或蒽基。

术语“杂结构芳基”包括与选自常规杂芳基、常规杂环基和常规环烷基中任意一个稠合的常规芳基,且连接位点位于常规芳基上。杂结构芳基的例子包括但不限于:

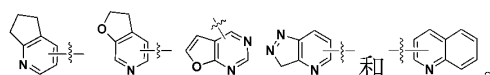


术语“杂芳基”包括两类,一类是常规杂芳基,另一类是杂结构杂芳基。

- 常规杂芳基指的是将5-14元(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13和14元)芳香烃基中的1-4个(例如1、2、3和4个)碳原子替换为杂原子,其中杂原子选自氧、硫和氮。优选地,环原子的个数为5-10,其中,含1-3个(例如1、2和3个)

杂原子。更优选地，环原子的个数为5或6，其中，含1-2个杂原子。常规杂芳基的例子包括但不限于咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑和吡嗪基，优选为咪唑基、噻唑基、吡唑基、嘧啶基或噻唑基，更优选为吡唑基或噻唑基。

- 5 术语“杂结构杂芳基”包括与选自常规芳基、常规环烷基和常规杂环基中的任意一个稠合的常规杂芳基，且连接位点位于常规杂芳基上。杂结构杂芳基的例子包括但不限于：



- 术语“烷氧基”包括-O-烷基和-O-环烷基，其中，“烷基”和“环烷基”如上所定义。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基和环己基氧基。

术语“卤代烷基”指的是被一个或多个卤素取代的烷基，其中，烷基如上所定义。

- 15 术语“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中，烷氧基如上所定义。

术语“羟基”指的是-OH。

术语“卤素”指的是-F、-Cl、-Br或-I。

术语“氨基”指的是-NH₂。

术语“氰基”指的是-CN。

- 20 术语“硝基”指的是-NO₂。

术语“氧代基”指的是=O。

术语“羧基”指的是-C(=O)OH。

术语“巯基”指的是-SH。

- 25 术语“酯基”指的是-C(=O)O-烷基或-C(=O)O-环烷基，其中，烷基和环烷基如上所定义。

术语“酰基”指-C(=O)R，其中R选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

- 术语“羟基保护基”是指在羟基上引入的易于脱去的基团，用于阻断或保护羟基而在化合物的其它官能团上进行反应。非限制性的实例包括：三甲基硅基（TMS）、三乙基硅基（TES）、三异丙基硅基（TIPS）、叔丁基二甲基硅基（TBS）、叔丁基二苯基硅基（TBDPS）、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基（MOM）、乙氧基乙基、2-四氢吡喃基（THP）、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等。

符号“ ”指的是连接位点。

- 35 术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式（或 *Z* 和 *E*）异构体、(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体、

非对映异构体、(D)-和(L)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本发明化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围内。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和
5 (+)-异构体、(R)-和(S)-对映异构体以及(D)-和(L)-异构体。本发明某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

10 本发明所述化合物的化学结构中，键“”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。对于所有的碳-碳双键，即使仅命名了一个构型，Z型和E型均包括在内。

本发明的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本发明的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰胺亚胺异构化。

本发明的化合物包括其化合物的所有合适的同位素取代物。术语“同位素取代物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为 ^2H （氘，D）、 ^3H （氚，T）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 等，优选氘。

25 本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

30

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式
35 进行各种变化和改进将是显而易见的。

本发明化合物是利用便利的起始原料和通用的制备步骤来完成制备的。本发

明给出了典型的或倾向性的反应条件，诸如反应温度、时间、溶剂、压力、反应物的摩尔比。但是除非特殊说明，其他反应条件也能采纳。优化条件可能随着具体的反应物或溶剂的使用而改变，但在通常情况下，反应优化步骤和条件都能得到确定。

5 另外，本发明中可能用到了一些保护基团来保护某些官能团避免不必要的反应。适宜于各种官能团的保护基以及它们的保护或脱保护条件已经为本领域技术人员广泛熟知。

化合物和中间体的分离和纯化依据具体的需求采取适当的方法和步骤，例如过滤、萃取、蒸馏、结晶、柱层析、制备薄层板色谱、制备高效液相色谱或上述
10 方法的混合使用。其具体使用方法可参阅本发明描述的实例。当然，其他类似的分离和纯化手段也是可以采用的。可以使用常规方法(包括物理常数和波谱数据)对其进行表征。

纯度分析方法如下：采用 Kinetex EVO C18 (50×4.6 mm, 5μm, 100Å) 色谱柱，乙腈-水为流动相进行梯度洗脱，流速为 1.5mL/min，检测波长为 220nm。

15 MS 的测定用 LC (Agilent 1260 Infinity II) /MS (G6125B 单四级杆) 质谱仪 (生产商：安捷伦) (Photodiode Array Detector)。

化合物的结构通过氢谱确定，设备型号为 WNMN-I-400MHz。

制备液相色谱法使用 Agilent 1260 Infinity II 高效液相色谱仪 (生产商：安捷伦)。色谱柱为 Daisogel C18 10 μm 100A (30 mm×250 mm)，流动相：乙腈/水。

20 薄层色谱法 (TLC) 使用青岛海洋化工 GF254 硅胶板，反应监测用薄层色谱法使用的硅胶板采用的规格是 0.20 mm-0.25 mm，分离纯化用薄层色谱法使用的硅胶板采用的规格是 0.5 mm。

硅胶柱层析色谱法使用青岛海洋硅胶 100~200 目、200~300 目和 300~400 目硅胶为载体。

25 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自网化商城、北京偶合、Sigma、百灵威、易世明、上海书亚、上海伊诺凯、安耐吉化学、上海毕得等公司。

实施例若无特殊说明，反应均在氮气氛下进行。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积氮气气球。

30 反应溶剂，有机溶剂或惰性溶剂各自表述为使用的该溶剂在所描述的反应条件下不参与反应，包括，如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃 (THF)、二甲基甲酰胺 (DMF)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。

实施例若无特殊说明，溶液是指水溶液。

本发明中所描述的化学反应一般在常压下进行。反应时间和条件为，例如，
35 一个大气压下，-78℃至 200℃之间，大约 1 至 24 小时内完成。如果反应过夜，则反应时间一般为 16 小时。实施例若无特殊说明，反应的温度为室温，为

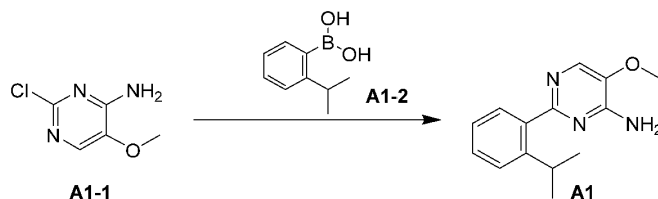
20℃~30℃。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。

5 如无特殊说明，不同溶剂的混合比例均为体积比例。

以下分别介绍通用中间体的合成，包括 A 系列、AA 系列、B 系列、BB 系列、C 系列、D 系列以及由 BB 系列与 C 系列或 D 系列进一步合成的 BBC 系列、BBD 系列。

通用中间体A1（2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺）的合成

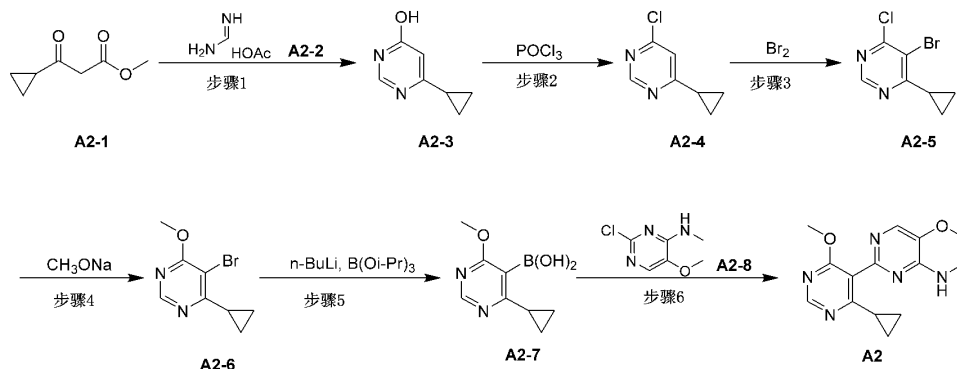


10

将2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺（化合物A1-1，5.0 g，31.3 mmol，1.00 eq），(2-异丙基苯基)硼酸（化合物A1-2，6.7 g，40.7 mmol，1.30 eq，购自毕得医药），碳酸钾（13.0 g，94.0 mmol，3.00 eq）和1, 1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（2.3 g，3.13 mmol，0.10 eq）依次加入到二氧六环（50.0 mL）和水（12.5 mL）中，氮气置换3次，氮气保护100℃下反应16小时。然后，加入乙酸乙酯（500.0 mL）搅拌10分钟，抽滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经反相HPLC（0.1% NH₃·H₂O）纯化得淡黄色固体化合物A1（4.9 g，63.3%产率，98.2%纯度）。¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 7.93 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7.20 Hz, 6H); LC-MS: m/z = 244.2 (M+H)⁺。

20

通用中间体A2（4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-甲基-[2,5'-双嘧啶]-4-胺）的合成



步骤1：化合物A2-3（6-环丙基嘧啶-4-醇）的合成

将化合物A2-1（200.0 g，1.4 mol，1.00 eq）和化合物A2-2（292.0 g，2.81 mol，2.00 eq）依次加入到甲醇（1.2 L）中，0℃下分批加入甲醇钠甲醇溶液（5.4 M，1.3 L，5.00 eq），加完后升温至20℃搅拌反应13小时。然后，0℃下加入冰醋酸

25

调节pH至7~8, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1)纯化得化合物A2-3 (90.3 g)。LC-MS: $m/z = 137.1 (M+H)^+$ 。

步骤2: 化合物A2-4 (4-氯-6-环丙基嘧啶) 的合成

将化合物A2-3 (40.0 g, 293.0 mmol, 1.00 eq) 分批加入到三氯氧磷 (180.0 mL) 中, 加完后升温至60 °C 搅拌2小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品溶于乙酸乙酯 (400.0 mL) 和水 (400.0 mL) 中, 搅拌5分钟, 分取有机层, 水层用乙酸乙酯 (400.0 mL) 萃取2次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 20/1 - 1/1) 纯化得到化合物A2-4 (11.0 g)。LC-MS: $m/z = 155.0 (M+H)^+$ 。

10 步骤3: 化合物A2-5 (5-溴-4-氯-6-环丙基嘧啶) 的合成

将化合物A2-4 (11.0 g, 71.1 mmol, 1.00 eq) 溶于甲醇 (150.0 mL), -60 °C下缓慢加入溴素 (34.1 g, 213.0 mmol, 3.00 eq), 加完后升温至20 °C 搅拌2小时。然后, 在0 °C下加入饱和碳酸氢钠溶液 (200.0 mL) 和水 (100.0 mL), 搅拌5分钟, 二氯甲烷 (200.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (200.0 mL) 洗2次, 15 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 3/1) 纯化得化合物A2-5 (7.8 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 2.56 - 2.62 (m, 1H), 1.23 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.21 (m, 2H); LC-MS: $m/z = 232.9 (M+H)^+$ 。

步骤4: 化合物A2-6 (5-溴-4-环丙基-6-甲氧基嘧啶) 的合成

20 将化合物A2-5 (7.8 g, 33.4 mmol, 1.00 eq) 溶于甲醇 (240.0 mL), 0 °C下加入甲醇钠 (18.0 g, 100.0 mmol, 3.00 eq), 加完后升温至30 °C 搅拌反应1小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 10/1 - 5/1) 纯化得化合物A2-6 (7.3 g)。LC-MS: $m/z = 228.9 (M+H)^+$ 。

步骤5: 化合物A2-7 ((4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸) 的合成

25 将化合物A2-6 (10.3 g, 44.9 mmol, 1.00 eq) 和硼酸三异丙酯 (11.8 g, 62.9 mmol, 1.40 eq) 溶于四氢呋喃 (30.0 mL) 和甲苯 (90.0 mL) 中, -70 °C下滴加正丁基锂 (2.5 M, 25.1 mL, 1.40 eq), 滴加完成后-70 °C 搅拌3小时。然后, -70 °C下滴加1N盐酸溶液 (50.0 mL), 加完后升温至20 °C 搅拌0.5小时, 后加入饱和碳酸氢钠水溶液调节pH至7~8, 乙酸乙酯 (100.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (100.0 mL) 洗3次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得化合物A2-7 (6.9 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.88 - 1.92 (m, 2H), 0.93 - 1.01 (m, 4H)。

步骤6: 中间体A2的合成

35 将化合物A2-8 (1.2 g, 6.9 mmol, 1.0 eq), 1, 1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钾 (505.0 mg, 0.7 mmol, 0.10 eq), 碳酸钾 (2.9 g, 20.7 mmol, 3.00 eq) 依次加入到二氧六环 (100.0 mL) 和水 (25.0 mL) 中, 氮气置换3次, 100 °C氮气氛围下滴

加溶于N, N-二甲基甲酰胺 (10.0 mL) 的化合物**A2-7** (1.6 g, 8.3 mmol, 1.20 eq), 加完后氮气保护100 °C下反应2小时。然后, 反应液真空浓缩, 加水 (60.0 mL), 乙酸乙酯 (40.0 mL) 萃取2次, 合并有机层, 饱和食盐水 (40.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 10/1) 纯化得白色固体化合物**A2** (100.0 mg, 348 μmol, 5.0%产率, 100%纯度)。LC-MS: m/z = 288.0 (M+H)⁺。

通用中间体**A3** (4-氯-2-(2-异丙基苯基)-5-硝基嘧啶) 的合成



步骤1: 化合物**A3-3** (2-(2-异丙基苯基)-4-甲氧基-5-硝基嘧啶) 的合成

10 将化合物**A3-2** (3.3 g, 17.4 mmol, 1.00 eq), 化合物**A3-1** (5.7 g, 34.8 mmol, 2.00 eq), 1, 1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (1.3 g, 1.7 mmol, 0.10 eq), 碳酸钾 (4.8 g, 34.8 mmol, 2.00 eq) 溶于二氧六环 (30.0 mL) 和水 (7.0 mL) 中, 氮气置换3次, 氮气保护100 °C下反应12小时。然后, 将反应液真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 10/1 - 5/1) 纯化得化合物**A3-3** (3.2 g)。

15 LC-MS: m/z = 274.1 (M+H)⁺。

步骤2: 化合物**A3-4** (2-(2-异丙基苯基)-5-硝基嘧啶-4-醇) 的合成

将化合物**A3-3** (2.0 g, 7.3 mmol, 1.00 eq) 溶于二氧六环 (30.0 mL), 加入氢溴酸冰醋酸 (6 M, 15.0 mL, 12.30 eq), 加完后升温至50 °C搅拌1小时。然后, 将反应液真空浓缩得粗品化合物**A3-4** (2.0 g), 粗品直接用于下一步反应。LC-MS:

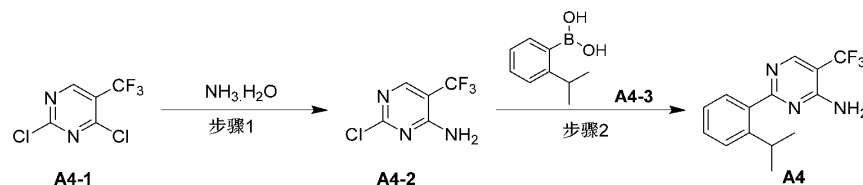
20 m/z = 260.0 (M+H)⁺。

步骤3: 中间体**A3**的合成

将化合物**A3-4** (2.0 g, 6.8 mmol, 1.00 eq,) 加入三氯氧磷 (18.0 mL) 中, 90 °C反应2小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 50/1 - 30/1) 纯化得淡黄色油状化合物**A3** (1.0 g, 3.59 mmol, 53.1%产率, 99.8%纯度)。LC-MS: m/z = 278.1 (M+H)⁺。

25

通用中间体**A4** (2-(2-异丙基苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺) 的合成



步骤1: 化合物**A4-2** (2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺) 的合成

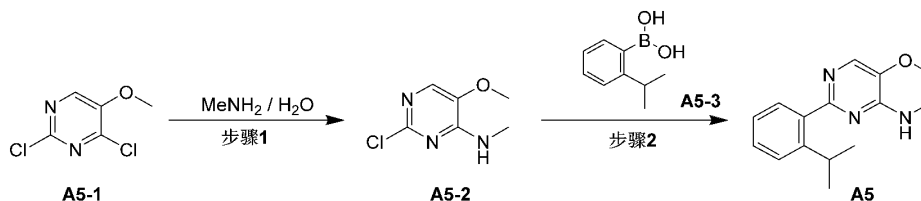
30 将化合物**A4-1** (18.7 g, 86.2 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL), 0 °C下加入氨水 (15.1 g, 129 mmol, 30.0%纯度, 1.50 eq), 加完后升温至20 °C搅拌反应16小时。然后, 加入水 (30.0 mL), 乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取3次, 合并有机

层，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1）纯化得化合物**A4-2**（1.73 g）。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 2H); LC-MS: m/z = 197.9 (M+H)⁺。

步骤2：中间体**A4**的合成

5 将化合物**A4-2**（1.15 g, 5.77 mmol, 1.00 eq），化合物**A4-3**（1.14 g, 6.92 mmol, 1.20 eq），碳酸钾（2.39 g, 17.3 mmol, 3.00 eq），1, 1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（422 mg, 577 μ mol, 0.10 eq）依次加入到二甲基亚砜（12.0 mL）和水（2.5 mL）中，氮气置换3次，氮气保护100 °C下反应12小时。然后，反应液真空浓缩得粗品，粗品经制备型HPLC纯化得淡黄色油状化合物**A4**（200 mg, 711 μ mol, 12.3%¹⁰产率，100%纯度）。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 8.57 (s, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 3H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 3.41 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 1.16 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 13.2 Hz, 6H); LC-MS: m/z = 282.1 (M+H)⁺。

通用中间体**A5**（2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-甲基嘧啶-4-胺）的合成



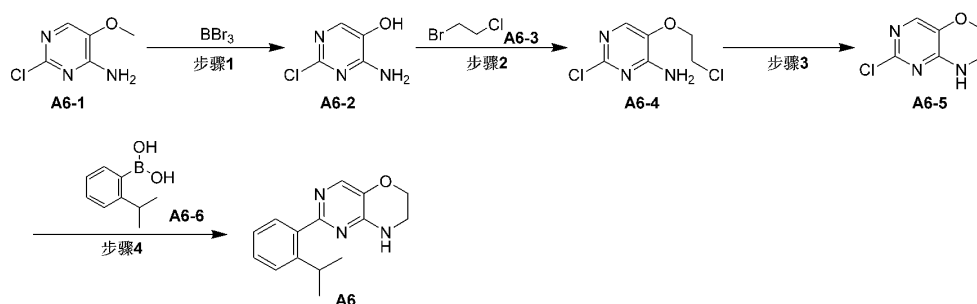
15 步骤1：化合物**A5-2**（2-氯-5-甲氧基-N-甲基嘧啶-4-胺）的合成

将化合物**A5-1**（10.0 g, 55.9 mmol, 1.00 eq）溶于四氢呋喃（100.0 mL），0 °C下加入甲胺（2.0 M甲胺水溶液, 54.5 mL, 1.95 eq），加完后升温至20 °C搅拌2小时，加入水（200.0 mL）搅拌5分钟，乙酸乙酯（100.0 mL）萃取3次，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得化合物**A5-2**（9.0 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.50 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (d, J = 4.00 Hz, 3H); LC-MS: m/z = 173.9 (M+H)⁺。

步骤2：中间体**A5**的合成

将化合物**A5-2**（3.0 g, 17.3 mmol, 1.00 eq），化合物**A5-3**（3.7 g, 22.5 mmol, 1.3 eq），碳酸钾（7.2 g, 51.8 mmol, 3.00 eq）和1, 1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（1.3 g, 1.7 mmol, 0.10 eq）依次加入到二氧六环（30.0 mL）和水（7.5 mL）中，氮气置换3次，氮气保护100 °C下反应16小时。然后，加入乙酸乙酯（500.0 mL）搅拌10分钟，抽滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经反相HPLC（0.1% NH₃·H₂O）纯化得棕色油状化合物**A5**（4.3 g, 16.3 mmol, 94.4%²⁵产率，96.9%纯度）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.07 (d, J = 5.20 Hz, 3H), 1.25-1.29 (m, 6H); LC-MS: m/z = 258.0 (M+H)⁺。

通用中间体**A6**（2-(2-异丙基苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪）的合成



步骤1：化合物A6-2（4-氨基-2-氯嘧啶-5-醇）的合成

将化合物A6-1（15.6 g, 97.8 mmol, 1.00 eq）溶于二氯甲烷（1.5 L）中，0 °C下缓慢加入三溴化硼（367.0 g, 1.5 mol, 15.0 eq），加完后升温至20 °C搅拌96小时。
 5 然后，0 °C下缓慢加入甲醇（1.0 L）淬灭反应，反应液真空浓缩得粗品，加入二氯甲烷（200.0 mL）搅拌5分钟，过滤得滤饼，滤饼溶于水（200.0 mL）中，加入饱和碳酸氢钠水溶液调节pH至7，抽滤得滤饼，滤饼水洗（50.0 mL）2次，真空浓缩得化合物A6-2（12.9 g）。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 10.0 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H); LC-MS: m/z = 145.9 (M+H)⁺。

10 步骤2：化合物A6-4（2-氯-5-(2-氯乙氧基)嘧啶-4-胺）的合成

将化合物A6-2（19.0 g, 130 mmol, 1.00 eq），化合物A6-3（28.1 g, 196 mmol, 16.2 mL, 1.50 eq），碳酸钾（54.1 g, 392 mmol, 3.00 eq）依次加入到N, N-二甲基甲酰胺（200.0 mL）中，20 °C反应16小时得粗品化合物A6-4（27.2 g），反应液直接用于下一步反应。LC-MS: m/z = 207.8 (M+H)⁺。

15 步骤3：化合物A6-5（2-氯-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪）的合成

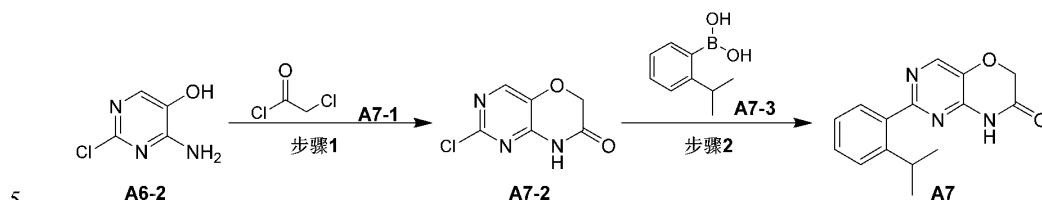
将化合物A6-4（27.2 g）的反应液升温至100 °C搅拌16小时，反应液过滤得滤液，加入水（800.0 mL）搅拌5分钟，乙酸乙酯（300.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（100.0 mL）洗3次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，加入甲基叔丁基醚（1000.0 mL）搅拌30分钟，抽滤得滤饼，滤饼真空浓缩
 20 得化合物A6-5（3.4 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.33 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.10-4.34 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 2H); LC-MS: m/z = 171.9 (M+H)⁺。

步骤4：中间体A6的合成

将化合物A6-5（1.5 g, 8.74 mmol, 1.00 eq），化合物A6-6（1.4 g, 8.74 mmol, 1.00 eq），碳酸钾（3.6 g, 26.2 mmol, 3.00 eq）和1, 1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（640.0 mg, 874 μ mol, 0.10 eq）依次加入到N, N-二甲基甲酰胺（15.0 mL）和水（3.8 mL）中，氮气置换3次，氮气保护100 °C下搅拌16小时，反应液真空浓缩得粗品，粗品经制备型HPLC（柱：Kromasil Eternity XT 250×80mm×10 μ m; 流动相：[水(氢氧化铵v/v)-ACN]; B%: 28%-58%, 21min) 纯化得棕色固体化合物A6（1.37 g,
 30 5.27 mmol, 60.3%产率, 98.3%纯度）。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 7.86 (s, 1H),

7.73-7.83 (m, 1H), 7.54-7.73 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 2H), 3.43-3.48 (m, 3H), 1.12-1.23 (m, 6H); LC-MS: $m/z = 456.0 (M+H)^+$ 。

通用中间体A7 (2-(2-异丙基苯基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7(8H)-酮)的合成



步骤1: 化合物A7-2 (2-氯-6-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7(8H)-酮)的合成

将化合物A6-2 (4.00 g, 27.4 mmol, 1.00 eq), 化合物A7-1 (4.66 g, 41.2 mmol, 3.28 mL, 1.50 eq), 碳酸钾 (11.4 g, 82.4 mmol, 3.00 eq) 依次加入到N, N-二甲基甲酰胺 (50.0 mL) 中, 30 °C反应3小时, 加入水 (150.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (70.0 mL) 洗3次, 无水硫酸钠干燥, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 20/1 - 5/1) 纯化得化合物A7-2 (1.1 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.00 (s, 1H), 8.18 - 8.23 (m, 1H), 4.77 - 4.78 (m, 2H); LC-MS: $m/z = 185.9 (M+H)^+$ 。

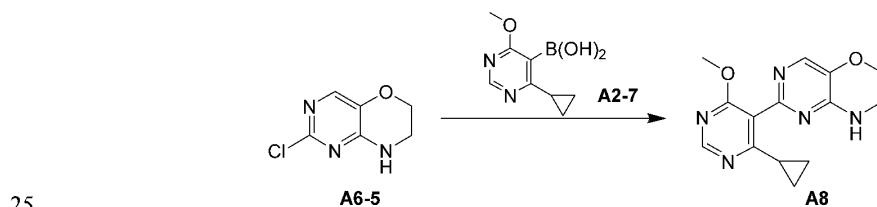
10

步骤2: 中间体A7的合成

15 将化合物A7-2 (500.0 mg, 2.69 mmol, 1.00 eq), 化合物A7-3 (574.1 mg, 3.50 mmol, 1.30 eq), 磷酸钾水溶液 (1.5 M, 5.39 mL, 3.00 eq) 和(SP-4-3)-[二环己基[2',4',6'-三(异丙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦](甲烷磺酸)[2'-(甲基氨基)[1,1'-联苯]-2-基]钾 (231.1 mg, 269 μmol, 0.100 eq) 依次加入到四氢呋喃 (25.0 mL) 中, 氮气置换3次, 氮气保护60 °C下搅拌12小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经制备型HPLC (柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm;流动相: [水(HCl)-ACN];B%: 28%-48%, 8min)纯化得白色固体A7 (90.0 mg, 334 μmol, 12.4%^{收率})。LC-MS: $m/z = 270.1 (M+H)^+$ 。

20

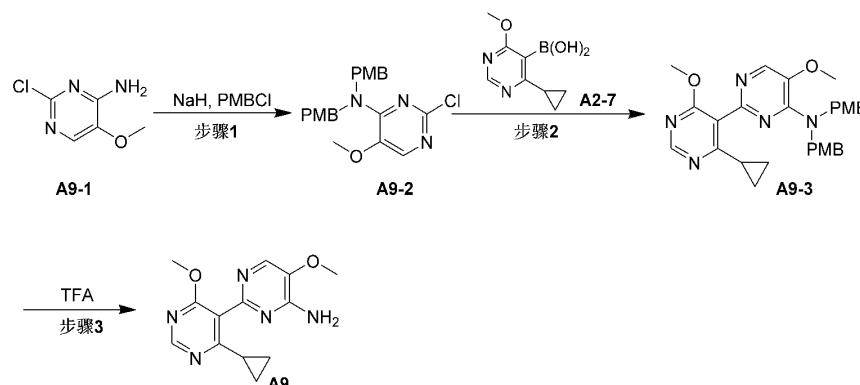
通用中间体A8 (2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪)的合成



将化合物A6-5 (1.50 g, 8.74 mmol, 1.00 eq), 化合物A2-7 (1.70 g, 8.74 mmol, 1.00 eq), 碳酸钾 (3.62 g, 26.2 mmol, 3.00 eq), 1, 1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钾 (640 mg, 874 μmol, 0.10 eq) 依次加入到N, N-二甲基甲酰胺 (15.0 mL) 和水 (3.75 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换3次, 氮气保护100 °C下搅拌16小时, 反应

液真空浓缩得粗品，粗品经制备型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 250×50mm×10μm；流动相：[水(氢氧化铵v/v)-ACN]；B%：10%-35%，20min)纯化得白色固体化合物**A8**（414 mg, 1.45 mmol, 16.6%产率, 100%纯度）。¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 8.59 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.17-4.19 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.47-3.49 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 1H), 0.99-1.01 (m, 2H), 0.88-0.90 (m, 2H); LC-MS: m/z = 286.0 (M+H)⁺。

通用中间体**A9**（4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺）的合成



步骤1：化合物**A9-2**（2-氯-5-甲氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺）的合成

将化合物**A9-1**（6.0 g, 37.6 mmol, 1.00 eq）溶于四氢呋喃（60.0 mL），0 °C下分批加入氢化钠（3.31 g, 82.7 mmol, 60%纯度, 2.20 eq），加完后5 °C搅拌30分钟，加入4-甲氧基氯苄（12.9 g, 82.7 mmol, 2.20 eq），5 °C搅拌12小时。然后，0 °C下加入饱和氯化铵水溶液（40.0 mL）淬灭反应，加水（150.0 mL），乙酸乙酯（70.0 mL）萃取3次，合并有机层，无水硫酸钠干燥，抽滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 5/1 - 1/1）纯化得化合物**A9-2**（10.3 g）。LC-MS: m/z = 400.2 (M+H)⁺。

步骤2：化合物**A9-3**（4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-[2,5'-双嘧啶]-4-胺）的合成

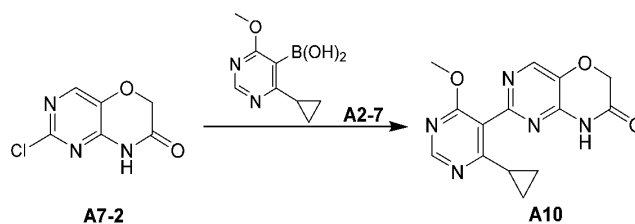
将化合物**A9-2**（2.0 g, 5.00 mmol, 1.00 eq），化合物**A2-7**（1.46 g, 7.50 mmol, 1.50 eq），磷酸钾水溶液（1.5 M, 10.0 mL, 3.00 eq），(SP-4-3)-[二环己基[2',4',6'-三(异丙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦(甲烷磺酸)[2'-(甲基氨基)[1,1'-联苯]-2-基]钯（430 mg, 500 μmol, 0.100 eq）依次加入到四氢呋喃（40.0 mL）中，氮气置换3次，氮气保护80 °C下搅拌12小时，反应液真空浓缩得粗品，粗品经制备型HPLC（柱：Phenomenex luna C18 (250×70mm,10 μm)；流动相：[水(FA)-ACN]；B%：35%-65%,21min)纯化得**A9-3**（0.9 g）。LC-MS: m/z = 514.3 (M+H)⁺。

步骤3：中间体**A9**的合成

将化合物**A9-3**（900 mg, 1.75 mmol, 1.00 eq）加入三氟乙酸（10.0 mL）中，

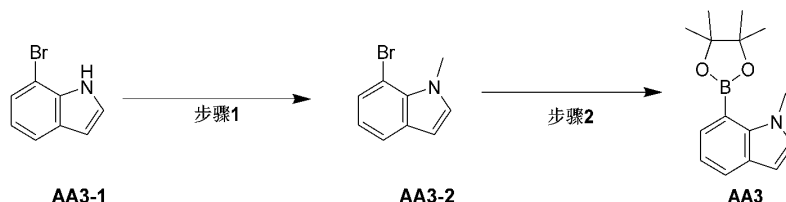
升温至90 °C搅拌12小时，反应液真空浓缩，加入饱和碳酸氢钠水溶液（10.0 mL）调节pH至8，乙酸乙酯（20.0 mL）萃取3次，合并有机层，无水硫酸钠干燥，抽滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经反相HPLC（0.1% NH₃·H₂O）纯化得白色固体A9（300.0 mg, 62.5%产率, 100%纯度）。LC-MS: m/z = 274.1 (M+H)⁺。

5 通用中间体A10（2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7(8H)-酮）的合成



将化合物A7-2（600 mg, 3.23 mmol, 1.00 eq），A2-7（940 mg, 4.85 mmol, 1.50 eq），磷酸钾水溶液（1.5 M, 6.47 mL, 3.00 eq），(SP-4-3)-[二环己基[2',4',6'-三(异丙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦](甲烷磺酸)[2'-(甲基氨基)[1,1'-联苯]-2-基]钯（417 mg, 485 μmol, 0.150 eq）依次加入到四氢呋喃（10.0 mL）中，氮气置换3次，氮气保护80 °C下搅拌12小时，反应液真空浓缩得粗品，粗品经制备型HPLC（柱：Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm；流动相：[水(TFA)-ACN]；B%：10%-40%,10min)纯化得中间体A10（60.0 mg, 0.2 mmol, 6.2%产率, 100%纯度）。LC-MS: m/z = 300.1 (M+H)⁺。

通用中间体AA3（1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚）的合成



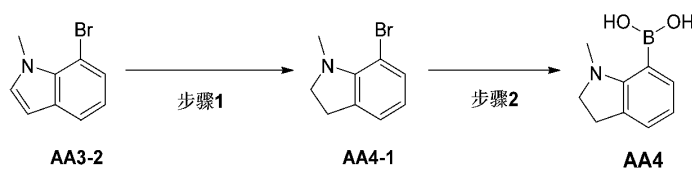
20 步骤1：化合物AA3-2（7-溴-1-甲基-1H-吲哚）的合成

将7-溴吲哚（化合物AA3-1, 15.0 g, 76.5 mmol, 1.00 eq）溶于THF（150 mL），0°C分批加入NaH（4.59 g, 115 mmol, 纯度60%，1.50 eq），加完后升至室温25°C搅拌1.5小时。然后，0°C下加入碘化钾（14.1 g, 99.5 mmol, 6.19 mL, 1.30 eq），加完后升至室温25°C搅拌12小时，0°C下加入60 mL冰水淬灭反应，乙酸乙酯（70.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（100.0 mL）洗3次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得黄色固体化合物AA3-2（16.5 g，粗品）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.41 (m, 1H), 7.01 - 7.02 (m, 1H), 6.94 - 6.98 (m, 1H), 6.50 - 6.51 (m, 1H), 4.18 (s, 3H); LC-MS: m/z = 212.0 (M+H)⁺。

步骤2：中间体AA3的合成

将化合物AA3-2 (4.00 g, 19.0 mmol, 1.00 eq), 联硼酸频哪醇酯(9.67 g, 38.1 mmol, 2.00 eq), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (1.39 g, 1.90 mmol, 0.100 eq)和醋酸钾(3.74 g, 38.1 mmol, 2.00 eq)溶于二氧六环 (40.0 mL) 中, 外温95 °C搅拌反应12小时。然后, 加入水 (80.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (50.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 3/1) 纯化得白色固体中间体AA3 (2.47 g, 9.45 mmol, 49.6% 产率, 98.4%纯度)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.0Hz, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 7.03 - 7.04 (m, 1H), 6.51 - 6.52 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.43 - 1.50 (m, 12H); LC-MS: *m/z* = 258.1 (M+H)⁺。

通用中间体AA4 ((1-甲基吲哚-7-基)硼酸)的合成



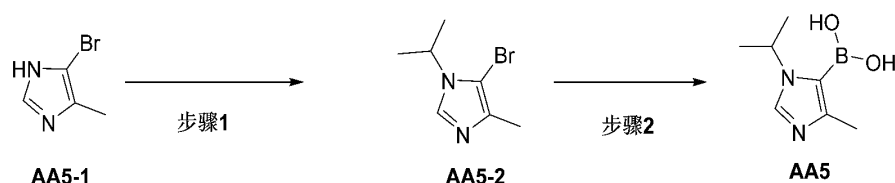
步骤1: 化合物AA4-1 (7-溴-1-甲基吲哚)的合成

将化合物AA3-2 (6.70 g, 31.8 mmol, 1.00 eq)加入醋酸 (50.0 mL)中, 10 °C下加入氰基硼氢化钠 (16.0 g, 255 mmol, 8.00 eq), 20 °C搅拌12小时, 加入1M氢氧化钠水溶液调节pH至8左右, 二氯甲烷(60 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水(50 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得棕色油状化合物AA4-1 (8.00 g, 粗品)。LC-MS: *m/z* = 212.1 (M+H)⁺。

步骤2: 中间体AA4的合成

将化合物AA4-1 (500 mg, 2.36 mmol, 1.00 eq), 硼酸三异丙酯 (576 mg, 3.06 mmol, 704 μL, 1.30 eq)加入四氢呋喃 (10.0 mL)中, -78°C下滴加正丁基锂 (2.5 M, 1.23 mL, 1.30 eq), 加完后升温至25°C搅拌4小时。然后, 0°C下滴加饱和氯化铵水溶液(20 mL)淬灭反应, 加水 (30.0 mL), 乙酸乙酯 (15 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (20 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% FA)纯化得白色固体中间体AA4 (120 mg, 588.45 μmol, 24.96% 产率, 86.8%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8Hz, 2H), 6.52 - 6.60 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 8.0Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 8.0Hz, 2H), 2.76(s, 3H); LC-MS: *m/z* = 178.1 (M+H)⁺。

通用中间体AA5 ((1-异丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)硼酸)的合成



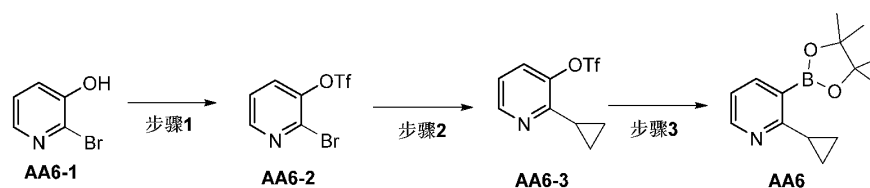
步骤1: 化合物**AA5-2** (5-溴-1-异丙基-4-甲基-1H-咪唑) 的合成

将4-甲基-5-溴咪唑 (**AA5-1**, 40.0 g, 248 mmol, 1.00 eq)溶于四氢呋喃 (800 mL), -15 °C下分批加入氢化钠(7.15 g, 178 mmol, 60%纯度, 0.720 eq), 加完后-15 °C下
 5 搅拌30分钟, 加入2-碘代丙烷 (42.2 g, 248 mmol, 24.8 mL, 1.00 eq), 0°C搅拌3小时, 加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL)淬灭反应, 加水 (800.0 mL), 乙酸乙酯 (500 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (500 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)纯化得棕色油状化合物 **AA5-2** (7.00 g, 34.4 mmol, 46.6%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H),
 10 4.32 - 4.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H); LC-MS: $m/z = 203.0$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤2: 中间体**AA5**的合成

将化合物**AA5-2** (7.00 g, 34.5 mmol, 1.00 eq), 硼酸三异丙酯 (32.4 g, 172 mmol, 39.6 mL, 5.00 eq)加入四氢呋喃 (150.0 mL)中, -78°C下滴加正丁基锂 (2.50 M, 27.6
 15 mL, 2.00 eq), 加完后升温至25°C搅拌4小时。然后, 0°C下滴加饱和氯化铵水溶液 (200 mL)淬灭反应, 加水 (300.0 mL), 乙酸乙酯 (300 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (300 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得黄色固体化合物**AA5** (6.5g, 粗品)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 - 8.26 (m, 2H),
 20 8.20 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.37 - 1.39 (m, 6H); LC-MS: $m/z = 169.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

通用中间体**AA6** (2-环丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶) 的合成



步骤1: 化合物**AA6-2** (2-溴吡啶-3-基三氟甲磺酸酯) 的合成

将5-溴-3-羟基吡啶 (化合物**AA6-1**, 1.0 g, 7.72 mmol), N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (2.76 g, 7.72 mmol, 购自毕得医药), 和三乙胺 (1.1 mL, 8.1 mmol)依次加入
 25 到二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 °C氮气保护搅拌1小时, 升温至25 °C搅拌1.5小时, 1M氢氧化钠 (100 mL)洗1次, 饱和食盐水(100 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得淡黄色油状化合物**AA6-2** (2.8 g, 粗品)。LC-MS: $m/z = 305.9$
 30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

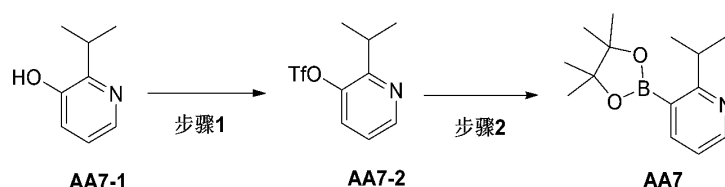
步骤2: 化合物**AA6-3** (2-环丙基吡啶-3-基三氟甲磺酸酯) 的合成

依次将化合物**AA6-2** (2.5 g), 四(三苯基膦)钯 (199 mg), 环丙基氯化锌(0.4M THF溶液, 23 mL)加入四氢呋喃 (15 mL)中, 氮气保护70° C搅拌3小时, 冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (60 mL), 乙酸乙酯(50 mL)萃取3次, 合并有机层,
5 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1)纯化得无色透明油状化合物**AA6-3** (1.5 g)。LC-MS: $m/z = 268.1$ ($M+H$)⁺。

步骤3: 中间体**AA6**的合成

将化合物**AA6-3** (0.5 g), 联硼酸频哪醇酯 (0.57 g), 碳酸钾 (0.525 g)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (0.156 g)加入二氧六环 (80 mL)中,
10 100 °C搅拌20小时, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (200 mL), 饱和食盐水(100 mL)洗3次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1)纯化得白色固体化合物**AA6** (0.2 g)。

通用中间体**AA7** (2-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶) 的合成



步骤1: 化合物**AA7-2** (2-异丙基吡啶-3-基三氟甲磺酸酯) 的合成

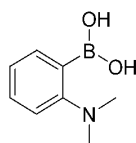
将2-异丙基吡啶-3-酚 (化合物**AA7-1**, 3.00 g, 21.8 mmol, 1.00 eq)加入吡啶 (30.0 mL)中, 0°C下加入三氟甲磺酸酐 (6.17 g, 21.8 mmol, 3.61 mL, 1.00 eq), 15°C搅拌2小时, 加入水(30 mL), 乙酸乙酯 (60 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (100 mL)洗3次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得黄色油状化合物
20 **AA7-2** (3.62 g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 3.39 - 3.46 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); LC-MS: $m/z = 270.2$ ($M+H$)⁺。

步骤2: 化合物**AA7**的合成

依次将化合物**AA7-2** (3.62 g, 13.4 mmol, 1.00 eq), 联硼酸频哪醇酯 (6.83 g, 26.8 mmol, 2.00 eq), 醋酸钾 (2.64 g, 26.8 mmol, 2.00 eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (983 mg, 1.34 mmol, 0.100 eq)加入二氧六环 (60.0 mL)中, 100 °C搅拌20小时, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (300 mL), 饱和食盐水(150 mL)洗3次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1)纯化得淡黄色油状化合物**AA7** (2.00 g, 8.09 mmol, 60.2% 产率)。
30 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 3.71 - 3.78 (m, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.24 - 1.28 (m, 6H)。

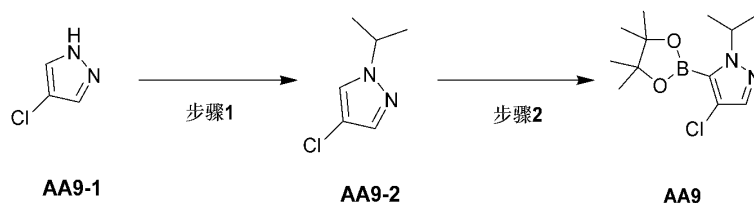
通用中间体AA8 (2-(二甲基氨基)苯基)硼酸

中间体AA8购买于毕得医药。



AA8

通用中间体AA9 (4-氯-1-异丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑) 的合成



步骤1: 化合物AA9-2 (4-氯-1-异丙基-1H-吡唑) 的合成

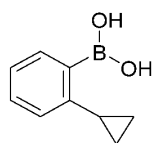
将化合物AA9-1 (50.00 g, 487.70 mmol, 1.00 eq), 2-碘代丙烷 (124.36 g, 731.55 mmol, 73.15 mL, 1.50 eq)和碳酸铯 (317.80 g, 975.40 mmol, 2.00 eq)加入乙腈(500.00 mL), N₂保护80 °C下搅拌2小时。然后, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 5/1)纯化得淡黄色油状化合物AA9-2 (45.00 g, 306.53 mmol, 62.85% 产率, 98.50%纯度)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.40 (m, 2H), 4.46 - 4.41(m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LC-MS: *m/z* = 144.0 (M+H)⁺。

步骤2: 中间体AA9的合成

将化合物AA9-2 (10 g, 69.16 mmol, 1 eq)溶于无水四氢呋喃 (100 mL), 0 °C滴加正丁基锂 (2.5 M, 33.19 mL, 1.2 eq), 加完后升温至25°C搅拌1小时, -78°C下加入异丙醇频哪醇硼酸酯 (15.44 g, 82.99 mmol, 16.93 mL, 1.2 eq), 再升温至25°C搅拌2小时。然后, 0°C下加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 加入水 (200mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (60.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经prep-HPLC (色谱柱: Welch Ultimate XB-CN 250×70×10μm; 流动相: [己烷-乙醇]; B%: 1%-1%, 15min)纯化得淡黄色油状化合物AA9 (6.5 g, 18.33 mmol, 26.51% 产率, 76.3%纯度)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 5.07 - 5.00(m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.36 (s, 12H); LC-MS: *m/z* = 271.2 (M+H)⁺。

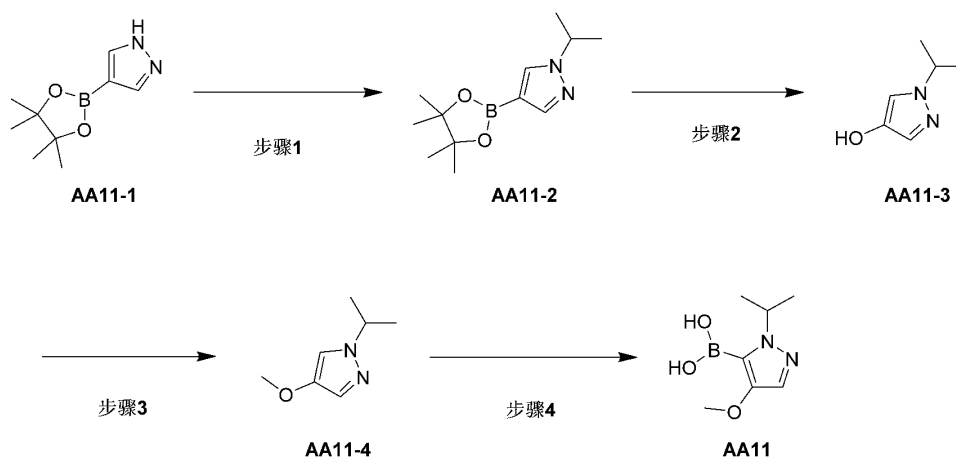
通用中间体AA10 (2-环丙基苯基)硼酸

中间体AA10购买于毕得医药。



AA10

通用中间体AA11 ((1-异丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)硼酸)的合成



步骤1: 化合物AA11-2 (1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑)的合成

将4-吡唑硼酸频哪醇酯(化合物AA11-1, 130 g, 669 mmol, 1.00 eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(114 g, 669 mmol, 67.0 mL, 1.00 eq), 加入2-碘代丙烷(114 g, 669 mmol, 67.0 mL, 1.00 eq)和碳酸铯(327 g, 1.00 mol, 1.50 eq), 外温90 °C搅拌12小时。然后, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1)纯化得无色透明油状化合物AA11-2 (120 g, 508 mmol, 75.9% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (m, 2H), 4.46 - 4.53 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8Hz, 6H), 1.29 (s, 12H); LC-MS: *m/z* = 237.1 (M+H)⁺。

步骤2: 化合物AA11-3 (1-异丙基-1H-吡唑-4-醇)的合成

将化合物AA11-2 (60.0 g, 254 mmol, 1.00 eq)溶于四氢呋喃(600 mL), 加入氢氧化钠水溶液(2.50 M, 203 mL, 2.00 eq)和过氧化氢(72.0 g, 635 mmol, 61.0 mL, 30.0% 纯度, 2.50 eq), 25 °C搅拌3小时, 加入1M盐酸水溶液调节pH至2左右。然后, 0 °C下加入无水亚硫酸钠(50.0 g)淬灭反应, 真空浓缩除去四氢呋喃, 二氯甲烷/甲醇=10/1 (1500 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1)纯化得淡黄色油状化合物AA11-3 (17.5 g, 138 mmol, 54.6% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。

步骤3: 化合物AA11-4 (1-异丙基-4-甲氧基-1H-吡唑)的合成

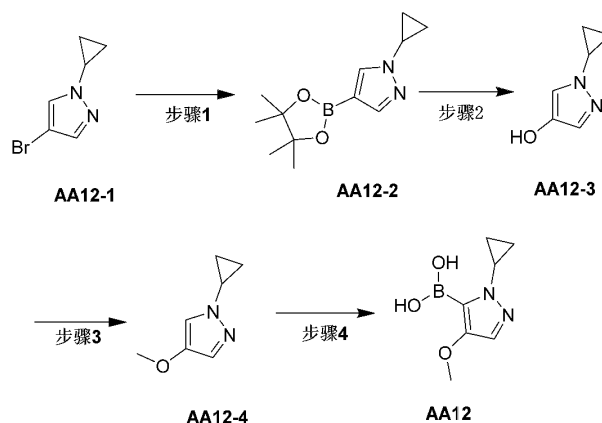
将化合物AA11-3 (17.5 g, 139 mmol, 1.00 eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(350 mL)

中, 加入碳酸铯 (67.8 g, 208 mmol, 1.50 eq)和碘甲烷 (29.5 g, 208 mmol, 13.0 mL, 1.50 eq), 室温25 °C搅拌3小时。然后, 加入水 (1000 mL), 乙酸乙酯 (600 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得淡黄色固体化合物AA11-4 (12.3 g, 87.7 mmol, 63.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.36 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

步骤4: 化合物AA11的合成

将化合物AA11-4 (1.00 g, 7.13 mmol, 1.00 eq)溶于无水四氢呋喃 (15.0 mL), 氮气保护-70 °C下滴加正丁基锂 (2.50 M, 4.28 mL, 1.50 eq), 加完后-70 °C搅拌1小时, 再在-70 °C下加入 异丙醇频哪醇硼酸酯(2.01 g, 10.8 mmol, 2.2 mL, 1.50 eq), -70 °C 搅拌1小时, 升温至25 °C搅拌12小时。然后, 0 °C下加入饱和氯化铵水溶液(20.0 mL), 乙酸乙酯 (100 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品用石油醚 (20.00 mL) 打浆15分钟得灰白色固体中间体 AA11 (200 mg, 1.09 mmol, 15.2% 产率)。LC-MS: *m/z* = 185.2 (M+H)⁺。

15 通用中间体AA12 ((1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)硼酸)的合成



步骤1: 化合物AA12-2 (1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑)的合成

将化合物AA12-1 (19.0 g, 102 mmol, 1.00 eq)溶于二氧六环 (250 mL)中, 依次加入联硼酸频哪醇酯 (36.1 g, 142 mmol, 1.40 eq), 醋酸钾 (39.9 g, 406 mmol, 4.00 eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (4.15 g, 5.08 mmol, 0.05 eq), 氮气保护85°C下搅拌12小时。然后, 加入水 (800 mL)和乙酸乙酯 (500 mL), 过滤得滤液, 乙酸乙酯 (500 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水(500 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/0) 纯化得淡黄色油状化合物AA12-2 (4.40 g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 3.2Hz, 2H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 1.32 (s, 12H), 1.09 - 1.12 (m, 2H), 1.01 - 1.04 (m, 2H); LC-MS: *m/z* = 235.1 (M+H)⁺。

步骤2: 化合物AA12-3 (1-环丙基-1H-吡唑-4-醇)的合成

将化合物AA12-2 (3.30 g, 14.1 mmol, 1.00 eq)溶于四氢呋喃 (43.0 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (2.50 M, 11.3 mL, 2.00 eq) 和过氧化氢 (5.84 g, 51.5 mmol, 4.95 mL, 30.0% 纯度, 3.65 eq) 25 °C搅拌3小时, 加入1M盐酸水溶液调节pH至2左右。然后, 0 °C下加入无水亚硫酸钠 (50.0 g) 淬灭反应, 真空浓缩除去四氢呋喃, 二氯甲烷/甲醇=10/1 (150 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯化得淡黄色油状化合物AA12-3 (0.980 g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, *J* = 3.6Hz, 2H), 3.46 - 3.48 (m, 1H), 0.95 - 0.96 (m, 2H), 0.94 - 0.95 (m, 2H)。

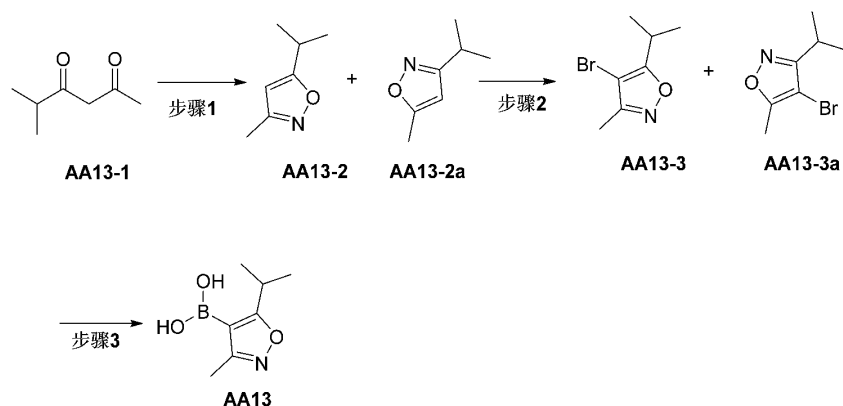
步骤3: 化合物AA12-4 (1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡唑) 的合成

将化合物AA12-3 (0.980 g, 7.89 mmol, 1.00 eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (19.5 mL)中, 加入碳酸铯 (3.86 g, 11.8 mmol, 1.50 eq)和碘甲烷 (1.68 g, 11.8 mmol, 737 μL, 1.50 eq), 室温25 °C搅拌3小时。然后, 加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/2) 纯化得淡黄色固体化合物AA12-4 (0.460 g, 3.33 mmol, 42.2% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 - 3.53 (m, 1H), 1.08 - 1.09 (m, 2H), 0.96 - 0.99 (m, 2H); LC-MS: *m/z* = 139.2 (M+H)⁺。

步骤4: 中间体AA12的合成

将化合物AA12-4 (0.300 g, 2.17 mmol, 1.00 eq)溶于无水四氢呋喃 (8.50 mL), 氮气保护-70 °C下滴加正丁基锂 (2.50 M, 1.74 mL, 2.00 eq), 加完后-70 °C搅拌1小时, 再在-70 °C下加入 异丙醇频哪醇硼酸酯(808 mg, 4.34 mmol, 886 μL, 2.00 eq), -70 °C搅拌1小时, 升温至25 °C搅拌12小时。然后, 0 °C下加入饱和氯化铵水溶液 (30.0 mL), 乙酸乙酯 (10.0 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经prep-HPLC (色谱柱: Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm; 流动相: [水 (NH₄HCO₃)-ACN];B%: 3%-33%,10min)纯化得淡黄色油状化合物AA12 (0.400 g, 粗品)。LC-MS: *m/z* = 183.1 (M+H)⁺。

通用中间体AA13 ((5-异丙基-3-甲基异噁唑-4-基)硼酸) 的合成



步骤1: 化合物AA13-2 (5-异丙基-3-甲基异噻唑) 的合成

依次将异丁酰基丙酮 (化合物AA13-1, 2.00 g, 15.6 mmol, 1.00 eq) 和盐酸羟胺(1.36 g, 19.6 mmol, 1.25 eq)加入乙醇(10.0 mL)中, 130 °C搅拌10分钟, 加入二氯甲烷(100 mL), 饱和食盐水(50.0 mL)洗2次, 分取有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得无色透明液体化合物AA13-2和化合物AA13-2a (共4.80 g, 粗品)。化合物AA13-2的¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.76 (s, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 6H)。

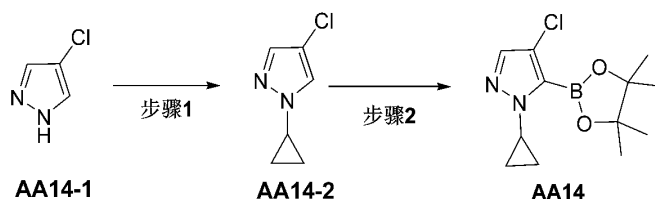
步骤2: 化合物AA13-3 (4-溴-5-异丙基-3-甲基异噻唑) 的合成

将化合物AA13-2和化合物AA13-2a (3.50 g, 28.0 mmol, 1.00 eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL), 加入N-溴代丁二酰亚胺 (7.94 g, 44.6 mmol, 1.59 eq), 25 °C搅拌15小时, 加入乙酸乙酯 (250 mL), 饱和硫代硫酸钠 (100 mL)洗1次, 饱和食盐水 (200 mL)洗3次, 分取有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得淡黄色油状化合物AA13-3和化合物AA13-3a (5.24 g, 粗品)。化合物AA13-3的¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.33 - 1.30 (m, 6H); LC-MS: m/z = 203.9 (M+H)⁺。

步骤3: 化合物AA13的合成

将化合物AA13-3和化合物AA13-3a (3.00 g, 14.7 mmol, 1.00 eq)和硼酸三异丙酯(3.59 g, 19.1 mmol, 4.39 mL, 1.30 eq)溶于四氢呋喃 (30.0 mL), -70 °C下滴加正丁基锂 (2.5 M, 7.64 mL, 1.30 eq), 加完后升温至25 °C搅拌4小时, 0 °C下加水(10.0 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(30.0 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经prep-HPLC (色谱柱: Phenomenex luna C18 250 × 80mm × 10 μm; 流动相: [水 (FA)-ACN]; B%: 20%-50%, 20min)纯化得白色固体化合物AA13 (470 mg, 2.73 mmol, 18.5% 产率, 98.0% 纯度)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.83 - 3.76 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); LC-MS: m/z = 170.1 (M+H)⁺。

通用中间体AA14 (4-氯-1-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑) 的合成



步骤1: 化合物AA14-2 (4-氯-1-环丙基-1H-吡唑) 的合成

依次将4-氯吡唑 (化合物AA14-1, 10.0g, 97.54mmol, 1.0eq), 溴代环丙烷(21.2g, 175.57mmol, 1.8eq)和碳酸铯 (63g, 195.08mmol, 2.0eq)加入二氧六环 (50mL)中, 外温140°C搅拌16小时, 冷却至室温, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/2) 纯化得淡黄色油状化合物AA14-2 (6.4g)。¹H NMR

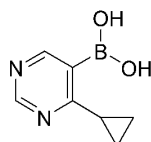
(400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.54 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 2H), 1.05 – 0.95 (m, 2H)。LC-MS: m/z = 143.1 (M+H)⁺。

步骤2: 中间体AA14的合成

将化合物AA14-2 (8.3g, 58.21mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃 (100mL)中, 氮气保护-70℃下滴加二异丙基氨基锂 (58mL, 116.42mmol, 2.0eq), 滴加完成后-70℃搅拌1小时, 加入异丙醇频哪醇硼酸酯(17.3g, 93.14mmol, 1.6eq), -70℃搅拌1小时, 再升温至25℃搅拌2小时。然后, 加入水(100mL)淬灭反应, 二氯甲烷 (200mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得无色透明油状中间体AA14 (4.2g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.54 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 2H), 1.05 – 0.95 (m, 2H)。

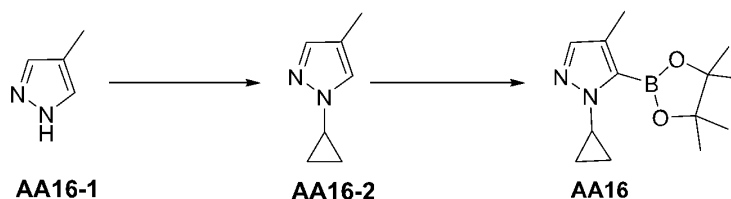
通用中间体AA15 (4-环丙基嘧啶-5-基)硼酸

中间体AA15 购买于乐研试剂。



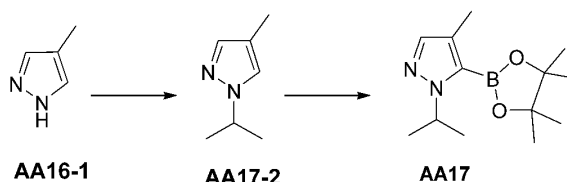
AA15

通用中间体AA16 (1-环丙基-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑)的合成



以4-甲基吡唑 (化合物AA16-1) 为原料, 按照与中间体AA14相同的步骤制备了中间体AA16 (2.9 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.24 (s, 1H), 4.03 (td, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (s, 12H), 1.12 – 1.01 (m, 2H), 0.99 – 0.89 (m, 2H)。

通用中间体AA17 (1-异丙基-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑)的合成

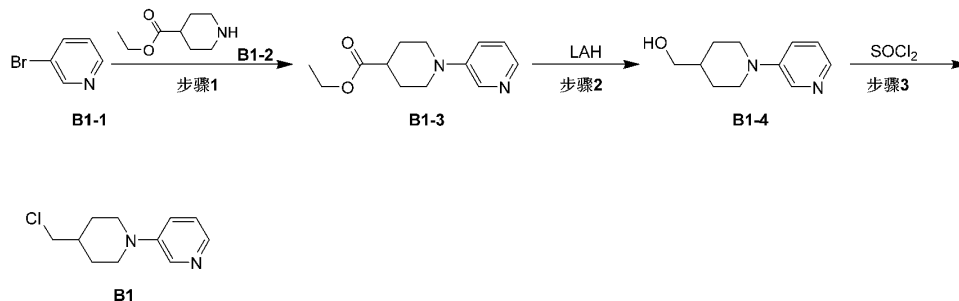


25

以4-甲基吡唑 (化合物AA16-1) 为原料, 按照与中间体AA14相同的步骤制

备了中间体**AA17** (4.1 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.27 (s, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.29 (s, 12H)。

通用中间体**B1** (3-(4-(氯甲基)哌啶-1-基)吡啶)的合成



5 步骤1: 化合物**B1-3** (1-(吡啶-3-基)哌啶-4-羧酸乙酯)的合成

将化合物**B1-1** (6.4 g, 40.7 mmol, 1.28 eq), 化合物**B1-2** (5.0 g, 31.8 mmol, 1.00 eq), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.1 g, 1.91 mmol, 0.06 eq), 碳酸铯 (13.9 g, 42.90 mmol, 1.35 eq), 三二亚苄基丙酮二钯 (582.0 mg, 0.6 mmol, 0.02 eq) 依次加入到无水二氧六环中 (50.0 mL), 氮气置换3次, 氮气保护
10 100 °C反应12小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% FA) 纯化得化合物**B1-3** (3.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 4.11 - 4.17 (m, 2H), 3.60 - 3.65 (m, 2H), 2.80 - 2.86 (m, 2H), 2.39 - 2.48 (m, 2H), 2.00 - 2.04 (m, 2H), 1.83 - 1.87 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 235.1 (M+H)⁺。

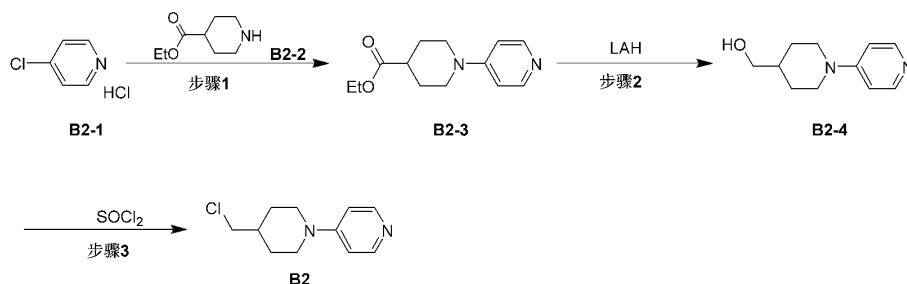
15 步骤2: 化合物**B1-4** ((1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇)的合成

将化合物**B1-3** (2.0 g, 8.5 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL), 0 °C下加入四氢铝锂 (356.0 mg, 9.4 mmol, 1.10 eq), 加完后升温至25°C搅拌4小时。然后, 0 °C下加入水 (1.6 mL) 和氢氧化钠水溶液 (1M, 0.4 mL), 加完后0 °C搅拌0.5小时, 加入四氢呋喃 (10.0 mL) 和无水硫酸钠 (1.0 g), 搅拌5分钟, 过滤
20 得滤液, 真空浓缩得粗品化合物**B1-4** (1.2 g), 粗品直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.21 (m, 1H), 7.12 - 7.16 (m, 1H), 3.71 - 3.74 (m, 2H), 3.53 - 3.55 (m, 2H), 2.73 - 2.80 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.86 - 1.89 (m, 2H), 1.67 - 1.70 (m, 1H), 1.25 - 1.44 (m, 2H); LC-MS: *m/z* = 193.2 (M+H)⁺。

25 步骤3: 中间体**B1**的合成

将化合物**B1-4** (0.5 g, 2.6 mmol, 1.00 eq) 溶液二氯甲烷 (5.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (3.1 g, 26.0 mmol, 10.0 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌15小时, 反应液真空浓缩得淡黄色固体化合物**B1** (520 mg, 2.31 mmol, 88.9%产率, 93.7%纯度)。LC-MS: *m/z* = 211.2 (M+H)⁺。

30 通用中间体**B2** (4-(4-(氯甲基)哌啶-1-基)吡啶)的合成



步骤1: 化合物**B2-3** (1-(吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯)的合成

将化合物**B2-1** (5.0 g, 33.3 mmol, 1.00 eq), 化合物**B2-2** (5.2 g, 33.3 mmol, 1.00 eq), 三乙胺 (10.1 g, 100.0 mmol, 3.00 eq) 加入到乙醇中 (50.0 mL), 升温至100 °C搅拌反应16小时。然后, 在25 °C下加入水 (50.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得化合物**B2-3** (2.7 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.51 - 2.58 (m, 1H), 1.99 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.84 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 235.2 (M+H)⁺。

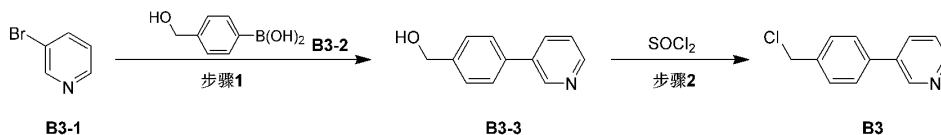
步骤2: 化合物**B2-4** ((1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇)的合成

将化合物**B2-3** (1.7 g, 7.3 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL), 0 °C下加入四氢铝锂 (302.0 mg, 8.0 mmol, 1.10 eq), 加完后升温至25 °C搅拌4小时, 0 °C下加入氢氧化钠水溶液 (0.25 M, 2 mL), 0 °C搅拌0.5小时, 加入四氢呋喃 (10.0 mL) 和无水硫酸钠 (1.0 g), 搅拌5分钟, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品化合物**B2-4** (1.1 g), 粗品直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.67 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.90 (m, 2H), 1.78 - 1.87 (m, 3H), 1.30 - 1.37 (m, 2H); LC-MS: *m/z* = 193.0 (M+H)⁺。

步骤3: 化合物**B2**的合成

将化合物**B2-4** (500.0 mg, 2.60 mmol, 1.00 eq) 溶液二氯甲烷 (5.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (2.5 g, 20.8 mmol, 8.00 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌15小时, 反应液真空浓缩得白色固体化合物**B2** (530 mg, 2.52 mmol, 96.7%产率)。LC-MS: *m/z* = 193.0 (M+H)⁺。

通用中间体**B3** (3-(4-(氯甲基)苯基)吡啶)的合成



步骤1: 化合物**B3-3** ((4-(吡啶-3-基)苯基)甲醇)的合成

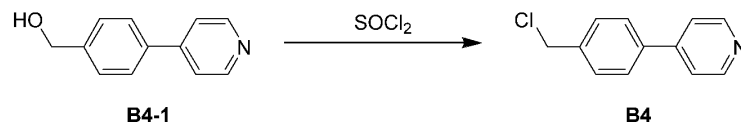
将化合物**B3-1** (3.0 g, 18.9 mmol, 1.00 eq), 化合物**B3-2** (3.8 g, 24.6 mmol,

1.30 eq), 碳酸钠 (14.8 g, 140.0 mmol, 7.40 eq), 四三苯基膦钾 (2.2 g, 1.89 mmol, 0.10 eq) 依次加入到甲苯 (15.0 mL), 水 (15.0 mL) 和乙醇 (3.0 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换3次, 氮气保护100 °C下反应12小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% NH₃·H₂O) 纯化得化合物**B3-3** (2.3 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.96 - 2.06 (m, 1H); LC-MS: *m/z* = 186.1 (M+H)⁺。

步骤2: 中间体**B3**的合成

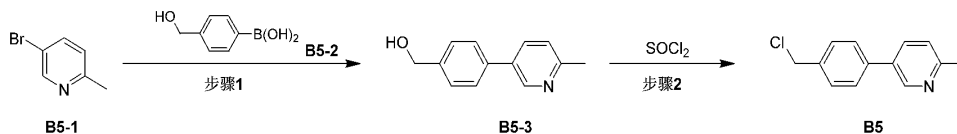
将化合物**B3-3** (1.0 g, 5.4 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (5.0 mL) 中, 0 °C下加入氯化亚砷 (6.4 g, 53.9 mmol, 10.0 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌15小时, 反应液真空浓缩得白色固体化合物**B3** (1.1 g, 5.35 mmol, 99.1%产率)。LC-MS: *m/z* = 204.0 (M+H)⁺。

通用中间体**B4** (4-(4-(氯甲基)苯基)吡啶) 的合成



将化合物**B4-1** (250.0 mg, 1.4 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (5.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (802.0 mg, 6.8 mmol, 5.00 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌15小时, 反应液真空浓缩得白色固体化合物**B4** (260 mg, 1.28 mmol, 94.5%产率)。LC-MS: *m/z* = 204.0 (M+H)⁺。

通用中间体**B5** (5-(4-(氯甲基)苯基)-2-甲基吡啶) 的合成



步骤1: 化合物**B5-3** ((4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)甲醇) 的合成

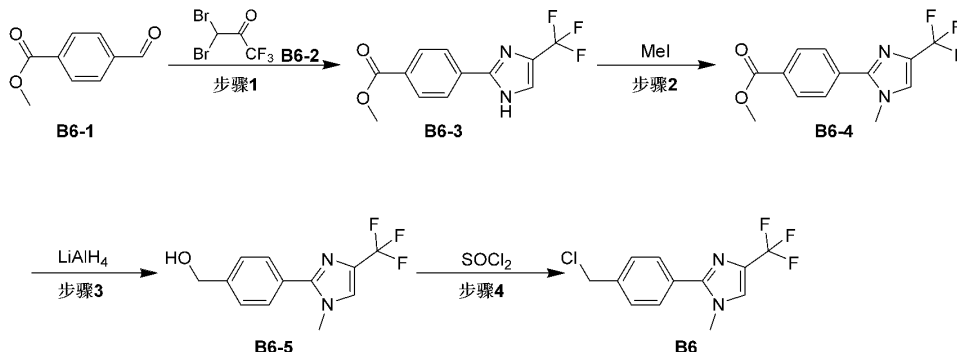
将化合物**B5-1** (3.0 g, 17.4 mmol, 1.00 eq), 化合物**B5-2** (3.5 g, 22.6 mmol, 1.30 eq), 碳酸钠 (13.6 g, 129.0 mmol, 7.40 eq), 四三苯基膦钾 (2.0 g, 1.74 mmol, 0.10 eq) 依次加入到甲苯 (15.0 mL), 水 (15.0 mL) 和乙醇 (3.00 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换3次, 氮气保护100 °C下反应12小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% NH₃·H₂O) 纯化得化合物**B5-3** (3.0 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 - 8.63 (m, 1H), 7.76 - 7.78 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.33 - 2.37 (m, 1H); LC-MS: *m/z* = 200.1 (M+H)⁺。

步骤2: 中间体**B5**的合成

将化合物**B5-3** (0.5 g, 2.5 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (5.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (1.5 g, 12.5 mmol, 5.00 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌15小时, 反

应液真空浓缩得白色固体化合物**B5**（530 mg, 2.43 mmol, 97.0%产率）。LC-MS: $m/z = 218.1 (M+H)^+$ 。

通用中间体**B6**（2-(4-(氯甲基)苯基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑）的合成



5 步骤1：化合物**B6-3**（4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯）的合成

将化合物**B6-2**（7.2 g, 26.8 mmol, 1.10 eq）和醋酸钠（2.2 g, 27.3 mmol, 1.12 eq）溶于水（8.0 mL）中，100 °C搅拌1小时，25 °C下加入溶于甲醇（80.0 mL）和氨水（22.0 mL）中的化合物**B6-1**（4.0 g, 24.4 mmol, 1.00 eq），加完后25 °C反应40分钟，升温至100 °C搅拌2小时。然后，加入水（60.0 mL）淬灭反应，乙酸乙酯（80.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（80.0 mL）洗2次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 3/1）纯化得化合物**B6-3**（4.5 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 13.4 (s, 1H), 8.10 - 8.12 (m, 2H), 8.04 - 8.06 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 271.0 (M+H)^+$ 。

15 步骤2：化合物**B6-4**（4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯）的合成

将化合物**B6-3**（2.5 g, 9.3 mmol, 1.00 eq）溶于四氢呋喃（20.0 mL），0 °C下分批加入氢化钠（444.1 mg, 11.1 mmol, 1.20 eq），加完后0 °C反应30分钟。然后，加入碘甲烷（6.8 g, 48.1 mmol, 5.20 eq），加完后升温至20 °C搅拌15小时，后在20 °C下加入冰水（20.0 mL）淬灭反应，乙酸乙酯（30.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（30.0 mL）洗2次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 3/1）纯化得化合物**B6-4**（1.1 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 285.1 (M+H)^+$ 。

25 步骤3：化合物**B6-5**（4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)甲醇的合成

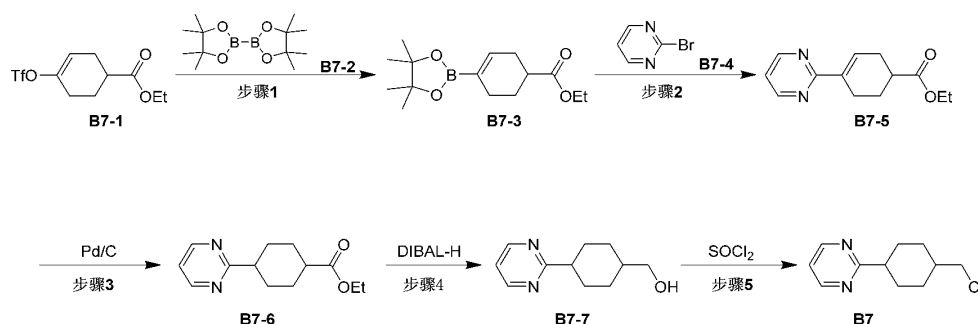
将化合物**B6-4**（0.6 g, 2.1 mmol, 1.00 eq）溶于四氢呋喃（6.0 mL），0 °C下加入四氢铝锂（88.1 mg, 2.32 mmol, 1.10 eq），加完后升温至25 °C搅拌4小时，0 °C下加入水（1.6 mL）和氢氧化钠水溶液（1M, 0.4 mL），0 °C搅拌0.5小时，

加入四氢呋喃（10.0 mL）和无水硫酸钠（1.0 g），过滤得滤液，真空浓缩得粗品 **B6-5**（505.4 mg），粗品直接用于下一步反应。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.30 - 5.33 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); LC-MS: m/z = 257.1 (M+H)⁺。

5 步骤4：中间体**B6**的合成

将化合物**B6-5**（500.0 mg, 2.0 mmol, 1.00 eq）溶液二氯甲烷（5.0 mL），0 °C下加入氯化亚砷（1.9 g, 15.6 mmol, 8.00 eq），加完后升温至 20 °C搅拌15小时，反应液真空浓缩得棕色固体化合物**B6**（523 mg, 1.90 mmol, 97.6%产率）。LC-MS: m/z = 275.1 (M+H)⁺。

10 通用中间体**B7**（2-(4-(氯甲基)环己基)嘧啶）的合成



步骤1：化合物**B7-3**（4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)环己-3-烯-1-羧酸乙酯）的合成

将化合物**B7-1**（10.0 g, 33.1 mmol, 1.00 eq），化合物**B7-2**（9.2 g, 36.4 mmol, 1.10 eq），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（1.4 g, 1.7 mmol, 0.05 eq），醋酸钾（9.8 g, 99.3 mmol, 3.00 eq）依次加入到二氧六环（80.0 mL）中，氮气置换3次，氮气保护80 °C下搅拌2小时。然后，加入水（200.0 mL），乙酸乙酯（70.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（100.0 mL）洗2次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 30/1）纯化得化合物**B7-3**（4.5 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 6.55 (s, 1H), 4.12-4.17 (m, 2H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 3H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.27-1.28 (m, 15H); LC-MS: m/z = 281.1 (M+H)⁺。

步骤2：化合物**B7-5**（4-(嘧啶-2-基)环己-3-烯-1-羧酸乙酯）的合成

将化合物**B7-3**（4.9 g, 17.3 mmol, 1.10 eq），化合物**B7-4**（2.5 g, 15.7 mmol, 1.00 eq），碳酸钠（5.0 g, 47.2 mmol, 3.00 eq），四三苯基膦钯（1.8 g, 1.6 mmol, 0.10 eq）依次加入到二氧六环（50.0 mL）和水（12.5 mL）中，氮气置换3次，氮气保护90 °C下搅拌20小时。然后，加入水（100.0 mL），乙酸乙酯（100.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（100.0 mL）洗3次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1）纯化得化合物**B7-5**（3.1 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.67 (d, J = 4.80 Hz,

2H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 2.82-2.83 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 3H), 2.04-2.21 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 1H), 1.23-1.30 (m, 3H); LC-MS: $m/z = 233.1$ ($M+H$)⁺。

步骤3: 化合物**B7-6** (4-(嘧啶-2-基)环己烷-1-甲酸乙酯)的合成

5 将化合物**B7-5** (3.0 g, 13.1 mmol, 1.00 eq) 和湿钨碳 (1.4 g, 1.3 mmol, 10.0% 纯度, 0.10 eq) 依次加入到乙醇 (90.0 mL) 中, 25 °C 氢气氛围下搅拌16小时, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯化得化合物**B7-6** (2.1 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64-8.66 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 2H), 2.95-2.97 (m, 1H), 2.59-2.61 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 3H), 1.98-2.02 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.67-1.68 (m, 2H), 1.26-1.68 (m, 1H), 1.21-1.26 (m, 3H); LC-MS: $m/z = 235.1$ ($M+H$)⁺。

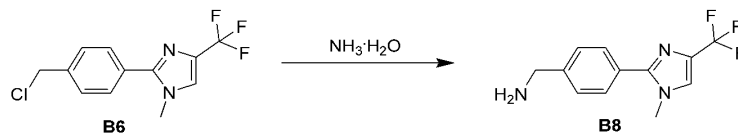
步骤4: 化合物**B7-7** ((4-(嘧啶-2-基)环己基)甲醇)的合成

15 将化合物**B7-6** (500.0 mg, 2.1 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL) 中, -65 °C 下加入二异丁基氢化铝 (1.0 M, 3.20 eq), 加完后-65 °C 反应0.5小时, 升温至20 °C 搅拌1小时。然后, 0 °C 下加入饱和氯化铵水溶液 (20.0 mL), 加完后升温至20 °C 搅拌1小时, 过滤得滤液, 分取有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品化合物**B7-7** (263.5 mg), 粗品直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, $J = 4.80$ Hz, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.04-3.08 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.83-1.85 (m, 3H), 1.64-1.69 (m, 4H), 20 1.14-1.26 (m, 1H); LC-MS: $m/z = 193.0$ ($M+H$)⁺。

步骤5: 中间体**B7**的合成

将化合物**B7-7** (263.0 mg, 1.4 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (5.0 mL), 0 °C 下加入氯化亚砷 (814.0 mg, 6.8 mmol, 5.00 eq), 加完后升温至 20 °C 搅拌15小时, 反应液真空浓缩得淡黄色油状化合物**B7** (300 mg, 粗品)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79-8.98 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 3.59-3.76 (m, 1H), 3.26-3.47 (m, 2H), 25 2.05-2.37 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 4H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.45-1.47 (m, 1H), 1.27-1.45 (m, 1H); LC-MS: $m/z = 211.2$ ($M+H$)⁺。

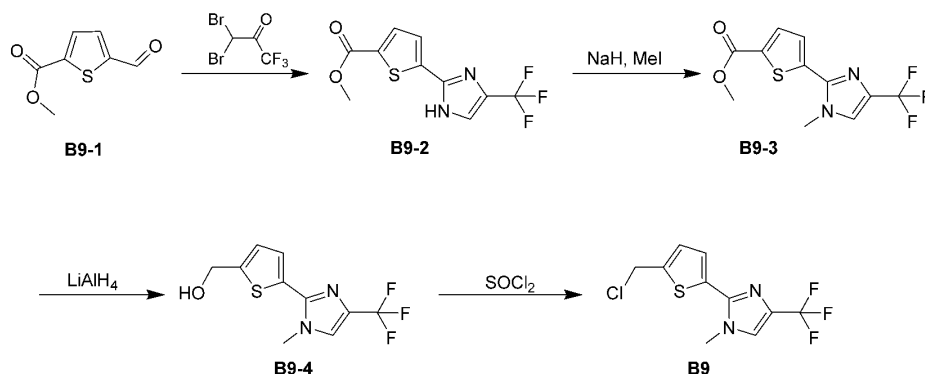
通用中间体**B8** ((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)甲胺)的合成



30 将中间体**B6** (700.0 mg, 2.55 mmol, 1.00 eq) 和氨水 (27.3 g, 233.0 mmol, 30% 纯度, 91.70 eq) 加入到二氧六环 (15.0 mL) 中, 封管50 °C 反应12小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% NH₃·H₂O) 纯化得白色固体**B8** (580 mg, 1.99 mmol, 78.0%产率, HCl)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 - 7.76 (m, 3H), 7.63 - 7.65 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 256.0$ ($M+H$)⁺。

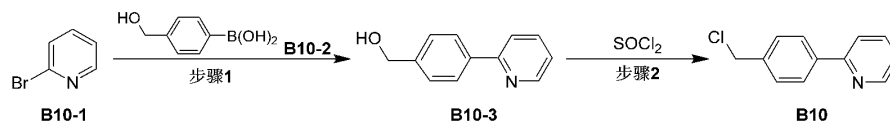
35 通用中间体**B9** (2-(5-(氯甲基)噻吩-2-基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑)的合

成



通用中间体**B9**的合成具体操作参考中间体**B6**的合成，将**B6-1**替换为等摩尔的**B9-1**，其他实验条件均不变。最终得白色固体化合物**B9**（330.0 mg，粗品）。LC-MS: $m/z = 281.0$ ($M+H$)⁺。

通用中间体**B10**（2-(4-(氯甲基)苯基)吡啶）的合成



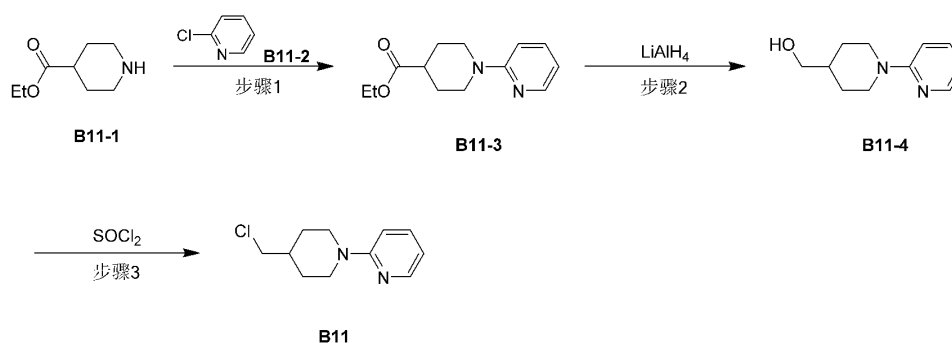
步骤1：化合物**B10-3**（4-(吡啶-2-基)苯基)甲醇）的合成

将化合物**B10-1**（10.0 g, 63.3 mmol, 6.02 mL, 1.00 eq），化合物**B10-2**（12.5 g, 82.3 mmol, 1.30 eq），四三苯基磷钾（7.31 g, 6.33 mmol, 0.100 eq），碳酸钠（49.6 g, 468 mmol, 7.40 eq）依次加入到甲苯（50.0 mL）、水（50.0 mL）和乙醇（10.0 mL）的混合溶剂中，氮气置换3次，氮气保护100 °C下搅拌12小时，抽滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经反相HPLC（0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）纯化得化合物**B10-3**（9.63 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.67 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 - 7.95 (m, 2H), 7.70 - 7.74 (m, 2H), 7.42 - 7.44 (m, 2H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.70 (s, 1H); LC-MS: $m/z = 186.2$ ($M+H$)⁺。

步骤2：中间体**B10**的合成

将化合物**B10-3**（1.0 g, 5.40 mmol, 1.00 eq）溶液二氯甲烷（10.0 mL），0 °C下加入氯化亚砷（3.2 g, 27.0 mmol, 1.96 mL, 5.00 eq），加完后升温至 20 °C搅拌12小时，反应液真空浓缩得白色固体**B10**（1.1 g，粗品）。LC-MS: $m/z = 204.1$ ($M+H$)⁺。

通用中间体**B11**（2-(4-(氯甲基)哌啶-1-基)吡啶）的合成



步骤1: 化合物**B11-3** (1-(吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯)的合成

化合物 **B11-1** (20.8 g, 132 mmol, 20.4 mL, 1.00 eq)、化合物 **B12-2** (15.0 g, 132.0 mmol, 1.00 eq) 和三乙胺(26.7 g, 264 mmol, 36.8 mL, 2.00 eq)溶于 DMSO (50.0 mL) 中, 在 120-150 °C 下反应 16h。降温, 停止反应, 室温下加入水 (50ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (60.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机层, 饱和食盐水 (30.0 mL) 洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 2: 1) 纯化得黄色油状化合物 **B12-2** (6.0 g, 收率 19.4%, 纯度 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 - 8.19 (m, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.59 - 6.61 (m, 1H), 4.21 - 4.24 (m, 2H), 4.13 - 4.18 (m, 2H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 2.52 - 2.53 (m, 1H), 1.98 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.79 (m, 2H), 1.25 - 1.28 (m, 3H)。LC-MS: m/z = 235.2(M+H)⁺。

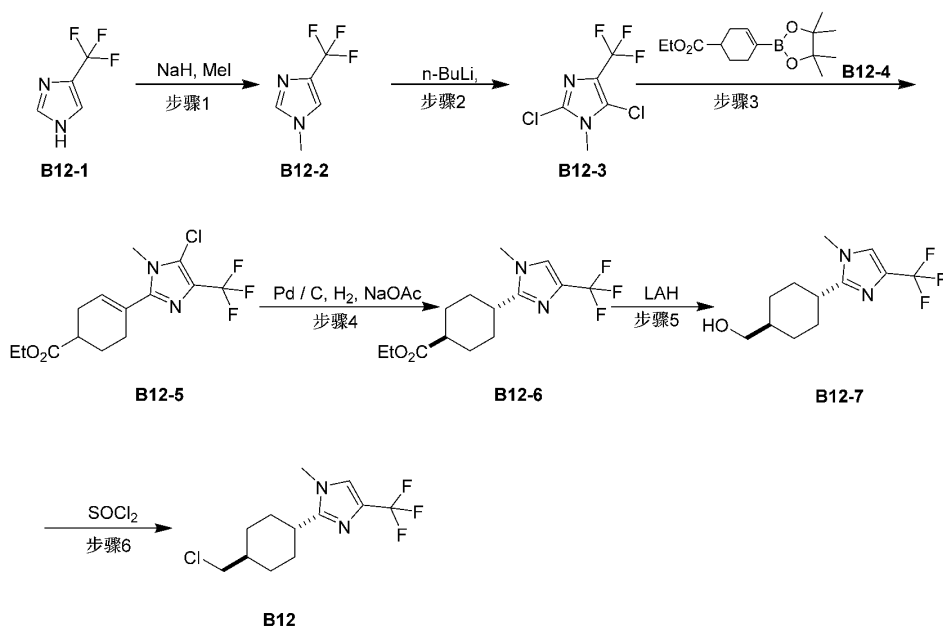
步骤2: 化合物**B11-4** ((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇)的合成

将化合物**B11-3** (6.00 g, 25.6 mmol) 溶于THF(60.0 mL)中, 0 °C下小心加入四氢铝锂 (LiAlH₄, 1.07 g, 28.2 mmol, 1.10 eq), 然后室温下搅拌16h。补加四氢铝锂 (LiAlH₄, (486 mg, 12.8 mmol, 0.500 eq), 继续搅拌6小时。0 °C下小心加 H₂O (20.0 mL)淬灭反应。乙酸乙酯萃取 (60.0 mL × 3)。合并有机层, 饱和食盐水 (20.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯1: 1) 纯化得黄色油状化合物**B11-4** (1.20 g, 收率 23.8%, 纯度97.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 6.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.58 - 6.59 (m, 1H), 4.33 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.54 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.81 - 2.88 (m, 2H), 1.77 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.28 - 1.35 (m, 2H)。LC-MS: m/z = 193.2(M+H)⁺。

步骤3: 中间体**B11**的合成

将化合物**B11-4** (1.20 g, 6.24 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (12.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (3.71 g, 31.2 mmol, 2.26 mL, 5.00 eq), 加完后升温至 20 °C 搅拌12小时, 反应液真空浓缩得白色固体化合物**B11** (1.57 g, 粗品)。LC-MS: m/z = 211.1。

通用中间体**B12** (2-((1r, 4r)-4-(氯甲基)环己基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑)的合成



步骤1：化合物**B12-2**（1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑）的合成

将化合物**B12-1**（33.0 g, 242.0 mmol, 1.00 eq）溶于四氢呋喃（330.0 mL），0 °C下分批加入氢化钠（9.7 g, 242.0 mmol, 60.0%纯度, 1.00 eq），加完后0 °C反应30分钟。然后，加入碘甲烷（34.4 g, 242.0 mmol, 15.1 mL, 1.00 eq），加完后升温至25 °C搅拌5小时，0 °C下加入饱和氯化铵水溶液（30.0 mL）淬灭反应，加入水（30.0 mL），乙酸乙酯（30.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（30.0 mL）洗2次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经反相HPLC（0.1% NH₃·H₂O）纯化得化合物**B12-2**（21.0 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.48 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.75 (s, 3H); LC-MS: m/z = 151.1 (M+H)⁺。

步骤2：化合物**B12-3**（2,5-二氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑）的合成

将化合物**B12-2**（16.8 g, 111.0 mmol, 1.00 eq）溶于无水四氢呋喃（370.0 mL），-70 °C下滴加正丁基锂（2.5 M, 44.7 mL, 1.00 eq），加完后-70 °C搅拌30分钟。然后，将溶于无水四氢呋喃（60.0 mL）中的六氯乙烷（15.9 g, 67.0 mmol, 0.60 eq）滴加到反应液中，加完后-70 °C反应1小时，升温至20 °C搅拌3小时，0 °C下加入饱和氯化铵水溶液（200.0 mL）淬灭反应，加入水（300.0 mL），乙酸乙酯（150.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（200.0 mL）洗2次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 20/1）纯化得化合物**B12-3**（12.0 g）。LC-MS: m/z = 219.0 (M+H)⁺。

步骤3：化合物**B12-5**（4-(5-氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己-3-烯-1-羧酸乙酯）的合成

将化合物**B12-3**（7.0 g, 31.9 mmol, 1.00 eq），化合物**B12-4**（9.0 g, 31.9 mmol,

1.00 eq), 磷酸钾 (20.3 g, 95.8 mmol, 3.00 eq), 氯(2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1, 1'-联苯)]钼(II) (1.3 g, 1.6 mmol, 0.05 eq), 2-二环己基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (5.9 g, 12.4 mmol, 0.39 eq) 依次加入到二氧六环 (70.0 mL) 和水 (10.0 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换3次, 氮气保护100 °C下搅拌5小时, 反应液过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% FA) 纯化得化合物**B12-5** (1.9 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.50 - 2.67 (m, 5H), 2.13 - 2.14 (m, 1H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 337.2 (M+H)⁺。

步骤4: 化合物**B12-6** ((1R, 4R)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己烷-1-甲酸乙酯)的合成

将化合物**B12-5** (1.9 g, 5.6 mmol, 1.00 eq), 醋酸钠 (925.0 mg, 11.2 mmol, 2.00 eq) 和湿钨碳 (0.5 g, 1.4 mmol, 10.0%纯度, 0.25 eq) 依次加入到乙醇中 (30.0 mL), 氢气氛围 (15 psi) 50 °C下反应5小时, 反应液过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经制备型HPLC (柱: Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 34%-64%, 10min) 纯化得化合物**B12-6** (0.3 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.60 - 2.65 (m, 1H), 2.41 - 2.44 (m, 1H), 2.12 - 2.15 (m, 2H), 1.97 - 1.98 (m, 2H), 1.77 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.59 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 305.0 (M+H)⁺。

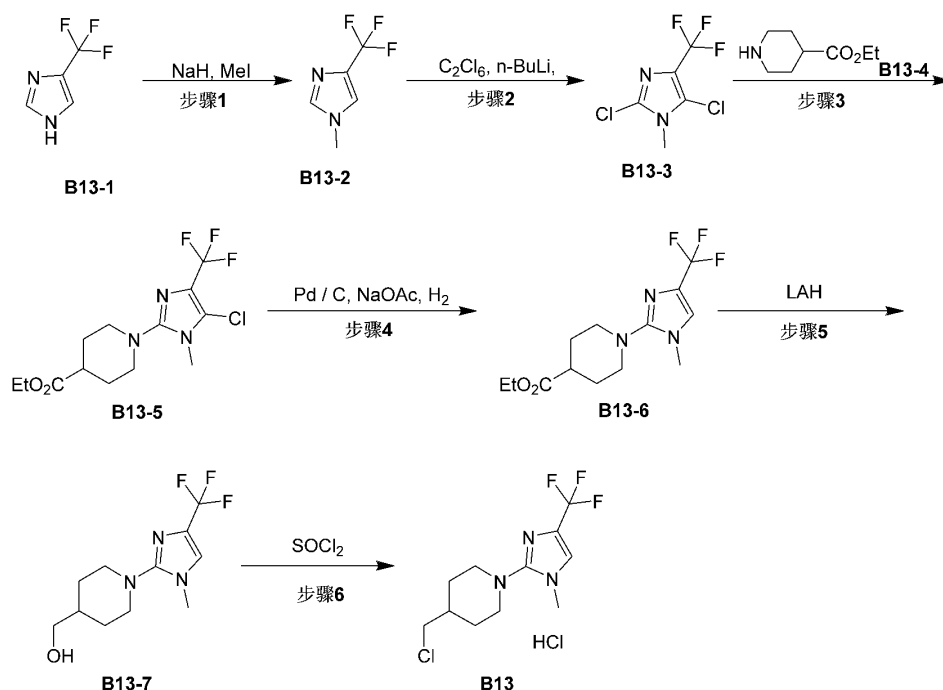
步骤5: 化合物**B12-7** (((1R, 4R)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己基) 甲醇)的合成

将化合物**B12-6** (0.6 g, 2.0 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (10.0 mL) 中, 0 °C下加入四氢铝锂 (224.0 mg, 5.9 mmol, 3.00 eq), 加完后0 °C反应0.5小时, 升温至20 °C搅拌12小时。然后, 0 °C下加入十水硫酸钠 (0.5 g), 加完后升温至20 °C搅拌30分钟, 加入四氢呋喃 (10.0 mL), 过滤得滤液, 分取有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品化合物**B12-7** (0.5 g), 粗品直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.59 - 2.65 (m, 1H), 1.95 - 1.98 (m, 4H), 1.77 - 1.80 (m, 3H), 1.07 - 1.17 (m, 2H); LC-MS: *m/z* = 263.1 (M+H)⁺。

步骤6: 中间体**B12**的合成

将化合物**B12-7** (500.0 mg, 1.9 mmol, 1.00 eq) 溶液二氯甲烷 (2.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (4.5 g, 38.1 mmol, 20.0 eq), 加完后升温至20 °C搅拌24小时, 反应液真空浓缩得淡黄色固体化合物**B12** (550 mg, 1.36 mmol, 71.5%产率, HCl)。LC-MS: *m/z* = 281.0 (M+H)⁺。

通用中间体**B13** (4-(氯甲基)-1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶盐酸盐)的合成



步骤1: 化合物B13-2 (1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成

将化合物B13-1 (33.0 g, 242 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (330.0 mL), 0 °C下分批加入氢化钠 (9.70 g, 242 mmol, 60.0%纯度, 1.00 eq), 加完后0 °C反应30分钟。然后, 加入碘甲烷 (34.4 g, 242 mmol, 15.1 mL, 1.00 eq), 加完后升温至25 °C搅拌4小时, 后在0 °C下加入冰水 (200.0 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (200.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% NH₃·H₂O)纯化得化合物B13-2 (21.0 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.75 (s, 3H); LC-MS: m/z = 151.1 (M+H)⁺。

步骤2: 化合物B13-3 (2,5-二氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成

将化合物B13-2 (16.8 g, 111 mmol, 1.00 eq) 溶于无水四氢呋喃 (370.0 mL), -70 °C下滴加正丁基锂 (2.5 M, 44.7 mL, 1.00 eq), 加完后-70 °C搅拌30分钟。然后, 将溶于无水四氢呋喃 (60.0 mL) 中的六氯乙烷 (15.9 g, 67.0 mmol, 0.60 eq) 滴加到反应液中, 加完后-70 °C反应1小时, 升温至20 °C搅拌3小时, 0 °C下加入饱和氯化铵水溶液 (200.0 mL) 淬灭反应, 加入水 (300.0 mL), 乙酸乙酯 (150.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (200.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 20/1) 纯化得化合物B13-3 (12.0 g)。LC-MS: m/z = 219.0 (M+H)⁺。

步骤3: 化合物B13-5 (1-(5-氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯) 的合成

将化合物B13-3 (7.0 g, 31.9 mmol, 1.00 eq), 化合物B13-4 (7.54 g, 47.9 mmol, 7.39 mL, 1.50 eq), N, N-二异丙基乙胺 (16.5 g, 127 mmol, 22.2 mL, 4.00 eq)

和碘化钠 (479 mg, 3.20 mmol, 0.100 eq) 依次加入到N, N-二甲基甲酰胺 (70.0 mL) 中, 130 °C反应72小时, 加入水 (350 mL) 搅拌5分钟, 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% FA)纯化得化合物**B13-5** (2.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.24 - 3.28 (m, 2H), 2.90 - 2.97 (m, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 1H), 2.02 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.88 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 8.0Hz, 2H); LC-MS: *m/z* = 340.1 (M+H)⁺。

步骤4: 化合物**B13-6** (1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯)的合成

10 将化合物**B13-5** (2.2 g, 6.48 mmol, 1.00 eq), 醋酸钠 (1.06 g, 12.9 mmol, 2.00 eq) 和湿钯碳 (0.5 g, 1.94 mmol, 10.0%纯度, 0.300 eq) 依次加入到乙醇 (40.0 mL) 中, 氢气氛围 (15 psi) 50 °C下反应36小时, 反应液过滤得滤液, 真空浓缩得化合物**B13-6** (1.9 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.25 - 3.29 (m, 2H), 2.92 - 2.98 (m, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 1H), 2.01 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.89 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 6.8Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 306.1 (M+H)⁺。

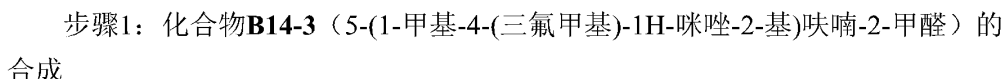
步骤5: 化合物**B13-7** ((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲醇)的合成

20 将化合物**B13-6** (1.2 g, 3.93 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL) 中, 0 °C下加入四氢铝锂 (447 mg, 11.8 mmol, 3.00 eq), 加完后0 °C反应0.5小时, 升温至20 °C搅拌12小时。然后, 0 °C下加入十水硫酸钠 (0.5 g), 加完后升温至20 °C搅拌30分钟, 加入四氢呋喃 (10.0 mL), 过滤得滤液, 分取有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得化合物**B13-7** (1.0 g), 粗品直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 6.4Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.27 - 3.30 (m, 2H), 2.90 - 2.96 (m, 2H), 1.84 - 1.87 (m, 2H), 1.65 - 1.70 (m, 1H), 1.39 - 1.42 (m, 2H); LC-MS: *m/z* = 264.1 (M+H)⁺。

步骤6: 中间体**B13**的合成

30 将化合物**B13-7** (1.0 g, 3.80 mmol, 1.00 eq) 溶液二氯甲烷 (2.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (4.5 g, 38.1 mmol, 20.0 eq), 加完后升温至20 °C搅拌24小时, 反应液真空浓缩得棕色固体化合物**B13** (1.1 g, 3.46 mmol, 91.0%产率, HCl)。LC-MS: *m/z* = 282.1 (M+H)⁺。

通用中间体**B14** (2-(5-(氯甲基)呋喃-2-基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑)的合成



步骤2: 化合物**B14-4** ((5-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)呋喃-2-基)甲醇)的合成

20 步骤3: 中间体B14的合成

25 通用中间体B15 (8-(4-(氯甲基)苯基)咪唑并[1, 2-a]吡嗪)的合成



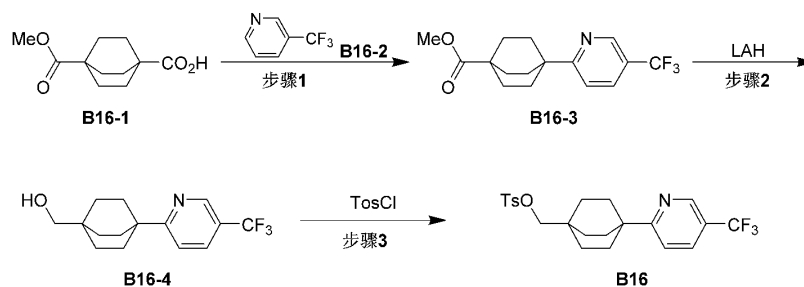
步骤1: 化合物**B15-3** ((4-(咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-基)苯基)甲醇)的合成

将化合物**B15-1** (9.6 g, 62.5 mmol, 1.00 eq), 化合物**B15-2** (12.4 g, 81.3 mmol, 1.30 eq), 四三苯基磷钨 (7.2 g, 6.25 mmol, 0.10 eq), 碳酸钠 (49.0 g, 463 mmol, 7.40 eq) 依次加入到甲苯 (48.0 mL)、水 (48.0 mL) 和乙醇 (9.6 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换3次, 氮气保护100 °C下搅拌12小时, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% NH₃·H₂O)纯化得化合物**B15-3** (12.7 g)。
LC-MS: m/z = 226.2 (M+H)⁺。

步骤2: 中间体**B15**的合成

将化合物**B15-3** (6.0 g, 26.6 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (15.9 g, 133 mmol, 5.00 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌12小时, 反应液真空浓缩得灰白色固体化合物**B15** (7.3 g, 26.2 mmol, 98.2%产率, HCl)。
LC-MS: m/z = 244.1 (M+H)⁺。

通用中间体**B16** ((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基) 甲基-4-甲基苯磺酸盐)的合成



15

步骤1: 化合物**B16-3** (4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯)的合成

将化合物**B16-1** (25.0 g, 118 mmol, 1.00 eq), 化合物**B16-2** (20.8 g, 141 mmol, 1.20 eq), 过硫酸铵 (26.9 g, 118 mmol, 25.6 mL, 1.00 eq) 和硝酸银 (4.01 g, 23.6 mmol, 0.20 eq) 依次加入到二氯甲烷 (750.0 mL) 和水 (750.0 mL) 混合溶剂中, 20 °C下反应16小时, 加入二氯甲烷 (250.0 mL), 过滤得滤液, 水 (100.0 mL) 洗3次, 有机层无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经制备型HPLC (碱性条件, NH₃·H₂O/MeCN/H₂O)纯化得化合物**B16-3** (7.5 g)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 7.85 (dd, J₁ = 4.0Hz, J₂ = 4.0Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.96 (s, 12H)。

25

步骤2: 化合物**B16-4** ((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲醇)的合成

将化合物**B16-3** (2.5 g, 7.98 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (50.0 mL) 中, 0 °C下缓慢加入四氢铝锂 (908 mg, 23.9 mmol, 3.00 eq), 加完后升温至20 °C搅拌3小时。然后, 0 °C下加入冰水 (50.0 mL) 搅拌10分钟, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得化合物**B16-4**

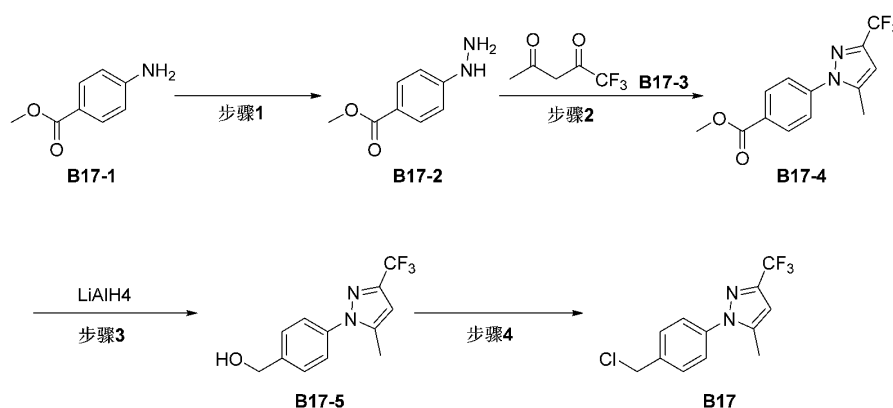
30

(2.3 g)。LC-MS: $m/z = 286.1$ ($M+H$)⁺。

步骤3: 中间体B16的合成

将化合物B16-4 (1.6 g, 5.61 mmol, 1.00 eq) 和对甲苯磺酰氯 (1.28 g, 6.73 mmol, 1.20 eq) 加入吡啶 (25.0 mL) 中, 20 °C反应12小时, 真空浓缩, 加入水 (10.0 mL) 搅拌5分钟, 二氯甲烷 (5.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 - 3/1) 纯化得白色固体化合物B16 (1.5 g, 3.38 mmol, 60.2%产率, 98.9%纯度)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 6H), 1.57-1.54 (m, 6H); LC-MS: $m/z = 440.2$ ($M+H$)⁺。

通用中间体B17 (1-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑)的合成



步骤1: 化合物B17-2 (4-肼基苯甲酸甲酯)的合成

将化合物B17-1 (15.0 g, 90.32 mmol, 1.0 eq) 溶于37%盐酸水溶液 (25.0 mL) 中, 0 °C下加入溶于水 (10.0 mL) 的亚硝酸钠 (6.2g, 90.32mmol, 1.0eq), 加完后搅拌10分钟。然后, 0 °C下滴加溶于37%盐酸水溶液 (75.0 mL) 的氯化锡 (85.6 g, 451.62 mmol, 5.0 eq), 加完后升温至25 °C搅拌2小时, 过滤得滤饼, 滤饼用乙酸乙酯 (50.0 mL) 洗3次, 真空浓缩得化合物B17-2 (16.5 g)。LC-MS: $m/z = 167.1$ ($M+H$)⁺。

步骤2: 化合物B17-4 (4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯)的合成

将化合物B17-2 (5 g, 24.75 mmol, 1.0 eq) 和化合物B17-3 (3.8 g, 24.75 mmol, 1.0 eq) 加入六氟异丙醇 (25.0 mL), 0 °C下滴加溶于六氟异丙醇 (25.0 mL) 的三乙胺 (5.0 g, 49.50 mmol, 2.0 eq), 加完后升温至25 °C搅拌1小时。然后, 加入水 (10mL), 二氯甲烷 (200.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (200.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得化合物B17-4 (5.3 g)。LC-MS: $m/z = 285.0$ ($M+H$)⁺。

步骤3: 化合物**B17-5** ((4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)甲醇)的合成

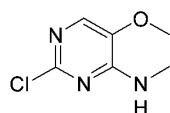
将化合物**B17-4** (5.3 g, 18.65 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (100.0 mL) 中, 0 °C下缓慢加入四氢铝锂 (1.9 g, 46.64 mmol, 2.5 eq), 加完后升温至20 °C搅拌6
5 小时。然后, 0 °C下加入冰水 (50.0 mL) 搅拌10分钟, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/2) 纯化得化合物**B17-5** (3.6 g)。
LC-MS: $m/z = 257.1$ (M+H)⁺。

步骤4: 中间体**B17**的合成

10 将化合物**B17-5** (1.0 g, 3.91 mmol, 1.0 eq) 溶于二氯乙烷 (25.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (1.4 g, 11.73 mmol, 5.2 eq), 加完后升温至 50 °C搅拌2小时, 反应液真空浓缩得白色固体化合物**B17** (1.0 g, 3.64 mmol, 93.1%产率, 96.9%纯度)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 275.1$ (M+H)⁺。

15 通用中间体**BB1** (2-氯-5-甲氧基-N-甲基嘧啶-4-胺)

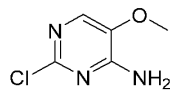
中间体**BB1** 购买于乐研试剂。



BB1

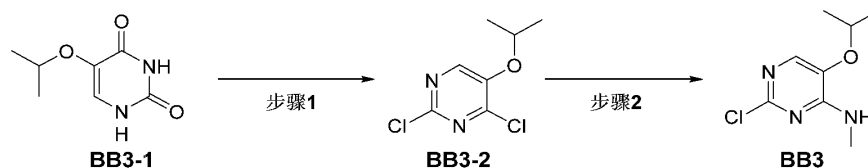
通用中间体**BB2** (2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺)

中间体**BB2** 购买于乐研试剂。



BB2

20 通用中间体**BB3** (2-氯-5-异丙氧基-N-甲基嘧啶-4-胺)



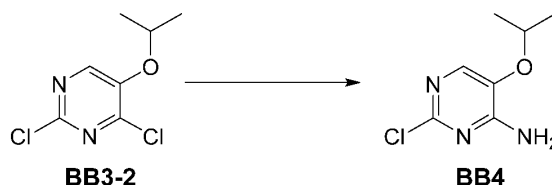
步骤1: 化合物**BB3-2** (2,4-二氯-5-异丙氧基嘧啶)的合成

25 将2, 4-二氯-5-异丙基嘧啶 (化合物**BB3-1**, 0.5 g, 2.41 mmol, 1.00 eq) 加入三氯氧磷 (5.0 mL) 中, 氮气保护下回流反应4小时, 反应液冷却至室温, 真空浓缩除去三氯氧磷, 加入冰水 (100.0 mL), 乙酸乙酯 (100.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得淡黄色油状化合物**BB3-2** (551.0 mg, 粗品)。
LC-MS: $m/z = 207.1$ (M+H)⁺。

步骤2: 中间体**BB3**的合成

依次将化合物**BB3-2** (100 mg, 0.48 mmol, 1.00 eq), 甲胺盐酸盐 (97.8 mg, 1.45 mmol, 3.00 eq) 和碳酸铯 (472.4 mg, 1.45 mmol, 3.00 eq) 加入N, N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 中, 60 °C搅拌反应6小时, 加入乙酸乙酯 (15.0 mL), 搅拌5分钟, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯化得中间体**BB3** (38.8 mg, 0.19 mmol, 40.1%收率)。LC-MS: $m/z = 202.1 (M+H)^+$ 。

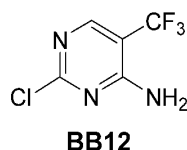
通用中间体**BB4** (2-氯-5-异丙氧基嘧啶-4-胺)



将化合物**BB3-2** (100 mg, 0.48 mmol, 1.00 eq) 和氨水 (1.68 g, 48.0 mmol, 30% 纯度, 100.0 eq) 加入到二氧六环 (3.0 mL) 中, 封管50 °C 反应12小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 纯化得白色固体中间体**BB4** (27.3 mg, 0.15 mmol, 30.3%收率)。LC-MS: $m/z = 188.2 (M+H)^+$ 。

通用中间体**BB12** (2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺)

中间体**BB12** 购买于毕得医药。



通用中间体**BB13** (2-氯呋[3,2-d]嘧啶-4-胺) 的合成



将2, 4-二氯呋喃并[3,2-D]嘧啶 (化合物**BB13-1**, 5.0 g, 26.46 mmol, 1.00 eq) 和氨水 (30.9 g, 264.6 mmol, 30%纯度, 100.0 eq) 加入到二氧六环 (100.0 mL) 中, 封管50 °C 反应12小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 纯化得白色固体化合物**BB13** (3.2g, 18.87 mmol, 71.3%收率)。LC-MS: $m/z = 170.1 (M+H)^+$ 。

通用中间体**BB14** (2-氯吡啶酮[3,2-d]嘧啶-4-胺) 的合成

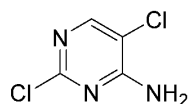


以2, 4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (**BB14-1**, 3.0 g, 15.0 mmol, 1.00 eq) 为原料,

按照与中间体BB13相同的步骤制备了中间体BB14 (1.1 g, 6.09 mmol, 40.6%收率)。LC-MS: $m/z = 181.0$ ($M+H$)⁺。

通用中间体BB15 (2,5-二氯嘧啶-4-胺)

中间体BB15 购买于毕得医药。



BB15

5

通用中间体BB16 (2-氯-5-氟-N-甲基嘧啶-4-胺) 的合成



BB16-1

BB16

依次将2, 4-二氯-5-氟嘧啶 (化合物BB16-1, 3.0 g, 18.07 mmol, 1.00 eq), 甲胺盐酸盐 (3.66 g, 54.23 mmol, 3.00 eq) 和碳酸铯 (23.55 g, 72.28 mmol, 4.00 eq) 加入N,N-二甲基甲酰胺 (500.0 mL) 中, 60 °C搅拌6小时, 加入乙酸乙酯 (1000.0 mL), 搅拌5分钟, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯化得化合物BB16 (1.1 g, 6.81 mmol, 37.7%收率)。LC-MS: $m/z = 162.0$ ($M+H$)⁺。

10

通用中间体BB16-D3 (2-氯-5-氟-N-(甲基-D3)嘧啶-4-胺) 的合成



BB16-1

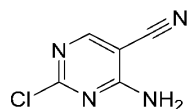
BB16-D3

15

以2, 4-二氯-5-氟嘧啶 (BB16-1, 3.0 g, 18.07 mmol, 1.00 eq) 为原料, 按照与中间体BB16相同的步骤制备了中间体BB16-D3 (1.47 g, 8.93 mmol, 49.4%收率)。LC-MS: $m/z = 165.1$ ($M+H$)⁺。

通用中间体BB17 (4-氨基-2-氯嘧啶-5-腈)

中间体BB17 购买于毕得医药。



BB17

20

通用中间体BB18 (2,4-二氯-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶) 的合成

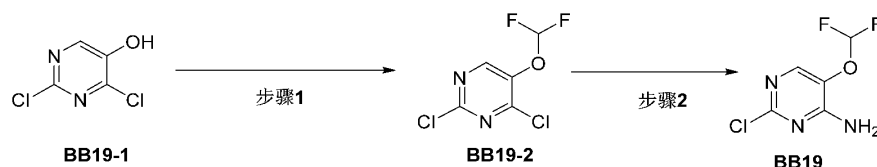


BB18-1

BB18

依次将化合物2,4-二氯-5-碘嘧啶(**BB18-1**, 1.0 g, 3.6 mmol, 1.00 eq), 双三苯基磷二氯化钯 (256 mg, 0.3 mmol, 0.1 eq), 碘化亚铜 (139 mg, 0.7 mmol, 0.2 eq), 三甲基乙炔基硅 (700 mg, 7.2 mmol, 2.0 eq)和三乙胺 (1.1 g, 10.9 mmol, 3.0 eq)加入到四氢呋喃 (15 mL), 40 °C搅拌反应3小时, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1)纯化得白色固体化合物**BB18** (590 mg, 2.4 mmol)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.97 – 8.89 (m, 1H), 0.28 (s, 9H)。

通用中间体**BB19** (2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶-4-胺)的合成



步骤1: 化合物**BB19-2** (2,4-二氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶)的合成

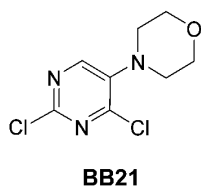
依次将2,4-二氯嘧啶-5-醇(化合物**BB19-1**, 3.40 g, 20.6 mmol, 1.00 eq), 氢氧化钾(13.3 g, 237 mmol, 11.5 eq)加入乙腈 (60.0 mL)和水(60.0 mL)中, 滴加溴氟甲基膦酸二乙酯 (9.35 g, 35.0 mmol, 1.70 eq), 滴加完成后25 °C搅拌1.5小时, 加入饱和柠檬水水溶液(10.0 mL)淬灭反应, 加水 (10.0 mL), 乙酸乙酯(40 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水(20.0 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 2/1)纯化得淡黄色油状中间体**BB19-2** (3.70 g, 17.2 mmol, 83.5%收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 6.84 - 6.49 (t, J =70.8 Hz, 1H); LC-MS: m/z = 215.0 (M+H)⁺。

步骤2: 中间体**BB19**的合成

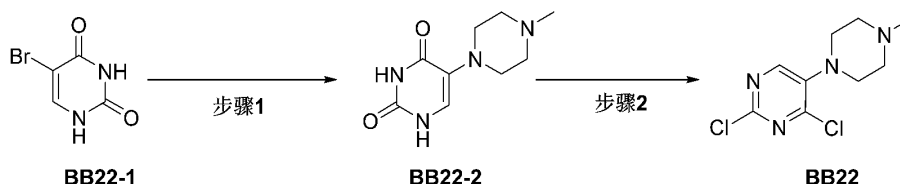
以化合物**BB19-2** (500.0 mg, 2.33 mmol, 1.00 eq)为原料, 按照与中间体**BB13**相同的步骤制备了中间体**BB19** (298.5 mg, 1.53 mmol, 65.5%收率)。LC-MS: m/z = 196.1 (M+H)⁺。

通用中间体**BB21** (4-(2,4-二氯嘧啶-5-基)吗啉)的合成

中间体**BB21** 购买于毕得医药。



通用中间体**BB22** (2,4-二氯-5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶)的合成



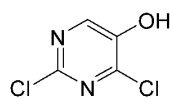
将5-溴尿嘧啶(**BB22-1**, 5.0 g, 26.18 mmol, 1.00 eq)溶于吡啶 (25 mL), 加入N-甲基哌嗪 (3.9g, 39.2 mmol, 1.5eq), 升温至110 °C, 搅拌4小时, 将至室温, 真空浓缩得粗品, 乙酸乙酯 (50mL) 打浆, 抽滤得固体, 真空浓缩得棕色固体化合物 **BB22-2** (5.1 g, 24.26 mmol, 92.7%收率)。LC-MS: $m/z = 211.1 (M+H)^+$ 。

5 步骤2: 化合物**BB22**的合成

将**BB22-2** (5.0g, 23.8mmol, 1.0eq) 加入三氯氧磷 (200mL) 中, 90 °C搅拌16小时, 冷却至室温, 真空浓缩, 饱和碳酸氢钠水溶液调节pH至7左右, 二氯甲烷 (300 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯化得黄色固体中间
10 体**BB22** (1.3 g, 5.26 mmol, 22.1% 产率, 97.8%纯度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 4H), 2.50 – 2.42 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 247.1 (M+H)^+$ 。

通用中间体**BB24** (2,4-二氯嘧啶-5-醇)

中间体**BB24** 购买于毕得医药。

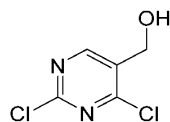


BB24

15

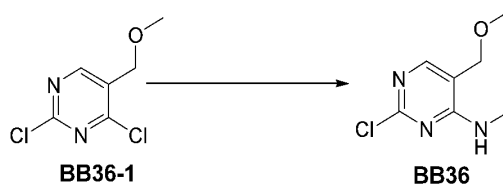
通用中间体**BB35** ((2,4-二氯嘧啶-5-基)甲醇)

中间体**BB35** 购买于毕得医药。



BB35

通用中间体**BB36** (2-氯-5-(甲氧基甲基)-N-甲基嘧啶-4-胺) 的合成



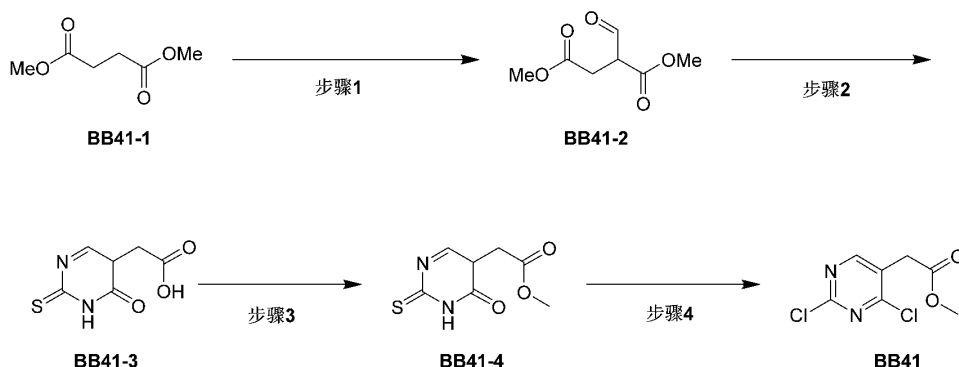
BB36-1

BB36

20

以2,4-二氯-5-(甲氧基甲基)嘧啶 (**BB36-1**, 2.9 g, 15.0 mmol, 1.00 eq) 为原料, 按照与中间体**BB16**相同的步骤制备了中间体**BB36** (1.89 g, 10.07 mmol, 67.2%收率)。LC-MS: $m/z = 188.1 (M+H)^+$ 。

通用中间体**BB41** (2-(2,4-二氯嘧啶-5-基)乙酸甲酯) 的合成



步骤1: 化合物**BB41-2** (2-甲酰基琥珀酸二甲酯) 的合成

将丁二酸二甲酯 (化合物**BB41-1**, 200 g, 1.37 mol, 179 mL, 1.00 eq), 甲酸乙酯 (203 g, 2.74 mol, 220 mL, 2.00 eq) 和甲醇钠 (259 g, 1.44 mol, 30.0% 纯度, 1.05 eq) 依次加入到四氢呋喃 (850 mL) 中, 25 °C 搅拌 12 小时。然后, 将反应液真空浓缩得粗品, 粗品用石油醚 (400 mL) 洗 2 次, 1M 盐酸调节 pH 至 6 左右, 甲基叔丁基醚 (300 mL) 萃取 3 次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得黄色油状化合物**BB41-2** (70.0 g, 402 mmol, 29.4% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (m, 1H), 4.03-3.58 (m, 1H), 3.57-3.56 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.07-1.03, (m, 1H)。

步骤2: 化合物**BB41-3** (2-(6-氧代-2-硫代-1,2,5,6-四氢嘧啶-5-基)乙酸) 的合成

将化合物**BB41-2** (60.0 g, 345 mmol, 1.00 eq) 溶于甲醇 (525 mL), 加入甲醇钠 (124 g, 689 mmol, 30.0% 纯度, 2.00 eq) 和硫脲 (26.2 g, 345 mmol, 1.00 eq), 100 °C 搅拌 12 小时, 过滤得滤饼, 加入 1M 盐酸水溶液 (600 mL), 0 °C 搅拌 30 分钟, 过滤得滤饼, 水洗 (100 mL) 2 次, 得白色固体化合物**BB41-3** (30.0 g, 161 mmol, 46.8% 产率, 100% 纯度)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.5 (s, 1H), 12.3-12.2 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 3.20 (s, 2H)。

步骤3: 化合物**BB41-4** (2-(6-氧代-2-硫氧代-1,2,5,6-四氢嘧啶-5-基)乙酸甲酯) 的合成

将化合物**BB41-3** (15.0 g, 80.6 mmol, 1.00 eq) 溶于甲醇 (100 mL), 加入浓硫酸 (23.7 g, 242 mmol, 12.9 mL, 3.00eq), 80 °C 搅拌 12 小时, 过滤得滤液, 真空浓缩得白色固体化合物**BB41-4** (13.0 g, 64.9 mmol, 80.6% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.5 (s, 1H), 12.3(s, 1H), 7.40-7.60 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (s, 2H)。

步骤4: 中间体**BB41**的合成

将化合物**BB41-4** (12.0 g, 59.9 mmol, 1.00 eq) 溶于三氯氧磷 (158 g, 1.03 mol, 96.0 mL, 17.2 eq), 氮气保护 110 °C 搅拌 12 小时, 冷却至 20 °C, 加入冰水 (50.0 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7 左右, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次, 合并有机层, 饱和食盐水 (35.0 mL) 洗 3 次, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 - 1/1) 纯化得淡黄色油状化合物**BB41** (3.60 g,

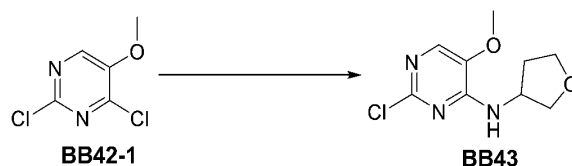
15.7 mmol, 26.2%产率, 96.4%纯度)。LC-MS: $m/z = 220.9 (M+H)^+$ 。

通用中间体**BB42** (2-氯-5-甲氧基-N-(丙-2-炔-1-基)嘧啶-4-胺)的合成



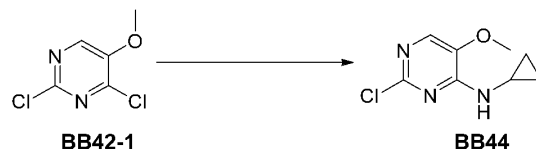
以2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶 (**BB42-1**, 500 mg, 2.79 mmol, 1.00 eq) 和炔丙基胺 (153.7 mg, 2.79 mmol, 1.00 eq) 为原料, 按照与中间体**BB16**相同的步骤制备了中间
5 体**BB42** (140.8 mg, 0.71 mmol, 25.6%收率)。LC-MS: $m/z = 198.2 (M+H)^+$ 。

通用中间体**BB43** (2-氯-5-甲氧基-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺)的合成



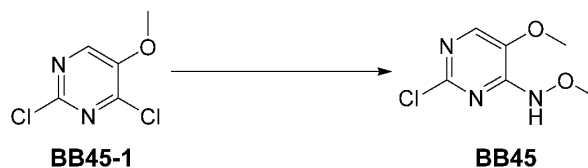
以2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶 (**BB42-1**, 1.2 g, 6.7 mmol, 1.00 eq) 和3-氨基四氢呋
10 喃 (584.0 mg, 6.7 mmol, 1.00 eq) 为原料, 按照与中间体**BB16**相同的步骤制备了中间
体**BB43** (910.5 mg, 3.96 mmol, 59.2%收率)。LC-MS: $m/z = 230.2 (M+H)^+$ 。

通用中间体**BB44** (2-氯-N-环丙基-5-甲氧基嘧啶-4-胺)的合成



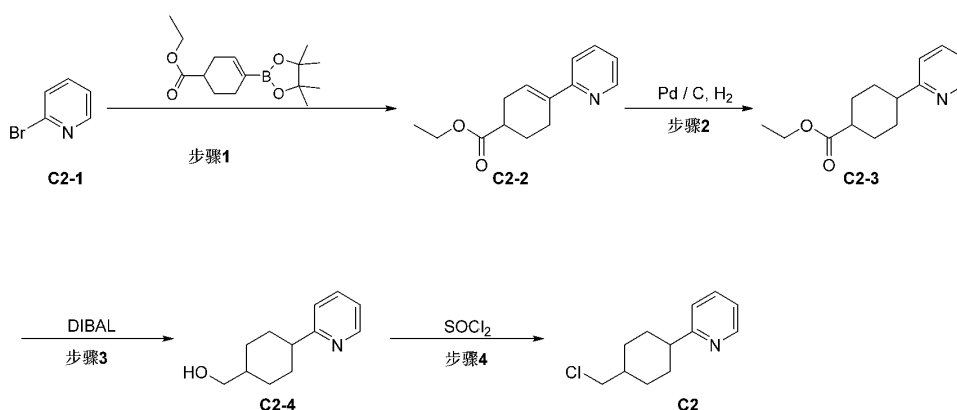
以2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶 (**BB42-1**, 0.8 g, 4.47 mmol, 1.00 eq) 和环丙胺
15 (255.2 mg, 4.47 mmol, 1.00 eq) 为原料, 按照与中间体**BB16**相同的步骤制备了中
间体**BB44** (556.3 mg, 2.79 mmol, 62.3%收率)。LC-MS: $m/z = 200.1 (M+H)^+$ 。

通用中间体**BB45** (N-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-O-甲基羟胺)的合成



以2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶 (化合物**BB45-1**, 500mg, 2.8mmol, 1.0eq) 和甲氧基
20 胺盐酸盐 (352 mg, 4.2 mmol, 1.5 eq) 为原料, 按照与中间体**BB16**相同的步骤制
备了中间体**BB45** (490.0 mg, 2.58 mmol, 92.3%收率)。LC-MS: $m/z = 190.1 (M+H)^+$ 。

通用中间体**C2** (2-(4-(氯甲基)环己基)吡啶)的合成



步骤1: 化合物**C2-2** (4-(吡啶-2-基)环己-3-烯-1-羧酸乙酯)的合成

依次将2-溴吡啶 (**C2-1**, 15.0 g, 94.9 mmol, 9.04 mL, 1.00 eq), 1-乙氧基羰基环己-3-烯-4-硼酸频哪醇酯(26.9 g, 94.9 mmol, 99.0% 纯度, 1.00 eq), 碳酸钾(39.4 g, 284 mmol, 3.00 eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(6.95 g, 9.49 mmol, 0.10 eq)加入水(50.0 mL)和二氧六环(200 mL)中, 氮气保护100 °C搅拌16小时。然后, 加入水(30.0 mL), 乙酸乙酯(100 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水(30.0 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1)纯化得无色透明油状化合物**C2-2** (9.00 g, 38.9 mmol, 41.0% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 - 8.55 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.10 - 7.13 (m, 1H), 6.66 - 6.68 (m, 1H), 4.11 - 4.20 (m, 2H), 2.62 - 2.72 (m, 5H), 2.50 - 2.53 (m, 1H), 1.79 - 1.87 (m, 1H), 1.25 - 1.29 (m, 3H); LC-MS: m/z = 232.0 (M+H)⁺。

步骤2: 化合物**C2-3** (4-(吡啶-2-基)环己烷-1-甲酸乙酯)的合成

将化合物**C2-2** (9.00 g, 38.9 mmol, 1.00 eq)溶于甲醇(288.0 mL)中, 氮气氛围下加入钯碳(4.14 g, 3.89 mmol, 10% 纯度, 0.10 eq), 氢气置换3次, 氢气氛围下(15 Psi) 25 °C搅拌16小时, 过滤得滤液, 真空浓缩得无色透明油状化合物**C2-3** (8.13 g, 34.9 mmol, 89.6% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 - 8.54 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 2H), 4.14 - 4.20 (m, 2H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 2.22 - 2.25 (m, 3H), 1.62 - 1.87 (m, 6H), 1.26 - 1.29 (m, 3H); LC-MS: m/z = 234.0 (M+H)⁺。

步骤3: 化合物**C2-4** (4-(吡啶-2-基)环己基)甲醇的合成

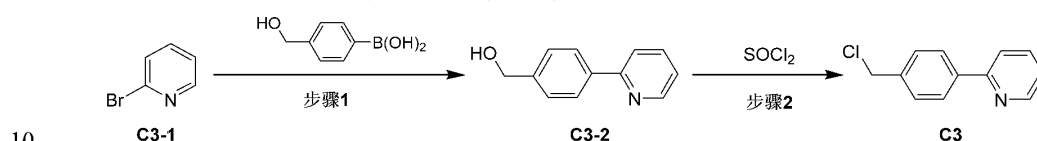
将化合物**C2-3** (8.13 g, 34.8 mmol, 1.00 eq)溶于四氢呋喃(300.0 mL)中, -70 °C下滴加二异丁基氢化铝(1 M, 112 mL, 3.20 eq), 加完后-70 °C搅拌30分钟, 升温至25 °C搅拌1小时, 0 °C下加入水(100 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(300 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水(200 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1)纯化得无色透明油状化合物**C2-4** (4.80 g, 25.1 mmol, 72.0% 产率)。¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 8.54 - 8.55 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 2H), 3.52 - 3.71 (m, 2H), 2.80 - 2.85 (m, 1H), 1.67 - 1.84 (m, 8H), 1.15 - 1.23 (m, 1H); LC-MS: $m/z = 192.0$ ($M+H$)⁺。

步骤4: 化合物C2的合成

5 将化合物C2-4 (800 mg, 4.18 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (16.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (2.49 g, 20.9 mmol, 1.52 mL, 5.00 eq), 加完后升温至 20 °C 搅拌12小时, 反应液真空浓缩得白色固体中间体C2 (900 mg, 粗品)。LC-MS: $m/z = 210.0$ ($M+H$)⁺。

通用中间体C3 (2-(4-(氯甲基)苯基)吡啶)的合成



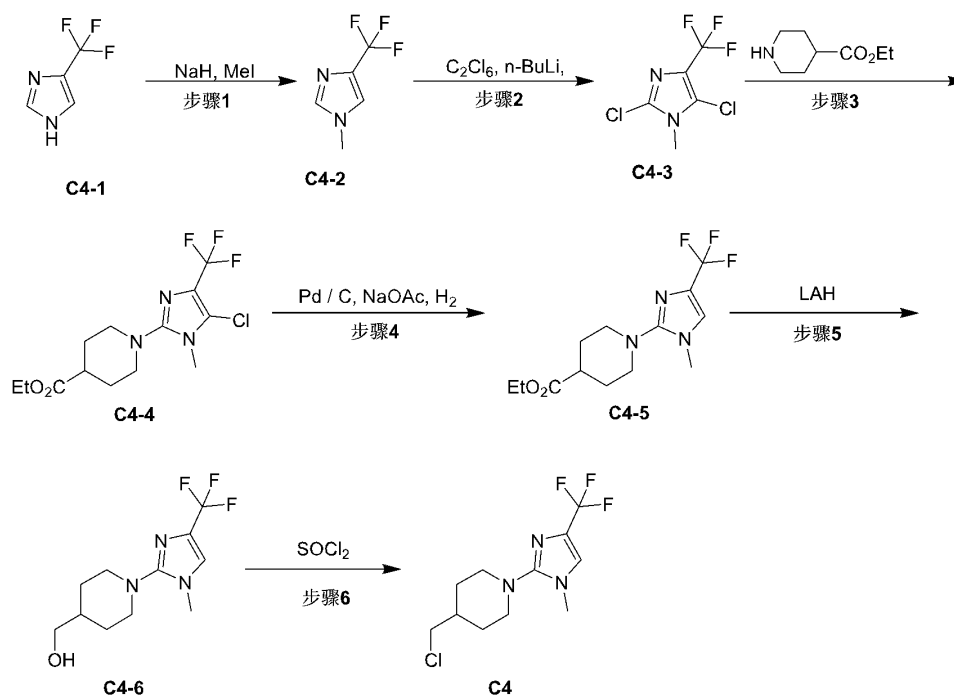
步骤1: 化合物C3-2 ((4-(吡啶-2-基)苯基)甲醇)的合成

15 将化合物2-溴吡啶 (C3-1, 10.0 g, 63.3 mmol, 6.02 mL, 1.00 eq), 2-(4-羟甲基苯基)吡啶 (12.5 g, 82.3 mmol, 1.30 eq), 四三苯基磷钨 (7.31 g, 6.33 mmol, 0.100 eq), 碳酸钠 (49.6 g, 468 mmol, 7.40 eq) 依次加入到甲苯 (50.0 mL)、水 (50.0 mL) 和乙醇 (10.0 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换3次, 氮气保护100 °C下搅拌12小时, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 纯化得淡黄色油状化合物C3-2 (9.63 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 - 7.95 (m, 2H), 7.70 - 7.74 (m, 2H), 7.42 - 7.44 (m, 2H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.70 (s, 1H); LC-MS: $m/z = 186.2$ ($M+H$)⁺。

20 步骤2: 中间体C3的合成

将化合物C3-2 (1.0 g, 5.40 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (3.2 g, 27.0 mmol, 1.96 mL, 5.00 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌12小时, 反应液真空浓缩得白色固体中间体C3 (1.1 g, 粗品)。LC-MS: $m/z = 204.1$ ($M+H$)⁺。

25 通用中间体C4 (4-(氯甲基)-1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶)的合成



步骤1：化合物**C4-2**（1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑）的合成

将化合物4-(三氟甲基)-1H-咪唑（化合物**C4-1**, 33.0 g, 242 mmol, 1.00 eq）溶于四氢呋喃（330.0 mL），0 °C下分批加入氢化钠（9.70 g, 242 mmol, 60.0%纯度, 1.00 eq），加完后0 °C反应30分钟。然后，加入碘甲烷（34.4 g, 242 mmol, 15.1 mL, 1.00 eq），加完后升温至25 °C搅拌4小时，后在0 °C下加入冰水（200.0 mL）淬灭反应，乙酸乙酯（200.0 mL）萃取3次，合并有机层，无水硫酸钠干燥，抽滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经反相HPLC（0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）纯化得化合物**C4-2**（21.0 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.48 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.75 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 151.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤2：化合物**C4-3**（2,5-二氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑）的合成

将化合物**C4-2**（16.8 g, 111 mmol, 1.00 eq）溶于无水四氢呋喃（370.0 mL），-70 °C下滴加正丁基锂（2.5 M, 44.7 mL, 1.00 eq），加完后-70 °C搅拌30分钟。然后，将溶于无水四氢呋喃（60.0 mL）中的六氯乙烷（15.9 g, 67.0 mmol, 0.60 eq）滴加到反应液中，加完后-70 °C反应1小时，升温至20 °C搅拌3小时，0 °C下加入饱和氯化铵水溶液（200.0 mL）淬灭反应，加入水（300.0 mL），乙酸乙酯（150.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（200.0 mL）洗2次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 20/1）纯化得化合物**C4-3**（12.0 g）。LC-MS: $m/z = 219.0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤3：化合物**C4-4**（1-(5-氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯）的合成

将化合物**C4-3**（7.0 g, 31.9 mmol, 1.00 eq），4-哌啶甲酸乙酯（7.54 g, 47.9

mmol, 7.39 mL, 1.50 eq), N, N-二异丙基乙胺 (16.5 g, 127 mmol, 22.2 mL, 4.00 eq) 和碘化钠 (479 mg, 3.20 mmol, 0.100 eq) 依次加入到N, N-二甲基甲酰胺 (70.0 mL) 中, 130 °C反应72小时, 加入水 (350 mL) 搅拌5分钟, 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品
5 经反相HPLC (0.1% FA)纯化得化合物**C4-4** (2.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.24 - 3.28 (m, 2H), 2.90 - 2.97 (m, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 1H), 2.02 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.88 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 8.0Hz, 2H); LC-MS: *m/z* = 340.1 (M+H)⁺。

步骤4: 化合物**C4-5** (1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯)
10 的合成

将化合物**C4-4** (2.2 g, 6.48 mmol, 1.00 eq), 醋酸钠 (1.06 g, 12.9 mmol, 2.00 eq) 和湿钯碳 (0.5 g, 1.94 mmol, 10.0%纯度, 0.300 eq) 依次加入到乙醇 (40.0 mL) 中, 氢气氛围 (15 psi) 50 °C下反应36小时, 反应液过滤得滤液, 真空浓缩得化合物**C4-5** (1.9 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.25 - 3.29 (m, 2H), 2.92 - 2.98 (m, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 1H), 2.01 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.89 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 6.8Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 306.1 (M+H)⁺。
15

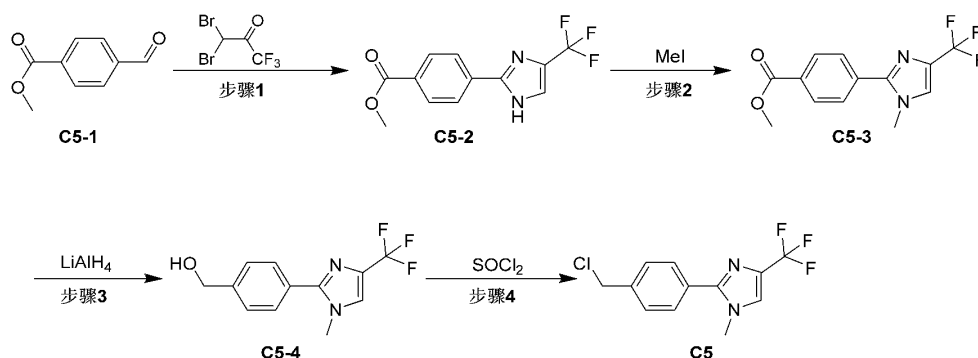
步骤5: 化合物**C4-6** ((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲醇) 的合成

20 将化合物**C4-5** (1.2 g, 3.93 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL) 中, 0 °C下加入四氢铝锂 (447 mg, 11.8 mmol, 3.00 eq), 加完后0 °C反应0.5小时, 升温至20°C搅拌12小时。然后, 0 °C下加入十水硫酸钠 (0.5 g), 加完后升温至 20 °C搅拌30分钟, 加入四氢呋喃 (10.0 mL), 过滤得滤液, 分取有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得化合物**C4-6** (1.0 g, 粗品), 粗品直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 6.4Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.27 - 3.30 (m, 2H), 2.90 - 2.96 (m, 2H), 1.84 - 1.87 (m, 2H), 1.65 - 1.70 (m, 1H), 1.39 - 1.42 (m, 2H); LC-MS: *m/z* = 264.1 (M+H)⁺。
25

步骤6: 中间体**C4**的合成

30 将化合物**C4-6** (1.0 g, 3.80 mmol, 1.00 eq) 溶液二氯甲烷 (2.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (4.5 g, 38.1 mmol, 20.0 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌24小时, 反应液真空浓缩得棕色固体中间体**C4** (1.1 g, 3.46 mmol, 91.0%产率, HCl)。LC-MS: *m/z* = 282.1 (M+H)⁺。

通用中间体**C5** (2-(4-(氯甲基)苯基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成



步骤1：化合物**C5-2**（4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯）的合成

将1,1-二溴-3,3,3-三氟丙酮（7.2 g, 26.8 mmol, 1.10 eq）和醋酸钠（2.2 g, 27.3 mmol, 1.12 eq）溶于水（8.0 mL）中，100 °C搅拌1小时，25 °C下加入溶于甲醇（80.0 mL）和氨水（22.0 mL）中的化合物对甲酰基苯甲酸甲酯（**C5-1**, 4.0 g, 24.4 mmol, 1.00 eq），加完后25 °C反应40分钟，升温至100 °C搅拌2小时。然后，加入水（60.0 mL）淬灭反应，乙酸乙酯（80.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（80.0 mL）洗2次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 3/1）纯化得化合物**C5-2**（4.5 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 13.4 (s, 1H), 8.10 - 8.12 (m, 2H), 8.04 - 8.06 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); LC-MS: m/z = 271.0 (M+H)⁺。

步骤2：化合物**C5-3**（4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯）的合成

将化合物**C5-2**（2.5 g, 9.3 mmol, 1.00 eq）溶于四氢呋喃（20.0 mL），0 °C下分批加入氢化钠（444.1 mg, 11.1 mmol, 1.20 eq），加完后0 °C反应30分钟。然后，加入碘甲烷（6.8 g, 48.1 mmol, 5.20 eq），加完后升温至20 °C搅拌15小时，后在0 °C下加入冰水（20.0 mL）淬灭反应，乙酸乙酯（30.0 mL）萃取3次，合并有机层，饱和食盐水（30.0 mL）洗2次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 3/1）纯化得化合物**C5-3**（1.1 g）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); LC-MS: m/z = 285.1 (M+H)⁺。

步骤3：化合物**C5-4**（4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)甲醇的合成

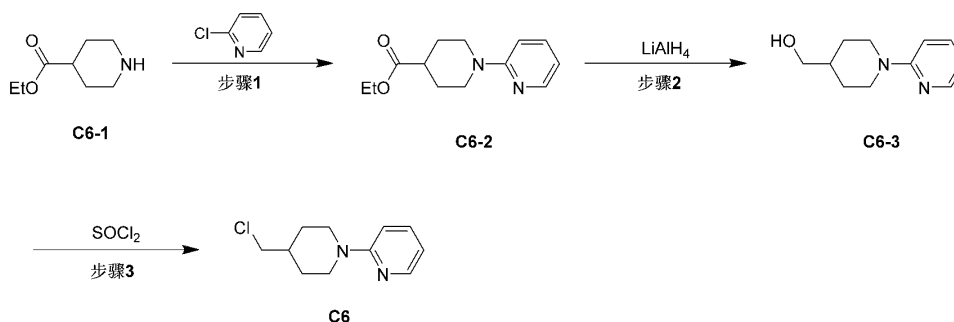
将化合物**C5-3**（0.6 g, 2.1 mmol, 1.00 eq）溶于四氢呋喃（6.0 mL），0 °C下加入四氢铝锂（88.1 mg, 2.32 mmol, 1.10 eq），加完后升温至25 °C搅拌4小时，0 °C下加入水（1.6 mL）和氢氧化钠水溶液（1M, 0.4 mL），0 °C搅拌0.5小时，加入四氢呋喃（10.0 mL）和无水硫酸钠（1.0 g），过滤得滤液，真空浓缩得粗品**C5-4**（505.4 mg），粗品直接用于下一步反应。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.30 - 5.33 (m, 1H), 4.58

(d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 257.1$ (M+H)⁺。

步骤4: 中间体C5的合成

将化合物C5-4 (500.0 mg, 2.0 mmol, 1.00 eq) 溶液二氯甲烷 (5.0 mL), 0 °C 下加入氯化亚砷 (1.9 g, 15.6 mmol, 8.00 eq), 加完后升温至 20 °C 搅拌15小时, 反应液真空浓缩得棕色固体化合物C5 (523 mg, 1.90 mmol, 97.6%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 275.1$ (M+H)⁺。

通用中间体C6 (2-(4-(氯甲基)哌啶-1-基)吡啶)的合成



步骤1: 化合物C6-2 (1-(吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯)的合成

将 4-哌啶甲酸乙酯 (化合物 C6-1, 20.8 g, 132 mmol, 20.4 mL, 1.00 eq)、2-氯吡啶 (15.0 g, 132.0 mmol, 1.00 eq) 和三乙胺 (26.7 g, 264 mmol, 36.8 mL, 2.00 eq) 溶于二甲基亚砜 (50.0 mL) 中, 在 130 °C 下反应 16 小时。降温, 停止反应, 室温下加入水 (50ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (60.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机层, 饱和食盐水 (30.0 mL) 洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得黄色油状化合物 C6-2 (6.0 g, 收率 19.4%, 纯度 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 - 8.19 (m, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 6.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.59 - 6.61 (m, 1H), 4.21 - 4.24 (m, 2H), 4.13 - 4.18 (m, 2H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 2.52 - 2.53 (m, 1H), 1.98 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.79 (m, 2H), 1.25 - 1.28 (m, 3H). LC-MS: $m/z = 235.2$ (M+H)⁺。

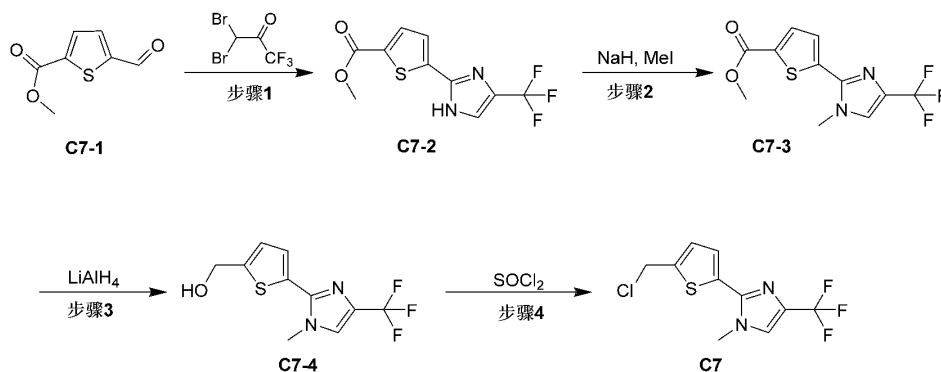
步骤2: 化合物C6-3 ((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇)的合成

将化合物C6-2 (6.00 g, 25.6 mmol) 溶于THF (60.0 mL)中, 0 °C下分批加入氢化铝锂 (1.07 g, 28.2 mmol, 1.10 eq), 升至室温, 搅拌16h, 再补加氢化铝锂 (486 mg, 12.8 mmol, 0.500 eq), 继续搅拌6小时。0 °C下加入水 (20.0 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (60.0 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (20.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得黄色油状化合物C6-3 (1.20 g, 收率23.8%, 纯度 97.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.58 - 6.59 (m, 1H), 4.33 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.81 - 2.88 (m, 2H), 1.77 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.28 - 1.35 (m, 2H). LC-MS: $m/z = 193.2$ (M+H)⁺。

步骤3: 中间体C6的合成

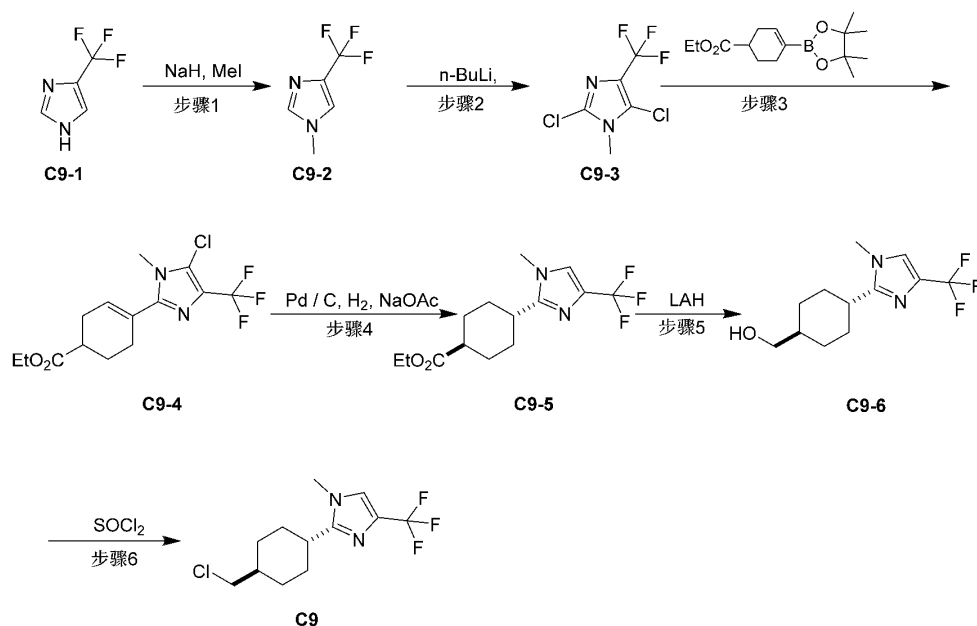
将化合物C6-3 (1.20 g, 6.24 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (12.0 mL), 0 °C 下加入氯化亚砷 (3.71 g, 31.2 mmol, 2.26 mL, 5.00 eq), 加完后升温至 20 °C 搅拌 12 小时, 反应液真空浓缩得白色固体中间体C6 (1.57 g, 粗品)。LC-MS: m/z = 211.1。

通用中间体C7 (2-(5-(氯甲基)噻吩-2-基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成



通用中间体C7的合成具体操作参考中间体C5的合成, 将化合物C5-1替换为等摩尔的5-醛基噻吩-2-甲酸甲酯 (化合物C7-1), 其他实验条件不变, 最终得白色固体中间体C7 (330.0 mg, 粗品)。LC-MS: m/z = 281.0 (M+H)⁺。

通用中间体C9 (2-((1R, 4R)-4-(氯甲基)环己基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成



步骤1: 化合物C9-2 (1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成

将4-(三氟甲基)-1H-咪唑 (化合物C9-1, 33.0 g, 242.0 mmol, 1.00 eq) 溶于四

氢呋喃 (330.0 mL), 0 °C下分批加入氢化钠 (9.7 g, 242.0 mmol, 60.0%纯度, 1.00 eq), 加完后0 °C反应30分钟。然后, 加入碘甲烷 (34.4 g, 242.0 mmol, 15.1 mL, 1.00 eq), 加完后升温至25 °C搅拌5小时, 0 °C下加入饱和氯化铵水溶液 (30.0 mL) 淬灭反应, 加入水 (30.0 mL), 乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (30.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% NH₃·H₂O) 纯化得化合物**C9-2** (21.0 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.75 (s, 3H); LC-MS: m/z = 151.1 (M+H)⁺。

步骤2: 化合物**C9-3** (2,5-二氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成

将化合物**C9-2** (16.8 g, 111.0 mmol, 1.00 eq) 溶于无水四氢呋喃 (370.0 mL), -70 °C下滴加正丁基锂 (2.5 M, 44.7 mL, 1.00 eq), 加完后-70 °C搅拌30分钟。然后, 将溶于无水四氢呋喃 (60.0 mL) 中的六氯乙烷 (15.9 g, 67.0 mmol, 0.60 eq) 滴加到反应液中, 加完后-70 °C反应1小时, 升温至20 °C搅拌3小时, 0 °C下加入饱和氯化铵水溶液 (200.0 mL) 淬灭反应, 加入水 (300.0 mL), 乙酸乙酯 (150.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (200.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 20/1) 纯化得化合物**C9-3** (12.0 g)。LC-MS: m/z = 219.0 (M+H)⁺。

步骤3: 化合物**C9-4** (4-(5-氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己-3-烯-1-羧酸乙酯) 的合成

将化合物**C9-3** (7.0 g, 31.9 mmol, 1.00 eq), 1-乙氧基羰基环己-3-烯-4-硼酸频哪醇酯 (8.94 g, 31.9 mmol, 1.00 eq), 磷酸钾 (20.3 g, 95.8 mmol, 3.00 eq), 氯(2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1, 1'-联苯)]钯(II) (1.3 g, 1.6 mmol, 0.05 eq), 2-二环己基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (5.9 g, 12.4 mmol, 0.39 eq) 依次加入到二氧六环 (70.0 mL) 和水 (10.0 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换3次, 氮气保护100 °C下搅拌5小时, 反应液过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% FA) 纯化得化合物**C9-4** (1.9 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.50 - 2.67 (m, 5H), 2.13 - 2.14 (m, 1H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: m/z = 337.2 (M+H)⁺。

步骤4: 化合物**C9-5** ((1R, 4R)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己烷-1-甲酸乙酯) 的合成

将化合物**C9-4** (1.9 g, 5.6 mmol, 1.00 eq), 醋酸钠 (925.0 mg, 11.2 mmol, 2.00 eq) 和湿钯碳 (0.5 g, 1.4 mmol, 10.0%纯度, 0.25 eq) 依次加入到乙醇中 (30.0 mL), 氢气氛围 (15 psi) 50 °C下反应5小时, 反应液过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经制备型HPLC (柱: 水 Xbridge C18 150×50mm×10μm; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 34%-64%, 10min) 纯化得化合物**C9-5** (0.3 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H), 4.15(q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.64(s, 3H), 2.60 - 2.65 (m, 1H), 2.41 - 2.44 (m, 1H), 2.12 - 2.15 (m, 2H), 1.97 - 1.98 (m, 2H), 1.77 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.59 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 8.8$ Hz, 3H); LC-MS: $m/z = 305.0$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

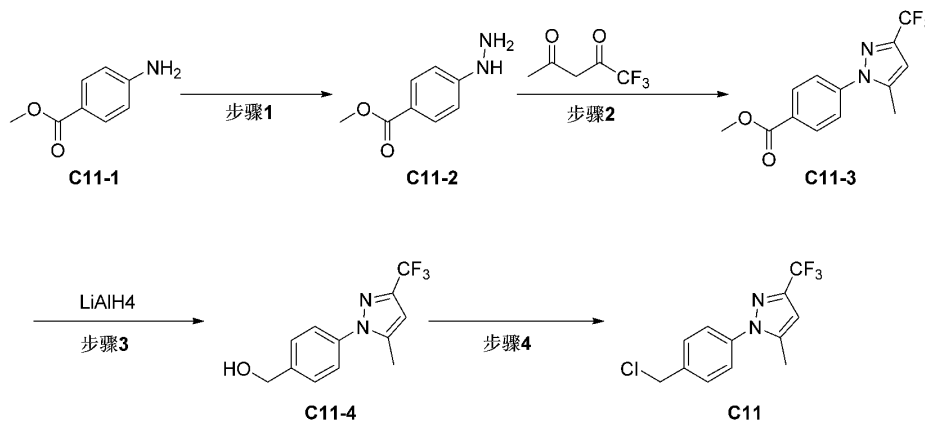
步骤5: 化合物**C9-6** ((1R, 4R)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己基)甲醇的合成

将化合物**C9-5** (0.6 g, 2.0 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (10.0 mL) 中, 0 °C 下加入四氢铝锂 (224.0 mg, 5.9 mmol, 3.00 eq), 加完后0 °C反应0.5小时, 升温至20°C搅拌12小时。然后, 0 °C下加入十水硫酸钠 (0.5 g), 加完后升温至20 °C搅拌30分钟, 加入四氢呋喃 (10.0 mL), 过滤得滤液, 分取有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品化合物**C9-6** (0.5 g), 粗品直接用于下一步反应。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.59 - 2.65 (m, 1H), 1.95 - 1.98 (m, 4H), 1.77 - 1.80 (m, 3H), 1.07 - 1.17 (m, 2H); LC-MS: $m/z = 263.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤6: 中间体**C9**的合成

将化合物**C9-6** (500.0 mg, 1.9 mmol, 1.00 eq) 溶液二氯甲烷 (2.0 mL), 0 °C 下加入氯化亚砷 (4.5 g, 38.1 mmol, 20.0 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌24小时, 反应液真空浓缩得淡黄色固体中间体**C9** (550 mg, 1.36 mmol, 71.5%产率)。LC-MS: $m/z = 281.0$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

通用中间体**C11** (1-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑)的合成



步骤1: 化合物**C11-2** (4-肼基苯甲酸甲酯)的合成

将化合物**C11-1** (15.0 g, 90.32 mmol, 1.0 eq) 溶于37%盐酸水溶液 (25.0 mL) 中, 0 °C下加入溶于水 (10.0 mL) 的亚硝酸钠 (6.2g, 90.32mmol,1.0eq), 加完后搅拌10分钟。然后, 0 °C下滴加溶于37%盐酸水溶液 (75.0 mL) 的氯化锡 (85.6 g, 451.62 mmol, 5.0 eq), 加完后升温至25 °C搅拌2小时, 过滤得滤饼, 滤饼用乙酸乙酯 (50.0 mL) 洗3次, 真空浓缩得化合物**C11-2** (16.5 g)。LC-MS: $m/z = 167.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤2: 化合物**C11-3** (4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯)的

合成

将化合物**C11-2** (5 g, 24.75 mmol, 1.0 eq) 和1,1,1-三氟-2,4-戊二酮 (3.8 g, 24.75 mmol, 1.0 eq) 加入六氟异丙醇 (25.0 mL) 中, 0 °C下滴加溶于六氟异丙醇 (25.0 mL) 的三乙胺 (5.0 g, 49.50 mmol, 2.0 eq), 加完后升温至25 °C搅拌1小时。然后, 加入水 (10mL), 二氯甲烷 (200.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (200.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得化合物**C11-3** (5.3 g)。LC-MS: $m/z = 285.0 (M+H)^+$ 。

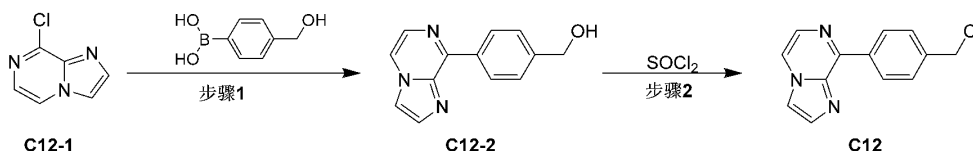
步骤3: 化合物**C11-4** ((4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)甲醇) 的合成

将化合物**C11-3** (5.3 g, 18.65 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (100.0 mL) 中, 0 °C下缓慢加入四氢铝锂 (1.9 g, 46.64 mmol, 2.5 eq), 加完后升温至20 °C搅拌6小时。然后, 0 °C下加入冰水 (50.0 mL) 搅拌10分钟, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/2) 纯化得化合物**C11-4** (3.6 g)。LC-MS: $m/z = 257.1 (M+H)^+$ 。

步骤4: 中间体**C11**的合成

将化合物**C11-4** (1.0 g, 3.91 mmol, 1.0 eq) 溶于二氯乙烷 (25.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (1.4 g, 11.73 mmol, 5.2 eq), 加完后升温至 50 °C搅拌2小时, 反应液真空浓缩得白色固体中间体**C11** (1.0 g, 3.64 mmol, 93.1%产率, 96.9%纯度)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 275.1 (M+H)^+$ 。

通用中间体**C12** (8-(4-(氯甲基)苯基)咪唑并[1, 2-a]吡嗪) 的合成



步骤1: 化合物**C12-2** ((4-(咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-基)苯基)甲醇) 的合成

将8-氯咪唑并[1,2-A]吡嗪 (化合物**C12-1**, 9.6 g, 62.5 mmol, 1.00 eq), 4-羟甲基苯硼酸 (12.4 g, 81.3 mmol, 1.30 eq), 四三苯基磷钾 (7.2 g, 6.25 mmol, 0.10 eq), 碳酸钠 (49.0 g, 463 mmol, 7.40 eq) 依次加入到甲苯 (48.0 mL)、水 (48.0 mL) 和乙醇 (9.6 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换3次, 氮气保护100 °C下搅拌12小时, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相HPLC (0.1% NH₃·H₂O) 纯化得化合物**C12-2** (12.7 g)。LC-MS: $m/z = 226.2 (M+H)^+$ 。

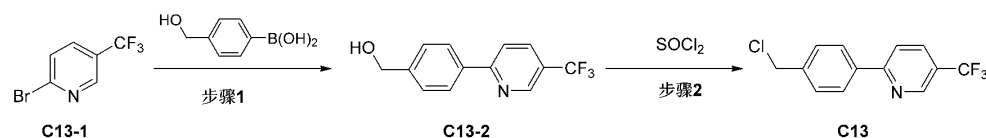
步骤2: 中间体**C12**的合成

将化合物**C12-2** (6.0 g, 26.6 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (15.9 g, 133 mmol, 5.00 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌12小时,

反应液真空浓缩得灰白色固体中间体**C12** (7.3 g, 26.2 mmol, 98.2%产率, HCl)。

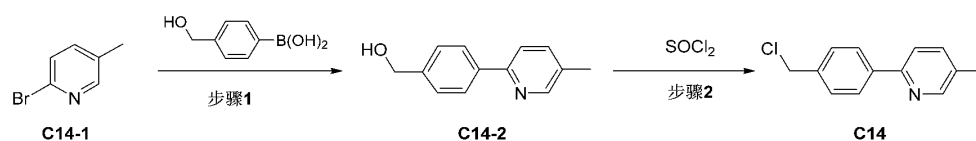
LC-MS: $m/z = 244.1$ (M+H)⁺。

通用中间体**C13** (2-(4-(氯甲基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶)的合成



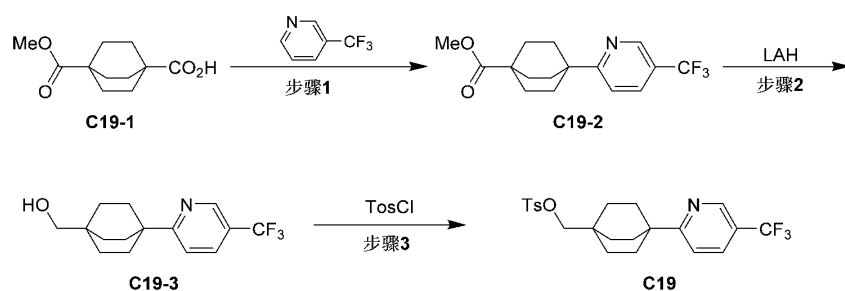
- 5 以2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(化合物**C13-1**)为原料,按照与中间体**C3**相同的步骤制备了中间体**C13** (2.0 g)。LC-MS: $m/z = 272.0$ (M+H)⁺。

通用中间体**C14** (2-(4-(氯甲基)苯基)-5-甲基吡啶)的合成



- 10 以2-溴-5-甲基吡啶(化合物**C14-1**)为原料,按照与中间体**C3**相同的步骤制备了中间体**C14** (10.0 g)。LC-MS: $m/z = 218.0$ (M+H)⁺。

通用中间体**C19** ((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲基)苯磺酸盐)的合成



- 15 步骤1: 化合物**C19-2** (4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯)的合成

- 20 将二环[2,2,2]辛烷-1,4-环己二羧酸单甲酯(化合物**C19-1**, 25.0 g, 118 mmol, 1.00 eq), 3-(三氟甲基)吡啶(20.8 g, 141 mmol, 1.20 eq), 过硫酸铵(26.9 g, 118 mmol, 25.6 mL, 1.00 eq)和硝酸银(4.01 g, 23.6 mmol, 0.20 eq)依次加入到二氯甲烷(750.0 mL)和水(750.0 mL)混合溶剂中, 20 °C下反应16小时, 加入二氯甲烷(250.0 mL), 过滤得滤液, 水(100.0 mL)洗3次, 有机层无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经制备型HPLC(纯化条件, NH₃·H₂O/MeCN/H₂O)纯化得化合物**C19-2** (7.5 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.96 (s, 12H)。

- 25 步骤2: 化合物**C19-3** ((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲醇)的合成

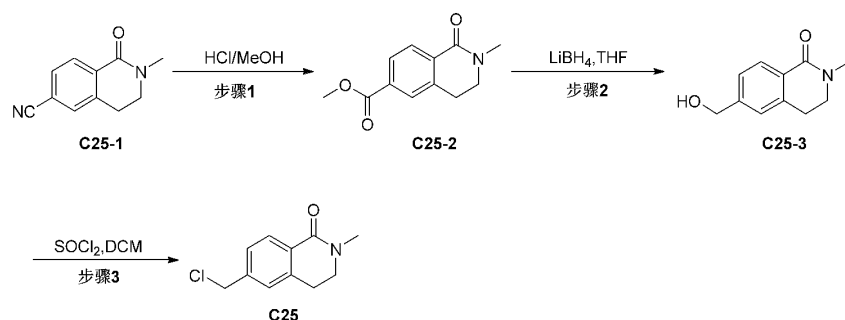
将化合物**C19-2** (2.5 g, 7.98 mmol, 1.00 eq)溶于四氢呋喃(50.0 mL)中,

0 °C下缓慢加入四氢铝锂 (908 mg, 23.9 mmol, 3.00 eq), 加完后升温至20 °C搅拌3小时。然后, 0 °C下加入冰水 (50.0 mL) 搅拌10分钟, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得白色固体化合物**C19-3** (2.3 g)。LC-MS: $m/z = 286.1 (M+H)^+$ 。

5 步骤3: 中间体**C19**的合成

将化合物**C19-3** (1.6 g, 5.61 mmol, 1.00 eq) 和对甲苯磺酰氯 (1.28 g, 6.73 mmol, 1.20 eq) 加入吡啶 (25.0 mL) 中, 20 °C反应12小时, 真空浓缩, 加入水 (10.0 mL) 搅拌5分钟, 二氯甲烷 (5.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 - 3/1) 纯化得白色固体中间体**C19** (1.5 g, 3.38 mmol, 60.2%产率, 98.9%纯度)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 6H), 1.57-1.54 (m, 6H); LC-MS: $m/z = 440.2 (M+H)^+$ 。

通用中间体**C25** (6-(氯甲基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮) 的合成



15

步骤1: 化合物**C25-2** (2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸甲酯) 的合成

将2-甲基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-6-腈 (化合物**C25-1**, 500 mg, 2.69 mmol, 1 eq) 溶于盐酸甲醇 (4 M, 6.71 mL, 10 eq), 70 °C搅拌3小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经prep-HPLC (FA) 纯化得白色固体化合物**C25-2** (0.16 g, 715.21 μmol , 26.64%产率, 98%纯度)。LC-MS: $m/z = 220.2 (M+H)^+$ 。

20 步骤2: 化合物**C25-3** (6-(羟甲基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮) 的合成

将化合物**C25-2** (75 mg, 342.10 μmol , 1 eq) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 0 °C下加入硼氢化锂 (2 M, 1 mL, 5.85 eq), 加完后25 °C搅拌反应3小时。然后, 加入盐酸 (2 mL, 1M) 淬灭3次, 乙酸乙酯 (15.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得白色固体化合物**C25-3** (50 mg, 粗品)。LC-MS: $m/z = 192.2 (M+H)^+$ 。

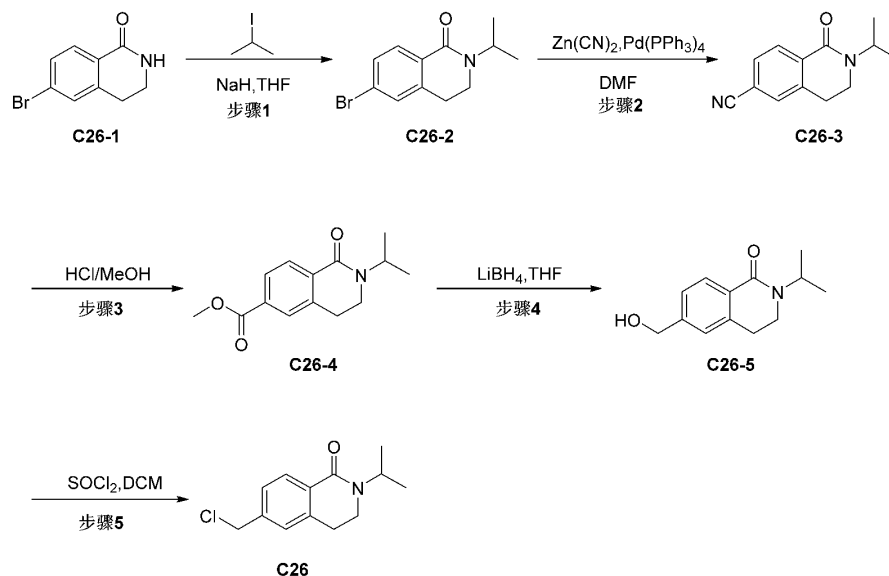
25 步骤3: 中间体**C25**的合成

将化合物**C25-3** (50 mg, 261.47 μmol , 1 eq) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (155.54 mg, 1.31 mmol, 94.84 μL , 5 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌12小时, 反应液真空浓缩得灰白色固体中间体**C25** (50 mg, 238.47 μmol , 91.20%

30

产率)。LC-MS: $m/z = 210.0 (M+H)^+$ 。

通用中间体C26 (6-(氯甲基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮)的合成



步骤1: 化合物C26-2 (6-溴-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮)的合成

- 5 将6-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (化合物C26-1, 500 mg, 2.69 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃(40 mL), 0℃加入氢化钠(1.06 g, 26.54 mmol, 60% 纯度, 1.5 eq), 搅拌30分钟, 0℃下滴加2-碘代丙烷(6.02 g, 35.39 mmol, 3.54 mL, 2 eq), 加完后氮气保护25℃搅拌反应2小时, 0℃下加水(30 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(50 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 -1/2) 纯化得淡黄色油状化合物C26-2 (1.7 g, 6.19 mmol, 35.01% 产率, 97.7%纯度)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.09-5.03(m, 1H), 3.42 (t, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); LC-MS: $m/z = 268.0 (M+H)^+$ 。

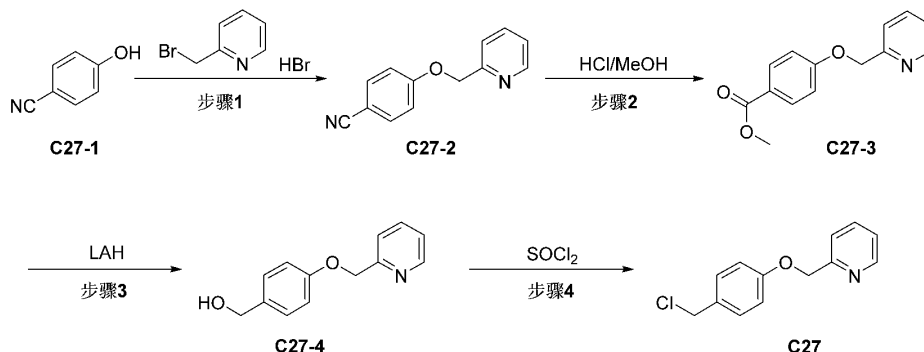
- 15 步骤2: 化合物C26-3 (2-异丙基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-腈)的合成

- 20 将化合物C26-2 (2.6 g, 9.70 mmol, 1 eq) 溶于N, N-二甲基甲酰胺(30 mL), 加入氰化锌(797.00 mg, 6.79 mmol, 430.81 μL, 0.7 eq)和四(三苯基膦)钯(1.12 g, 969.61 μmol, 0.1 eq), 氮气保护80℃搅拌12小时, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯(20 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 -0/1) 纯化得白色固体化合物C26-3 (1.9 g, 8.84 mmol, 91.18% 产率, 99.7%纯度)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.11-5.04(m, 1H), 3.48(t, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 2H), 2.99(t, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); LC-MS: $m/z = 215.1 (M+H)^+$ 。

- 25 步骤3~5: 中间体C26的合成

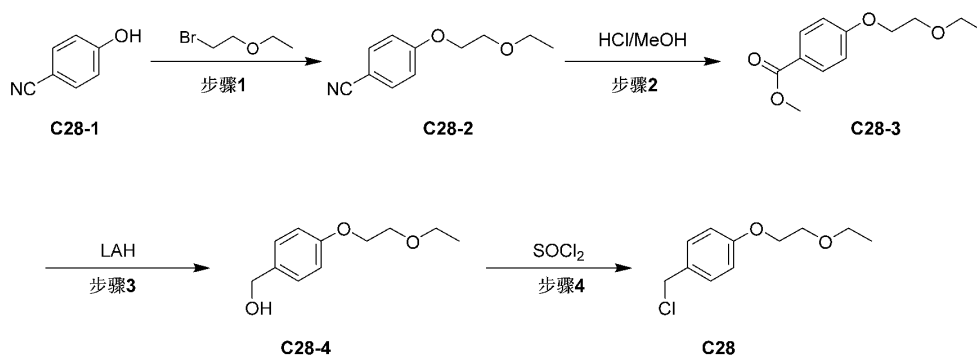
以化合物**C26-3**为原料,按照与中间体**C25**相同的步骤制备了中间体**C26**(433.4 mg, 1.82 mmol, 45.1% 产率)。LC-MS: $m/z = 238.2 (M+H)^+$ 。

通用中间体**C27** (2-((4-(氯甲基)苯氧基)甲基)吡啶)的合成



- 5 以4-羟基苯甲腈(化合物**C27-1**)和2-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐为原料,按照与中间体**C28**相同的步骤制备了淡黄色油状中间体**C27**(800.7mg, 粗品)。LC-MS: $m/z = 234.0 (M+H)^+$ 。

通用中间体**C28** (1-(氯甲基)-4-(2-乙氧基乙氧基)苯)的合成



- 10 步骤1: 化合物**C28-2** (4-(2-乙氧基乙氧基)苯腈)的合成

将4-羟基苯甲腈(化合物**C28-1**, 4.00 g, 33.6 mmol, 1.00 eq), 2-溴乙基乙基醚(10.0 g, 65.4 mmol, 7.35 mL, 1.95 eq)和碳酸钾(9.28 g, 67.2 mmol, 2.00 eq)依次加入乙腈(142 mL)中, 80 °C搅拌12小时, 反应液真空浓缩得粗品, 加入水(30.0 mL), 1N HCl水溶液调节pH至5左右, 二氯甲烷(50.0 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水(30.0 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 2/1)纯化得淡黄色油状化合物**C28-2**(6.69 g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, $J_1 = 1.6\text{Hz}$, $J_2 = 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 4.16 - 4.19 (m, 2H), 3.69 - 3.71 (m, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。

- 20 步骤2: 化合物**C28-3** (4-(2-乙氧基乙氧基)苯甲酸甲酯)的合成

将化合物**C28-2**(2.00 g, 10.5 mmol, 1.00 eq)溶于HCl/MeOH (4 M, 105 mL, 40.0 eq), 80°C搅拌36小时, 真空浓缩得粗品, 加水(20.0 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液

调节pH至7左右, 乙酸乙酯 (50.0 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (30.0 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得淡黄色油状化合物**C28-3** (1.46 g, 6.51 mmol, 62.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 4.17 - 4.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 - 3.83 (m, 2H), 3.59 - 3.64 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.0Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 225.3 (M+H)⁺。

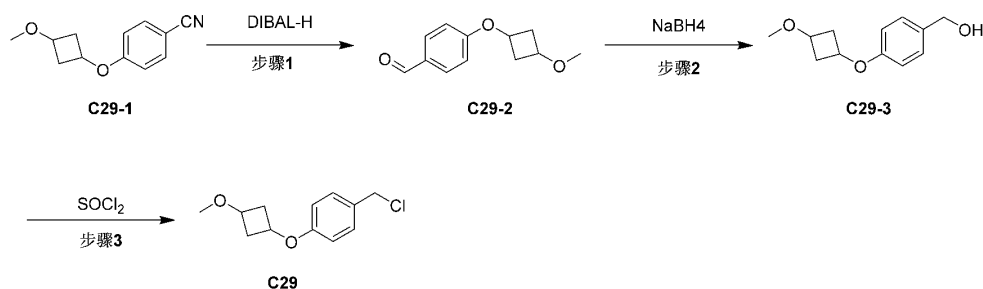
步骤3: 化合物**C28-4** ((4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)甲醇)的合成

将化合物**C28-3** (0.700 g, 3.12 mmol, 1.00 *eq*) 溶于四氢呋喃 (7.00 mL) 中, 0 °C下缓慢加入四氢铝锂 (237 mg, 6.24 mmol, 2.00 *eq*), 加完后升温至20 °C搅拌3小时。然后, 0 °C下加入冰水 (50.0 mL) 搅拌10分钟, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得无色透明油状化合物**C28-4** (0.62 g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.29 (m, 2H), 6.90 - 6.94 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.11 - 4.14 (m, 2H), 3.78 - 3.81 (m, 2H), 3.59 - 3.64 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.0Hz, 3H);

步骤4: 中间体**C28**的合成

将化合物**C28-4** (0.560 g, 2.85 mmol, 1.00 *eq*) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (2.46 g, 20.7 mmol, 1.50 mL, 7.25 *eq*), 加完后升温至 20 °C 搅拌12小时, 反应液真空浓缩, 得淡黄色油状化合物**C28** (0.60 g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.35 - 7.37 (m, 2H), 6.93 - 6.95 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.08 - 4.10 (m, 2H), 3.68 - 3.70 (m, 2H), 3.48 - 3.53 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.0Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 215.0 (M+H)⁺。

通用中间体**C29** (1-(氯甲基)-4-(3-甲氧基环丁氧基)苯)的合成



步骤1: 化合物**C29-2** (4-(3-甲氧基环丁氧基)苯甲醛)的合成

将4-(3-甲氧基环丁氧基)苯腈 (化合物**C29-1**, 0.560 g, 2.85 mmol, 1.00 *eq*) 溶于四氢呋喃 (6.50 mL), 0°C下滴加二异丁基氢化铝 (1 M, 7.75 mL, 2.50 *eq*), 加完后25°C搅拌反应2小时, 0°C下滴加饱和氯化铵水溶液 (20.0 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得淡黄色油状化合物**C29-2** (0.65 g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 7.85 - 7.87 (m, 2H), 7.04 - 7.06 (m, 2H), 4.50 - 4.54 (m, 1H), 4.07 - 4.10 (m, 1H), 3.61 - 3.67 (m, 3H), 2.90 - 2.92 (m, 2H), 1.91 - 1.96 (m, 2H)。

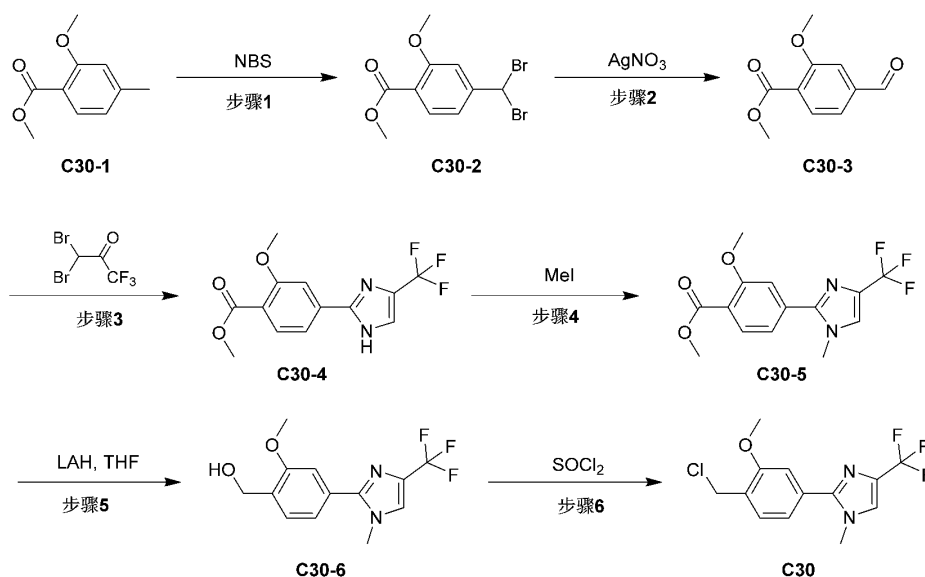
步骤2: 化合物**C29-3** ((4-(3-甲氧基环丁氧基)苯基)甲基)甲醇)的合成

将化合物**C29-2** (0.65 g, 3.15 mmol, 1.00 eq) 溶于甲醇 (6.00 mL), 0 °C分批加入硼氢化钠 (0.210 g, 5.55 mmol, 1.76 eq), 加完后升温至25 °C搅拌2小时, 加水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/2) 纯化得淡黄色油状化合物**C29-3** (0.12 g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.22 - 7.24 (m, 2H), 6.77 - 6.79 (m, 2H), 4.28 - 4.32 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.65 - 3.68 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.86 - 2.91 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 2H)。

步骤3: 化合物**C29**的合成

将化合物**C29-3** (0.12 g, 576 μmol, 1.00 eq) 溶液二氯甲烷 (3.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (686 mg, 5.76 mmol, 418 μL, 10.0 eq), 加完后升温至 20 °C搅拌12小时, 反应液真空浓缩, 得淡黄色油状化合物**C29** (0.120 g, 529 μmol, 91.9% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.27 (m, 1H), 6.80 - 6.83 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.30 - 4.33 (m, 1H), 3.65 - 3.69 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.87 - 2.91 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 2H); LC-MS: m/z = 227.1 (M+H)⁺。

通用中间体**C30** (2-(4-(氯甲基)-3-甲氧基苯基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑)的合成



步骤1: 化合物**C30-2** (4-(二溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯)的合成

将2-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯 (化合物**C30-1**, 5.00 g, 27.8 mmol, 1.00 eq) 加入四氯化碳 (75.0 mL)中, 室温下分批加入N-溴代丁二酰亚胺 (10.9 g, 61.0 mmol, 2.20 eq), 加完后升温至85 °C搅拌12小时, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得无色透明油状化合物**C30-2** (6.50 g, 19.2 mmol, 69.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.13 (dd, J₁ = 1.8Hz, J₂ = 8.2Hz, 1H), 6.62 (s, 1H),

3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

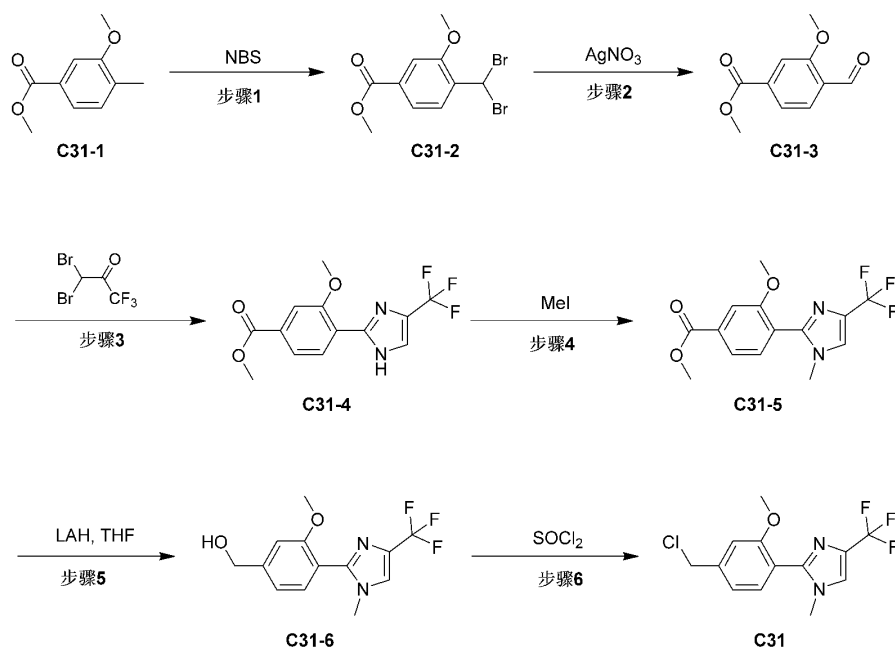
步骤2: 化合物**C30-3** (4-甲酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯) 的合成

将化合物**C30-2** (5.00 g, 14.8 mmol, 1.00 eq) 溶于丙酮 (60.0 mL) 中, 加入硝酸银 (7.57 g, 44.6 mmol, 3.01 eq) 和水 (15.0 mL), 20 °C 搅拌3小时, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化的无色透明油状化合物**C30-3** (2.60 g, 13.4 mmol, 90.5% 产率)。¹H NMR δ 10.0 (s, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 1H), 7.48 - 7.50 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

步骤3~6: 中间体**C30**的合成

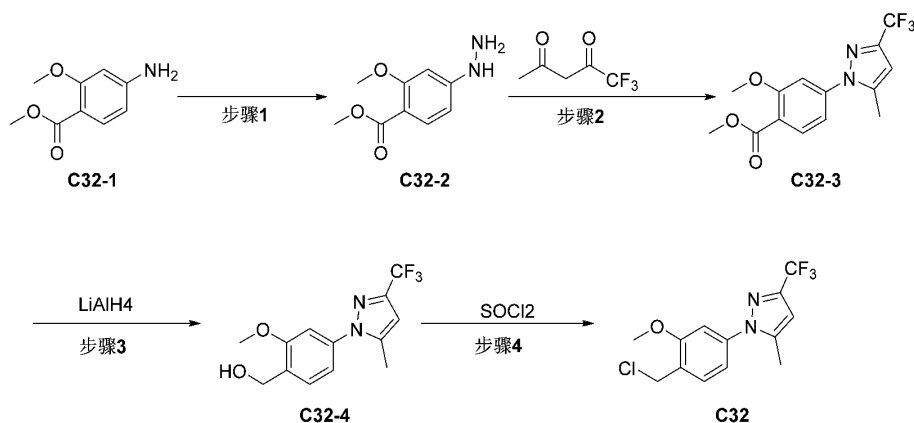
步骤3~6的合成, 以**C30-3**为原料, 按照与中间体**C5**相同的步骤制备了白色固体中间体**C30** (320 mg, 938 μmol, 75.0% 产率)。LC-MS: m/z = 305.1 (M+H)⁺。

通用中间体**C31** (2-(4-(氯甲基)-2-甲氧基苯基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成



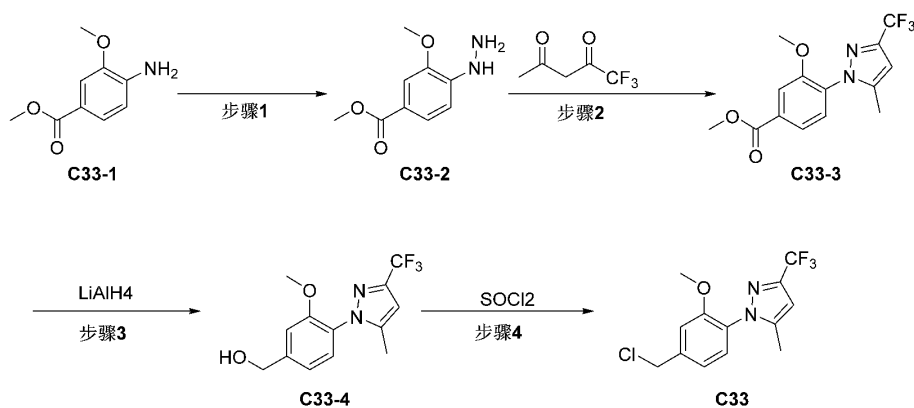
以3-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯 (化合物**C31-1**) 为原料, 按照与中间体**C30**相同的步骤制备了白色固体中间体**C31** (450 mg)。LC-MS: m/z = 305.1 (M+H)⁺。

通用中间体**C32** (1-(4-(氯甲基)-3-甲氧基苯基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑) 的合成



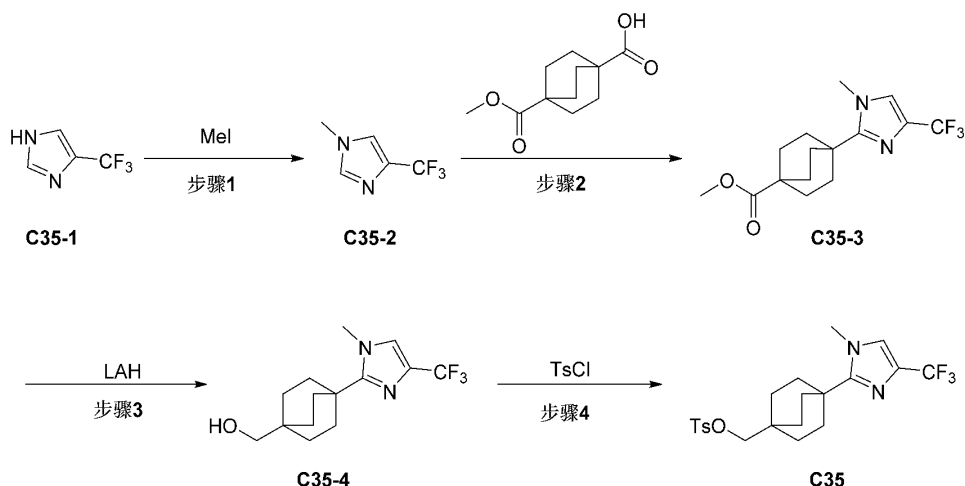
以2-甲氧基-4-氨基苯甲酸甲酯（化合物**C32-1**）为原料，按照与中间体**C11**相同的步骤制备了白色固体中间体**C32**（1.18g, 3.87 mmol, 88.5%收率）。LC-MS: $m/z = 305.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

- 5 通用中间体**C33**（1-(4-(氯甲基)-2-甲氧基苯基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑）的合成



- 10 以4-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯（化合物**C33-1**）为原料，按照与中间体**C11**相同的步骤制备了白色固体中间体**C33**（796.0 mg, 2.61 mmol, 79.6%收率）。LC-MS: $m/z = 305.0 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

通用中间体**C35**（(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲基-4-甲基苯磺酸盐）的合成



步骤1: 化合物**C35-2** (1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑)的合成

将化合物4-(三氟甲基)-1H-咪唑 (化合物**C35-1**, 26g, 0.19mol), 碳酸钾 (105.5 g, 0.76 mol, 4.0 eq)加入乙腈 (390 mL)中, 0 °C下搅拌30分钟, 滴加碘甲烷 (32.6g, 0.23mol, 1.2eq), 加完后室温搅拌反应16小时。然后, 将反应液真空浓缩得粗品, 加入水 (260mL)搅拌10分钟, 乙酸乙酯 (200 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (200 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得化合物**C35-2** (26g, 粗品)。LC-MS: $m/z = 151.0 (M+H)^+$ 。

步骤2: 化合物**C35-3** (4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯)的合成

将化合物**C35-2** (14.75g, 98.3mmol)和二环[2,2,2]辛烷-1,4-环己二羧酸单甲酯 (25g, 117.9mmol, 1.2eq)溶于二氯甲烷 (295mL)和水 (295mL)中, 再加入硝酸银 (6.0g, 35.4mmol, 0.3eq.)和过硫酸铵 (44.9g, 78.7mmol, 2.0eq.), 25 °C搅拌16小时, 加硅藻土过滤, 二氯甲烷 (100mL)洗2次, 分取有机层, 水层用二氯甲烷 (200mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (200 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得黄色油状化合物**C35-3** (35.2g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.09 - 7.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 1.93 - 1.89 (m, 6H); LC-MS: $m/z = 317.2 (M+H)^+$ 。

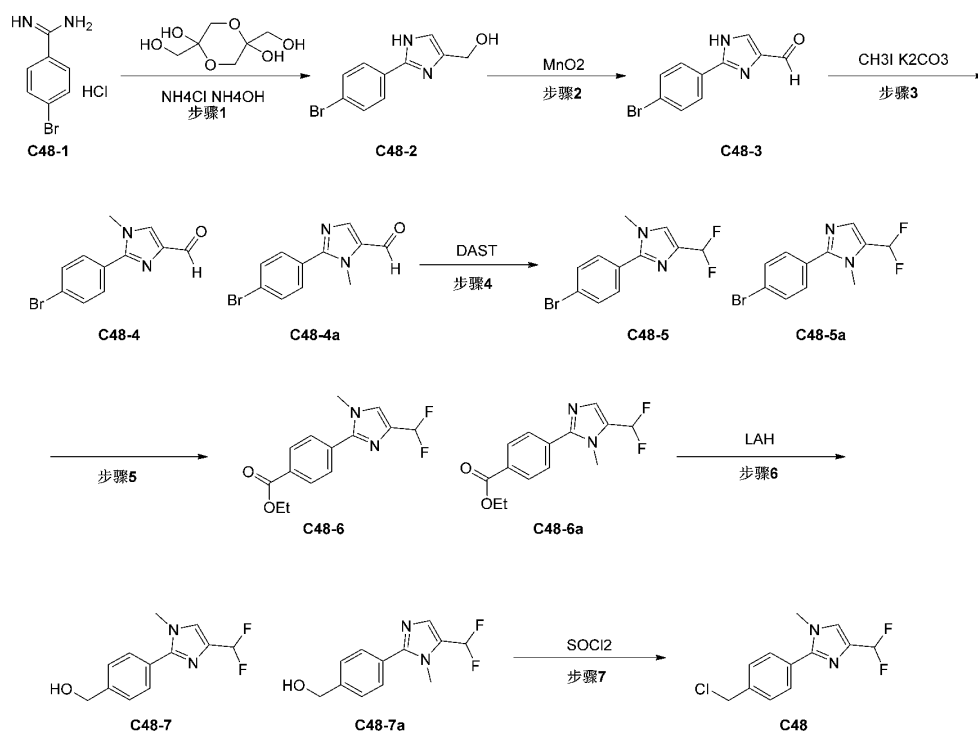
步骤3: 化合物**C35-4** ((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲醇)的合成

将化合物**C35-3** (35.2g, 111.4mmol)溶于四氢呋喃 (180.0 mL)中, 0 °C下缓慢加入四氢铝锂 (2.5M, 111.4mL, 278.5mmol, 2.5eq), 加完后升温至20 °C搅拌3小时。然后, 0 °C下加入冰水 (50.0 mL)搅拌10分钟, 乙酸乙酯 (500.0 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得黄色油状化合物**C35-4** (25.1 g, 粗品)。LC-MS: $m/z = 289.1 (M+H)^+$ 。

步骤4: 化合物**C35**的合成

依次将化合物 **C35-4** (25.1g, 87.2mmol), 对甲苯磺酰氯 (33.2g, 174.4mmol, 2.0eq) 和 4-二甲氨基吡啶 (32.0g, 261.6mmol, 3.0eq) 加入二氯甲烷 (251mL) 中, 25 °C 搅拌反应 16 小时, 水 (100mL) 洗 2 次, 分取有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷 = 1/0 - 0/1) 纯化得白色固体中间体 **C35** (10.0g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 6H), 1.49 – 1.37 (m, 6H); LC-MS: m/z = 443.3 (M+H)⁺。

通用中间体 **C48** (2-(4-(氯甲基)苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-咪唑) 的合成



步骤1: 化合物 **C48-2** ((2-(4-溴苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇) 的合成

依次将 4-溴苯胺盐酸盐 (化合物 **C48-1**, 17.8g, 75.36mmol), 1,3-二羟基丙酮二聚体 (15g, 83.26mmol, 1.1eq), 氯化铵 (20g, 374mmol, 5eq) 和氢氧化钠 (3g, 75.36mmol, 1eq) 加入到氨水 (500mL) 中, 外温 80°C 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 抽滤得固体, 固体真空浓缩得白色固体化合物 **C48-2** (15g, 粗品)。LC-MS: m/z = 252.6 (M+H)⁺。

步骤2: 化合物 **C48-3** (2-(4-溴苯基)-1H-咪唑-4-甲醛) 的合成

将化合物 **C48-2** (14g, 55.56mmol) 溶于四氢呋喃 (300mL), 加入二氧化锰 (48g, 555.6mmol, 10eq), 外温 60°C 搅拌 16 小时, 冷却至室温, 抽滤得滤液, 真空浓缩得白色固体化合物 **C48-3** (11.1g, 粗品)。LC-MS: m/z = 250.8 (M+H)⁺。

步骤3: 化合物 **C48-4** (2-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛) 的合成

将化合物**C48-3** (11.1g, 44.4mmol), 碘甲烷 (8.2g, 57.7mmol, 1.3eq), 碳酸钾 (24.6g, 177.6mmol, 4eq) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (120mL) 中, 外温45℃搅拌3小时, 抽滤得滤液, 加水 (1000mL), 乙酸乙酯 (500mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得白色固体化合物**C48-4**和化合物**C48-4a** (共6.8 g)。LC-MS: m/z = 265.0 (M+H)⁺。

步骤4: 化合物**C48-5** (2-(4-溴苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-咪唑) 的合成

将化合物**C48-4**和化合物**C48-4a** (6.7g, 25.38mmol) 溶于无水二氯甲烷 (200mL) 中, 0℃下缓慢滴加二乙胺基三氟化硫 (41g, 253.8mmol, 10eq), 加完后室温25℃搅拌5小时。然后, 将反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液中, 二氯甲烷 (500mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得白色固体化合物**C48-5**和**C48-5a** (4.1 g)。LC-MS: m/z = 286.9 (M+H)⁺。

步骤5: 化合物**C48-6** (4-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酸乙酯) 的合成

将化合物**C48-5**和**C48-5a** (800mg, 2.8mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (1.36g, 1.68mmol, 0.6eq), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (730mg, 1.26mmol, 0.45eq) 和三乙胺 (1.42g, 14mmol, 5eq) 依次加入到无水乙醇 (32mL) 中, 在一氧化碳 (双层气球, 25psi) 氛围下, 外温85℃搅拌反应20小时。然后, 加入EA (100mL) 搅拌10分钟, 抽滤得滤液, 加入硅胶拌样, 经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得化合物**C48-6**和化合物**C48-6a** (630 mg)。LC-MS: m/z = 281.1 (M+H)⁺。

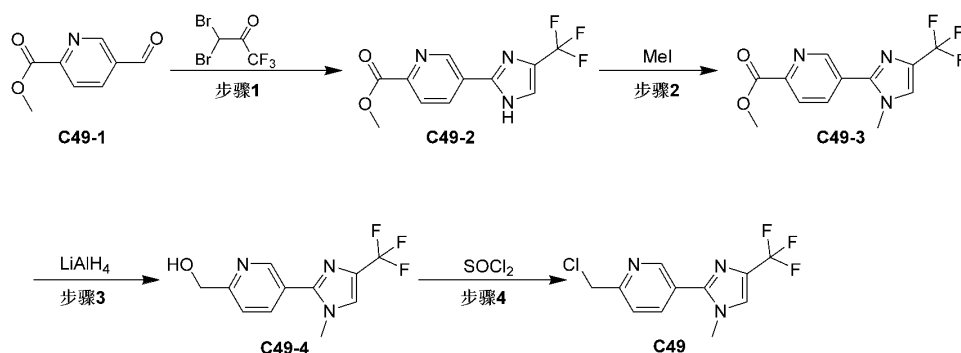
步骤6: 化合物**C48-7** ((4-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)甲醇) 的合成

将化合物**C48-6**和化合物**C48-6a** (630 mg) 溶于无水THF (7mL), 在0℃下滴加四氢铝锂的THF溶液 (2.5M, 2mL), 加完后自热升温至室温25℃搅拌2小时, 0℃下加入水 (10mL) 淬灭反应, 再用1M 盐酸水溶液调节pH至5左右, 二氯甲烷 (50mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得粗品化合物**C48-7**和化合物**C48-7a** (500 mg)。LC-MS: m/z = 239.1 (M+H)⁺。

步骤7: 中间体**C48**的合成

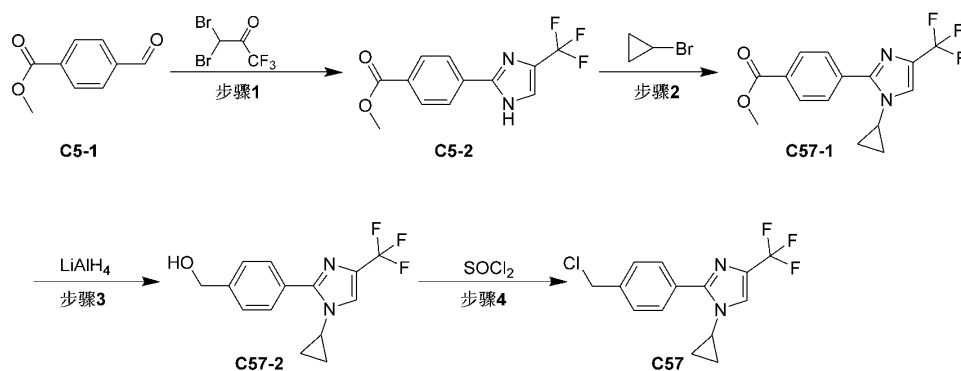
将化合物**C48-7**和化合物**C48-7a** (500 mg) 溶于无水二氯甲烷 (5mL), 加入氯化亚砷 (1.5mL), 室温25℃搅拌反应1.5小时。然后, 将反应液直接真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯化得化合物**C48** (130 mg)。LC-MS: m/z = 257.1 (M+H)⁺。

通用中间体**C49** (2-(氯甲基)-5-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶) 的合成



以5-甲酰基吡啶-2-甲酸甲酯 (化合物C49-1) 为原料, 按照与中间体C5相同的步骤制备了中间体C49 (2.0 g)。LC-MS: $m/z = 276.0 (M+H)^+$ 。

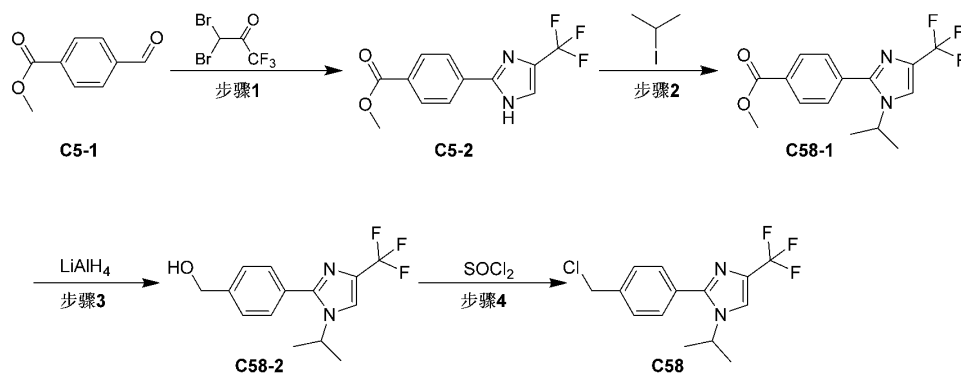
通用中间体C57 (2-(4-(氯甲基)苯基)-1-环丙基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成



5

以对甲酰基苯甲酸甲酯 (化合物C5-1) 为原料, 按照与中间体C5相同的步骤制备了中间体C57 (1.83 g)。LC-MS: $m/z = 301.2 (M+H)^+$ 。

通用中间体C58 (2-(4-(氯甲基)苯基)-1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成

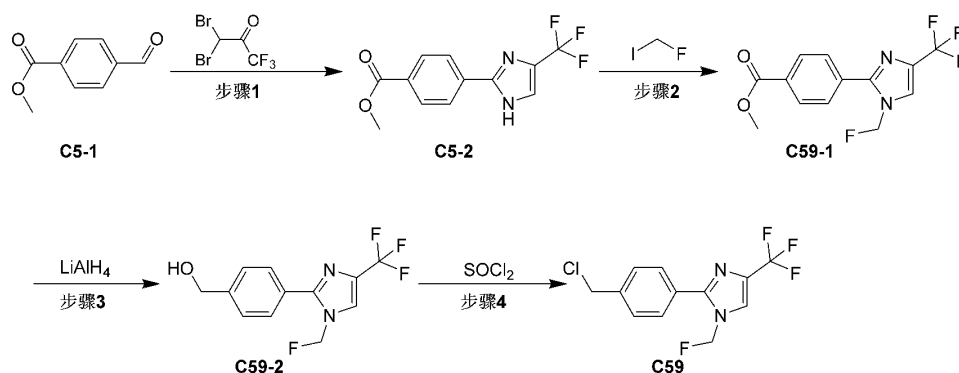


10

以对甲酰基苯甲酸甲酯 (化合物C5-1) 为原料, 按照与中间体C5相同的步骤制备了中间体C58 (0.6 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 4H), 4.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.50-4.55 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); LC-MS: $m/z = 303.1 (M+H)^+$ 。

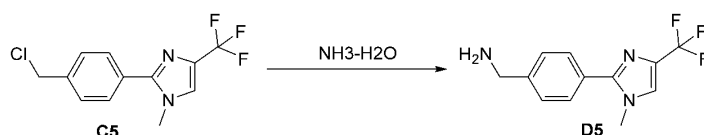
通用中间体C59 (2-(4-(氯甲基)苯基)-1-(氟甲基)-4-(三氟甲基)-1H咪唑) 的合成

15 成



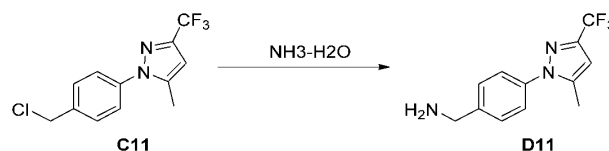
以对甲酰基苯甲酸甲酯（化合物**C5-1**）为原料，按照与中间体**C5**相同的步骤制备了中间体**C59**（0.6 g）。LC-MS: $m/z = 293.1 (M+H)^+$ 。

通用中间体**D5**（(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)甲胺）的合成



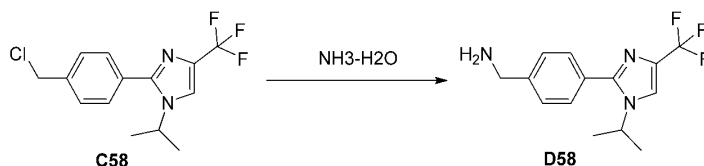
以化合物**C5**（0.2 g, 0.73 mmol, 1.00 eq）为原料，按照与中间体**BB13**相同的步骤制备了中间体**D5**（0.16 g, 0.63 mmol, 85.9%收率）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.75 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 256.0 (M+H)^+$ 。

通用中间体**D11**（(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)甲胺）的合成



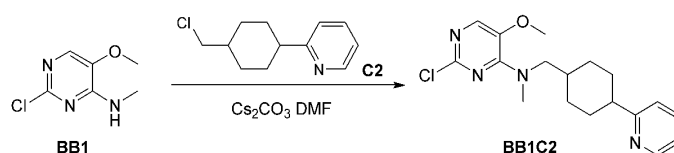
以化合物**C11**（2.2 g, 8.03 mmol, 1.00 eq）为原料，按照与中间体**BB13**相同的步骤制备了中间体**D11**（1.59 g, 6.23 mmol, 77.6%收率）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 – 7.47 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 256.1 (M+H)^+$ 。

通用中间体**D58**（(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)甲胺）的合成



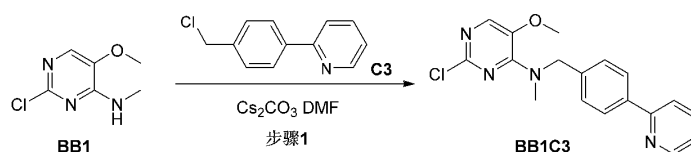
以化合物**C58**（1.5 g, 4.95 mmol, 1.00 eq）为原料，按照与中间体**BB13**相同的步骤制备了中间体**D58**（0.98 g, 3.46 mmol, 69.9%收率）。LC-MS: $m/z = 284.3 (M+H)^+$ 。

中间体**BB1C2**（2-氯-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(吡啶-2-基)环己基)甲基)嘧啶-4-胺)的合成



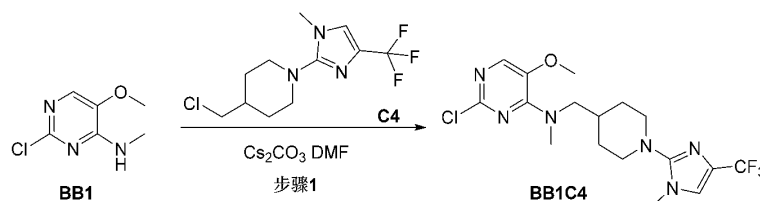
依次将化合物**BB1**（500.0 mg, 2.89 mmol, 1.00 eq），化合物**C2**（634.4 mg, 3.04 mmol, 1.05 eq）和碳酸铯（3.77 g, 11.56 mmol, 4.0 eq）加入N,N-二甲基甲酰胺（10.0 mL）中，80 °C搅拌2小时，冷却至25 °C，加入乙酸乙酯（100.0 mL），搅拌5分钟，抽滤得滤液，饱和食盐水（100.0 mL）洗3次，无水硫酸钠干燥，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/2）纯化得淡黄色固体中间体**BB1C2**（910.3 mg, 2.63 mmol, 91.0%产率）。LC-MS: m/z = 347.2 (M+H)⁺。

中间体**BB1C3**（2-氯-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺)的合成



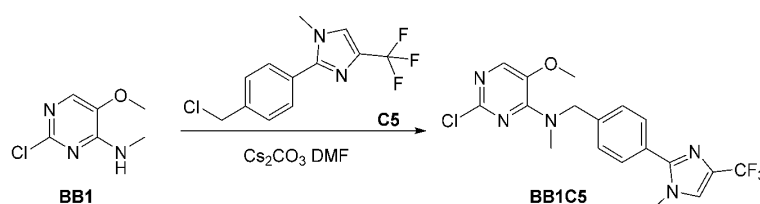
以中间体**BB1**和化合物**C3**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB1C3**（689.9 mg, 2.03 mmol, 87.5%产率）。LC-MS: m/z = 341.2 (M+H)⁺。

中间体**BB1C4**（2-氯-5-甲氧基-N-甲基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺)的合成



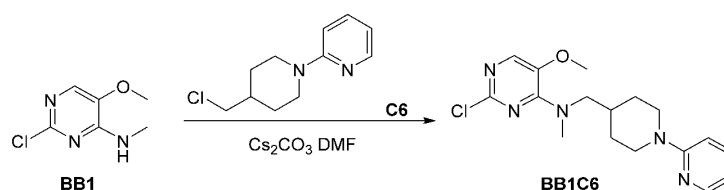
以中间体**BB1**和化合物**C4**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB1C4**（352.5 mg, 0.843 mmol, 69.5%产率）。LC-MS: m/z = 419.2 (M+H)⁺。

中间体**BB1C5**（2-氯-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺)的合成



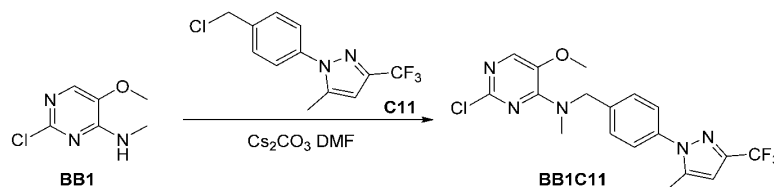
以中间体**BB1**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB1C5**（2.39 g, 5.81 mmol, 81.6%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 412.1 (M+H)⁺。

中间体**BB1C6**（2-氯-5-甲氧基-N-甲基-N-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基嘧啶-4-胺）的合成



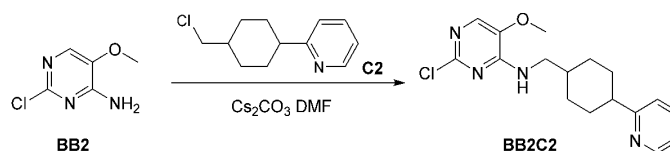
以中间体**BB1**和化合物**C6**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB1C6**（169.7 mg, 0.49 mmol, 59.9%产率）。LC-MS: *m/z* = 348.2 (M+H)⁺。

中间体**BB1C11**（2-氯-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



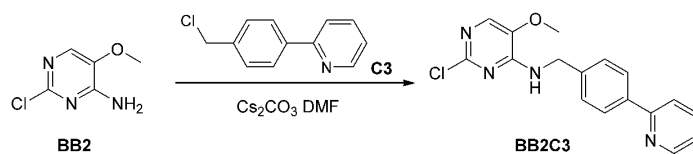
以中间体**BB1**和化合物**C11**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了灰白色固体中间体**BB1C11**（3.31g, 8.04 mmol, 73.2%产率）。LC-MS: *m/z* = 412.8 (M+H)⁺。

中间体**BB2C2**（2-氯-5-甲氧基-N-((4-(吡啶-2-基)环己基)甲基)嘧啶-4-胺）的合成



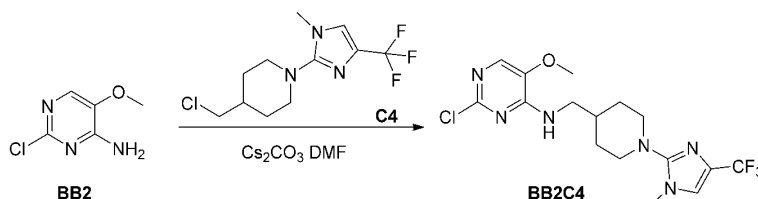
以中间体**BB2**和化合物**C2**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色油状中间体**BB2C2**（134.1 mg, 0.40 mmol, 46.6%产率）。LC-MS: *m/z* = 333.1 (M+H)⁺。

中间体**BB2C3**（2-氯-5-甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



以中间体**BB2**和化合物**C3**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB2C3**（255.5 mg, 0.78 mmol, 87.7%产率）。LC-MS: $m/z = 327.0$ ($M+H$)⁺。

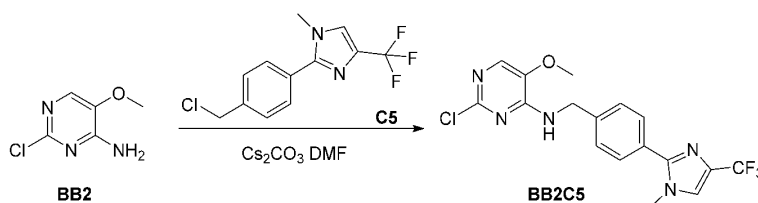
- 5 中间体**BB2C4**（2-氯-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺）的合成



以中间体**BB2**和化合物**C4**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB2C4**（98.8 mg, 0.24 mmol, 39.2%产率）。LC-MS: $m/z = 405.1$ ($M+H$)⁺。

10

中间体**BB2C5**（2-氯-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成

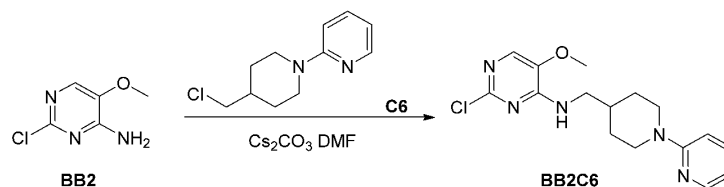


以中间体**BB2**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB2C5**（18.9 g, 47.60 mmol, 69.8%产率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42 - 7.44 (m, 2H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.73 - 4.74 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 398.6$ ($M+H$)⁺。

15

中间体**BB2C6**（2-氯-5-甲氧基-N-((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺）的合成

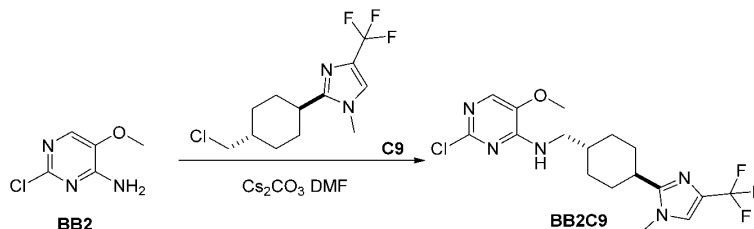
20



以中间体**BB2**和化合物**C6**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB1C6**（100.6 mg, 0.30 mmol, 35.3%产率）。LC-MS: $m/z = 344.1$

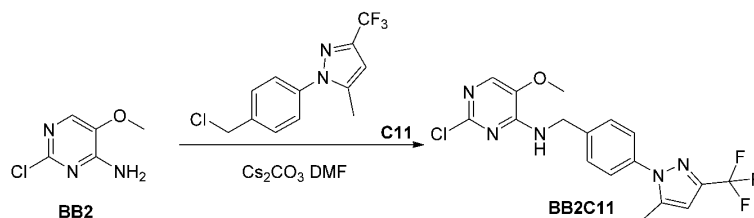
(M+H)⁺。

中间体BB2C9 (2-氯-5-甲氧基-N-(((1R, 4R)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己基)甲基)嘧啶-4-胺)的合成



5 以中间体BB2和化合物C9为原料,按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了淡黄色固体中间体BB2C9 (31.1 mg, 0.077 mmol, 13.2%产率)。LC-MS: m/z = 404.2 (M+H)⁺。

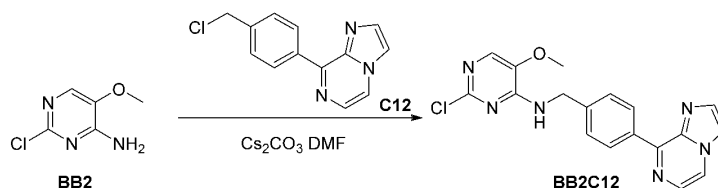
中间体BB2C11 (2-氯-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺)的合成



10

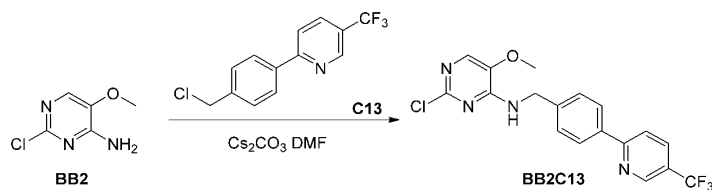
以中间体BB2和化合物C11为原料,按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了白色固体中间体BB2C11 (5.6 g, 14.10 mmol, 77.8%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 4H), 6.47 - 6.49 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.75 - 4.82 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); LC-MS: m/z = 398.0 (M+H)⁺。

15 中间体BB2C12 (2-氯-N-(4-(咪唑并[1, 2-a]吡啶-8-基)苄基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺)的合成



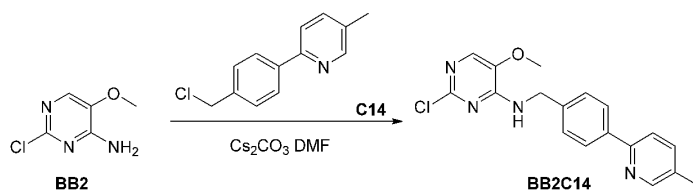
20 以中间体BB2和化合物C12为原料,按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了淡黄色固体中间体BB2C12 (130.3 mg, 0.36 mmol, 88.2%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.21 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); LC-MS: m/z = 367.0 (M+H)⁺。

中间体BB2C13 (2-氯-5-甲氧基-N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺)的合成



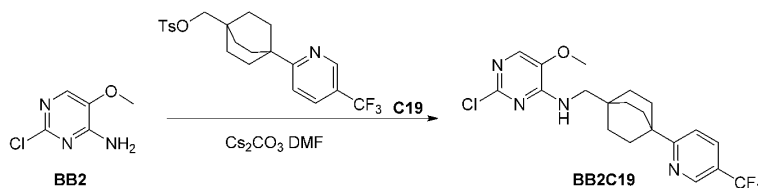
以中间体**BB2**和化合物**C13**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB2C13**（455.1 mg, 1.16 mmol, 69.9%^{产率}）。LC-MS: $m/z = 395.0 (M+H)^+$ 。

- 5 中间体**BB2C14**（2-氯-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



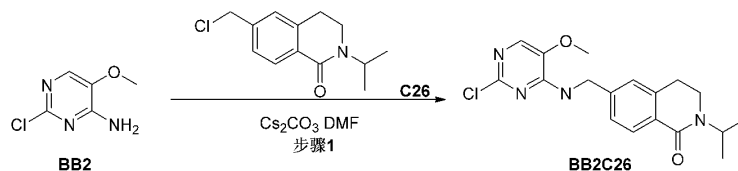
- 以中间体**BB2**和化合物**C14**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB2C14**（173.45 mg, 0.51 mmol, 90.3%^{产率}）。LC-MS: $m/z = 341.1 (M+H)^+$ 。

中间体**BB2C19**（2-氯-5-甲氧基-N-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲基)嘧啶-4-胺）的合成



- 以中间体**BB2**和化合物**C19**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB2C19**（281.3 mg, 0.66 mmol, 35.6%^{产率}）。LC-MS: $m/z = 427.3 (M+H)^+$ 。

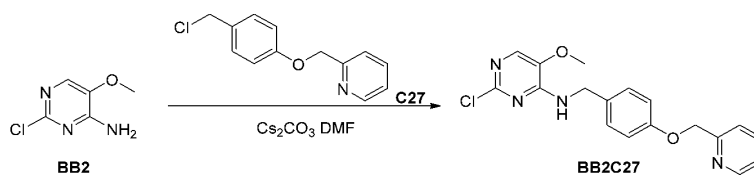
中间体**BB2C26**（6-((2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮）的合成



- 以中间体**BB2**和化合物**C26**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB2C26**（379.2 mg, 1.05 mmol, 82.0%^{产率}）。LC-MS: $m/z = 361.1 (M+H)^+$ 。

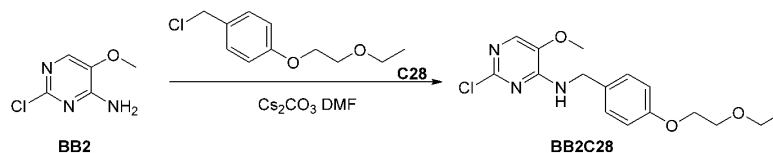
中间体**BB2C27**（2-氯-5-甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基)嘧啶-4-胺）的

合成



以中间体**BB2**和化合物**C27**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB2C27**（268.5 mg, 0.61 mmol, 93.6%产率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.75 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 - 7.25 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS: *m/z* = 357.0 (M+H)⁺。

中间体**BB2C28**（2-氯-N-(4-(2-乙氧基乙氧基)苄基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺）的合成

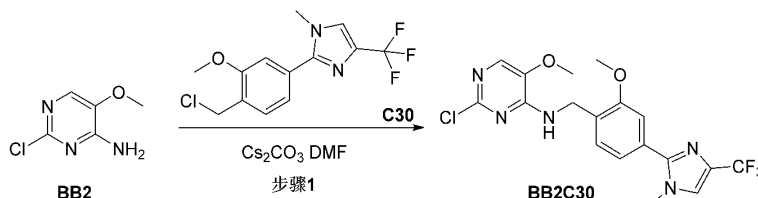


10

以中间体**BB2**和化合物**C28**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB2C28**（316.9 mg, 0.94 mmol, 78.8%产率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 6.89 - 6.94 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.10 - 4.14 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 - 3.81 (m, 2H), 3.60 - 3.62 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* = 338.1 (M+H)⁺。

15

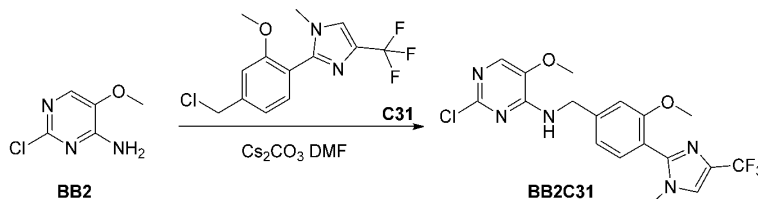
中间体**BB2C30**（2-氯-5-甲氧基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



以中间体**BB2**和化合物**C30**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB2C30**（662.0 mg, 1.55 mmol, 86.7%产率）。LC-MS: *m/z* = 428.0 (M+H)⁺。

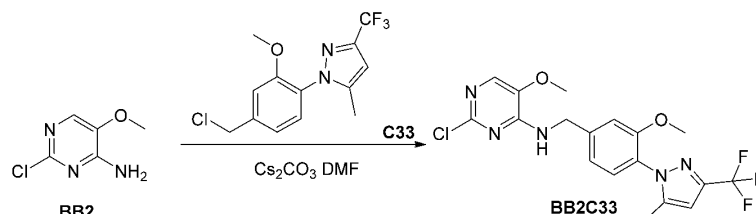
20

中间体**BB2C31**（2-氯-5-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



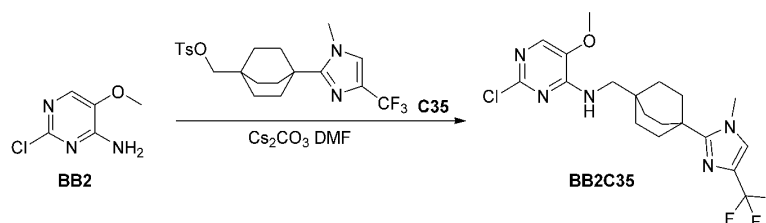
以中间体**BB2**和化合物**C31**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB2C31** (337.4 mg, 0.79 mmol, 93.9%产率)。LC-MS: $m/z = 428.1 (M+H)^+$ 。

5 中间体**BB2C33** (2-氯-5-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺)的合成



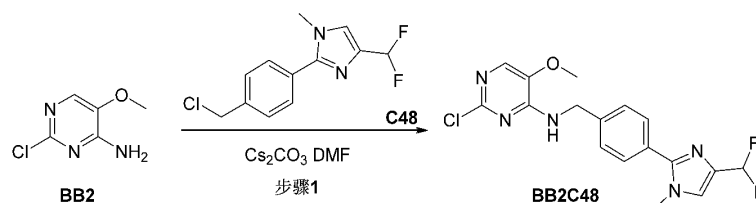
以中间体**BB2**和化合物**C33**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB2C33** (3.02 g, 2.66 mmol, 88.3%产率)。LC-MS: $m/z = 428.0 (M+H)^+$ 。

10 中间体**BB2C35** (2-氯-5-甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)嘧啶-4-胺)的合成



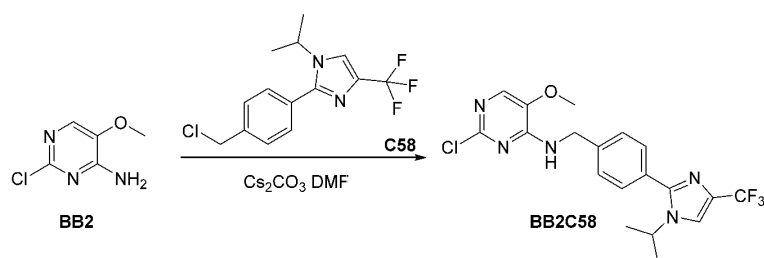
依次将化合物**BB2** (1.0 g, 6.29 mmol, 1.00 eq), 化合物**C35** (2.78 g, 6.29 mmol, 1.0 eq) 和碳酸铯 (10.2 g, 31.45 mmol, 5.0 eq) 加入N,N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL) 中, 130 °C搅拌36小时, 冷却至25 °C, 加入二氯甲烷 (100.0 mL), 搅拌5分钟, 抽滤得滤液, 饱和食盐水 (50.0 mL) 洗3次, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷= 1/0 - 0/1) 纯化得白色固体中间体**BB2C35** (1.03 g, 2.41 mmol, 38.3%产率)。LC-MS: $m/z = 430.1 (M+H)^+$ 。

20 中间体**BB2C48** (2-氯-N-(4-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺)的合成



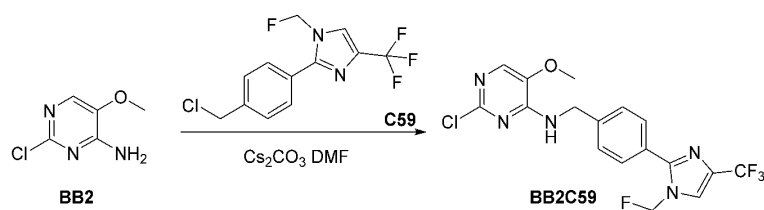
以中间体**BB2**和化合物**C48**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB2C48** (371.5 mg, 0.98 mmol, 77.5%产率)。LC-MS: $m/z = 380.3 (M+H)^+$ 。

中间体BB2C58 (2-氯-N-(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺)的合成



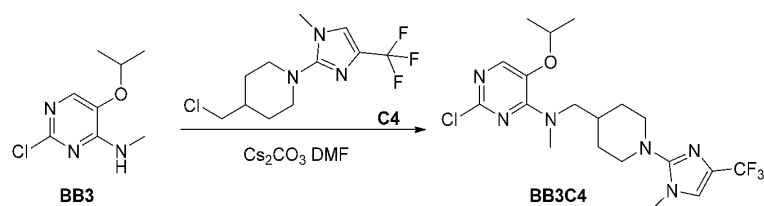
以中间体BB2和化合物C58为原料, 按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了淡黄色固体中间体BB2C58 (357.1 mg, 0.84 mmol, 97.0%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 – 8.15 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.56 – 4.38 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS: *m/z* = 426.1 (M+H)⁺。

中间体BB2C59 (2-氯-N-(4-(1-(氟甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺)的合成



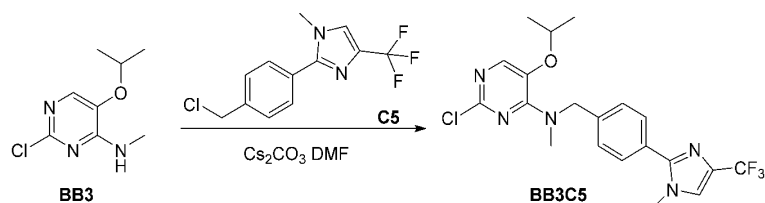
以中间体BB2和化合物C59为原料, 按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了白色固体中间体BB2C59 (91.3 mg, 0.22 mmol, 78.8%产率)。LC-MS: *m/z* = 426.1 (M+H)⁺。

中间体BB3C4 (2-氯-5-异丙氧基-N-甲基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺)的合成



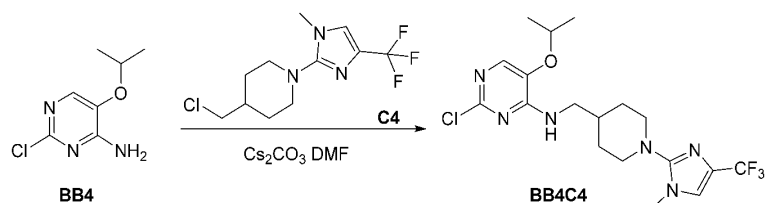
以中间体BB3和化合物C4为原料, 按照与中间体BB2C35相同的步骤制备了白色固体中间体BB3C4 (178.5 mg, 0.40 mmol, 28.7%产率)。LC-MS: *m/z* = 447.3 (M+H)⁺。

中间体BB3C5 (2-氯-5-异丙氧基-N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺)的合成



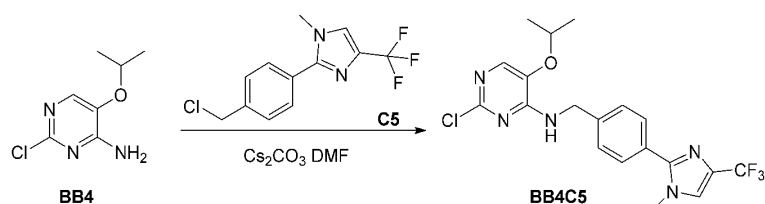
以中间体**BB3**和**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB3C5**（2.1 g, 4.78 mmol, 86.4%产率）。LC-MS: $m/z = 440.2$ ($M+H$)⁺。

5 中间体**BB4C4**（2-氯-5-异丙氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺）的合成



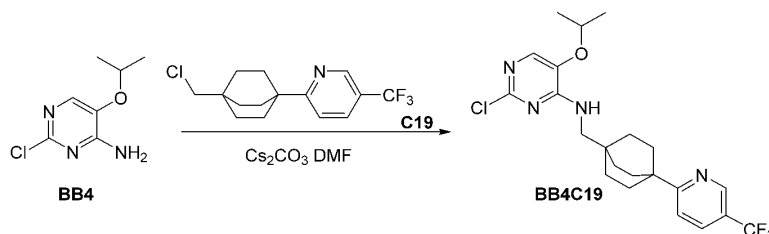
以中间体**BB4**和化合物**C4**为原料，按照与中间体**BB2C35**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB4C4**（159.9 mg, 0.37 mmol, 39.6%产率）。LC-MS: $m/z = 433.2$ ($M+H$)⁺。

10 中间体**BB4C5**（2-氯-5-异丙氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



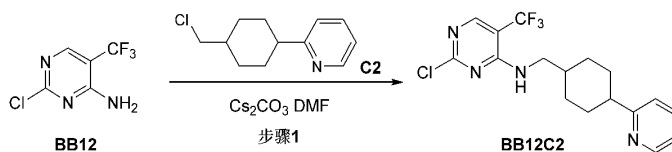
以中间体**BB4**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB4C5**（2.03 g, 4.78 mmol, 86.4%产率）。LC-MS: $m/z = 426.1$ ($M+H$)⁺。

15 中间体**BB4C19**（2-氯-5-异丙氧基-N-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲基)嘧啶-4-胺）的合成



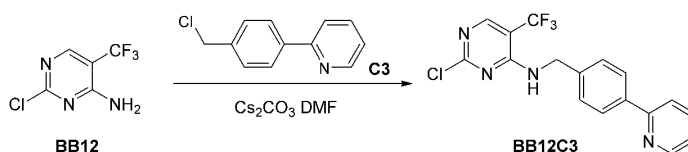
20 以中间体**BB4**和化合物**C19**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB4C19**（349.7 mg, 0.77 mmol, 83.2%产率）。LC-MS: $m/z = 455.2$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB12C2** (2-氯-N-((4-(吡啶-2-基)环己基)甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺)的合成



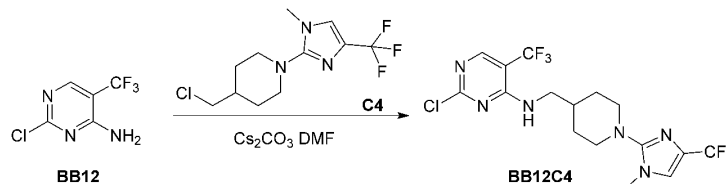
以中间体**BB12**和化合物**C2**为原料, 按照与中间体**BB2C35**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB12C2** (51.8 mg, 0.14 mmol, 35.4%产率)。LC-MS: $m/z = 371.1$ (M+H)⁺。

中间体**BB12C3** (2-氯-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺)的合成



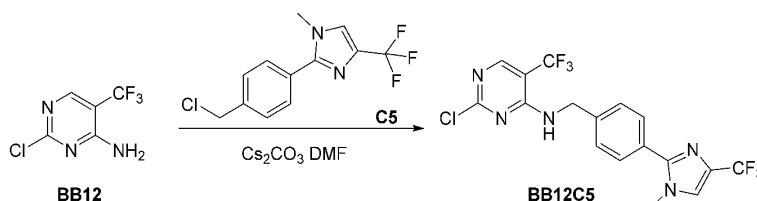
以中间体**BB12**和化合物**C3**为原料, 按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB12C3** (396.8 mg, 1.09 mmol, 76.6%产率)。LC-MS: $m/z = 365.0$ (M+H)⁺。

中间体**BB12C4** (2-氯-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)-5-(三氟甲酯)嘧啶-4-胺)的合成



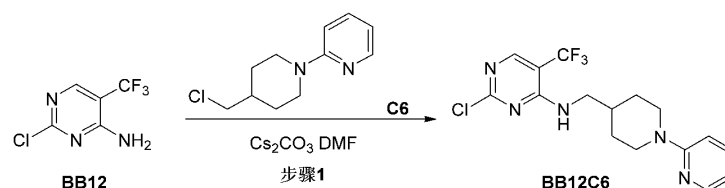
以中间体**BB12**和**C4**为原料, 按照与中间体**BB2C35**相同的步骤制备了淡黄色油状中间体**BB12C4** (53.1 mg, 0.12 mmol, 21.1%产率)。LC-MS: $m/z = 443.0$ (M+H)⁺。

中间体**BB12C5** (2-氯-N-(4-(1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-(三氟甲酯)嘧啶-4-胺)的合成



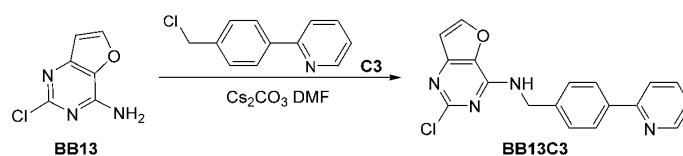
以中间体**BB12**和化合物**C5**为原料, 按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB12C5** (248.0 mg, 0.57 mmol, 88.8%产率)。LC-MS: $m/z = 436.1$ (M+H)⁺。

中间体**BB12C6**（2-氯-N-((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺）的合成



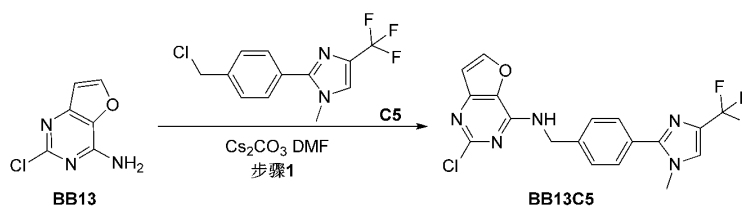
以中间体**BB12**和化合物**C6**为原料，按照与中间体**BB2C35**相同的步骤制备了淡黄色油状中间体**BB12C6**（29.7 mg, 0.08 mmol, 18.0%产率）。LC-MS: $m/z = 372.3$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB13C3**（2-氯-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺）的合成



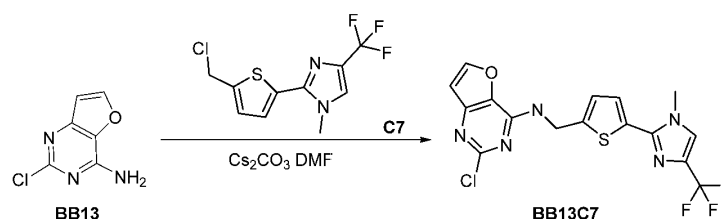
以中间体**BB13**和化合物**C3**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB13C3**（1.19 g, 3.55 mmol, 89.4%产率）。LC-MS: $m/z = 337.1$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB13C5**（2-氯-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺）的合成



以中间体**BB13**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB13C5**（761.1 mg, 1.87 mmol, 76.7%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.29-8.33 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); C-MS: $m/z = 407.9$ ($M+H$)⁺。

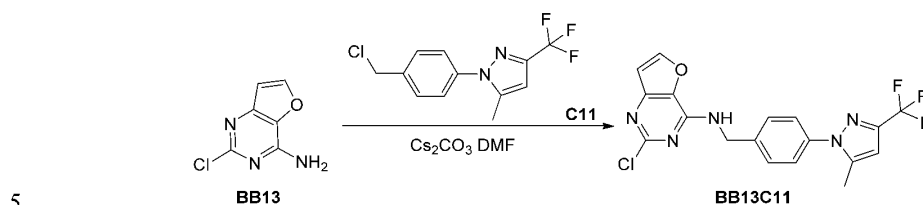
中间体**BB13C7**（2-氯-N-((5-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)噻吩-2-基)甲基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺）的合成



以中间体**BB13**和化合物**C7**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了

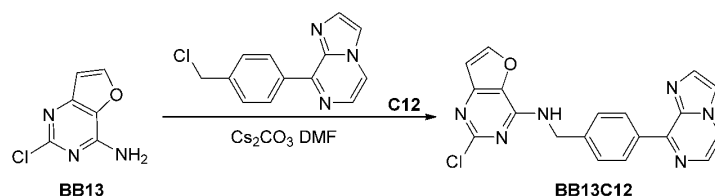
白色固体中间体**BB13C7** (342.6 mg, 0.83 mmol, 56.9%产率)。LC-MS: $m/z = 414.0$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB13C11** (2-氯-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



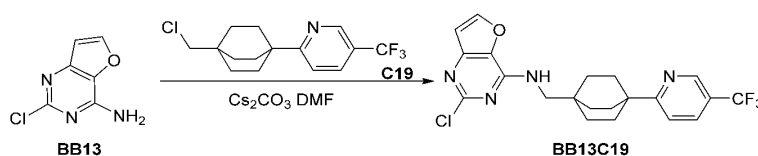
以中间体**BB13**和化合物**C11**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB13C11** (4.23 g, 10.39 mmol, 76.9%产率)。LC-MS: $m/z = 408.0$ ($M+H$)⁺。

10 中间体**BB13C12** (2-氯-N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



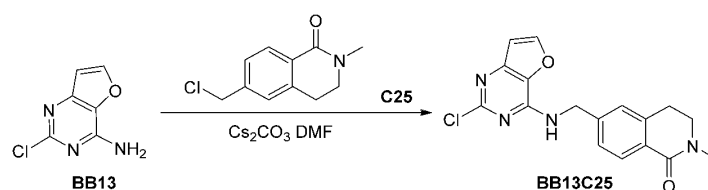
15 以中间体**BB13**和化合物**C12**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB13C12** (458.8 mg, 1.22 mmol, 88.7%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.27 – 8.31 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.93-6.98 (m, 1H), 4.76 (s, 2H); LC-MS: $m/z = 377.1$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB13C19** (2-氯-N-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



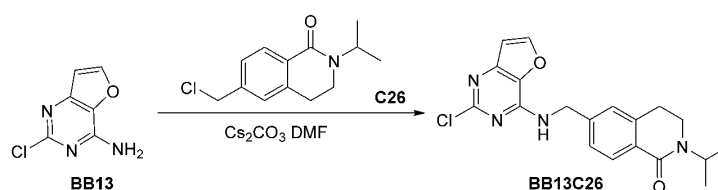
20 以中间体**BB13**和化合物**C19**为原料,按照与中间体**BB2C35**相同的步骤制备了淡黄色油状中间体**BB13C19** (383.8 mg, 0.88 mmol, 22.3%产率)。LC-MS: $m/z = 437.0$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB13C25** (6-(((2-氯糠[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮)的合成



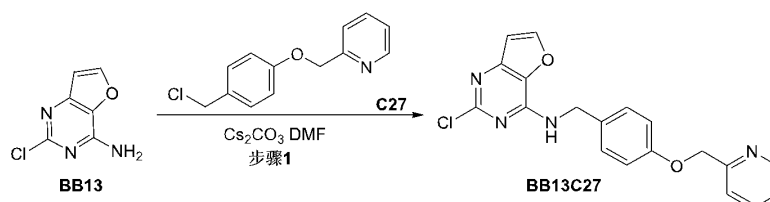
以中间体**BB13**和化合物**C25**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB13C25** (195.0 mg, 0.57 mmol, 90.4%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.52 (t, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.95 (t, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 2H); LC-MS: $m/z = 343.2$ (M+H)⁺。

中间体**BB13C26** (6-(((2-氯糠[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮)的合成



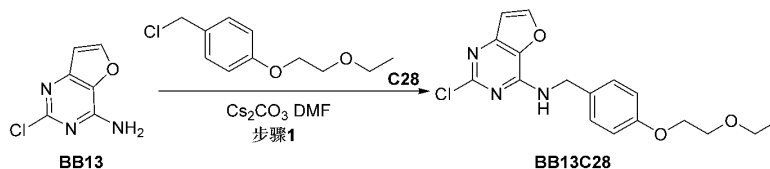
以中间体**BB13**和化合物**C26**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB13C26** (233.1 mg, 0.63 mmol, 82.6%产率)。LC-MS: $m/z = 371.2$ (M+H)⁺。

中间体**BB13C27** (2-氯-N-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



以中间体**BB13**和化合物**C27**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB13C27** (256.3 mg, 0.70 mmol, 66.8%产率)。LC-MS: $m/z = 366.9$ (M+H)⁺。

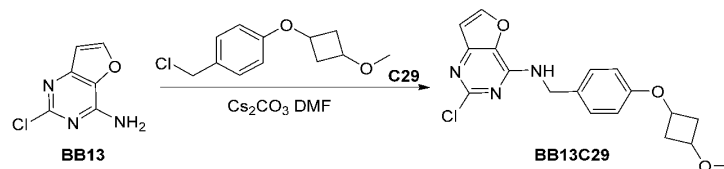
中间体**BB13C28** (2-氯-N-(4-(2-乙氧基乙氧基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



以中间体**BB13**和**C28**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB13C28** (118.0 mg, 0.34 mmol, 84.5%产率)。LC-MS: $m/z = 348.2$

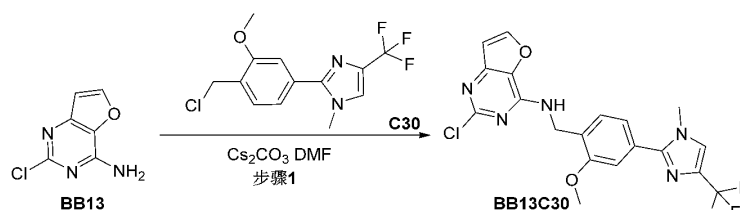
(M+H)⁺。

中间体BB13C29 (2-氯-N-(4-(3-甲氧基环丁氧基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



- 5 以中间体BB13和化合物C29为原料,按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了淡黄色固体中间体BB13C29 (244.2 mg, 0.68 mmol, 93.5%产率)。LC-MS: m/z = 360.2 (M+H)⁺。

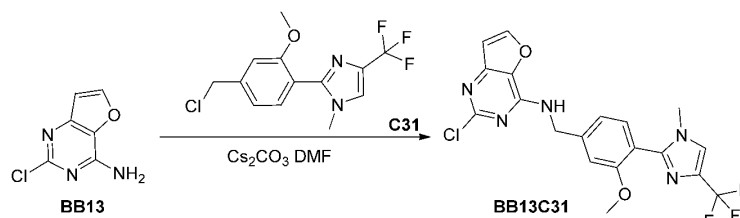
中间体BB13C30 (2-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



10

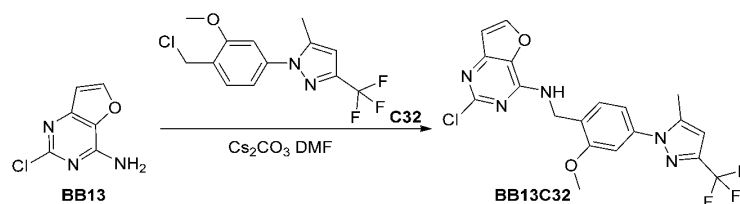
以中间体BB13和化合物C30为原料,按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了白色固体中间体BB13C30 (292.9 mg, 0.67 mmol, 78.8%产率)。LC-MS: m/z = 438.1 (M+H)⁺。

- 15 中间体BB13C31 (2-氯-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



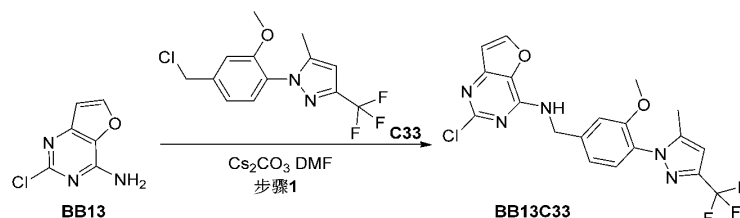
以中间体BB13和化合物C31为原料,按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了白色固体中间体BB13C31 (214.2 mg, 0.49 mmol, 73.9%产率)。LC-MS: m/z = 438.0 (M+H)⁺。

- 20 中间体BB13C32 (2-氯-N-(2-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



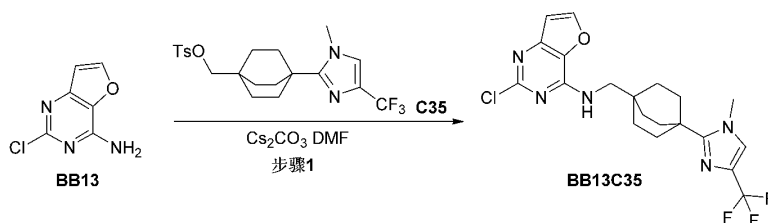
以中间体**BB13**和化合物**C32**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB13C32**(100.5 mg, 0.23 mmol, 70.0%产率)。LC-MS: $m/z = 438.0 (M+H)^+$ 。

5 中间体**BB13C33**(2-氯-N-(3-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



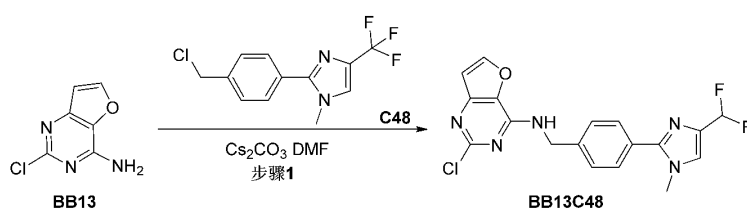
以中间体**BB13**和化合物**C33**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB13C33**(257.6 mg, 0.59 mmol, 84.2%产率)。LC-MS: $m/z = 437.9 (M+H)^+$ 。

10 中间体**BB13C35**(2-氯-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲基)咪唑并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



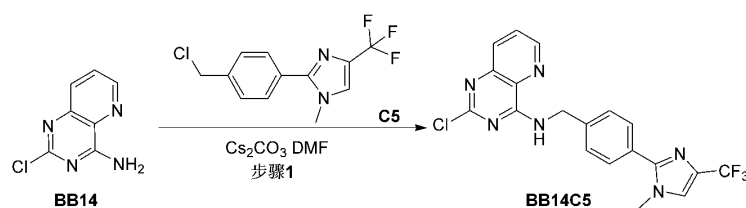
以中间体**BB13**和化合物**C35**为原料,按照与中间体**BB2C35**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB13C35**(48.3 mg, 0.11 mmol, 28.8%产率)。LC-MS: $m/z = 440.2 (M+H)^+$ 。

15 中间体**BB13C48**(2-氯-N-(4-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)咪唑并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



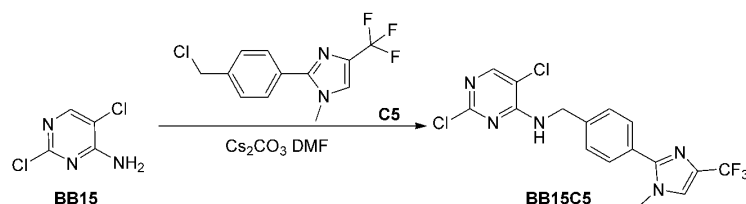
20 以中间体**BB13**和**C48**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB13C48**(886.2 mg, 2.28 mmol, 77.9%产率)。LC-MS: $m/z = 390.1 (M+H)^+$ 。

中间体**BB14C5**(2-氯-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



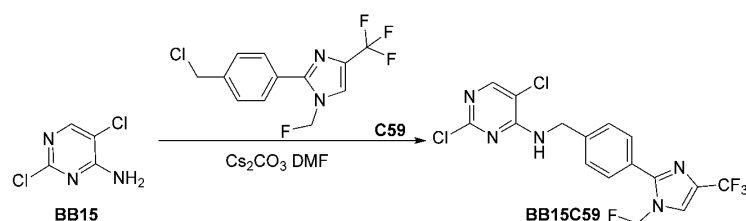
以中间体**BB14**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB14C5**（1.22 g, 2.92 mmol, 93.3%产率）。LC-MS: $m/z = 419.1$ ($M+H$)⁺。

- 5 中间体**BB15C5**（2,5-二氯-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



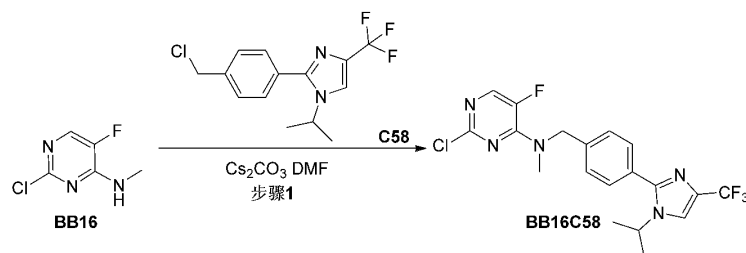
- 以中间体**BB15**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB15C5**（398.7 mg, 0.99 mmol, 80.4%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.87 – 7.68 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.21 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 402.0$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB15C59**（2,5-二氯-N-(4-(1-(氟甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



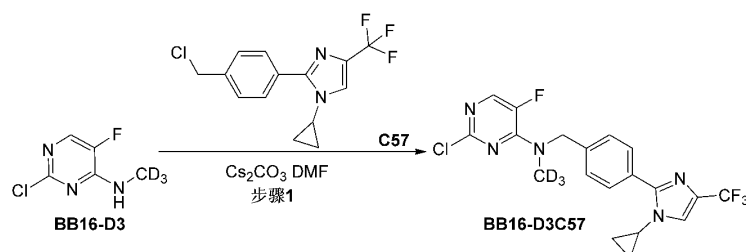
- 15 以中间体**BB15**和化合物**C59**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB15C59**（124.0 mg, 0.30 mmol, 58.9%产率）。LC-MS: $m/z = 420.0$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB16C58**（2-氯-5-氟-N-(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-N-甲基嘧啶-4-胺）的合成



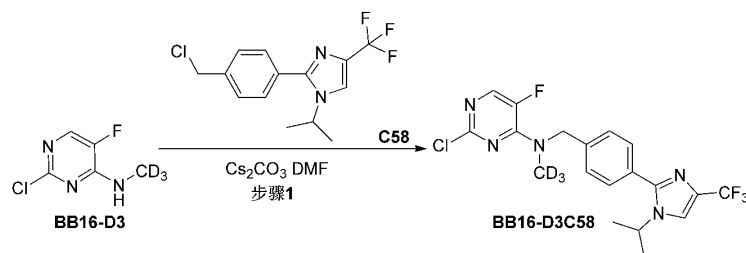
以中间体**BB16**和化合物**C58**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB16C58**(6.66 g, 16.69 mmol, 93.3%产率)。LC-MS: $m/z = 428.2 (M+H)^+$ 。

5 中间体**BB16-D3C57**(2-氯-N-(4-(1-环丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-氟-N-(甲基-d3)嘧啶-4-胺)的合成



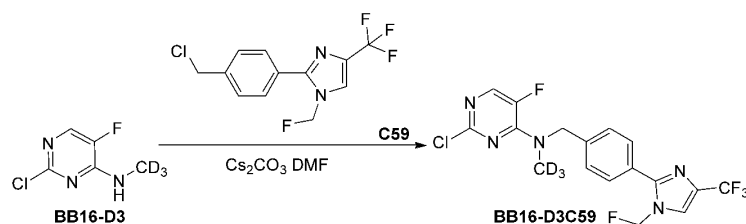
以中间体**BB16-D3**和化合物**C57**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了灰白色固体中间体**BB16-D3C57**(1.33 g, 3.10 mmol, 89.8%产率)。LC-MS: $m/z = 429.3 (M+H)^+$ 。

10 中间体**BB16-D3C58**(2-氯-5-氟-N-(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-N-(甲基-d3)嘧啶-4-胺)的合成



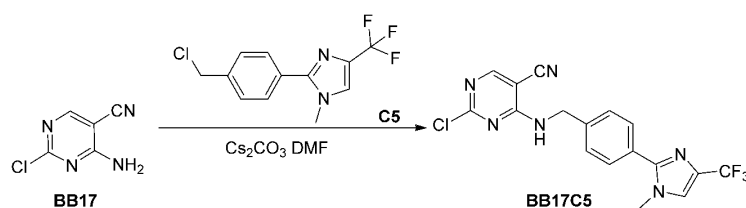
以中间体**BB16-D3**和化合物**C58**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了灰白色固体中间体**BB16-D3C58**(1.54 g, 3.57 mmol, 79.6%产率)。LC-MS: $m/z = 431.1 (M+H)^+$ 。

15 中间体**BB16-D3C59**(2-氯-5-氟-N-(4-(1-(氟甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-N-(甲基-D3)嘧啶-4-胺)的合成



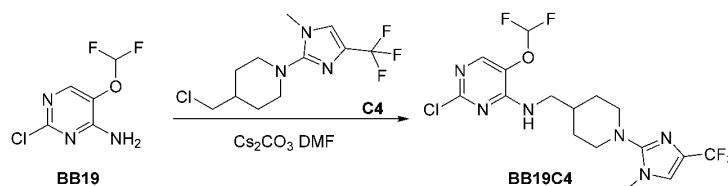
20 以中间体**BB16-D3**和化合物**C59**为原料,按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了黄色固体中间体**BB16-D3C59**(874.2 mg, 2.08 mmol, 84.1%产率)。LC-MS: $m/z = 421.1 (M+H)^+$ 。

中间体**BB17C5**(2-氯-4-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨基)嘧啶-5-腈)的合成



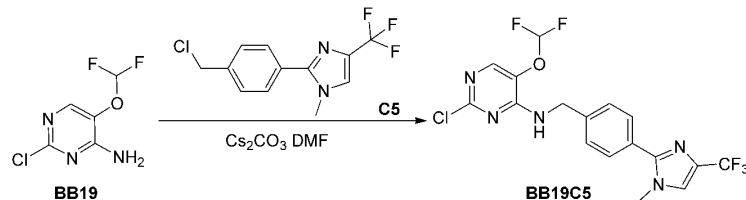
以中间体**BB17**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了灰白色固体中间体**BB17C5**（149.0 mg, 0.38 mmol, 48.7%^{产率}）。LC-MS: $m/z = 393.0$ ($M+H$)⁺。

- 5 中间体**BB19C4**（2-氯-5-(二氟甲氧基)-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺）的合成



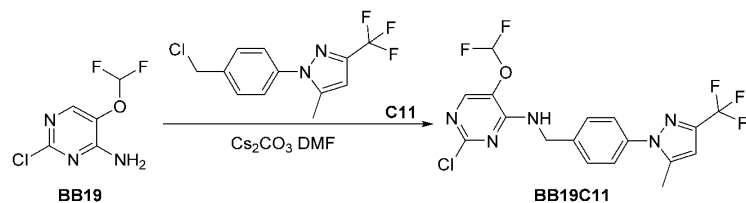
- 10 以中间体**BB19**和化合物**C4**为原料，按照与中间体**BB2C35**相同的步骤制备了无色透明油状中间体**BB19C4**（44.0 mg, 0.10mmol, 17.7%^{产率}）。LC-MS: $m/z = 441.0$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB19C5**（2-氯-5-(二氟甲氧基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



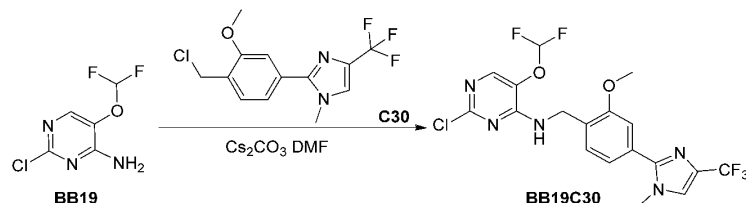
- 15 以中间体**BB19**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB19C5**（1.03 g, 2.33 mmol, 82.2%^{产率}）。LC-MS: $m/z = 434.0$ ($M+H$)⁺。

中间体**BB19C11**（2-氯-5-(二氟甲氧基)-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



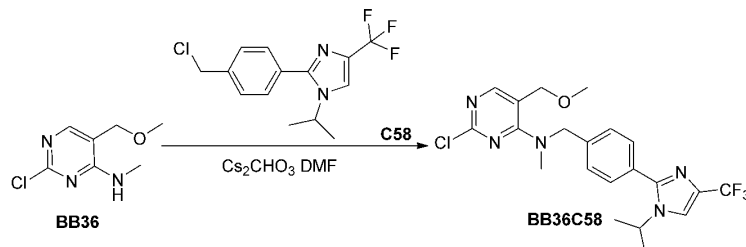
- 20 以中间体**BB19**和化合物**C11**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB19C11**（545.7 mg, 1.26 mmol, 77.3%^{产率}）。LC-MS: $m/z = 434.2$ ($M+H$)⁺。

中间体BB19C30 (2-氯-5-(二氟甲氧基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺)的合成



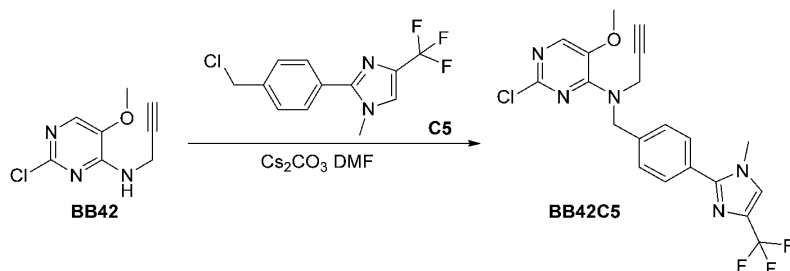
以中间体BB19和化合物C30为原料,按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了
5 灰白色固体中间体BB19C30 (546.4 mg, 1.18 mmol, 66.5%产率)。LC-MS: $m/z = 464.0$ ($M+H$)⁺。

中间体BB36C58 (2-氯-N-(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-(甲氧基甲基)-N-甲基嘧啶-4-胺)的合成



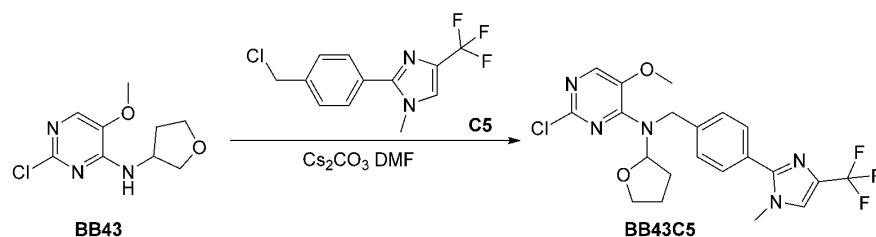
以中间体BB36和化合物C58为原料,按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了
10 无色透明油状中间体BB36C58 (382.0 mg, 0.84 mmol, 69.3%产率)。LC-MS: $m/z = 454.0$ ($M+H$)⁺。

中间体BB42C5 (2-氯-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-N-(丙-2-炔-1-基)嘧啶-4-胺)的合成



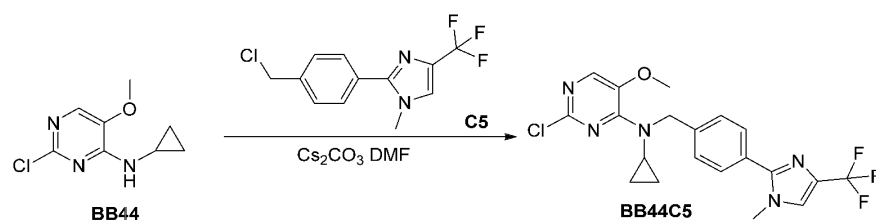
以中间体BB42和化合物C5为原料,按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了
15 灰白色固体中间体BB42C5 (332.6 mg, 0.76 mmol, 44.5%产率)。LC-MS: $m/z = 436.2$ ($M+H$)⁺。

中间体BB43C5 (2-氯-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-N-(四氢呋喃-2-基)嘧啶-4-胺)的合成
20



以中间体**BB43**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB43C5**（101.1 mg, 0.22 mmol, 37.3%产率）。LC-MS: $m/z = 468.1$ ($M+H$)⁺。

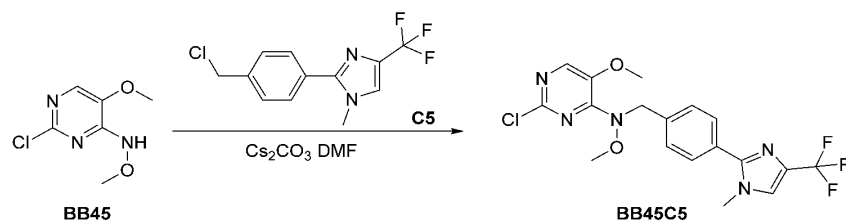
5 中间体**BB44C5**（2-氯-N-环丙基-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



以中间体**BB44**和化合物**C5**为原料，按照与中间体**BB1C2**相同的步骤制备了淡黄色固体中间体**BB44C5**（258.3 mg, 0.59 mol, 74.8%产率）。LC-MS: $m/z = 438.1$ ($M+H$)⁺。

10

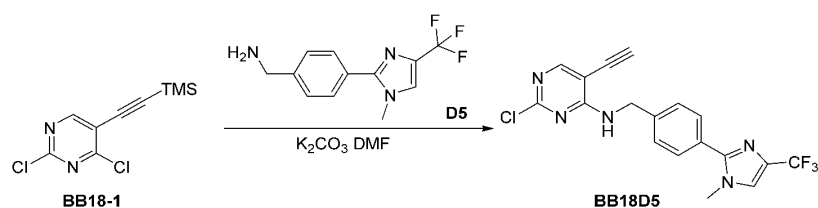
中间体**BB45C5**（N-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-O-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)羟胺）的合成



依次将化合物 **BB45**（250mg, 1.3mmol, 1.0eq），化合物 **C5**（392mg, 1.43mmol, 1.1eq）和碳酸钾（548mg, 4.0mmol, 3.0eq）加入二甲基亚砜（5.0 mL）中，85 °C 搅拌 1 小时，冷却至 25 °C，加入乙酸乙酯（20.0 mL），搅拌 5 分钟，抽滤得滤液，饱和食盐水（10.0 mL）洗 3 次，无水硫酸钠干燥，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 3/1）纯化得淡黄色油状中间体 **BB45C5**（160.5 mg, 0.38 mmol, 28.9%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); LC-MS: $m/z = 428.1$ ($M+H$)⁺。

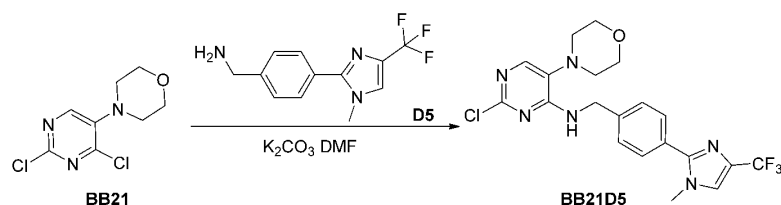
20

中间体**BB18D5**（2-氯-5-乙炔基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成



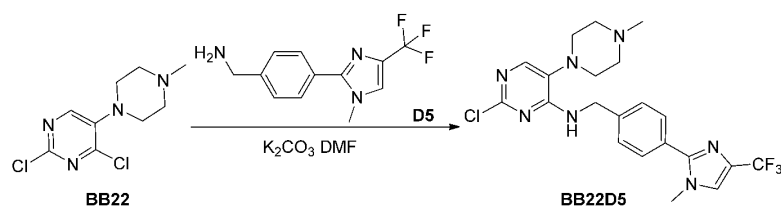
依次将2-(2,4-二氯嘧啶-5-基)乙炔基-三甲基硅烷（化合物**BB18-1**, 2.2 g, 8.16 mmol, 1.00 eq），化合物**D5**（2.19 g, 8.57 mmol, 1.05 eq）和碳酸钾（4.51 g, 32.64 mmol, 4.0 eq）加入N, N-二甲基甲酰胺（40.0 mL）中，50 °C搅拌2小时，冷却至
 5 25 °C，加入乙酸乙酯（100.0 mL），搅拌5分钟，抽滤得滤液，饱和食盐水（100.0 mL）洗3次，无水硫酸钠干燥，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1）纯化得白色固体中间体**BB18D5**（2.24 g, 5.73 mmol, 70.2%产率）。LC-MS: $m/z = 392.2$ ($M+H$)⁺。

10 中间体**BB21D5**（2-氯-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-吗啉基嘧啶-4-胺）的合成



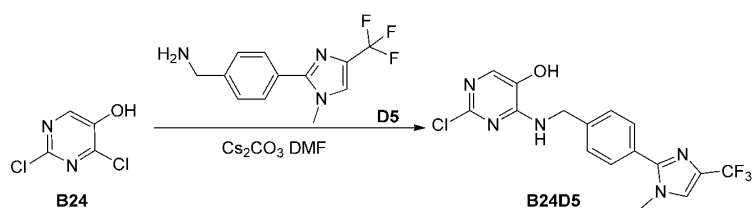
以中间体**BB21**和化合物**D5**为原料，按照与中间体**BB18D5**相同的步骤制备了白色固体中间体**BB21D5**（880.0 mg, 1.95 mmol, 88.6%产率）。LC-MS: $m/z = 453.1$ ($M+H$)⁺。

15 中间体**BB22D5**（2-氯-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-胺）的合成



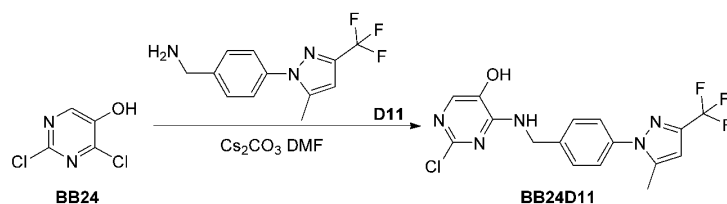
以中间体**BB22**和化合物**D5**为原料，按照与中间体**BB18D5**相同的步骤制备了灰白色固体中间体**BB22D5**（441.9 mg, 0.95 mmol, 87.4%产率）。LC-MS: $m/z =$
 20 466.2 ($M+H$)⁺。

中间体**BB24D5**（2-氯-4-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨基)嘧啶-5-醇）的合成



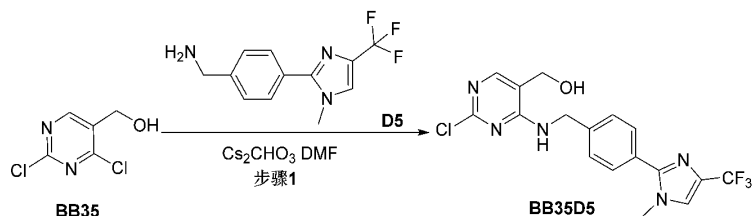
以中间体BB24和化合物D5为原料，按照与中间体BB18D5相同的步骤制备了淡黄色固体中间体BB24D5（26.8 mg, 0.07 mmol, 22.8%产率）。LC-MS: $m/z = 384.1$ ($M+H$)⁺。

- 5 中间体BB24D11（2-氯-4-((4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)氨基)嘧啶-5-醇）的合成



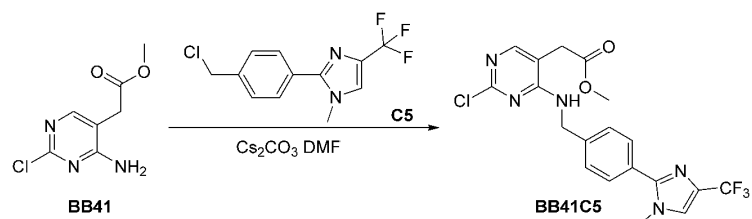
- 10 以中间体BB24和D11为原料，按照与中间体BB18D5相同的步骤制备了白色固体中间体BB24D11（115.1 mg, 0.3 mmol, 83.0%产率）。LC-MS: $m/z = 384.2$ ($M+H$)⁺。

中间体BB35D5（2-氯-4-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)甲醇）的合成



- 15 以中间体BB35和化合物D5为原料，按照与中间体BB18D5相同的步骤制备了无色透明油状中间体BB35D5（333.8 mg, 1.86 mmol, 55.6%产率）。LC-MS: $m/z = 398.1$ ($M+H$)⁺。

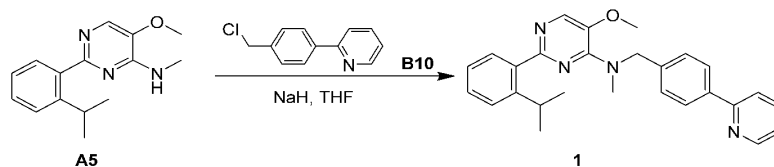
中间体BB41C5（2-(2-氯-4-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸甲酯）的合成



- 20 以中间体BB41和化合物D5为原料，按照与中间体BB18D5相同的步骤制备了淡黄色固体中间体BB41D5（133.9 mg, 0.30 mmol, 69.9%产率）。LC-MS: $m/z =$

440.2 (M+H)⁺。

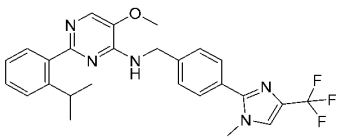
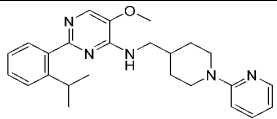
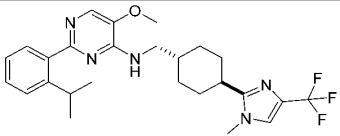
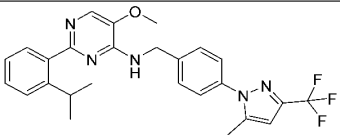
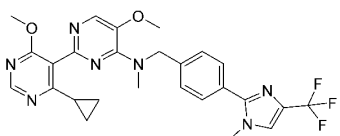
实施例1：化合物**1**（2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺）的合成

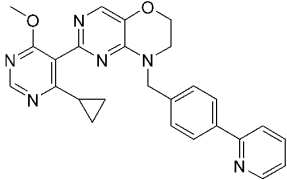
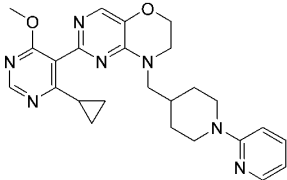
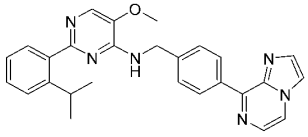
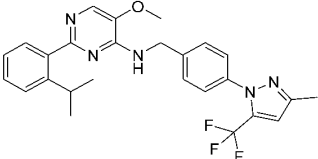


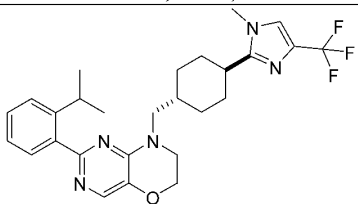
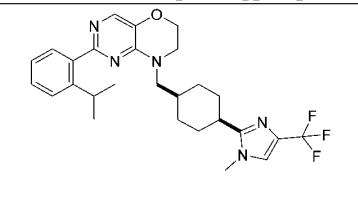
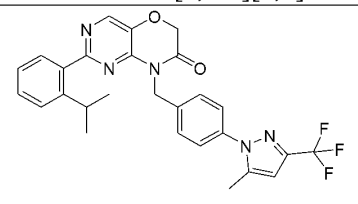
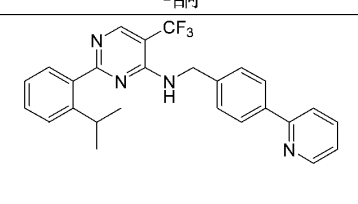
- 5 将化合物**A5**（100 mg, 389 μ mol, 1.00 eq）溶于四氢呋喃（2.5 mL），0 °C下分批加入氢化钠（62.2 mg, 1.55 mmol, 60.0%纯度, 4.00 eq），加完后0 °C反应30分钟。然后，加入化合物**B10**（95.0 mg, 466 μ mol, 1.20 eq），加完后升温至25 °C搅拌12小时，后在0 °C下加入冰水（2.0 mL）淬灭反应，乙酸乙酯（10.0 mL）萃取3次，合并有机层，无水硫酸钠干燥，抽滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经
- 10 制备型HPLC（柱：3_Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m；流动相：[水(HCl)-ACN]；B%：15%-35%，8min）纯化得淡黄色固体化合物**1**（136 mg, 277 μ mol, 71.3%产率，HCl）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.91 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18-8.19 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 6H), 5.09-5.21 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.26-3.34 (m, 3H), 1.01-1.23 (m, 6H); LC-MS: *m/z* = 425.2
- 15 (M+H)⁺。

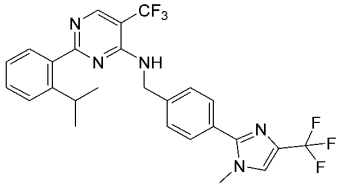
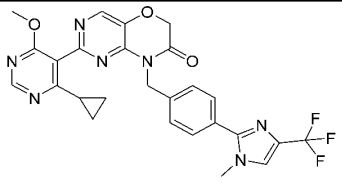
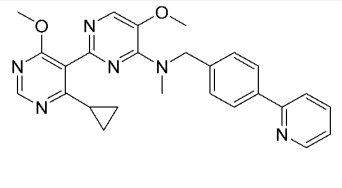
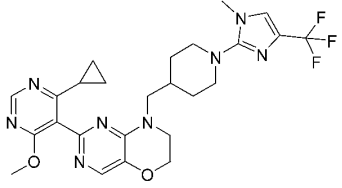
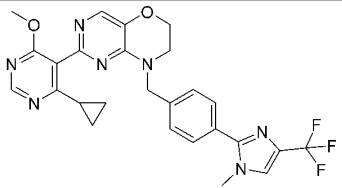
以下化合物是参考化合物**1**的制备方法，使用不同的通用中间A、B以及碳酸铯或氢化钠或碳酸钾来制备：

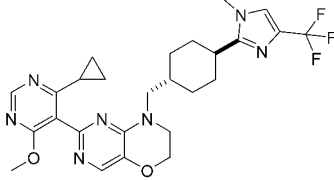
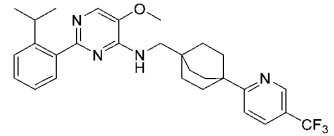
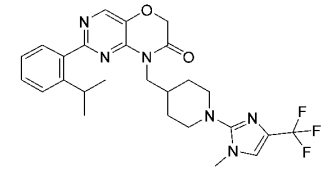
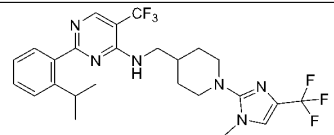
实施例	化合物结构和名称	反应片段	分析数据
2	2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-甲基-N-((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	A5 B11	LC-MS: <i>m/z</i> = 432.2 (M+H) ⁺
3	2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	A5 B6	LC-MS: <i>m/z</i> = 496.3 (M+H) ⁺ ; HNMR (400MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.37-7.57 (m, 6H), 5.18 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.41-3.43 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 1.02-1.23 (m, 6H)。

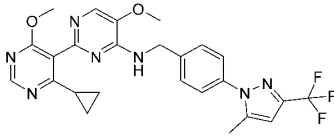
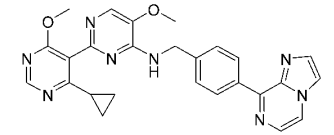
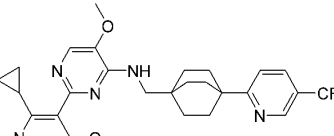
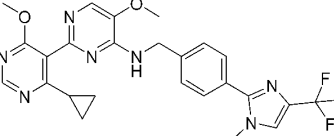
4	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	A1 B6	LC-MS: m/z =482.3 (M+H) ⁺ ; HNMR (400MHz, DMSO) δ 8.02 (s, 1H), 7.69-7.74 (m, 3H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.33-3.36 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.80 Hz, 6H)。
5	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	A1 B11	LC-MS: m/z =418.1 (M+H) ⁺
6	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-(((1R,4R)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己基)甲基)嘧啶-4-胺	A1 B12	LC-MS: m/z =488.4 (M+H) ⁺
7	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺	A1 B17	LC-MS: m/z =482.2 (M+H) ⁺
8	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2 B6	LC-MS: m/z =526.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.06 –

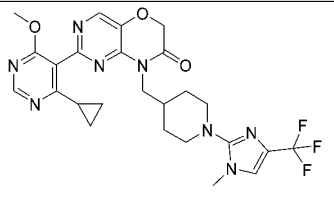
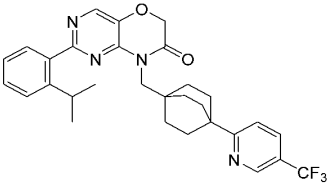
			0.99 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 2H)。
9	 2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-8-(4-(吡啶-2-基)苄基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪	A8 B10	LC-MS: $m/z = 453.1$ (M+H) ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 7.94-7.95 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 1.74-1.76 (m, 1H), 0.97 (s, 2H), 0.81-0.83 (m, 2H)。
10	 2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-8-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪	A8 B11	LC-MS: $m/z = 460.2$ (M+H) ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 8.06-8.07 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.61-3.63 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 7.60$ Hz, 2H), 2.67-2.77 (m, 2H), 2.05-2.07 (m, 1H), 1.74-1.75 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.16-1.17 (m, 2H), 0.96-0.99 (m, 2H), 0.88-0.90 (m, 2H)。
11	 N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)苄基)-2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺	A1 B15	LC-MS: $m/z = 451.1$ (M+H) ⁺
12		A1 B17	LC-MS: $m/z = 482.2$ (M+H) ⁺

	2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-(4-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺		
13	 2-(2-异丙基苯基)-8-(((1R,4R)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己基)甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪	A6 B12	LC-MS: m/z =500.4 (M+H) ⁺
14	 2-(2-异丙基苯基)-8-(((1s,4s)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己基)甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪	A6 B12	
15	 2-(2-异丙基苯基)-8-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7(8H)-酮	A7 B17	LC-MS: m/z = 508.3 (M+H) ⁺
16	 2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺	A4 B10	LC-MS: m/z =449.1 (M+H) ⁺

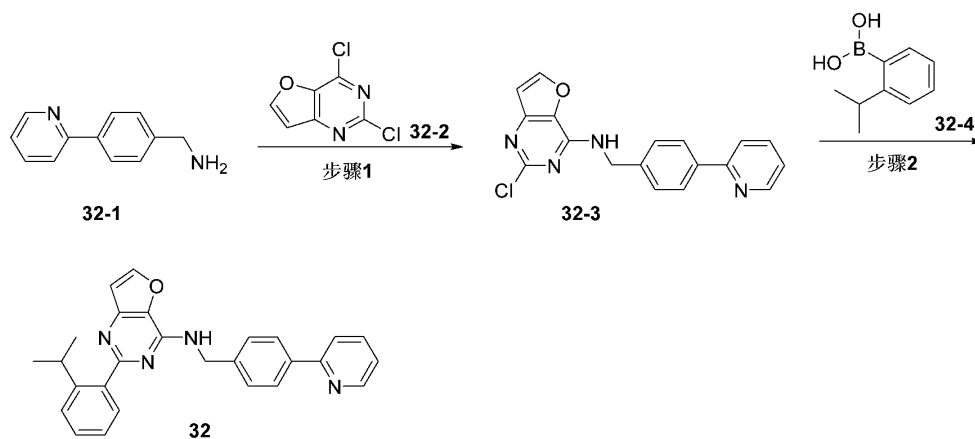
17	 2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺	A4 B6	LC-MS: m/z =520.1 (M+H) ⁺
18	 2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-8-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7(8H)-酮	A10 B6	LC-MS: m/z = 538.3 (M+H) ⁺
19	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-甲基-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)-[2,5'-双嘧啶]-4-胺	A2 B10	LC-MS: m/z =455.4 (M+H) ⁺
20	 2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-8-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪	A8 B13	LC-MS: m/z =531.2 (M+H) ⁺
21		A8 B6	LC-MS:m/z=524.2 (M+H) ⁺ ; 1HNMR (400 MHz, DMSO) δ8.60 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.20 Hz,

	2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-8-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪		2H), 7.68 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 30.0$ Hz, 6H), 3.59 (s, 2H), 1.76 (s, 1H), 0.98 (s, 2H), 0.82-0.84 (m, 2H)。
22	 2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-8-(((1r,4r)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)环己基)甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪	A8 B12	LC-MS: $m/z = 530.4$ (M+H) ⁺
23	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)嘧啶-4-胺	A1 B16	LC-MS: $m/z = 511.2$ (M+H) ⁺
24	 2-(2-异丙基苯基)-8-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7(8H)-酮	A7 B13	LC-MS: $m/z = 515.2$ (M+H) ⁺
25	 2-(2-异丙基苯基)-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	A4 B13	LC-MS: $m/z = 527.2$ (M+H) ⁺

	基) 甲基)-5-(三氟甲酯) 嘧啶-4-胺		
26	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A9 B17	LC-MS: m/z = 512.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 6.74 (s, 1H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.67 (tt, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 0.94 (dq, J = 6.3, 3.5 Hz, 2H), 0.76 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 2H)。
27	 4'-环丙基-N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)苄基)-5,6'-二甲氧基-[2,5'-双嘧啶]-4-胺	A9 B15	LC-MS: m/z = 481.3 (M+H) ⁺
28	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-双嘧啶]-4-胺	A9 B16	LC-MS: m/z = 541.3 (M+H) ⁺
29	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A9 B6	LC-MS: m/z = 512.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 7.86 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.70 (tt, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 0.97

			(s, 2H), 0.78 (dd, $J = 7.8, 3.3$ Hz, 2H)。
30	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-8-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-7(8H)-酮	A10 B13	LC-MS: $m/z = 545.3$ (M+H) ⁺
31	 2-(2-异丙基苯基)-8-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-7(8H)-酮	A7 B16	LC-MS: $m/z = 537.3$ (M+H) ⁺

实施例32: 化合物32 (2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的合成



步骤1: 化合物32-3的合成

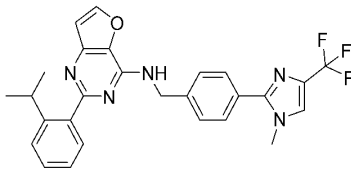
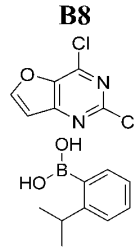
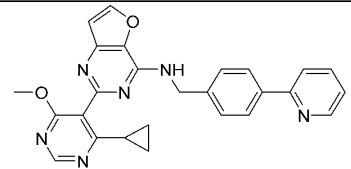
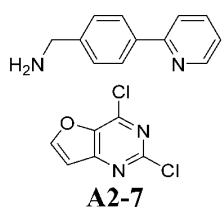
- 5 将化合物32-1 (200.0 mg, 1.09 mmol, 1.00 eq), 化合物32-2 (205.0 mg, 1.09 mmol, 1.00 eq) 和碳酸铯 (1.1 g, 3.27 mmol, 3 eq) 依次加入到N, N-二甲基甲酰胺 (4.0 mL) 中, 60 °C 搅拌1小时, 加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 搅拌5分钟, 抽滤

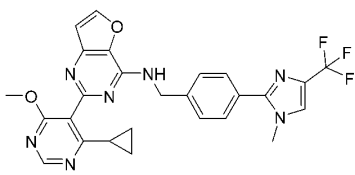
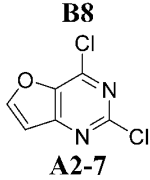
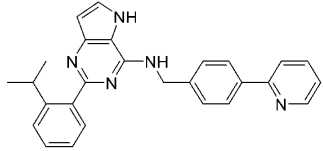
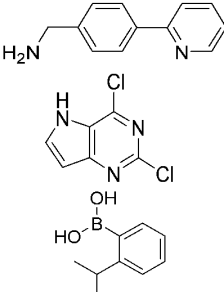
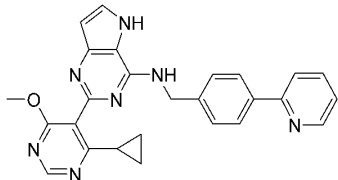
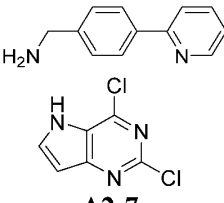
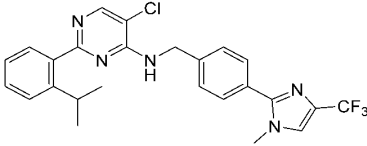
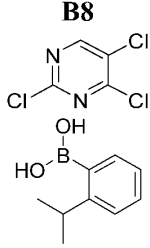
得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 2/1）纯化得化合物**32-3**（360.9 mg）。LC-MS: $m/z = 337.0$ ($M+H$)⁺。

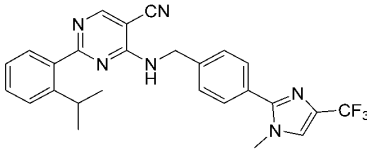
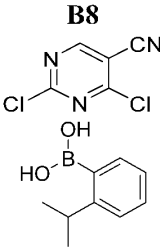
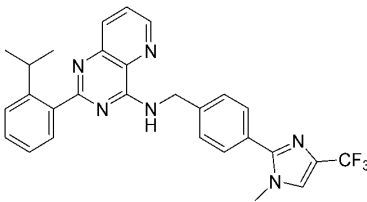
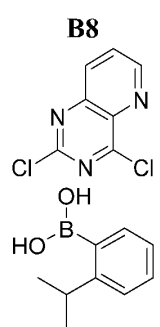
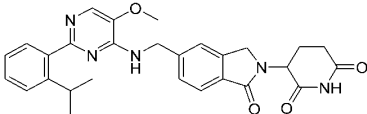
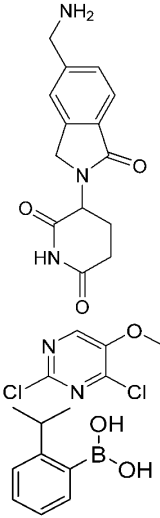
步骤2: 化合物**32**的合成

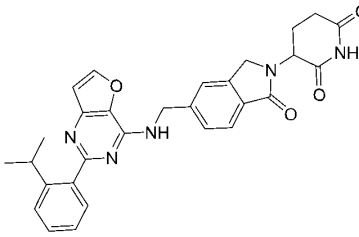
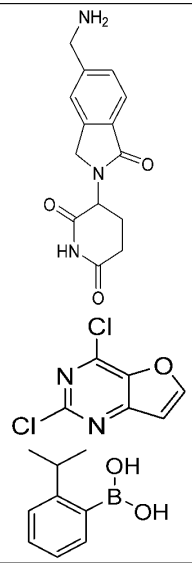
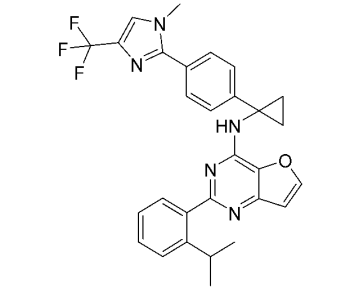
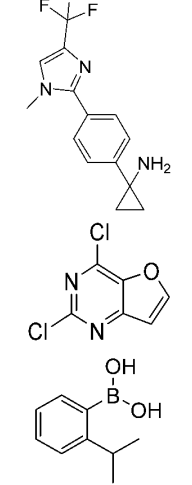
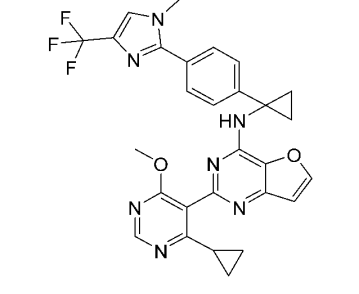
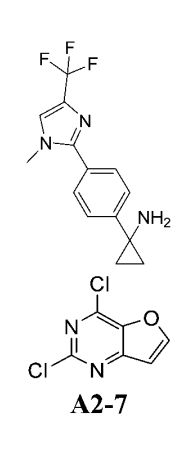
将化合物 **32-3**（100.0 mg, 0.3 mmol, 1.00 eq），化合物 **32-4**（97.7 mg, 0.6 mmol, 2.00 eq），磷酸钾（191.0 mg, 0.9 mmol, 3.00 eq），四三苯基磷铯（34.7 mg, 0.03 mmol, 0.10 eq）依次加入到二氧六环（2.0 mL）和水（0.4 mL）中，氮气置换 3 次，氮气保护 90 °C 下搅拌 16 小时，加入水（10.0 mL），乙酸乙酯（20.0 mL）萃取 3 次，合并有机层，饱和食盐水（10.0 mL）洗 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1）纯化得白色固体化合物 **32**（87.5 mg, 0.21 mmol, 69.4%产率, 98.6%纯度）。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 5H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); LC-MS: $m/z = 421.2$ ($M+H$)⁺。

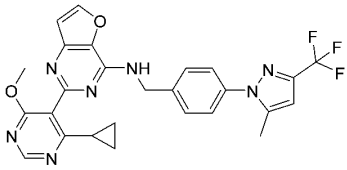
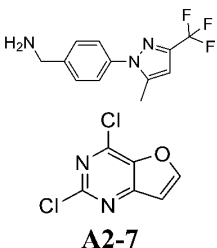
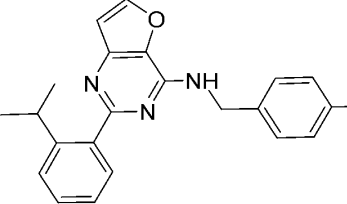
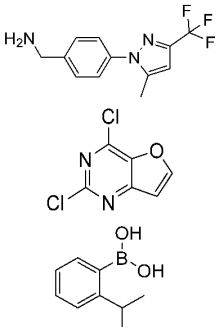
以下化合物是参考化合物**32**的制备方法来制备，其中步骤1的反应条件为碳酸铯或氢化钠或碳酸钾，步骤2的反应条件为Pd(PPh₃)₄/K₃PO₄或XPhos - Pd - G2/XPhos/K₃PO₄

实施例	化合物结构和名称	反应片段	分析数据
33	 2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	 B8	LC-MS: $m/z = 492.3$ ($M+H$) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46-7.51 (m, 5H), 7.29 - 7.31 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.32 – 3.25 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。
34	 2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	 A2-7	LC-MS: $m/z = 450.2$ ($M+H$) ⁺

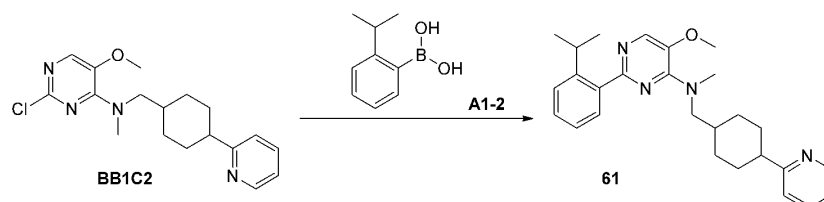
35	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)咪唑[3,2-d] 嘧啶-4-胺	 B8 A2-7	LC-MS: $m/z = 522.2$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.02 (s, 2H), 0.83 (s, 2H)。
36	 2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d] 嘧啶-4-胺		LC-MS: $m/z = 420.3$ ($M+H$)⁺
37	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺	 A2-7	LC-MS: $m/z = 450.2$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 8.04 – 7.91 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 6.73 – 6.64 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.12 – 1.06 (m, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H)。
38	 5-氯-2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)咪唑[3,2-d] 嘧啶-4-胺	 B8	LC-MS: $m/z = 486.2$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.4 (s, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.65-7.67 (d, 2H), 7.42-7.44 (d, 1H), 7.39-7.41 (d, 2H), 7.35-7.36 (d,

			2H), 7.17-7.21 (m, 1H), 4.73-4.74 (d, 2H), 3.75(s, 3H), 3.44-3.47 (m, 1H), 0.99-1.01 (m, 6H)。
39	 2-(2-异丙基苯基)-4-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨基)嘧啶-5-腈	 B8	LC-MS: m/z = 477.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79-8.81 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.49-7.51 (d, 1H), 7.40-7.43 (m, 4H), 7.21-7.25 (m, 1H), 4.74-4.75 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 1H), 1.01-1.02 (d, 6H)。
40	 2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺	 B8	LC-MS: m/z = 503.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22-9.25 (m, 1H), 8.85-8.86 (m, 1H), 8.15-8.16 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.65-7.67 (d, 2H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.38-7.39 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 4.86-4.88 (d, mH), 3.72 (s, 3H), 3.52-3.57 (m, 1H), 1.04-1.06 (m, 6H)。
41	 3-(5-(((2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		LC-MS: m/z = 500.4 (M+H) ⁺

42	 3-(5-(((2-(2-异丙基苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)嘧啶-2,6-二酮		LC-MS: m/z = 510.1 (M+H) ⁺
43	 2-(2-异丙基苯基)-N-(1-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)环丙基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺		LC-MS: m/z = 518.2 (M+H) ⁺
44	 2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-N-(1-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)环丙基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	 A2-7	LC-MS: m/z = 548.1 (M+H) ⁺

50	 2-(4-环丙基-6-甲氧基嘧啶-5-基)-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	 A2-7	LC-MS: $m/z = 522.1$ ($M+H$)⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.60 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 4H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.64 - 1.66 (m, 1H), 0.95 - 0.98 (m, 2H), 0.76 - 0.79 (m, 2H)。
57	 2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺		LC-MS: $m/z = 492.1$ ($M+H$)⁺

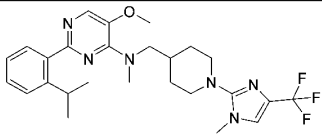
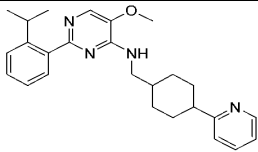
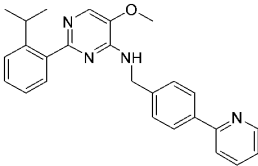
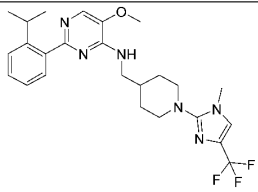
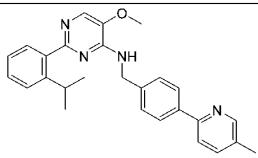
实施例61：化合物**61**（2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-甲基-N-((4-(吡啶-2-基)环己基)甲基)嘧啶-4-胺）的合成

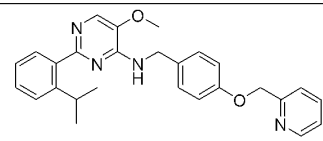
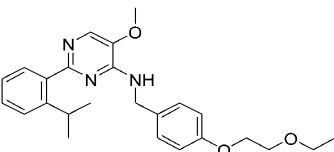
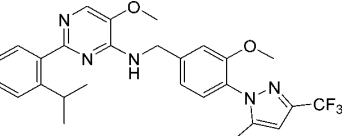
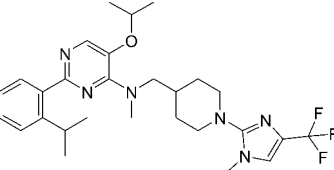


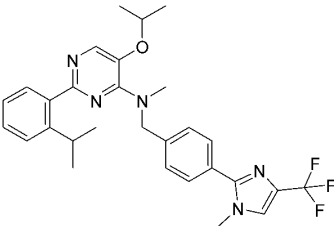
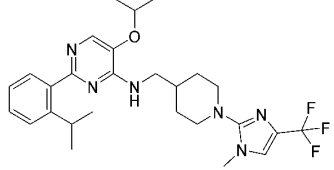
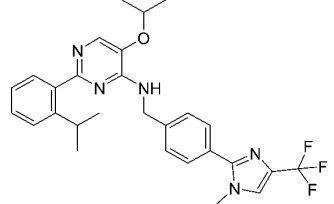
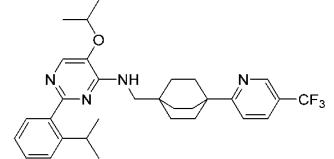
依次将化合物 **BB1C2** (125.0 mg, 0.36 mmol, 1.00 *eq*)，化合物 **A1-2** (118.1 mg, 0.72 mmol, 2.00 *eq*)，氯(2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1, 1'-联苯)]钯(II) (XPhos-Pd-G2, 56.58 mg, 0.072 mmol, 0.20 *eq*)，2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (XPhos, 68.65 mg, 0.144 mmol, 0.40 *eq*) 和磷酸钾 (229.3 mg, 1.08 mmol, 3.00 *eq*) 加入到二氧六环 (2.5 mL) 和水 (0.5 mL) 中，氮气置换 3 次，氮气保护 95 °C 下搅拌 16 小时，加入水 (15.0 mL)，乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取 3 次，合并有机层，饱和食盐水 (20.0 mL) 洗 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，真空浓缩得粗品，粗品经柱层析 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 - 0/1) 纯化得白色固体化合物 **61** (93.5 mg, 0.22 mmol, 60.3% 产率, 97.3% 纯度)。LC-MS: $m/z = 431.2$ ($M+H$)⁺。

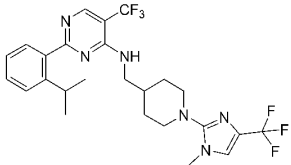
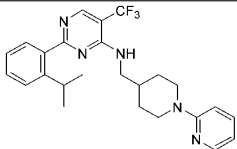
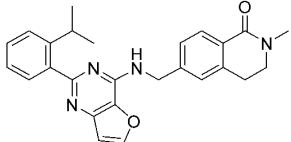
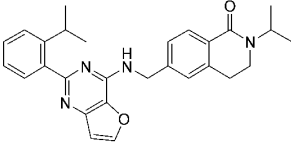
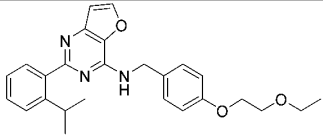
以下化合物是根据化合物**61**的制备方法，以中间体**A**系列、**AA**系列、**BBC**系列或**A**系列、**AA**系列、**BBD**系列为反应原料，XPhos-Pd-G2/XPhos/K₃PO₄为反应

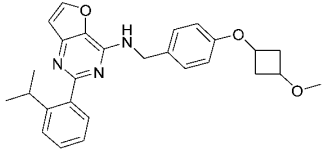
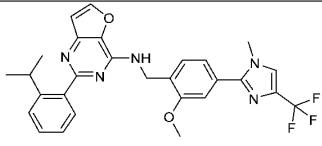
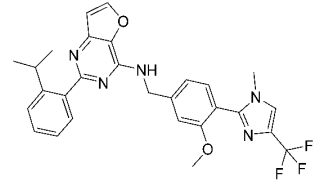
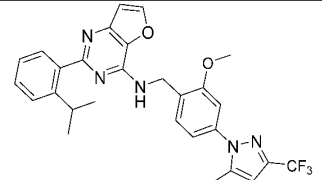
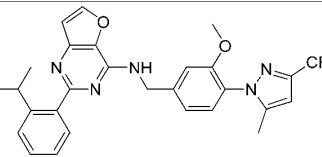
试剂以及二氧六环和水为溶剂来制备：

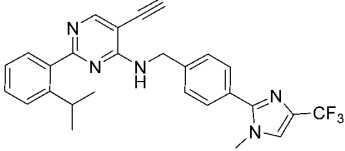
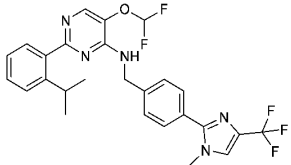
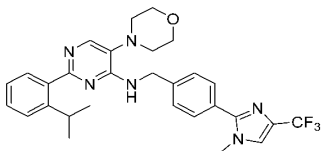
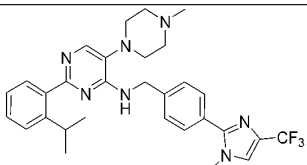
实施例	化合物结构和编号	反应片段	分析数据
62	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-甲基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB1C4	LC-MS: m/z =503.2 (M+H) ⁺
63	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-((4-(吡啶-2-基)环己基)甲基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB2C2	LC-MS: m/z =417.2 (M+H) ⁺
64	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB2C3	LC-MS: m/z =411.2 (M+H) ⁺
65	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB2C4	LC-MS: m/z =489.2 (M+H) ⁺
66	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB2C14	LC-MS: m/z =425.3 (M+H) ⁺

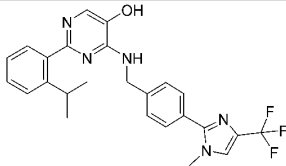
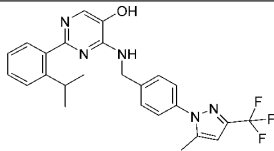
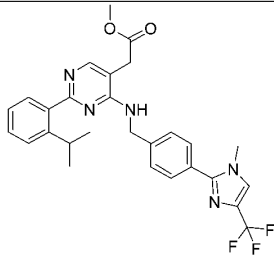
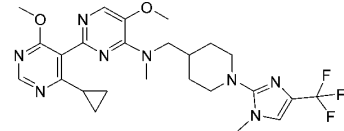
67	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB2C27	LC-MS: m/z =441.1 (M+H) ⁺
68	 N-(4-(2-乙氧基乙氧基)苄基)-2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺	A1-2和 BB2C28	LC-MS: m/z =422.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.13 - 7.23 (m, 3H), 6.84 - 6.86 (m, 2H), 4.49 - 4.54 (m, 2H), 3.99 - 4.05 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 - 3.68 (m, 2H), 3.44 - 3.55 (m, 3H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
69	 2-(2-异丙基苯基)-5-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB2C33	LC-MS: m/z =512.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.79 - 4.78 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.20 - 1.19 (m, 6H)。
70	 5-异丙氧基-2-(2-异丙基苯基)-N-甲基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB3C4	LC-MS: m/z =531.3 (M+H) ⁺

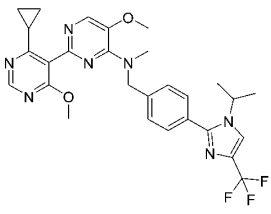
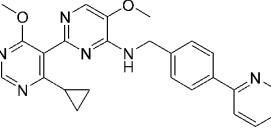
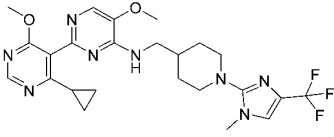
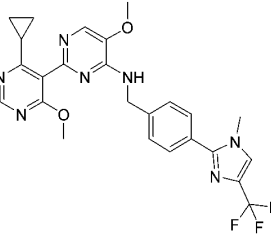
71	 5-异丙氧基-2-(2-异丙基苯基)-N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB3C5	LC-MS: $m/z = 524.4$ $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。
72	 5-异丙氧基-2-(2-异丙基苯基)-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB4C4	LC-MS: $m/z = 517.2$ $(M+H)^+$
73	 5-异丙氧基-2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB4C5	LC-MS: $m/z = 510.3$ $(M+H)^+$
74	 5-异丙氧基-2-(2-异丙基苯基)-N-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB4C19	LC-MS: $m/z = 539.4$ $(M+H)^+$

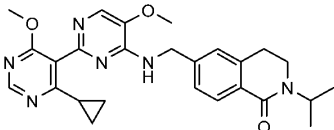
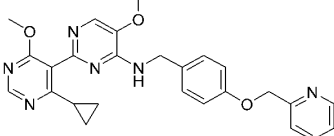
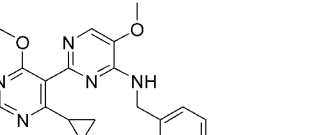
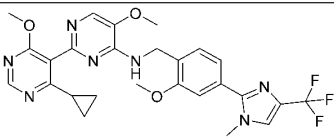
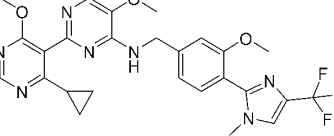
75	 2-(2-异丙基苯基)-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB12C4	LC-MS: m/z =527.2 (M+H) ⁺
76	 2-(2-异丙基苯基)-N-((1-(吡啶-2-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB12C6	LC-MS: m/z =456.5 (M+H) ⁺
77	 6-(((2-(2-异丙基苯基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	A1-2和 BB13C25	LC-MS: m/z =427.2 (M+H) ⁺
78	 2-异丙基-6-(((2-(2-异丙基苯基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	A1-2和 BB13C26	LC-MS: m/z =455.1 (M+H) ⁺
79	 N-(4-(2-乙氧基乙氧基)苄基)-2-(2-异丙基苯基)咪唑并[3,2-d]嘧啶-4-胺	A1-2和 BB13C28	LC-MS: m/z =432.1 (M+H) ⁺

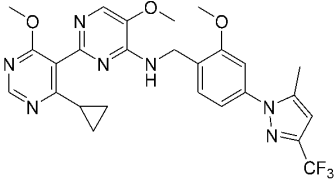
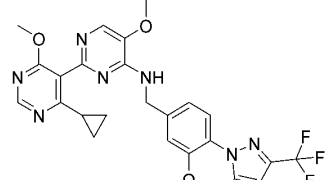
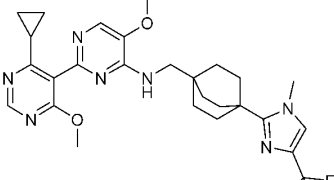
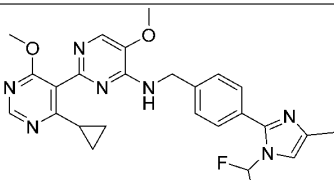
80	 2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(3-甲氧基环丁氧基)苄基)咪喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	A1-2和 BB13C29	LC-MS: m/z =444.2 (M+H) ⁺
81	 2-(2-异丙基苯基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)咪喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	A1-2和 BB13C30	LC-MS: m/z =522.2 (M+H) ⁺
82	 2-(2-异丙基苯基)-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)咪喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	A1-2和 BB13C31	LC-MS: m/z =522.0 (M+H) ⁺
83	 2-(2-异丙基苯基)-N-(2-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	A1-2和 BB13C32	LC-MS: m/z =522.2 (M+H) ⁺
84	 2-(2-异丙基苯基)-N-(3-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	A1-2和 BB13C33	LC-MS: m/z =522.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.79-7.55 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.94-6.93 (m, 1H),

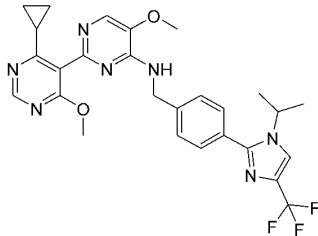
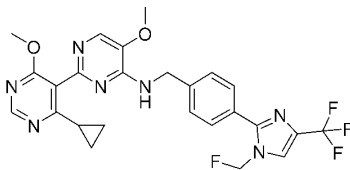
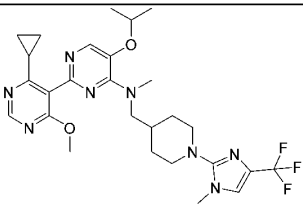
	-1-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺		6.42 (s, 1H), 5.60-5.57 (m, 1H), 4.95-4.94 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.22-1.19 (m, 6H)。
85	 5-乙炔基-2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB18D5	LC-MS: m/z =476.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 6.74 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。
86	 5-(二氟甲氧基)-2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	A1-2和 BB19C5	LC-MS: m/z =518.0 (M+H) ⁺
87	 2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-吗啉基嘧啶-4-胺	A1-2和 BB21D5	LC-MS: m/z =537.4 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 4.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 – 3.80 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 2.97 – 2.93 (m, 4H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。
88		A1-2和 BB22D5	LC-MS: m/z =550.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, J =

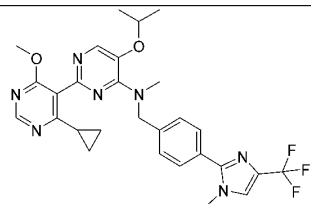
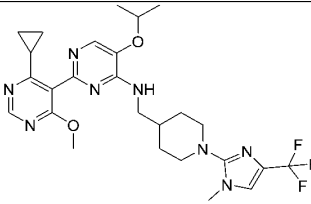
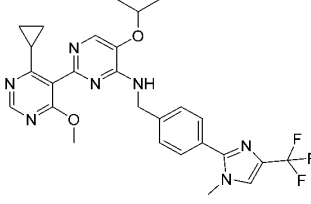
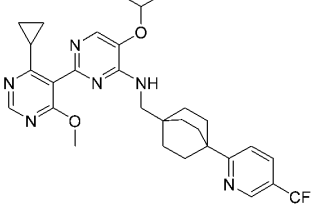
	2-(2-异丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-胺		8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。
89	 2-(2-异丙基苯基)-4-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨基)嘧啶-5-醇	A1-2和 BB24D5	LC-MS: m/z =468.1 (M+H) ⁺
90	 2-(2-异丙基苯基)-4-((4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)氨基)嘧啶-5-醇	A1-2和 BB24D11	LC-MS: m/z =468.3 (M+H) ⁺
91	 2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸甲酯	A1-2和 BB41D5	LC-MS: m/z =524.2 (M+H) ⁺
92	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-甲基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)-	A2-7和 BB1C4	LC-MS: m/z =533.4 (M+H) ⁺

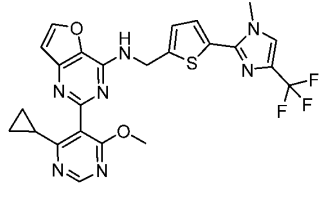
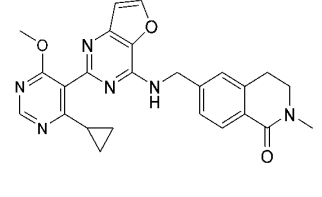
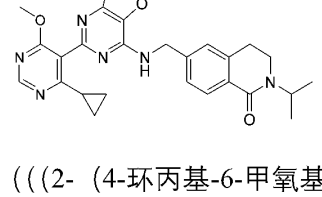
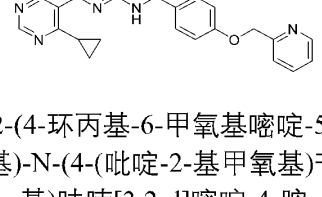
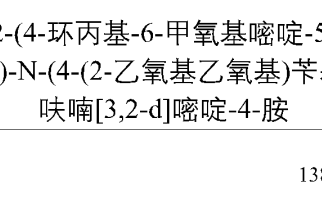
	[2,5'-联嘧啶]-4-胺		
93	 4'-环丙基-N-(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5,6'-二甲氧基-N-甲基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB1C58	LC-MS: $m/z = 554.4$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.61 – 4.35 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.00 (dt, $J = 4.7, 3.0$ Hz, 2H), 0.86 (dt, $J = 8.1, 3.3$ Hz, 2H)。
94	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C3	LC-MS: $m/z = 441.2$ (M+H)⁺
95	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C4	LC-MS: $m/z = 519.3$ (M+H)⁺
96	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C5	LC-MS: $m/z = 512.2$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H), 7.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.70 (tt, $J = 8.5, 4.7$ Hz, 1H), 0.97 (s, 2H), 0.78 (dd, $J = 7.8, 3.3$ Hz, 2H)。

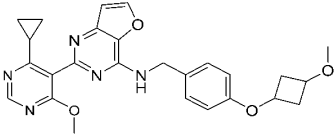
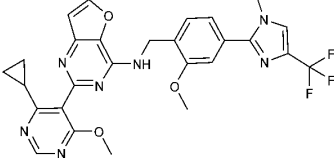
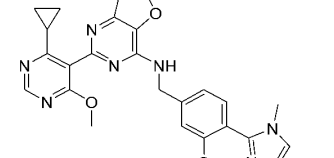
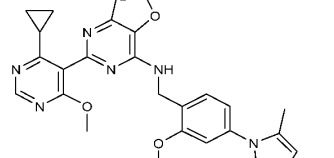
97	 6-(((4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-[2,5'-双嘧啶]-4-基)氨基)甲基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	A2-7和 BB2C26	LC-MS: m/z = 475.2 (M+H) ⁺
98	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C27	LC-MS: m/z = 471.1 (M+H) ⁺
99	 4'-环丙基-N-(4-(2-乙氧基乙氧基)苄基)-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C28	LC-MS: m/z = 452.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 2H), 4.00-4.04 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.48 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.11 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93-0.99 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 2H)。
100	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C30	LC-MS: m/z = 542.1 (M+H) ⁺
101	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C31	LC-MS: m/z = 542.0 (M+H) ⁺

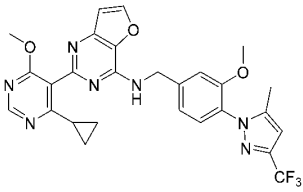
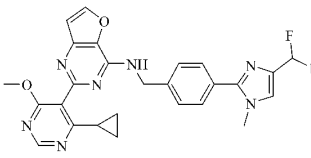
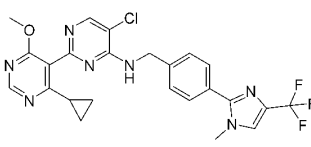
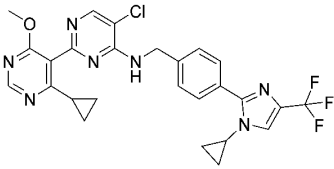
	4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺		
102	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(2-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C32	LC-MS: m/z =542.1 (M+H) ⁺
103	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(3-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C33	LC-MS: m/z =542.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.74 - 5.73 (m, 1H), 4.77 - 4.75 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (m, 3H), 1.82 - 1.80 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 2H)。
104	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C35	LC-MS: m/z =544.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.21 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.90 (m, 6H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (m, 6H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.92 - 0.85 (m, 2H)。
105	 4'-环丙基-N-(4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C48	LC-MS: m/z =494.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 3H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.07 - 6.79 (m,

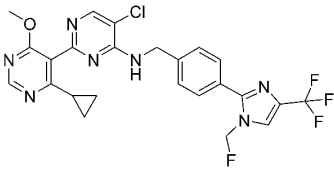
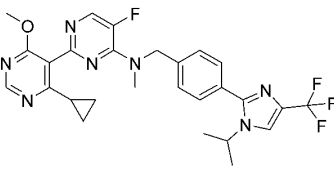
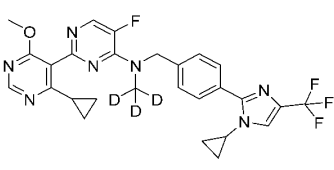
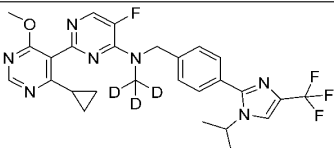
	甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺		1H), 4.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.71 (dt, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 1H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.86 – 0.71 (m, 2H)。
106	 4'-环丙基-N-(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C58	LC-MS: $m/z = 540.2$ (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.54 – 4.34 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.95 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H), 0.80 – 0.69 (m, 2H)。
107	 4'-环丙基-N-(4-(1-(氟甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB2C59	LC-MS: $m/z = 530.2$ (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.77 – 5.69 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.17 – 1.12 (m, 2H), 0.85 – 0.78 (m, 2H)。
108	 4'-环丙基-5-异丙氧基-6'-甲氧基-N-甲基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB3C4	LC-MS: $m/z = 561.2$ (M+H) ⁺

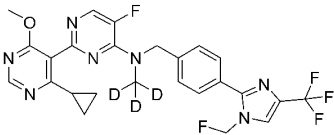
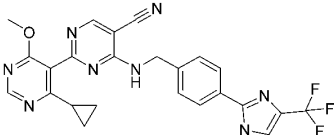
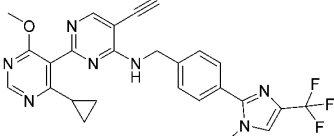
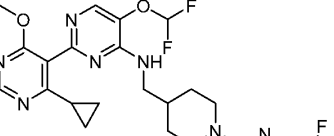
109	 4'-环丙基-5-异丙氧基-6'-甲氧基 -N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲 基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联 嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB3C5	LC-MS: m/z =554.3 (M+H) ⁺
110	 4'-环丙基-5-异丙氧基-6'-甲氧基 -N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H- 咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)- [2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB4C4	LC-MS: m/z =547.4 (M+H) ⁺
111	 4'-环丙基-5-异丙氧基-6'-甲氧基 -N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H- 咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]- 4-胺	A2-7和 BB4C5	LC-MS: m/z =540.2 (M+H) ⁺
112	 4'-环丙基-5-异丙氧基-6'-甲氧基 -N-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基) 双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)-[2,5'- 联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB4C19	LC-MS: m/z =569.4 (M+H) ⁺

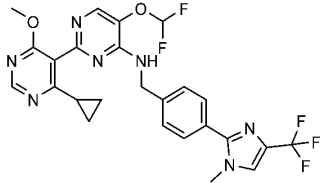
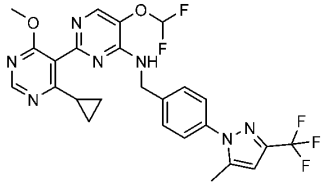
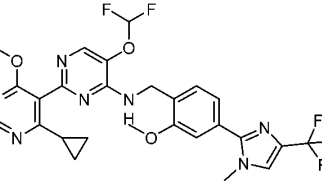
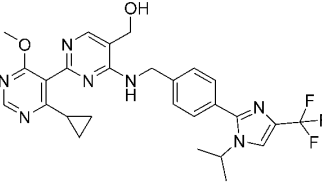
113	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-((5-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)噻吩-2-基)甲基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-胺	A2-7和 BB13C7	LC-MS: m/z =528.3 (M+H) ⁺
114	 6-(((2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	A2-7和 BB13C25	LC-MS: m/z =457.1 (M+H) ⁺
115	 6-(((2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	A2-7和 BB13C26	LC-MS: m/z =485.2 (M+H) ⁺
116	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-胺	A2-7和 BB13C27	LC-MS: m/z =481.1 (M+H) ⁺
117	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(4-(2-乙氧基乙氧基)苄基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-胺	A2-7和 BB13C28	LC-MS: m/z =462.1 (M+H) ⁺

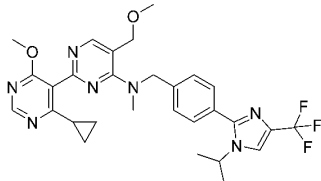
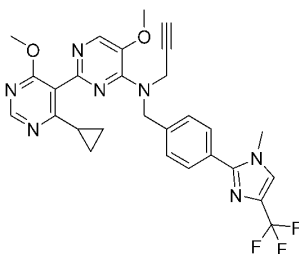
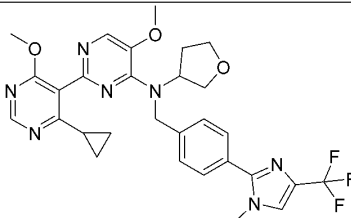
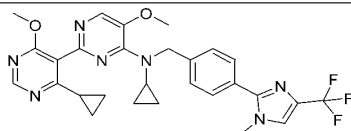
118	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(4-(3-甲氧基环丁氧基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	A2-7和 BB13C29	LC-MS: m/z =474.2 (M+H) ⁺
119	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	A2-7和 BB13C30	LC-MS: m/z =552.0 (M+H) ⁺
120	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	A2-7和 BB13C31	LC-MS: m/z =552.0 (M+H) ⁺
121	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	A2-7和 BB13C32	LC-MS: m/z =552.1 (M+H) ⁺

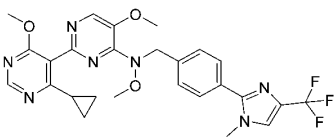
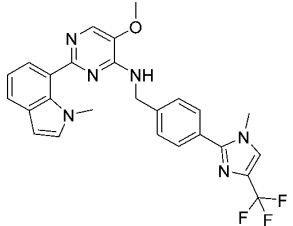
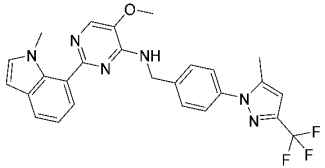
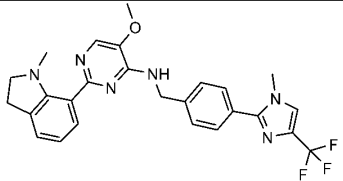
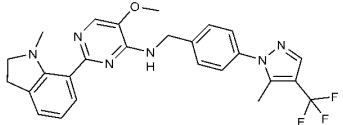
122	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(3-甲氧基-4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-胺	A2-7和 BB13C33 LC-MS: $m/z = 552.2$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.97-4.93 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.21 - 1.19 (m, 2H), 0.88 - 0.86 (m, 2H)。
123	 2-(4-环丙基-6-甲氧基咪唑-5-基)-N-(4-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)咪唑并[3,2-d]嘧啶-4-胺	A2-7和 BB13C48 LC-MS: $m/z = 504.2$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.68 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 0.78 (s, 2H)。
124	 5-氯-4'-环丙基-6'-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB15C5 LC-MS: $m/z = 516.0$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.77 - 1.59 (m, 1H), 0.95 (p, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 0.77 (dq, <i>J</i> = 7.0, 3.5 Hz, 2H)。
125	 5-氯-4'-环丙基-N-(4-(1-环丙基-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB15C57 LC-MS: $m/z = 542.4$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H),

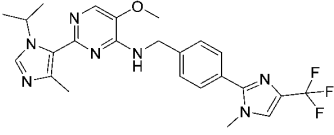
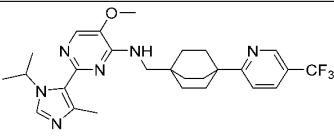
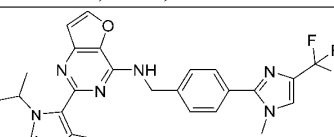
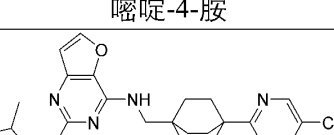
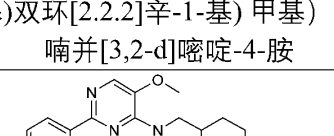
	4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-6'-甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺		4.78 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.07 – 1.02 (m, 2H), 1.01 – 0.96 (m, 2H), 0.85 – 0.77 (m, 4H)。
126	 5-氯-4'-环丙基-N-(4-(1-(氟甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-6'-甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB15C59	LC-MS: m/z = 534.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 – 8.22 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 51.7 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 0.96 – 0.88 (m, 2H), 0.78 – 0.69 (m, 2H)。
127	 4'-环丙基-5-氟-N-(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-6'-甲氧基-N-甲基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB16C58	LC-MS: m/z = 542.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.27 – 3.23 (m, 3H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.86 – 0.79 (m, 2H)。
128	 4'-环丙基-N-(4-(1-环丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-氟-6'-甲氧基-N-(甲基-d3)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB16-D3C57	LC-MS: m/z = 543.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.10 – 1.05 (m, 2H), 1.04 – 0.98 (m, 2H), 0.89 – 0.83 (m, 4H)。
129		A2-7和 BB16-D3C58	LC-MS: m/z = 545.4 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H),

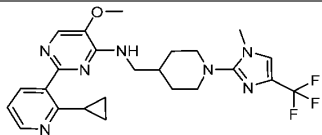
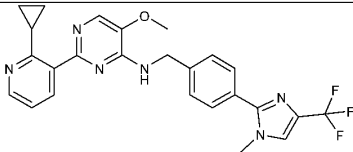
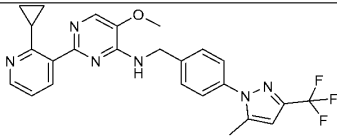
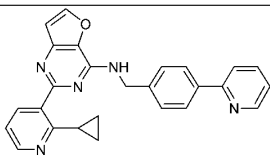
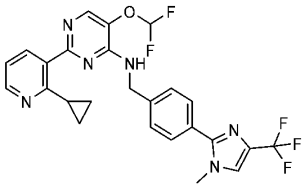
	4'-环丙基-5-氟-N-(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-6'-甲氧基-N-(甲基-d3)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺		8.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.00 – 0.96 (m, 2H), 0.85 – 0.81 (m, 2H)。
130	 4'-环丙基-5-氟-N-(4-(1-(氟甲基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-6'-甲氧基-N-(甲基-d3)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB16- D3C59	LC-MS: m/z = 535.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.07 (d, J = 51.6 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.85 – 0.77 (m, 2H)。
131	 4'-环丙基-6'-甲氧基-4-((4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨基)-[2,5'-联嘧啶]-5-腈	A2-7和 BB17C5	LC-MS: m/z = 507.3 (M+H) ⁺
132	 4'-环丙基-5-乙炔基-6'-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB18D5	LC-MS: m/z = 506.4 (M+H) ⁺
133	 4'-环丙基-5-(二氟甲氧基)-6'-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲	A2-7和 BB19C4	LC-MS: m/z = 555.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.01 – 7.00 (m, 1H), 6.80 – 6.44 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.54 – 3.52 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.29 – 3.26 (m,

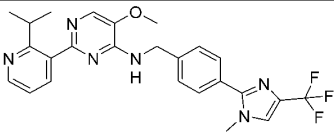
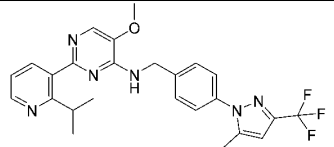
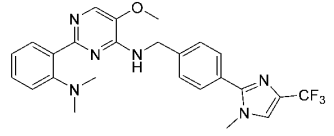
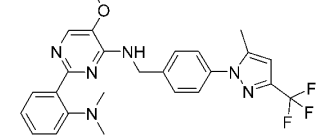
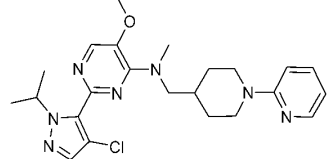
	基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲 基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺		2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 4H), 1.47 - 1.43 (m, 2H), 1.22 - 1.21 (m, 2H), 0.94 - 0.91 (m, 2H)。
134	 4'-环丙基-5-(二氟甲氧基)-6'-甲 氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲 基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联 嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB19C5	LC-MS: m/z =548.4 (M+H) ⁺
135	 4'-环丙基-5-(二氟甲氧基)-6'-甲 氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲 基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-[2,5'-联 嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB19C11	LC-MS: m/z =548.2 (M+H) ⁺
136	 4'-环丙基-5-(二氟甲氧基)-6'-甲 氧基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4- (三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)- [2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB19C30	LC-MS: m/z =578.0 (M+H) ⁺
137	 (4'-环丙基-4-((4-(1-异丙基-4(三 氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨 基)-6'-甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-5- 基)甲醇	A2-7和 BB35D58	LC-MS: m/z =540.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.7 – 6.63 (m, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 2H), 4.58 – 4.46 (m, 3H), 4.32 – 4.12 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.6

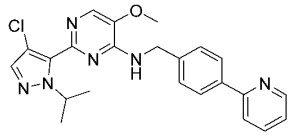
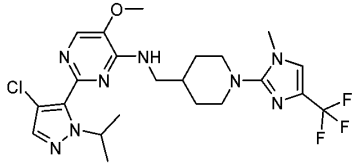
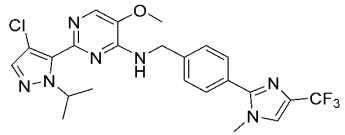
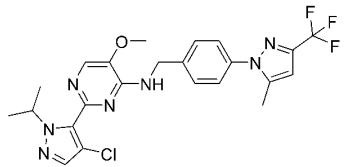
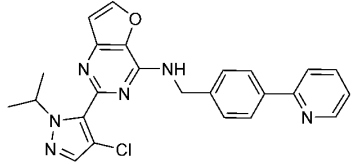
			Hz, 6H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 0.83 – 0.76 (m, 2H)。
138	 4'-环丙基-N-(4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-6'-甲氧基-5-(甲氧基甲基)-N-甲基-[2, 5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB36C58 LC-MS: m/z = 568.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.49 – 4.43 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 0.99 – 0.94 (m, 2H), 0.84 – 0.78 (m, 2H)。	
139	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-N-(丙-2-炔-1-基)-[2,5'-双嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB42C5 LC-MS: m/z = 550.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.45 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.12 – 1.02 (m, 2H), 0.95 – 0.82 (m, 2H)。	
140	 4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-N-(四氢呋喃-3-基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	A2-7和 BB43C5 LC-MS: m/z = 582.2 (M+H)⁺	
141	 N,4'-二环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-	A2-7和 BB44C5 LC-MS: m/z = 552.3 (M+H)⁺	

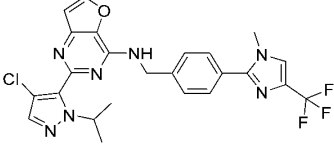
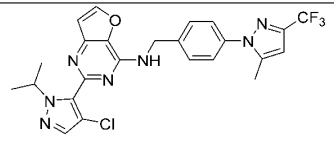
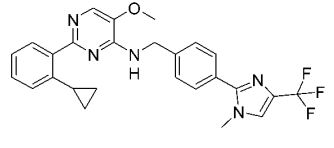
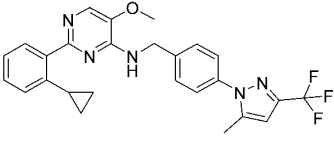
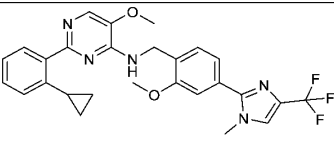
	胺		
142	 N-(4'-(环丙基)-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-基)-O-甲基-N-(4-(1-甲基-4(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)羟胺	A2-7和 BB45C5	LC-MS: $m/z = 542.2$ (M+H) ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.43 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.09 – 0.95 (m, 2H), 0.85 (dt, J = 8.3, 3.4 Hz, 2H)。
143	 5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-7-基)-N-(4-(1-甲基-4(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA3和 BB2C5	LC-MS: $m/z = 493.1$ (M+H) ⁺
144	 5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-7-基)-N-(4-(5-甲基-3(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA3和 BB2C11	LC-MS: $m/z = 493.1$ (M+H) ⁺
145	 5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-2-(1-甲基吲哚-7-基)嘧啶-4-胺	AA4和 BB2C5	LC-MS: $m/z = 495.2$ (M+H) ⁺
146		AA4和 BB2C11	LC-MS: $m/z = 495.0$ (M+H) ⁺

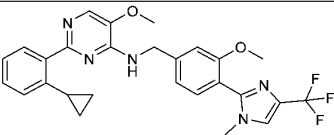
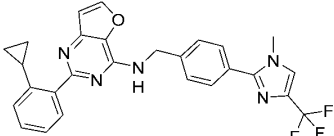
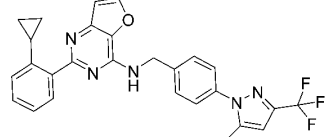
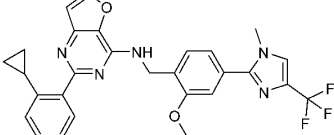
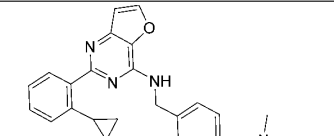
	5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)-2-(1-甲基吡啶-7-基)嘧啶-4-胺		
147	 2-(1-异丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA5和 BB2C5	LC-MS: m/z =486.3 (M+H) ⁺
148	 2-(1-异丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-甲氧基-N-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲基)嘧啶-4-胺	AA5和 BB2C19	LC-MS: m/z =515.5 (M+H) ⁺
149	 2-(1-异丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA5和 BB13C5	LC-MS: m/z =496.2 (M+H) ⁺
150	 2-(1-异丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA5和 BB13C19	LC-MS: m/z =525.4 (M+H) ⁺
151		AA6和 BB1C6	LC-MS: m/z =431.2 (M+H) ⁺

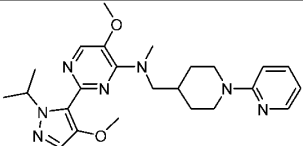
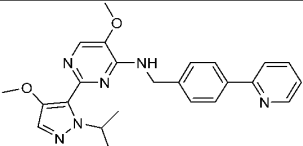
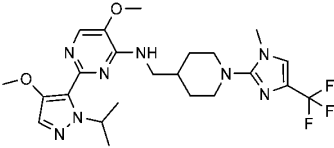
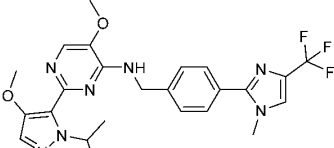
	2-(2-环丙基吡啶-3-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺		
152	 2-(2-环丙基吡啶-3-基)-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	AA6和 BB2C4	LC-MS: m/z =488.1 (M+H) ⁺
153	 2-(2-环丙基吡啶-3-基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA6和 BB2C5	LC-MS: m/z =481.3 (M+H) ⁺
154	 2-(2-环丙基吡啶-3-基)-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA6和 BB2C11	LC-MS: m/z =481.4 (M+H) ⁺
155	 2-(2-环丙基吡啶-3-基)-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA6和 BB13C3	LC-MS: m/z =420.1 (M+H) ⁺
156	 2-(2-环丙基吡啶-3-基)-5-(二氟甲氧基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA6和 BB19C5	LC-MS: m/z =517.3 (M+H) ⁺

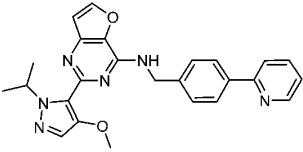
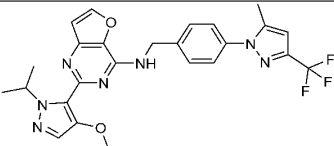
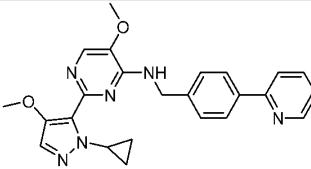
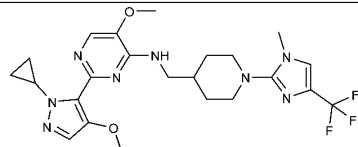
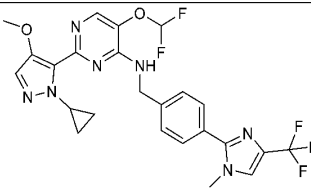
	胺		
157	 2-(2-异丙基吡啶-3-基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA7和 BB2C5	LC-MS: m/z =483.2 (M+H) ⁺
158	 2-(2-异丙基吡啶-3-基)-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA7和 BB2C11	LC-MS: m/z =483.0 (M+H) ⁺
159	 2-(2-(二甲基氨基)苯基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA8和 BB2C5	LC-MS: m/z =483.4 (M+H) ⁺
160	 2-(2-(二甲基氨基)苯基)-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA8和 BB2C11	LC-MS: m/z =483.1 (M+H) ⁺
161	 2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	AA9和 BB1C6	LC-MS: m/z =456.2 (M+H) ⁺

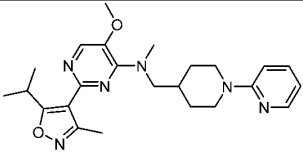
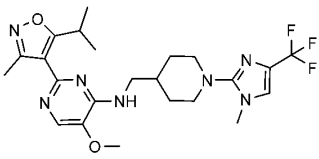
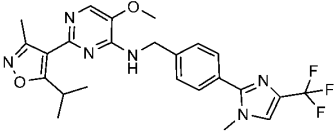
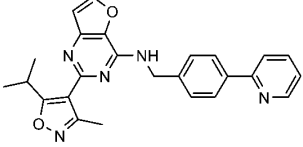
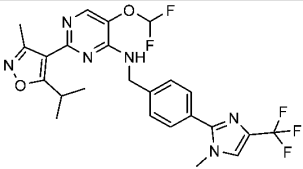
162	 2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA9和 BB2C3	LC-MS: m/z =435.1 (M+H) ⁺
163	 2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡咯-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	AA9和 BB2C4	LC-MS: m/z =513.3 (M+H) ⁺
164	 2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA9和 BB2C5	LC-MS: m/z =506.3 (M+H) ⁺
165	 2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA9和 BB2C11	LC-MS: m/z =506.1 (M+H) ⁺
166	 2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)咪喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA9和 BB13C3	LC-MS: m/z =445.1 (M+H) ⁺

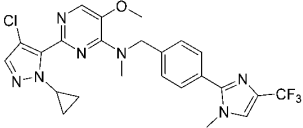
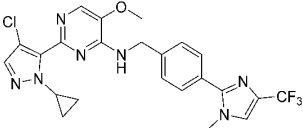
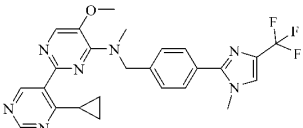
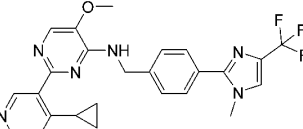
167	 2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA9和 BB13C5	LC-MS: m/z =516.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.01-5.12 (m, 1H), 4.80-4.86 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
168	 2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA9和 BB13C11	LC-MS: m/z =516.2 (M+H) ⁺
169	 2-(2-环丙基苯基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)咪唑-4-胺	AA10和 BB2C5	LC-MS: m/z =480.4 (M+H) ⁺
170	 2-(2-环丙基苯基)-5-甲氧基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪唑-4-胺	AA10和 BB2C11	LC-MS: m/z =480.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.60 - 7.62 (m, 1H), 7.47 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.42 (m, 2H), 7.21 - 7.23 (m, 1H), 6.97 - 6.99 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.66 - 5.75 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.46 - 2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.70 - 0.73 (m, 2H), 0.59 - 0.61 (m, 2H)。
171		AA10和 BB2C30	LC-MS: m/z =510.2 (M+H) ⁺

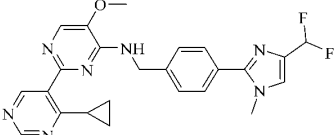
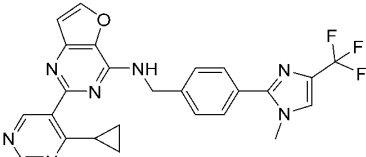
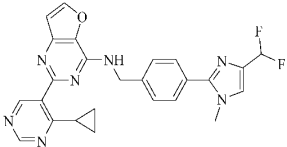
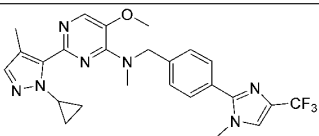
	2-(2-环丙基苯基)-5-甲氧基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺		
172	 2-(2-环丙基苯基)-5-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA10和 BB2C31	LC-MS: m/z =510.3 (M+H) ⁺
173	 2-(2-环丙基苯基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA10和 BB13C5	LC-MS: m/z =490.4 (M+H) ⁺
174	 2-(2-环丙基苯基)-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA10和 BB13C11	LC-MS: m/z =490.2 (M+H) ⁺
175	 2-(2-环丙基苯基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA10和 BB13C30	LC-MS: m/z =520.0 (M+H) ⁺
176		AA10和 BB13C31	LC-MS: m/z =520.2 (M+H) ⁺

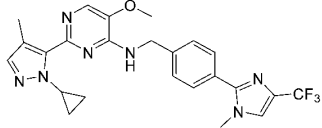
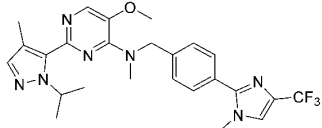
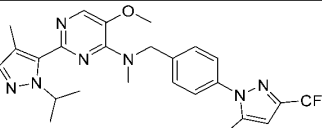
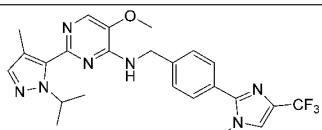
	2-(2-环丙基苯基)-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺		
177	 2-(1-异丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	AA11和 BB1C6	LC-MS: m/z =452.2 (M+H) ⁺
178	 2-(1-异丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA11和 BB2C3	LC-MS: m/z =431.4 (M+H) ⁺
179	 2-(1-异丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	AA11和 BB2C4	LC-MS: m/z =509.1 (M+H) ⁺
180	 2-(1-异丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA11和 BB2C5	LC-MS: m/z =502.1 (M+H) ⁺

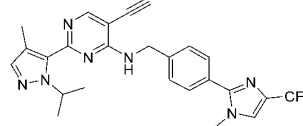
181	 2-(1-异丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)咪喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA11和 BB13C3	LC-MS: m/z =441.4 (M+H) ⁺
182	 2-(1-异丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)咪喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA11和 BB13C11	LC-MS: m/z =512.3 (M+H) ⁺
183	 2-(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA12和 BB2C3	LC-MS: m/z =429.2 (M+H) ⁺
184	 2-(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡咯-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	AA12和 BB2C4	LC-MS: m/z =507.3 (M+H) ⁺
185	 2-(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-5-(二氟甲氧基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)咪喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA12和 BB19C5	LC-MS: m/z =536.3 (M+H) ⁺

186	苄基)嘧啶-4-胺  2-(5-异丙基-3-甲基异噁唑-4-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	AA13和 BB1C6	LC-MS: m/z =437.2 (M+H) ⁺
187	 2-(5-异丙基-3-甲基异噁唑-4-基)-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4-胺	AA13和 BB2C4	LC-MS: m/z =494.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.41 - 5.38 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。
188	 2-(5-异丙基-3-甲基异噁唑-4-基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA13和 BB2C5	LC-MS: m/z =487.0 (M+H) ⁺
189	 2-(5-异丙基-3-甲基异噁唑-4-基)-N-(4-(吡啶-2-基)苄基)咪唑并[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA13和 BB13C3	LC-MS: m/z =426.1 (M+H) ⁺
190		AA13和 BB19C5	LC-MS: m/z =523.5 (M+H) ⁺

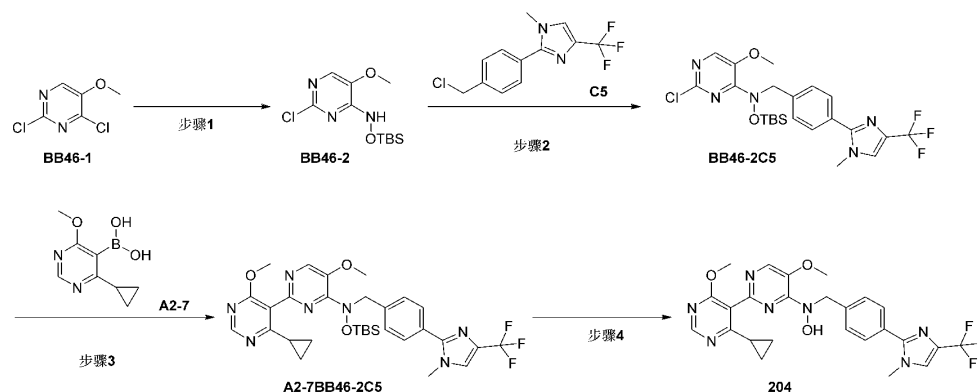
	5-(二氟甲氧基)-2-(5-异丙基-3-甲基异噻唑-4-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺		
191	 2-(4-氯-1-环丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA14和 BB1C5	LC-MS: m/z =518.3 (M+H) ⁺
192	 2-(4-氯-1-环丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA14和 BB2C5	LC-MS: m/z =504.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 8.00 – 7.86 (m, 1H), 7.76 – 7.59 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (tt, <i>J</i> = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 0.97 – 0.77 (m, 2H), 0.71 – 0.50 (m, 2H)。
193	 4'-环丙基-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	AA15和 BB1C5	LC-MS: m/z =496.5 (M+H) ⁺
194	 4'-环丙基-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	AA15和 BB2C5	LC-MS: m/z =482.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.06 – 2.99 (m, 1H), 1.05 (s, 2H), 0.86

			– 0.80 (m, 2H)。
195	 4'-(环丙基)-N-(4-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)-5-甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-胺	AA15和BB2C48	LC-MS: m/z =464.4 (M+H)+; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.78 – 7.05 (m, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (dt, <i>J</i> = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 1.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 0.79 (dt, <i>J</i> = 7.0, 3.4 Hz, 2H)。
196	 2-(4-(环丙基)嘧啶-5-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)咪喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA15和BB13C5	LC-MS: m/z =492.0 (M+H)+; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.94 (m, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 1.32 – 1.25 (m, 1H), 1.11 – 1.04 (m, 2H), 0.86 (s, 2H)。
197	 2-(4-(环丙基)嘧啶-5-基)-N-(4-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)咪喃[3,2-d]嘧啶-4-胺	AA15和BB13C48	LC-MS: m/z =474.1 (M+H)+; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 1H), 6.75 – 7.03 (m, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.96 (dq, <i>J</i> = 8.6, 5.1, 4.5 Hz, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.83 (m, 2H)。
198		AA16和BB1C5	LC-MS: m/z =498.2 (M+H)+; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H),

	2-(1-环丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺		7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.31 (dt, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.06 – 0.87 (m, 2H), 0.87 – 0.62 (m, 2H)。
199	 2-(1-环丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA16和 BB2C5	LC-MS: $m/z = 484.4$ (M+H) ⁺
200	 2-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA17和 BB1C5	LC-MS: $m/z = 500.5$ (M+H) ⁺
201	 2-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA17和 BB1C11	LC-MS: $m/z = 500.1$ (M+H) ⁺
202	 2-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA17和 BB2C5	LC-MS: $m/z = 486.3$ (M+H) ⁺

203	 5-乙炔基-2-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)嘧啶-4-胺	AA17和BB18D5	LC-MS: m/z =480.2 (M+H) ⁺
-----	---	-------------	--------------------------------------

实施例204: 化合物204 (N-(4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)羟胺)的合成



步骤1: 化合物BB46-2 (O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)羟胺)的合成

依次将化合物2, 4-二氯-5-氟嘧啶 (化合物BB46-1, 1.0g, 5.6mmol, 1.0eq), O-(叔丁基二甲基硅烷)羟胺 (0.9g, 6.2mmol, 1.1eq) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.1g, 16.8mmol, 3.0eq) 加入二氧六环 (20mL) 中, 80 °C 搅拌4小时, 冷却至室温, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得淡黄色油状化合物BB46-2 (430.2 mg, 1.49 mmol, 26.6%收率)。LC-MS: m/z = 290.0 (M+H)⁺。

步骤2: 化合物BB46-2C5 (O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)羟胺)的合成

以中间体BB46-2 (430mg, 1.5mmol, 1.0eq) 和化合物C5 (452mg, 1.65mmol, 1.1eq) 为原料, 按照与中间体BB1C2相同的步骤制备了淡黄色固体中间体BB46-2C5 (506.8 mg, 0.96 mmol, 64.1%收率)。LC-MS: m/z = 528.3 (M+H)⁺。

步骤3: 化合物A2-7BB46-2C5 (O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N-(4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)羟胺)的合成

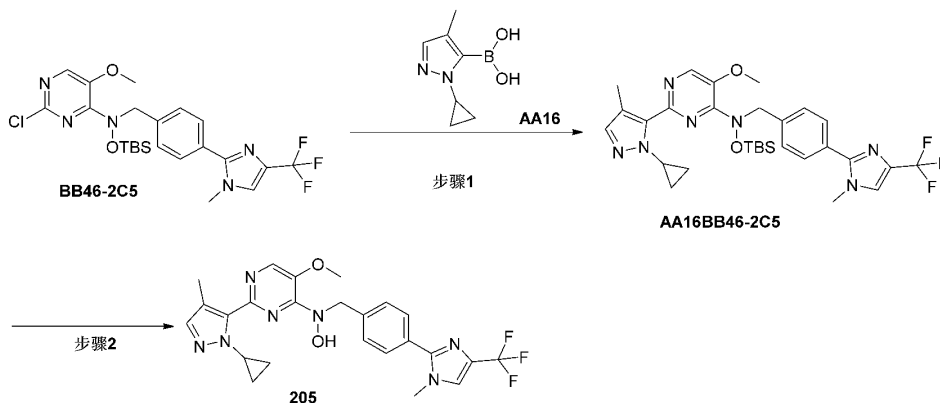
以中间体BB46-2 (486.0 mg, 0.9 mmol, 1.0eq) 和化合物A2-7 (262.1 mg, 1.35mmol, 1.5eq) 为原料, 按照与化合物A1-2BB1C2相同的步骤制备了黄色固体中间体A2-

7BB46-2C5 (323.3 mg, 0.50 mmol, 56.0%收率)。LC-MS: $m/z = 642.3$ ($M+H$)⁺。

步骤4: 化合物**204**的合成

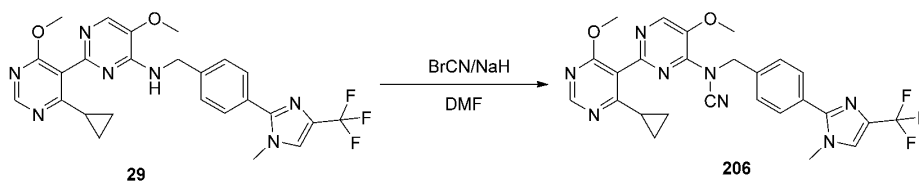
将中间体**A2-7BB46-2C5** (323.0 mg, 0.5 mmol, 1.0eq) 溶于4M 盐酸甲醇溶液中, 25 °C 搅拌1小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(30.0 mL), 二氯甲烷(20.0 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/2) 纯化得白色固体化合物**204** (109.9 mg, 0.21 mmol, 41.7%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.75 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (dt, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 1H), 0.99 (dq, $J = 5.9, 3.5$ Hz, 2H), 0.84 (dq, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 2H); LC-MS: $m/z = 528.3$ ($M+H$)⁺。

实施例205: 化合物**205** (N-(2-(1-环丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)羟胺)的合成



以中间体**BB46-2**和化合物**AA16**为原料, 按照与化合物**204**相同的步骤制备了白色固体化合物**205** (37.2 mg, 0.074 mmol, 66.9%收率)。LC-MS: $m/z = 500.3$ ($M+H$)⁺。

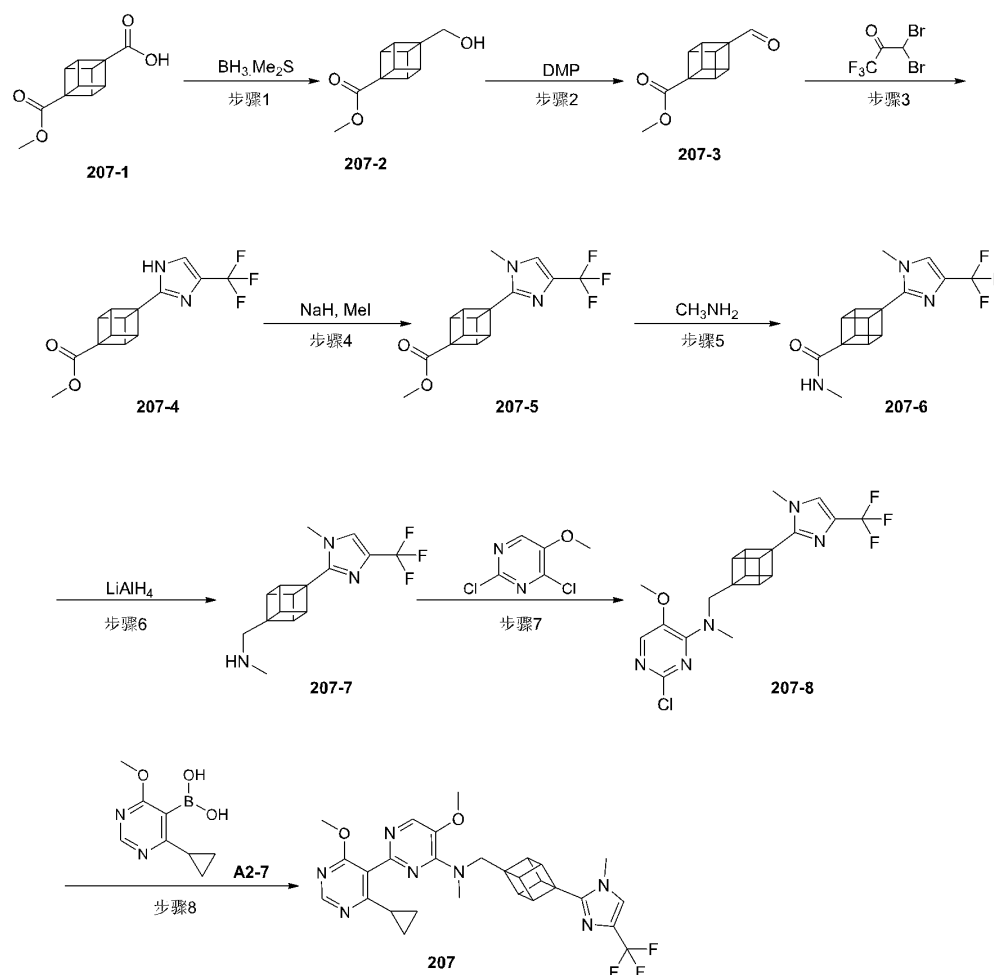
实施例206: 化合物**206** (N-(4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-基)-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苄基)氨基氰)的合成



将化合物**29** (50mg, 0.092mmol, 1.0eq) 溶于N, N-二甲基甲酰胺 (1.0 mL) 中, 0 °C 下分批加入氢化钠 (60%含量, 36.8mg, 0.92mmol, 10eq), 自然升温至25 °C 搅拌反应1小时, 加入溴化氰 (48.7mg, 0.46mmol, 5eq), 室温25 °C 搅拌反应2小时, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯化得淡白色固体化合物**206** (6.7 mg, 0.0125 mmol, 13.6%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H),

7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.68 (tt, $J = 8.2, 4.8$ Hz, 1H), 0.96 (s, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H); LC-MS: $m/z = 537.2$ ($M+H$)⁺。

5 实施例207: 化合物207 (2-(4-环丙基-6-甲氧基-嘧啶-5-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-[[4-[1-甲基-4-(三氟甲基)咪唑-2-基]立方烷-1-基]甲基]嘧啶-4-胺)的合成



步骤1: 化合物207-2 ((2R, 3R, 4S, 5S)-4-(羟甲基)立方烷-1-羧酸甲酯)的合成

将化合物 (1S, 2R, 3R, 8S) -4-(甲氧羰基)立方烷-1-羧酸 (207-1, 10.0 g, 48.5 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (300 mL) 中, 20℃下加入10 M硼烷二甲硫醚四氢呋喃溶液 (5.82 mL, 1.20 eq), 50℃搅拌反应13小时, 0℃下缓慢加入甲醇 (300 mL) 淬灭反应, 抽滤得滤液, 真空浓缩得白色固体化合物207-2 (11.0 g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.15 - 4.13 (m, 3H), 3.89 - 3.87 (m, 3H), 3.77 - 3.75 (m, 2H), 3.70 (s, 3H)。

15 步骤2: 化合物207-3 ((2R, 3R, 4S, 5S)-4-甲酰基立方烷-1-羧酸甲酯)的合成

将化合物**207-2** (11.0 g, 57.2 mmol, 1.00 eq) 溶于二氯甲烷 (150 mL) 中, 0℃下加入戴斯-马丁氧化剂 (DMP, 29.1 g, 68.6 mmol, 21.2 mL, 1.20 eq), 0℃下搅拌反应2小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL), 二氯甲烷 (150 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (120 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 3/1) 纯化得白色固体化合物**207-3** (5.8 g, 30.5 mmol, 53.3%收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 4.38 - 4.36 (m, 3H), 4.27 - 4.25 (m, 3H), 3.72 (s, 3H);

步骤3: 化合物**207-4** ((2R, 3R, 4S, 5S)-4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-羧酸甲酯) 的合成

将醋酸钠 (5.25 g, 64.0 mmol, 2.1 eq) 溶于水 (25.0 mL) 中, 20℃下加入1,1-二溴-3,3,3-三氟丙酮 (9.05 g, 33.5 mmol, 1.1 eq), 升温至100℃搅拌反应1小时, 20℃下加入溶于甲醇 (65.0 mL) 和氨水 (25.0 mL) 中的化合物**207-3** (5.8 g, 30.5 mmol, 1.0 eq), 加完后20℃搅拌反应11小时, 反应液过滤得滤液, 真空浓缩得白色固体化合物**207-4** (6.0 g, 18.5 mmol, 60.8%收率)。LC-MS: m/z = 297.0 (M+H)⁺。

步骤4: 化合物**207-5** ((2R, 3R, 4S, 5S)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-羧酸甲酯) 的合成

将化合物**207-4** (4.5 g, 15.2 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (40.0 mL) 中, 0℃下分批加入氢化钠 (911 mg, 22.7 mmol, 60%含量, 1.50 eq), 加完后20℃下搅拌30分钟, 加入碘甲烷 (2.16 g, 15.2 mmol, 945 μL, 1.0 eq), 20℃反应2小时, 0℃下加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL) 淬灭反应, 加水 (100 mL), 乙酸乙酯 (70.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (80.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经反相色谱HPLC (0.1% FA) 纯化得白色固体化合物**207-5** (1.6 g, 4.95 mmol, 32.5%收率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 3H), 4.32 - 4.30 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H); LC-MS: m/z = 311.1 (M+H)⁺。

步骤5: 化合物**207-6** ((2R, 3R, 4S, 5S)-N-甲基-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-甲酰胺) 的合成

将化合物**207-5** (120 mg, 386.76 μmol, 1 eq) 溶于乙醇 (24.0 mL) 中, 25℃下加入甲胺乙醇溶液 (16.51 g, 159.48 mmol, 30% 含量, 412.35 eq), 于70℃、50Psi压力下搅拌反应12小时, 冷却至室温, 加入冰水 (15.0 mL), 真空浓缩除去乙醇, 乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得白色固体化合物**207-6** (0.11 g, 粗品)。LC-MS: m/z = 310.1 (M+H)⁺。

步骤6: 化合物**207-7** (N-甲基-1-((2R, 3R, 4S, 5S)-4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲胺) 的合成

将化合物**207-6** (0.1 g, 323.33 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (10.0 mL) 中, 0°C 下加入氢化铝锂四氢呋喃溶液 (2.5 mmol, 387.99 μ L, 3 eq), 0°C 搅拌 30 分钟, 再升温至 50°C 搅拌 3 小时, 0°C 下加入十水硫酸钠 (1.0 g) 搅拌 30 分钟, 加入四氢呋喃 (5.0 mL) 搅拌 5 分钟, 过滤得滤液, 真空浓缩得白色固体化合物**207-7** (86 mg, 粗品)。LC-MS: $m/z = 296.3 (M+H)^+$ 。

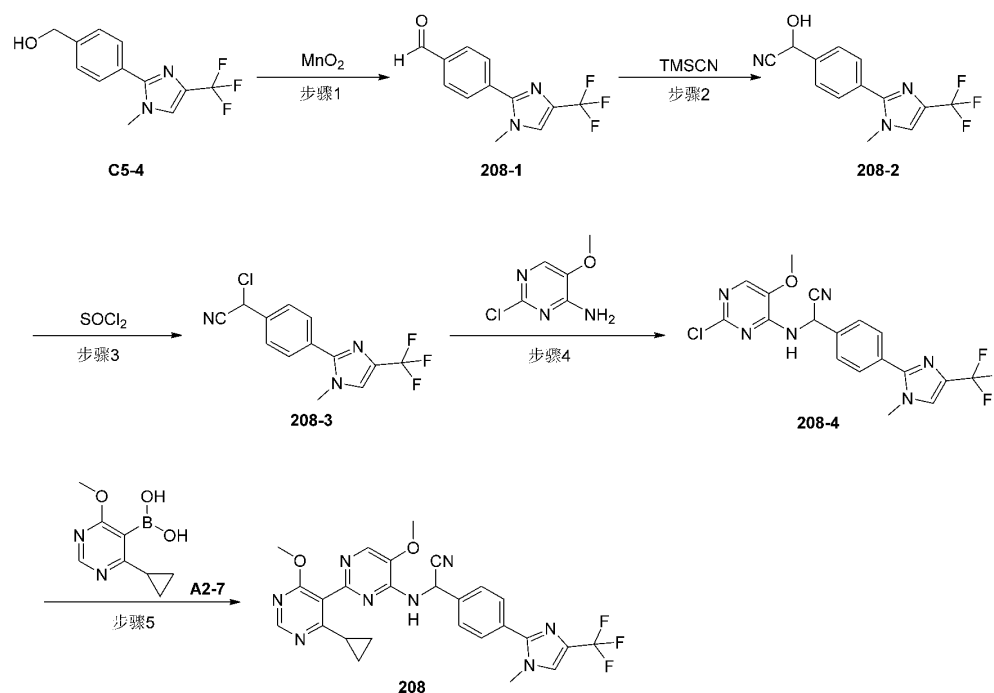
步骤7: 化合物**207-8** (2-氯-5-甲氧基-N-甲基-N-[[4-[1-甲基-4-(三氟甲基)咪唑-2-基]立方烷-1-基]甲基]嘧啶-4-胺) 的合成

依次将化合物**207-7** (40 mg, 135.45 mmol, 1 eq), N, N-二异丙基乙胺 (70.03 mg, 541.82 mmol, 94.37 μ L, 4 eq) 和 2, 4-二氯-5-甲氧基嘧啶 (38.80 mg, 216.73 mmol, 1.6 eq) 加入二氧六环 (2.0 mL) 中, 外温 60 °C 下搅拌反应 8 小时, 冷却至室温, 加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机层, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 - 0/1) 纯化得白色固体化合物**207-8** (32.0 mg, 73.09 mmol, 53.96% 收率)。LC-MS: $m/z = 438.2 (M+H)^+$ 。

步骤8: 化合物**207** (4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-甲基-N- (4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲基)-[2,5'-双嘧啶]-4-胺) 的合成

以化合物**207-8** (25.0 mg, 57.10 mmol, 1 eq) 和中间体**A2-7** (22.15 mg, 114.20 mmol, 2.0 eq) 为原料, 按照与化合物**61** 相同的步骤制备了白色固体化合物**207** (2.6 mg, 4.32 mmol, 7.56% 收率)。LC-MS: $m/z = 552.3 (M+H)^+$ 。

实施例208: 化合物**208** (2-((4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-基)氨基)-2-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)乙腈) 的合成



步骤1: 化合物**208-1** (4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯甲醛)的合成
依次将化合物**C5-4** (1.0g, 3.91mmol, 1.0eq) 和二氧化锰 (3.4g, 39.1mmol, 10.0eq) 加入四氢呋喃 (30.0 mL) 中, 外温45℃搅拌反应16小时, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得到白色固体化合物**208-1** (823.1mg, 3.24 mmol, 82.8%收率)。LC-MS: m/z = 255.1 (M+H)⁺。

步骤2: 化合物**208-2** (2-羟基-2-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)乙腈)的合成

依次将化合物**208-1** (400.0 mg, 1.57 mmol, 1.0 eq), 三甲基氰硅烷 (203.0 mg, 2.05 mmol, 1.3 eq) 和1-辛基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐 (3.21 g, 9.42 mmol, 6.0 eq) 加入四氢呋喃 (8.0 mL), 外温35℃搅拌反应16小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯化得到无色透明油状化合物**208-2** (303.3 mg, 1.08 mmol, 68.7%收率)。LC-MS: m/z = 282.2 (M+H)⁺。

步骤3: 化合物**208-3** (2-氯-2-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)乙腈)的合成

将化合物**208-2** (300.0 mg, 1.07 mmol, 1.00 eq) 溶液二氯甲烷 (6.0 mL), 0 °C下加入氯化亚砷 (635.0 mg, 5.33 mmol, 5.00 eq), 加完后升温至室温25 °C搅拌4小时, 反应液真空浓缩得无色透明油状化合物**208-3** (288.8 mg, 粗品)。LC-MS: m/z = 300.2 (M+H)⁺。

步骤4: 化合物**208-4** (2-((2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)乙腈)的合成

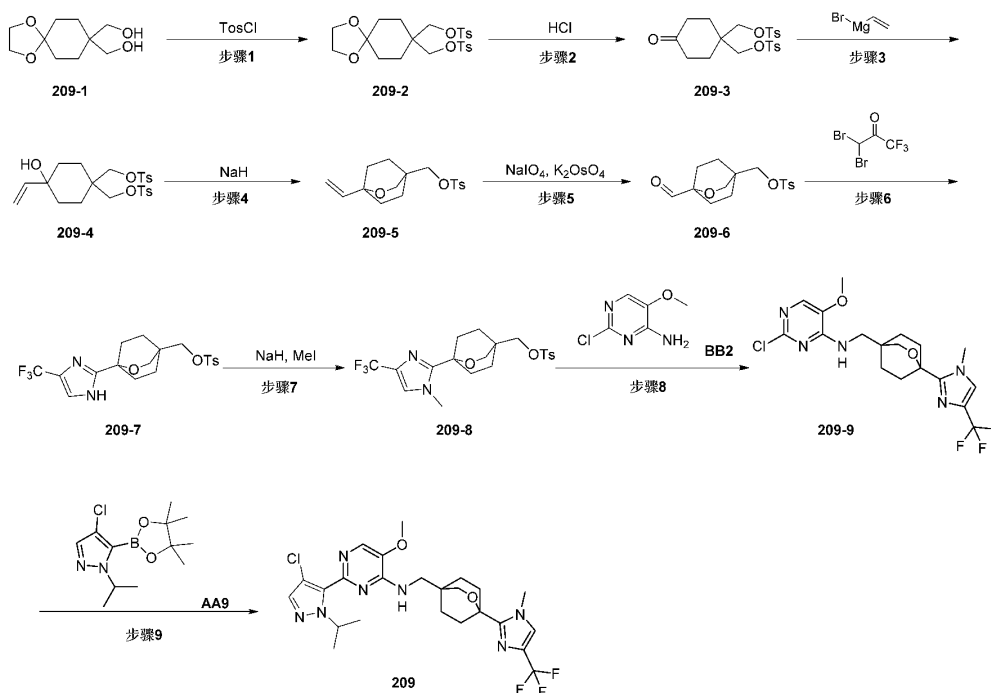
依次将化合物**208-3** (260.0 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq), 2-氯-4-氨基-5-甲氧基嘧啶 (415.3 mg, 2.61 mmol, 3.0 eq) 和吡啶 (206.4 mg, 2.61 mmol, 3.0 eq) 加入甲苯 (5.2 mL) 中, 微波140℃反应1小时, 冷却至室温, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯化得淡黄色固体化合物**208-4** (96.0 mg, 0.23 mmol, 26.1%收率)。LC-MS: m/z = 423.1 (M+H)⁺。

步骤5: 化合物**208** (2-((4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-[2,5'-联嘧啶]-4-基)氨基)-2-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)乙腈)的合成

依次将化合物 **208-4** (90.0 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq), 化合物 **A2-7** (83.4 mg, 0.43 mmol, 2.0 eq), 氯(2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1, 1'-联苯)]钯(II) (XPhos-Pd-G2, 33.8 mg, 0.043 mmol, 0.20 eq), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (XPhos, 41.0 mg, 0.086 mmol, 0.40 eq) 和碳酸氢钠 (72.2 mg, 0.86 mmol, 4.0 eq) 加入到二氧六环 (2.0 mL) 和水 (0.4 mL) 中, 氮气置换 3 次, 氮气保护 95 °C 下搅拌 16 小时, 加入水 (10.0 mL), 乙酸乙酯 (10.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机层, 饱和食盐水 (10.0 mL) 洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 0/1) 纯

化得白色固体化合物 **208** (38.2 mg, 0.071 mmol, 33.9%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 – 7.89 (m, 2H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.84–1.80 (m, 1H), 1.18 – 0.82 (m, 4H); LC-MS: *m/z* = 537.2 (M+H)⁺。

5 实施例209: 化合物**209** (2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基)嘧啶-4-胺)的合成



步骤1: 化合物**209-2** ((1,4-二氧阿司匹林[4.5]癸-8,8-二基)双(亚甲基)双(4-甲基苯磺酸酯))的合成

依次将化合物 **209-1** ([8-(羟甲基)-1,4-二氧阿司匹林[4.5]癸-8-基]甲醇, 50.0 g, 247 mmol, 1.00 eq) 和对甲苯磺酰氯 (104 g, 544 mmol, 2.20 eq) 加入吡啶 (250.0 mL) 中, 25 °C 搅拌反应 12 小时, 加入乙酸乙酯 (500.0 mL), 10%柠檬酸水溶液 (500.0 mL) 洗 3 次, 饱和食盐水 (500.0 mL) 洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品用乙醇 (500.0 mL) 打浆 1 小时, 抽滤得白色固体化合物 **209-2** (116.0 g, 227.0 mmol, 91.9%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.40 Hz, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.00 Hz, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.84 (s, 4H), 2.47 (s, 6H), 1.49 (s, 8H)。

步骤2: 化合物**209-3** ((4-氧代环己烷-1,1-二基)双(亚甲基)双(4-甲基苯磺酸酯))的合成

将化合物 **209-2** (116 g, 227 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (1000 mL) 中, 加入 1M 盐酸 (579 mL, 2.55 eq), 70 °C 搅拌 12 小时, 加入饱和食盐水 (200

mL), 乙酸乙酯(1000 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水(400 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液, 真空浓缩得白色固体化合物 **209-3** (110 g, 粗品)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (d, *J* = 8.00 Hz, 4H), 7.48 (d, *J* = 8.40 Hz, 4H), 3.98 (s, 4H), 2.46 (d, *J* = 27.6 Hz, 6H), 2.15 - 2.11 (t, *J* = 7.20 Hz, 4H), 1.62 - 1.54 (m, 4H); LC-MS: *m/z* = 467.1 (M+H)⁺。

步骤3: 化合物**209-4** ((4-羟基-4-乙烯基环己烷-1,1-二基)双(亚甲基)双(4-甲基苯磺酸酯))的合成

将化合物 **209-3** (55.0 g, 118 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃(500 mL)中, -70 °C下缓慢滴加 1M 乙烯基溴化镁四氢呋喃溶液(236 mL, 2.00 eq), 滴加完成后继续-70 °C搅拌2小时, 0 °C下加入饱和氯化铵水溶液(300 mL)淬灭反应, 真空浓缩除去溶剂, 加入水(100 mL), 乙酸乙酯(300 mL)萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得黄色固体化合物 **209-4** (100 g, 粗品)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 12.8 Hz, 4H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 5.84 (dd, *J*₁ = 10.8 Hz, *J*₂ = 17.2 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.46 (d, *J* = 1.60 Hz, 6H), 1.56 - 1.26 (m, 8H)。

步骤4: 化合物**209-5** ((1-乙烯基-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基-4-甲基苯磺酸盐)的合成

将化合物**209-4** (30.0 g, 60.7 mmol, 1.00 eq) 溶于乙二醇二甲醚(500 mL)中, 0 °C下分批加入氢化钠(4.85 g, 121 mmol, 60%含量, 2.00 eq), 加完后0 °C搅拌反应30分钟, 升温至110 °C搅拌16小时, 0 °C下加入饱和氯化铵水溶液(400 mL)淬灭反应, 加水(500 mL), 真空浓缩除去有机溶剂, 乙酸乙酯(600 mL)萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水(200 mL)洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得淡黄色固体化合物**209-5** (27.4 g, 粗品)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 5.15 - 5.11 (t, *J* = 1.60 Hz, 1H), 5.04 - 5.00 (d, *J*₁ = 1.60 Hz, *J*₂ = 11.2 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 6.80 Hz, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.90 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.52 - 1.51 (m, 2H);

步骤5: 化合物**209-6** ((1-甲酰基-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基-4-甲基苯磺酸盐)的合成

将化合物**209-5** (4.00 g, 12.4 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃(80.0 mL)中, 0 °C下加入高碘酸钠(7.96 g, 37.2 mmol, 2.06 mL, 3.00 eq), 再加入溶于水(16.0 mL)的钨酸钾(1.14 g, 3.10 mmol, 0.250 eq), 20 °C搅拌反应12小时, 过滤得滤液, 饱和食盐水(100 mL)洗3次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得黄色油状**209-6** (4.0 g, 粗品)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.91 - 1.49 (m, 8H)。

步骤6: 化合物**209-7** ((1-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基-4-甲基苯磺酸盐)的合成

依次将3,3-二溴-1,1,1-三氟丙烷-2-酮 (3.99 g, 14.8 mmol, 1.20 eq) 和醋酸钠 (2.12 g, 25.9 mmol, 2.10 eq) 加入水 (8.0 mL) 中, 100 °C 搅拌1小时, 25 °C 下加入溶于氨水 (11.5 g, 98.7 mmol, 12.7 mL, 30.0%含量, 8.0 eq) 和甲醇 (40.0 mL) 的化合物**209-6** (4.00 g, 12.3 mmol, 1.00 eq), 加完后25°C下搅拌反应5小时, 加水 (100 mL), 乙酸乙酯 (180 mL) 萃取3次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 1/0 - 1/1) 纯化得白色固体化合物**209-7** (2.2 g, 5.05 mmol, 41.0%收率)。LC-MS: $m/z = 431.2 (M+H)^+$ 。

步骤7: 化合物**209-8** ((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基-4-甲基苯磺酸盐) 的合成

将化合物**209-7** (2.20 g, 5.11 mmol, 1.00 eq) 溶于四氢呋喃 (30.0 mL) 中, 0 °C 下分批加入氢化钠 (307 mg, 7.67 mmol, 60.0%含量, 1.50 eq), 加完后0 °C 下搅拌反应30分钟, 加入碘甲烷 (725 mg, 5.11 mmol, 1.0 eq), 升温至25 °C 反应2小时, 0 °C 下加入冰水 (30.0 mL) 淬灭反应, 加水 (20.0 mL), 乙酸乙酯 (150 mL) 萃取3次, 合并有机层, 饱和食盐水 (60.0 mL) 洗2次, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 真空浓缩得粗品, 粗品经prep-HPLC (柱: Phenomenex luna C18 150×40mm ×15μm; 流动相: [水(TFA)-ACN]; 梯度: 45%-75%) 纯化得白色固体化合物**209-8** (1.5 g, 3.37 mmol, 66.0%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 5H), 3.73 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H); LC-MS: $m/z = 445.3 (M+H)^+$ 。

步骤8: 化合物**209-9** (2-氯-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基)嘧啶-4-胺) 的合成

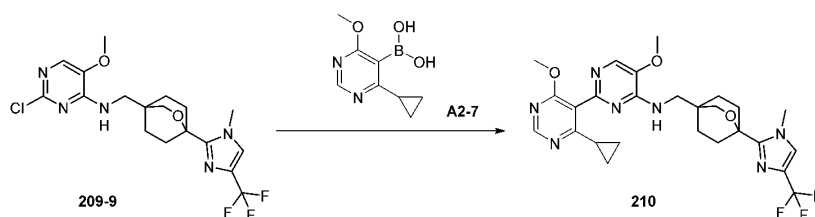
依次将化合物**209-8** (1.0 g, 2.25 mmol, 1.0 eq), 化合物**BB2** (716.0 mg, 4.50 mmol, 2.0 eq), 碘化钠 (1.01 g, 6.75 mmol, 3.0 eq) 和碳酸铯 (3.67 g, 11.25 mmol, 5.0 eq) 加入N, N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL), 130 °C 搅拌24小时, 冷却至25 °C, 加入二氯甲烷 (100.0 mL), 搅拌5分钟, 抽滤得滤液, 饱和食盐水 (50.0 mL) 洗3次, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷= 1/0 - 0/1) 纯化得白色固体化合物**209-9** (135.6 mg, 0.31 mmol, 14.0%产率)。LC-MS: $m/z = 432.3 (M+H)^+$ 。

步骤9: 化合物**209** (2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基)嘧啶-4-胺) 的合成

依次将化合物**209-9** (40.0 mg, 92.6 μmol, 1.00 eq), 化合物**AA9** (75.2 mg, 277.8 μmol, 3.00 eq), (SP-4-3)-[二环己基[2',4',6'-三(异丙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦](甲烷磺酸)[2'-(甲基氨基)[1,1'-联苯]-2-基]钯 (Xphos Pd G4, 16.0 mg, 18.52 μmol, 0.2 eq), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (Xphos, 17.7 mg, 37.04 μmol, 0.4 eq)

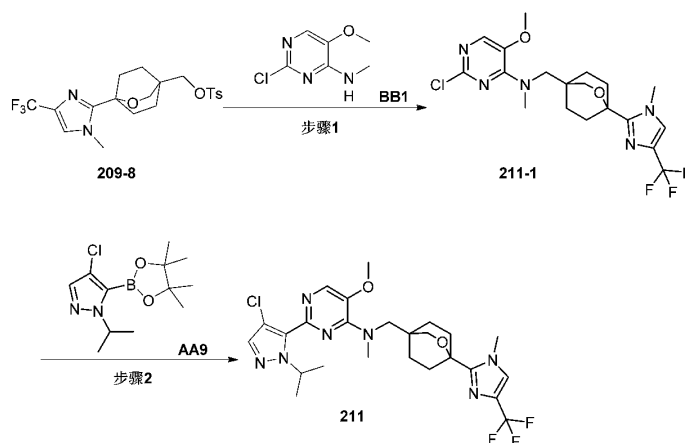
和磷酸钾 (78.6 mg, 370.4 μmol , 4 eq) 加入二氧六环 (0.8 mL) 和水 (0.16 mL) 中, 外温 95 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 16 小时, 反应液真空浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC (柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [水 (FA)-ACN]; 梯度: 61%-91%) 纯化得白色固体化合物 **209** (16.6 mg, 30.8 μmol , 33.3% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.01-5.88 (m, 1H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); LC-MS: m/z = 540.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 。

实施例 210: 化合物 **210** (4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基)-[2,5'-双嘧啶]-4-胺) 的合成



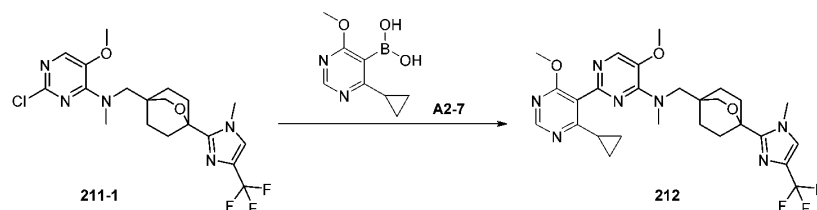
以化合物 **209-9** (50.0 mg, 0.116 mmol, 1 eq) 和中间体 **A2-7** (67.4 mg, 0.348 mmol, 3.0 eq) 为原料, 按照与化合物 **209** 相同的步骤制备了白色固体化合物 **210** (7.8 mg, 0.0143 mmol, 12.3% 收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 4H), 1.82 - 1.71 (m, 5H), 1.23 - 1.21 (m, 2H), 0.94 - 0.91 (m, 2H); LC-MS: m/z = 546.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 。

实施例 211: 化合物 **211** (2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-N-甲基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基)嘧啶-4-胺) 的合成



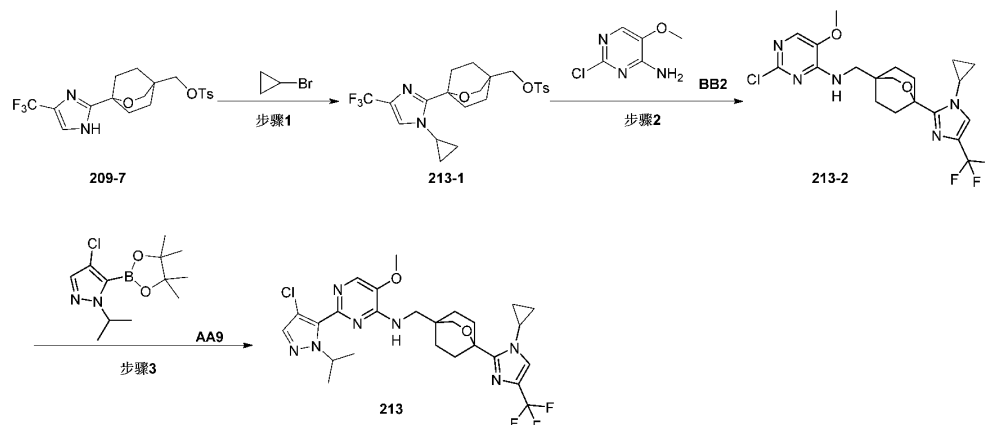
以化合物 **209-8** (300.0 mg, 0.675 mmol, 1 eq) 和中间体 **BB-1** (351.5 mg, 2.02 mmol, 3.0 eq) 为原料, 按照与化合物 **209** 相同的步骤制备了淡黄色固体化合物 **211** (44.3 mg, 0.08 mmol, 18.9% 收率)。LC-MS: m/z = 554.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 。

实施例212: 化合物212 (4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-甲基-N-((1-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基)-[2,5'-双嘧啶]-4-胺) 的合成



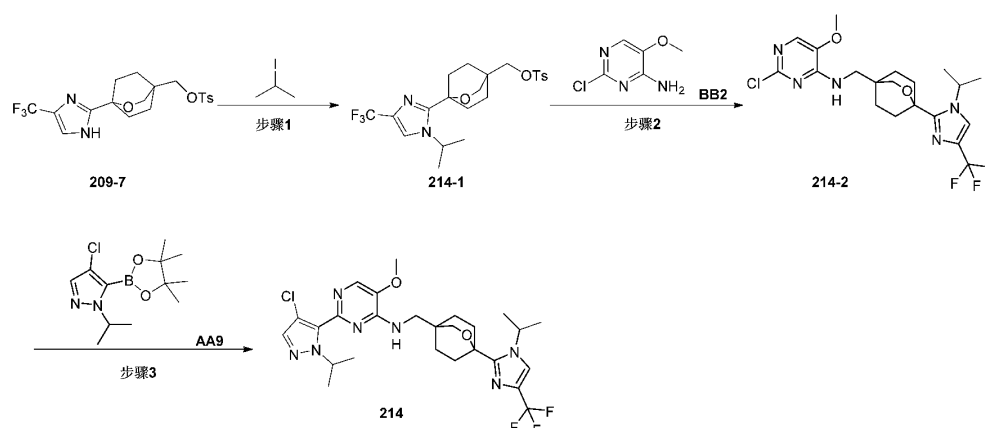
5 以化合物211-1 (30.0 mg, 0.067 mmol, 1 eq) 和中间体A2-7 (39.2 mg, 0.20 mmol, 3.0 eq)为原料, 按照与化合物209相同的步骤制备了白色固体化合物212 (5.7 mg, 0.01 mmol, 15.2%收率)。LC-MS: $m/z = 560.3 (M+H)^+$ 。

实施例213: 化合物213 (2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-N-((1-(1-环丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺) 的合成



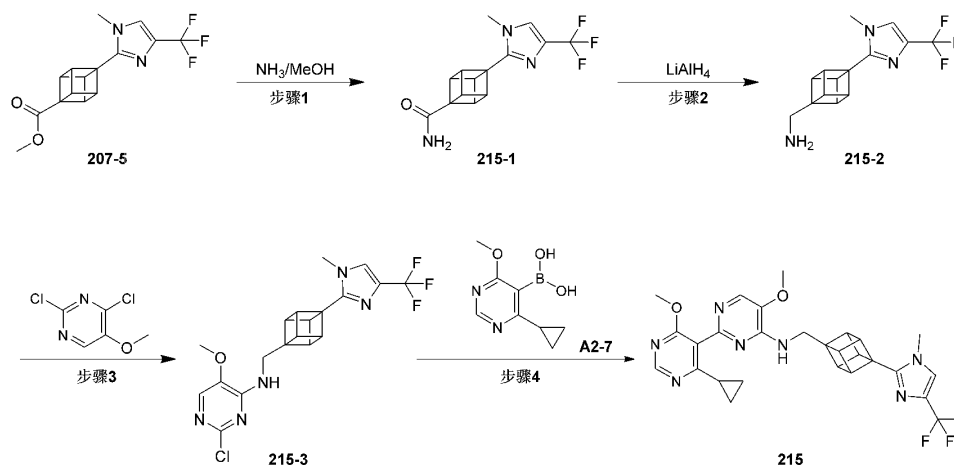
以化合物209-7 (1.0 g, 2.32 mmol, 1 eq) 和环丙基溴 (843.2 mg, 6.97 mmol, 3.0 eq)为原料, 按照与化合物209相同的步骤制备了白色固体化合物213 (11.6 mg, 0.02 mmol, 17.2%收率)。LC-MS: $m/z = 566.3 (M+H)^+$ 。

15 实施例214: 化合物214 (2-(4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-N-((1-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)甲基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺) 的合成



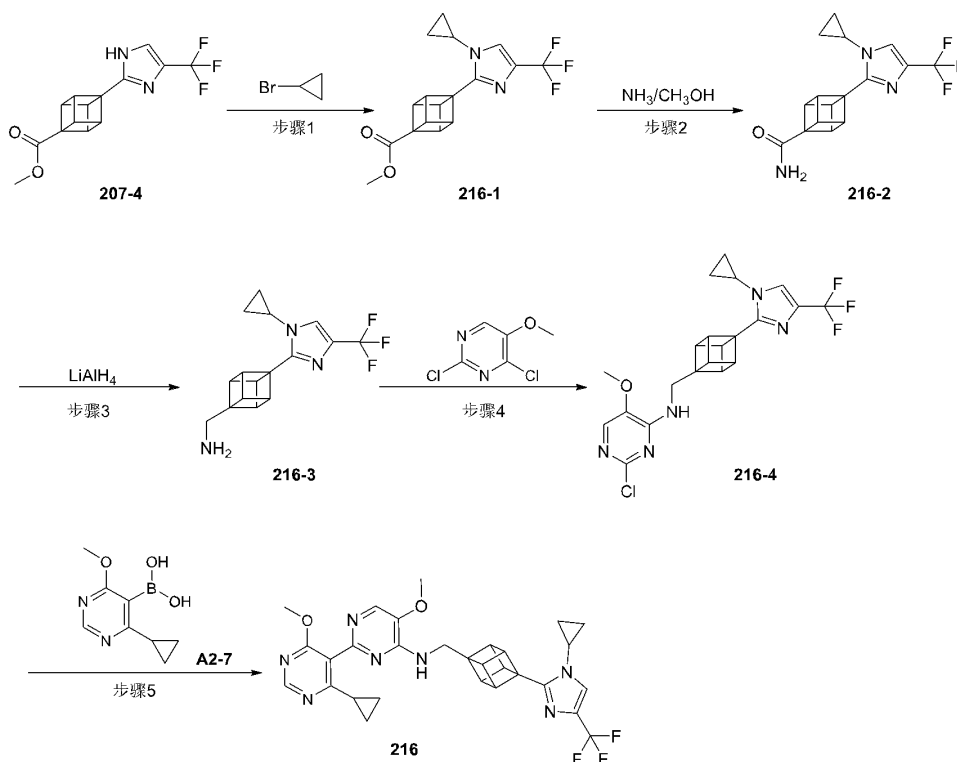
以化合物**209-7** (1.0 g, 2.32 mmol, 1 eq) 和异丙基碘 (1.18 g, 6.97 mmol, 3.0 eq) 为原料, 按照与化合物**209**相同的步骤制备了白色固体化合物**214** (10.4 mg, 0.018 mmol, 20.4% 收率)。LC-MS: $m/z = 568.4 (M+H)^+$ 。

5 实施例215: 化合物215 (4'-环丙基-5,6'-二甲氧基-N-(4-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲基)-[2,5'-双嘧啶]-4-胺)的合成



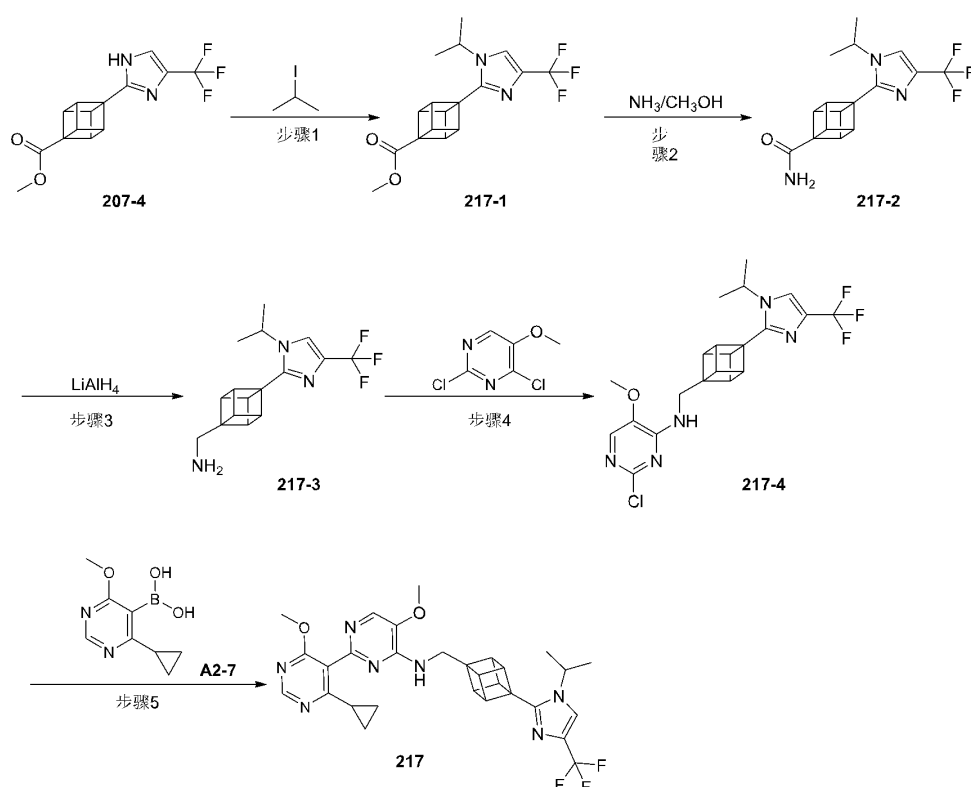
以化合物**207-5** (500 mg, 1.61 mmol, 1.0 eq) 和7 M氨甲醇(40.0 mL, 173 eq)为原料, 按照与化合物**207**相同的步骤制备了白色固体化合物**215** (7.77 mg, 14.0 μ M, 11.9%收率)。LC-MS: $m/z = 538.3$ (M+H)⁺。

实施例216: 化合物216 (4'-环丙基-N-((4-(1-环丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲基)-5,6'-二甲氧基-[2,5'-双嘧啶]-4-胺)的合成



以化合物**207-4**（200 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq）和环丙基溴（246.8 mg, 2.04 mmol, 3.0 eq）为原料，按照与化合物**207**相同的步骤制备了白色固体化合物**216**（2.5 mg, 4.45 μmol , 10.5%收率）。LC-MS: $m/z = 564.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

- 5 实施例**217**: 化合物**217**（4'-环丙基-N-((4-(1-异丙基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)立方烷-1-基)甲基)-5,6'-二甲氧基-[2,5'-双嘧啶]-4-胺）的合成



以化合物**207-4**（600 mg, 2.03 mmol, 1.0 eq）和异丙基碘（1.04 g, 6.09 mmol, 3.0 eq）为原料，按照与化合物**207**相同的步骤制备了白色固体化合物**217**（10.5 mg, 0.019 mmol, 13.8%收率）。LC-MS: $m/z = 566.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

5

测试例1：体外USP1激酶抑制活性

实验目的：采用384孔板通过荧光检测的方法筛选化合物USP1激酶抑制活性。

实验材料：重组人His6-USP1 / His6-UAF1复合蛋白（R&D, 货号：E-568-050），泛素罗丹明110蛋白（Ub-Rho）（R&D, 货号：U-555-050），384孔板（Perkin Elmer, 货号：6007279）；所有化合物用100%的DMSO溶解成50 mM的母液。

10

实验方法：

1) 制备1×测定缓冲液：准备1×测定缓冲液（改良的Tris缓冲液）；

2) 化合物稀释：通过Echo将化合物转移到测定板中。DMSO的最终比例为1%；

15

3) 制备酶溶液：在1×测定缓冲液中加入重组人His6-USP1 / His6-UAF1复合蛋白以制备酶溶液；

4) 制备底物溶液：在1×测定缓冲液中加入泛素罗丹明110蛋白CF（Ub-Rho）以制备底物溶液；

20

5) 将10 μL 酶溶液转移到测定板，对照孔加入10 μL 1×测定缓冲液；

- 6) 室温孵育 1h;
- 7) 向每个孔中加入10μL底物溶液开始反应, 离心30s, 震荡30s;
- 8) 30分钟后用Envision读板, 参数设置为激发光480nm, 发射光540nm;
- 9) 数据收集汇总;
- 5 10) 曲线拟合: 在Excel中拟合数据,
抑制率公式: 百分抑制率= (最大值-信号值) / (最大值-最小值) ×100; 在
XL-Fit中拟合数据,
半数抑制浓度公式: 百分抑制率=浓度最小值+ (浓度最大值-浓度最小值) /
(1+ (半数抑制浓度/化合物浓度)^{斜率}) ;
- 10 半数抑制浓度, 以下为IC₅₀。
- 测试例 2: 细胞活性 CTG 实验**
1. 目的: 用 96 孔板通过 CTG 检测的方法去筛选 USP1 的抑制剂。
2. 材料:
- 所用细胞为 MDA-MB-436 (厂家: 南京科佰生物科技有限公司), 培养基
- 15 DMEM。
- CTG(CellTiter-Glo®发光法细胞活力检测试剂) (Promega, 货号: G7572)
- 96 孔板 (Corning, 货号: 3610)
3. 化合物:
- 所有化合物用 100%的 DMSO 溶解成 50mM 的母液。
- 20 4. 实验方法:
- ① 铺板:
- 将待测试的细胞按照一定的密度铺至 96 孔板中, 每孔 200μL, 空白孔加
200μL 的细胞培养液。将铺好的细胞板放至 37℃培养箱中。
- ② 化合物稀释:
- 25 将化合物用 100%的 DMSO 稀释为不同的浓度, DMSO 的最终比例为 4%。
- ③ 加化合物:
- 将②配好的化合物加到①的细胞板中, 每孔 10μL。将加好化合物的细胞板放
至 37℃培养箱中, 继续培养 7 天后检测。
- ④ 检测:
- 30 将 CTG 试剂的底物和缓冲液混合均匀, 将③中加好化合物的细胞板从培养
箱中取出, 室温放置平衡 30min。扣掉细胞板中含药培养液, 每孔加 100μL 的
PBS, 50μL 的 CTG 试剂, 混合震荡 3min, 然后室温下孵育 10min。使用 Biotek
酶标仪进行检测, 参数设置为 567 CPM。
5. 曲线拟合
- 35 和酶学相同。
- 本发明化合物的USP1激酶抑制活性的IC₅₀值和细胞IC₅₀数据显示如下:

实施例编号	USP1 IC ₅₀ (nM)	MDA-MB-436 IC ₅₀ (nM)
1	26	1267.2
2	14	0.1
3	2.8	6.4
4	1.2	0.3
5	7.6	112.7
6	1.2	2
7	4.5	102.1
8	1.4	2.3
9	35	/
10	564	/
11	22	751
13	1.9	/
14	60	/
15	6.8	301
16	30.6	/
17	3.9	102.7
18	4	312.8
19	24	/1.2
20	91.5	532.9
21	7.4	1.8
22	24.4	209
23	33	33.1
24	8.8	/
25	3.7	/
26	4.6	0.9
27	195	/
28	33	55.8
29	4.8	/
30	37	/
32	2.8	336
33	1.2	1.8
34	6.9	119
35	9.6	45
36	22.4	950.3
37	51	>5000
38	1.1	13.7

39	2.8	56.9
40	2.3	21.4
41	1261	/
50	5.2	0.022
57	4.4	48.3
61	11	813
62	2.1	2.2
63	3.3	30
64	3.7	6.3
65	2.1	2.4
66	5.6	14.6
67	5.3	1169.4
68	3.2	266.9
69	9.2	709.1
70	19.4	599.8
71	9.9	274.3
72	6.1	181.17
73	3.6	112.3
74	872.8	
75	3.7	330.6
76	30.1	
77	28	1802.2
78	6.4	>5000
79	4.5	1206.7
80	26	>5000
81	3.7	66.1
82	1.7	278.3
83	4.4	99.1
84	9.0	704.4
85	0.47	22.5
86	1.1	29.4
87	6.2	2650.5
88	10	156.8
89	14.4	243.1
90	101.7	
91	1.3	479.4
92	3.3	27.3
93	1.5	3.5

94	6.5	275.4
95	8.4	75.1
96	4.8	12
97	263	
98	144.5	694.4
99	15.1	445.0
100	4.1	27.8
101	15	99.1
102	4.4	15.8
103	10	140.6
104	8.8	13.7
105	60	124.4
106	2.9	4.7
107	16	17.5
108	19.7	352.9
109	5.3	48.3
110	28.6	354.4
111	10.4	88.1
112	266.1	>5000
113	23	87.2
114	648	>5000
115	77	1605.3
116	19.4	535.7
117	13.8	278.3
118	58	1485.6
119	7.6	16.9
120	8.9	50.5
121	8.3	23.9
122	13	82.8
123	20	169.3
124	6.1	13.2
125	3.1	0.5
126	13	22.7
127	4.2	12.2
128	2.6	5.7
129	9	12.6
130	19	45.6
131	7.4	45.5

132	6.0	8.8
133	15	134.8
134	3.2	34.1
135	3.2	15.8
136	17	24.9
137	24	216.2
138	9.0	12.4
139	5.2	5.0
140	73	
141	9.5	76.7
142	25	50.0
143	31.0	1444.2
144	68.6	1669.5
145	19	730.9
146	18	1056.6
147	364	
148	1045.6	
149	69.2	
150	431.2	
151	72	58.4
152	7.5	64.4
153	3.4	25.4
154	6.2	7.3
155	12	85.7
156	2.2	59.5
157	2.9	23.3
158	2.1	12.3
159	1.7	39.4
160	3.6	121.3
161	6	537.1
162	3.9	77.5
163	2.3	13.5
164	1.1	0.8
165	1.4	7.1
166	2.1	41.4
167	0.45	2.9
168	1.2	5.1
169	0.8	0.4

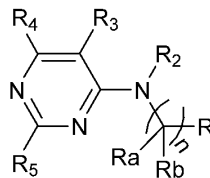
170	2.9	14.5
171	2.3	84.7
172	12	954.5
173	1.0	23.6
174	5.1	43.7
175	3.6	87.1
176	4.0	186.6
177	75	
178	110	
179	56	196.7
180	15	122.7
181	27	
182	7.4	6.0
183	164	
184	94	
185	9.8	119.9
186	66	
187	23.5	
188	15	
189	16	307.2
190	33	339.1
191	4.3	10.7
192	3.8	20.4
193	87	
194	51	58.4
195	243	
196	12	82.1
197	133	
198	3.2	5.6
199	5.6	28.7
200	2.8	2.8
201	12	40.5
202	3	15.9
203	1.4	3.3
204	25	15.7
205	43	
206	3.5	
207	3.5	5.8

209	1.6	31.6
210	85	168.6
211	6.1	
212	19	
215	2.2	8.7
216	1.4	2.7

此外，在一些实施例中，本发明的化合物具有良好的药代动力学性质和良好的 CYP（细胞色素 P450）、hERG、PPB（血浆蛋白结合）、LM（肝微粒体代谢稳定性）性质。并且，本发明的化合物在小鼠体内的 MDA-MB-436 或 MX-1 模型上，
5 显示出良好的抗肿瘤活性。

权利要求书:

1. 一种通式(I')所示的化合物,

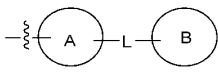


(I')

5 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素取代物或立体异构体,

其中,

R选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆

羟烷基、C₆₋₁₀芳基、与5-10元杂芳基稠合的C₆₋₁₀芳基和 , 上述基团各自独立地任选被一个或多个R₁取代;

10 环A和环B各自独立地选自C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基, 且环A和环B各自独立地任选被一个或多个R₁取代;

L选自化学键、-O-、-S-、-C₁₋₆亚烷基-、-O-C₁₋₆亚烷基-、-C₁₋₆亚烷基-O-、-S-C₁₋₆亚烷基-和-C₁₋₆亚烷基-S-;

15 R_a和R_b各自独立地选自H原子、-CN、C₁₋₆烷基、-OH、卤素、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基; 或者R_a和R_b一起形成氧代基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基;

20 R₂选自H原子、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基, 其中所述C₁₋₆烷基或-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基任选被一个或多个R₁取代;

25 R₃选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-S(O)-C₁₋₆烷基、-S(O)₂-C₁₋₆烷基、磷酰基、亚磷酰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基和-C₁₋₆亚烷基-C(O)-O-C₁₋₆烷基, 其中所述-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基各自独立地任选被一个或多个R₁取代;

30 R₄选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基;

或者, R₂和R₃与它们所连接的原子一起形成环C, 所述环C为5-7元杂芳基或

5-7元杂环基, 所述5-7元杂芳基或5-7元杂环基中的杂原子为O或N, 进一步的, 所述5-7元杂环基选自吗啉基、3-吗啉酮基、吡咯烷基、2-噁唑烷酮基和2-吡咯烷酮基, 且所述环C任选被一个或多个 R_1 取代;

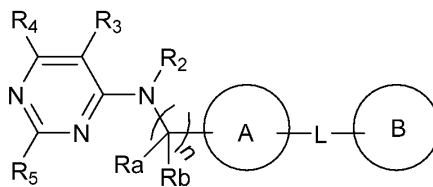
或者, R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成环D, 所述环D为5-7元杂芳基或5-7元杂环基, 且所述环D任选被一个或多个 R_1 取代;

R_5 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、与5-10元杂芳基稠合的 C_{6-10} 芳基、与3-8元杂环基稠合的 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基和3-8元杂环基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-8} 环烷基和3-8元杂环基各自独立地任选被一个或多个 R_1 取代;

R_1 在各出现处独立地选自D原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、氧代基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、-O- C_{1-6} 亚烷基-O- C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-8} 环烷基和3-8元杂环基各自独立地任选被选自D原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基的一个或多个取代基取代; 并且

n 为0-8之间的整数。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其为通式(I)所示的化合物,



(I)

其中, 环A、环B、L、 R_a 、 R_b 、 R_2 至 R_5 和 n 如权利要求1中所定义。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中,

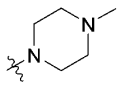
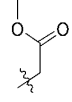
R_2 选自H原子、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、- C_{1-6} 烷基- C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基和5-7元杂环基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或- C_{1-6} 烷基- C_{6-10} 芳基任选被一个或多个 R_1 取代, R_1 如权利要求1中所定义;

优选地, R_2 选自H原子、-CN、甲基、三氟甲基、乙炔基、丙炔基、四氢呋喃基、环丙基、甲氧基和羟基;

R_3 选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、5-7元杂环基和- C_{1-6} 亚烷基-

C(O)-O-C₁₋₆烷基, 其中所述C₁₋₆羟烷基和5-7元杂环基各自独立地任选被一个或多个C₁₋₆烷基取代;

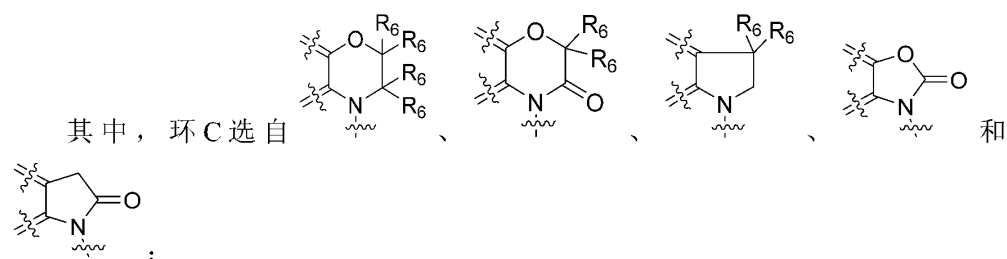
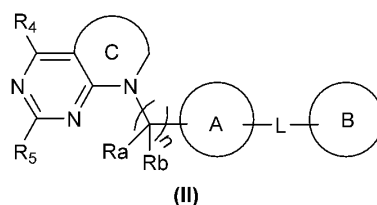
优选地, R₃选自H原子、甲氧基、三氟甲基、Cl原子、-CN、异丙氧基、乙炔

基、二氟甲氧基、吗啉基、、-OH、、F原子、羟甲基和; 并且

R₄选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₁₋₆羟烷基;

优选地, R₄为H原子。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其为通式(II)所示的化合物,



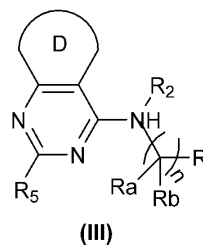
R₆在各出现处独立地为H或C₁₋₆烷基, 或者两个R₆与它们所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基; 并且

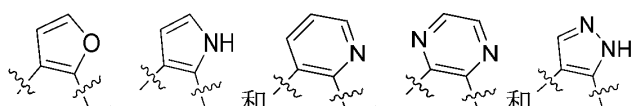
环A、环B、L、R_a、R_b、R₄、R₅和n如权利要求1中所定义;

特别地,

R₄选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₁₋₆羟烷基; 优选R₄为H原子。

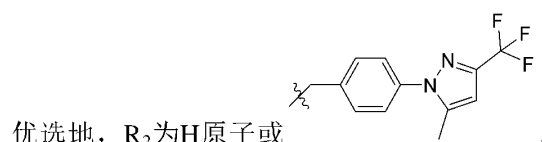
5. 根据权利要求1所述的化合物, 其为通式(III)所示的化合物,



其中, 环D选自  , 上述基团各自独立地任选被一个或多个R₁取代; 并且

R、R_a、R_b、R₁、R₂、R₅和n如权利要求1中所定义;

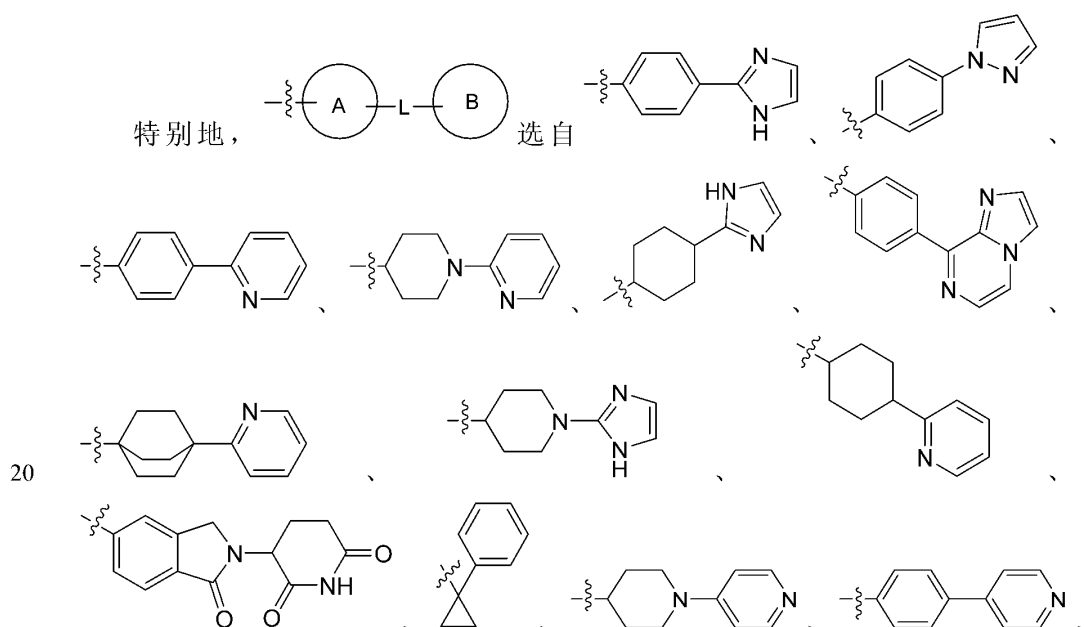
特别地, R₂选自H原子、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₁₋₆羟烷基, 其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基任选被一个或多个R₁取代, R₁如权利要求1中所定义;

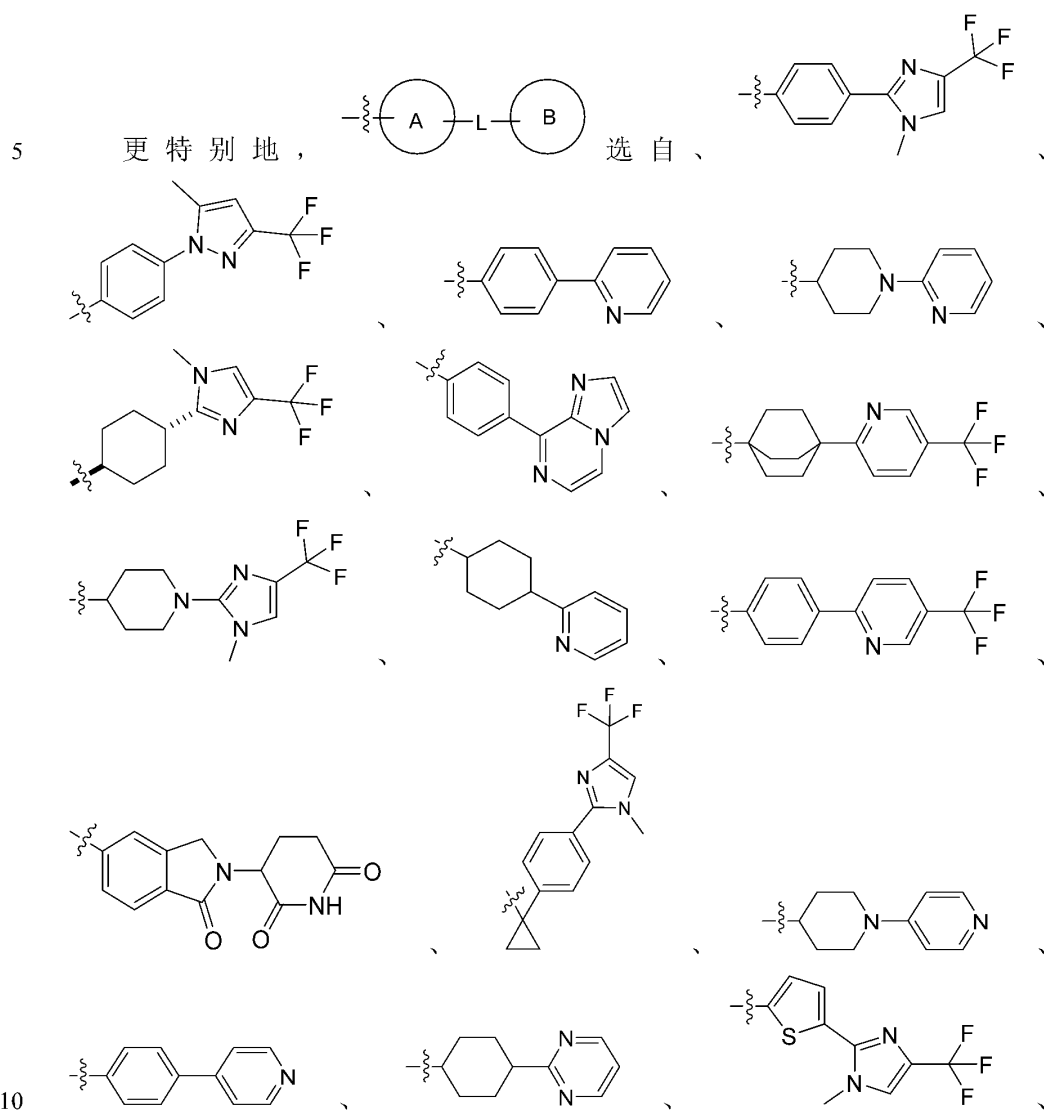
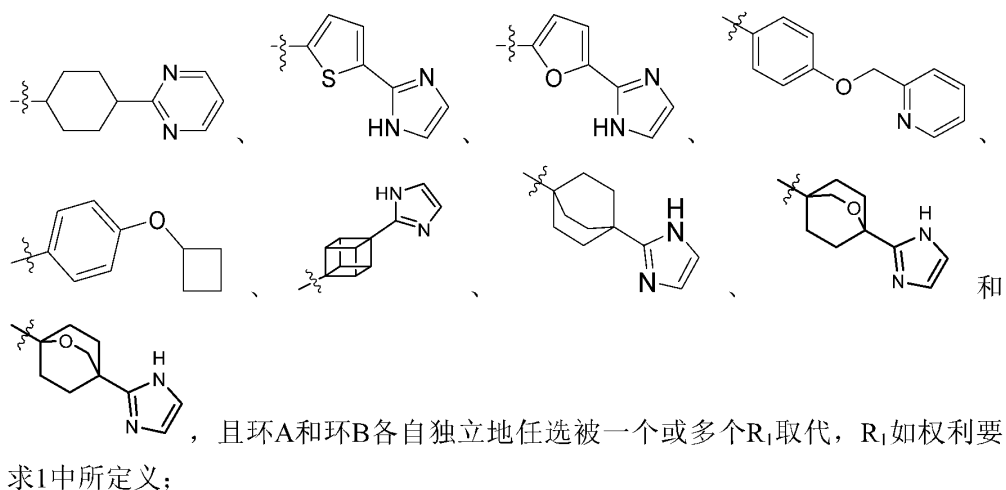


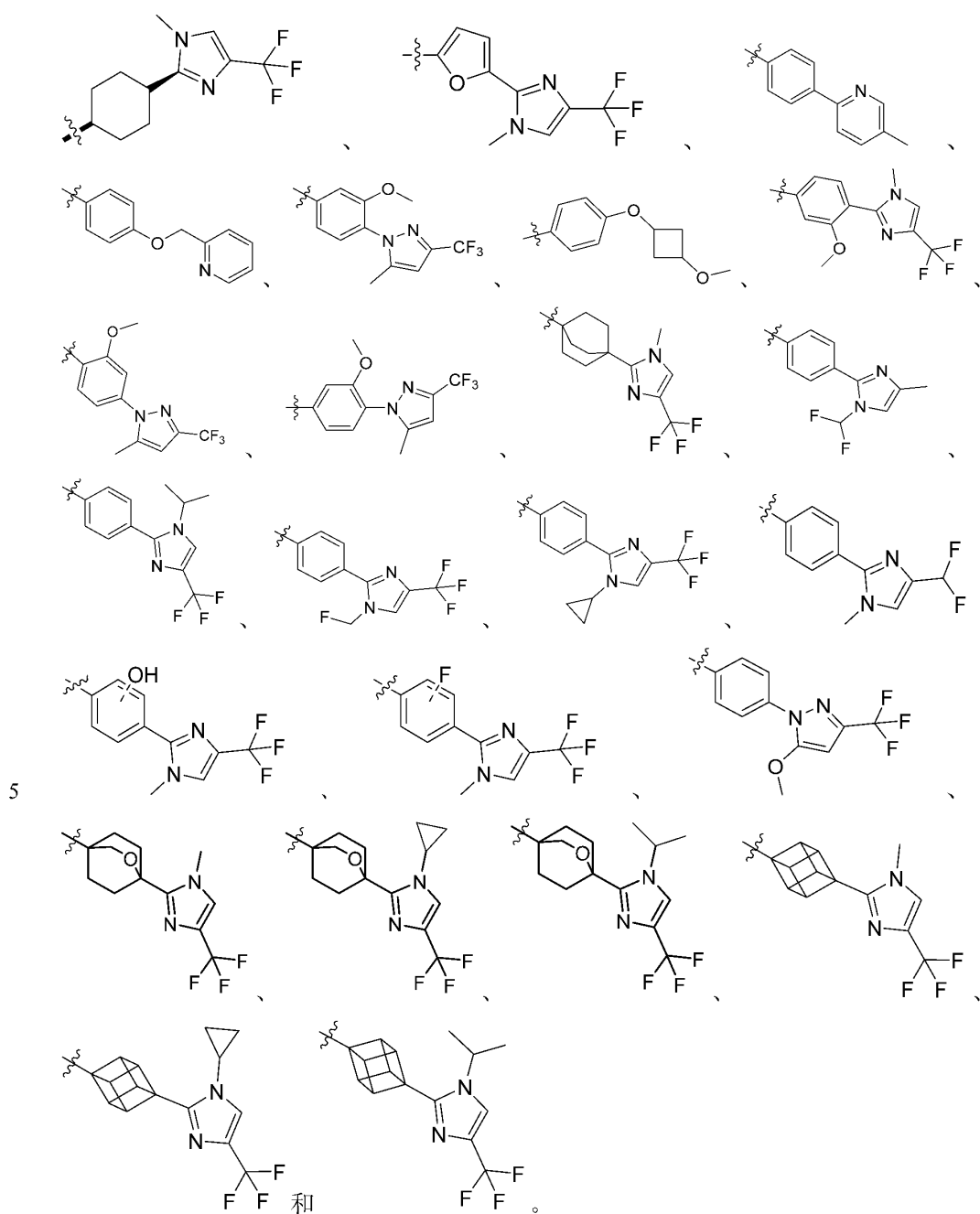
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物, 其中

10 环A和环B各自独立地选自苯基、哌啶基、环己基、环丙基、环丁基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、双环[2.2.2]辛烷基、2-氧杂双环[2.2.2]辛烷基、五环辛烷基、异吲哚啉酮基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、哌啶-2,6-二酮基、噻吩基、呋喃基、环戊基、吡喃基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、萘基、吡咯基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基、呋喃基、异呋喃基、呋喃基、异呋喃基、呋喃基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、蝶啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基和立方烷基, 且环A和环B各自独立地任选被一个或多个R₁取代, R₁如权利要求1中所定义;

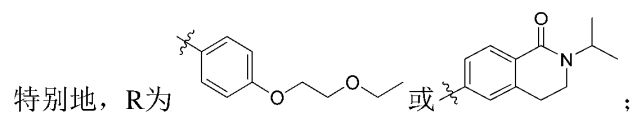
L选自化学键、-O-、-O-C₁₋₆亚烷基-和-C₁₋₆亚烷基-O-;







7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R为C₆₋₁₀芳基或与5-6元杂芳基稠合的C₆₋₁₀芳基, 上述基团各自独立地任选被选自氧代基、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基取代的一个或多个取代基取代;



R₂选自H原子、-OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基；优选地，R₂为H原子；

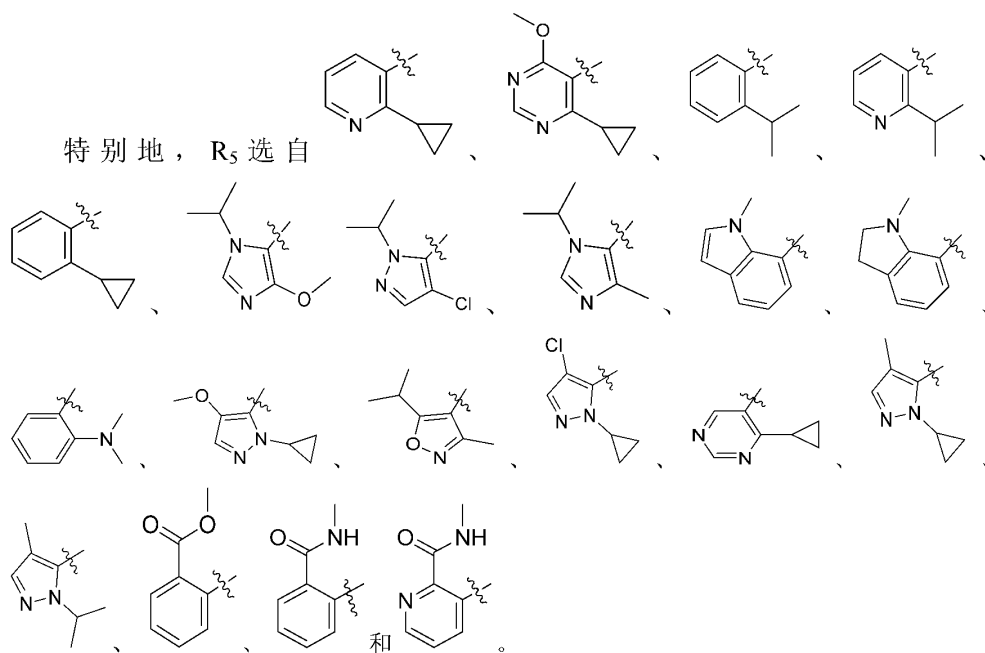
R₃选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基；优选地，R₃为甲氧基；

5 R₄选自H原子、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₁₋₆羟烷基；优选地，R₄为H原子；

或者，R₃和R₄与它们所连接的原子一起形成环D，所述环D为5-7元杂芳基或5-7元杂环基，优选为呋喃基。

10 8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物，其中R₅选自C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、与5-6元杂环基稠合的C₆₋₁₀芳基和与5-6元杂芳基稠合的C₆₋₁₀芳基，优选选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基和异噻唑基，所述C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、与5-6元杂环基稠合的C₆₋₁₀芳基和与5-6元杂芳基稠合的C₆₋₁₀芳基各自独立地任选被选自-OH、-COOH、-NH₂、-CN、卤素、
15 C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基和C₃₋₆环烷基的一个或多个取代基取代；

特别地，R₅选自

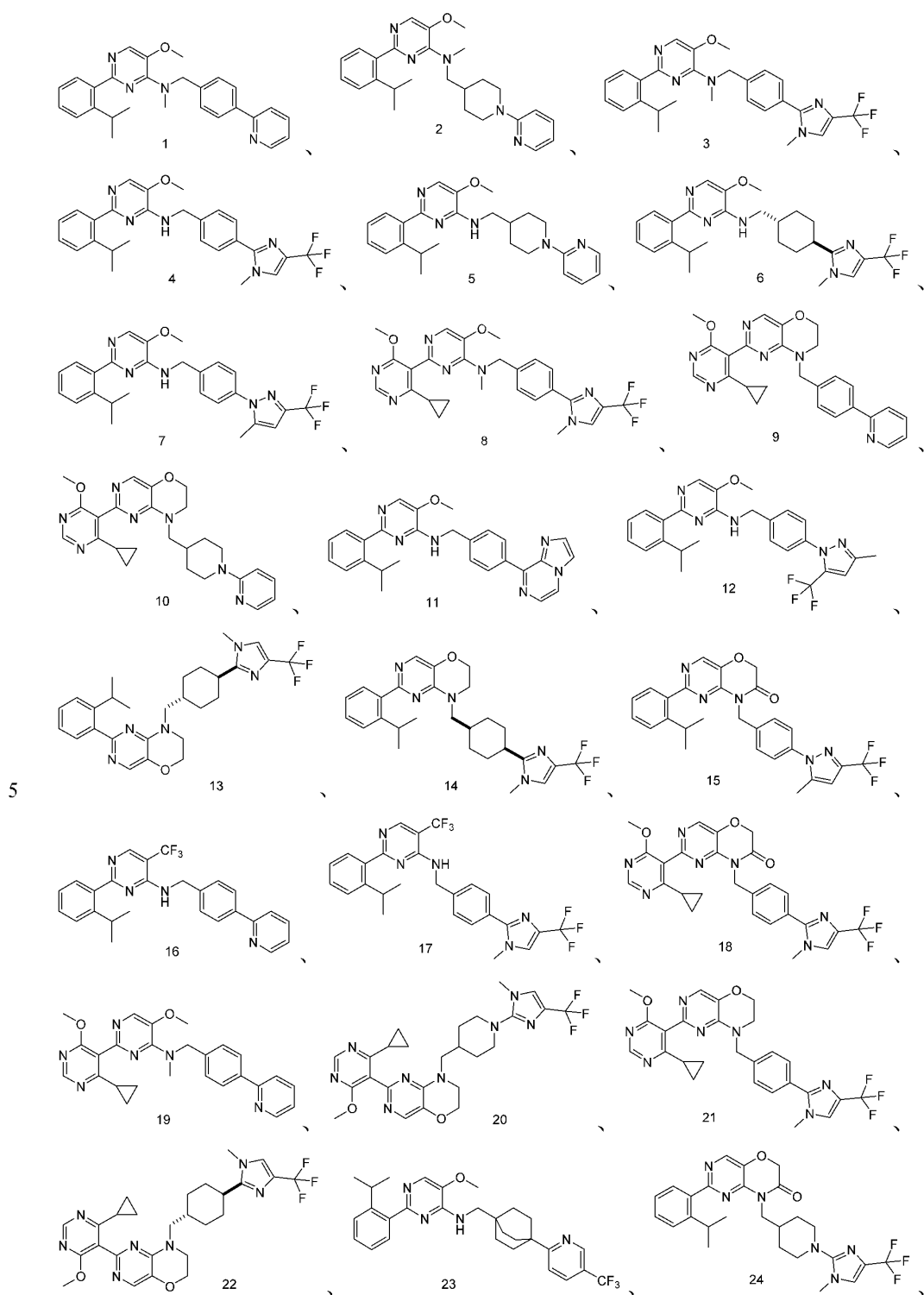


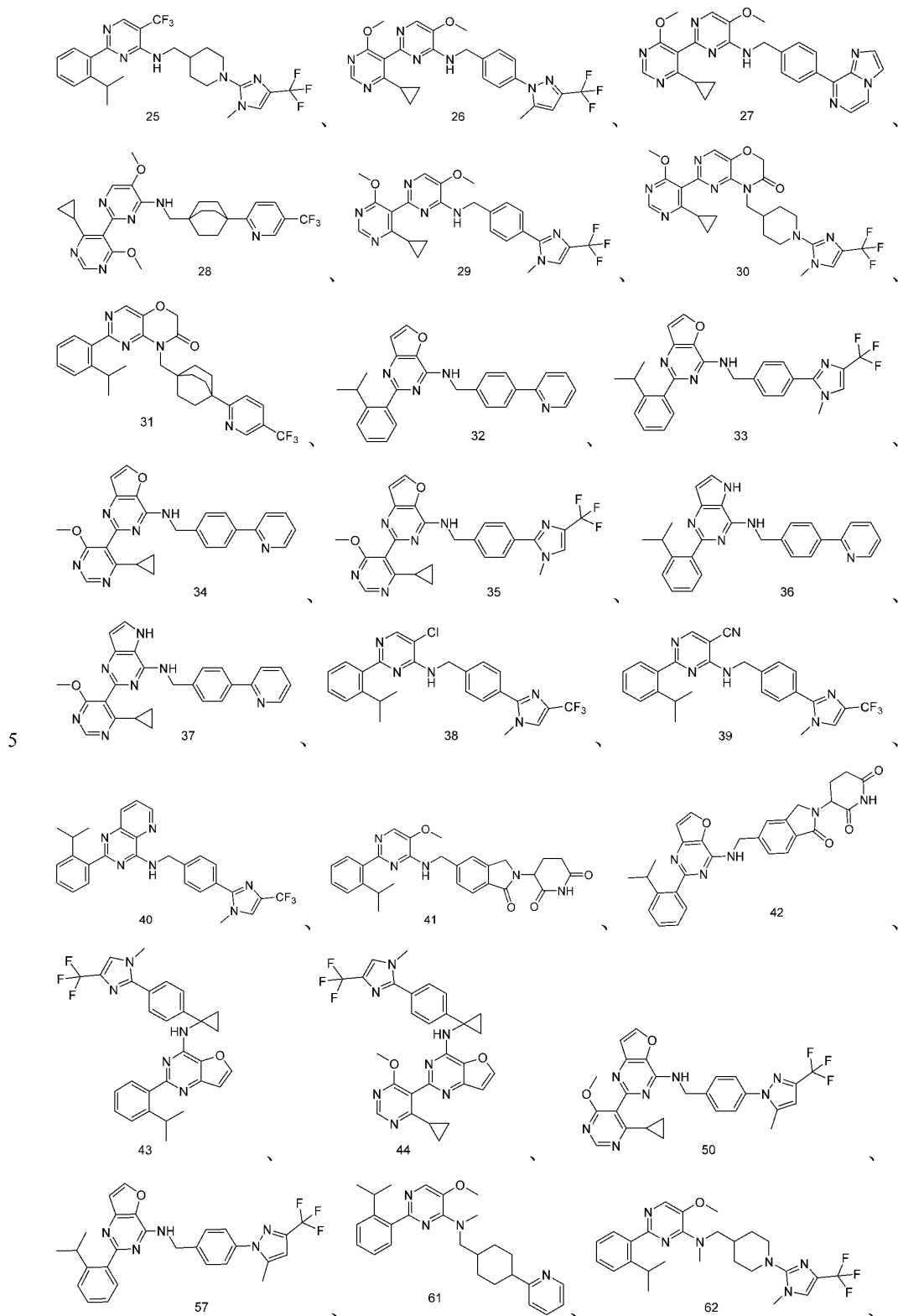
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中n为0或1；

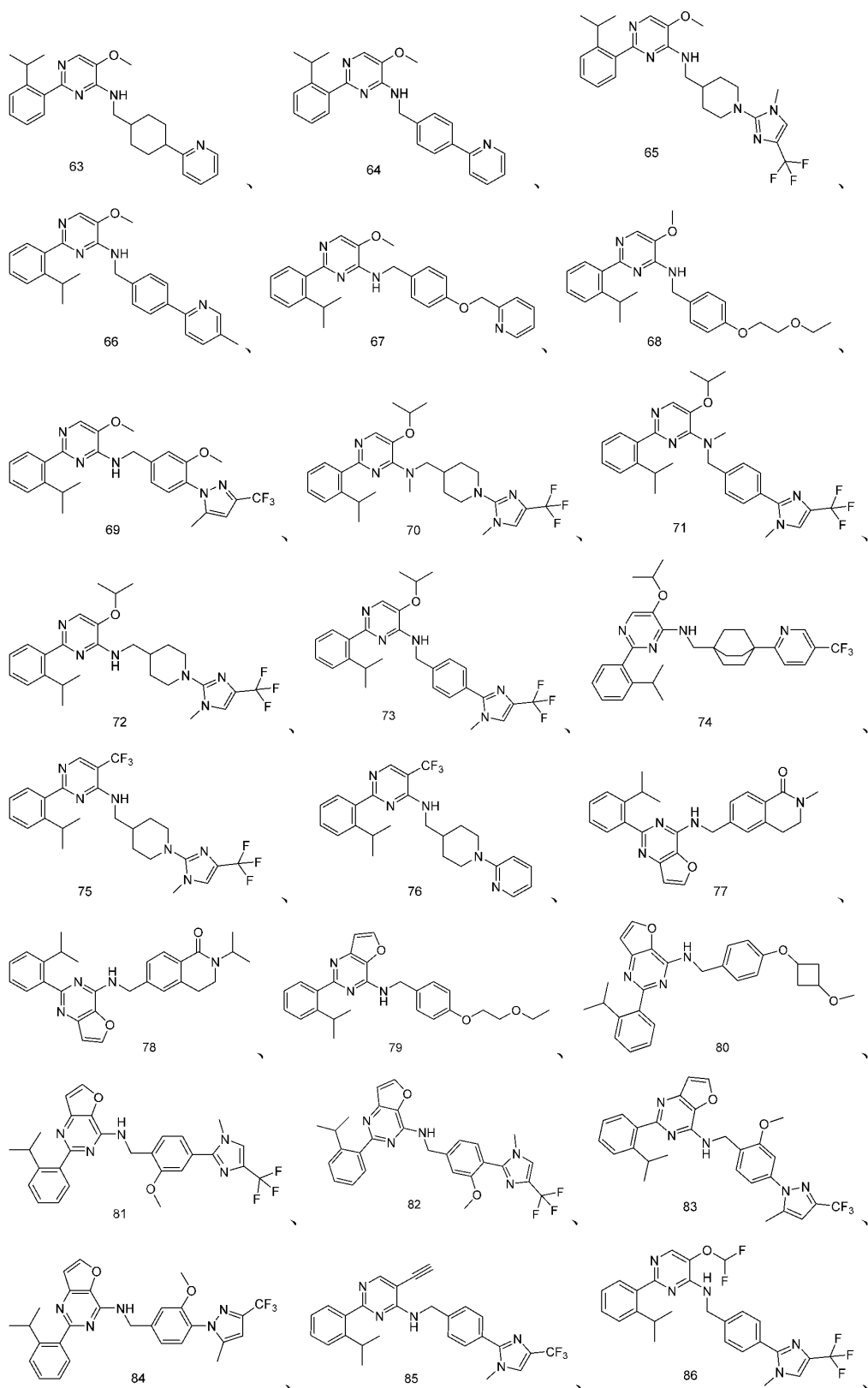
R_a和R_b各自独立地选自H原子、-CN、C₁₋₆烷基、-OH和卤素；
优选地，R_a和R_b各自独立地为H原子或-CN。

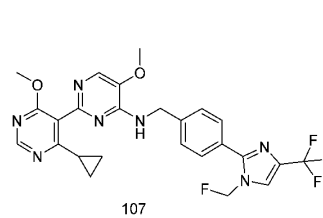
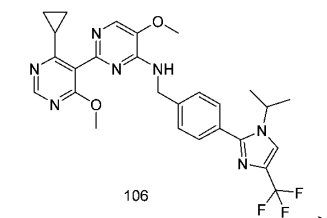
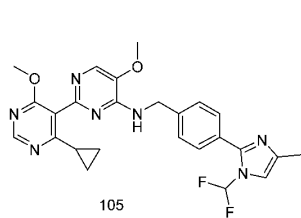
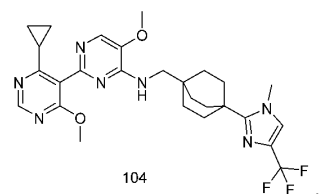
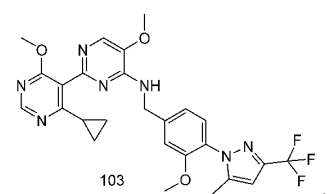
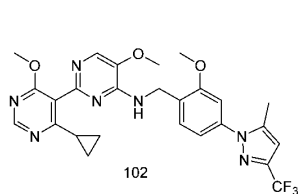
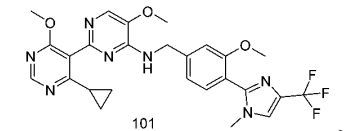
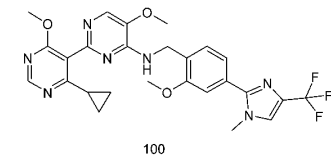
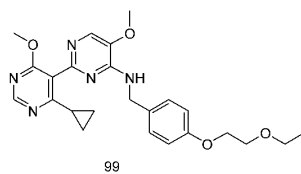
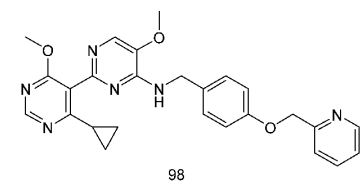
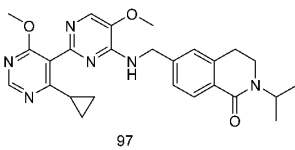
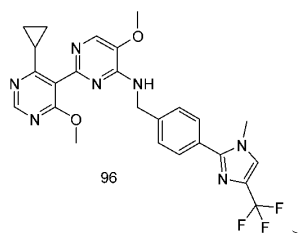
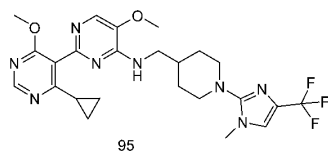
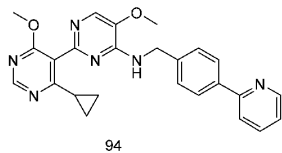
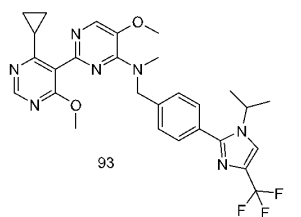
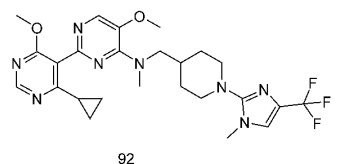
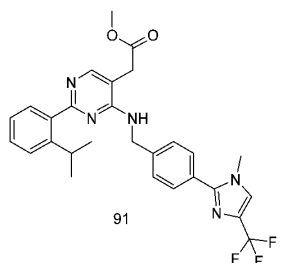
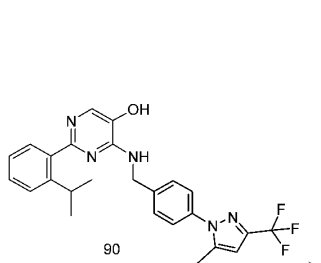
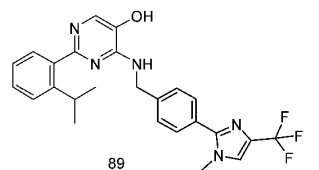
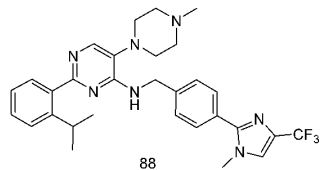
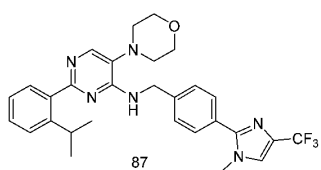
25

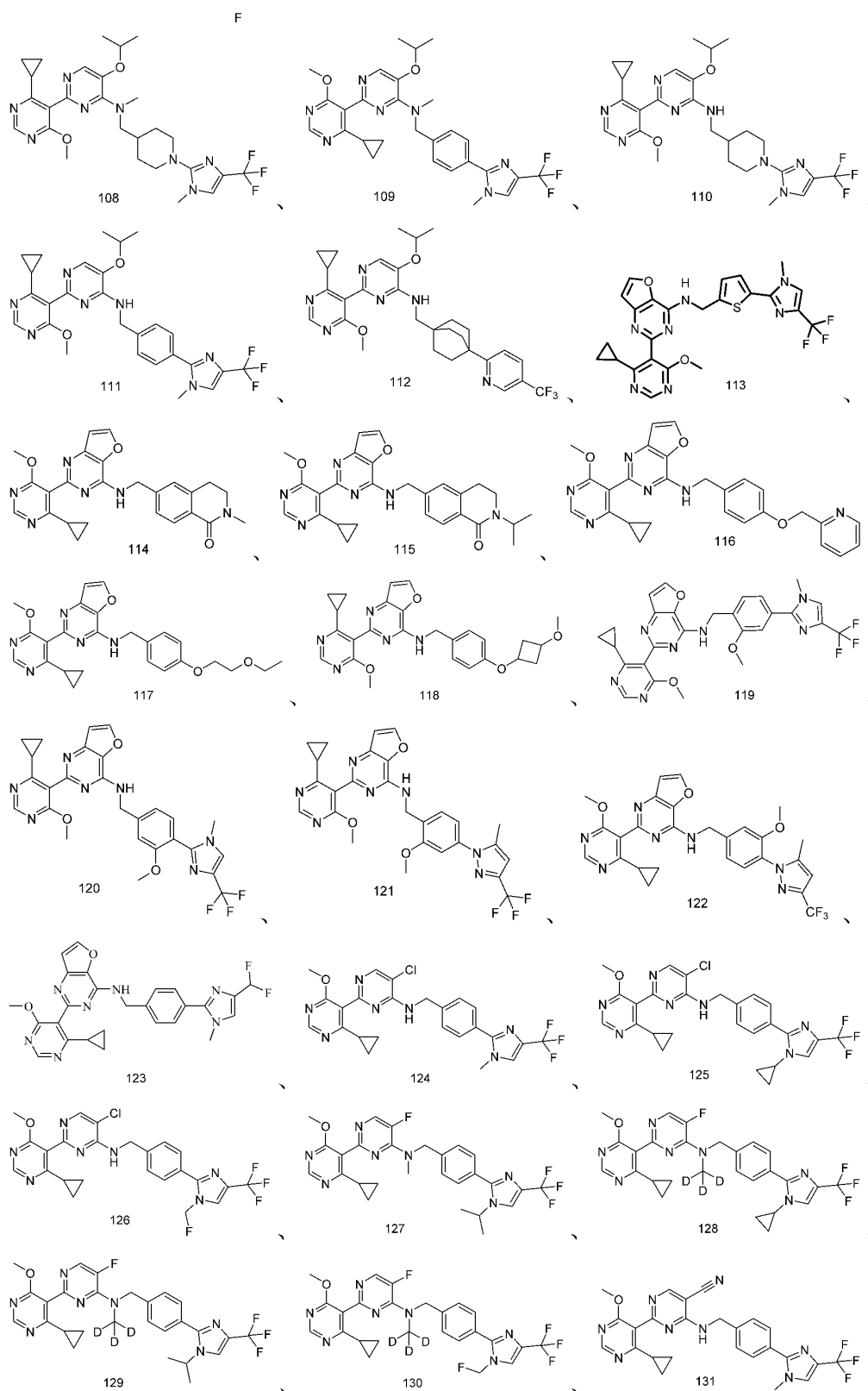
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物，其选自

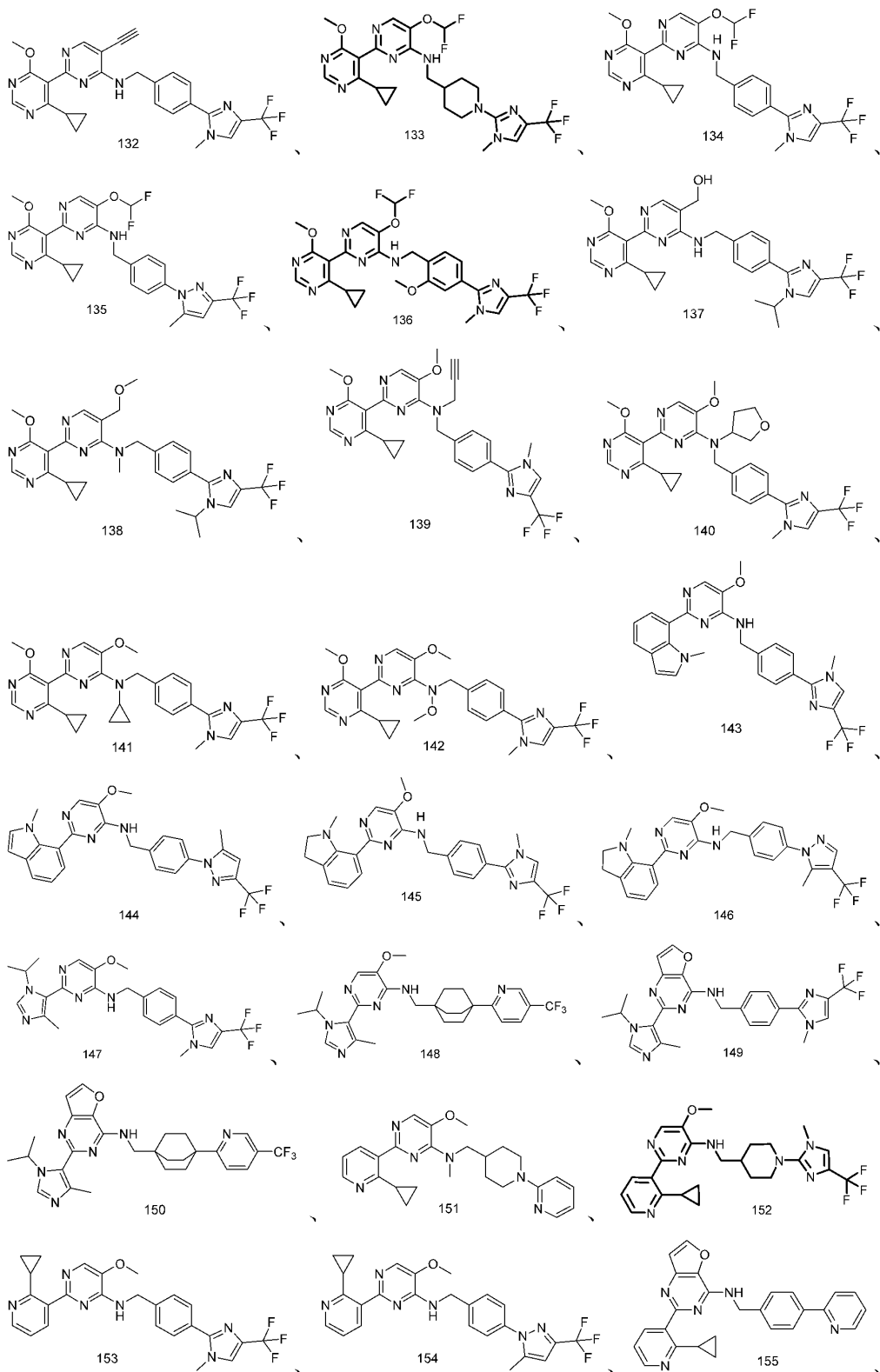


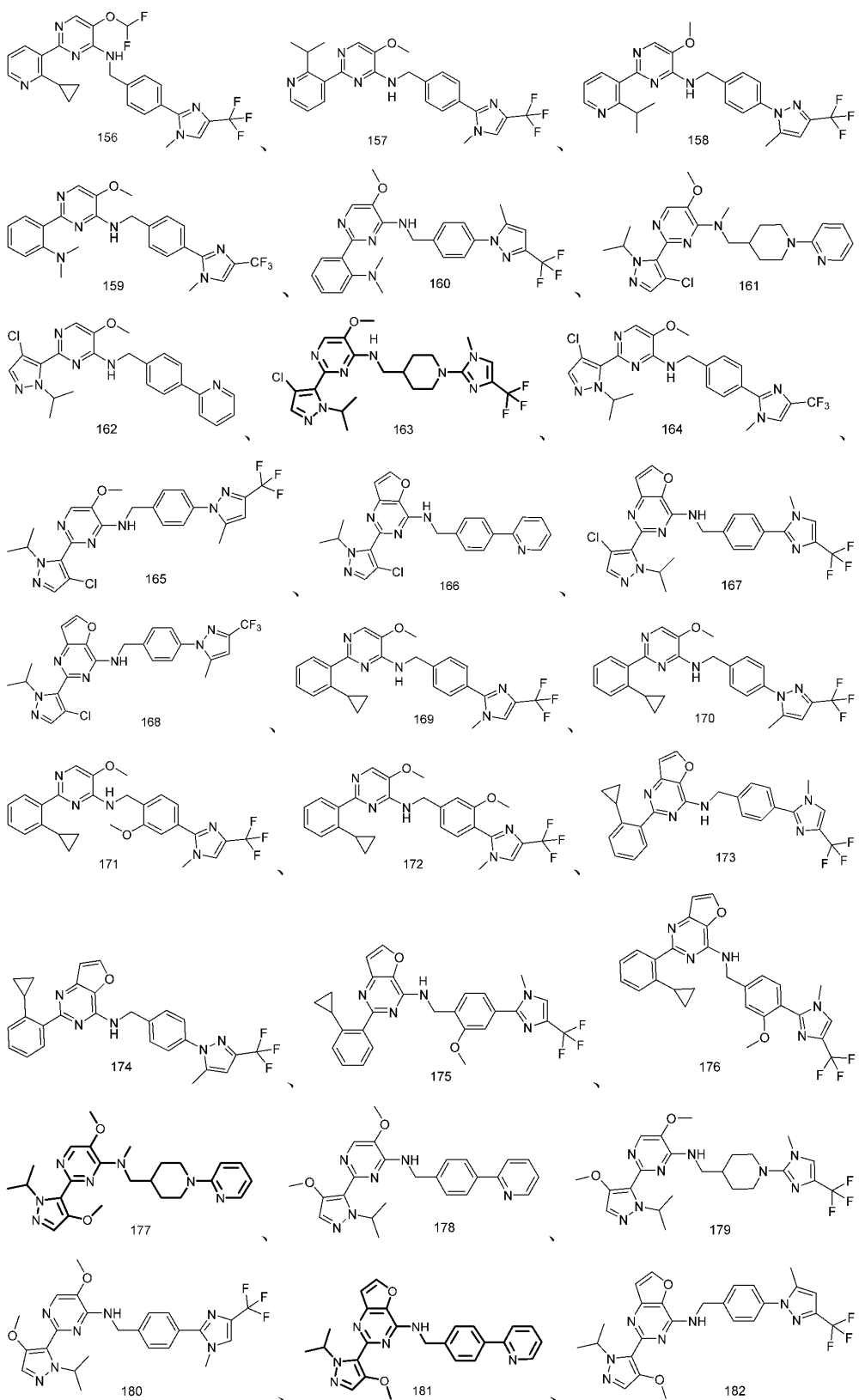


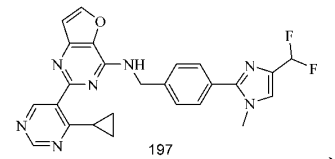
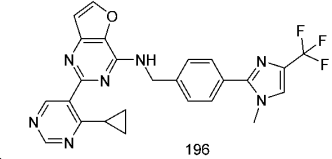
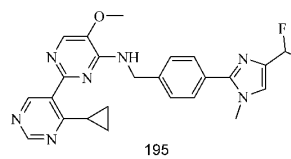
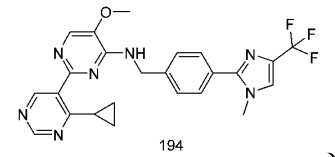
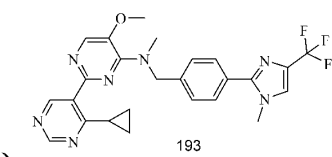
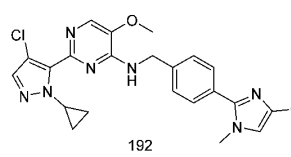
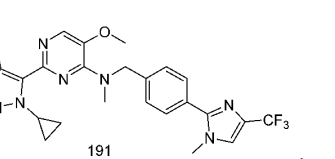
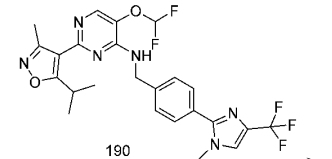
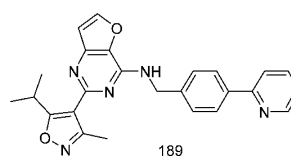
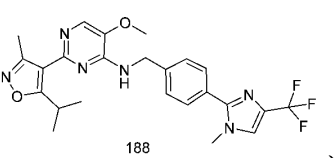
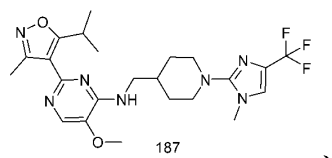
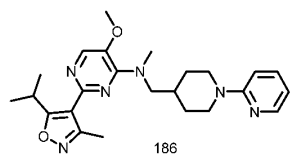
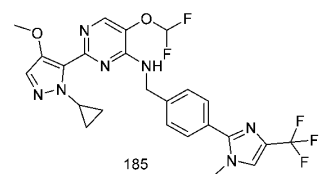
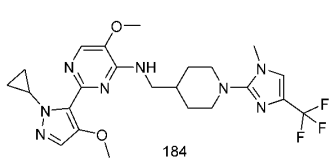
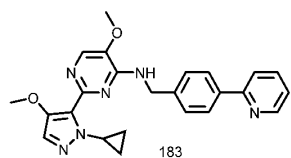




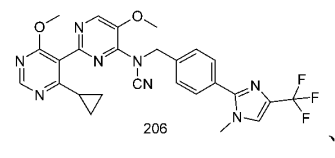
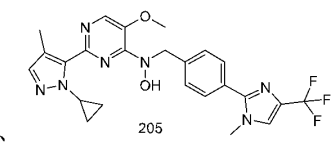
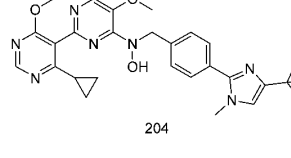
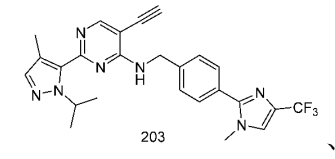
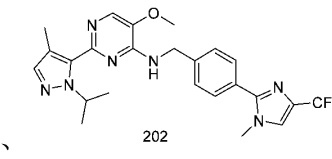
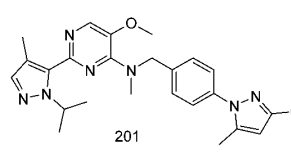
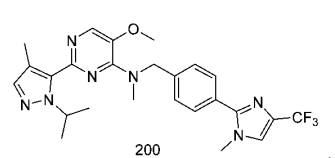
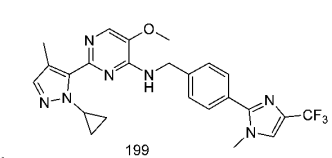
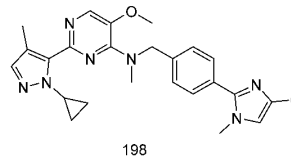


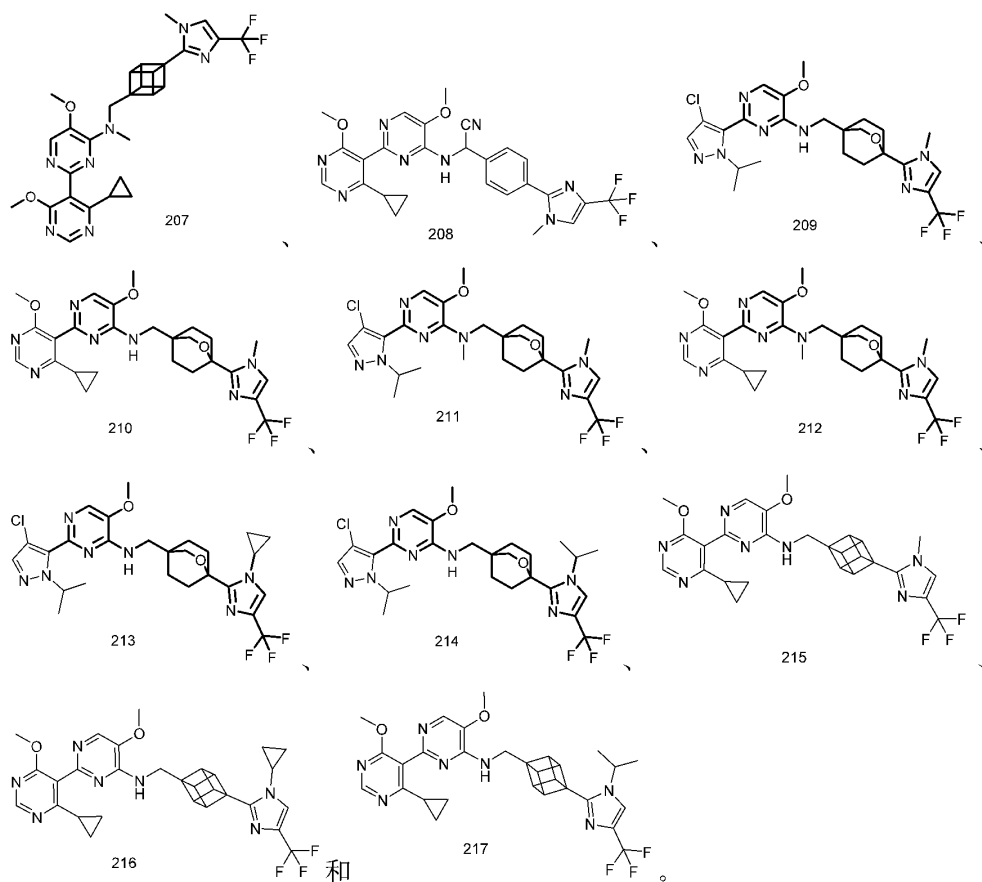






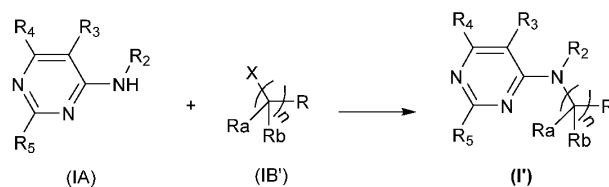
5





5

11. 一种制备根据权利要求1所述的化合物的方法，该方法包括：

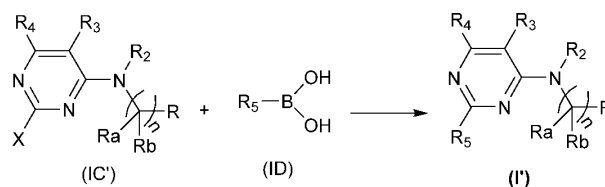


通式(IA)所示的化合物与通式(IB')所示的化合物反应以得到通式(I')所示的化合物；

10 X为离去基团，所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯；并且

R、R_a、R_b、R₂至R₅和n如权利要求1中定义；

或者



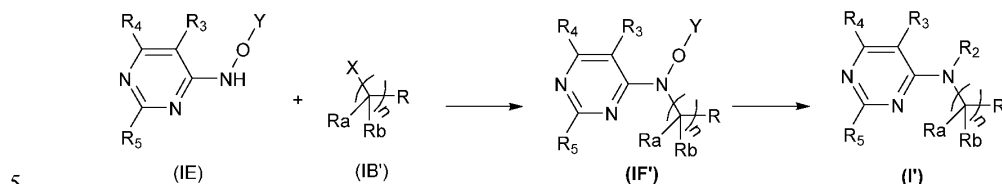
通式(IC')所示的化合物与通式(ID)所示的化合物反应以得到通式(I')所示的化合物；

合物；

X为离去基团，所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯；并且

R、R_a、R_b、R₂至R₅和n如权利要求1中定义；

或者



通式(IE)所示的化合物与通式(IB')所示的化合物反应以得到通式(IF')所示的化合物，通式(IF')所示的化合物经脱保护得到通式(I')所示的化合物；

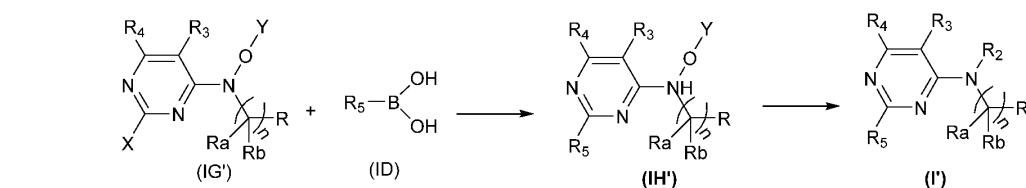
X为离去基团，所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯；

Y为羟基保护基，所述羟基保护基选自叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二苯基硅基、苄基、甲氧基甲基和乙氧基乙基；

R₂为羟基；

R、R_a、R_b、R₃至R₅和n如权利要求1中定义；

或者



通式(IG')所示的化合物与通式(ID)所示的化合物反应以得到通式(IH')所示的化合物，通式(IH')所示的化合物经脱保护得到通式(I')所示的化合物；

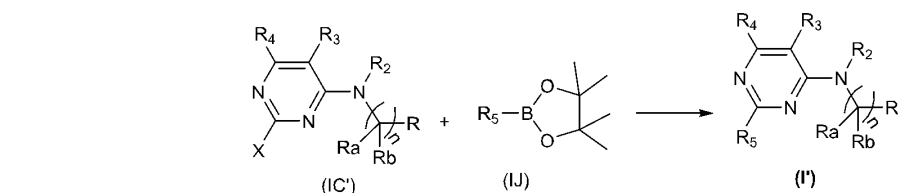
X为离去基团，所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯；

Y为羟基保护基，所述羟基保护基选自叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二苯基硅基、苄基、甲氧基甲基和乙氧基乙基；

20 R₂为羟基；

R、R_a、R_b、R₃至R₅和n如权利要求1中定义；

或者

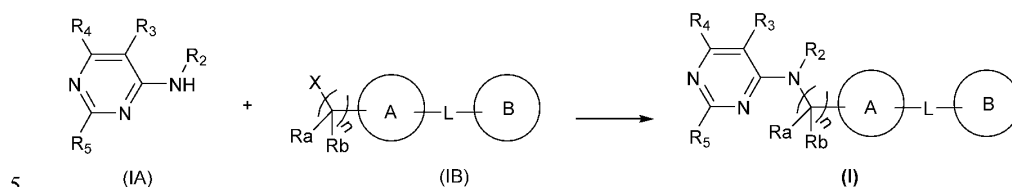


通式(IC')所示的化合物与通式(IJ)所示的化合物反应以得到通式(I')所示的化合物；

X为离去基团，所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯；并且

R、R_a、R_b、R₂至R₅和n如权利要求1中定义。

12. 根据权利要求11所述的方法，其中通式(I')所示的化合物为通式(I)所示的化合物，所述方法包括：

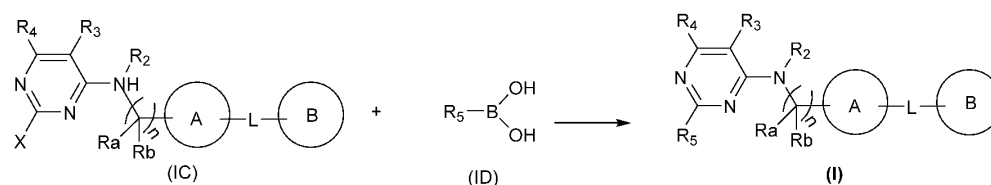


通式(IA)所示的化合物与通式(IB)所示的化合物反应以得到通式(I)所示的化合物；

X为离去基团，所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯；并且

环A、环B、L、R_a、R_b、R₂至R₅和n如权利要求1中定义；

10 或者

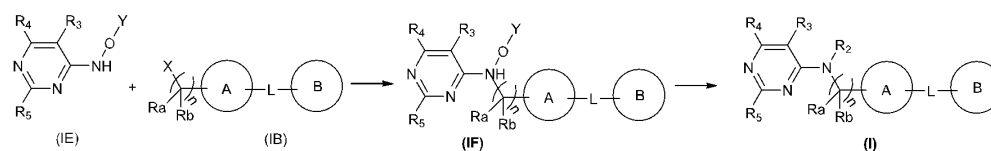


通式(IC)所示的化合物与通式(ID)所示的化合物反应以得到通式(I)所示的化合物；

X为离去基团，所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯；并且

15 环A、环B、L、R_a、R_b、R₂至R₅和n如权利要求1中定义；

或者



通式(IE)所示的化合物与通式(IB)所示的化合物反应以得到通式(IF)所示的化合物，通式(IF)所示的化合物经脱保护得到通式(I)所示的化合物；

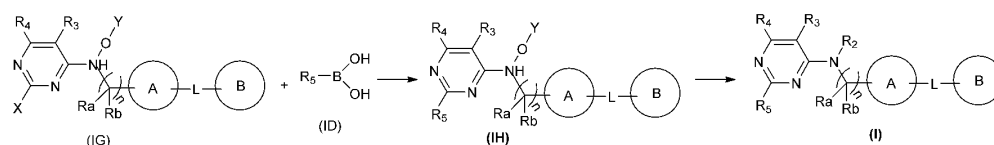
20 X为离去基团，所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯；

Y为羟基保护基，所述羟基保护基选自叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二苯基硅基、苄基、甲氧基甲基和乙氧基乙基；

R₂为羟基；

环A、环B、L、R_a、R_b、R₃至R₅和n如权利要求1中定义；

25 或者



通式(IG)所示的化合物与通式(ID)所示的化合物反应以得到通式(IH)所示的化合物, 通式(IH)所示的化合物经脱保护得到通式(I)所示的化合物;

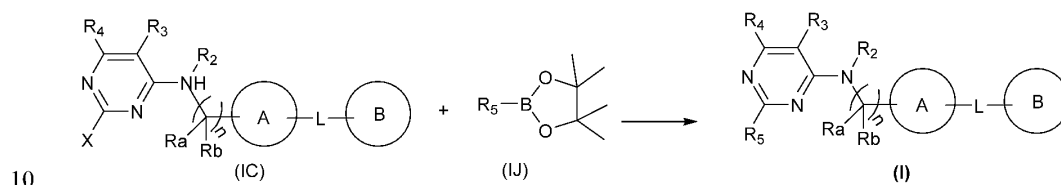
X 为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯;

5 Y 为羟基保护基, 所述羟基保护基选自叔丁基二甲基硅基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二苯基硅基、苄基、甲氧基甲基和乙氧基乙基;

R_2 为羟基;

环A、环B、L、 R_a 、 R_b 、 R_3 至 R_5 和 n 如权利要求1中定义;

或者



10

通式(IC)所示的化合物与通式(IJ)所示的化合物反应以得到通式(I)所示的化合物;

X 为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯; 并且

环A、环B、L、 R_a 、 R_b 、 R_2 至 R_5 和 n 如权利要求1中定义。

15

13. 一种药物组合物, 所述药物组合物含有根据权利要求1-10中任一项所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的辅料。

14. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或根据权利要求13所述的药物组合物在制备治疗或预防与泛素特异性蛋白酶1 (USP1) 的抑制相关疾病或病症的药物中的用途。

15. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或根据权利要求13所述的药物组合物在制备治疗或预防癌症的药物中的用途,

25 特别地, 所述癌症选自肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、结肠癌、膀胱癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤癌和乳腺癌。