

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年6月16日 (16.06.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/121914 A1

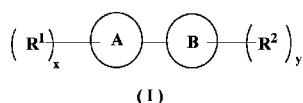
- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/00 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2021/136249
- (22) 国际申请日: 2021年12月8日 (08.12.2021)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202011457659.1 2020年12月10日 (10.12.2020) CN
202110819506.5 2021年7月20日 (20.07.2021) CN
202110841215.6 2021年7月23日 (23.07.2021) CN
- (71) 申请人: 上海翰森生物医药科技有限公司(SHANGHAI HANSON BIOMEDICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。江苏豪森药业集团有限公司(JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。
- (72) 发明人: 董加强(DONG, Jiaqiang); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。邓欣贤(DENG, Xinxian); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。龚珍(GONG, Zhen); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。肖华玲(XIAO, Hualing); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。包如迪(BAO, Rudi); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟, Beijing 100738 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: OXO-NITROGEN RING DERIVATIVE REGULATOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 氧代氮环类衍生物调节剂、其制备方法和应用



(57) Abstract: An oxo-nitrogen ring derivative regulator, a preparation method therefor, and an application thereof, relating to an oxo-nitrogen ring derivative regulator, a preparation method therefor, and an application thereof and in particular to a compound represented by general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing same, and a use thereof as a regulator in the preparation of a related drug for the treatment of cancer, wherein each substituent in the general formula (I) is the same as the definition in the description.

(57) 摘要: 一种氧代氮环类衍生物调节剂、其制备方法和应用, 涉及氧代氮环类衍生物的调节剂、其制备方法和应用。特别地, 涉及通式(I)所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物, 及其作为调节剂在制备治疗癌症相关药物中的应用, 其中通式(I)中的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2022/121914 A1

氧代氮环类衍生物调节剂、其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，具体涉及一种氧代氮环类衍生物调节剂及其制备方法和应用。

背景技术

10 CD73 是一类细胞表面糖基磷脂酰肌醇固定的糖蛋白，由 NT5E 基因编码，又称为胞外-5'-核苷酸酶，在多类型细胞表面表达，包括内皮细胞、淋巴细胞、基质细胞和多种肿瘤细胞。CD73 在胞内 AMP 转变成腺苷的过程中发挥重要作用。应激或死亡细胞释放的 ATP（三磷酸腺苷）可提供炎症信号，激活免疫。而胞外 ATP 经由 CD39 反应生成 ADP（二磷酸腺苷）或 AMP（单磷酸腺苷），胞外 AMP 由 CD73 转化成腺苷，腺苷通过与不同细胞表面表达的受体（A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃）结合发挥免疫抑制、诱导血管生成、黏膜水化等生理学效应。

15 多种研究表明，CD73 在直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌以及急性髓细胞性白血病等肿瘤细胞表面表达，且在肿瘤微环境中的调节性 T 细胞、巨噬细胞，树突状细胞等表面也有表达，促进肿瘤微环境中的腺苷浓度升高，腺苷通过与免疫细胞如 T 细胞的表面的 A_{2A} 或者 A_{2B} 结合，抑制 T 细胞的增殖和活化，发挥免疫抑制的作用。肿瘤环境内的缺氧以及 TGF- β 等因素可提高 CD73 的表达量，TP53、KRAS、BRAF 以及 EGFR 等基因突变也与肿瘤中 CD73 高表达相关，此外化疗药、酪氨酸激酶抑制剂、PD-1/PD-L1 抑制剂均可上调 CD39 以及 CD73 的表达。CD73 过表达被认为与癌症预后较差以及某些药物的耐药情况相关。靶向 CD73 可以减少肿瘤微环境中腺苷的生成，从而达到免疫激活的效果，且可与 PD-1/PD-L1 抑制剂或者腺苷通路其他靶点抑制剂如 A_{2A} 抑制剂联用，25 临床前展现出较好的免疫激活协同效果。

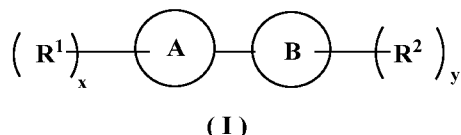
目前已有多个大分子以及小分子 CD73 抑制剂进入临床研究，CD73 抗体类药物如 BMS 公司的 BMS-986179 以及 MedImmune/AstraZeneca 公司的 MEDI-9447 均已进入临床二期，单药或者联合用药治疗多种实体瘤，早期临床结果中展现了一定的疗效，且安全性良好。CD73 小分子抑制剂进展较快的是 30 Arcus 公司的 AB-680 以及 Eli Lilly 公司的 LY-3475070，均已进入临床一期，展开了多种实体瘤的临床研究，尚未有疗效数据公布。另有多家公司正在开展临床前研究。

综上所述，CD73 靶点目前尚未有获批的靶向药，临床单药或者联合用药具有治疗多种实体瘤的潜力，具有广阔的市场前景。

35

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



其中:

5 环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R^1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}R_{BB}$ 、 $-CR_{AA}R_{BB}(CH_2)_{n1}NR_{CC}R_{DD}$ 、
10 $-(CH_2)_{n1}R_{AA}$ 、 $-CR_{AA}R_{BB}R_{CC}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{AA}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}SR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}C(O)(CH_2)_{n2}R_{BB}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}C(O)OR_{BB}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}C(O)NR_{BB}R_{CC}$ 或 $-NR_{AA}(CH_2)_{n1}R_{BB}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、
卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基
和杂芳基，任选可以进一步被取代;

15 R_{AA} 、 R_{BB} 、 R_{CC} 和 R_{DD} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、
氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烯基、炔基、环烷基、
杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷
氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以
进一步被取代;

20 或者， R_{AA} 、 R_{BB} 、 R_{CC} 和 R_{DD} 中的任意两个及与它们相连的氮原子或碳原子
链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳
基，任选地可以进一步被取代;

R^2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代
基、硫代基、烷基、氘代烷基、氘代烷氧基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代
25 烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n3}NR_{A1}R_{B1}$ 、
 $-CR_{A1}R_{B1}(CH_2)_{n3}NR_{C1}R_{D1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}R_{A1}$ 、 $-CR_{A1}R_{B1}R_{C1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}OR_{A1}$ 、
 $-(CH_2)_{n3}C(O)OR_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}OR_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}SR_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}NR_{A1}C(O)(CH_2)_{n4}R_{B1}$ 、
 $-(CH_2)_{n3}NR_{A1}C(O)OR_{B1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}NR_{A1}C(O)NR_{B1}R_{C1}$ 或 $-NR_{A1}(CH_2)_{n3}R_{B1}$ ，所述的
30 氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、
环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代;

R_{A1} 、 R_{B1} 、 R_{C1} 和 R_{D1} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、
氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烯基、炔基、环烷基、
杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷
氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以

进一步被取代；

或者， R_{A1} 、 R_{B1} 、 R_{C1} 和 R_{D1} 中的任意两个及与它们相连的氮原子或碳原子链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

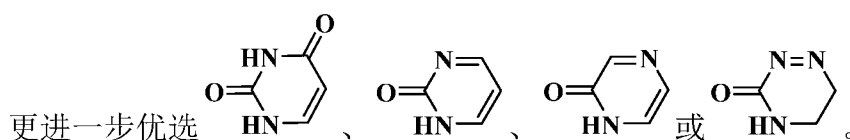
5 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6；且

x 、 y 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4。在本发明进一步优选的实施方式中，环 A 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

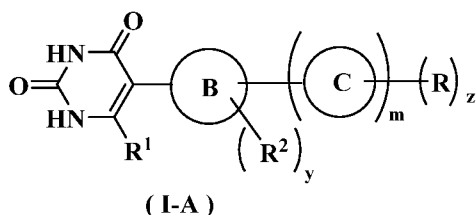
优选 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

更优选，含氮、氧或硫原子的六元杂环基；

10 进一步优选，氧代含氮六元杂环基；



在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式 (I-A) 所示：



其中：

15 环 C 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

更优选 C_{3-6} 环烷基；

进一步优选环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基或环己烯基；

R 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、
 20 硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 氘代烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、
 25 硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

30 优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷

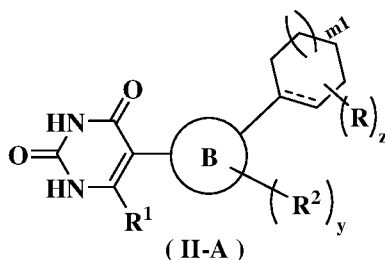
氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

y 选自 0、1、2、3 或 4；

z 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；且

10 m 选自 0 或 1。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式(II-A)所示：



其中：

---为单键或双键；

15 m1 选自 0、1、2、3 或 4；

在本发明进一步优选的实施方式中，环 B 选自选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

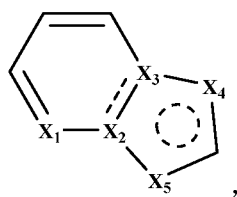
优选 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

更优选，5-10 元单杂芳基或 5-10 元双杂芳基；

20 进一步优选，含氮、氧或硫原子的 5-10 元单杂芳基或 5-10 元双杂芳基；

更进一步优选，5-6 元含氮单杂芳基或 8-10 元含氮双杂芳基；

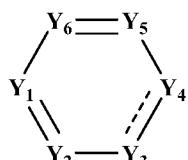
再进一步优选，



环 B 选自

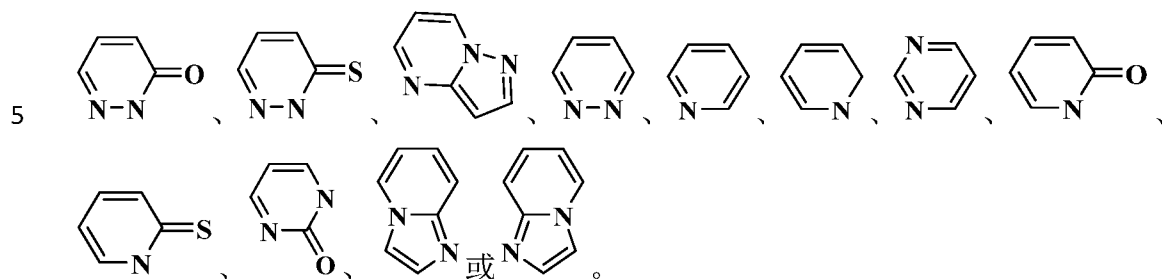
X₁ 选自-N-或-CH-， X₂ 和 X₃ 各自独立的选自-N-或-C-， X₄ 和 X₅ 各自独立

25 的选自-N-、-NH-或-CH-， // 为单键或双键；

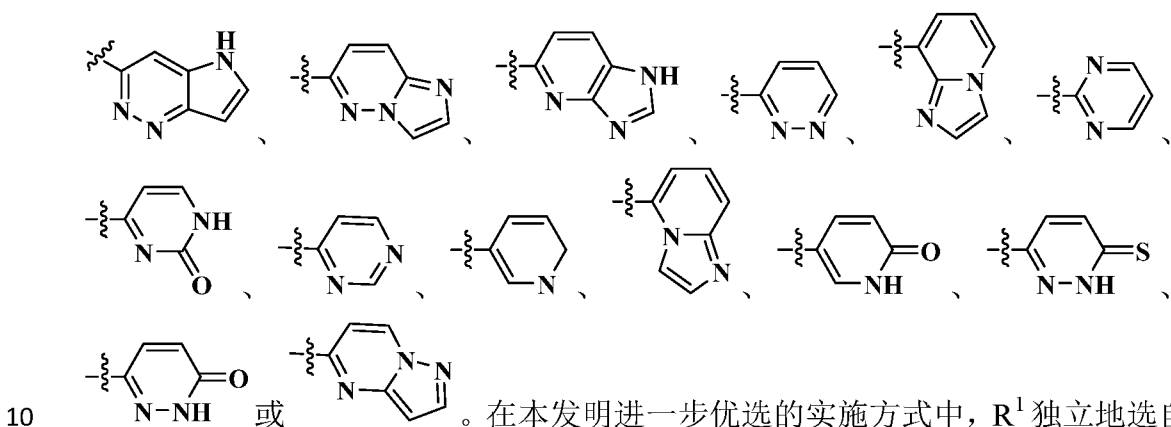


或者, 环 B 选自 $\begin{matrix} Y_6 & \text{---} & Y_5 \\ & \diagdown & / \\ & Y_1 & & Y_4 \\ & / & \diagdown \\ Y_2 & \text{---} & Y_3 \end{matrix}$; Y_1 、 Y_2 、 Y_5 、 Y_6 各自独立选自 -N-或-CH-;
 Y_3 选自 -N-、-NH-或-CH-; Y_4 选自 -N-、-NH-、-CH-或-C(O)-, --- 为单键或双键;

5 最优选, 环 B 选自



在本发明进一步优选的实施方式中, 所述环 B 选自



15 在本发明进一步优选的实施方式中, R^1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}R_{BB}$ 、 $-CR_{AA}R_{BB}(CH_2)_{n1}NR_{CC}R_{DD}$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{AA}$ 、 $-CR_{AA}R_{BB}R_{CC}$ 、
 20 $-(CH_2)_{n1}OR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}C(O)(CH_2)_{n2}R_{BB}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}C(O)OR_{BB}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}C(O)NR_{BB}R_{CC}$ 或 $-NR_{AA}(CH_2)_{n1}R_{BB}$, 所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8}

烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

5 优选地，R¹ 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-(CH₂)_{n1}NR_{AA}R_{BB}、-CR_{AA}R_{BB}(CH₂)_{n1}NR_{CC}R_{DD}、-(CH₂)_{n1}R_{AA}、-CR_{AA}R_{BB}R_{CC}、-(CH₂)_{n1}OR_{AA}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{AA}、-(CH₂)_{n1}OR_{AA}、-(CH₂)_{n1}SR_{AA}、-(CH₂)_{n1}NR_{AA}C(O)(CH₂)_{n2}R_{BB}、-(CH₂)_{n1}NR_{AA}C(O)OR_{BB}、-(CH₂)_{n1}NR_{AA}C(O)NR_{BB}R_{CC} 或 -NR_{AA}(CH₂)_{n1}R_{BB}，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

15 R_{AA}、R_{BB}、R_{CC} 和 R_{DD} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

25 优选地，R_{AA}、R_{BB}、R_{CC} 和 R_{DD} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₂₋₆ 烷基、C₂₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 卤代烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₂₋₆ 烷基、C₂₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₂₋₆ 烷基、C₂₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

35 或者，R_{AA}、R_{BB}、R_{CC} 和 R_{DD} 中的任意两个及与它们相连的氮原子或碳原子链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、

氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

- 5 优选形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所
10 取代。

- 在本发明进一步优选的实施方式中，R² 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 氘代烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、
15 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}$ 、 $-\text{CR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{C}1}\text{R}_{\text{D}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{R}_{\text{A}1}$ 、 $-\text{CR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}\text{R}_{\text{C}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{OR}_{\text{A}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{A}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{OR}_{\text{A}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{SR}_{\text{A}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{A}1}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{\text{n}4}\text{R}_{\text{B}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{B}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{B}1}\text{R}_{\text{C}1}$ 或 $-\text{NR}_{\text{A}1}(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{R}_{\text{B}1}$ ，所述的氨基、羟基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 氘代烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被
20 氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 氘代烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

- 25 优选地，R² 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}$ 、 $-\text{CR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{C}1}\text{R}_{\text{D}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{R}_{\text{A}1}$ 、 $-\text{CR}_{\text{A}1}\text{R}_{\text{B}1}\text{R}_{\text{C}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{OR}_{\text{A}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{A}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{OR}_{\text{A}1}$ 、
30 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{SR}_{\text{A}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{A}1}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{\text{n}4}\text{R}_{\text{B}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{B}1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{NR}_{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{B}1}\text{R}_{\text{C}1}$ 或 $-\text{NR}_{\text{A}1}(\text{CH}_2)_{\text{n}3}\text{R}_{\text{B}1}$ ，所述的氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、
35 硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、

C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

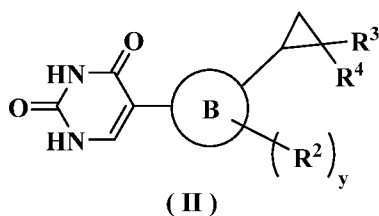
R_{A1}、R_{B1}、R_{C1} 和 R_{D1} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

优选地，R_{A1}、R_{B1}、R_{C1} 和 R_{D1} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{A1}、R_{B1}、R_{C1} 和 R_{D1} 中的任意两个及与它们相连的氮原子或碳原子链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

优选形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式 (II) 所示：

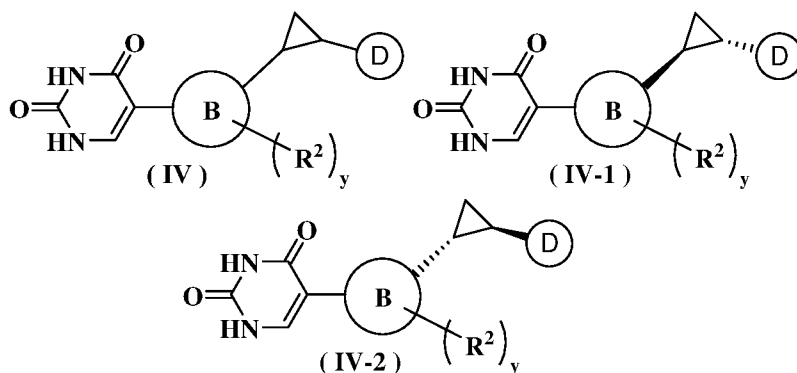


其中：

R^3 和 R^4 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；更优选氢、氘、卤素、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

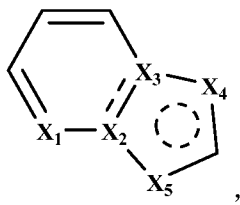
更优选氢、氘、卤素、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8}



其中：

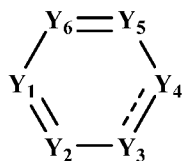
环 B 选自 5-10 元单杂芳基或 5-10 元双杂芳基；

- 5 优选 5-6 元含氮单杂芳基或 8-10 元含氮双杂芳基；
更优选，

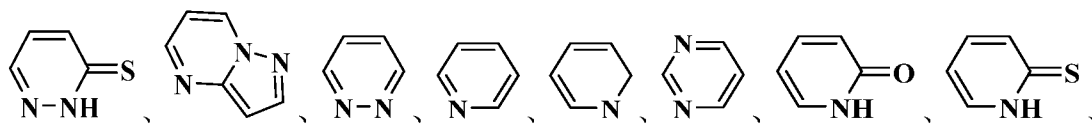
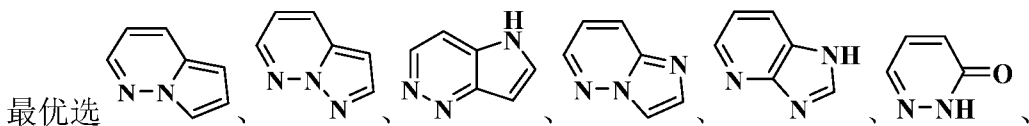


环 B 选自

X_1 选自 -N- 或 -CH-, X_2 和 X_3 各自独立的选自 -N- 或 -C-, X_4 和 X_5 各自独立的选自 -N-、-NH- 或 -CH-, \diagup 为单键或双键；



- 10 或者，环 B 选自 Y_1 、 Y_2 、 Y_5 、 Y_6 各自独立选自 -N- 或 -CH-；
 Y_3 选自 -N-、-NH-、-CH- 或 -CH₂-； Y_4 选自 -N-、-NH-、-CH-、-CH₂- 或 -C(O)-, \diagup 为单键或双键；



- 15 或

环 D 选自 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

优选地，环 D 选自环丙基或环丁基；

R^2 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、

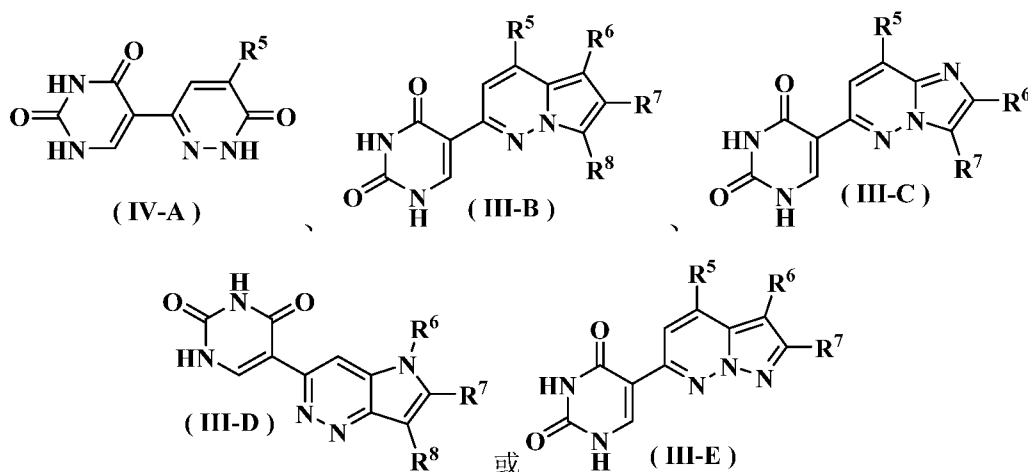
C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

优选氢、氘、卤素、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基；

更优选氢、卤素、氨基、氧代基、硫代基、甲基、甲氧基或-CD₃；

5 y 选自 0、1、2 或 3。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)或(III-E)所示：



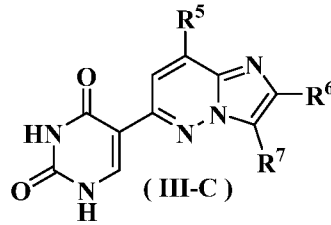
10 其中：

R⁵ 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

15 优选的，R⁵ 选自 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基，所述 C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基中的一个或多个取代基所取代；

20 R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；优选的，R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基。

25 在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式(III-C)所示：

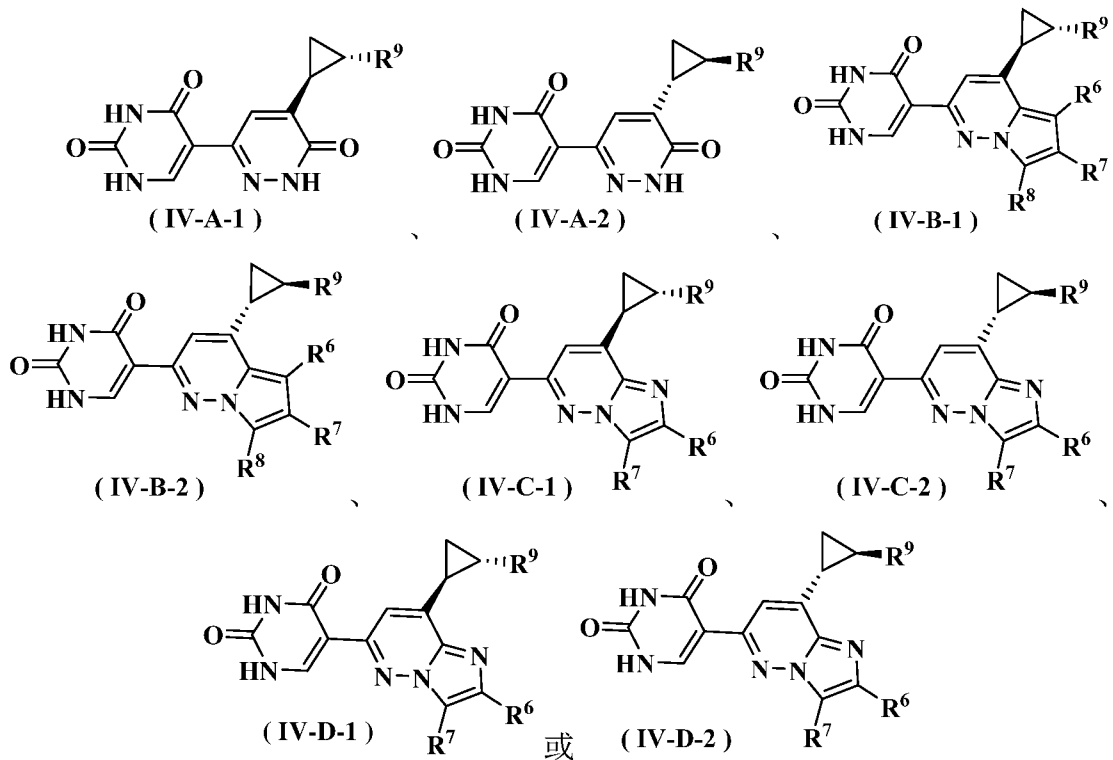


5

R^5 选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基或环己烯基；所述环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基，任选地进一步被卤素、
10 甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环丙基甲基或-CH₂F 中地一个或多个取代基所取代；

R^6 、 R^7 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氨基、甲基、乙基或三氟甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式(IV-A-1)、
15 (IV-A-2)、(IV-B-1)、(IV-B-2)、(IV-C-1)、(IV-C-2)、(IV-D-1)或(IV-D-2)所示：



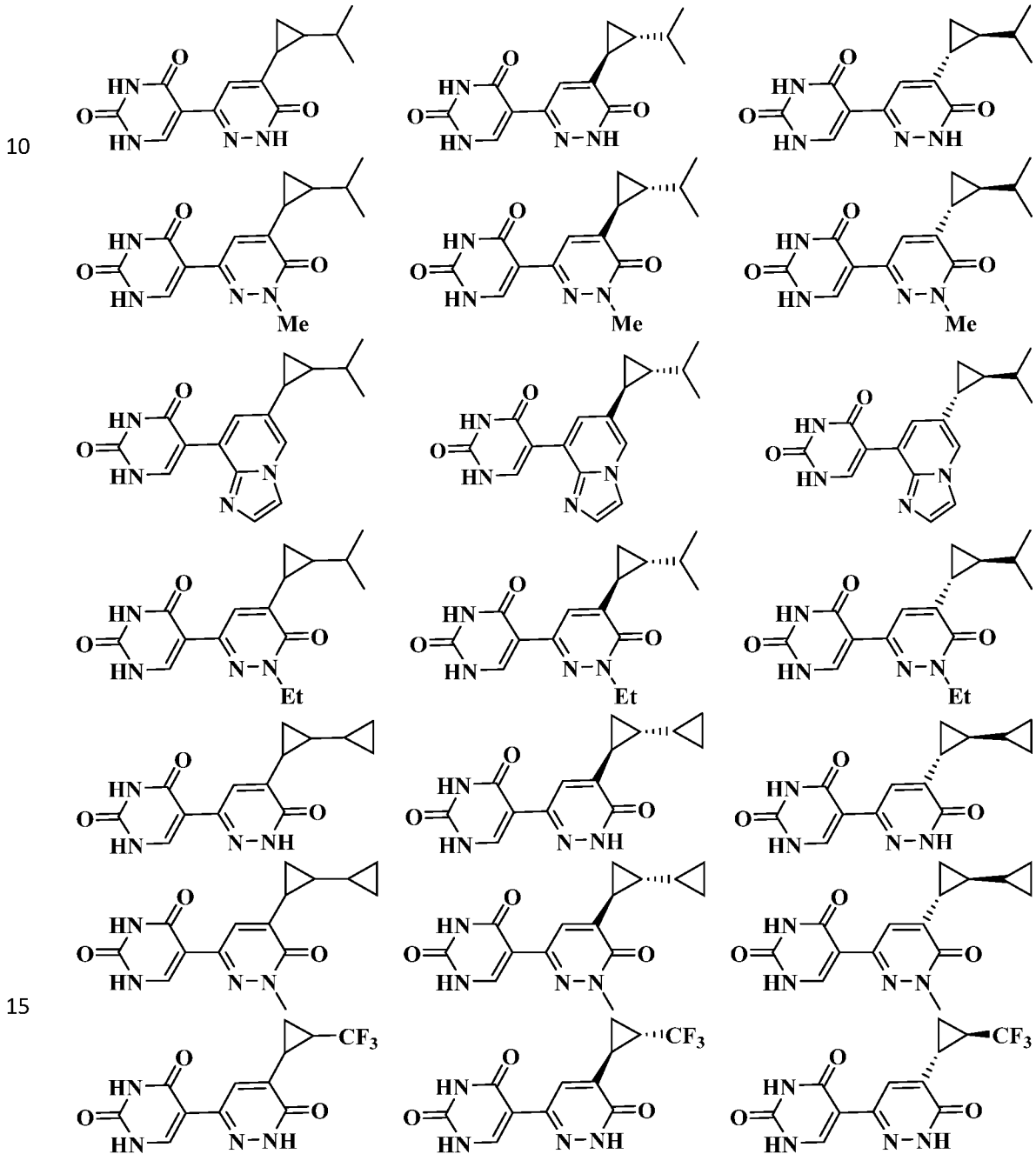
其中：

20 R^9 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、
C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷

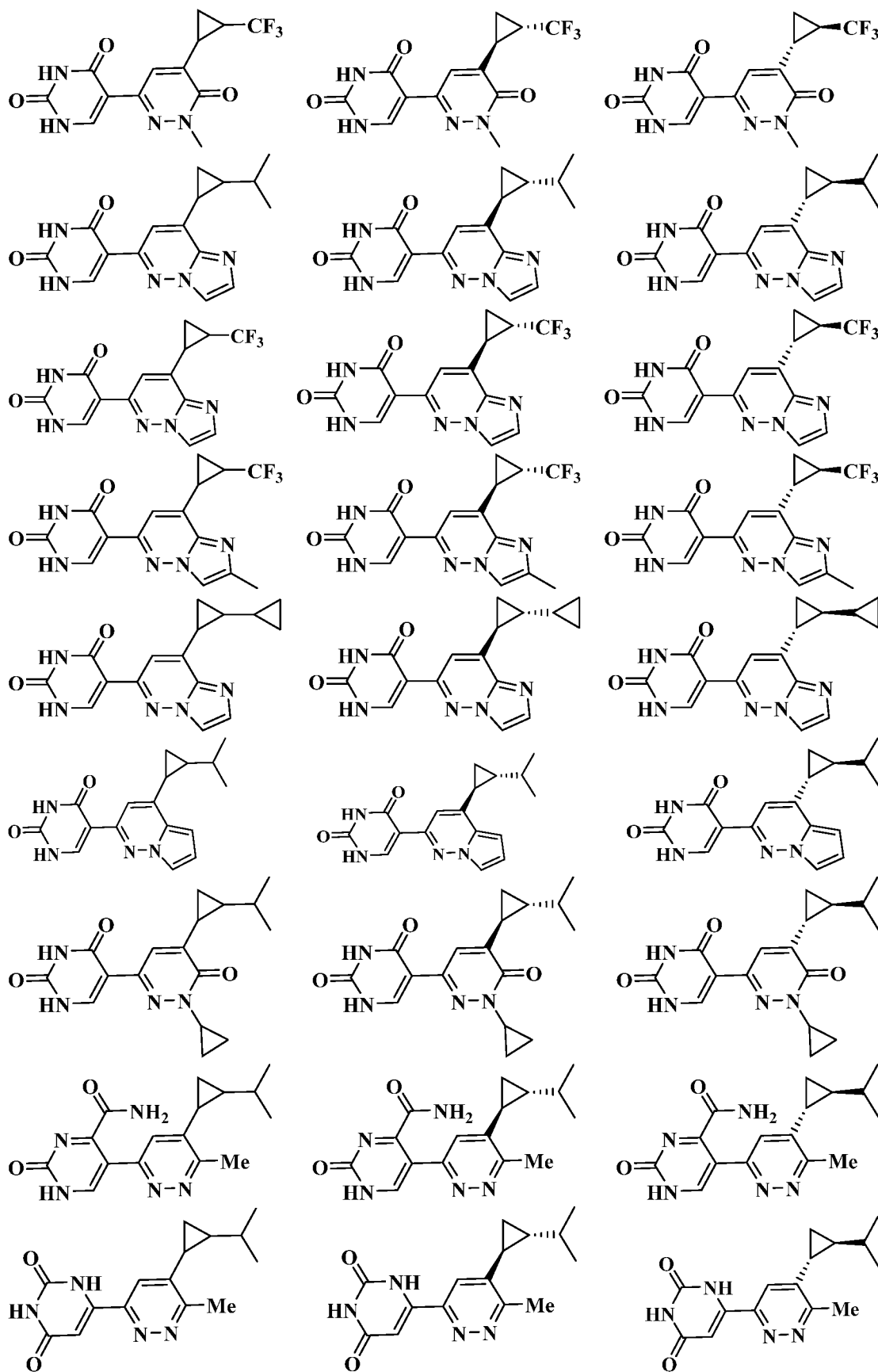
氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R⁶、R⁷ 和 R⁸ 如上文所述。

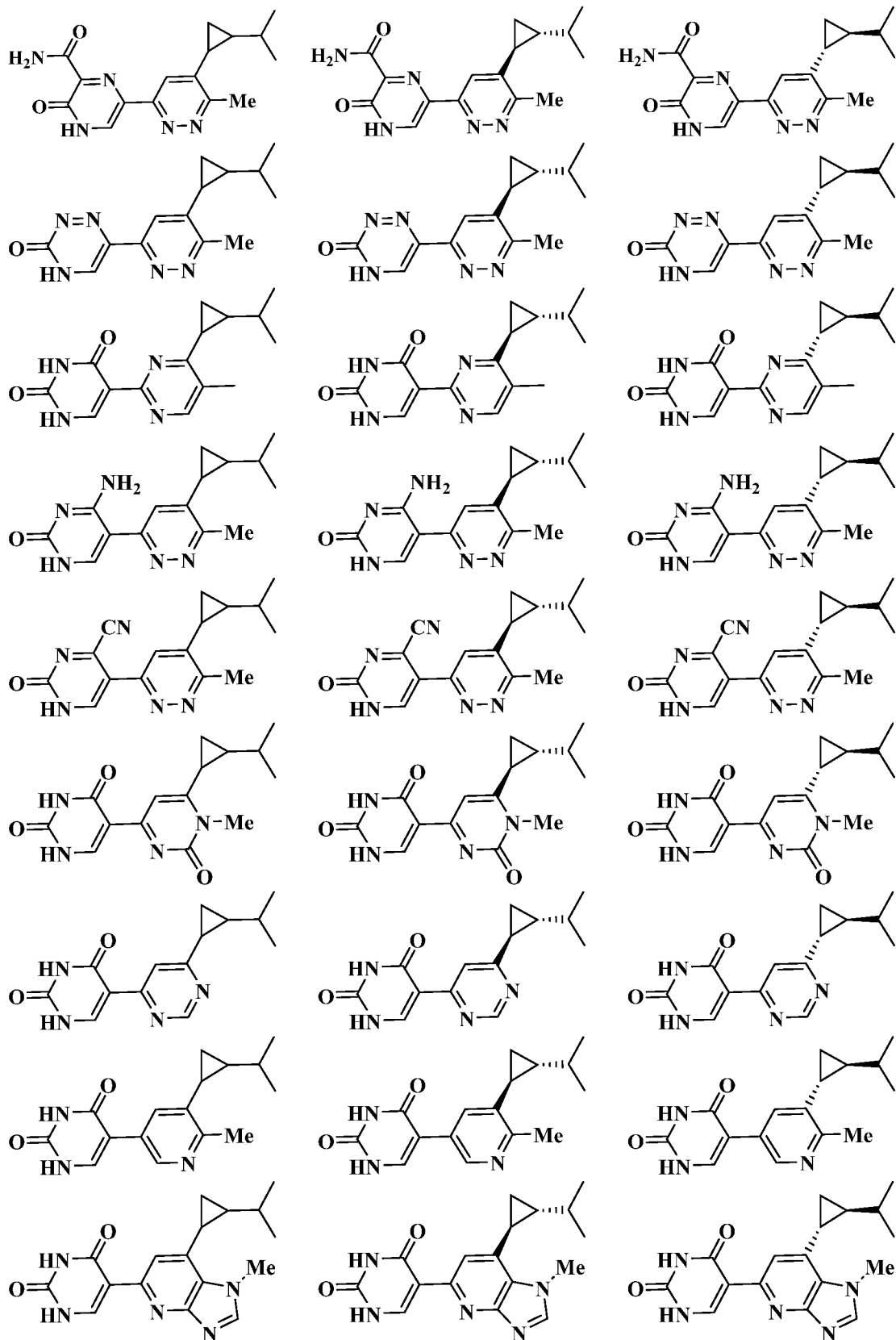
在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物的具体结构如下：

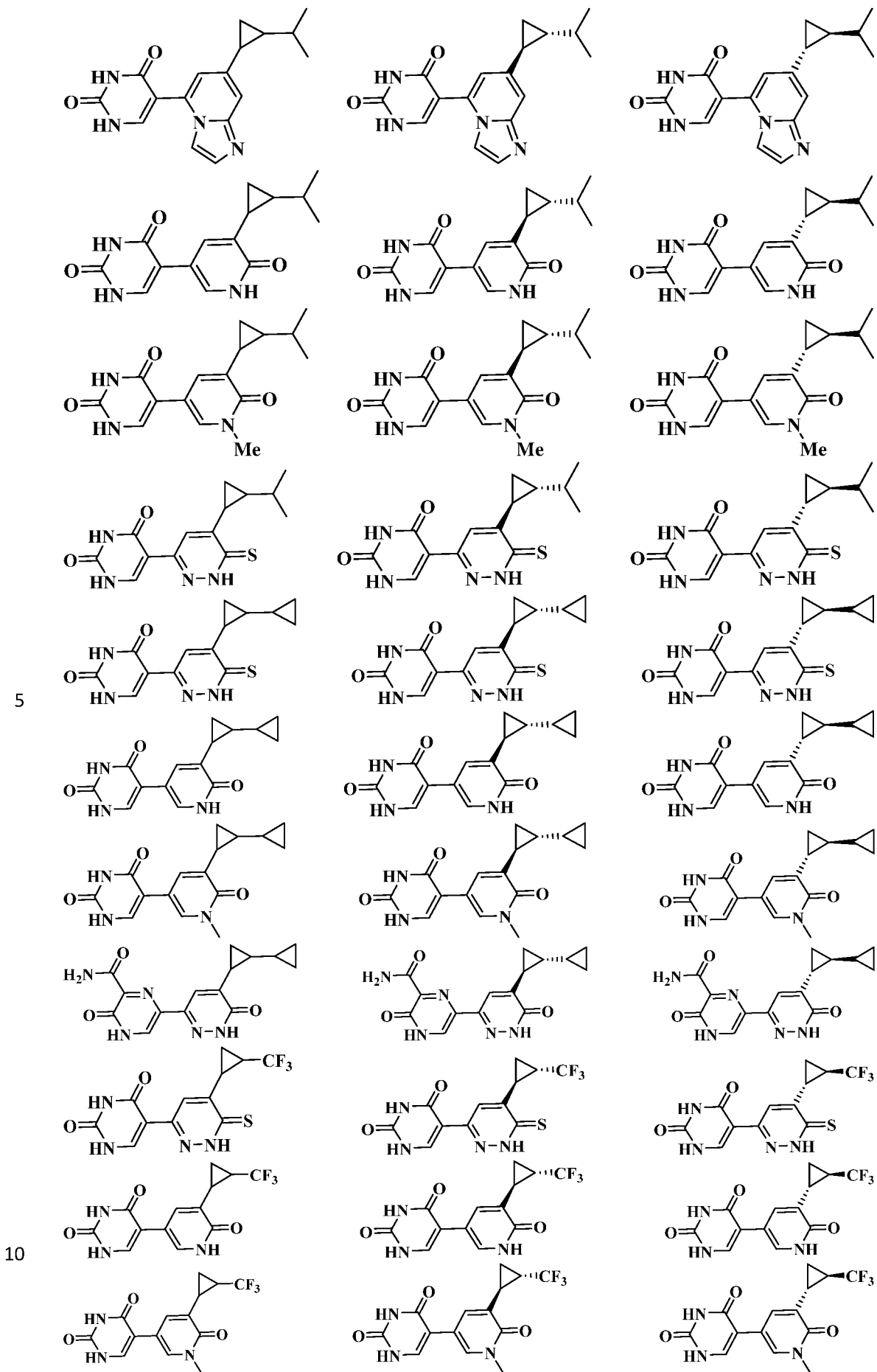


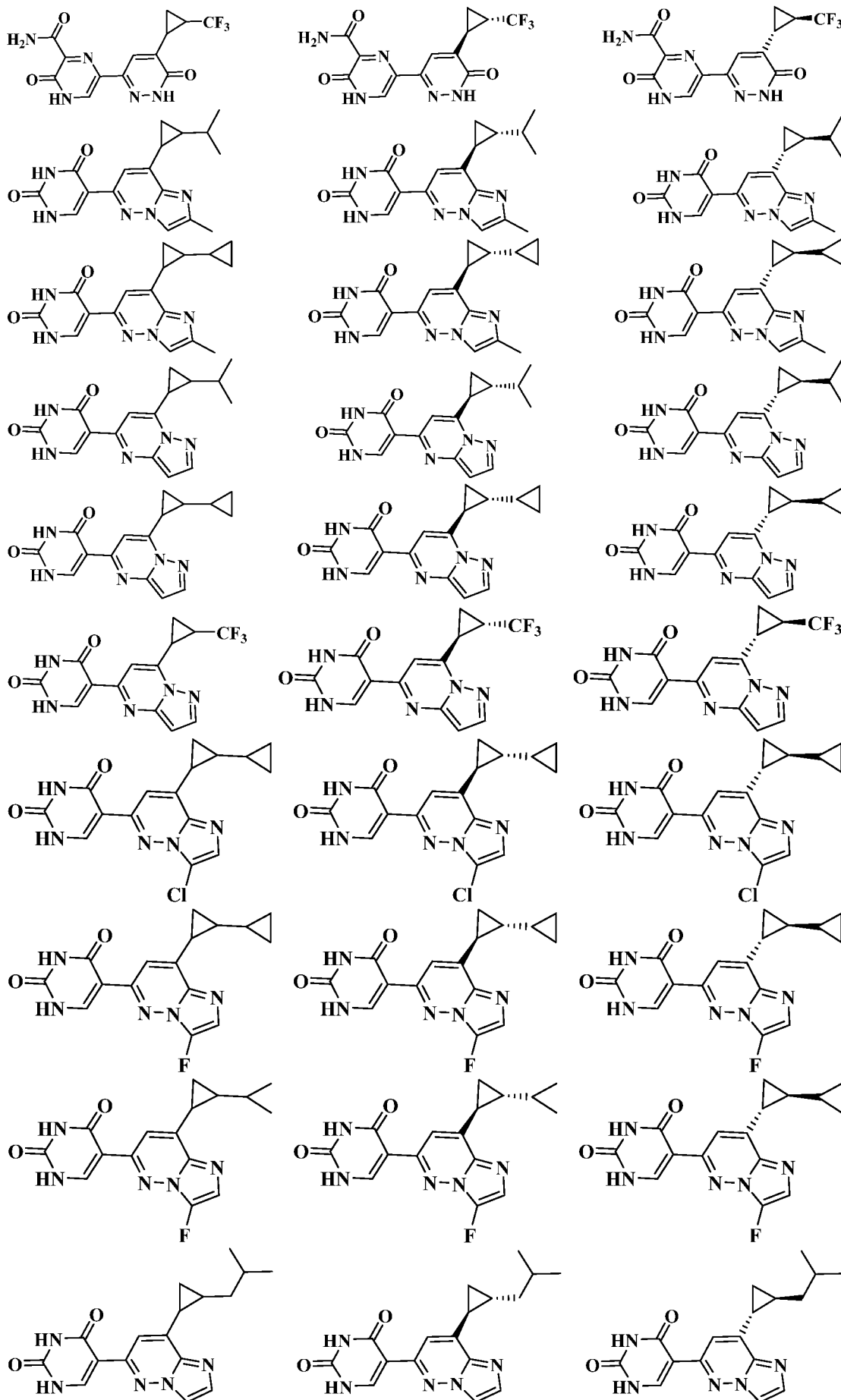
5



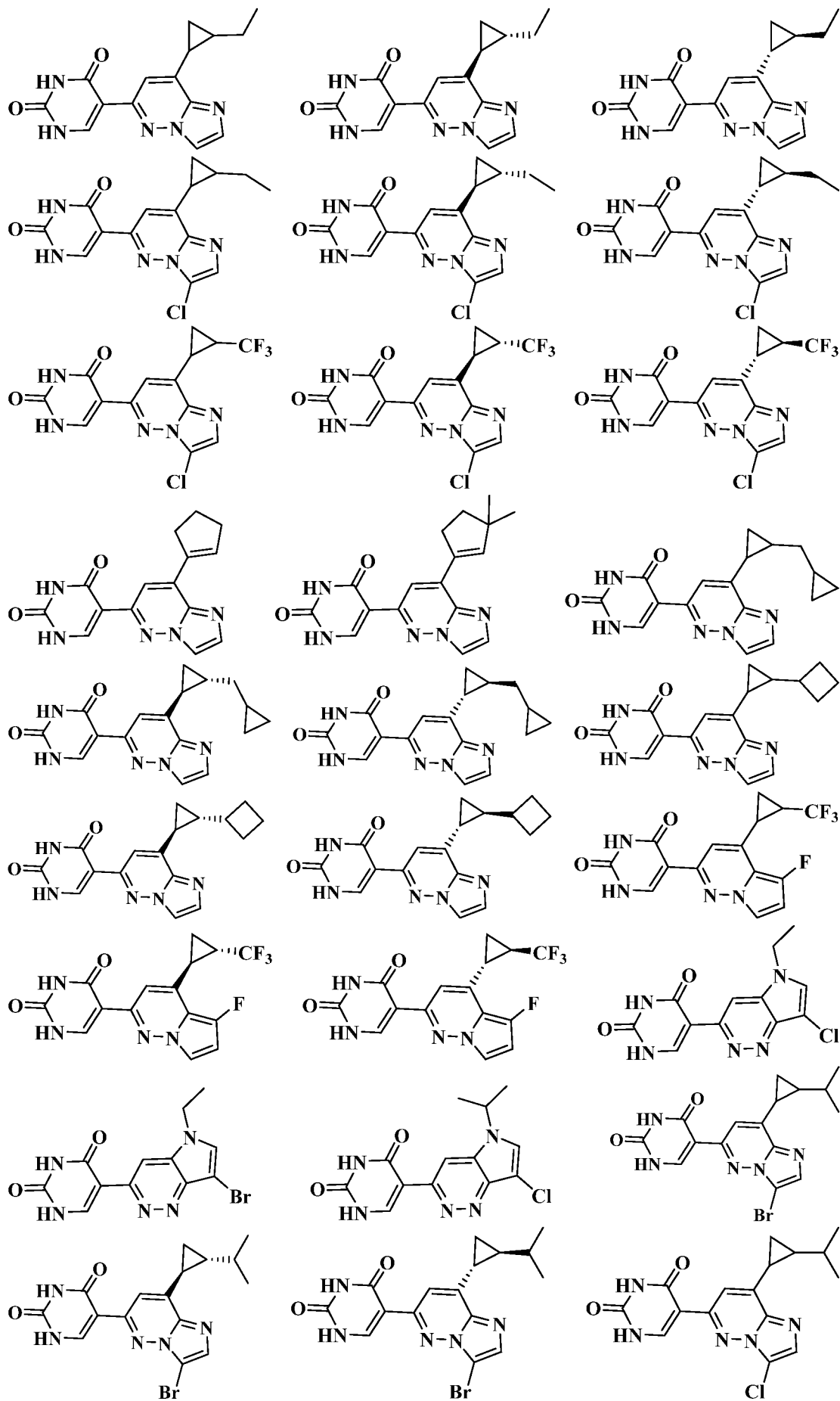
5

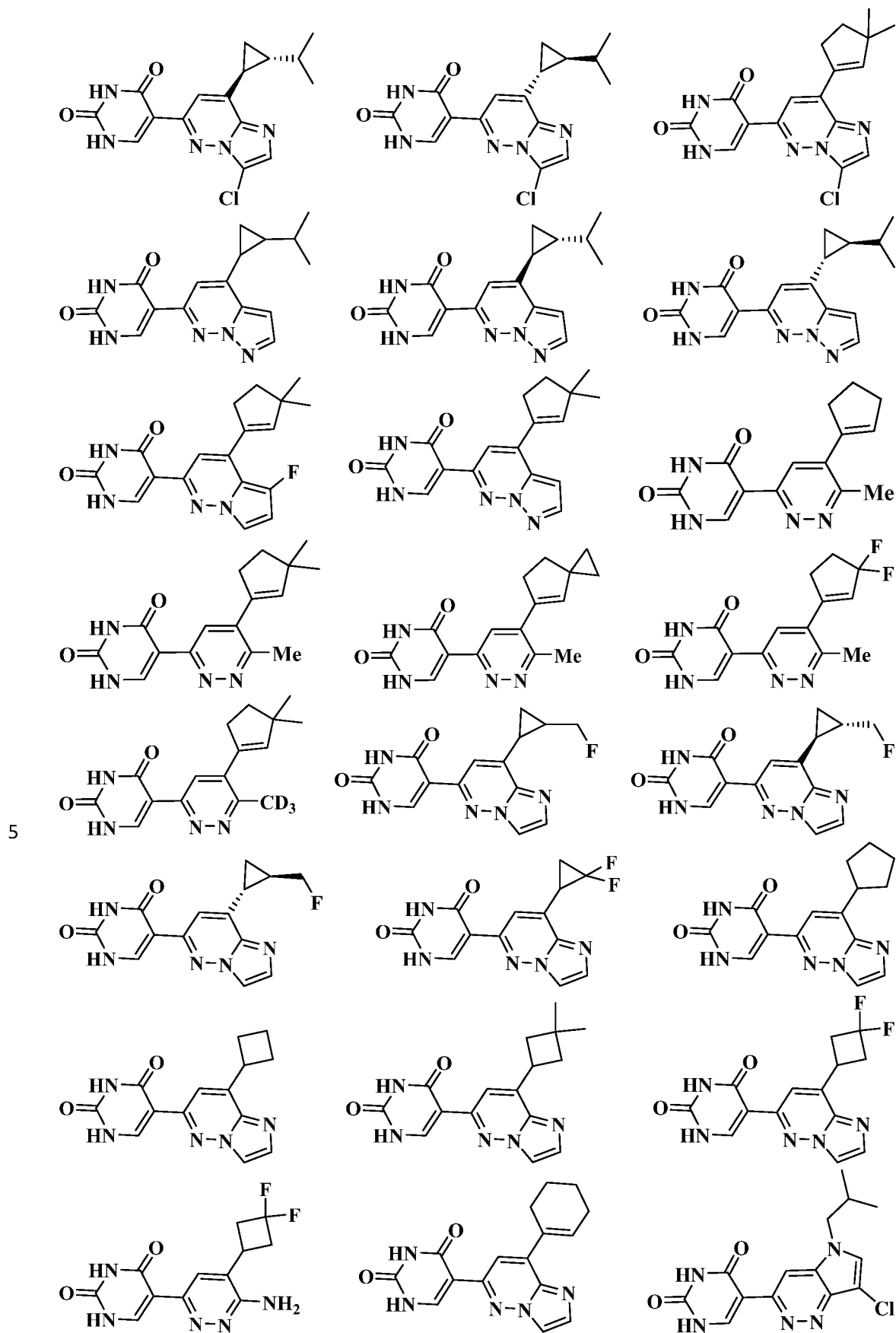




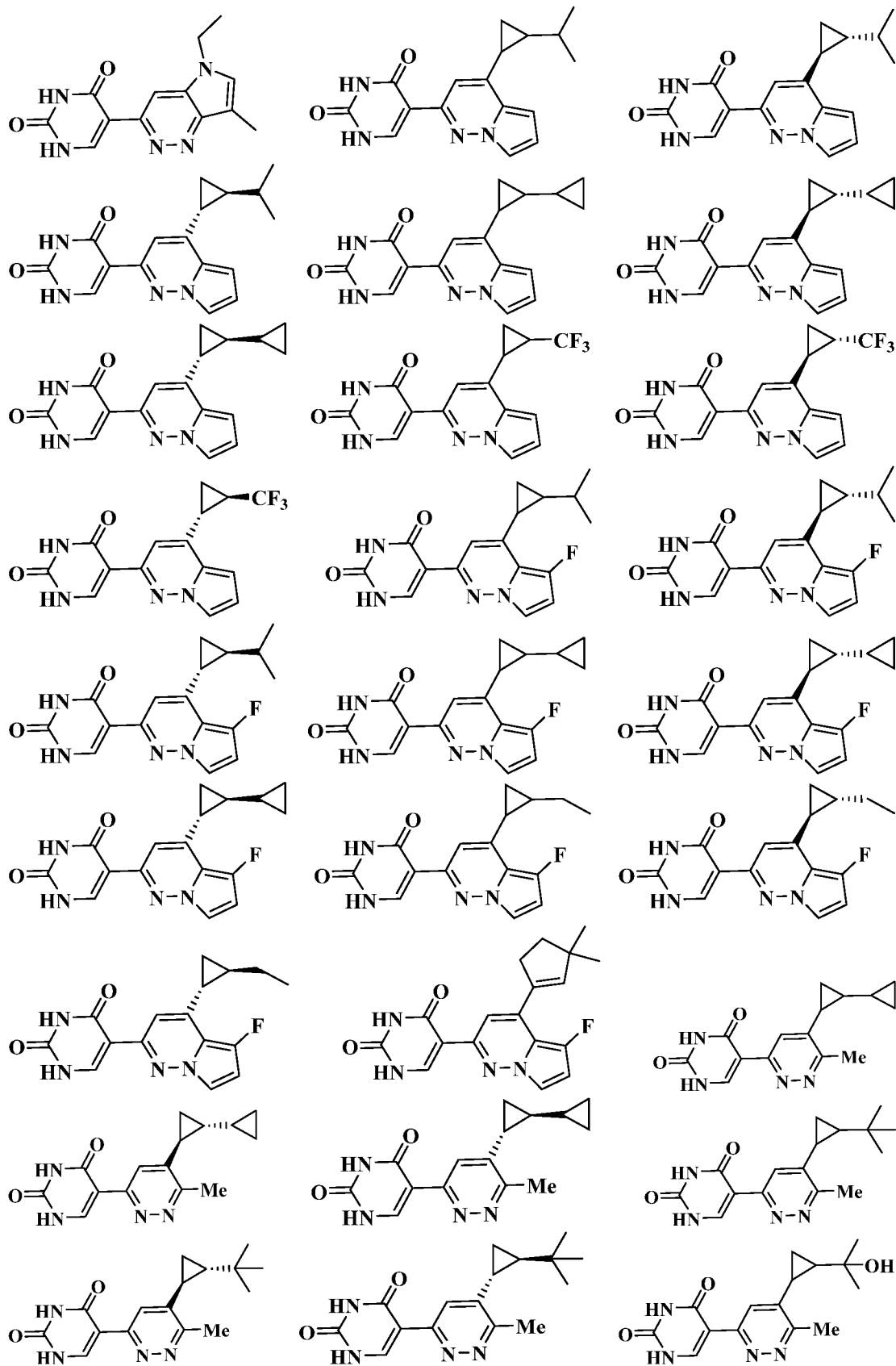


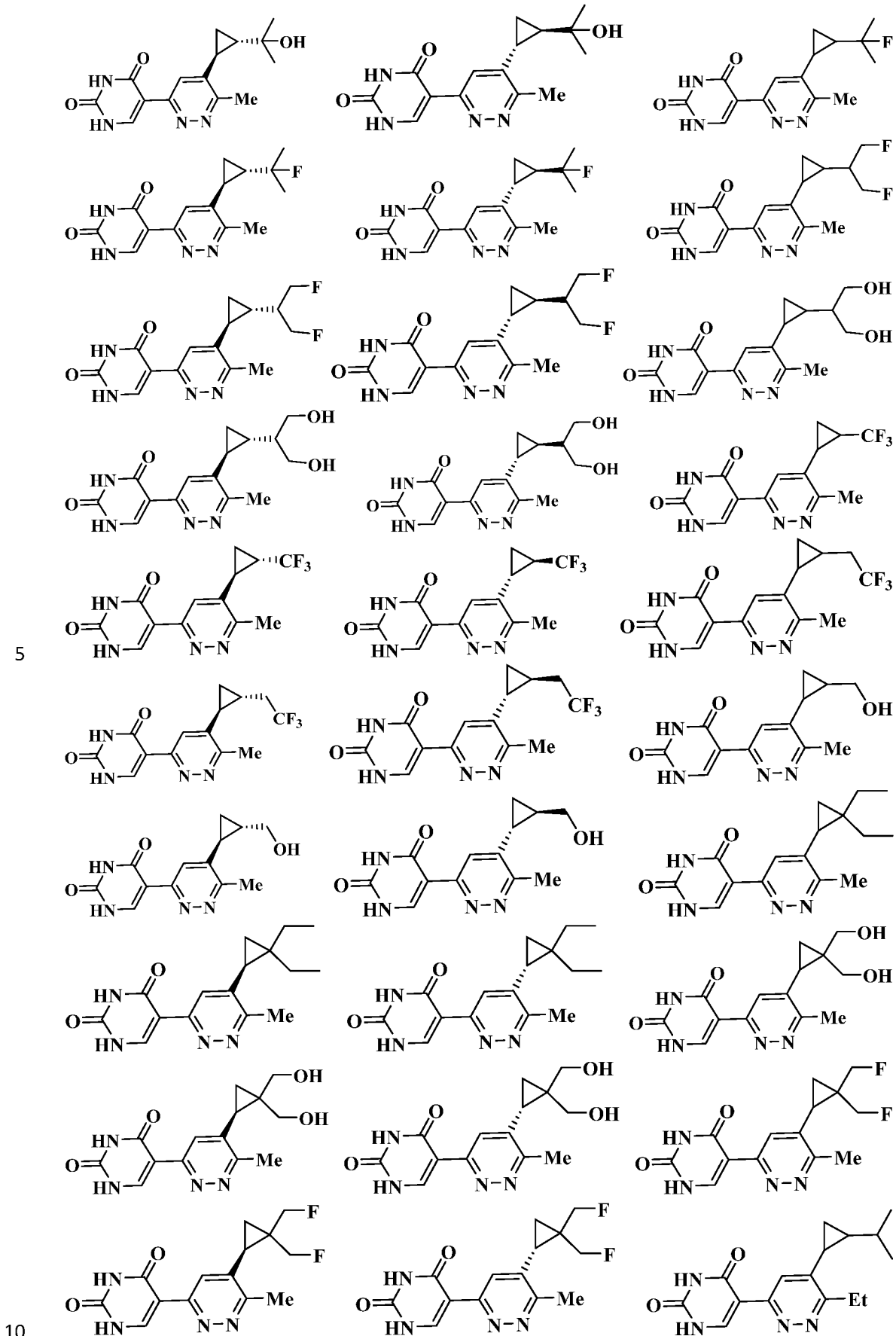
5

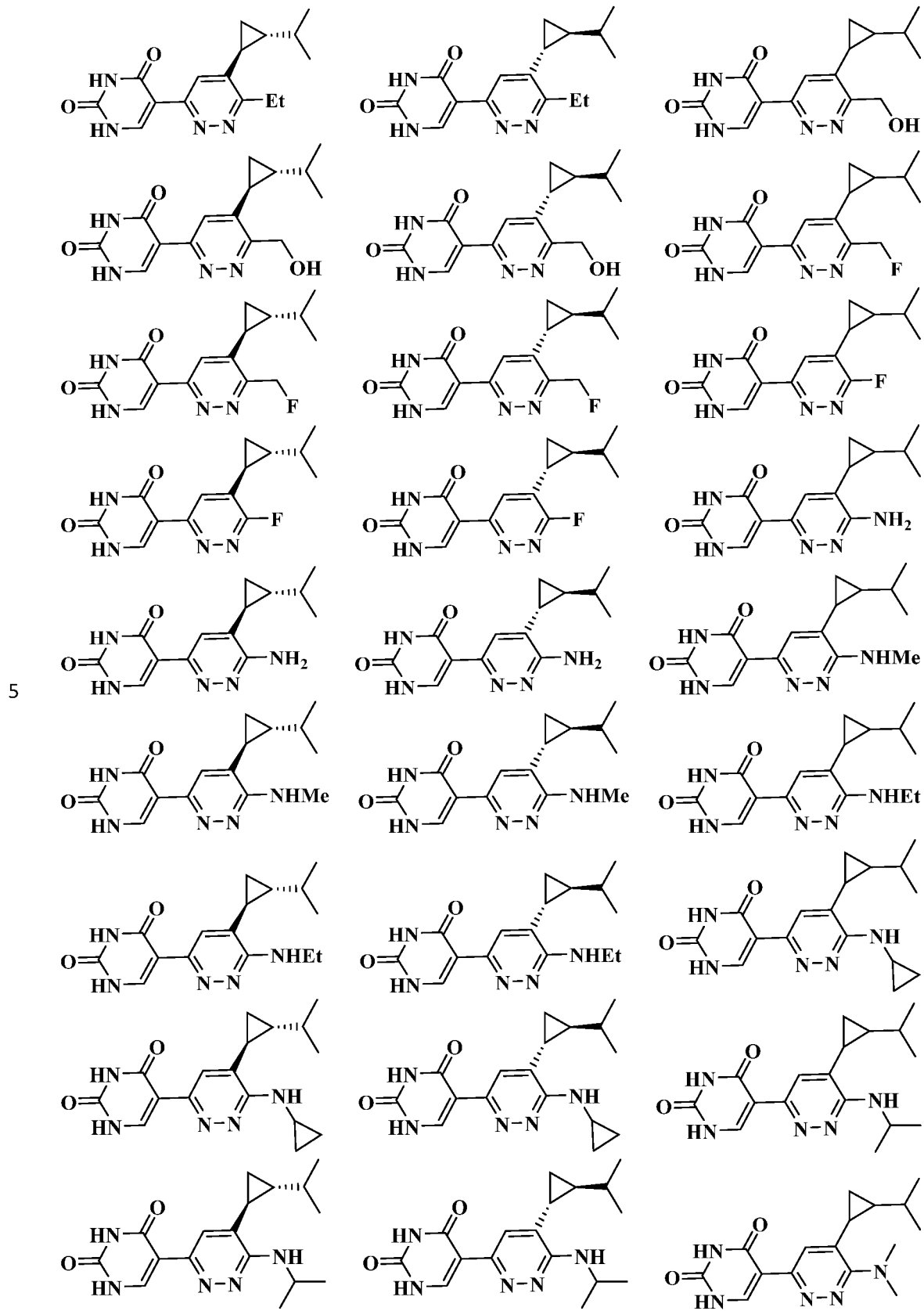




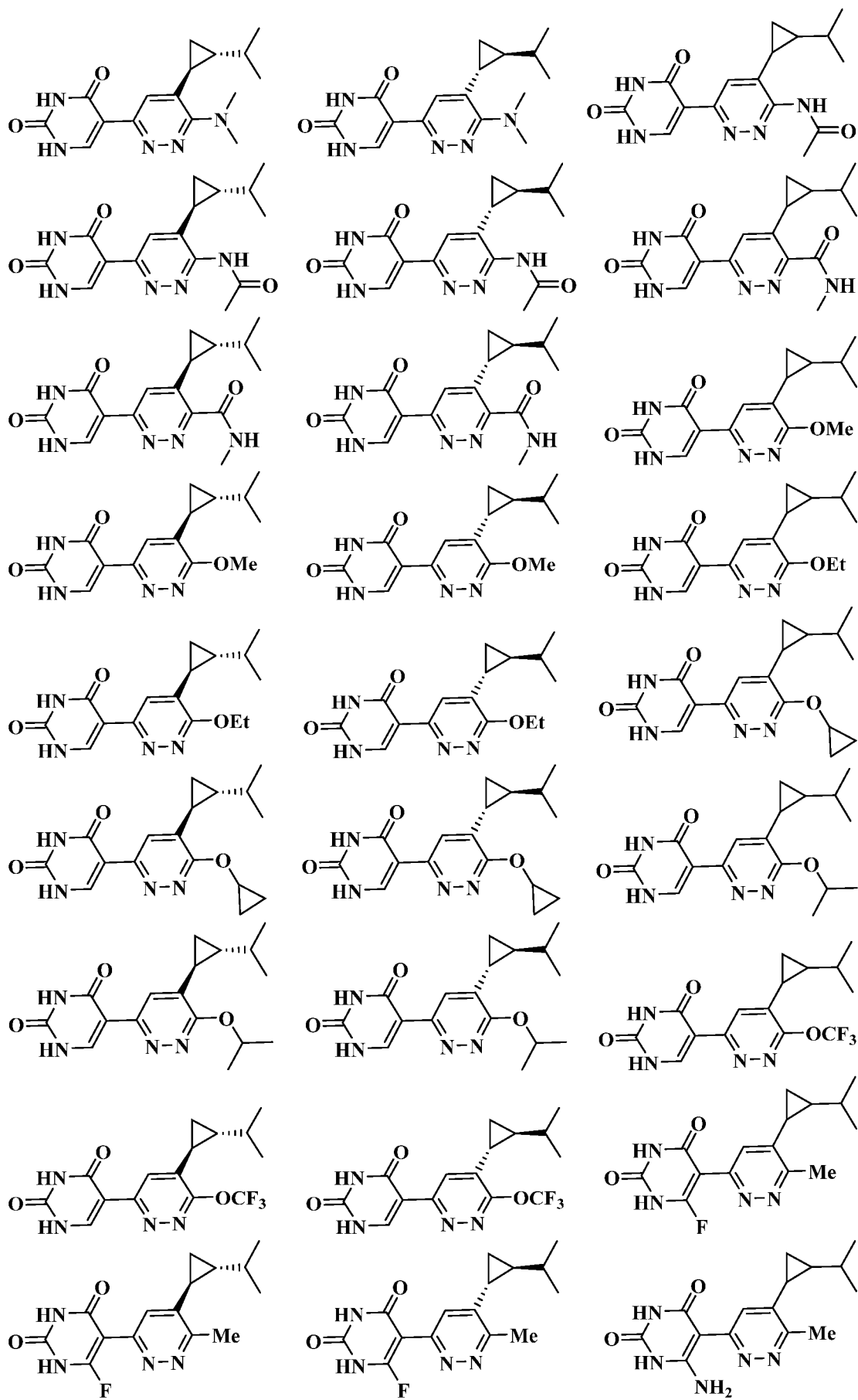
5

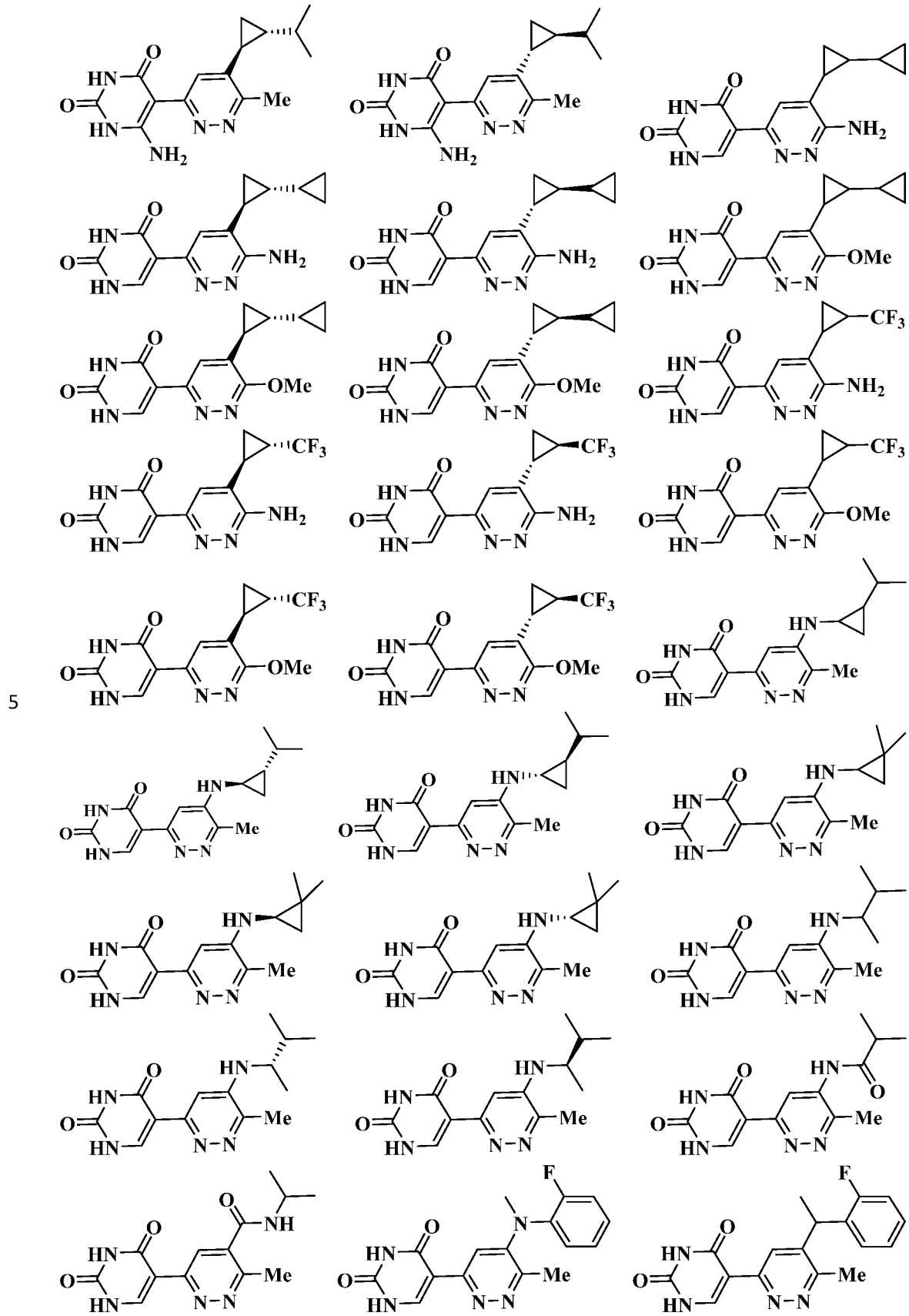


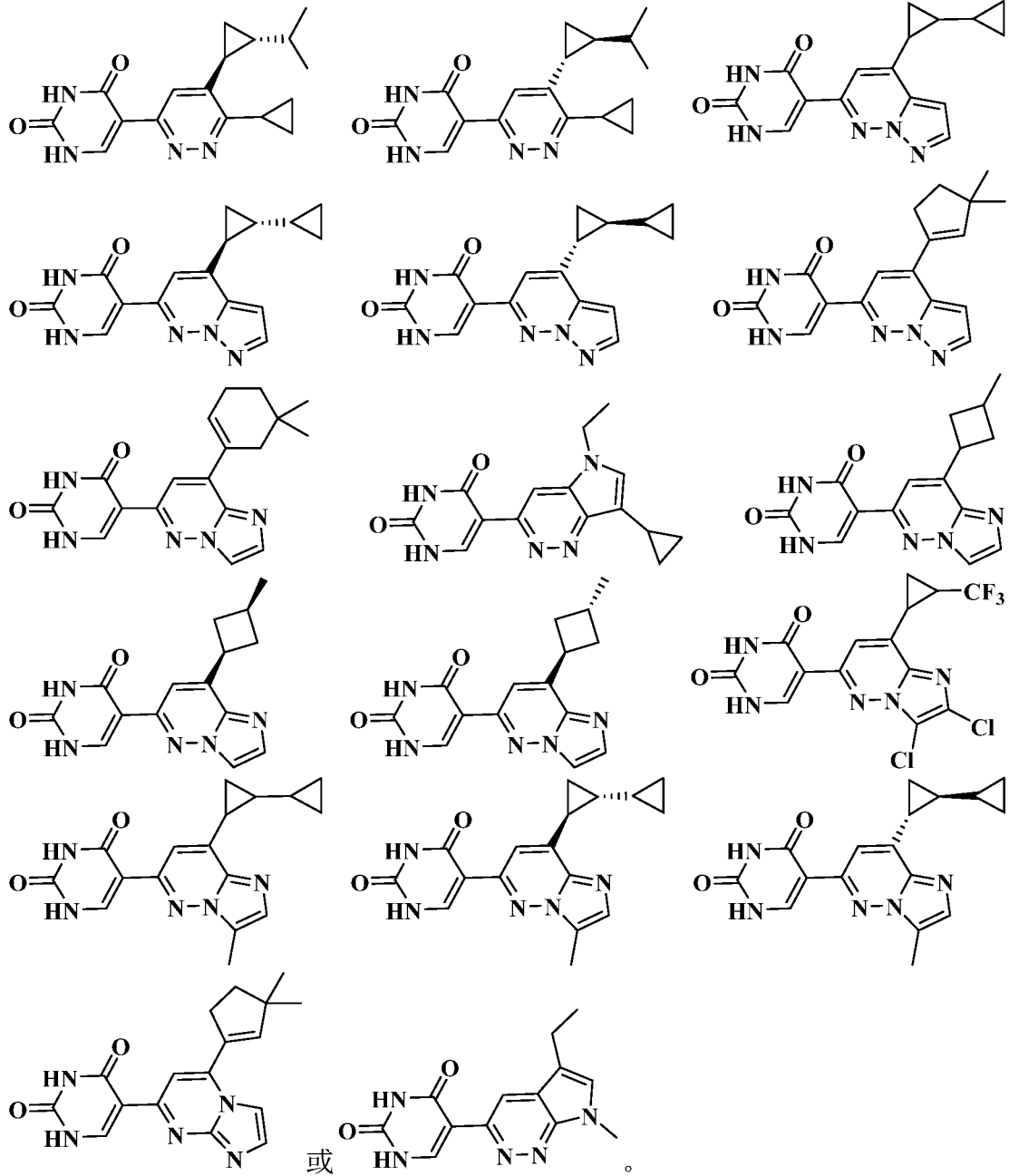




5

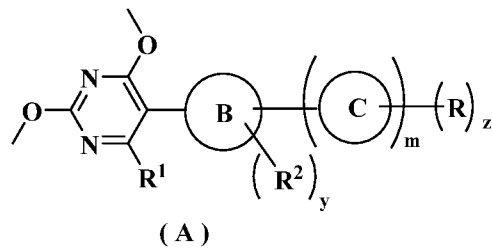






5

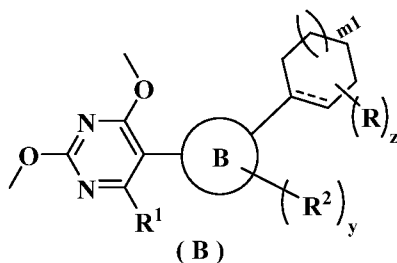
本发明进一步提供合成本发明所述化合物的中间体，所述中间体如通式(A)所示：



10

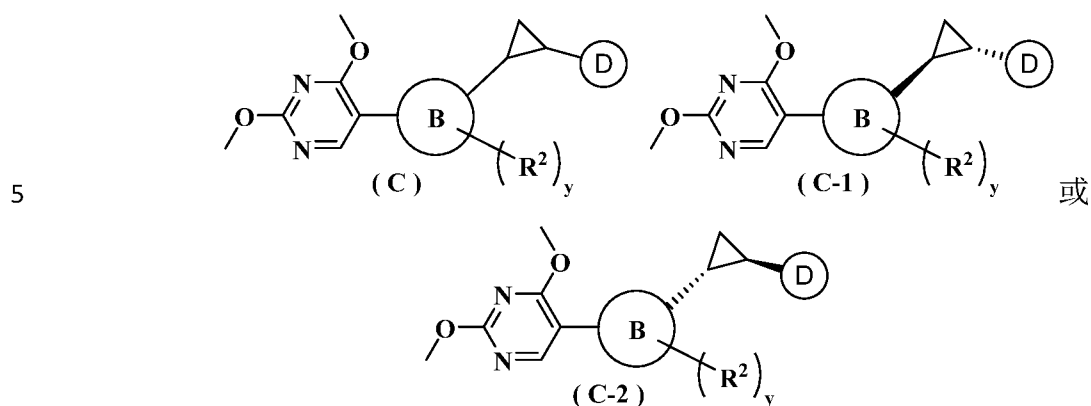
其中：环 B、环 C、R、R¹、R²、y、z、m 和 z 均如上文所定义。

本发明进一步提供合成本发明所述化合物的中间体，所述中间体如通式(B)所示：



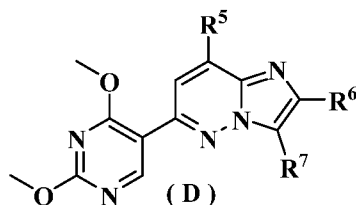
其中：环 B、R、R¹、R²、m1 和 z 均如上文通式 (II-A) 中所定义。

本发明进一步提供合成本发明所述化合物的中间体，所述中间体如通式 (C)、通式 (C-1) 或通式 (C-2) 所示：



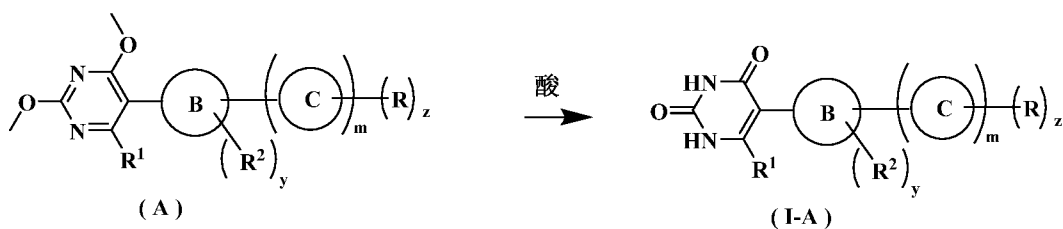
其中：环 B、环 D、R² 和 y 均如上文通式 (IV)、通式 (IV-1) 或通式 (IV-2) 中所定义。

10 本发明进一步提供合成本发明所述化合物的中间体，所述中间体如通式 (D) 所示：



其中：R⁵、R⁶、和 R⁷ 均如上文通式 (III-C) 中所定义。

本发明进一步提供制备本发明化合物的方法，包括如下步骤：

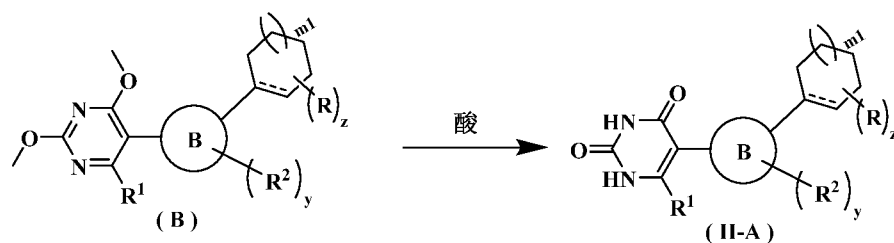


其中：所述酸选自有机酸或无机酸，优选地，所述无机酸选自盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或磷酸；有机酸选自 2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、

柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、天门冬氨酸、樟脑酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、异抗坏血酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、抗坏血酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、帕莫酸、甲酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或 L-苹果酸；

环 B、环 C、R、R¹、R²、y、m 和 z 如上文所定义。

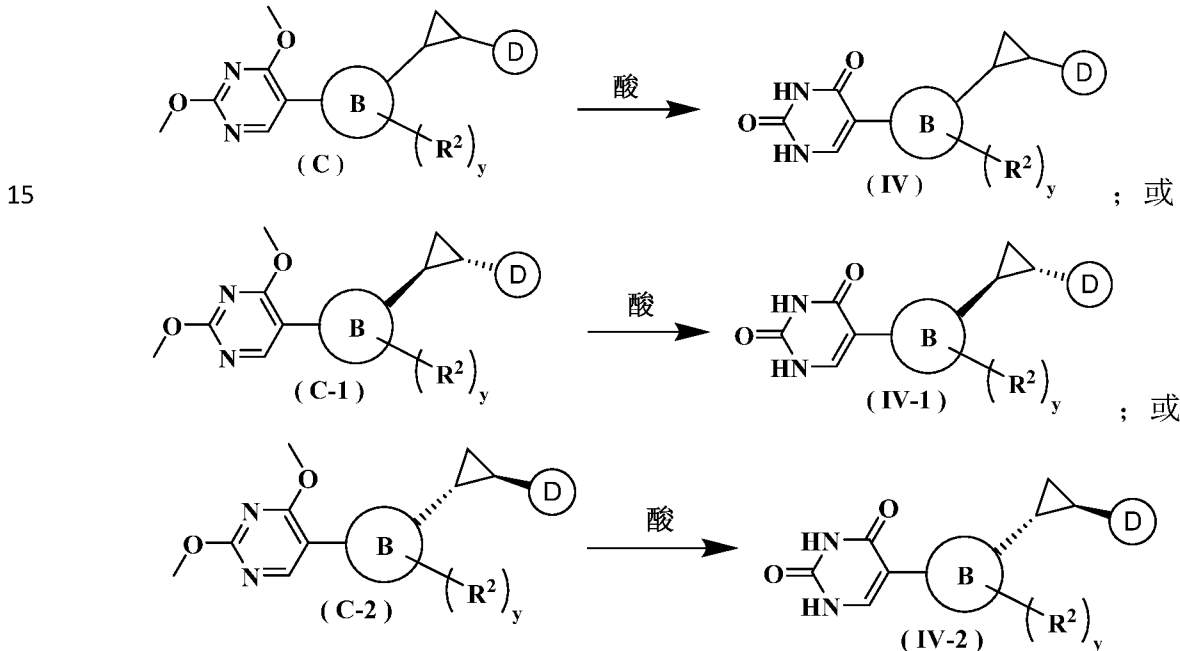
10 本发明进一步提供制备本发明化合物的方法，包括如下步骤：



其中：

酸、环 B、R、R¹、R²、y、m₁ 和 z 如上文所定义。

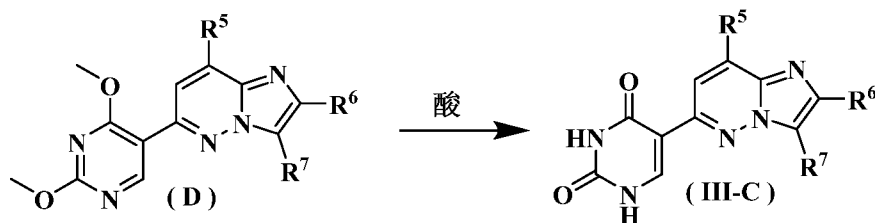
本发明进一步提供制备本发明化合物的方法，包括如下步骤：



其中：

酸、环 B、环 D、R² 和 y 均如上文所定义。

20 本发明进一步提供制备本发明化合物的方法，包括如下步骤：



其中：

酸、 R^5 、 R^6 、和 R^7 均如上文中所定义。

5 本发明进一步涉及一种药用组合物，其包括治疗有效剂量的任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明进一步涉及任一项所述的通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备 CD73 抑制剂药物中的应用。

10 本发明进一步涉及通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗癌症及相关疾病药物中的应用。

本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗癌症及相关疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式所示的化合物其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

15 本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法，该疾病状况包括但不限于与 CD73 抑制剂有关的状况。

本发明还涉及治疗哺乳动物中的癌症及相关疾病的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

20 本发明所述的癌症选自实体肿瘤、胶质瘤或其他肿瘤，优选大肠直肠癌、膀胱癌、胃癌、甲状腺癌、食道癌、头颈癌、脑癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、肺癌、黑色素瘤、骨髓瘤、胰腺癌、肾细胞癌、子宫颈癌、泌尿上皮癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、白血病或淋巴瘤。

发明的详细说明

25 除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，更进一步优选 1 至 4 个碳原子的烷基，最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、
30 1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、

3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-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、2-乙基戊基、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、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 8 个碳原子，进一步优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、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、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 10 个环原子；进一步优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环己烷基、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、高哌嗪基和吡喃基等；优选咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、

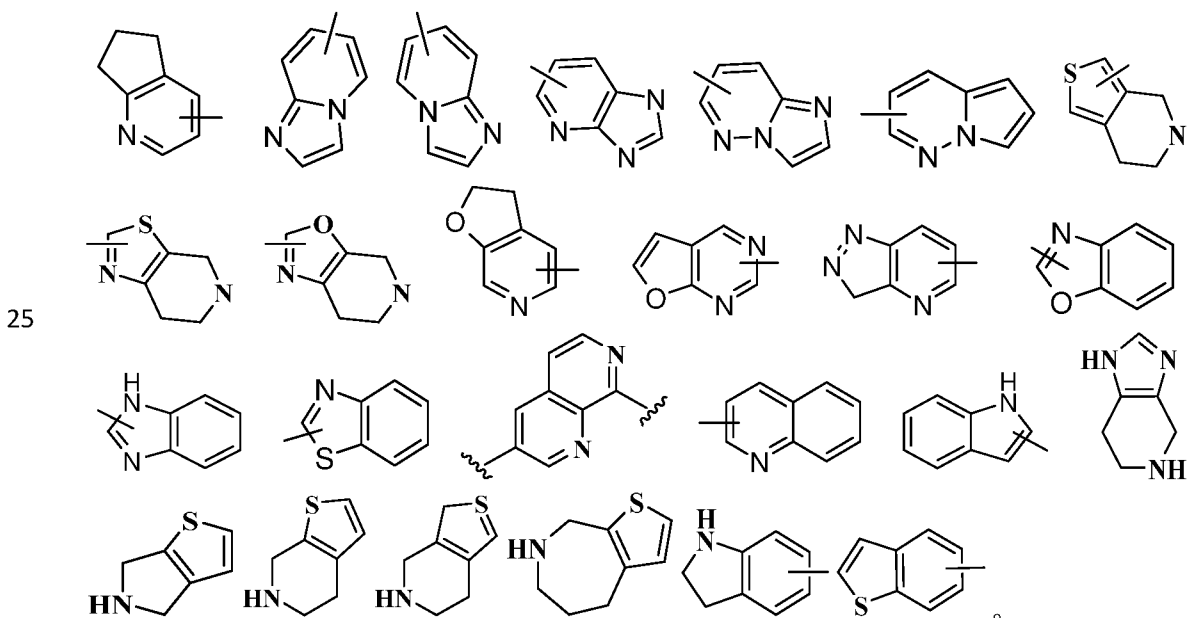
四氢呋喃基、吡唑烷基、吗啉基、哌嗪基和吡喃基；更有选咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环己烷基、哌啶基、哌嗪基和吡喃基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，更优选6至8元，例如苯基和萘基。更优选苯基。

芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元，更优选5至8元，最优选为5元或6元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更有选三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基和嘧啶基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

5 术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、
10 烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

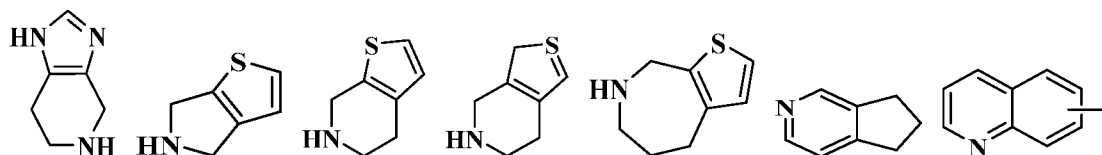
“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

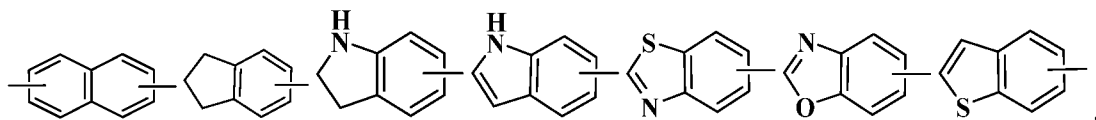
15 “羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“烯基”指链烯基，又称烯烃基，优选含有 2 至 8 个碳原子的烷基，更优选 2 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 2 至 3 个碳原子的烷基。其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、
20 杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“炔基”指(CH≡C-)，优选含有 2 至 8 个碳原子的烷基，更优选 2 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 2 至 3 个碳原子的烷基。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环
25 烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“稠环基”指由两个或两个以上碳环或杂环以共有环边而形成的多环基，稠环基包含稠环烷基、稠环杂芳基、稠环芳基和稠环杂芳基，其中所述的稠环烷基是指环烷基和杂环基、芳基、杂芳基以共有环边而形成的多环基；所述的稠环杂环基是指杂环基和环烷基、芳基、杂芳基以共有环边而形成的多环基；所述的稠环
30 芳基是指芳基和环烷基、杂环基、杂芳基以共有环边而形成的多环基；所述的稠环杂芳基是指杂芳基和环烷基、杂环基、杂基以共有环边而形成的多环基；例如：





“氘代烷基”指被一个或多个氘取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“氘代烷氧基”指被一个或多个氘取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟基”指-OH 基团。

5 “卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“羧基”指-C(O)OH。

10 “THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N、N-二甲基甲酰胺。

“DEA”指二乙胺。

15 “TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

“Et₂O”指乙醚。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

20 “NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。

25 “HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

“KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

“n-BuLi”指正丁基锂。

30 “NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合

物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

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

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“药学上可接受的盐”、“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和液质联用色谱 (LC-MS) 来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6)，氘代甲醇 (CD₃OD)，氘代氯仿 (CDCl₃) 或氘水(D₂O)，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪 (Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱) 和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪 (Gimini C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

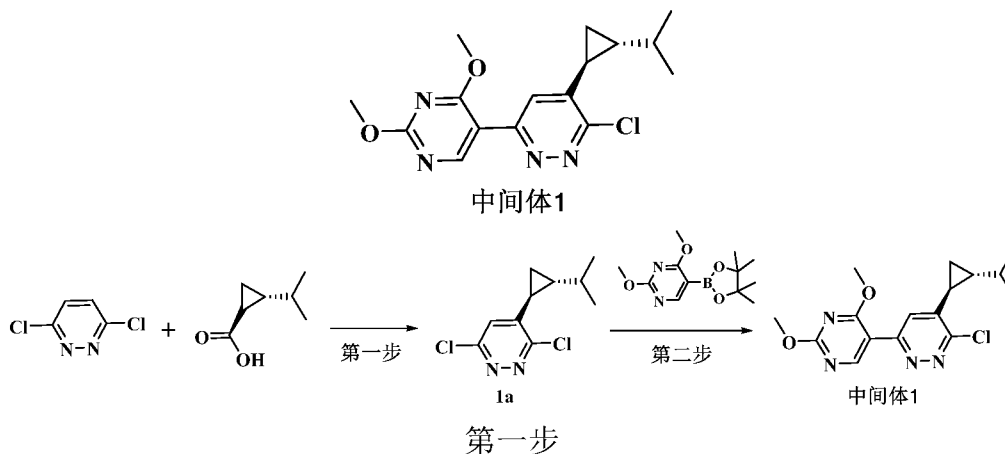
在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

中间体及实施例中纯化化合物采用的硅胶柱色谱法的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体

系, C: 二氯甲烷和丙酮体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

中间体 1

5 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪



将 3,6-二氯哒嗪(1.0 g, 6.71 mmol)悬浮在 30 mL 去离子水中, 加入(1*R*, 2*R*)-2-异丙基环丙烷-1-羧酸(866 mg, 6.71 mmol, 其制备方法参考 WO2019168744A1)和浓硫酸(1 mL), 氮气保护下加热至 70°C。加入硝酸银(228 mg, 1.34 mmol)溶液(1 mL), 然后滴加过硫酸铵(4.5 g, 20.1 mmol)溶液(15 mL), 约 30 分钟滴完, 继续在 70°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 用氨水中和至 pH 8~9, 乙酸乙酯萃取(60 mL×2)。合并有机相, 依次用水(60 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(60 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 3,6-二氯-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪 **1a**(1.0 g), 产率: 64.5%。

MS *m/z*(ESI): 230.8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.87 (s, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.32 - 1.29 (m, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 1H), 1.07 - 1.04 (m, 6H), 1.02 - 0.98 (m, 1H).

第二步

将 3,6-二氯-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪 **1a**(740 mg, 3.20 mmol)溶解在 8 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水的混合溶剂中, 加入 2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸(589 mg, 3.20 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(61 mg, 0.080 mmol)和碳酸铯(1.25 g, 3.84 mmol), 混合物用氮气置换 3 次, 70°C 下微波反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 mL×2)。合并有机相, 依次用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪中间体 **1**(455 mg), 产率:

42.2 %。

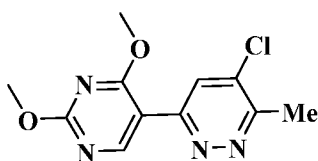
MS m/z (ESI): 335.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 1.07 (m, 2H), 1.03 - 1.10 (m, 6H)。

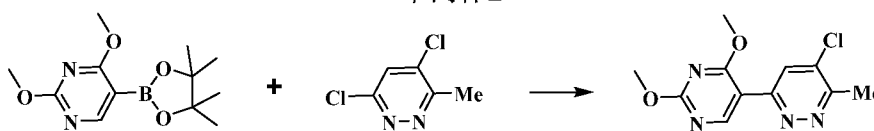
5

中间体 2

4-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基吡嗪



中间体2



中间体2

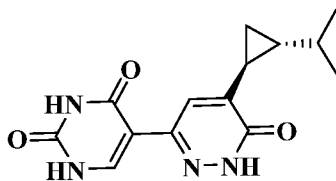
10 将 2,4-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)嘧啶(392 mg, 1.47 mmol), 4,6-二氯-3-甲基吡嗪(200 mg, 1.23 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨二氯甲烷络合物(50 mg, 0.06 mmol)和碳酸铯(1.02 g, 3.07 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 5 mL)中, 氮气保护下将反应液于 70 °C 条件下搅拌反应 3 小时。饱和氯化钠 (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题产物 4-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基吡嗪中间体 2(190 mg), 产率: 58.1%。

15

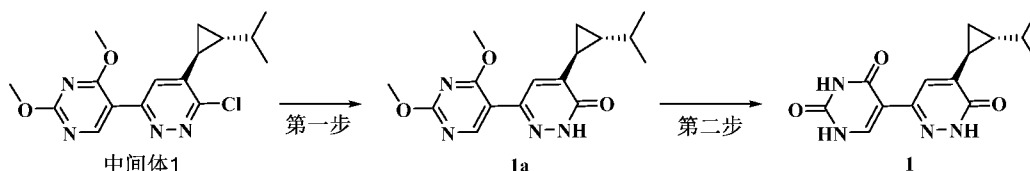
MS m/z (ESI): 267.1 [M+1]⁺。

实施例 1

20 5-(5-((1S, 2R)-2-异丙基环丙基)-6-羰基-1,6-二氢吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮



1



第一步

25 将 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1S, 2R)-2-异丙基环丙基)吡嗪中间体

1(80 mg, 0.239 mmol)溶解在 3 mL 乙酸中, 加入乙酸钠(98 mg, 1.19 mmol), 氮气下, 120℃下微波反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取(30 mL×2)。合并有机相, 依次用水(30 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得产物粗产品 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪-3(2*H*)-酮 **1a**(70 mg), 直接用于下步反应。

MS *m/z*(ESI):317.0 [M+H]⁺.

第二步

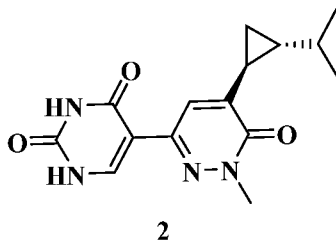
将 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪-3(2*H*)-酮 **1a**(30 mg, 0.095 mmol)溶解在 3 mL 甲醇中, 加入盐酸(2 M, 1 mL), 70℃下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经反向 HPLC 制备得标题产物 5-(5-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)-6-羰基-1,6-二氢吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **1**(16 mg), 产率: 58.6%。

MS *m/z* (ESI): 289.0 [M+H]⁺.

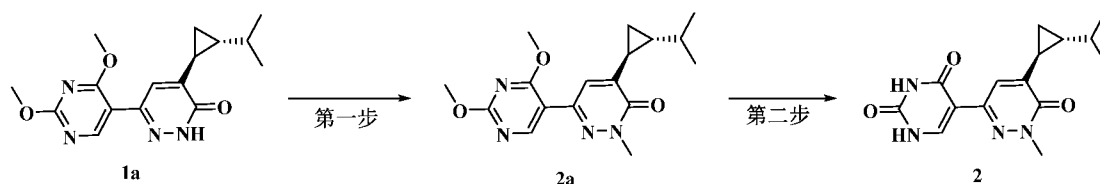
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.87 (s, 1H), 11.31 (br s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.99 - 0.94 (m, 7H), 0.92 - 0.85 (m, 2H).

实施例 2

5-(5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮



20



第一步

将 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪-3(2*H*)-酮 **1a**(30 mg, 0.095 mmol)溶解在 3 mL 乙腈中, 加入碳酸钾(39 mg, 0.284 mmol)和碘甲烷(40 mg, 0.284 mmol), 室温反应 6 小时。将反应液倒入 30 mL 水中, 乙酸乙酯萃取(30 mL×2)。合并有机相, 依次用水(30 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得产物粗产品 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-2-甲基吡嗪-3(2*H*)-酮 **2a**(30 mg), 直接用于下步反应。

30 MS *m/z*(ESI): 331.0 [M+H]⁺.

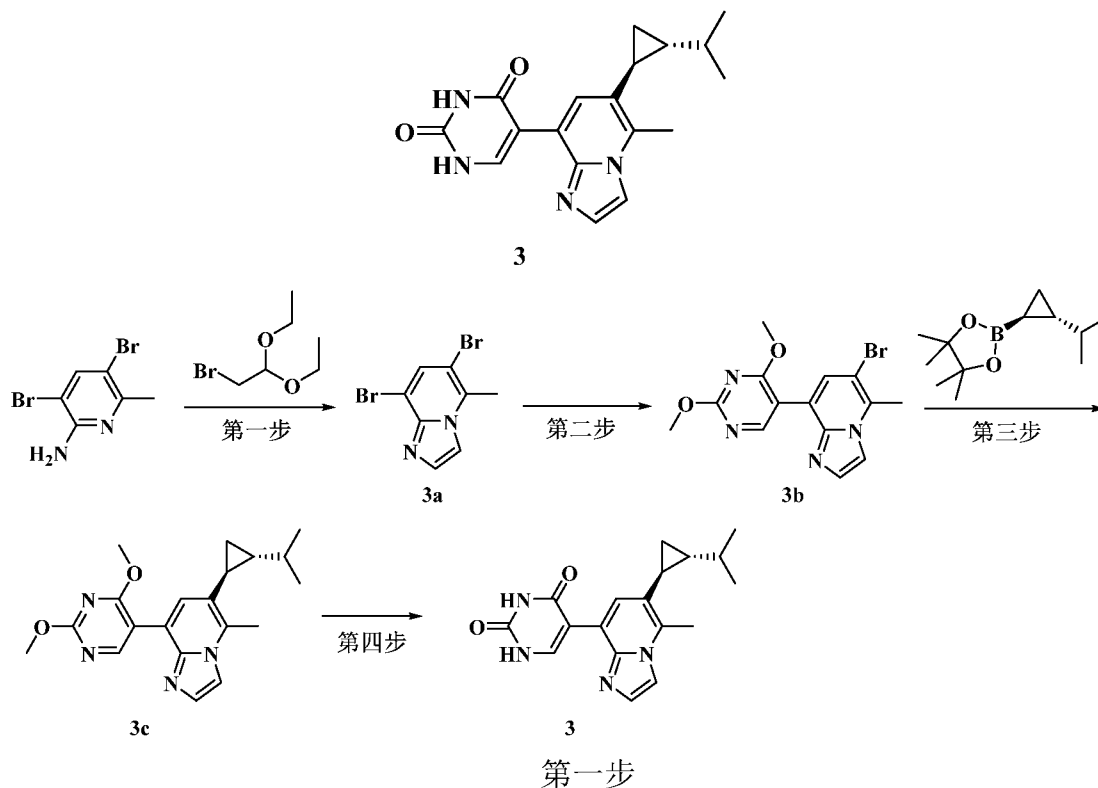
第二步

将 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-2-甲基咪唑-3(2*H*)-酮 **2a**(30 mg, 0.091 mmol)溶解在 3 mL 甲醇中, 加入盐酸(2 M, 1 mL), 70°C下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经反向 HPLC 制备得
5 标题产物 5-(5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢咪唑-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮 **2**(22 mg), 产率: 80.1%。

MS m/z (ESI):303.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.27 (br s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 7H), 0.93 - 0.88
10 (m, 2H)。

实施例 3

5-(6-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-5-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮

15

将 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.67 g, 8.46 mmol)溶解在氢溴酸(48%, 3 mL)中, 加热至 100°C反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加入 15 mL 乙醇, 冷却至 0°C, 加入碳酸氢钠调 pH 至碱性。过滤, 向滤液中加入 3,5-二溴-6-甲基吡啶-2-胺(1.5 g, 5.64 mmol), 反应液回流 5 小时。冷却至室温后, 将反应液倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取(50 mL \times 2)。合并有机相, 依次用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 6, 8-二溴-5-甲基咪唑[1, 2-*a*]吡啶 **3a**(1.0 g), 产率: 61.1%。

MS m/z (ESI): 288.8 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.11 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

第二步

5 将 6, 8-二溴-5-甲基咪唑[1, 2-a]吡啶 **3a**(300 mg, 1.03 mmol)溶解在 6 mL 1, 4-二氧六环和 1.5 mL 水中, 加入 4,6-二氯-3-甲基哒嗪(190 mg, 1.03 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(38 mg, 0.052 mmol)和碳酸铯(506 mg, 1.55 mmol), 氮气置换三次, 微波下 90°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 mL \times 2)。合并有机相, 依次用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 6-溴-8-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-甲基咪唑[1,2-a]吡啶 **3b**(180 mg), 产率: 49.8%。

MS m/z (ESI): 348.8 $[M+H]^+$.

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.73 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

第三步

将 6-溴-8-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-甲基咪唑[1,2-a]吡啶 **3b**(30 mg, 0.086 mmol)溶解在 1 mL 1,4-二氧六环和 0.3 mL 水中, 加入[(1*S*, 2*S*)-2-异丙基环丙基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷 (18 mg, 0.086 mmol, 其制备方法参考 WO2019168744A1), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(6 mg, 0.0086 mmol)和碳酸铯(42 mg, 0.129 mmol), 氮气置换三次, 微波下 100°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取(30 mL \times 2)。合并有机相, 依次用水(30 mL)、饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 8-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-6-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 **3c**(25 mg), 产率: 83.6%。

MS m/z (ESI): 353.0 $[M+H]^+$.

第四步

30 将 8-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-6-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 **3c**(25 mg, 0.071 mmol)溶解在 3 mL 甲醇中, 加入盐酸(4 M, 1 mL), 70°C 下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用反向 HPLC 制备得标题产物 5-(6-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 **3**(9.3 mg), 产率: 40.4%。

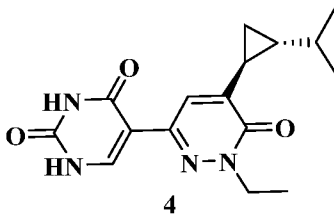
MS m/z (ESI): 325.0 $[M+H]^+$.

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.27 (s, 2H), 9.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.22 - 1.18 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 2H),

0.80 - 0.75 (m, 1H).

实施例 4

5-(5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-1-乙基-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮



5

第一步

室温下将 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪-3(2*H*)-酮 **1a**(30 mg, 0.0946 mmol)溶解在乙腈(3 mL)中, 搅拌下加入碳酸钾(65 mg, 0.474 mmol), 然后滴加碘乙烷(74 mg, 0.474 mmol)。反应在室温下搅拌 20 小时。
10 将反应液倒入水(30 mL)中, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)。有机相合并, 依次用水(30 mL)和饱和氯化钠(30 mL)洗涤, 干燥, 浓缩, 得到粗品 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-2-乙基哒嗪-3(2*H*)-酮 **4a**(30 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z*(ESI): 345.0 [M+H]⁺.

15

第二步

室温下将 **4a**(30 mg, 0.0906 mmol)溶解在甲醇(3 mL)中搅拌, 向反应液加入 6 M 盐酸溶液(2 mL)。反应液在 70°C 下搅拌 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗产品用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到产物 5-(5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-1-乙基-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮 **4**(14.3 mg), 产率: 51.5 %。

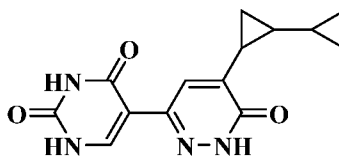
20

MS *m/z*(ESI): 317.0 [M+H]⁺.

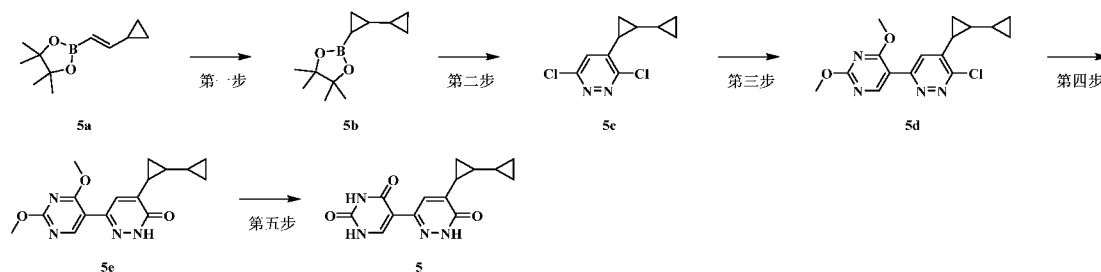
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.98 - 0.90 (m, 9H).

实施例 5

25 5-(5-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



5



第一步

冰浴条件下向 20% 氢氧化钾水溶液(2 mL)和乙醚(2 mL)混合溶液中加入 *N*-甲基-*N*-亚硝基脲(500 mg, 4.8 mmol), 在此温度下搅拌 1 小时。冰浴条件下, 将上述混合溶液的有机相加入到 **5a**(200 mg, 1.0 mmol)的乙醚(2 mL)溶液中, 随后将醋酸铯(22 mg, 0.01 mmol)加入到反应液中, 反应于冰浴条件下搅拌 30 分钟。反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷(5 mL×3)洗涤。滤液浓缩, 所得粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离, 得到产物 2-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼烷 **5b**(182 mg), 产率: 84.8%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (s, 12H), 1.02 (ddd, 1H), 0.85 – 0.72 (m, 1H), 0.57 (ddd, 1H), 0.45 – 0.24 (m, 3H), 0.16 – 0.01 (m, 2H), -0.36 (dt, 1H).

第二步

将 **5b** (92 mg, 0.44 mmol), 4-溴-3,6-二氯吡嗪(100 mg, 0.44 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钾二氯甲烷络合物(36 mg, 0.044 mmol)和碳酸钾(121 mg, 0.88 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中。在 N₂ 保护下, 反应液于 80℃微波条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3,6-二氯吡嗪 **5c** (79 mg), 产率: 78%。

MS m/z (ESI): 228.8 [M+1]⁺.

第三步

将 **5c**(50 mg, 0.22 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(44 mg, 0.24 mmol), 四三苯基膦钾(26 mg, 0.022 mmol)和碳酸钾(61 mg, 0.44 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中。在 N₂ 保护下, 反应液于 80℃微波条件下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪 **5d** (35 mg), 产率: 48%。

MS m/z (ESI): 333.1 [M+1]⁺.

第四步

将 **5d**(100 mg, 0.31 mmol)和醋酸钠(381 mg, 4.65 mmol)溶解于醋酸(2 mL)

中。反应在微波加热至 120℃ 搅拌 1 小时。反应液冷却至室温，浓缩，向残余物加入饱和碳酸氢钠溶液中和至 pH 中性。水相用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)。有机相合并，依次用水(20 mL)和饱和氯化钠(20 mL)洗涤，干燥，浓缩，得到粗品 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)哒嗪-3(2H)-酮 **5e**(87 mg)，产率：82%。

5 产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 315.0[M+1]⁺.

第五步

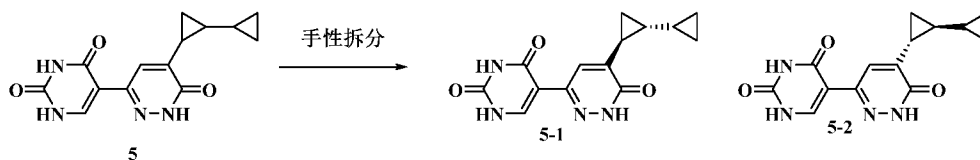
将 **5e**(80 mg, 0.25 mmol)溶于 1 M 盐酸(4 mL)中，反应液于 70℃ 下搅拌 12 小时。反应液浓缩，粗品化合物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物
10 5-(5-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 **5**(40.2 mg)，产率：57%。

MS m/z (ESI): 287.0[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.90 (s, 1H), 11.35 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.22 (s,
1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 0.99 – 0.91 (m, 2H), 0.89 – 0.78 (m, 2H), 0.49 – 0.32 (m,
15 2H), 0.22 – 0.08 (m, 2H).

实施例 5-1 和实施例 5-2

**5-(5-((1R,2S)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-
二酮和 5-(5-((1S,2R)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶
-2,4(1H,3H)-二酮**



20

实施例 **5**(40 mg, 0.14 mmol)通过 SFC 拆分得到实施例 **5-1**(10.7 mg, R.T=1.987 min, 产率：26.8%)和实施例 **5-2**(15 mg, R.T=1.601 min, 产率：37.5%)。

SFC: 手性制备条件:

| | |
|------|--|
| 仪器 | Waters SFC 150 |
| 柱型 | 250*25 mm, 10 μm (DAICELCHIRALPAK®AS) |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | Supercritical CO ₂ / MeOH (+0.1% 7.0 mol/L Ammonia in MeOH) |
| 流速 | 80 g/min |
| 检测波长 | UV 214 nm |
| 柱温 | 室温 |

手性分析方法:

| | |
|----|----------------------|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-060) |
|----|----------------------|

| | |
|------|-----------------------------------|
| 柱型 | DAICEL CHIRALPAK®AD 100*3.0mm 3μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (0.1 %DEA) |
| 流速 | 1.5 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

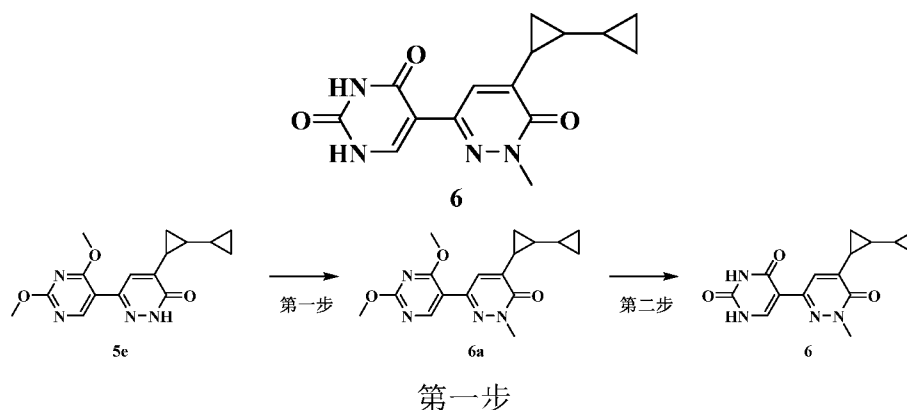
实施例 5-1: MS m/z (ESI): 286.9 [M+1]⁺;

实施例 5-2: MS m/z (ESI): 287.0 [M+1]⁺.

实施例 6

5-(5-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

5



冰浴下将 **5e**(100 mg, 0.32 mmol)和碳酸钾(110 mg, 0.8 mmol)溶于无水乙腈
 10 (8 mL)中,并进行 N₂ 保护。在此温度下,搅拌下滴加碘甲烷(68.16 mg, 0.48 mmol)。反应液转至室温继续搅拌 12 小时。反应液过滤,滤饼用乙酸乙酯(3 mL×3)洗涤,滤液浓缩,得到粗品 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 **6a**(83 mg),产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 329.0[M+1]⁺.

15

第二步

将 **6a**(80 mg, 0.24 mmol)溶于 1 M 盐酸(4 mL)中,反应液于 70°C 下搅拌 12 小时。反应液浓缩,粗品化合物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(5-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 **6**(48 mg),产率: 65%。

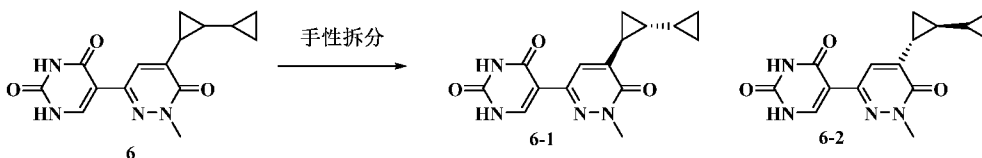
20

MS m/z (ESI): 300.8[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.31 (brs, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.30 – 1.13 (m, 1H), 1.01 – 0.90 (m, 2H), 0.89 – 0.80 (m, 1H), 0.47 – 0.33 (m, 2H), 0.22 – 0.09 (m, 2H).

实施例 6-1 和实施例 6-2

5-(5-((1*R*,2*S*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮和 5-(5-((1*S*,2*R*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-羰基-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



5 实施例 6(55 mg, 0.18 mmol) 通过 SFC 拆分得到实施例 6-1 (11.81 mg, R.T=1.381 min, 产率: 21.5%)和实施例 6-2 (17.44 mg, R.T=1.222 min, 产率: 31.7%),

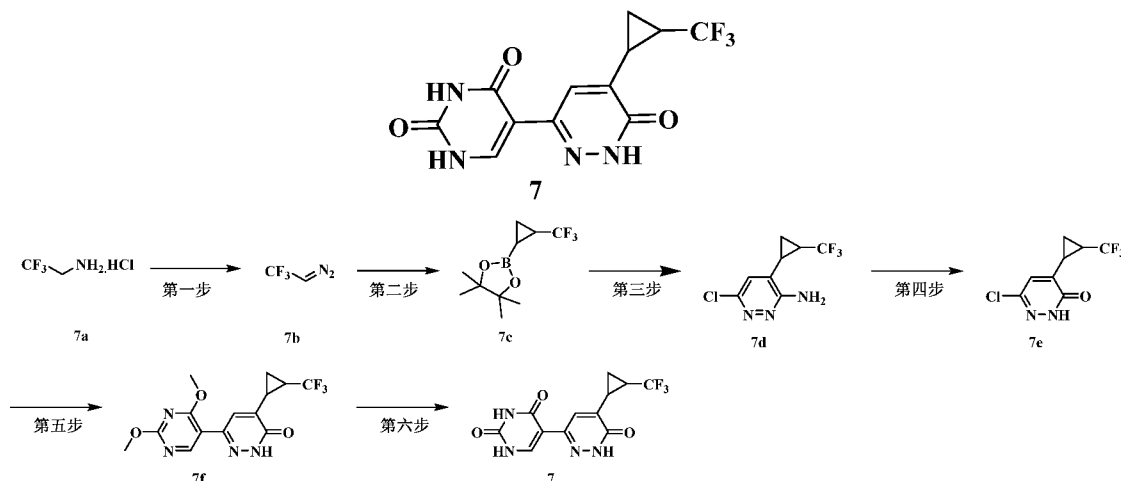
实施例 6-1: MS m/z (ESI): 300.8 [M+1]⁺;

实施例 6-2: MS m/z (ESI): 300.8 [M+1]⁺.

10

实施例 7

5-(6-羰基-5-(2-(三氟甲基)环丙基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



15

第一步

将 7a (1.5 g, 11.11 mmol)溶于甲基叔丁基醚(5 mL)和水(2 mL)的混合溶液中搅拌。反应液使用冰浴冷却,将亚硝酸钠(0.843 g, 12.22 mmol)水溶液(2 mL)加入到反应液中。反应液升温至室温并搅拌 3 小时。分离掉反应液的水相,剩余有机相(5 mL, 根据文献 WO2015/52226, 预计含有 594 mg 产物 2-重氮-1,1,1-三氟乙烷 7b, 产率: 48.6%)直接用于下一步反应。

20

第二步

室温下将醋酸钨(120.9 mg, 0.54 mmol)加入到 4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧杂硼烷(748.4 mg, 4.86 mmol)甲基叔丁基醚溶液(5 mL)中,然后将 7b 的甲基叔丁基醚溶液(5 mL, 594 mg, 5.4 mmol)缓慢加入反应液。反应液于室温条件下搅拌 2 小时。反应液过滤,滤液浓缩,粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)纯化得到产物 4,4,5,5-四甲基-2-(2-(三氟甲基)环丙基)-1,3,2-二氧杂硼烷中间

25

体 **7c**(0.7 g), 产率: 60.9%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.83 – 1.63 (m, 1H), 1.24 (d, 12H), 1.11 – 0.95 (m, 1H), 0.85 (dd, 1H), 0.41 – 0.26 (m, 1H).

第三步

5 将 4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(1.0 g, 4.80 mmol), **7c**(1.25 g, 5.28 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(391.5 mg, 0.48 mmol)和碳酸铯(4.69 g, 14.39 mmol)溶解于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:15 mL)中搅拌。 N_2 保护下将反应液加热至 110 $^\circ\text{C}$ 搅拌 16 小时补加 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(391.5 mg, 0.48 mmol)并继续于 110 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 16 小时。向反应液加入饱和氯化钠
10 (10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩。粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到标题产物 6-氯-4-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪-3-胺 **7d** (450 mg), 产率: 39.5%。

MS m/z (ESI): 238.1 $[\text{M}+1]^+$.

第四步

15 将亚硝酸钠(156.8 mg, 2.27 mmol)溶解于浓硫酸 (2.0 mL)中搅拌。冰浴下将溶于醋酸(5 mL)的化合物 **7d** (450 mg, 1.89 mmol)缓慢加入反应液, 后将反应液升温至室温并搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (5 mL), 反应液继续在室温下搅拌 0.5 小时。向反应液加入饱和 NaCl(10 ml), 水相用乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品 6-氯-4-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪-3(2H)-酮 **7e** (440
20 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 239.1 $[\text{M}+1]^+$.

第五步

将 **7e** (230.0 mg, 0.96 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(212.8 mg, 1.16 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物 (78.7 mg, 0.096 mmol)
25 和碳酸铯(942.8 mg, 2.89 mmol)溶解于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2.5 mL)中搅拌。 N_2 保护下将反应液微波加热至 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(5 mL \times 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪-3(2H)-酮 **7f** (260 mg), 产率: 78.8%。

30 MS m/z (ESI): 342.8 $[\text{M}+1]^+$.

第六步

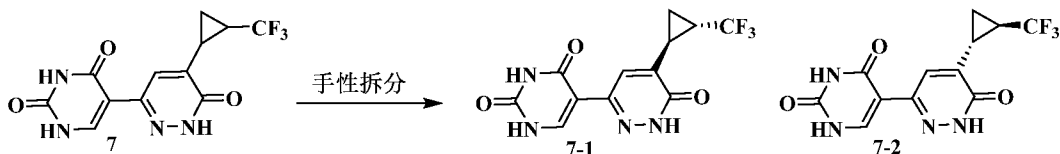
将 **7f** (100 mg, 0.29 mmol)溶解于 1 M 盐酸(2 mL)中, 反应液于 70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 6 小时。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(6-羰基-5-(2-(三氟甲基)环丙基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 **7** (52
35 mg), 产率: 65.2%。

MS m/z (ESI): 314.8 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.08 (s, 1H), 11.32 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.42 (dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.40 – 1.29 (m, 1H).

实施例 7-1 和实施例 7-2

5-**(6-羰基-5-((1*S*, 2*S*)-2-(三氟甲基)环丙基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮**和 5-**(6-羰基-5-((1*R*, 2*R*)-2-(三氟甲基)环丙基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮**



10 实施例 7(52 mg, 0.17 mmol)通过 SFC 拆分得到实施例 7-1(19.2 mg, R.T=2.870 min, 产率: 36.8%)和实施例 7-2(15.6 mg, R.T=2.305 min, 产率: 29.9%), SFC: 手性制备条件:

| | |
|------|---|
| 仪器 | Waters SFC 150 |
| 柱型 | 250*25 mm, 10 μm (REGIS (S,S)WHELK-O1) |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | Supercritical CO_2 / MeOH (0.1% 7.0 mol/L Ammonia in MeOH) |
| 流速 | 80 g/min |
| 检测波长 | UV 214 nm |
| 柱温 | 室温 |

手性分析方法:

| | |
|------|---|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-060) |
| 柱型 | DAICEL CHIRALPAK®AD 100*3.0mm 3 μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (0.1 %DEA) |
| 流速 | 1.5 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

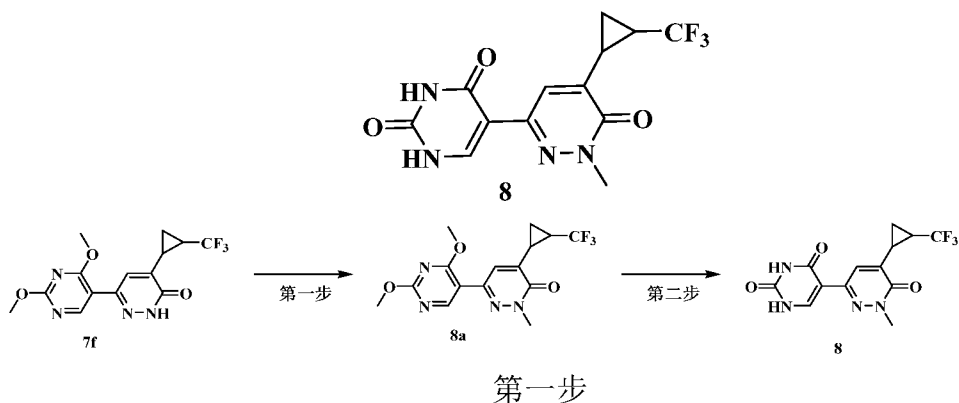
实施例 7-1: MS m/z (ESI): 314.8 $[\text{M}+1]^+$;

实施例 7-2: MS m/z (ESI): 314.8 $[\text{M}+1]^+$.

15

实施例 8

5-**(1-甲基-6-羰基-5-(2-(三氟甲基)环丙基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮**



室温下将化合物 **7f** (120 mg, 0.35 mmol)和碳酸钾 (238.41 mg, 1.75 mmol)溶解于乙腈(5 mL)中搅拌。向反应液加入碘甲烷 (74.15 mg, 0.526 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 ml), 水相用二氯甲烷(10 ml×3)萃取。有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基-4-(2-(三氟甲基)环丙基)吡嗪-3(2H)-酮 **8a** (120 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 356.8[M+1]⁺.

第二步

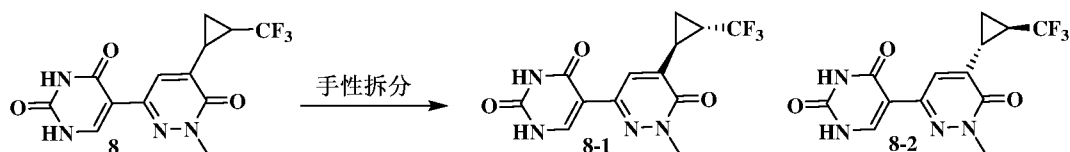
将 **8a** (120 mg, 粗品)溶解于的 1 M 盐酸(2 mL)中, 反应液于 70℃下搅拌 6 小时。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(1-甲基-6-羰基-5-(2-(三氟甲基)环丙基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (44 mg), 产率: 39.6%。

MS m/z (ESI): 328.8 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.51 – 2.39 (m, 2H), 1.60 – 1.29 (m, 2H).

实施例 8-1 和实施例 8-2

5-(1-甲基-6-羰基-5-((*1S*, *2S*)-2-(三氟甲基)环丙基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮和 5-(1-甲基-6-羰基-5-(((*1R*, *2R*)-2-(三氟甲基)环丙基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮

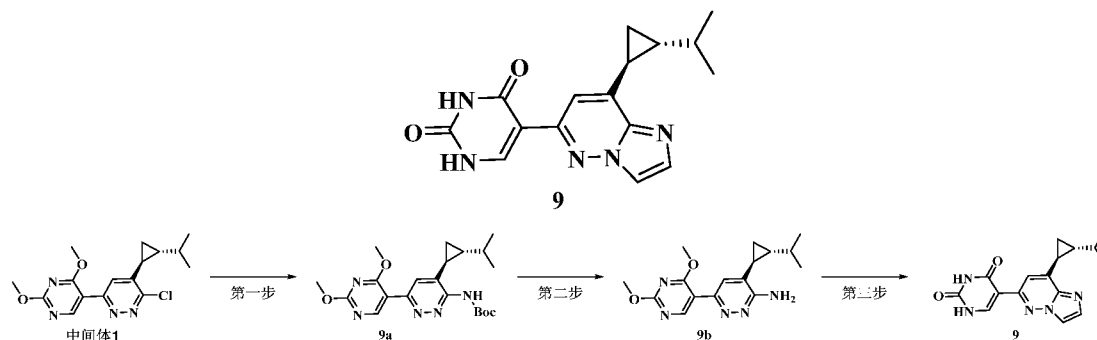


实施例 **8** (52 mg, 0.17 mmol)经过 SFC 拆分得到实施例 **8-1** (11.8 mg, R.T=3.114 min, 产率: 22.7%)和实施例 **8-2** (15.4 mg, R.T=3.029 min, 产率: 29.5%),

实施例 **8-1**: MS m/z (ESI): 328.8 [M+1]⁺;

实施例 **8-2**: MS m/z (ESI): 328.8 [M+1]⁺.

实施例 9

5-(8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

第一步

5 将中间体 **1**(40 mg, 0.119 mmol)和氨基甲酸叔丁酯(139.96 mg, 1.19 mmol)溶解于 1, 4-二氧六环(1 mL)中, 加入氯(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)]钪(II)(9 mg, 0.012 mmol)和碳酸铯(78 mg, 0.239 mmol)。混合物用氮气置换 3 次, 100°C 下微波反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入水(20 mL), 水相用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)。有机相合并, 依次用水(20 mL)和饱和氯化钠(20 mL)洗涤, 干燥, 浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到产物(6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **9a**(25 mg), 产率: 50.4%。

MS *m/z*(ESI): 416.2 [M+H]⁺。

第二步

15 室温下将 **9a**(25 mg, 0.060 mmol)溶解于二氯甲烷(2 mL)中, 搅拌下滴加三氟乙酸(1 mL)。反应于室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入二氯甲烷(20 mL), 有机相用饱和碳酸氢钠(10 mL)和饱和氯化钠(5 mL)洗涤, 干燥, 浓缩, 得到粗品 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑-3-胺 **9b**(20 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

20 MS *m/z* (ESI): 316.2 [M+1]⁺。

第三步

将 **9b**(20 mg, 0.063 mmol), 2-氯-1,1-二甲氧基-乙烷(79 mg, 0.634 mmol)和对甲基苯磺酸(22 mg, 0.127 mmol)溶解于异丙醇(3 mL)中。反应加热至 100°C 搅拌过夜。反应液浓缩, 粗产物使用反相 HPLC(甲酸体系)分离得到标题化合物 5-(8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **9**(2.3 mg), 产率: 11.2%。

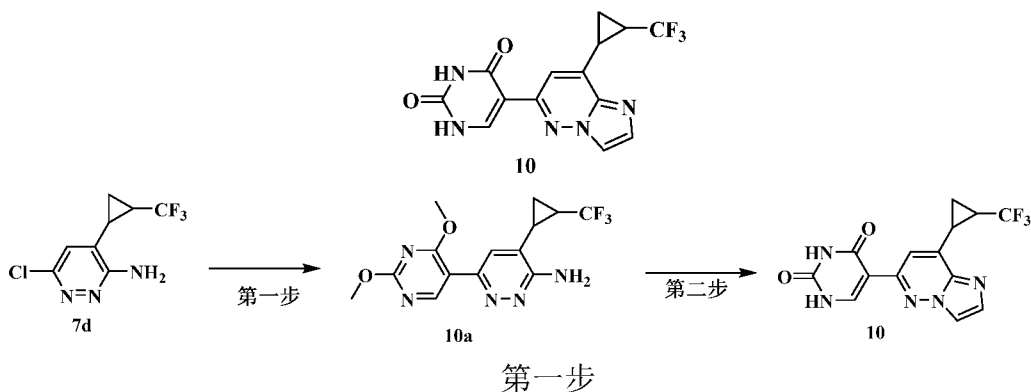
MS *m/z* (ESI): 311.9 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.07 (d, 1H), 1.00 (dd, 6H)。

30

实施例 10

5-(8-(2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮



将化合物 **7d**(410 mg, 1.73 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(317.42 mg, 1.73 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(140.80 mg, 0.17 mmol)和碳酸铯(1.69 g, 5.18 mmol)溶解于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 5 mL)混合液中。反应在氮气保护下, 微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。向反应液加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡啶-3-胺 **10a** (320 mg), 产率: 54.3%。

MS m/z (ESI): 341.8 [M+1]⁺.

第二步

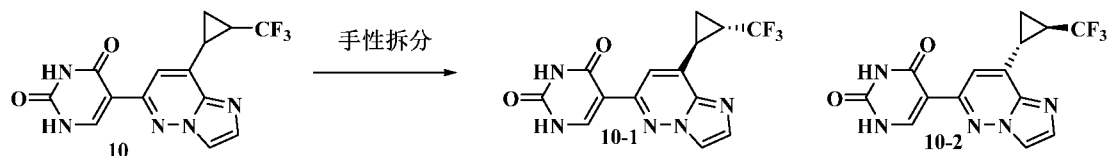
将化合物 **10a** (100 mg, 0.29 mmol), 2-氯-1,1-二甲氧基-乙烷(43.80 mg, 0.35 mmol)溶解于异丙醇(2 mL)中, 然后将对甲苯磺酸(60.2 mg, 0.35 mmol)加入反应液。反应在密封下加热至 100°C 搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(8-(2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡啶-6-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮 **10** (35 mg), 产率: 35.4%。

MS m/z (ESI): 337.8[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.39 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.92 – 2.72 (m, 1H), 1.88 (dd, 1H), 1.67 – 1.47 (m, 1H).

实施例 10-1 和实施例 10-2

5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡啶-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮和 5-(8-((1*R*,2*R*)-2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡啶-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

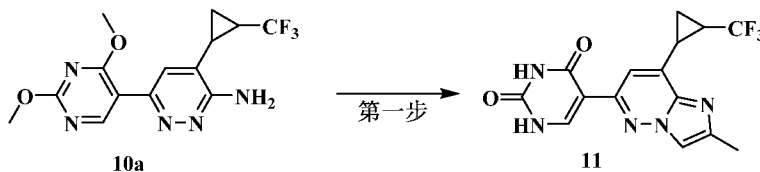
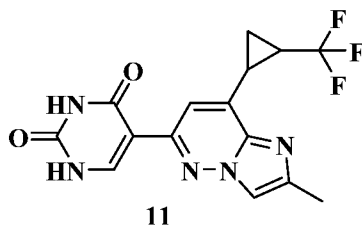


实施例 **10** (50 mg, 0.18 mmol)通过 SFC 拆分得到实施例 **10-1** (18 mg, R.T=3.98 min, 产率: 36%)和实施例 **10-2** (15 mg, R.T=4.08 min, 产率: 30%), 实施例 **10-1**: MS m/z (ESI): 338.1 [M+1]⁺;

实施例 10-2: MS m/z (ESI): 338.1 [M+1]⁺.

实施例 11

5-(2-甲基-8-(2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮



5

将化合物 10a(50 mg, 0.15 mmol)和 1-溴-2,2-二甲氧基丙烷(32.18 mg, 0.18 mmol)溶解于异丙醇(2 mL)中, 然后将对甲苯磺酸(30.9 mg, 0.18 mmol)加入反应液。反应液在密封下加热至 100℃搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(2-甲基-8-(2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 11 (18 mg), 产率 34.5%。

10

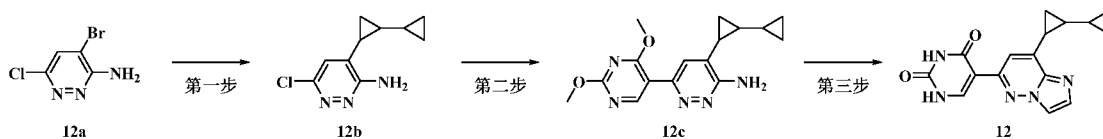
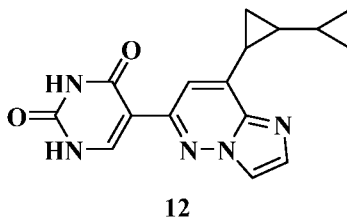
MS m/z (ESI): 351.8[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.36 (s, 2H), 7.98 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.87 – 2.67 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.69 – 1.46 (m, 1H).

15

实施例 12

5-(8-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



第一步

20

将 12a (100 mg, 0.48 mmol), 4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(99 mg, 0.48 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(39 mg, 0.048 mmol)和碳酸钾 (132 mg, 0.96 mmol)溶解于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)混合液中。反应在氮气保护下于 80℃微波条件下搅拌 1 小时。向反应液加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色

谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-6-氯吡嗪-3-胺 **12b** (64mg), 产率: 63%。

MS m/z (ESI): 210.1[M+1]⁺.

第二步

5 将 **12b** (50 mg, 0.24 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(66 mg, 0.36 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨二氯甲烷络合物(19 mg, 0.024 mmol)和碳酸铯(156 mg, 0.48mmol)溶解于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)混合液中。反应在氮气保护下于 100°C 微波条件下搅拌 1 小时。向反应液加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱
10 色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-3-胺 **12c**(46 mg), 产率: 61%。

MS m/z (ESI): 314.2 [M+1]⁺.

第三步

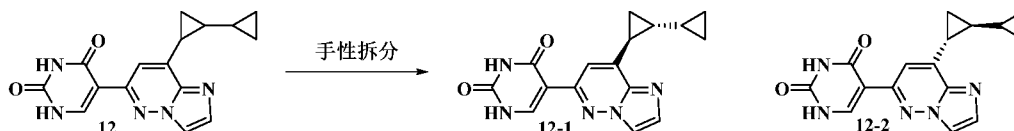
将 **12c**(35 mg, 0.11 mmol), 对甲苯磺酸(22 mg, 0.13 mmol)和 2-氯-1,1-二甲
15 氧基乙烷(16 mg, 0.13 mmol)溶解于异丙醇(5 mL)中。反应液在氮气保护下于 100°C 搅拌 12 小时。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(8-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮
12(15 mg), 产率: 42%。

MS m/z (ESI): 309.9[M+1]⁺.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 1H), 1.44 – 1.32 (m, 1H), 1.08 – 0.94 (m, 2H), 0.50 – 0.36 (m, 2H), 0.28 – 0.16 (m, 2H).

实施例 12-1 和实施例 12-2

25 **5-(8-((1*R*,2*S*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮**
和 **5-(8-((1*S*,2*R*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮**



30 实施例 **12** (50 mg, 0.16 mmol)通过 SFC 手性拆分得到实施例 **12-1** (12.87 mg, R.T=3.917 min, 产率: 25.7%)和实施例 **12-2**(16.64 mg, R.T=3.483 min, 产率: 33.2%),

实施例 **12-1**: MS m/z (ESI): 310.1 [M+1]⁺;

实施例 **12-2**: MS m/z (ESI): 310.1 [M+1]⁺.

SFC 手性拆分条件:

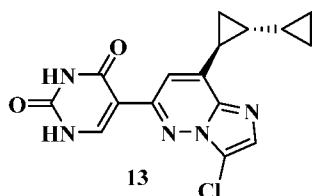
| | |
|------|--|
| 仪器 | Waters SFC 150 |
| 柱型 | DAICELCHIRALPAK®AS, 250*25 mm 10 μm |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | Supercritical CO ₂ : MeOH (+0.1% 7.0mol/l Ammonia in MeOH)=60 :40 |
| 流速 | 80ml/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | R.T. |

手性分析方法:

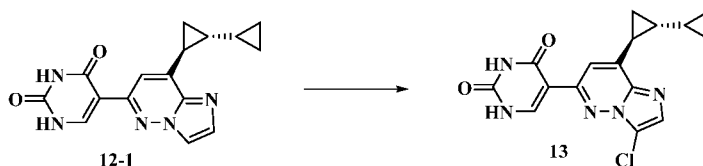
| | |
|------|-------------------------------------|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-185) |
| 柱型 | DAICEL CHIPAKPAK®AS 250*4.6mm 5.0μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (0.1 %DEA) |
| 流速 | 3.0 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

实施例 13

5-(8-((1*R*,2*S*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3-氯咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



5



将 **12-1** (10 mg, 0.03 mmol) 和 *N*-氯代丁二酰亚胺 (5 mg, 0.03 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL)。反应加热至 50°C 搅拌 4 小时。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(8-((1*R*,2*S*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3-氯咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **13**(8 mg), 产率: 74%。

10

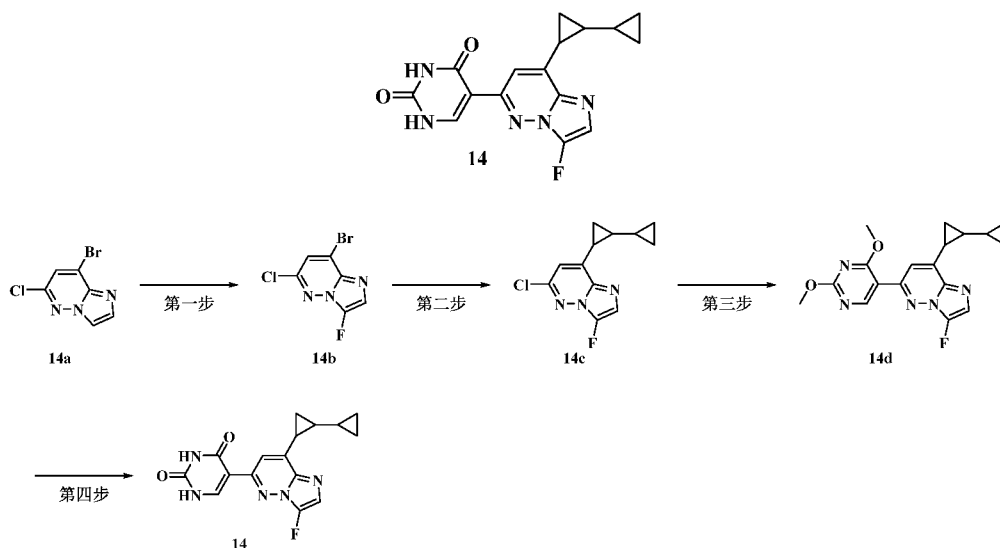
MS *m/z* (ESI): 344.0[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.44 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.87 – 1.61 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.61 – 0.40 (m,

2H), 0.28 – 0.18 (m, 2H).

实施例 14

5-(8-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3-氟咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮



5

第一步

氮气保护下，将 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **14a** (5 g, 21.65 mmol) 和 *N*-氟-*N*-(氯甲基)三乙二胺双(四氟硼酸盐)(9.2 g, 25.97 mmol) 溶于乙 (100 mL) 中搅拌。反应液加热至 50°C 搅拌 12 小时。反应液浓缩，所得粗品化合物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 B) 分离，得到产物 8-溴-6-氯-3-氟咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **14b** (862 mg)，产率：16%。

MS *m/z* (ESI): 249.9 [M+1]⁺.

第二步

氮气保护下，将 8-溴-6-氯-3-氟咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **14b** (800 mg, 3.21 mmol)，2-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(1.33 g, 6.42 mmol)，1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(261 mg, 0.32 mmol) 和碳酸铯 (2.09 g, 6.42 mmol) 溶于 1,4-二氧六环/水(v/v=20:1, 1 mL) 中搅拌。反应液加热至 120°C 搅拌 16 小时。向反应液中加入饱和氯化钠 (30 mL)，水相用乙酸乙酯(30 mL×3 次)萃取。有机相合并，干燥，浓缩得粗品，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B) 分离，得到产物 8-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-氯-3-氟咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **14c** (129 mg)，产率：16%。

MS *m/z* (ESI): 252.0 [M+1]⁺.

第三步

氮气保护下将 8-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-氯-3-氟咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **14c** (100 mg, 0.40 mmol)，(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(88 mg, 0.48 mmol)，1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(33 mg, 0.040 mmol) 和碳酸铯(196 mg，

25

0.60 mmol)溶于1,4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中搅拌。反应液用微波加热至100℃搅拌2小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL),水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并,干燥,浓缩得粗品,粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系B)分离得到产物8-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-氟咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **14d** (92 mg), 产率: 65%。

MS m/z (ESI): 356.1 [M+1]⁺.

第四步

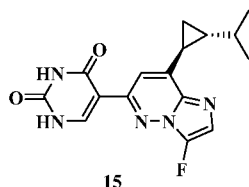
将8-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-氟咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **14d** (50 mg, 0.14 mmol)溶解于盐酸(1 M, 1 mL)和甲醇(1 mL)的混合液中加热至70℃搅拌3小时。反应液浓缩,粗品化合物用反相HPLC制备分离(甲酸体系)得到标题产物5-(8-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3-氟咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **14** (24 mg), 产率: 53%。

MS m/z (ESI): 326.9 [M+1]⁺.

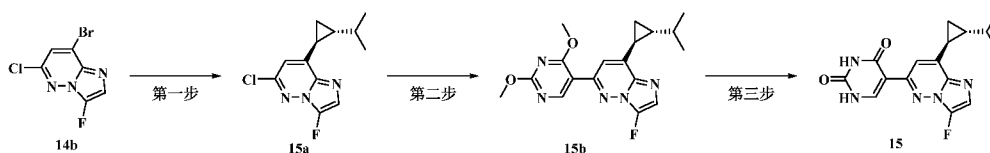
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.30 – 2.15 (m, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 1H), 1.11 – 0.95 (m, 2H), 0.51 – 0.35 (m, 2H), 0.27 – 0.15 (m, 2H).

实施例 15

5-(3-氟-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



20



第一步

氮气保护下,将8-溴-6-氯-3-氟咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **14b** (800 mg, 3.21 mmol),加入(1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙烷-1-羧酸(870 mg, 6.71 mmol,其制备方法参考WO2019168744A1)(1.33 g, 6.42 mmol),1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨二氯甲烷络合物(261 mg, 0.32 mmol)和碳酸铯(2.09 g, 6.42 mmol)溶于1,4-二氧六环/水(v/v=20:1, 1 mL)中搅拌。反应液加热至120℃搅拌16小时。向反应液中加入饱和氯化钠(30 mL),水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,有机相合并,干燥,浓缩得粗品,粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系B)分离,得到产物6-氯-3-氟-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **15a**(82 mg), 产率: 10%。

30

MS m/z (ESI): 254.0 [M+1]⁺.

第二步

氮气保护下将 6-氯-3-氟-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **15a**(50 mg, 0.20 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(44 mg, 0.24 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯二氯甲烷络合物(17 mg, 0.02 mmol)和碳酸铯(98 mg, 0.30 mmol)溶于 1,4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中搅拌。反应液用微波加热至 100°C 条件下搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-氟-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **15b** (43 mg), 产率: 60%。

MS m/z (ESI): 358.1 [M+1]⁺.

第三步

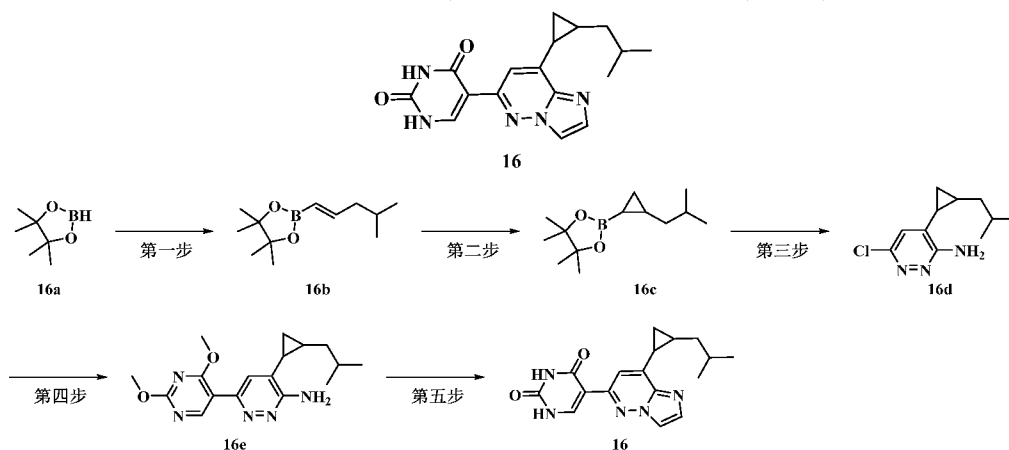
将 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-氟-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **15b** (40 mg, 0.11 mmol) 溶解于盐酸(1 M, 1 mL)和甲醇(1 mL)的混合液中加热至 70°C 搅拌 3 小时。反应液浓缩, 粗品化合物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(3-氟-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **15** (17 mg), 产率: 47%。

MS m/z (ESI): 330.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.49 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 1.47 – 1.38 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 1H), 1.15 – 1.08 (m, 1H), 0.99 (dd, 6H).

实施例 16

5-(8-(2-异丁基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



第一步

将 **16a** (1.5 g, 11.72 mmol), 4-甲基-1-戊炔(1.06 g, 12.89 mmol)和氢氯二茂钨(302 mg, 1.17 mmol)混合。反应加在封管中热至 60 °C 搅拌过夜。反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物(*E*)-4,4,5,5-四甲基

-2-(4-甲基戊-1-烯-1-基)-1,3,2-二噁硼戊环 **16b** (1.75 g), 产率: 72%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68-6.55 (m, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 0.90 (d, 6H).

第二步

5 在 0°C 下将氢氧化钾(2.72 g, 48.54 mmol)溶于甲基叔丁基醚 (10 mL) 和水 (10 mL) 的混合液中。分批向以上碱液中加入 1-甲基-1-亚硝基脲(4.17 g, 40.45 mmol), 待所有固体溶解后得到重氮甲烷的醚溶液。氮气保护下, 将 **16b**(340 mg, 1.62 mmol), 醋酸钡(36 mg, 0.16 mmol)溶于甲基叔丁基醚 (5 mL), 反应液冷却至 0°C 搅拌。搅拌下使用注射器向体系中滴加重氮甲烷醚溶液。滴加完毕后, 10 反应恢复至室温继续搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 2-(2-异丁基环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 **16c** (257 mg), 产率: 70%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (m, 1H), 1.22 (s, 12H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.96-0.84 (m, 8H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.43-0.34 (m, 1H), -0.39--0.49 (m, 1H).

15 第三步

氮气保护下, 将 **16c** (200 mg, 0.89 mmol), 3-氨基-4-溴-6-氯哒嗪(223 mg, 1.07 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡(65 mg, 0.089 mmol)和碳酸钾 (308 mg, 2.23 mmol), 溶于 1, 4-二氧六环(3 mL)和水(1 mL)混合液中。反应用微波加热至 90°C 搅拌 2.5 小时。有机相分离, 水相用乙酸乙酯 (5 mL \times 2) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 6-氯-4-(2-异丁基环丙基)哒嗪-3-胺 **16d** (102 mg), 产率: 40%。

MS m/z (ESI): 226.1 $[\text{M}+1]^+$.

第四步

氮气保护下将 **16d**(102 mg, 0.45 mmol), 2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸(100 mg, 0.54 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡(33 mg, 0.045 mmol)和碳酸钾(187 mg, 1.36 mmol)溶于 1, 4-二氧六环(2.1 mL)和水(0.7 mL)混合液中。反应用微波加热至 90°C 搅拌 2 小时。有机相分离, 水相用乙酸乙酯 (5 mL \times 2) 萃取。有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(2-异丁基环丙基)哒嗪-3-胺 **16e** (135 mg), 产率: 90.7%。

30 MS m/z (ESI): 330.0 $[\text{M}+1]^+$.

第五步

将 **16e** (135 mg, 0.41 mmol), 2-氯乙醛缩二甲醇(102 mg, 0.82 mmol)和对甲基苯磺酸(85 mg, 0.49 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中。反应加热至 100°C 搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(8-(2-异丁基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **16** (31 mg), 产率: 23.3%。

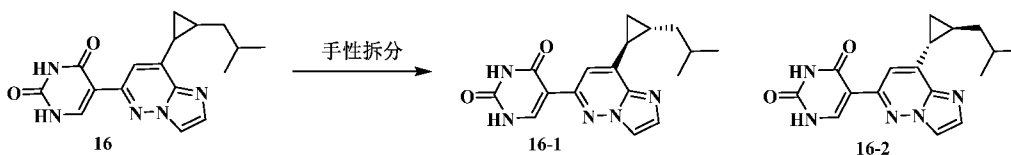
MS m/z (ESI): 326.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.51-1.26 (m, 3H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.95-0.87 (m, 6H).

5

实施例 16-1 和实施例 16-2

5-(8-((1*S*,2*S*)-2-异丁基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮
和 **5-(8-((1*R*,2*R*)-2-异丁基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮**



实施例 16(20 mg, 0.061 mmol)经手性柱(AS 柱)拆分得到标题产物 **16-1**(2.4 mg, R.T=1.419 min), 产率: 12.5%; **16-2** (4.9 mg, R.T=1.275 min), 产率: 24.5%。

AS 柱手性拆分条件:

| | |
|------|--|
| 仪器 | Waters SFC 150 |
| 柱型 | DAICELCHIRALPAK®AS, 250*25 mm 10 μm |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | 超临界 CO ₂ MeOH (+0.1% 7.0mol/l 氨的甲醇溶液)=70:30 (v:v) |
| 流速 | 70ml/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | R.T. |

手性分析方法:

| | |
|------|-------------------------------------|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-185) |
| 柱型 | DAICEL CHIPAKPAK®AS 250*4.6mm 5.0μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (0.1 %DEA) |
| 流速 | 3.0 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

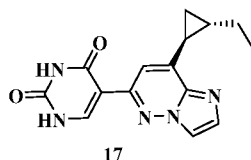
实施例 **16-1**, MS m/z (ESI): 326.2 [M+1]⁺;

实施例 **16-2**, MS m/z (ESI): 326.1 [M+1]⁺。

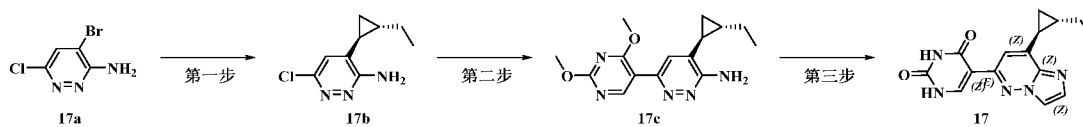
15

实施例 17

5-(8-((1*S*,2*S*)-2-乙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



17



第一步

氮气保护下, 将 **17a**(75 mg, 0.36 mmol), 2-((1*S*,2*S*)-2-乙基环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环(78 mg, 0.40 mmol, 其制备方法参考 WO2019168744A1),
5 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡(26 mg, 0.036 mmol)和碳酸铯(234.45 mg, 0.72 mmol), 溶解于 1, 4-二氧六环(1.5 mL)和水(0.5 mL)混合溶剂中。反应加热至 120°C 搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残余物硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 6-氯-4-((1*S*,2*S*)-2-乙基环丙基)哒嗪-3-胺 **17b** (74 mg), 产率: 55%。

MS m/z (ESI): 198.1 [M+1]⁺.

10

第二步

氮气保护下, 将 **17b** (74 mg, 0.37 mmol), 2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸(90 mg, 0.49 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡(27 mg, 0.037 mmol)和碳酸钾(103 mg, 0.75 mmol)溶解于 1, 4-二氧六环(1.5 mL)和水(0.5 mL)的混合液中。反应加热至 90 °C 搅拌 2 小时。分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (2 mL×2) 萃取。有机相
15 合并, 干燥, 浓缩, 残余物硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到标题产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*,2*S*)-2-乙基环丙基)哒嗪-3-胺 **17c**(70 mg), 产率: 62%。

MS m/z (ESI): 302.0 [M+1]⁺.

第三步

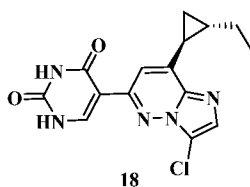
将 **17c**(70 mg, 0.23 mmol), 2-氯乙醛缩二甲醇(58 mg, 0.46 mmol)和对甲基苯
20 磺酸(100 mg, 0.58 mmol)溶于异丙醇(1 mL)中。反应加热至 100 °C 搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-乙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **17**(35 mg), 产率: 51%。

MS m/z (ESI): 298.1 [M+1]⁺.

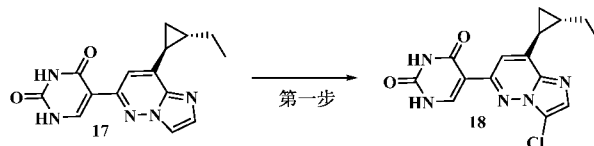
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68
25 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.10-0.95 (m, 4H).

实施例 18

5-(3-氯-8-((1*S*,2*S*)-2-乙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二
酮



30



第一步

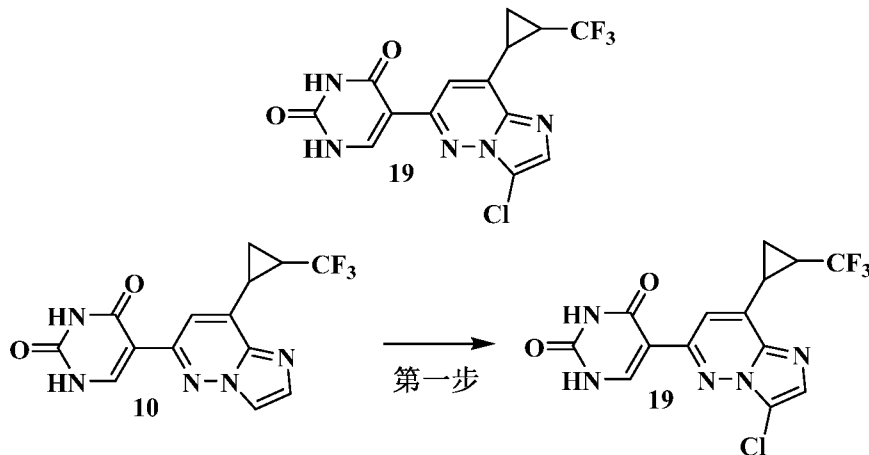
室温下将实施例 **17** (28 mg, 0.094 mmol), *N*-氯代丁二酰亚胺(12.58 mg, 0.94 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(0.8 mL)中搅拌 72 小时。反应液过滤, 滤液用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(3-氯-8-((1*S*,2*S*)-2-乙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **18** (16 mg), 产率 51.2%。

MS *m/z* (ESI): 332.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 19

5-(8-(2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



第一步

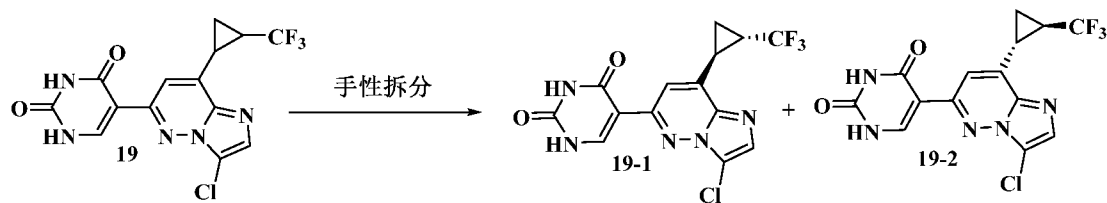
将实施例 **10**(90 mg, 0.27 mmol)和 1-氯吡咯烷-2,5-二酮(36 mg, 0.27 mmol)溶解到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中搅拌。反应在 30°C 下搅拌 48 小时。反应液过滤, 滤液使用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)分离得到标题产物 5-(8-(2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **19**(83 mg), 产率: 83.7%。

MS *m/z* (ESI): 371.7 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H).

实施例 19-1 和实施例 19-2

5-(3-氯-8-((1*S*,2*S*)-2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮和 **5-(3-氯-8-((1*R*,2*R*)-2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮**



实施例 **19** (26 mg, 0.07 mmol)经手性柱(GC7 柱)拆分得到实施例 **19-1** (10 mg, R.T=5.02 min, 产率: 38.5%); 和实施例 **19-2**(11 mg, R.T=6.03 min, 产率: 42.3%)。

手性拆分条件:

| | |
|------|--|
| 仪器 | Waters SFC 150 |
| 柱型 | DAICELCHIRALPAK®AS, 250*25 mm 10 μm |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | 超临界 CO ₂ : MeOH (+0.1% 7.0mol/l 氨的甲醇溶液)=80:20 (v:v) |
| 流速 | 70ml/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | R.T. |

5

手性分析方法:

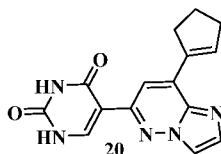
| | |
|------|-----------------------------------|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-060) |
| 柱型 | DAICEL CHIRALPAK®AD 100*3.0mm 3μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (0.1 %DEA) |
| 流速 | 1.5 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

实施例 **19-1**, MS m/z (ESI): 371.7 [M+1]⁺;

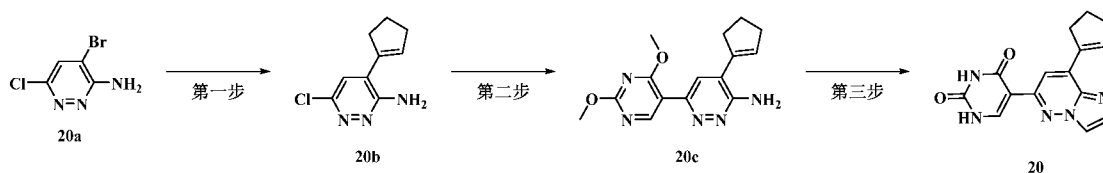
实施例 **19-2**, MS m/z (ESI): 371.7 [M+1]⁺。

实施例 20

5-(8-(环戊-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



10



第一步

氮气保护下将 **20a** (100 mg, 0.48 mmol), 2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二噁硼戊环(93 mg, 0.48 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(39 mg, 0.048 mmol)和碳酸铯(313 mg, 0.96 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中。反应液用微波加热至 100℃搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并, 干燥, 5 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离, 得到产物 6-氯-4-(环戊-1-烯-1-基)哒嗪-3-胺 **20b** (74 mg), 产率: 78%。

MS m/z (ESI): 196.0[M+1]⁺.

第二步

氮气保护下将 4-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-6-氯哒嗪-3-胺 **20b** (60 mg, 0.31 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(68 mg, 0.37 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(25 mg, 0.031 mmol)和碳酸铯(202 mg, 0.62 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中。反应液用微波加热至 100℃搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离 15 得到产物 4-(环戊-1-烯-1-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)哒嗪-3-胺 **20c** (62 mg), 产率: 67%。

MS m/z (ESI): 300.1 [M+1]⁺.

第三步

氮气保护下将 **20c** (50 mg, 0.17 mmol), 对甲苯磺酸 (29 mg, 0.51 mmol)和 20 2-氯-1,1-二甲氧基乙烷 (106 mg, 0.85 mmol)溶于异丙醇(5 mL)中。反应液加热至 100℃搅拌 12 小时。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(8-(环戊-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **20** (19 mg), 产率: 38%。

MS m/z (ESI): 296.1[M+1]⁺.

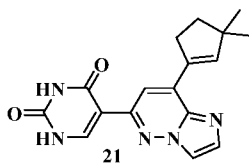
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.50 (s, 2H), 8.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 2H).

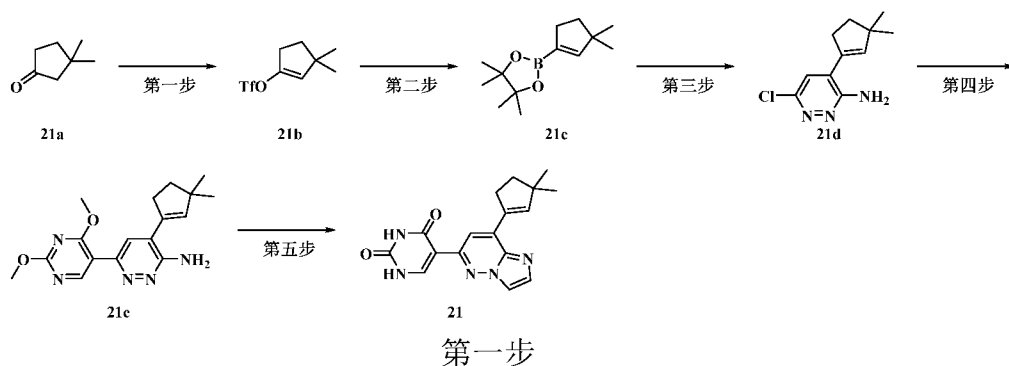
实施例 21

5-(8-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二

30

酮





将 **21a**(987 mg, 8.80 mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL) 中冷却至-78°C 搅拌 5 分钟。向上述体系中滴加双三甲基硅基胺基锂(1 M, 8 mL), 反应在-78°C 搅拌 30 分钟。再向上述反应中滴加 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(3.14 g, 8.80 mmol)的四氢呋喃 (10 mL) 溶液。反应缓慢恢复至室温, 搅拌过夜。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15mL)。有机相分离, 水相用甲基叔丁基醚 (20 mL×2) 萃取。有机相合并, 依次用 5%碳酸钠水溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 浓缩得到粗品产物 3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸 **21b**(1.9 g), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.47 (s, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 1.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.12 (s, 6H).

第二步

氮气保护下, 将 **21b** (500 mg, 2.05 mmol), 联硼酸频那醇酯(624 mg, 2.46 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(94 mg, 0.102 mmol), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(195 mg, 0.409 mmol)和醋酸钾(402 mg, 4.09 mmol)溶解于无水 1, 4-二氧六环(9 mL)中。反应加热至 100 °C 搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩得到粗品标题产物 2-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 **21c**(454 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

第三步

氮气保护下, 将 3-氨基-4-溴-6-氯吡嗪(511 mg, 2.45 mmol), **21c** (454 mg, 2.04 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(150 mg, 0.204 mmol)和碳酸钾(565 mg, 4.09 mmol)溶于 1, 4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中, 反应液加热至 100 °C 搅拌 2 小时。反应液浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 6-氯-4-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)吡嗪-3-胺 **21d**(1 g), 产率: 90%。

MS m/z (ESI): 224.1 $[\text{M}+1]^+$.

第四步

氮气保护下, 将 **21d** (620 mg, 2.77 mmol), 2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸(612 mg, 3.33 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(203 mg, 0.277 mmol)和碳酸钾(766 mg, 5.54 mmol)溶解于 1, 4-二氧六环(10 mL)和水(3 mL)的混合液中, 反应

用微波加热至 90 °C 搅拌 2 小时。有机相分离，水相用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。有机相合并，干燥，浓缩，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)哒嗪-3-胺 **21e**(107 mg), 产率 11.8%。

5 MS m/z (ESI): 328.2 [M+1]⁺.

第五步

将 **21e**(184 mg, 0.562 mmol), 2-氯乙醛缩二甲醇(280 mg, 2.25 mmol)和对甲基苯磺酸(387 mg, 2.25 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2.5 mL)中, 反应加热至 100 °C 搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到
10 标题产物 5-(8-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **21**(97 mg), 产率 53.4%。

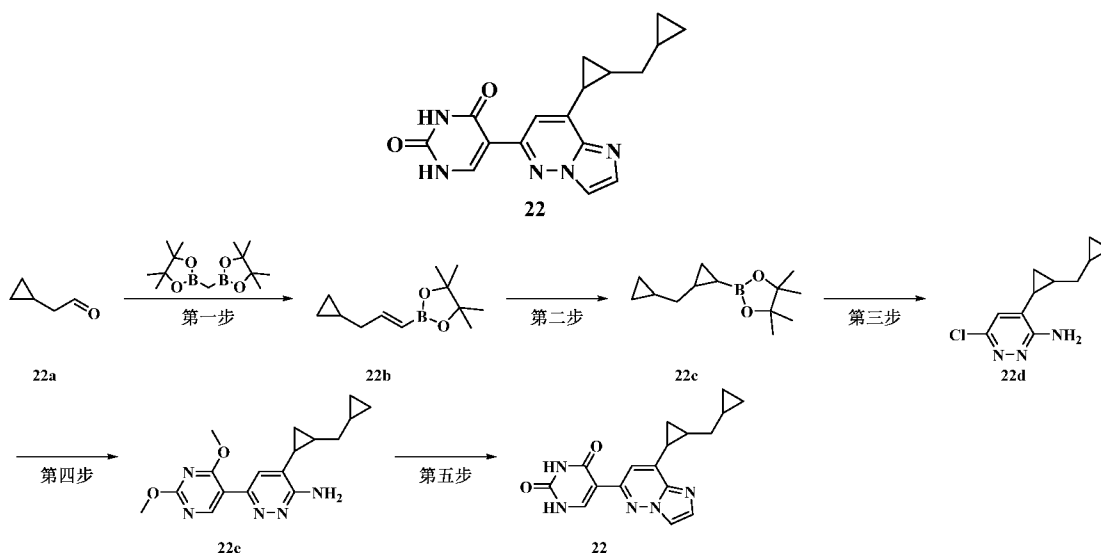
MS m/z (ESI): 324.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.82 (t, 2H), 1.18 (s, 6H).

15

实施例 22

5-(8-(2-(环丙基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



20

第一步

氮气保护下, 0°C 下将 2,2,6,6-四甲基哌啶锂 (525 mg, 3.57 mmol) 溶解于干燥的四氢呋喃 (1.4 mL) 中搅拌。向反应液中滴加二(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)甲烷 (956 mg, 3.57 mmol) 的四氢呋喃 (2.8 mL) 溶液。反应在 0°C 下搅拌 5 分钟。将反应液冷却至 -78°C, 向反应液中加入 2-环丙基乙醛 (250 mg, 2.97 mmol)。反应在 -78°C 下搅拌 4 小时。浓缩反应液, 向残余物加入乙酸乙酯 (30 mL), 有机相用饱和氯化铵洗涤, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物(*E*)-2-(3-环丙基丙-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 **22b** (210 mg), 产率: 33.9%。
25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (dt, 1H), 5.54 (dt, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 0.69 – 0.54 (m, 1H), 0.45 (dd, 4H).

第二步

氮气保护下,冰浴下将 **22b** (210 mg, 1.01 mmol) 和醋酸铯 (23 mg, 0.1 mmol) 溶解于甲基叔丁基醚 (5 mL) 中搅拌。冰浴下, 将氢氧化钾 (1.13 g, 20.18 mmol) 溶解于水 (10 mL) 和甲基叔丁基醚 (10 mL) 的混合液中。搅拌下分批加入 1-甲基-1-亚硝基-脲 (1.04 g, 10.09 mmol)。反应在并中搅拌 30 分钟。在冰浴下, 将明黄色上清液滴加到 **22b** 的溶液中。滴加完成后, 反应液在冰浴下搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A) 分离得到产物 2-[2-(环丙基甲基)环丙基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 **22c** (120 mg), 产率: 53.5%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 12H), 1.05 – 0.91 (m, 2H), 0.87 – 0.70 (m, 2H), 0.70 – 0.58 (m, 2H), 0.50 – 0.35 (m, 4H), -0.38 (dt, 1H).

第三步

氮气保护下, 将 **22c** (120 mg, 0.540 mmol), 4-溴-6-氯-哒嗪-3-胺 (124 mg, 0.594 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (91 mg, 0.054 mmol) 和碳酸铯 (352 mg, 1.08 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合液中。反应液加热至 120°C 搅拌 12 小时。过滤反应液, 滤渣用乙酸乙酯洗涤, 有机相用水, 饱和氯化铵洗涤, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A) 分离得到产物 6-氯-4-[2-(环丙基甲基)环丙基]哒嗪-3-胺 **22d** (81.2 mg), 产率: 67.2%。

MS m/z (ESI): 224.1 $[\text{M}+1]^+$.

第四步

氮气保护下, 将 **22d** (80 mg, 0.358 mmol), 2,4-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)嘧啶 (105 mg, 0.393 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (60 mg, 0.036 mmol) 和碳酸铯 (233 mg, 0.715 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合液中。反应液用微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。浓缩反应液, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A) 分离得到产物 4-[2-(环丙基甲基)环丙基]-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)哒嗪-3-胺 **22e** (60.7 mg), 产率: 51.9%。

MS m/z (ESI): 328.1 $[\text{M}+1]^+$.

第五步

将 **22e** (61 mg, 0.185 mmol), 2-氯-1,1-二甲氧基-乙烷 (115 mg, 0.927 mmol) 和对甲苯磺酸 (32 mg, 0.185 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 中。反应液加热至 100°C 搅拌 3 小时。反应液冷却, 用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(8-(2-(环丙基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (33

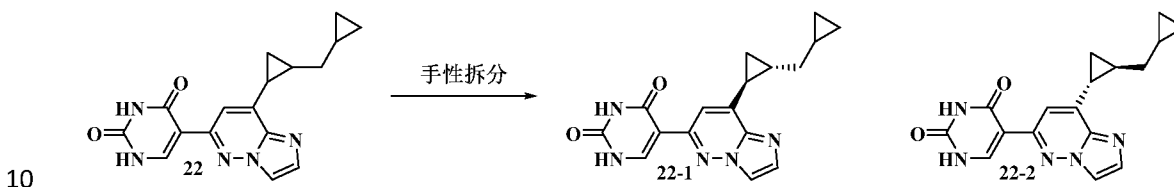
mg), 产率 55.0%。

MS m/z (ESI): 324.2 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.45 (s, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.15 – 1.04 (m, 1H), 0.81 (s, 1H), 0.38 (d, 2H), 0.09 (d, 2H).

实施例 22-1 和实施例 22-2

5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(环丙基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮和 5-(8-((1*R*,2*R*)-2-(环丙基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



实施例 22 (33 mg)经手性柱(C4 AS 柱)拆分得到实施例 22-1(10.28 mg, R.T=3.739 min, 产率: 31.2%); 和实施例 22-2(6.2 mg, R.T=3.422 min, 产率: 18.8%)。

手性拆分条件:

| | |
|------|--|
| 仪器 | Waters SFC 150 |
| 柱型 | DAICELCHIRALPAK®AS, 250*25 mm 10 μm |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | 超临界 CO ₂ : MeOH (+0.1% 7.0mol/l 氨的甲醇溶液)=70:30 (v:v) |
| 流速 | 70ml/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | R.T. |

15

手性分析方法:

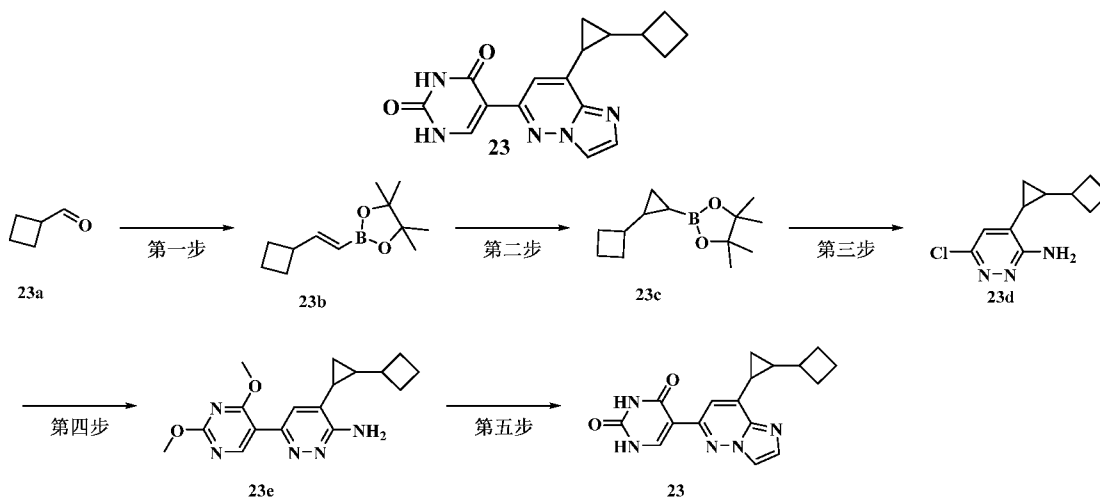
| | |
|------|-----------------------------------|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-060) |
| 柱型 | DAICEL CHIRALPAK®AD 100*3.0mm 3μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (0.1 %DEA) |
| 流速 | 1.5 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

实施例 22-1, MS m/z (ESI): 324.2 [M+1]⁺;

实施例 22-2, MS m/z (ESI): 324.2 [M+1]⁺。

实施例 23

5-(8-(2-环丁基环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



5

第一步

氮气保护下，0°C 下将 2,2,6,6-四甲基哌啶锂（1.05 g，7.13 mmol）溶解于干燥的四氢呋喃（10 mL）中搅拌。向反应液中滴加二(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)甲烷（1.91 g，7.13 mmol）的四氢呋喃（3 mL）溶液。反应在 0°C 下搅拌 5 分钟。将反应液冷却至 -78°C，向反应液中加入环丁甲醛（500 mg，5.94 mmol）。反应在 -78°C 下搅拌 4 小时。浓缩反应液，向残余物加入乙酸乙酯（30 mL），有机相用饱和氯化铵洗涤，干燥，浓缩，粗品化合物用硅胶柱色谱法（洗脱剂体系 A）分离得到标题产物(E)-2-(2-环丁基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 **23b** (710 mg)，产率：58%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (dd, 1H), 5.34 (dd, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 1H), 2.21 – 2.02 (m, 2H), 1.98 – 1.72 (m, 4H), 1.26 (s, 12H).

第二步

氮气保护下，冰浴下将 **23b** (600 mg, 2.88 mmol) 和醋酸钨 (65 mg, 0.29 mmol) 溶解于甲基叔丁基醚 (10 mL) 中搅拌。冰浴下，将氢氧化钾 (3.24 g, 57.66 mmol) 溶解于水 (10 mL) 和甲基叔丁基醚 (10 mL) 的混合液中。搅拌下分批加入 1-甲基-1-亚硝基-脲 (5.94 g, 57.66 mmol)。反应在并中搅拌 20 分钟。在冰浴下，将明黄色上清液滴加到 **23b** 的溶液中。滴加完成后，反应液在冰浴下搅拌 2 小时。反应液过滤，滤液浓缩，残余物用硅胶柱色谱法（洗脱剂体系 A）分离得到标题产物 2-(2-环丁基环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 **23c** (410 mg)，产率：64%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.15 (s, 12H), 1.05 – 0.94 (m, 1H), 0.61 – 0.48 (m, 1H), 0.44 – 0.30 (m, 1H), -0.36 – -0.47 (m, 1H).

第三步

氮气保护下，将 **23c** (384 mg, 1.73 mmol)，4-溴-6-氯-哒嗪-3-胺 (300 mg，

1.44 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (117 mg, 0.14 mmol) 和碳酸铯 (937 mg, 2.88 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 和水 (2 mL) 的混合液中。反应液加热至 120°C 搅拌 12 小时。过滤反应液, 滤渣用乙酸乙酯洗涤, 有机相用水, 饱和氯化铵洗涤, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 6-氯-4-(2-环丁基环丙基)哒嗪-3-胺 **23d** (322 mg), 产率: 43%。

MS m/z (ESI): 224.0 [M+1]⁺.

第四步

氮气保护下, 将 **23d** (130 mg, 0.58 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (160 mg, 0.87 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (47 mg, 0.058 mmol) 和碳酸铯 (377 mg, 1.16 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合液中。反应液用微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。浓缩反应液, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 4-(2-环丁基环丙基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)哒嗪-3-胺 **23e** (150 mg), 产率: 78%。

MS m/z (ESI): 328.1 [M+1]⁺.

第五步

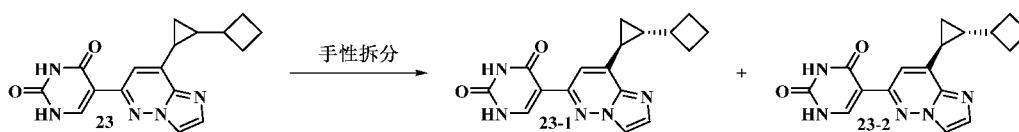
将 **23e** (180 mg, 0.55 mmol), 2-氯-1,1-二甲氧基-乙烷 (342 mg, 2.75 mmol) 和三氟乙酸 (940 mg, 8.25 mmol) 溶解于异丙醇 (5 mL) 中。反应液加热至 90°C 搅拌 10 小时。反应液冷却, 用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到产物 5-(8-(2-环丁基环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 **23** (120 mg), 产率 67%。

MS m/z (ESI): 324.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.45 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.40 – 2.22 (m, 2H), 1.99 (dq, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 4H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.56 – 1.41 (m, 1H), 1.25 – 1.00 (m, 1H).

实施例 23-1 和实施例 23-2

5-(8-((1*S*,2*R*)-2-环丁基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮和 5-(8-((1*R*,2*S*)-2-环丁基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



实施例 **23** (120 mg) 经手性柱 (C4 AS 柱) 拆分得到实施例 **23-1** (17 mg, R.T=3.767 min, 产率: 15 %); 和实施例 **23-2** (25 mg, R.T=3.477 min, 产率: 21 %)。手性拆分条件:

| | |
|----|----------------|
| 仪器 | Waters SFC 150 |
|----|----------------|

| | |
|------|--|
| 柱型 | DAICELCHIRALPAK®AS, 250*25 mm 10 μm |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | 超临界 CO ₂ : MeOH (+0.1% 7.0mol/l 氨的甲醇溶液)=70:30 (v:v) |
| 流速 | 70ml/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | R.T. |

手性分析方法:

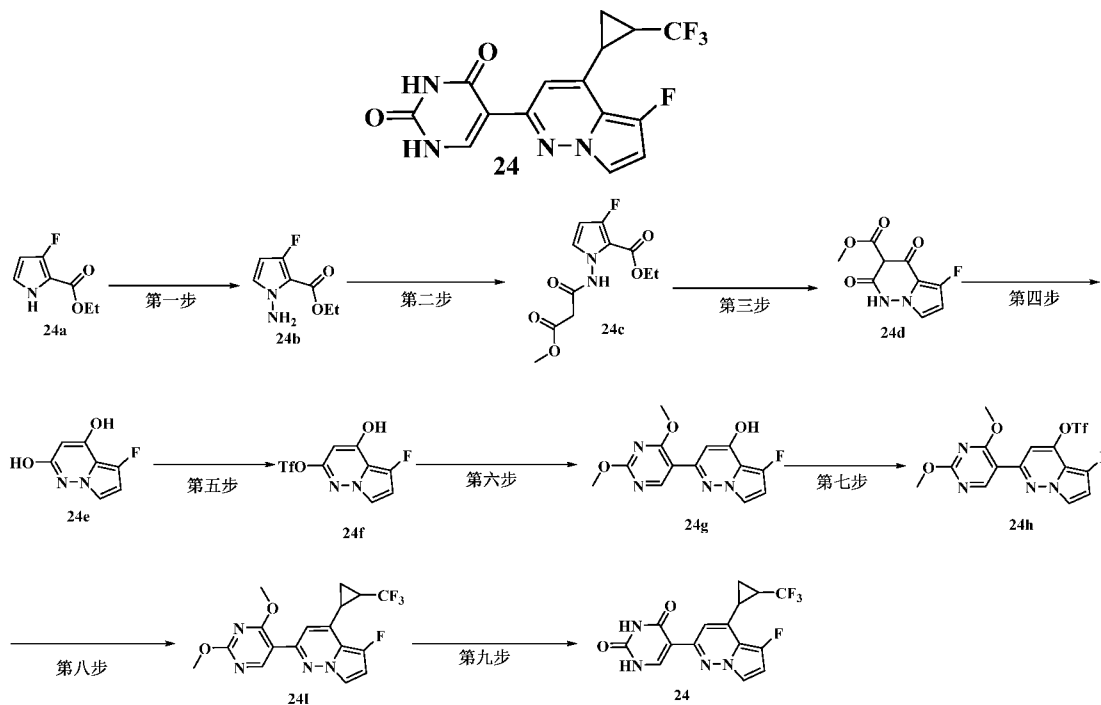
| | |
|------|-----------------------------------|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-060) |
| 柱型 | DAICEL CHIRALPAK®AD 100*3.0mm 3μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (0.1 %DEA) |
| 流速 | 1.5 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

实施例 23-1, MS m/z (ESI): 324.1 [M+1]⁺;

实施例 23-2, MS m/z (ESI): 324.1 [M+1]⁺.

实施例 24

5 5-(5-氟-4-(2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-*b*]咪唑-2-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



第一步

10 将氢氧化钠 (183 mg, 7.64 mmol, 60%含量分散在矿物油中)分散到四氢呋喃 (20 mL)和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 的混合液中搅拌。在氮气环境下, 冰浴

下向反应液加入 3-氟-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 (1.00 g, 6.36 mmol)。反应液在冰浴下搅拌 20 分钟。向反应液加入 *O*-二苯基磷基羟胺 (1.93 g, 8.27 mmol)。反应在室温下搅拌 3 小时。向反应液中加入硫代硫酸钠的饱和溶液 (50 mL)，反应加热到 30°C 反应 1 h。反应液使用乙酸乙酯 (120 mL) 稀释，有机相用水和饱和氯化钠洗涤，干燥，浓缩得粗品，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 1-氨基-3-氟-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 **24b** (1.10 g)，产率：100%。

MS m/z (ESI): 173.1[M+1]⁺.

第二步

将 **24b** (4.25 g, 24.69 mmol)和三乙胺 (4.99 g, 49.37 mmol)溶解到二氯甲烷 (50 mL)中搅拌。在冰浴下向反应液滴加 3-氯-3-羰基-丙酸甲酯(3.37 g, 24.69 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液浓缩得粗品，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 3-氟-1-(3-甲氧基-3-羰基丙酰氨基)-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 **24c** (5.80 g)，产率：86.3%。

MS m/z (ESI): 273.1[M+1]⁺.

15

第三步

室温下将叔丁醇钾 (4.23 g, 37.74 mmol)加入到 **24c**(5.14 g, 18.87 mmol)的四氢呋喃 (200 mL)溶液中。反应在室温下搅拌 3 小时。反应液使用甲酸 (5 mL) 酸化，浓缩，粗品用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 B)分离得到产物 5-氟-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-甲酸甲酯 **24d** (3.80 g)，产率：89.0%。

20

MS m/z (ESI): 227.0[M+1]⁺.

第四步

氮气保护下将 **24d** (2.00 g, 8.84 mmol)溶解到醋酸 (10 mL)和水(10 mL)的混合液中。反应用微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。反应液浓缩，粗品用硅胶柱色谱法 (四氢呋喃/石油醚，从 0%到 80% v/v) 分离得到 5-氟吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2,4-二醇 **24e** (1.10 g)，产率：74.0%。

25

MS m/z (ESI): 169.0[M+1]⁺.

第五步

将 1,1,1-三氟-*N*-苯基-*N*-(三氟甲磺酰)甲磺酰胺(5.10 g, 14.28 mmol)加入到 **24e** (2.00 g, 11.90 mmol)和三乙胺(2.40 g, 3.79 mmol)的四氢呋喃 (36 mL)溶液中。反应在室温下搅拌 16 小时。向反应液中加入甲酸 (1 mL)，浓缩，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 5-氟-4-羟基吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2-基三氟甲磺酸 **24f** (2.60 g)，产率：72.8%。

30

MS m/z (ESI): 301.0[M+1]⁺.

第六步

氮气保护下，将 **24f** (600 mg, 2.00 mmol)，(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(441 mg, 2.4 mmol)，碳酸铯(974.39 mg, 3 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯

35

化钇(293 mg, 0.4 mmol)溶解于二氧六环(6 mL)和水(1 mL)的混合液中。反应用微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。将反应液使用甲酸(1 mL)酸化, 浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法(四氢呋喃/石油醚, 从 0%到 40% v/v)分离得到标题产物 2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-氟吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-4-醇 **24g** (44 mg), 产率: 82.0%。

5 MS m/z (ESI): 291.1[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.73 – 7.47 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).

第七步

10 将 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲磺酰)甲磺酰胺(2.22 g, 6.20 mmol)加入到 **24g** (1.50 g, 5.17 mmol)和三乙胺(1.04 g, 10.34 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中。反应在室温下搅拌 16 小时。将反应液使用甲酸(6 mL)中和, 浓缩, 粗品使用 C18 反相体系纯化(乙腈/水(包含甲酸 0.05%), 从 0%到 90% v/v)得到产物 2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-氟吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-4-基三氟甲磺酸 **24h**(1.10 g), 产率: 50.4%。

15 MS m/z (ESI): 423.0[M+1]⁺.

第八步

20 氮气保护下, 将 4,4,5,5-四甲基-2-[2-(三氟甲基)环丙基]-1,3,2-二噁硼戊环(252 mg, 1.07 mmol), **24h** (150 mg, 0.355 mmol), 碳酸铯(139 mg, 0.426 mmol), 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钇(26 mg, 0.036 mmol)溶解于二氧六环(3 mL)和水(0.2 mL)的混合液中, 反应用微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。反应液浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法(四氢呋喃/石油醚, 从 0%到 40% v/v)分离得到产物 2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪 **24i**(110 mg), 产率: 81.0%。

MS m/z (ESI): 383.1 [M+1]⁺.

25 第九步

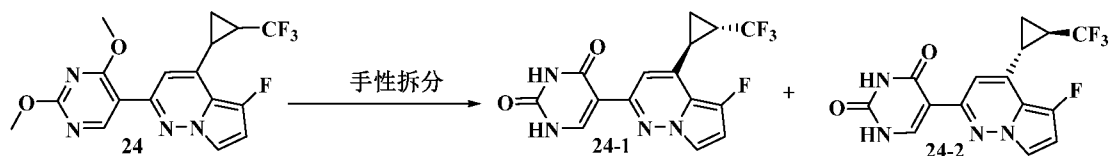
将 **24i**(100 mg, 0.262 mmol)溶解到盐酸(4 M, 2 mL)和甲醇(2 mL)的混合液中加热至 70°C 搅拌 8 小时。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪 **24**(78 mg), 产率: 84.2%。

30 MS m/z (ESI): 354.2[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.32 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.78 – 7.55 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 1.56 – 1.39 (m, 2H).

实施例 24-1 和实施例 24-2

5-(5-氟-4-((1*S*,2*S*)-2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮和 5-(5-氟-4-((1*R*,2*R*)-2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



- 5 实施例 24 (40 mg, 0.11 mmol)经手性柱(C4AS 柱)拆分得到实施例 24-1(10 mg, R.T=2.68 min, 产率: 25.0%)和实施例 24-2 (8 mg, R.T=2.90 min, 产率: 20.0%)。手性拆分条件:

| | |
|------|--|
| 仪器 | Waters SFC 150 |
| 柱型 | DAICELCHIRALPAK®AS, 250*25 mm 10 μm |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | 超临界 CO ₂ : MeOH (+0.1% 7.0mol/l 氨的甲醇溶液)=70:30 (v:v) |
| 流速 | 70ml/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | R.T. |

手性分析方法:

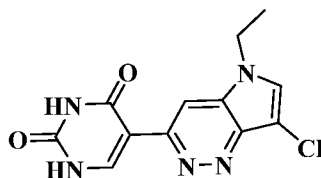
| | |
|------|-----------------------------------|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-060) |
| 柱型 | DAICEL CHIRALPAK®AD 100*3.0mm 3μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (0.1 %DEA) |
| 流速 | 1.5 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

实施例 24-1, MS m/z (ESI): 355.1 [M+1]⁺;

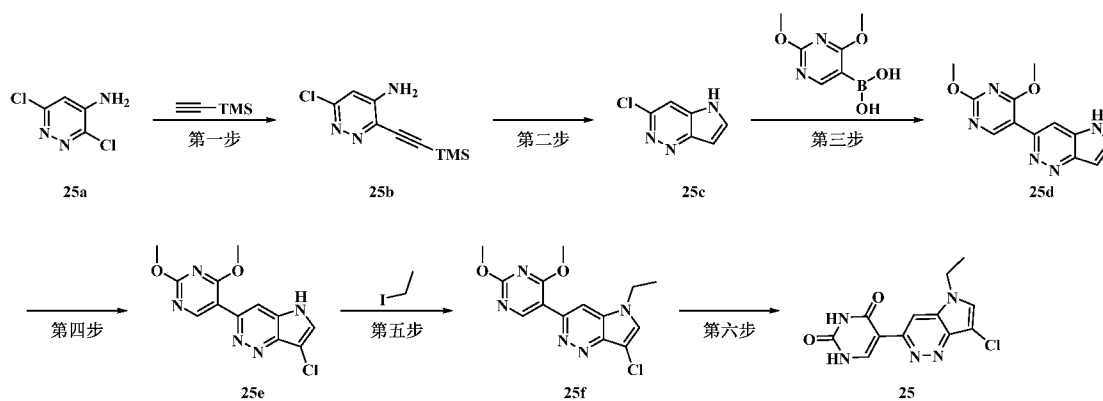
- 10 实施例 24-2, MS m/z (ESI): 355.1 [M+1]⁺。

实施例 25

5-(7-氯-5-乙基-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮



25



第一步

在氮气保护下，将 3,6-二氯吡嗪-4-胺 **25a** (10 g, 61.35 mmol)，三甲基硅炔 (6.3 g, 64.42 mmol)，双三苯基膦二氯化钯 (1.3 g, 1.84 mmol)，碘化亚铜 (0.7 g, 3.68 mmol) 和三乙胺 (31 g, 306.75 mmol) 溶于乙腈 (100 mL) 中。反应加热至 60℃ 搅拌 5 小时。反应液浓缩，残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A) 分离得到产物 6-氯-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-4-胺 **25b** (11.3 g)，产率：81.9%。

MS m/z (ESI): 226.1 [M+1]⁺.

第二步

将 **25b** (5.9 g, 26.22 mmol) 和碘化亚铜 (1g, 5.24 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中。反应加热至 120℃ 搅拌过夜。冷却至室温，将反应液倒入冰水中，过滤得粗品化合物 3-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡嗪 **25c** (3.4 g)，产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 154.1 [M+1]⁺.

第三步

氮气保护下，将 **25c** (1 g, 6.53 mmol)，(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (1.8 g, 9.80 mmol)，1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (534 mg, 0.65 mmol) 和碳酸钾 (3.6 g, 26.14 mmol) 溶于二氧六环/水 (v:v=8 mL/2 mL) 中。反应用微波加热至 120℃ 搅拌 1 小时。反应液过滤，滤液浓缩，残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B) 分离得到产物 3-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡嗪 **25d** (500 mg)，产率：29.8%。

MS m/z (ESI): 258.1 [M+1]⁺.

第四步

室温下将 **25d** (300 mg, 1.17 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中，加入 *N*-氯代丁二酰亚胺 (156 mg, 1.17 mmol)。反应在 50℃ 下搅拌 4 小时。浓缩反应液，向残余加入二氯甲烷 (20 mL) 打浆，过滤，得到产物 7-氯-3-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡嗪 **25e** (210 mg)，产率：61.8%。

MS m/z (ESI): 292.0 [M+1]⁺.

第五步

将 **25e** (200 mg, 0.68 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中。向反应液依次加入碘乙烷 (259 mg, 2.06 mmol) 和碳酸钾 (284 mg, 2.06 mmol)。反应于 80°C 下搅拌过夜。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩得粗品产物 7-氯-3-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-乙基-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪 **25f** (230 mg), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 320.1 [M+1]⁺.

第六步

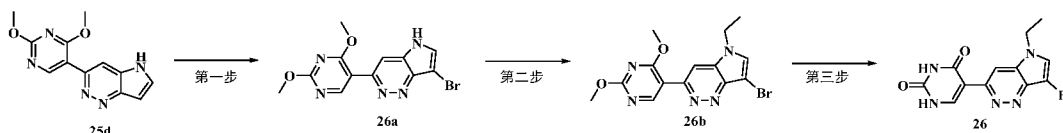
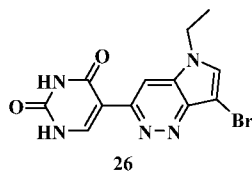
室温下将 **25f** (230 mg, 0.72 mmol) 溶于盐酸 (1M, 5 mL) 中搅拌过夜。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(7-氯-5-乙基-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基)嘧啶-2,4 (1*H*, 3*H*)-二酮 **25** (12.48 mg)。产率: 5.9%。

MS m/z (ESI): 292.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.23 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).

实施例 26

5-(7-溴-5-乙基-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮



20

第一步

室温下将 **25d** (1.0 g, 3.89 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 滴加液溴 (620 mg, 3.89 mmol)。反应在室温下搅拌 4 小时。浓缩反应液, 向残余物加入二氯甲烷 (100 mL) 搅拌。反应液过滤, 所得固体即为产物 7-溴-3-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪 **26a** (1.2 g), 产率: 91.8%。

MS m/z (ESI): 336.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

第二步

室温下将 **26a** (150 mg, 0.45 mmol), 碳酸钾(185 mg, 1.34 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2.5 mL)中, 搅拌下滴加碘乙烷(209 mg, 1.34 mmol)。反应加热至 85 °C 搅拌 3 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 水相用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到标题产物 7-溴-3-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-乙基-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪 **26b**(35 mg), 产率: 21.5%。

MS *m/z* (ESI): 366.0 [M+1]⁺。

第三步

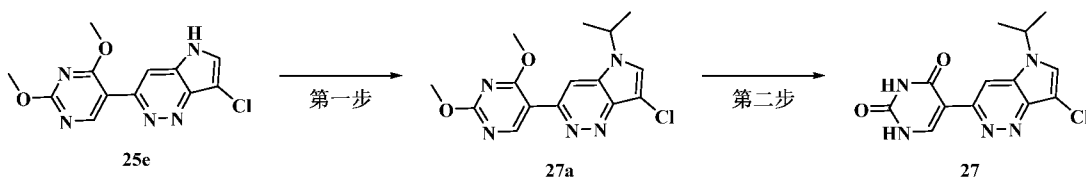
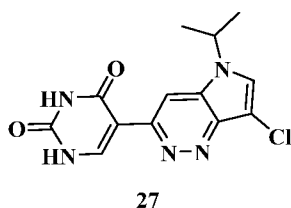
将 **26b**(35 mg, 0.096 mmol)溶解于甲醇(0.5 mL)和盐酸(2 M, 1 mL)的混合液中。反应加热至 75 °C 搅拌 6 小时。反应液过滤, 滤液用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(7-溴-5-乙基-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **26** (11 mg), 产率: 34%。

MS *m/z* (ESI): 336.0 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.55-11.32 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.24 (q, 2H), 1.38 (t, 3H)。

实施例 27

5-(7-氯-5-异丙基-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



20 第一步

将 **25e** (100 mg, 0.34 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。向反应液依次加入 2-碘代丙烷 (175 mg, 1.03 mmol) 和碳酸钾 (142 mg, 1.03 mmol)。反应于 80 °C 下搅拌过夜。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩得粗品产物 7-氯-3-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-异丙基-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]哒嗪 **27a** (108 mg), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 334.0 [M+1]⁺。

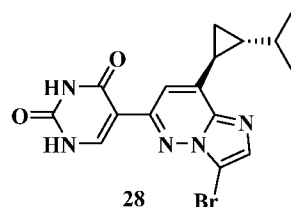
第二步

室温下将 **27a** (108 mg, 0.32 mmol) 溶于盐酸 (1M, 5 mL) 中搅拌过夜。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(7-氯-5-异丙基-5*H*-吡咯并[3,2-*c*]咪嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **27** (17 mg)。产率: 17%
MS m/z (ESI): 306.0 [M+1]⁺。

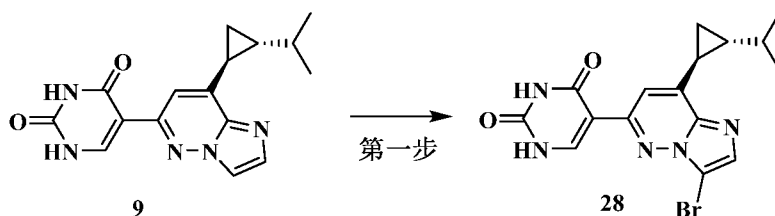
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 1.47 (d, 6H)。

实施例 28

5-(3-溴-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]咪嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



10



第一步

将实施例 **9** (60 mg, 0.19 mmol) 和 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (34 mg, 0.19 mmol) 溶解到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中搅拌。反应在 30°C 下搅拌 48 小时。反应液过滤, 滤液使用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)分离得到标题产物 5-(3-溴-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]咪嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **28** (55 mg), 产率: 74.2%。

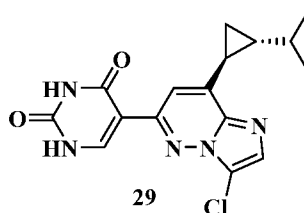
MS m/z (ESI): 390.0 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.45 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 6H)。

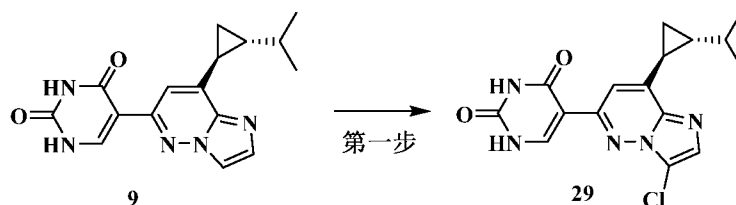
20

实施例 29

5-(3-氯-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]咪嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



25



第一步

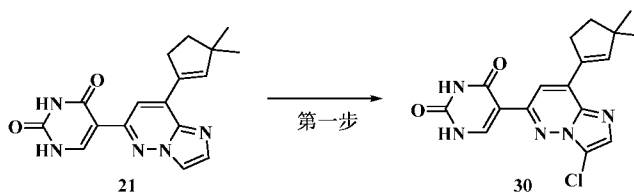
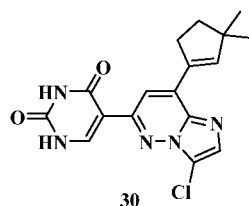
将化合物 **9** (60 mg, 0.19 mmol) 和 1-氯吡咯烷-2,5-二酮 (25 mg, 0.19 mmol) 溶解到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中搅拌。反应在 30°C 下搅拌 48 小时。反应液过滤，滤液使用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)分离得到标题产物 5-(3-氯-8-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **29** (50 mg)，产率：76.0%。

MS *m/z* (ESI): 346.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 1H), 1.16 – 1.07 (m, 1H), 1.04 – 0.93 (m, 6H).

实施例 30

5-(3-氯-8-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



第一步

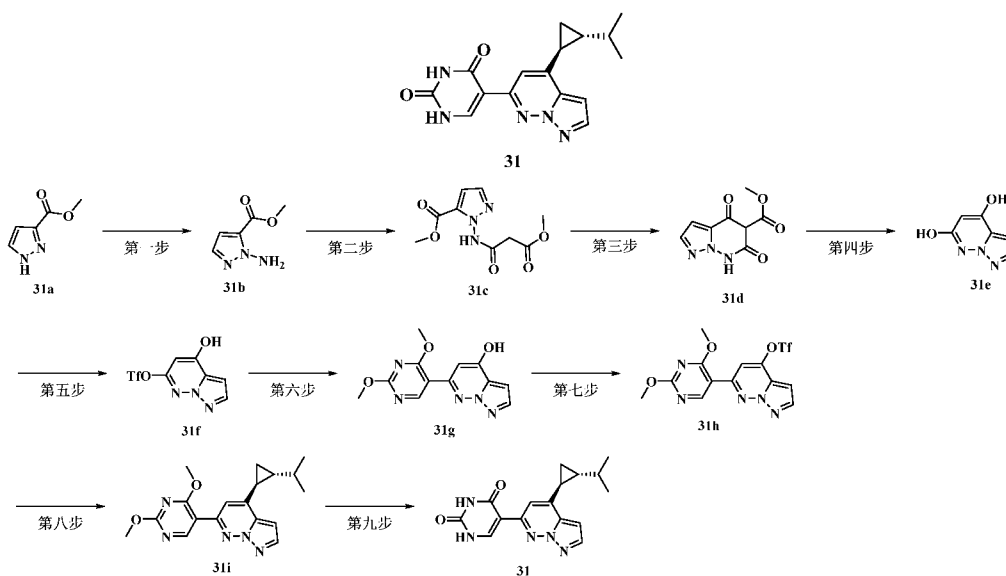
将 **21** (43 mg, 0.13 mmol), *N*-氯代丁二酰亚胺 (18 mg, 0.13 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。反应加热至 50°C 搅拌 3 小时。反应液过滤，滤液用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到产物 5-(3-氯-8-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **30** (27.9 mg)，产率：58.6%。

MS *m/z* (ESI): 358.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.84 (t, 2H), 1.82 (t, 2H), 1.18 (s, 6H).

实施例 31

5-(4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡唑并[1,5-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



第一步

氮气保护下，0°C 下将甲基-1*H*-吡唑-3-羧酸酯 **31a** (5 g, 39.65 mmol) 溶解于干燥的四氢呋喃 (200 mL) 中搅拌。缓慢向反应液中滴加双(三甲基硅基)氨基锂 (1 M, 47.58 mmol) 溶液。滴毕，将(氨基氧代)二苯基膦氧化 (11 g, 47.58 mmol) 加入反应液中。反应液在室温下继续搅拌 12 小时。向反应液中加入二氯甲烷 (50 mL)，过滤反应液，滤渣用二氯甲烷洗涤，有机相浓缩得粗品，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 1-氨基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯 **31b** (1.5 g)，产率：26%。

MS m/z (ESI):142.0 [M+1]⁺.

第二步

室温下将 **31b** (1.0 g, 7.08 mmol) 和甲基-3-氯-3-羰基丙酸酯 (1.0g, 7.79 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中搅拌。向反应液中加入三乙胺 (2.2 g, 21.26 mmol)。反应液在室温下继续搅拌 4 小时。向反应液加入甲醇 (2 mL)，浓缩反应液，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 1-(3-甲氧基-3-羰基丙酰氨基)-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯 **31c** (1.2 g)，产率：70%。

MS m/z (ESI):242.0 [M+1]⁺.

第三步

0°C 下将 **31c** (1.0 g, 4.14 mmol) 和叔丁醇钾 (1.4g, 12.42 mmol) 溶解于四氢呋喃 (15 mL) 中搅拌 4 小时。浓缩反应液，加入水 (15 mL) 和甲酸 (2mL) 至中性。过滤反应液得到产物 4,6-二羰基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-*b*]吡嗪-5-甲酸甲酯 **31d** (867 mg)，产率：74%

MS m/z (ESI):210.0 [M+1]⁺.

第四步

将 **31d** (500 mg, 2.38 mmol) 溶解于氢氧化钠 (382 mg, 9.56 mmol) 的水 (25 mL) 溶液中。反应液加热至 100°C 搅拌 12 小时。反应液冷却, 加入盐酸 (1 M) 至中性。过滤反应液得到产物吡唑并[1,5-*b*]哒嗪-4,6-二醇 **31e** (242 mg), 产率 67%。

5 MS m/z (ESI):152.0 [M+1]⁺.

第五步

室温下将 **31e** (200 mg, 1.33 mmol), *N*-双(三氟甲磺酰基)苯胺 (520 mg, 1.46 mmol) 和三乙胺 (401 mg, 3.97 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中液搅拌 5 小时。向反应液中加入甲酸 (1 mL), 浓缩反应液, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 4-羟基吡唑并[1,5-*b*]哒嗪-6-基三氟甲磺酸 **31f** (150 mg, 白色固体), 产率: 40%。

10 MS m/z (ESI):283.9 [M+1]⁺.

第六步

氮气保护下, 将 **31f** (100 mg, 0.35 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (97 mg, 0.53 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨 (29 mg, 0.035 mmol) 和碳酸铯 (228 mg, 0.70 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合液中。反应液用微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。浓缩反应液, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪-4-醇 **31g** (54 mg), 产率: 56%。

20 MS m/z (ESI):274.0 [M+1]⁺.

第七步

室温下将 **31g** (50 mg, 0.18 mmol), *N*-双(三氟甲磺酰基)苯胺 (72 mg, 0.2 mmol) 和三乙胺 (56 mg, 0.54 mmol) 溶解于四氢呋喃 (2 mL) 中搅拌 5 小时。向反应液中加入甲酸 (0.1 mL), 浓缩反应液, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪-4-基三氟甲磺酸 **31h** (50 mg), 产率: 67%。

25 MS m/z (ESI):406.0 [M+1]⁺.

第八步

氮气保护下, 将 **31h** (40 mg, 0.1 mmol), (1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙烷-1-羧酸 (62 mg, 0.29 mmol, 其制备方法参考 WO2019168744A1), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨 (8.16 mg, 0.01 mmol) 和碳酸铯 (65 mg, 0.2 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.01 mL) 的混合液中。反应液微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。过滤反应液, 滤渣用乙酸乙酯洗涤, 有机相用水, 饱和氯化铵洗涤, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物

6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪 **31i** (24 mg), 产率: 72%。

MS *m/z* (ESI):340.1 [M+1]⁺.

第九步

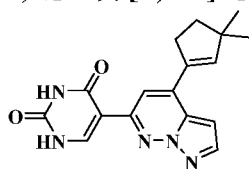
5 将 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪 **31i** (20 mg, 0.06 mmol) 溶于盐酸 (1 M, 2 mL) 中, 70°C 下搅拌过夜。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **31** (12 mg)。产率: 64%

10 MS *m/z* (ESI):312.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 2H), 1.16 – 1.06 (m, 2H), 1.01 (t, 6H).

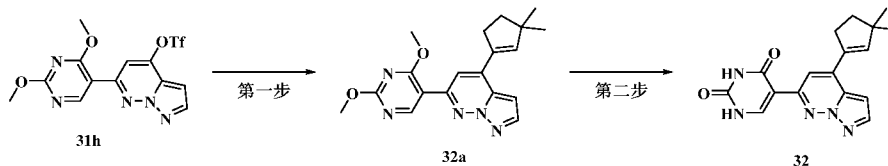
实施例 32

5-(4-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



32

15



第一步

氮气保护下, 将 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪-4-基三氟甲磺酸 **31h** (30 mg, 0.07 mmol), 2-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 (33 mg, 0.15 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (6 mg, 0.007 mmol) 和碳酸铯 (46 mg, 0.14 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.01 mL) 的混合液中。反应液微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。过滤反应液, 滤渣用乙酸乙酯洗涤, 有机相用水, 饱和氯化钠洗涤, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪 **32a** (24 mg), 产率: 21%。

25

MS *m/z* (ESI):352.1 [M+1]⁺.

第二步

6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪 **32a** (21 mg, 0.06 mmol) 溶于盐酸 (1 M, 2 mL) 中, 70°C 下搅拌过夜。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(4-(3,3-二甲基

30

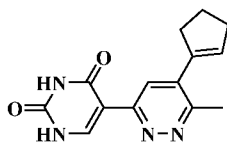
环戊-1-烯-1-基)吡唑并[1,5-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **32** (13 mg)。产率：67%。

MS *m/z* (ESI): 324.1 [M+1]⁺.

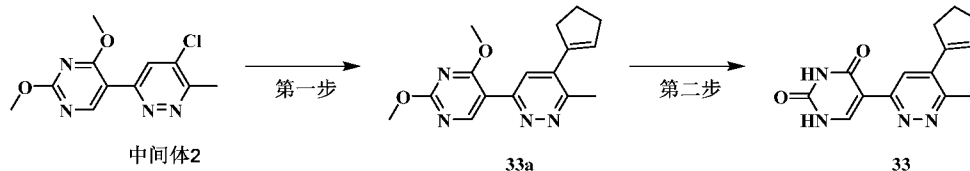
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.84 (t, 2H), 1.83 (t, 2H), 1.18 (d, 6H).

实施例 33

5-(5-(环戊-1-烯-1-基)-6-甲基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



33



中间体2

33a

33

第一步

氮气保护下，将中间体 **2** (50 mg, 0.19 mmol)，2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 (73 mg, 0.38 mmol)，1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钪二氯甲烷络合物 (16 mg, 0.019 mmol) 和碳酸铯 (124 mg, 0.38 mmol) 溶于 1,4-二氧六环/水 (v/v=4:1, 2 mL) 中。反应液用微波加热至 100°C 搅拌反应 1 小时。向反

15 反应加入液饱和氯化钠 (10 mL)，水相用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。有机相合并，干燥，浓缩得粗品，粗品用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 B) 分离得到产物 4-(环戊-1-烯-1-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基哒嗪 **19a** (42 mg)，产率：74%。

MS *m/z* (ESI): 299.1 [M+1]⁺.

第二步

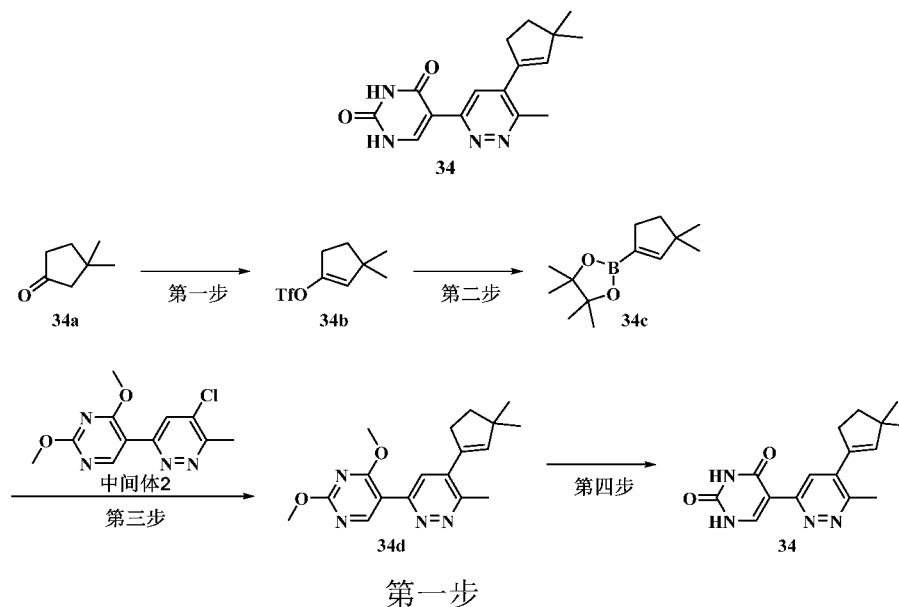
20 将 **33a** (30 mg, 0.10 mmol) 溶于盐酸 (1 M, 2 mL) 中。反应加热至 70°C 搅拌过夜。反应液浓缩，残余物用反相 HPLC 制备分离 (甲酸体系) 得到标题产物 5-(5-(环戊-1-烯-1-基)-6-甲基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **33** (18 mg)。产率：67%。

MS *m/z* (ESI): 271.1 [M+1]⁺.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.41 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 5H), 2.57 (ddt, 2H), 1.97 (p, 2H).

实施例 34

5-(5-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)-6-甲基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



将 **34a**(987 mg, 8.80 mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL) 中冷却至-78°C 搅拌 5
 5 分钟。向上述体系中滴加双三甲基硅基胺基锂(1 M, 8 mL), 反应在-78 °C 搅拌
 30 分钟。再向上述反应中滴加 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(3.14 g, 8.80 mmol)
 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液。反应缓慢恢复至室温, 搅拌过夜。向反应液中加入
 饱和氯化铵水溶液 (15 mL)。有机相分离, 水相用甲基叔丁基醚 (20 mL×2)
 萃取。有机相合并, 依次用 5%碳酸钠水溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 浓
 10 缩得到粗品产物 3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸 **34b**(1.9 g), 产物不经纯化
 直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.47 (s, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 1.81 (t, $J = 7.8$
 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H).

第二步

15 氮气保护下, 将 **34b**(500 mg, 2.05 mmol), 联硼酸频那醇酯(624 mg, 2.46
 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(93 mg, 0.102 mmol), 2-二环己基膦-2',4',6'-
 三异丙基联苯(195 mg, 0.409 mmol)和醋酸钾(402 mg, 4.09 mmol)溶解于无水 1,
 4-二氧六环(9 mL)中。反应加热至 100°C 搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩得
 到粗品产物 2-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环
 20 **34c**(454 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

第三步

氮气保护下将中间体 **2**(127 mg, 0.48 mmol), **34c**(127 mg, 0.57 mmol), 1,1-
 双(二苄基膦)二茂铁二氯化钯(35 mg, 0.048 mmol), 碳酸铯(310 mg, 0.95 mmol)
 溶解于 1, 4-二氧六环(2 mL)与水(0.5 mL)的混合溶剂中。反应加热至 100°C 搅拌
 25 3 小时。有机相分离, 水相用乙酸乙酯 (2 mL×2) 萃取。合并有机相, 干燥, 浓

缩，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)-3-甲基咪嗪 **34d**(140 mg)，产率：90%。

MS m/z (ESI): 327.2 [M+1]⁺.

第四步

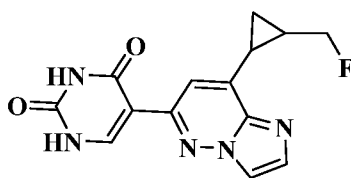
5 将 **34d**(140 mg, 0.43 mmol)溶解于盐酸(2 M, 2.5 mL)，甲醇(1 mL)与四氢呋喃(1 mL)的混合溶剂中，反应加热至 68°C 搅拌 3 小时。反应液过滤，滤液用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(5-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)-6-甲基咪嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **34**(50.8 mg)，产率：39.7%。

MS m/z (ESI): 299.1 [M+1]⁺.

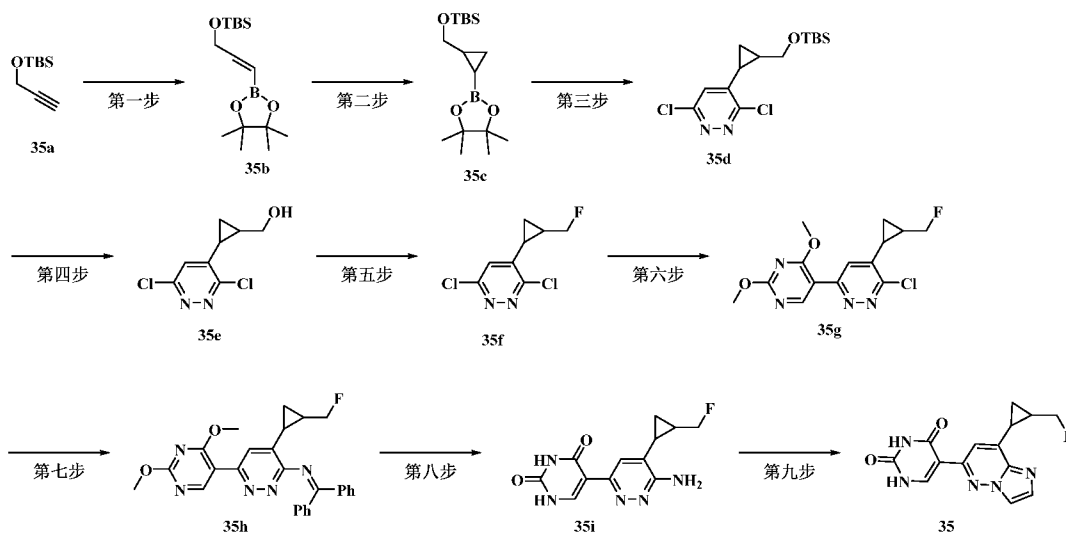
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.79 (t, 2H), 1.15 (s, 6H).

实施例 35

5-(8-(2-(氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]咪嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



35



15

第一步

20 将 **35a** (2 g, 11.74 mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 (1.65 g, 12.92 mmol)、二茂钨氯化氢化物 (303 mg, 1.77 mmol) 和三乙胺 (119 mg, 1.17 mmol) 投于反应瓶中。在氮气保护下，反应液于 60°C 下搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷 (10 mL) 洗涤，滤液减压浓缩，所得粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离，得到产物叔丁基二甲基((3-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)烯丙基)氧代)硅烷 **35b** (2.2 g), 产率: 63%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (dt, 1H), 5.74 (dt, 1H), 4.24 (dd, 2H), 1.26 (s, 12H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

第二步

5 冰浴条件下向 20% 氢氧化钾水溶液(2 mL)和乙醚(2 mL)混合溶液中加入 *N*-甲基-*N*-亚硝基脲(500 mg, 4.8 mmol), 在此温度下搅拌 1 小时。冰浴条件下, 将上述混合溶液的有机相加入到 **35b**(300 mg, 1.0 mmol)的乙醚(2 mL)溶液中, 随后将醋酸钨(22 mg, 0.01 mmol)加入到反应液中, 反应于冰浴条件下搅拌 30 分钟。反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷(5 mL \times 3)洗涤。滤液浓缩, 所得粗品化合物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A)分离, 得到产物叔丁基二甲基((2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)环丙基)甲氧基)硅烷 **35c**(180 mg), 产率: 57%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.59 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (s, 12H), 0.88 (s, 9H), 0.68 (ddd, 1H), 0.54 (ddd, 1H), 0.04 (s, 6H), -0.17 – -0.30 (m, 1H).

15

第三步

将 **35c** (150 mg, 0.48 mmol), 4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(99 mg, 0.48 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨二氯甲烷络合物 (39 mg, 0.048 mmol) 和碳酸钾 (132 mg, 0.96 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v:v=4:1, 2 mL) 中, 氮气保护下将反应液于 80 $^\circ\text{C}$ 微波条件下搅拌 1 小时。饱和氯化钠 (10 mL) 加入反应液, 乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离, 得到产物 4-(2-(((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)甲基)环丙基)-3,6-二氯哒嗪 **35d** (91 mg), 产率: 57%。

20

MS m/z (ESI): 333.0[M+1] $^+$.

第四步

25 将 **35d** (350 mg, 1.05 mmol) 溶于四氢呋喃中, 加入四正丁基氟化铵 (1M in THF, 1.58 mmol)。反应液于 25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 4 小时。将反应液浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离, 得到产物(2-(3,6-二氯哒嗪-4-基)环丙基)甲醇 **35e** (210 mg), 产率: 90%。

MS m/z (ESI): 219.0[M+1] $^+$.

30

第五步

将 **35e** (200 mg, 0.91 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (3 mL) 中, 氮气保护下将反应液于-78 $^\circ\text{C}$ 下搅拌, 再加入二乙胺基三氟化硫 (221 mg, 1.37 mmol), 反应液继续在-78 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 4 小时。反应液用饱和碳酸氢钠溶液淬灭至无气泡产生, 二氯甲烷 (10 mL \times 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱

色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离得到产物 3,6-二氯-4-(2-(氟甲基)环丙基)哒嗪 **35f**(83 mg), 产率: 41%。

MS m/z (ESI): 220.9 [M+1]⁺.

第六步

5 将 **35f** (53 mg, 0.24 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(66 mg, 0.36 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(19 mg, 0.024 mmol) 和碳酸铯 (156 mg, 0.48 mol)溶于 1, 4-二氧六环/水(4:1, 2 mL) 中, 氮气保护下将反应液于 100°C 微波条件下搅拌 1 小时。饱和氯化钠 (10 mL) 加入反应液, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离得到产物 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(2-(氟甲基)环丙基)哒嗪 **35g** (53 mg), 产率: 68%。

MS m/z (ESI): 325.0 [M+1]⁺.

第七步

15 将 **35g** (198 mg, 0.61 mmol)、二苯基甲亚胺 (331 mg, 1.83 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(56 mg, 0.06 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(76 mg, 0.121 mmol) 和碳酸铯 (396 mg, 1.22 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (10 mL) 中。在氮气保护下, 反应液于 120°C 下搅拌 12 小时。过滤反应液, 滤渣用乙酸乙酯洗涤, 有机相用水, 饱和氯化钠洗涤, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离得到产物 *N*-(6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(2-(氟甲基)环丙基)哒嗪-3-基)-1,1-二苯基甲亚胺 **35h** (224 mg), 产率: 78%。

MS m/z (ESI):470.1 [M+1]⁺.

第八步

25 将 **35h** (198 mg, 0.42 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 和甲醇 (4 mL) 中, 加入盐酸 (1 M, 3 mL)。反应液加热至 70°C 搅拌 5 小时。反应液浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 B) 分离得到产物 5-(6-氨基-5-(2-(氟甲基)环丙基)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **35i** (72 mg)。产率: 60%

MS m/z (ESI):278.0 [M+1]⁺.

第九步

30 将 **35i** (44 mg, 0.16 mmol), 对甲苯磺酸 (32 mg, 0.19 mmol)和 2-氯-1,1-二甲氧基乙烷 (60 mg, 0.48 mmol)溶于异丙醇 (2 mL)中。氮气保护下将反应液于 100°C 条件下搅拌 10 小时。反应液浓缩, 反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到产物 5-(8-(2-(氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **35**(32 mg),

产率：66%。

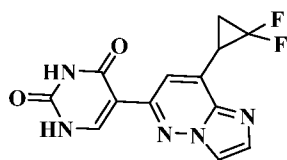
MS m/z (ESI): 302.0[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.66 – 4.32 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.28 – 1.20 (m, 2H).

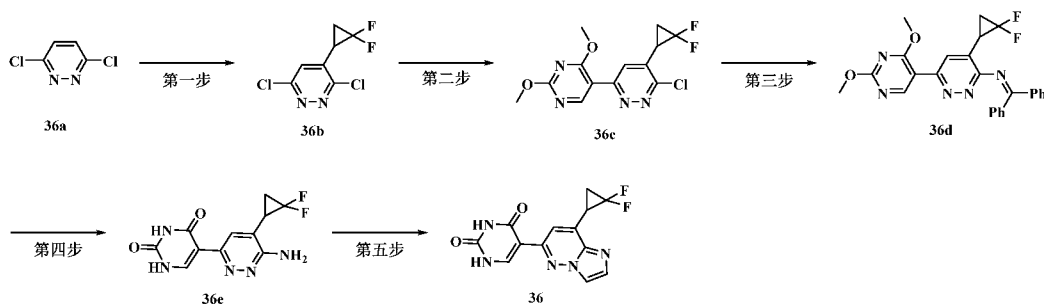
5

实施例 36

5-(8-(2,2-二氟环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



36



第四步

36e

第五步

36

10

第一步

将 3,6-二氯咪唑 (1.0 g, 6.76 mmol) 悬浮在 30 mL 去离子水中, 加入 2,2-二氟环丙烷-1-羧酸 (824 mg, 6.76 mmol) 和浓硫酸 (1 mL), 氮气保护下加热至 70°C。加入硝酸银 (228 mg, 1.34 mmol) 的水 (1 mL) 溶液, 然后滴加过硫酸铵 (4.5 g, 20.1 mmol) 的水 (15 mL) 溶液, 约 15 分钟滴完, 继续在 70°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 用氨水中和至 pH 8~9, 乙酸乙酯萃取 (60 mL×3)。合并有机相, 依次用水 (60 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (60 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离, 得到产物 3,6-二氯-4-(2,2-二氟环丙基)咪唑 **36b** (400 mg), 产率: 26%。

15

MS m/z (ESI): 224.9 [M+H]⁺.

20

第二步

将 **36b** (400 mg, 1.78 mmol)、2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸 (327 mg, 1.78 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (145 mg, 0.177 mmol) 和碳酸铯 (1.16 g, 3.56 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环/水(v:v=4:1, 2 mL) 中。在氮气保护下, 反应液于 70°C 微波条件下搅拌 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 25 mL 水, 乙酸乙酯萃

取 (25 mL×3)。合并有机相,依次用水 (25 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (25 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离,得到产物 3-氯-4-(2,2-二氟环丙基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪 **36c** (300 mg), 产率: 51%。

5 MS m/z (ESI): 329.0 [M+H]⁺.

第三步

将 **36c** (200 mg, 0.61 mmol)、二苯基甲亚胺 (331 mg, 1.83 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钼 (56 mg, 0.06 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (76 mg, 0.121 mmol) 和碳酸铯 (396 mg, 1.22 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (10 mL) 中。在氮气保护下, 反应液于 120°C 下搅拌 12 小时。过滤反应液, 滤渣用乙酸乙酯洗涤, 有机相用水, 饱和氯化钠洗涤, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离得到产物 *N*-(4-(2,2-二氟环丙基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-3-基)-1,1-二苯基甲亚胺 **36d** (210 mg), 产率: 72%。

10 MS m/z (ESI): 474.1 [M+1]⁺.

15 第四步

将 **36d** (200 mg, 0.422 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 和甲醇 (4 mL) 中, 加入盐酸 (1 M, 3 mL)。反应液加热至 70°C 搅拌 5 小时。反应液浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 B) 分离得到产物 5-(6-氨基-5-(2,2-二氟环丙基)吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **36e** (72 mg)。产率: 60%

20 MS m/z (ESI): 282.0 [M+1]⁺.

第五步

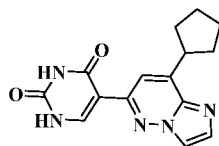
将 **36e** (45 mg, 0.16 mmol), 对甲苯磺酸 (32 mg, 0.19 mmol) 和 2-氯-1,1-二甲氧基乙烷 (60 mg, 0.48 mmol) 溶于异丙醇 (2 mL) 中。氮气保护下将反应液于 100°C 条件下搅拌 10 小时。反应液浓缩, 反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到产物 5-(8-(2,2-二氟环丙基)咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **36** (30 mg), 产率: 60%。

25 MS m/z (ESI): 306.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.55 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 2.37 (m, 3H).

30 实施例 37

5-(8-环戊基咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



37

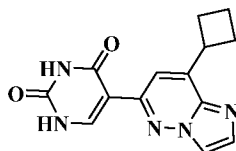
参照**实施例 36** 的合成方法得到化合物 5-(8-环戊基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **37**。

MS *m/z* (ESI): 298.1[M+1]⁺.

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 6H).

实施例 38

5-(8-环丁基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



38

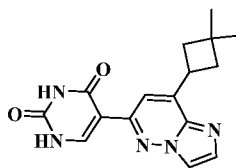
10 参照**实施例 36** 的合成方法得到化合物 5-(8-环丁基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **38**。

MS *m/z* (ESI): 284.1[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.00 (t, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 1H).

实施例 39

5-(8-(3,3-二甲基环丁基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



39

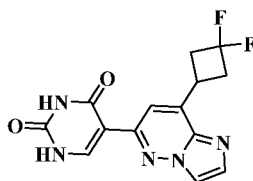
20 参照**实施例 36** 的合成方法得到化合物 5-(8-(3,3-二甲基环丁基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **39**。

MS *m/z* (ESI): 312.1[M+1]⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.14 – 3.81 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

实施例 40

5-(8-(3,3-二氟环丁基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



40

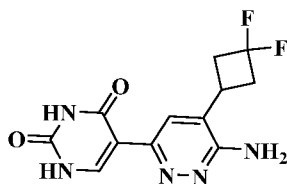
参照实施例 36 的合成方法得到化合物 5-(8-(3,3-二氟环丁基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 40。

MS m/z (ESI): 320.0[M+1] $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.96 – 3.76 (m, 1H), 3.26 – 2.97 (m, 4H).

实施例 41

5-(6-氨基-5-(3,3-二氟环丁基)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



41

15 参照实施例 40 的合成方法得到化合物 5-(6-氨基-5-(3,3-二氟环丁基)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 41。

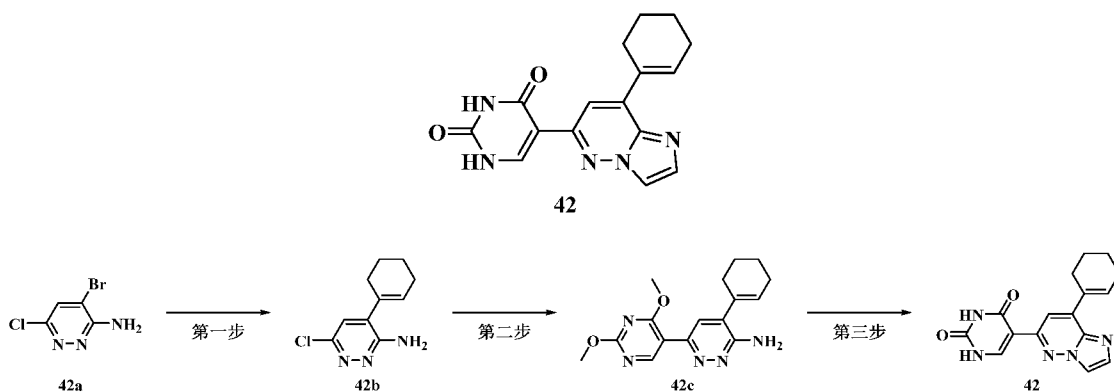
MS m/z (ESI): 296.0[M+1] $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.42 – 3.23 (m, 1H), 3.21 – 3.01 (m, 2H), 2.73 – 2.53 (m, 2H).

20

实施例 42

5-(8-(环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



第一步

5 将 **42a** (551 mg, 2.64 mmol), 2-(环己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环(500 mg, 2.40 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(176 mg, 0.24 mmol)和碳酸钾 (664 mg, 4.81 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)混合溶剂中, 氮气置换 2 分钟。反应加热至 100 °C 搅拌 2 小时。反应冷却至室温, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离得到产物 6-氯-4-(环己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺 **42b** (490 mg), 产率: 97%。

MS m/z (ESI):210.1 [M+1]⁺.

第二步

15 将 **42b** (490 mg, 2.34 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(516 mg, 2.80 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(171 mg, 0.23 mmol), 碳酸钾(646 mg, 4.67 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (8 mL)和水 (2 mL)混合溶剂中, 氮气置换 2 分钟, 反应用微波加热至 100 °C 搅拌 1 小时。反应冷却至室温, 浓缩。残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离得到产物 4-(环己-1-烯-1-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-3-胺 **42c** (597 mg), 产率: 81.5 %。

MS m/z (ESI):314.1 [M+1]⁺.

第三步

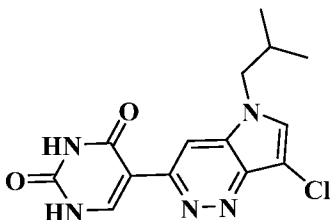
20 将 **42c** (120 mg, 0.38 mmol), 2-氯-1,1-二甲氧基-乙烷 (95 mg, 0.77 mmol), 对甲基苯磺酸 (165 mg, 0.96 mmol)溶于异丙醇 (1 mL)与 *N,N*-二甲基甲酰胺(0.5 mL)混合溶剂中。反应加热至 100 °C 搅拌 16 小时。反应冷却至室温, 过滤。滤饼经反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到产物 5-(8-(环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-*b*]吡啶-6-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **42** (20 mg), 产率: 16.9 %。

MS m/z (ESI):310.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.41 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H).

实施例 43

5-(7-氯-5-异丁基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



43

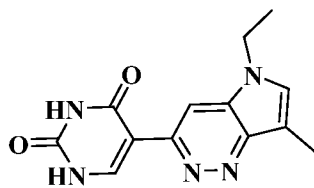
参照实施例 25 的合成方法得到标题产物 5-(7-氯-5-异丁基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 43。

MS m/z (ESI): 320.1 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52-11.48 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.04 (d, 2H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 0.85 (d, 6H).

实施例 44

5-(5-乙基-7-甲基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



44

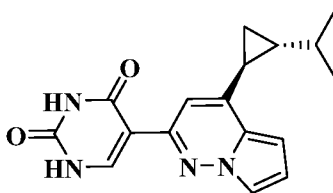
参照实施例 25 的合成方法得到标题产物 5-(5-乙基-7-甲基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 44。

MS m/z (ESI): 272.1 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.33 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。

实施例 45

5-(4-((1S,2R)-2-异丙基环丙基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



45

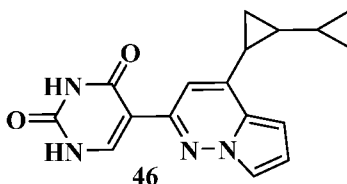
参照实施例 24 的合成方法得到标题产物 5-(4-((1S,2R)-2-异丙基环丙基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 45。

MS m/z (ESI): 311.1 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.29 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.83 – 6.79 (m, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.30 – 1.16 (m, 1H), 1.16 – 1.09 (m, 1H), 1.09 – 0.95 (m, 8H).

实施例 46

5-4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



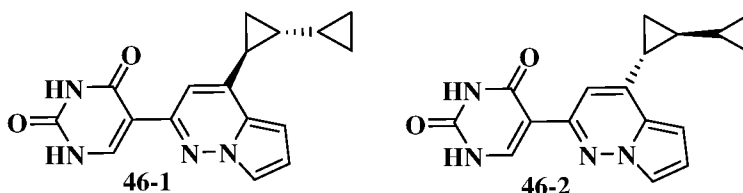
参照实施例 24 的合成方法得到标题产物 5-4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 46。

MS m/z (ESI): 309.1 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.77 – 6.60 (m, 2H), 2.13 – 1.86 (m, 1H), 1.38 – 1.22 (m, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 1H), 1.03 – 0.92 (m, 2H), 0.51 – 0.37 (m, 2H), 0.29 – 0.12 (m, 2H).

实施例 46-1 和 46-2

5-4-((1R,2S)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮和 5-4-((1S,2R)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



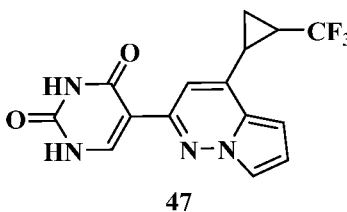
参照实施例 24 的拆分方法得到标题产物 5-4-((1R,2S)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 46-1 和 5-4-((1S,2R)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 46-2。

实施例 46-1: MS m/z (ESI): 309.1 $[\text{M}+1]^+$;

实施例 46-2: MS m/z (ESI): 309.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 47

5-4-(2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



25

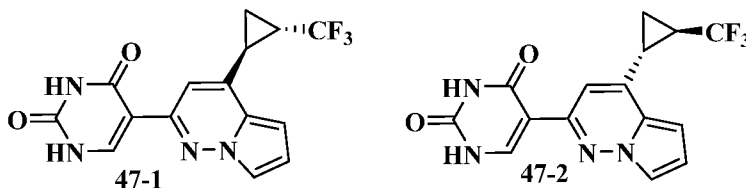
参照实施例 24 的合成方法得到标题产物 5-4-(2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并

[1,2-*b*]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 **47**。

MS *m/z* (ESI): 337.1 [M+1]⁺。

实施例 47-1 和 47-2

5-**4-((1*S*,2*S*)-2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮**
 5 和 **5-**4-((1*R*,2*R*)-2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮****



参照实施例 24 的合成方法，经手性拆分得到标题产物 5-**4-((1*S*,2*S*)-2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮** **47-1** 和
 10 5-**4-((1*R*,2*R*)-2-(三氟甲基)环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮** **47-2**。

实施例 47-1: MS *m/z* (ESI): 337.1 [M+1]⁺;

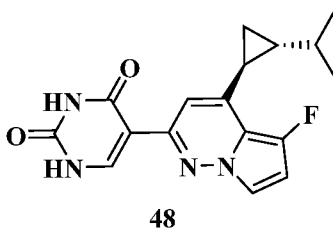
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.22 – 2.17 (m, 1H),
 15 1.47 (m, 2H).

实施例 47-2: MS *m/z* (ESI): 337.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (s, 1H), 1.56 – 1.48 (m, 2H).

实施例 48

20 5-**5-氟-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮**



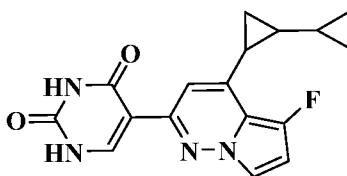
参照实施例 24 的合成方法得到标题产物 5-**5-氟-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮** **48**。

25 MS *m/z* (ESI): 329.1 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.12 (d, 1H), 1.29 – 1.11 (m, 3H), 1.08 – 0.96 (m, 7H).

实施例 49

5-(4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



49

参照实施例 24 的合成方法得到标题产物 5-(4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 49。

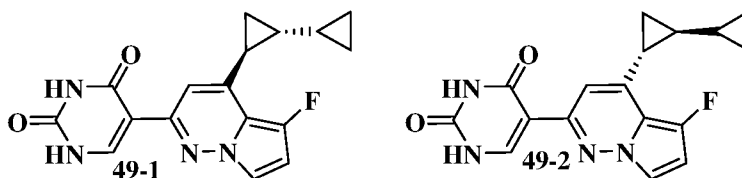
MS m/z (ESI): 327.1 $[M+1]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.65 – 6.46 (m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.17 – 1.08 (m, 1H), 1.06 – 0.93 (m, 2H), 0.54 – 0.39 (m, 2H), 0.27 – 0.15 (m, 2H).

10

实施例 49-1 和 49-2

5-(4-((1R,2S)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮和 5-(4-((1S,2R)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



15

参照实施例 24-1 和实施例 24-2 的拆分方法得到标题产物 5-(4-((1R,2S)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 49-1 和 5-(4-((1S,2R)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 49-2。

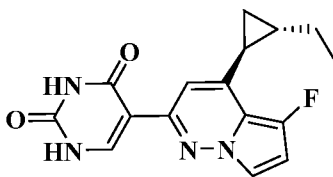
实施例 49-1: MS m/z (ESI): 327.1 $[M+1]^+$;

20

实施例 49-2, MS m/z (ESI): 327.1 $[M+1]^+$

实施例 50

5-(4-((1S,2S)-2-乙基环丙基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



50

参照实施例 24 的合成方法得到标题产物 5-(4-((1S,2S)-2-乙基环丙基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 50。

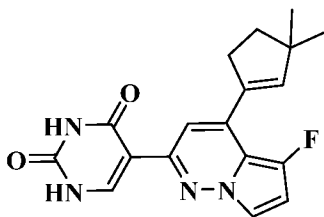
MS m/z (ESI): 315.1 $[M+1]^+$.

25

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 6.63 – 6.53 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.99 – 0.94 (m, 1H).

实施例 51

5-(4-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



51

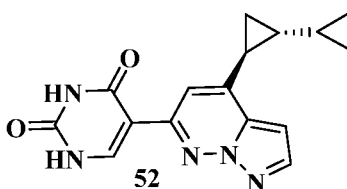
参照实施例 24 的合成方法得到标题产物 5-(4-(3,3-二甲基环戊-1-烯-1-基)-5-氟吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 51。

MS m/z (ESI): 341.1 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.41 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.31 – 6.25 (m, 1H), 2.78 (t, 2H), 1.81 (t, 2H), 1.15 (s, 6H).

实施例 52

5-(4-((1R,2S)-[1,1'-双(环丙烷)]-2-基)吡唑并[1,5-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



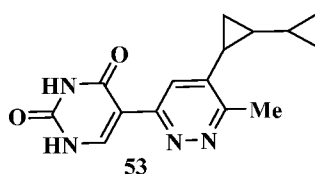
参照实施例 31 的合成方法得到标题产物 5-(4-((1R,2S)-[1,1'-双(环丙烷)]-2-基)吡唑并[1,5-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 52。

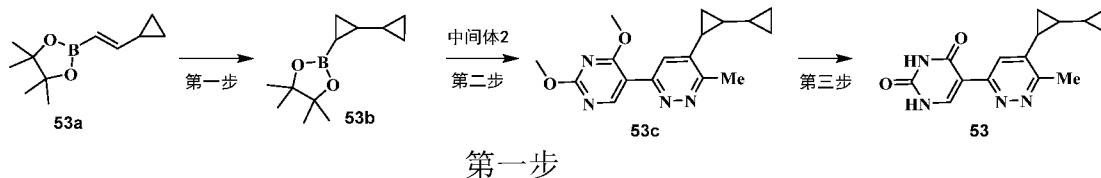
MS m/z (ESI): 310.1 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.47 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.20 – 1.12 (m, 1H), 1.10 – 0.96 (m, 2H), 0.56 – 0.42 (m, 2H), 0.28 – 0.17 (m, 2H).

实施例 53

5-(5-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-6-甲基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮





冰浴条件下向 2 mL 的 20% 氢氧化钾水溶液和 2 mL 的乙醚混合溶液中加入 N-甲基-N-亚硝基脒 (500 mg, 4.8 mmol), 在此温度下搅拌 1 小时。冰浴条件下, 5 将上述混合溶液的有机相加入到溶解于 2 mL 乙醚的 **53a** (200 mg, 1.0 mmol) 中, 随后将醋酸钡 (22 mg, 0.01 mmol) 加入到反应液中, 反应液于冰浴条件下搅拌 30 分钟。反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷 (5 mL×3) 洗涤, 滤液浓缩, 用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 2-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 **53b** (182 mg), 产率: 84.8%。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 12H), 1.02 (ddd, $J = 10.5, 8.6, 6.0$ Hz, 1H), 0.85 – 0.72 (m, 1H), 0.57 (ddd, $J = 7.9, 6.4, 3.5$ Hz, 1H), 0.45 – 0.24 (m, 3H), 0.16 – 0.01 (m, 2H), -0.36 (dt, $J = 9.6, 5.9$ Hz, 1H)。

第二步

15 将 **53b** (110 mg, 0.53 mmol), 中间体 **2** (100 mg, 0.035 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯二氯甲烷络合物 (28 mg, 35 μmol) 和碳酸铯 (285 mg, 0.88 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环/水 ($v:v=4:1$, 2 mL) 中, N_2 保护下将反应液于 100°C 微波条件下搅拌反应 1 小时。饱和氯化钠 (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基

20 哒嗪 **53c** (100 mg), 产率: 85.3%。

MS m/z (ESI): 313.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步

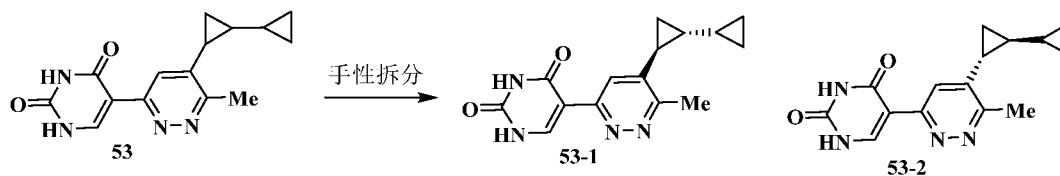
25 将 **53c** (100 mg, 0.32 mmol) 溶于 2 mL 的 1 M 盐酸水溶液中, 反应液于 70°C 下搅拌 1 小时。反应液浓缩, 反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(5-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-6-甲基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4 (1H, 3H)-二酮 **53** (38 mg), 产率: 32.5%。

MS m/z (ESI): 285.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.03 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.40 – 2.10 (m, 3H), 1.57 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 0.87 (dd, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 1H), 0.83 – 0.75 (m, 1H), 0.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.35 – 0.16 (m, 2H), 0.01 (m, 2H)。

实施例 53 的拆分

5- (5- ((*IR*, *2S*) -[1,1'-双(环丙烷)]-2-基) -6-甲基哒嗪-3-基) 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮和 5- (5- ((*IS*, *2R*) -[1,1'-双(环丙烷)]-2-基) -6-甲基哒嗪-3-基) 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮

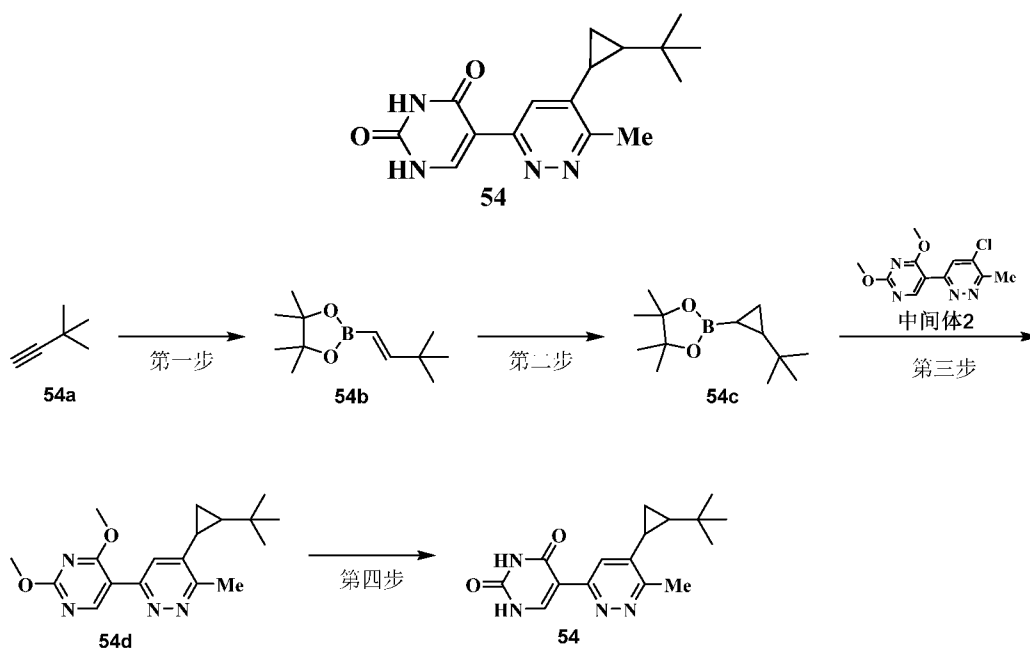


将实施例 53(28 mg, 0.089 mmol)经手性柱(OZ 柱)拆分得到标题产物 **53-1**(6.54 mg, R.T=5.722 min), 产率: 24.2%; **53-2** (5.4 mg, R.T=3.934 min), 产率: 22.4%。

5 MS m/z (ESI): **53-1**, 285.3 [M+1]⁺; **53-2**, 285.3 [M+1]⁺.

实施例 54

5- (5- (2- (叔丁基) 环丙基) -6-甲基吡嗪-3-基) 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮



10

第一步

向 3,3-二甲基-1-丁炔 **54a**(5 g, 60.87 mmol)和三乙胺(615 mg, 6.09 mmol)的混合物中加入 Cp₂Zr*HCl(1.57 g, 6.09 mmol)和频那醇硼烷(7.79 g, 60.87 mmol), 混合物在氮气保护下于 60℃搅拌 12 小时。冷却后将反应液浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 (E) -2- (3,3-二甲基-1-烯-1-基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷 **54b**(8 g), 产率: 63.5%。

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.64 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 1.27 (s, 12H), 1.02 (s, 9H).

第二步

0℃下向 20%氢氧化钾水溶液(10 mL)和二氯甲烷(10 mL)的混合液中慢慢加入 1-甲基-1-亚硝基脲(1.55 g, 15 mmol), 搅拌 30 分钟后, 取下层黄色溶液 0℃下缓慢滴加到 (E) -2- (3,3-二甲基-1-烯-1-基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷 **54b**(210 mg, 1 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中, 25℃下继续搅拌 30 分钟。反应液过滤后干燥浓缩, 得到产物 2- (2- (叔丁基) 环丙基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

20

二氧杂环戊烷 **54c**(200 mg), 产率: 80.1%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 12H), 0.93 – 0.90 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.52 (dd, 2H), -0.23 – -0.30 (m, 1H).

第三步

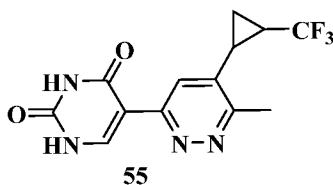
- 5 向 2-(2-(叔丁基)环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷 **54c**(200 mg, 0.89 mmol)和 4-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基哒嗪中间体 **2**(238 mg, 0.89 mmol)在 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.6 mL)的体系中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (73 mg, 0.09 mmol)和碳酸铯(582 mg, 1.78 mmol)。在氮气下, 混合物在微波中于 100°C 下反应 1 小时。反应冷却后加入 10mL 水淬灭, 用乙酸乙酯萃取(15 mL \times 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 4-(2-(叔丁基)环丙基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基哒嗪 **54d**(30 mg), 产率: 10.2%。
- 10 MS m/z (ESI): 329.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

第四步

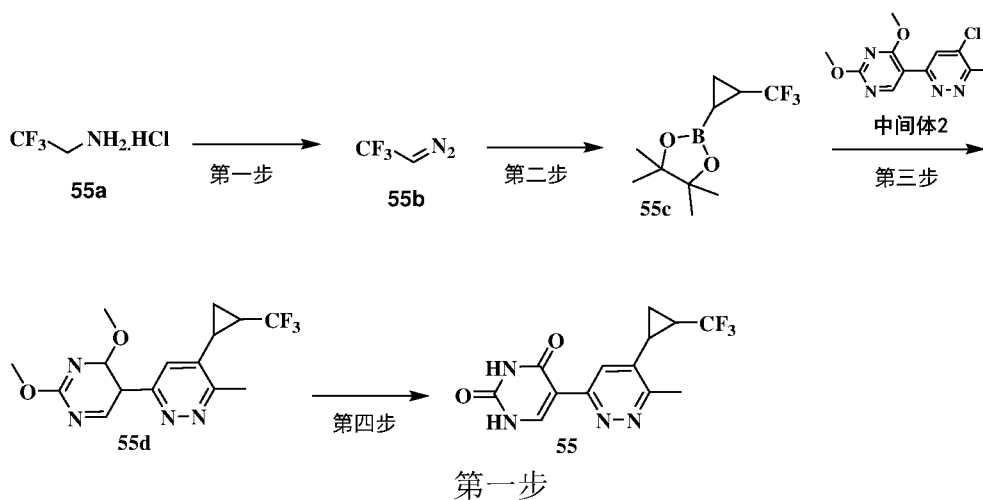
- 15 向圆底烧瓶中加入 4-(2-(叔丁基)环丙基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基哒嗪 **54d**(30 mg, 0.09 mmol)和盐酸(1 M, 2 mL), 混合物在 70°C 下搅拌 16 小时。反应液冷却后浓缩, 残余物经反向制备 HPLC 纯化, 得到标题产物 5-(5-(2-(叔丁基)环丙基)-6-甲基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 **2**(13.5 mg), 产率: 48.7%。
- 20 MS m/z (ESI): 301.0 $[\text{M}+1]^+$ 。
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.74 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.01 (d, 1H), 1.19 (d, 2H), 1.06 (d, 1H), 0.92 (s, 9H).

实施例 55

5-(6-甲基-5-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



25



将 **55a**(1.5 g, 15.14 mmol)溶于 5 mL 甲基叔丁基醚和 2 mL 水的混合溶液中，冰浴条件下将 2 mL 的亚硝酸钠(1.15 g, 16.66 mmol)水溶液加入反应液中。反应液于室温条件下搅拌 3 小时。反应液水相分离，有机相直接用于下一步反应。产物收率参照文献 (WO2015052226A1) 估算，估算出产物 2-重氮-1,1,1-三氟乙烷 **55b** (700 mg) 产率：48.6%。

第二步

将醋酸铯(139.93 mg, 0.625 mmol)加入到 **55b** 的甲基叔丁基醚溶液(10 mL, 700 mg, 6.25 mmol)中，然后将 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼烷 (865.91 mg, 5.62 mmol)加入反应液，反应液于室温条件下搅拌反应 2 小时。反应液过滤，滤液浓缩，得粗品，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)纯化得到产物 4,4,5,5-四甲基-2-(2-(三氟甲基)环丙基)-1,3,2-二氧杂硼烷 **55c** (0.7 g)，产率：47.5%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.83 – 1.63 (m, 1H), 1.24 (d, J = 11.3 Hz, 12H), 1.11 – 0.95 (m, 1H), 0.85 (dd, J = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 0.41 – 0.26 (m, 1H)。

第三步

将 **55c**(133 mg, 0.55 mmol)，中间体 **2**(100 mg, 0.37 mmol)，1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨二氯甲烷络合物(28 mg, 0.035 mmol)，碳酸铯(285 mg, 0.88 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中，氮气保护下将反应液于 100°C 微波条件下搅拌 1 小时。反应中加入饱和氯化钠(10 mL)，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相合并，干燥，浓缩得粗品，粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)纯化得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基-4-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪 **55d**(70 mg)，产率：55.6%。
MS m/z (ESI): 342.8 [M+1]⁺。

第四步

将 **55d** (70 mg, 0.21 mmol)溶于 2.0 mL 的 1M 盐酸水溶液中，然后将反应液于 70°C 条件下搅拌 1 小时。反应液浓缩，反向 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(6-甲基-5-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4 (1H, 3H)

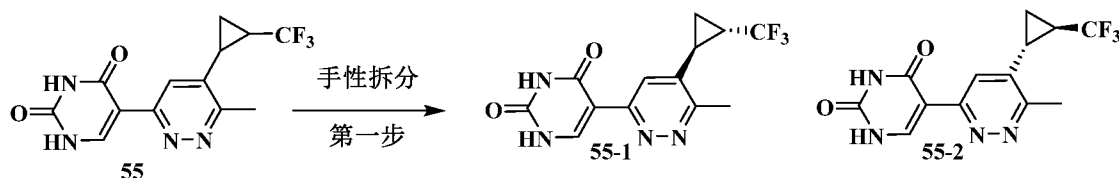
-二酮 **55** (21 mg), 产率: 55.6%。

MS m/z (ESI): 313.3 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 14.7, 6.3 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.35 (dd, J = 14.8, 6.1 Hz, 1H)。

实施例 55 的拆分

5-(6-甲基-5-((1*S*, 2*S*)-2-(三氟甲基)环丙基)吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮和 **5-(6-甲基-5-((1*R*, 2*R*)-2-(三氟甲基)环丙基)吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮**

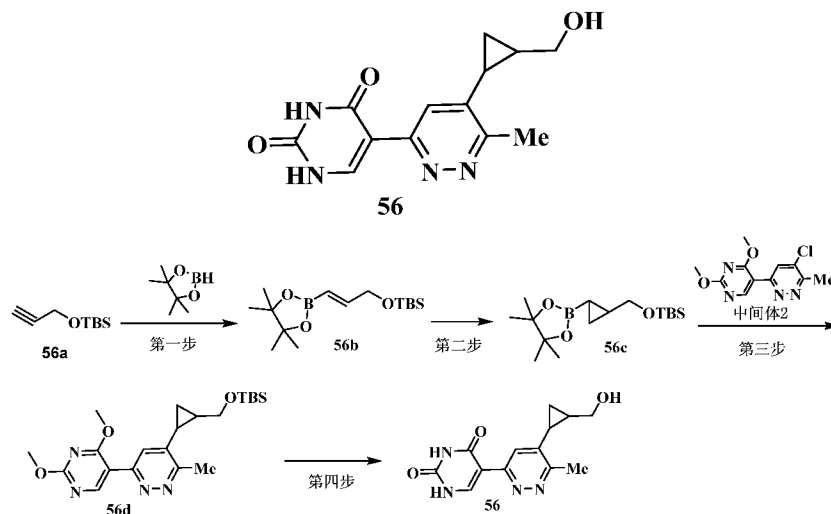


将实施例 **55**(20 mg, 0.064 mmol)经手性柱(MIC 柱)拆分得到 **55-1**(4.48 mg, R.T=4.640 min), 产率: 22.6%; **55-2** (4.79 mg, R.T=4.965 min), 产率: 23.9%。

MS m/z (ESI): **55-1**, 313.3 [M+1]⁺; **55-2**, 313.3 [M+1]⁺。

实施例 56

5-(5-(2-(羟甲基)环丙基)-6-甲基吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮



第一步

向烯丙基叔丁基二甲基甲硅烷基醚 **56a** (5.64 g, 33.10 mmol) 和三乙胺 (352 mg, 3.48 mmol) 的混合物中添加频哪醇硼烷 (4.45 g, 34.80 mmol) 和 Cp₂Zr.HCl (897 mg, 3.48 mmol)。将所得溶液加热至 60℃, 并在氮气气氛下搅拌 16 小时。将混合物冷却至室温, 浓缩, 残余物经硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)纯化得到 (*E*)-叔丁基二甲基(3-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)烯丙基)氧基)硅烷 **56b** (9 g), 产率: 90%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.61 (dt, $J = 18.0, 3.5\text{Hz}$, 1H), 5.68 (dd, $J = 18.0, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J = 3.6, 2.4\text{ Hz}$, 2H), 1.19 (s, 12H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

第二步

将 **56b** (1 g, 3.35 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 在零度加入重氮甲烷的乙醚溶液 (17ml, 33.5mmol), 然后加入催化量的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (65 mg, 0.30 mmol), 室温搅拌 1 小时。直接悬干反应液, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)纯化得到叔丁基二甲基 ((2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)环丙基)甲氧基)硅烷 **56c** (0.8 g), 产率: 80%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.55 (dd, $J = 10.8, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 12H), 0.84 (s, 9H), 0.65 (ddd, $J = 9.9, 7.9, 4.3\text{ Hz}$, 1H), 0.51 (ddd, $J = 9.0, 5.2, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 0.08 (dt, $J = 9.6, 5.8\text{ Hz}$, 2H).

第三步

将 4-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基吡嗪中间体 **2** (0.05 g, 0.19 mmol) 和 **56c** (0.12 g, 0.38 mmol) 加入二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 在氮气条件下, 向反应混合物中加入碳酸钾 (52 mg, 0.38 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15mg, 0.019mmol)。将所得混合物回流搅拌 5 小时。加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 有机相浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到目标化合物 4-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基吡嗪 **56d** (0.05g), 产率: 68%。

MS m/z (ESI): 417.2[M+1]⁺.

第四步

将 **56d** (0.05 g, 0.12 mmol) 溶解在盐酸溶液 (1 M, 10 mL) 中, 在 70°C 下反应过夜。浓缩反应液, 残余物用反相制备 HPLC(甲酸)纯化得到 5-(5-(2-(羟甲基)环丙基)-6-甲基吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 **56** (3 mg), 产率: 10%。

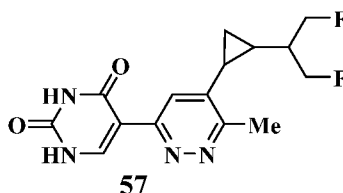
MS m/z (ESI): 275.1 [M+1]⁺.

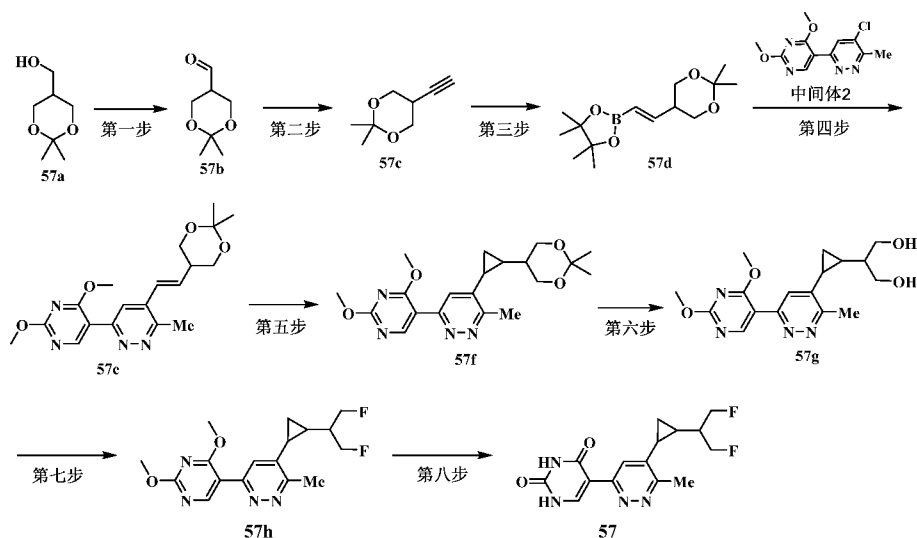
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.58 (dd, $J = 11.4, 5.3\text{ Hz}$, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.87 (dt, $J = 8.7, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 0.99 (ddt, $J = 31.5, 9.3, 4.9\text{ Hz}$, 2H).

30

实施例 57

5-(5-(2-(1,3-二氟丙烷-2-基)环丙基)-6-甲基吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮





第一步

-78℃下，在氮气气氛中向草酰氯(3.48 g, 27.36 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中缓慢滴加二甲亚砷(4.28 g, 54.73 mmol)，搅拌 30 分钟，然后缓慢加入 (2,2-二甲基-1,3-二氧六环-5-基) 甲醇 **57a**(2 g, 13.68 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液。反应液搅拌两小时，随后缓慢加入三乙胺(8.29 g, 82.09 mmol)。继续搅拌 30 分钟后，反应搅拌下慢慢升温至 25℃，再继续搅拌约 30 分钟。反应液加 50 mL 水淬灭，用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到产物 2,2-二甲基-1,3-二氧六环-5-乙醛 **57b**(1.2 g)，产率：61.5%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.89 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 4H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

第二步

25℃下，向 2,2-二甲基-1,3-二氧六环-5-乙醛 **57b**(1.2 g, 8.32 mmol)的甲醇(40 mL)和叔丁基甲醚(20 mL)溶液中加入(1-重氮基-2-氧代丙基)磷酸二甲酯(3.20 g, 16.65 mmol)和碳酸钾(4.59 g, 33.29 mmol)，混合物在 25℃下过夜搅拌 16 小时。反应液加 30mL 水淬灭，用叔丁基甲醚萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到产物 5-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二氧六环 **57c**(750 mg)，产率：64.3%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 2H), 2.82 (dddq, 1H), 2.10 (d, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

第三步

向 5-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二氧六环 **57c**(700 mg, 4.99 mmol)和三乙胺(50 mg, 0.50 mmol)的混合物中加入 Cp₂Zr*HCl(129 mg, 0.50 mmol)和频哪醇硼烷(639 mg, 4.99 mmol)，混合物在氮气保护下 60℃过夜搅拌 12 小时。冷却后将反应液浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到产物 (**E**)

-2-(2-(2,2-二甲基-1,3-二恶烷-5-基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊烷 **57d**(750 mg), 产率: 45.8%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.38 (dd, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.88 – 3.72 (m, 4H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.30 – 1.21 (12H).

5

第四步

将 4-(2-(叔丁基)环丙基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基吡嗪中间体 **2**(150 mg, 0.56 mmol), (*E*)-2-(2-(2,2-二甲基-1,3-二恶烷-5-基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊烷 **57d**(150 mg, 0.56 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (46 mg, 0.06 mmol)和碳酸铯(365 mg, 1.12 mmol)加入到 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)中, 反应液用氮气置换 3 次, 然后在微波下 100°C 搅拌 1 小时。向反应液中加 5 mL 水, 用二氯甲烷萃取(10 mL \times 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 (*E*)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(2-(2,2-二甲基-1,3-二恶烷-5-基)乙烯基)-3-甲基吡嗪 **57e** (175 mg), 产率: 84.5 %。

10

15 MS m/z (ESI): 373.0 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.85 (dd, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.74 – 2.68 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

第五步

20 0°C 下, 氮气气氛中向三甲基碘化亚砷(207 mg, 0.94 mmol)的二甲亚砷(5 mL)溶液中加入叔丁醇钾(105 mg, 0.94 mmol), 混合物在 25°C 下搅拌 1 小时后加入 (*E*)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(2-(2,2-二甲基-1,3-二恶烷-5-基)乙烯基)-3-甲基吡嗪 **57e** (175 mg, 0.47 mmol), 继续搅拌 2 小时。向反应液中入 20 mL 冰水, 二氯甲烷萃取(15 mL \times 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(2-(2,2-二甲基-1,3-二恶烷-5-基)环丙基)-3-甲基吡嗪 **57f**(80 mg), 产率: 44.1%。

25

MS m/z (ESI): 387.0 $[\text{M}+1]^+$.

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.04 (dd, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 2.83 (d, 4H), 1.79 (s, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.08 (t, 2H), 0.87 (t, 1H).

第六步

35 向 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-(2-(2,2-二甲基-1,3-二恶烷-5-基)环丙基)-3-甲基吡嗪 **57f**(55 mg, 0.14 mmol)的甲醇(5 mL)溶液中缓慢滴加盐酸(2 M, 0.5 mL), 混合物在 25°C 下搅拌 30 分钟。反应液用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7~8,

二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到产物 2-(2-(6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基吡嗪-4-基)环丙基)丙烷-1,3-二醇 **57g**(45 mg), 产率: 91%。

MS m/z (ESI): 347.0 [M+1]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (d, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.01 (d, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.62 (d, 1H), 0.87 (d, 2H).

第七步

- 78°C下, 氮气气氛中, 向 2-(2-(6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基吡嗪-4-基)环丙基)丙烷-1,3-二醇 **57g** (45 mg, 0.13 mmol)的二氯甲烷(6 mL)溶液中缓慢滴加二乙胺基三氟化硫(63 mg, 0.39 mmol), 混合物在 30°C下过夜搅拌 12 小时。向反应液中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品产物 4-(2-(1,3-二氟丙烷-2-基)环丙基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基吡嗪 **57h**(20 mg, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 351.0 [M+1]⁺.

第八步

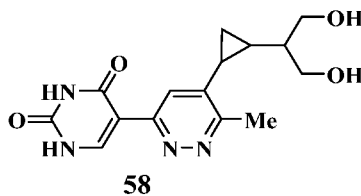
- 向圆底烧瓶中加入 4-(2-(1,3-二氟丙烷-2-基)环丙基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲基吡嗪 **57h**(20 mg, 0.06 mmol)和盐酸(1 M, 2 mL), 混合物在 70°C搅拌 2 小时。反应液冷却后浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化, 得到标题产物 5-(5-(2-(1,3-二氟丙烷-2-基)环丙基)-6-甲基吡嗪-3-基)嘧啶-2,4-二酮 **57** (3 mg), 产率: 15.2%。

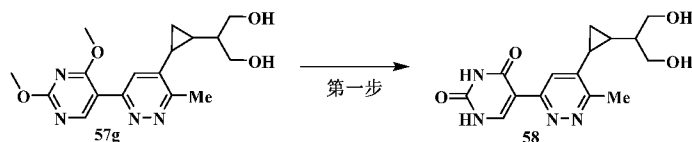
MS m/z (ESI): 323.0 [M+1]⁺.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.60 – 1.56 (m, 1H), 1.18 – 1.13 (m, 1H), 0.93 – 0.85 (m, 2H).

实施例 58

5-(5-(2-(1,3-二羟丙基-2-基)环丙基)-6-甲基吡嗪-3-基)嘧啶-2,4-二酮





第一步

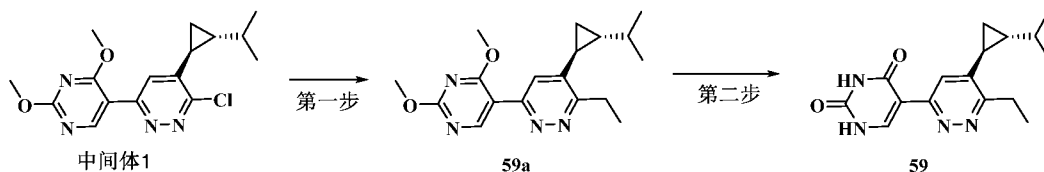
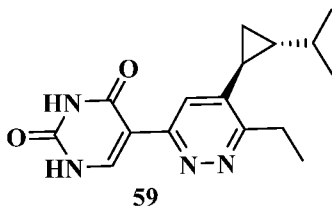
向圆底烧瓶中加入实施例 57 中的化合物 **57g** (15 mg, 0.04 mmol) 和盐酸 (1 M, 2 mL), 混合物在 70°C 搅拌 2 小时。反应液冷却后浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化, 得到标题产物 5- (5- (2- (1,3-二羟丙基-2-基) 环丙基) -6-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2,4 (1*H*, 3*H*) -二酮 **58** (3 mg), 产率: 21.8%。

MS *m/z* (ESI): 319.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.13 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.15 – 1.11 (m, 1H), 1.06 – 1.01 (m, 1H), 0.81 – 0.76 (m, 1H).

实施例 59

5- (6-乙基-5- ((1*S*, 2*R*) -2-异丙基环丙基) 吡啶-3-基) 嘧啶-2,4 (1*H*, 3*H*) -二酮



15

第一步

将 3-氯-6- (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基) -4- ((1*S*, 2*R*) -2-异丙基环丙基) 吡啶中间体 **1** (60 mg, 0.179 mmol) 溶解在 2 mL 1,4-二氧六环和 0.4 mL 水的混合溶剂中, 加入乙基硼酸 (39 mg, 0.537 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (15 mg, 0.0179 mmol) 和碳酸铯 (117 mg, 0.358 mmol)。反应液用氮气置换 3 次, 100°C 下微波反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物粗产品 6- (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基) -3-乙基-4- ((1*S*, 2*R*) -2-异丙基环丙基) 吡啶 **59a** (60 mg), 直接用于下步反应。

20

MS *m/z* (ESI) : 329.0 [M+H]⁺.

第二步

将 6- (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基) -3-乙基-4- ((1*S*, 2*R*) -2-异丙基环丙基) 吡

25

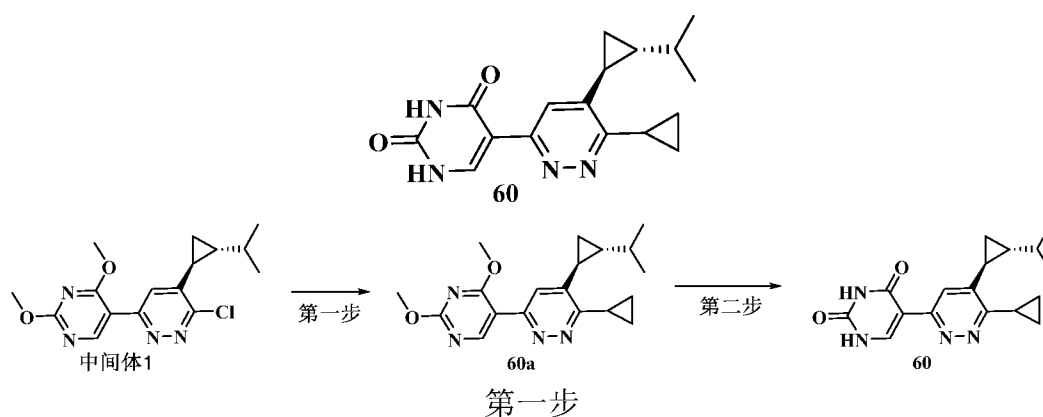
嗪 **59a** (60 mg, 0.182 mmol) 溶解在 3 mL 甲醇中, 加入盐酸 (2 M, 1 mL), 70°C 下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用反向 HPLC 制备得标题产物 5-(6-乙基-5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮 **59** (24 mg), 产率: 43.8%。

5 MS *m/z* (ESI): 301.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.42 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.09 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 1H), 1.03 - 0.98 (m, 7H), 0.97 - 0.90 (m, 2H).

实施例 60

10 5-(6-环丙基-5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮



15 将 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪中间体 **1** (60 mg, 0.179 mmol) 溶解在 2 mL 1,4-二氧六环和 0.4 mL 水中, 加入环丙基硼酸 (23 mg, 0.269 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (15 mg, 0.0179 mmol) 和碳酸铯 (86 mg, 0.269 mmol)。反应液用氮气置换 3 次, 100°C 下微波反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 3-环丙基-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪 **60a** (60 mg), 产率: 98.4%。

MS *m/z* (ESI): 341.0 [M+H]⁺.

25 第二步

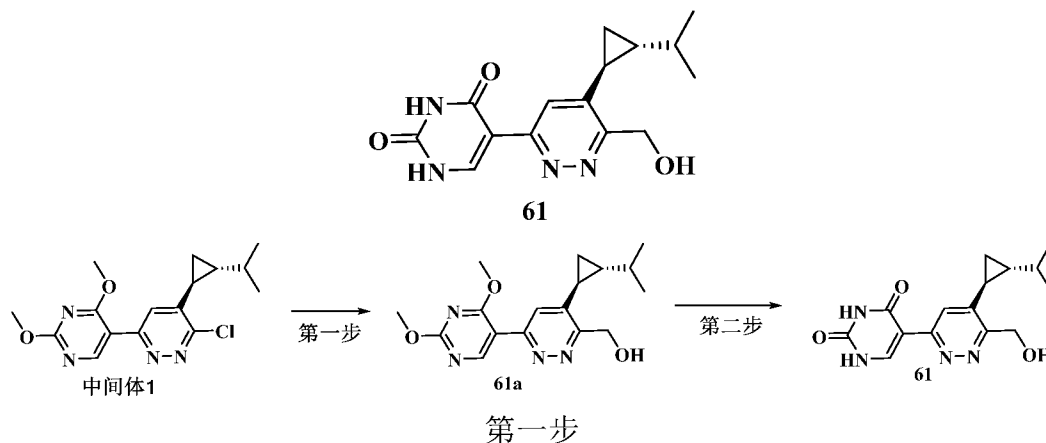
将 3-环丙基-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪 **60a** (60 mg, 0.178 mmol) 溶解在 3 mL 甲醇中, 加入盐酸 (2 M, 1 mL), 70°C 下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用反向 HPLC 制备得标题产物 5-(6-环丙基-5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮 **60** (44 mg), 产率: 80.0%。

30 MS *m/z* (ESI): 313.0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.41 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 1H), 1.18 - 1.15 (m, 1H), 1.10 - 1.06 (m, 3H), 1.03 - 0.98 (m, 7H), 0.97 - 0.91 (m, 3H).

实施例 61

- 5 **5- (6- (羟甲基) -5- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 哒嗪-3-基) 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮**



- 10 将 3-氯-6- (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基) -4- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 哒嗪
中间体 **1** (80 mg, 0.239 mmol) 溶解在 3 mL 1,4-二氧六环中, 加入(三丁基锡)
甲醇 (153 mg, 0.478 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (28 mg, 0.0239 mmol), 反应液
用氮气置换 3 次, 110°C 下微波反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水
和少量氟化钾沉淀锡试剂, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (40 mL)。分液, 水相
15 用乙酸乙酯萃取 (40 mL)。合并有机相, 依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液
洗涤 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗
脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到粗产品(6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1S,
2R) -2-异丙基环丙基) 哒嗪-3-基) 甲醇 **61a** (50 mg), 直接用于下步反应。
MS m/z (ESI): 331.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

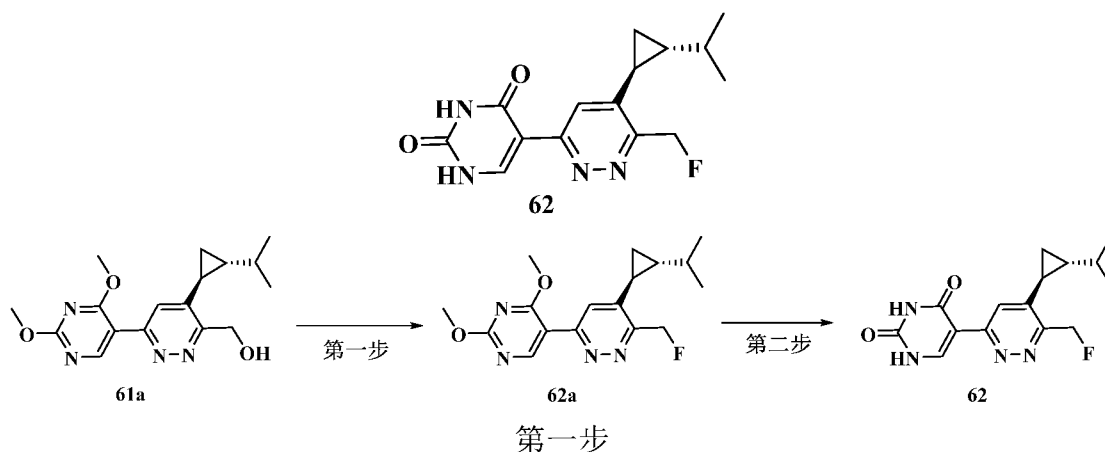
- 20 **第二步**

- 将 (6- (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基) -4- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 哒嗪-3-
基) 甲醇 **61a** (30 mg, 0.0908 mmol) 溶解在 3 mL 甲醇中, 加入盐酸 (2 M, 1
mL), 70°C 下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经反向 HPLC
制备得标题产物 5- (6- (羟甲基) -5- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 哒嗪-3-基)
25 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮 **61** (9 mg), 产率: 32.8%。
MS m/z (ESI): 303.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.39 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.43 - 5.39 (m, 1H),
4.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.25 - 1.18 (m, 1H), 1.02 - 0.98 (m, 6H),
0.96 - 0.90 (m, 3H)。

- 30 **实施例 62**

5- (6- (氟甲基) -5- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 哒嗪-3-基) 嘧啶-2,4 (1H,

3H) -二酮



- 5 将 6- (2,4-二甲氧基咪唑-5-基) -4- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 咪嗪-3-基) 甲醇 **61a** (30 mg, 0.091 mmol) 溶解在 4 mL 四氢呋喃中, 加入三乙胺 (44 mg, 0.272 mmol), 三乙胺三氢氟酸盐 (46 mg, 0.454 mmol) 和全氟丁基磺酰氟 (82 mg, 0.272 mmol), 室温反应 2 小时。倒入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗产品 6- (2,4-二甲氧基咪唑-5-基) -3- (氟甲基) -4- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 咪嗪 **62a** (20 mg), 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI) : 333.0 [M+H]⁺.

第二步

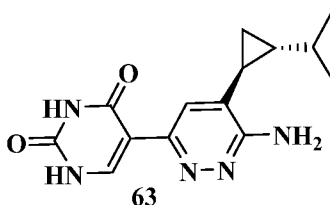
- 15 将 6- (2,4-二甲氧基咪唑-5-基) -3- (氟甲基) -4- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 咪嗪 **62a** (20 mg, 0.0601 mmol) 溶解在 3 mL 1, 4-二氧六环中, 加入 1 mL 的 2 M 盐酸, 70°C 下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经反向 HPLC 制备得标题产物 5- (6- (氟甲基) -5- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 咪嗪-3-基) 咪唑-2,4 (1H, 3H) -二酮 **62** (2.0 mg), 产率: 10.9%。

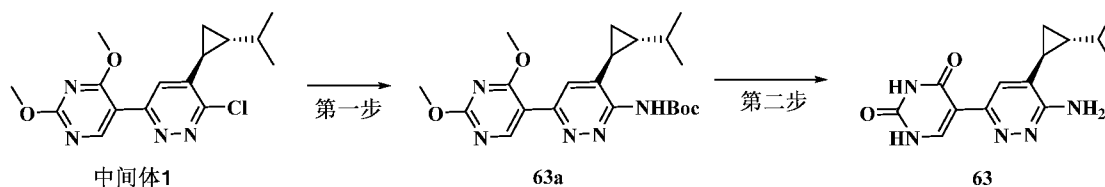
20 MS m/z (ESI) : 305.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.52 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.88 (dd, *J* = 37.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 37.2, 10.4 Hz, 1H), 1.96 - 1.96 (m, 1H), 1.09 - 1.04 (m, 1H), 1.03 - 0.96 (m, 9H).

实施例 63

- 25 **5- (6-氨基-5- ((1S, 2R) -2-异丙基环丙基) 咪嗪-3-基) 咪唑-2,4 (1H, 3H) -二酮**





第一步

将 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪
 5 中间体 **1** (60 mg, 0.179 mmol) 溶解在 2 mL 1,4-二氧六环中, 加入氨基甲酸叔
 丁酯 (63 mg, 0.537 mmol), 三(双亚苄基丙酮)双铯 (0) (16 mg, 0.0179 mmol),
 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (8.5 mg, 0.0179 mmol) 和碳酸铯 (88 mg,
 0.269 mmol), 反应液用氮气置换 3 次, 110°C 下微波反应 1 小时。反应液冷却至
 10 室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、
 饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗
 产品叔丁基 (6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)吡
 嗪-3-基) 氨基甲酸酯 **63a** (40 mg), 直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI) : 416.0 [M+H]⁺.

第二步

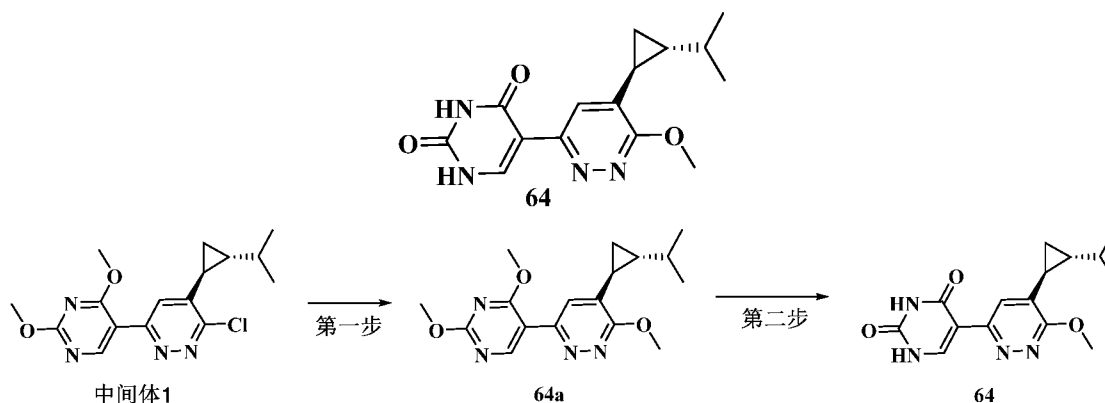
15 将叔丁基 (6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)
 吡嗪-3-基) 氨基甲酸酯 **63a** (40 mg, 0.096 mmol) 溶解在 3 mL 甲醇中, 加入 1
 mL 的 2 M 盐酸, 70°C 下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经
 反向 HPLC 制备得标题产物 5-(6-氨基-5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪-3-
 基) 嘧啶-2,4 (1*H*, 3*H*)-二酮 **63** (9.1 mg), 产率: 32.8%。

20 MS *m/z* (ESI) : 288.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.24 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.25 (s,
 2H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 1.00 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 6H), 0.89 -
 0.83 (m, 2H), 0.78 - 0.74 (m, 1H).

实施例 64

25 **5-(5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-6-甲氧基吡嗪-3-基)嘧啶-2,4 (1*H*, 3*H*)
 -二酮**



第一步

将 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪
 中间体 **1** (60 mg, 0.179 mmol) 溶解在 3 mL 甲醇中, 加入甲醇钠 (29 mg, 0.537
 5 mmol), 氮气保护下, 加热至 70°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL
 水, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠
 溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗产品 6-(2,4-
 二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-3-甲氧基吡嗪 **64a** (55 mg),
 直接用于下步反应。

10 MS *m/z* (ESI): 331.0 [M+H]⁺.

第二步

将 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-3-甲氧基
 吡嗪 **64a** (55 mg, 0.0949 mmol) 溶解在 3 mL 甲醇中, 加入 1 mL 的 2 M 盐酸,
 70°C 下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经反向 HPLC 制备得
 15 标题产物 5-(5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-6-甲氧基吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,
 3*H*)-二酮 **64** (37 mg), 产率: 73.6%。

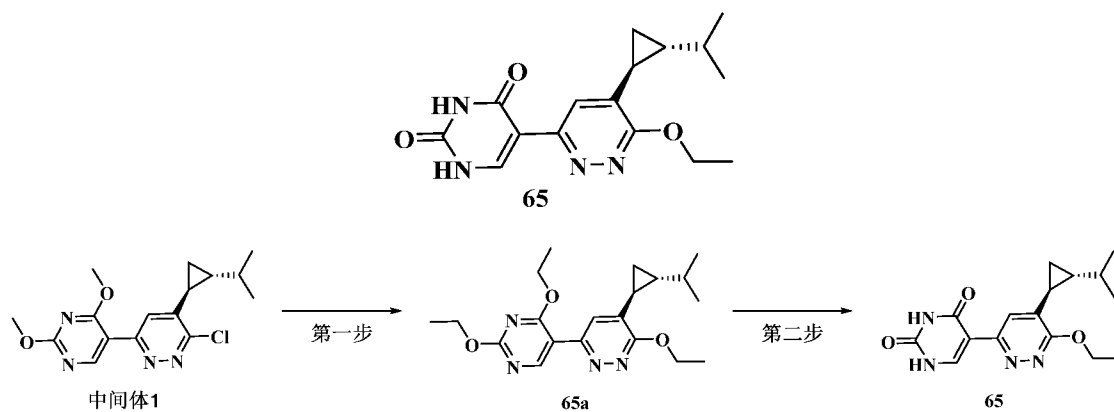
MS *m/z* (ESI): 303.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.37 (br s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.07 (s,
 3H), 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 1.02 - 0.89 (m, 9H).

20

实施例 65

5-(5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-6-乙氧基吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)
 -二酮



25

第一步

将 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪
 中间体 **1** (40 mg, 0.12 mmol) 溶解在 5 mL 乙醇中, 加入乙醇钠 (68 mg, 1 mmol),
 氮气保护下, 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 加入 20 mL 水, 二
 30 氯甲烷萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液洗

涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得产物粗产品 6- (2,4-二乙氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-3-乙氧基哒嗪 **65a** (30 mg), 直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI): 373.0 [M+1]⁺.

5

第二步

将 6- (2,4-二乙氧基嘧啶-5-基) -4- ((1*S*, 2*R*) -2-异丙基环丙基) -3-乙氧基哒嗪 **65a** (30 mg, 0.08 mmol) 溶解在 1 mL 甲醇中, 加入 1 mL 的 2 M 盐酸, 70°C 下反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经反向 HPLC 制备得标题产物 5- (5- ((1*S*, 2*R*) -2-异丙基环丙基) -6-乙氧基哒嗪-3-基) 嘧啶-2,4 (1*H*, 3*H*) -二酮 **65** (15 mg), 产率: 55.3%。

10

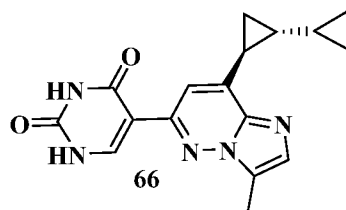
MS *m/z* (ESI): 317.0 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.34 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.51 (p, 2H), 1.81 (dt, 1H), 1.40 (t, 3H), 1.19 – 1.13 (m, 1H), 1.05 – 1.01 (m, 1H), 0.98 (dd, 6H), 0.94 – 0.91 (m, 1H), 0.88 – 0.84 (m, 1H).

15

实施例 66

5- (8- ((1*R*, 2*S*) - (1,1'-双 (环丙烷)]-2-基) -3-甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) 嘧啶-2,4 (1*H*, 3*H*) -二酮



参照实施例 13 的合成方法得到标题产物 5- (8- ((1*R*, 2*S*) - (1,1'-双 (环丙烷)]-2-基) -3-甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基) 嘧啶-2,4 (1*H*, 3*H*) -二酮 **66**。

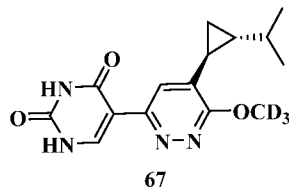
20

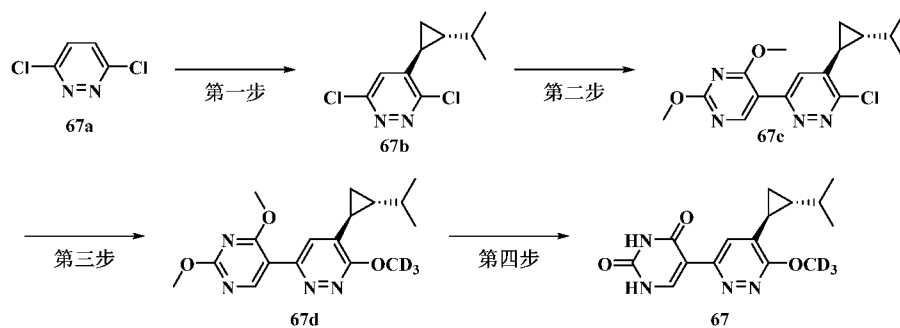
MS *m/z* (ESI): 324.0 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.36 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 1.69 – 1.66 (m, 1H), 1.40 – 1.35 (m, 1H), 1.02 – 0.97 (m, 2H), 0.45 – 0.40 (m, 2H), 0.20 (s, 2H). 实施例 67

25

5-(5-((1*S*, 2*R*)-2-异丙基环丙基)-6-(甲氧基-*d*₃)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮





第一步

氮气保护下，将 3,6-二氯吡嗪 (1.0 g, 6.71 mmol) 悬浮在 30 mL 去离子水中，加入 (1*R*, 2*R*)-2-异丙基环丙烷-1-羧酸 (866 mg, 6.71 mmol, 其制备方法参考
5 WO2019168744A1) 和浓硫酸 (1 mL)。反应加热至 70°C 后，向反应液中滴加硝酸银 (228 mg, 1.34 mmol) 的水 (1 mL) 溶液，然后滴加过硫酸铵 (4.5 g, 20.1 mmol) 的水 (15 mL) 溶液，约 15 分钟滴加完成。反应液在 70°C 下搅拌 1 小时。反应液冷却至室温，用氨水中性至 pH 8~9。水相用乙酸乙酯萃取 (60 mL×3)。有机相合并，依次用水 (60 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (60 mL)，干燥，浓缩，
10 所得粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离，得到产物 3,6-二氯-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪 **67b** (1.0 g)，产率：64.5%。

MS m/z (ESI): 231.0 [M+H]⁺。

第二步

在氮气保护下，将 3,6-二氯-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪 **67b** (500 mg, 2.17 mmol)、2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸 (400 mg, 2.17 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (179 mg, 0.22 mmol) 和碳酸铯 (1.41 g, 4.34 mmol) 溶于 1,4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中。反应液于 70°C 微波条件下搅拌 1 小时。反应液冷却至室温，加入水 (25 mL)，水相用乙酸乙酯萃取 (25 mL×3)。有机相合并，依次用水 (25 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (25 mL)，干燥，浓缩，所得
20 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离，得到产物 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪 **67c** (306 mg)，产率：42.2%。

MS m/z (ESI): 335.1 [M+H]⁺。

第三步

室温下将氢氧化钠 (288 mg, 12 mmol) 溶于氘代甲醇 (3 mL) 中，搅拌 10
25 分钟。将 3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)吡嗪 **67c** (200 mg, 0.60 mmol)，加入到上述混合溶液中。反应液于 65°C 下搅拌 4 小时。应液冷却至室温，加入水 (5 mL)，水相用乙酸乙酯萃取 (5 mL×3)。有机相合并，依次用水 (5 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (5 mL)，干燥，浓缩，所得粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离，得到产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)-3-(甲氧基-*d*3)吡嗪 **67d** (156 mg)，产率：78%。
30

MS m/z (ESI): 334.1 [M+H]⁺.

第四步

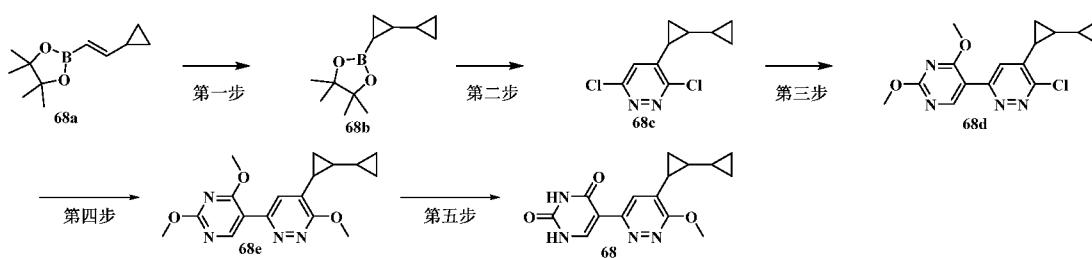
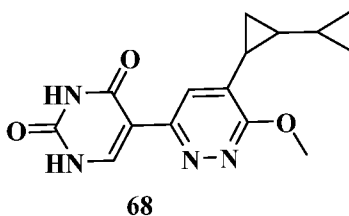
将 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)-3-(甲氧基-*d*3)哒嗪
67d (100 mg, 0.30 mmol) 溶解于盐酸 (1 M, 2 mL) 和甲醇 (2 mL) 的混合液
 5 中。反应加热至 70°C 搅拌 3 小时。浓缩反应液得粗品, 粗品化合物用反相 HPLC
 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(5-((1*S*,2*R*)-2-异丙基环丙基)-6-(甲氧基-*d*3)
 哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **67** (59 mg), 产率: 65%。

MS m/z (ESI): 306.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (br s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (s, 1H),
 10 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 1.02 - 0.89 (m, 9H).

实施例 68

5-(5-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-甲氧基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



15

第一步

冰浴条件下向 20%氢氧化钾水溶液(2 mL)和乙醚(2 mL)混合溶液中加入 *N*-
 甲基-*N*-亚硝基脲(500 mg, 4.8 mmol), 在此温度下搅拌 1 小时。冰浴条件下, 将
 上述混合溶液的有机相加入到 **68a**(200 mg, 1.0 mmol)的乙醚(2 mL)溶液中, 随后
 将醋酸钡(22 mg, 0.01 mmol)加入到反应液中, 反应于冰浴条件下搅拌 30 分钟。
 20 反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷(5 mL×3)洗涤。滤液浓缩, 所得粗品化合物用硅胶
 柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离, 得到产物 2-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-4,4,5,5-四甲
 基-1,3,2-二氧杂硼烷 **68b**(182 mg), 产率: 84.8%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (s, 12H), 1.02 (ddd, 1H), 0.85 - 0.72 (m, 1H),
 0.57 (ddd, 1H), 0.45 - 0.24 (m, 3H), 0.16 - 0.01 (m, 2H), -0.36 (dt, 1H).

25

第二步

将 **68b**(92 mg, 0.44 mmol), 4-溴-3,6-二氯哒嗪(100 mg, 0.44 mmol), 1,1-双
 (二苯基膦)二茂铁二氯化钯二氯甲烷络合物(36 mg, 0.044 mmol)和碳酸钾(121 mg,

0.88 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中。在 N₂ 保护下, 反应液于 80°C 微波条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3,6-二氯哒嗪 **68c** (79 mg),
5 产率: 78%。

MS m/z (ESI): 228.8 [M+1]⁺.

第三步

将 **68c**(50 mg, 0.22 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(44 mg, 0.24 mmol), 四三苯基膦钯(26 mg, 0.022 mmol)和碳酸钾(61 mg, 0.44 mmol)溶于 1, 4-二氧
10 六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中。在氮气保护下, 反应液于 80°C 微波条件下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)哒嗪 **68d**(35 mg), 产率: 48%。

15 MS m/z (ESI): 333.1 [M+1]⁺.

第四步

冰浴下将金属钠 (43 mg, 1.9 mmol) 分批投入到甲醇 (20 mL) 中搅拌, 直到钠块完全溶解。向反应液中加入 **68d** (120 mg, 0.36 mmol)。反应加热至 65°C 搅拌 3 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL), 有机相用饱和氯化铵和饱和
20 氯化钠洗涤, 干燥, 浓缩, 得到粗品产物 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基哒嗪 **68e** (118 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 329.0 [M+1]⁺.

第五步

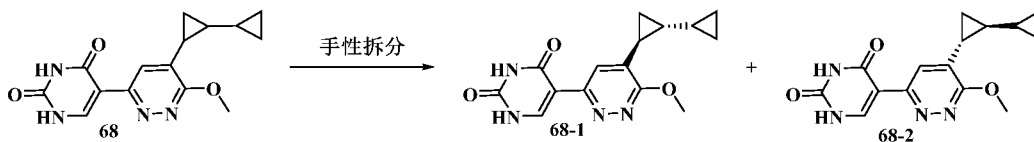
将 **68e** (118 mg, 0.359 mmol) 溶解于盐酸 (2 M, 5 mL) 和甲醇 (5 mL) 的混合液中加热至 65°C 搅拌 3 小时。浓缩反应液得粗品, 粗品化合物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(5-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-甲氧基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 **68** (45 mg), 产率: 41.7%。

MS m/z (ESI): 300.9 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.06
30 (s, 3H), 1.80 (dd, 1H), 1.23 – 1.16 (m, 1H), 1.02 – 0.95 (m, 1H), 0.95 – 0.88 (m, 2H), 0.49 – 0.34 (m, 2H), 0.22 – 0.12 (m, 2H).

实施例 68-1 和实施例 68-2

5-(5-((1*R*,2*S*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-甲氧基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮和 5-(5-((1*S*,2*R*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-甲氧基哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-
35 二酮



实施例 68(47 mg, 0.16 mmol)通过 SFC 手性拆分得到实施例 68-1(4.53 mg, R.T=1.899 min, 产率: 9.6%)和实施例 68-2(5.21 mg, R.T=1.676 min, 产率: 11.1%),

实施例 68-1: MS m/z (ESI): 300.9 [M+1]⁺;

5 实施例 68-2: MS m/z (ESI): 300.9 [M+1]⁺.

手性拆分条件:

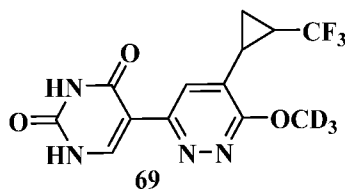
| | |
|------|---|
| 仪器 | Waters SFC 80 |
| 柱型 | Dr.maish Reprosil Chiral-MIC(DAICELCHIRALPAK®IC), 250*25 mm 10 μm |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | 超临界 CO ₂ : 异丙胺 (+0.1% 7.0mol/l 氨的甲醇溶液)= 50:50 (v:v) |
| 流速 | 70 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | R.T. |

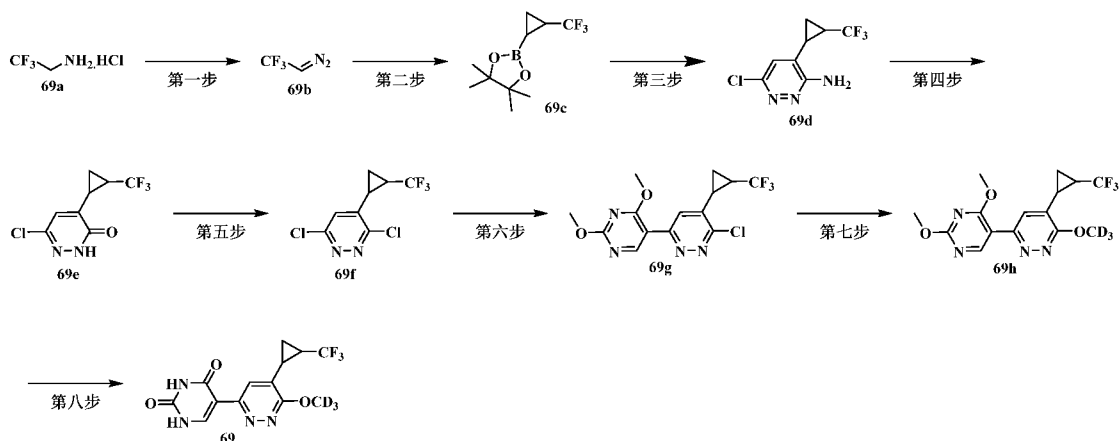
手性分析方法:

| | |
|------|-----------------------------------|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-060) |
| 柱型 | DAICEL CHIRALPAK®AD 100*3.0mm 3μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (+0.1 %二乙基胺) |
| 流速 | 1.5 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

实施例 69

5-(6-(甲氧基-*d*₃)-5-(2-(三氟甲基)环丙基)吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮





第一步

将 **69a** (1.5 g, 11.11 mmol)溶于甲基叔丁基醚(5 mL)和水(2 mL)的混合溶液中
 5 搅拌。反应液使用冰浴冷却，将亚硝酸钠(0.843 g, 12.22 mmol)水溶液(2 mL)加入
 到反应液中。反应液升温至室温并搅拌 3 小时。分离掉反应液的水相，剩余有
 机相(5 mL，根据文献 WO2015/52226，预计含有 594 mg 产物 2-重氮-1,1,1-三氟
 乙烷 **69b**，产率：48.6%)直接用于下一步反应。

第二步

10 室温下将醋酸铯(121 mg, 0.54 mmol)加入到 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二
 氧杂硼烷 (748 mg, 4.86 mmol)甲基叔丁基醚溶液(5 mL)中，然后将 **69b** 的甲
 基叔丁基醚溶液(5 mL, 594 mg, 5.4 mmol)缓慢加入反应液。反应液于室温条件
 下搅拌 2 小时。反应液过滤，滤液浓缩，粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系
 B)纯化得到产物 4,4,5,5-四甲基-2-(2-(三氟甲基)环丙基)-1,3,2-二氧杂硼烷
 15 **69c**(0.7 g)，产率：60.9%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.83 – 1.63 (m, 1H), 1.24 (d, 12H), 1.11 – 0.95 (m,
 1H), 0.85 (dd, 1H), 0.41 – 0.26 (m, 1H).

第三步

20 将 4-溴-6-氯哒嗪-3-胺 (1.0 g, 4.80 mmol), **69c**(1.25 g, 5.28 mmol), 1,1-双(二
 苯基膦)二茂铁二氯化铯二氯甲烷络合物(392 mg, 0.48 mmol)和碳酸铯(4.69 g,
 14.39 mmol)溶解于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 5 mL)中搅拌。氮气保护下将反
 应液加热至 110°C 搅拌 16 小时，补加 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化铯二氯
 甲烷络合物(392 mg, 0.48 mmol)并继续于 110°C 下搅拌 16 小时。向反应液加入饱和
 氯化钠(10 mL)，水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，有机相合并，干燥，浓缩。粗
 25 品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 6-氯-4-(2-(三氟甲基)环丙基)
 哒嗪-3-胺 **69d** (450 mg)，产率：39.5%。

MS m/z (ESI): 238.1 $[\text{M}+1]^+$.

第四步

将亚硝酸钠(157 mg, 2.27 mmol)溶解于浓硫酸(2.0 mL)中搅拌。冰浴下将溶于醋酸(5 mL)的化合物 **69d** (450 mg, 1.89 mmol)缓慢加入反应液, 后将反应液升温至室温并搅拌 1 小时。向反应液中加入水(5 mL), 反应液继续在室温下搅拌 0.5 小时。向反应液加入饱和氯化钠(10 ml), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品产物 6-氯-4-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪-3(2H)-酮 **69e** (440 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 239.1 [M+1]⁺.

第五步

将 **69e**(100 mg, 0.419 mmol)溶于三氯氧磷(64.26 mg, 0.419 mmol)中, 反应液加热至 100°C 搅拌 1 小时。反应液浓缩, 向残余物加入饱和碳酸氢钠(10 ml), 水相用二氯甲烷(10 ml×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 3,6-二氯-4-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪 **69f**(100 mg), 产率: 92.82%。

MS: m/z (ESI): 258.3 [M+1]⁺;

15

第六步

氮气保护下, 将 **69f**(250 mg, 0.98 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(180 mg, 0.98 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨二氯甲烷络合物(78 mg, 0.098 mmol), 碳酸铯(980 mg, 2.94 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 ml)混合液中, 反应用微波加热至 100°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 ml), 水相用二氯甲烷(10 ml×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)得到产物 3-氯-6-(2,4-二甲氧基-4,5-二氢嘧啶-5-基)-4-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪 **69g**(240 mg) 产率: 68.6%。

MS: m/z (ESI): 361.3 [M+1]⁺;

第七步

25 室温下将氯化钠(166 mg, 6.93 mmol)溶解于氘代甲醇(1 mL)中, 反应液于室温条件下搅拌 1 小时后, 将 **69g**(250 mg, 0.69 mmol)加入反应液。反应液于室温条件下继续搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用二氯甲烷(10 ml×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品产物 6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-(甲氧基-*d*₃)-4-(2-(三氟甲基)环丙基)哒嗪 **69h**(220 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS: m/z (ESI): 360.3 [M+1]⁺;

第八步

30 将 **69h**(200 mg, 0.55 mmol)溶于盐酸溶液(1 M, 2 mL)中, 反应加热至 70°C 搅拌 1 小时。反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产

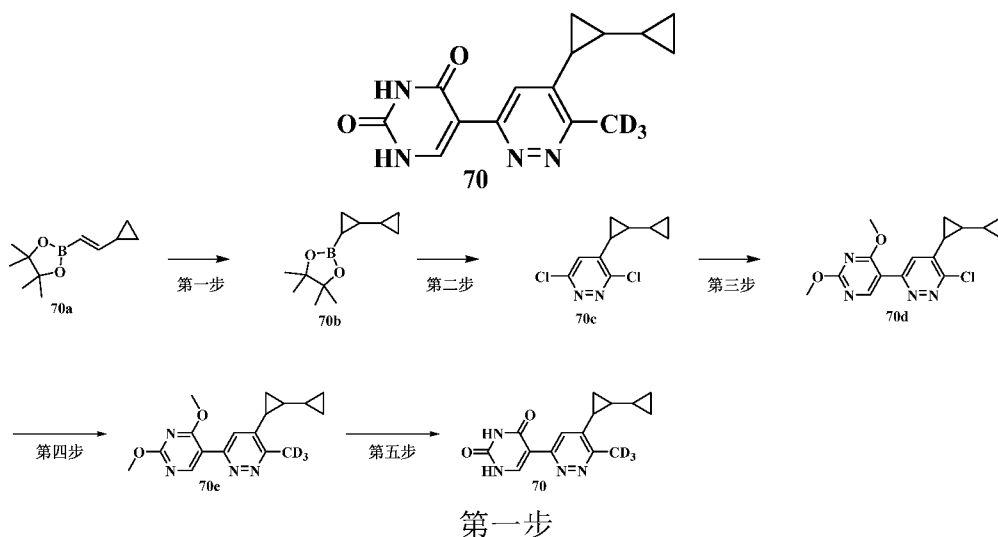
物 5-(6-(甲氧基- d_3)-5-(2-(三氟甲基)环丙基)吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **69**(44 mg), 产率: 23.6%。

MS: m/z (ESI): 332.3 $[M+1]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.43 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 2.41 (dt, 2H), 1.62 – 1.21 (m, 2H).

实施例 70

5-(5-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(甲基- d_3)吡嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



10

冰浴条件下向 20%氢氧化钾水溶液(2 mL)和乙醚(2 mL)混合溶液中加入 *N*-甲基-*N*-亚硝基脲(500 mg, 4.8 mmol), 在此温度下搅拌 1 小时。冰浴条件下, 将上述混合溶液的有机相加入到 **70a**(200 mg, 1.0 mmol)的乙醚(2 mL)溶液中, 随后将醋酸铯(22 mg, 0.01 mmol)加入到反应液中, 反应于冰浴条件下搅拌 30 分钟。

15 反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷(5 mL×3)洗涤。滤液浓缩, 所得粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离, 得到产物 2-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 **70b**(182 mg), 产率: 84.8%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 12H), 1.02 (ddd, 1H), 0.85 – 0.72 (m, 1H), 0.57 (ddd, 1H), 0.45 – 0.24 (m, 3H), 0.16 – 0.01 (m, 2H), -0.36 (dt, 1H).

20

第二步

将 **70b**(92 mg, 0.44 mmol), 4-溴-3,6-二氯吡嗪(100 mg, 0.44 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化铯二氯甲烷络合物(36 mg, 0.044 mmol)和碳酸钾(121 mg, 0.88 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中。在 N_2 保护下, 反应液于 80°C 微波条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3,6-二氯吡嗪 **70c** (79 mg), 产率: 78%。

MS m/z (ESI): 228.8 $[M+1]^+$.

第三步

将 **70c**(50 mg, 0.22 mmol), (2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(44 mg, 0.24 mmol), 四三苯基膦钨(26 mg, 0.022 mmol)和碳酸钾(61 mg, 0.44 mmol)溶于 1, 4-二氧六环/水(v/v=4:1, 2 mL)中。在氮气保护下, 反应液于 80°C 微波条件下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)哒嗪 **70d**(35 mg), 产率: 48%。

MS m/z (ESI): 333.1 [M+1]⁺.

10

第四步

在氮气保护下, 0°C 下将 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-3-氯-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)哒嗪 **70d** (100 mg, 0.30 mmol)、三乙酰丙酮铁 (11 mg, 0.03 mmol)、*N*-甲基吡咯烷酮 (一滴) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中搅拌。向反应液滴加甲基-*d*₃-碘化镁 (1M, 0.6 mL)。滴加完成后, 将反应液移至室温搅拌 4 小时。向反应液中加入饱和氯化钠(10 mL), 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品化合物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-(甲基-*d*₃)哒嗪 **70e** (77 mg), 产率: 82%。

MS m/z (ESI): 316.1 [M+1]⁺.

第五步

将 4-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-(甲基-*d*₃)哒嗪 **70e** (77 mg, 0.24 mmol) 溶解于盐酸 (1 M, 2 mL) 和甲醇 (2 mL) 的混合液中加热至 70°C 搅拌 4 小时。浓缩反应液得粗品, 粗品化合物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 5-(5-([1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(甲基-*d*₃)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **70** (33 mg), 产率: 47%。

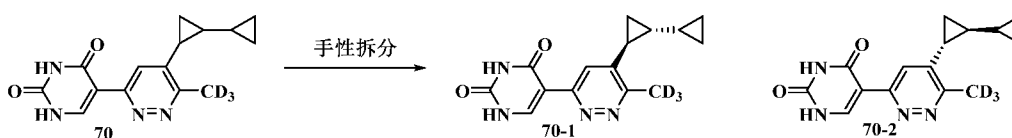
25

MS m/z (ESI): 288.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 1H), 1.03 – 0.96 (m, 1H), 0.95 – 0.86 (m, 2H), 0.52 – 0.37 (m, 2H), 0.24 – 0.19 (m, 2H).

实施例 70-1 和实施例 70-2

30 **5-(5-((1*R*,2*S*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(甲基-*d*₃)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮**
和 **5-(5-((1*S*,2*R*)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-6-(甲基-*d*₃)哒嗪-3-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮**



实施例 70(33 mg, 0.11 mmol)通过 SFC 手性拆分得到实施例 70-1(6.32 mg, R.T=1.653 min, 产率: 19.2%)和实施例 70-2(8.80 mg, R.T=2.376 min, 产率: 26.7%),

实施例 70-1: MS m/z (ESI): 288.1 [M+1]⁺;

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.22 (s, 1H), 1.13 (s, 1H), 1.03 (td, 1H), 0.60 – 0.37 (m, 2H), 0.28 – 0.12 (m, 2H)

实施例 70-2: MS m/z (ESI): 288.1 [M+1]⁺.

手性拆分条件:

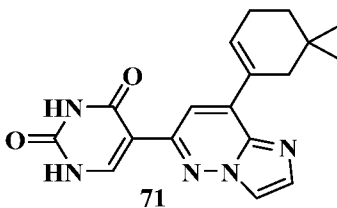
| | |
|------|---|
| 仪器 | Waters SFC 80 |
| 柱型 | DAICELCHIRALPAK®AD |
| 柱压 | 100 bar |
| 流动相 | 超临界 CO ₂ : MeOH (+0.1% 7.0mol/l 氨的甲醇溶液)= 60:40 (v:v) |
| 流速 | 70 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | R.T. |

10 手性分析方法:

| | |
|------|-----------------------------------|
| 仪器 | Waters UPCC (CA-060) |
| 柱型 | DAICEL CHIRALPAK®AD 100*3.0mm 3μm |
| 柱压 | 1800 psi |
| 流动相 | MeOH (+0.1 %二乙基胺) |
| 流速 | 1.5 mL/min |
| 检测波长 | 214 nm |
| 柱温 | 35°C |

实施例 71

5-(8-(5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮



15 参照实施例 12 的合成方法得到标题产物 5-(8-(5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 71。

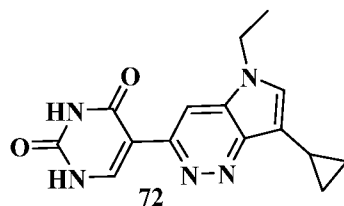
MS m/z (ESI): 338.0 [M+1]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.46 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.013 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 2.36 (t, 2H), 2.30 (d, 2H), 1.43 (t, 2H), 1.00 (s, 6H).

实施例 72

5- (7-环丙基-5-乙基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基) 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮

5



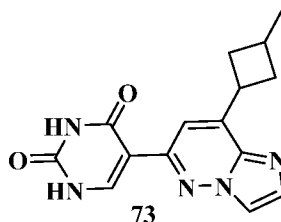
参照实施例 25 的合成方法得到标题产物 5- (7-环丙基-5-乙基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-3-基) 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮 72.

MS m/z (ESI): 298.1 $[\text{M}+1]^+$

10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.41 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.13 (q, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.34 (t, 3H), 1.01-0.91 (m, 4H).

实施例 73

5- (8- (3-甲基环丁基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮



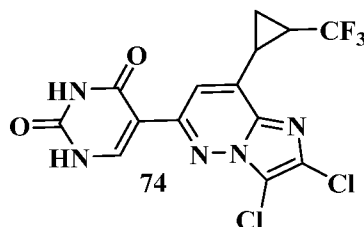
15 参照实施例 12 的合成方法得到标题产物 5-(8-(3-甲基环丁基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮 73.

MS m/z (ESI): 298.1 $[\text{M}+1]^+$

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.52 (s, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.09 (d, 3H).

实施例 74

5- (2,3-二氯-8- (2- (三氟甲基) 环丙基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮



参照**实施例 19**的合成方法得到标题产物 5-(2,3-二氯-8-(2-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 **74**。

MS m/z (ESI): 405.8 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.32 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 1H), 1.63 – 1.58 (m, 1H).

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

10 测试例 1、本发明化合物对游离人源 CD73 活性抑制测定

1 实验目的：

测量本发明化合物对游离人源 CD73 蛋白转化 AMP 为腺苷功能的抑制作用。

2 实验仪器和试剂：

2.1 仪器：

- 15 酶标仪 (BioTek Synergy H1);
移液器 (Eppendorf & Rainin);
离心机 (Eppendorf)。

2.2 试剂：

- 20 Recombinant Human 5'-Nucleotidase/CD73 Protein, CF 蛋白购自 R&D Systems 公司, 货号为 5795-EN-010;
AMP 购自 Sigma 公司, 货号为 A1752;
Phosphate Assay Kit-PiColorLock™ 购自 Abcam 公司, 货号为 ab270004;
UltraPure™ 1 M Tris-HCl Buffer, pH 7.5 购自 Invitrogen 公司, 货号为 15567027;
25 氯化镁购自 Sigma 公司, 货号为 M1028-100ML;
384 孔板购自 Thermo 公司, 货号为 464718。

3 实验方法：

- 本实验基于人源 CD73 蛋白将 AMP 转化成腺苷, 并产生磷酸的原理, 通过检测生成的磷酸含量来表征 CD73 的酶活。本实验在 384 孔板中进行, 实验体系
30 中使用的缓冲液为 25 mM Tris-HCl (pH 7.5), 5 mM MgCl₂, 0.005% Tween 20。将 CD73 蛋白用实验缓冲液稀释成 150 pM, 加入到 384 孔板中, 每孔 10 μL, 1000 rpm 离心 1 分钟, 然后将实验缓冲液配制的不同浓度的化合物溶液加入到 384 孔板中, 每孔 10 μL, 1000 rpm 离心 1 分钟混匀, 实验孔加入 50 μM AMP 溶液, 每孔 20 μL, 1000 rpm 离心 1 分钟混匀, 封板, 室温反应 45 分钟。实验孔加入
35 PiColorLock™ 和 Accelerator (1:100) 的混合溶液, 每孔 10 μL, 1000 rpm 离心 1

分钟混匀，室温振荡 5 分钟，再加入 Stabiliser，每孔 4 μ L，1000 rpm 离心 1 分钟混匀，室温振荡 5 分钟。使用 BioTek Synergy H1 中的吸收光程序，进行读板，检测 635 nm 处的吸光值。

4 实验数据处理方法：

- 5 根据每孔的吸光度计算各浓度的抑制率，将浓度和抑制率使用 Graphpad Prism 软件进行非线性回归曲线拟合，得到 IC₅₀ 值。

5 实验结果：

通过以上方案得出本发明所示的化合物在游离人源 CD73 酶活性抑制实验中显示出约 0.01 nM 至 1000 nM (IC₅₀) 的生物活性。具体实验结果如表 1 所示：

10

表 1

| 实施例编号 | CD73 酶活性 IC ₅₀ (nM) |
|-------|-----------------------------------|
| 1 | 20 |
| 5-1 | 12 |
| 7-1 | 13 |
| 12 | 19 |
| 12-1 | 8.8 |
| 13 | 8.6 |
| 14 | 14.0 |
| 15 | 6.0 |
| 16-1 | 17.0 |
| 17 | 12.0 |
| 18 | 13.0 |
| 19-1 | 14.0 |
| 20 | 14.0 |
| 21 | 2.0 |
| 22-1 | 4.2 |
| 23-1 | 3.2 |
| 24-1 | 11.0 |
| 25 | 13.0 |
| 26 | 8.6 |
| 27 | 6.9 |
| 28 | 14.0 |
| 29 | 6.9 |
| 30 | 11.0 |
| 31 | 13.0 |
| 32 | 4.9 |
| 33 | 23.0 |
| 34 | 4.5 |
| 42 | 26.0 |
| 44 | 26.0 |
| 48 | 25.0 |

| | |
|-------------|------|
| 51 | 20.0 |
| 52 | 17.0 |
| 64 | 8.2 |
| 67 | 11.0 |
| 70-1 | 11.0 |

6 实验结论:

以上数据显示,本发明实施例化合物对游离人源 CD73 酶活具有较强的抑制活性。

测试例 2、本发明化合物对肿瘤细胞表面 CD73 活性抑制测定

5 1. 实验目的:

测量本发明化合物对人乳腺癌细胞(MDA-MB-231, CD73 高表达)表面 CD73 蛋白转化 AMP 为腺苷功能的抑制作用。

2. 实验仪器和试剂:

2.1 仪器:

- 10 酶标仪 (BioTek Synergy H1);
移液器 (Eppendorf & Rainin);
离心机 (Eppendorf)。

2.2 试剂:

- MDA-MB-231 购自 ATCC;
15 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay 购自 Promega 公司, 货号为 G7573;
96 孔板购自 Corning 公司, 货号为 3610;
RPMI 1640 培养基购自 Gibco 公司, 货号为 22400089;
ATP Solution (10 mM)购自 Life Technologies 公司, 货号为 PV3227;
20 AMP 购自 Sigma, 货号为 A1752;
FBS 购自 Gibco 公司, 货号为 10091148;
胰酶购自 Gibco 公司, 货号为 25200056;
PBS 购自 Gibco 公司, 货号为 10010023。

3. 实验方法:

- 25 本实验采用 CTG 的方法检测化合物对 CD73 高表达人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 表面 CD73 蛋白转化 AMP 为腺苷功能的抑制作用。

- 培养 MDA-MB-231 细胞至合适的融合度时,收集细胞,使用完全培养基(含 10%FBS 的 RPMI1640 培养基)将细胞调整为合适的密度,将细胞悬液铺于 96 孔板,每孔 100 μ L,放入 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂ 培养箱培养过夜,移除上清,用无血清
30 1640 培养基清洗 3 次,加入 25 μ L 的无血清 1640 培养基和 25 μ L 采用无血清 1640 培养基配制的不同浓度化合物溶液,溶媒对照为含 DMSO 的无血清 1640 培养基, 1000 rpm 离心 1 分钟混匀, 37 $^{\circ}$ C 孵育 15 min。将 1.2 mM AMP 溶液加入反应孔

中，每孔 25 μL ，1000 rpm 离心 1 分钟混匀，37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 小时。转移上清加入新的 96 孔板中，每孔 25 μL ，再加入 100 μM ATP 溶液，每孔 25 μL ，1000 rpm 离心 1 分钟混匀，加入 CellTiter-Glo 溶液，振荡混合均匀后，避光孵育 10 分钟，用 BioTek Synergy H1 酶标仪中的发光程序进行读数，检测发光信号值。

5 4. 实验数据处理方法：

使用发光信号值计算抑制率，将浓度以及抑制率使用 Graphpad Prism 软件进行非线性回归曲线拟合，得到 IC_{50} 值。

5. 实验结果：

10 通过以上方案得出本发明所示的化合物在 MDA-MB-231 细胞表面 CD73 酶活性抑制实验中显示出约 0.01 nM 至 1000 nM (IC_{50}) 的生物活性。具体实验结果如表 2 所示：

表 2

| 实施例编号 | CD73 细胞活性 IC_{50} (nM) |
|-------|------------------------------------|
| 1 | 8.9 |
| 7-1 | 14.0 |
| 12-1 | 14.0 |
| 13 | 16.0 |
| 17 | 14.0 |
| 18 | 10.0 |
| 20 | 14.0 |
| 22 | 16.0 |
| 23 | 13.0 |
| 64 | 11.0 |

6. 实验结论：

15 以上数据显示，本发明实施例化合物对 MDA-MB-231 细胞表面 CD73 酶活性具有较强的抑制活性。

测试例 3、肝微粒体稳定性试验方案

1. 实验目的

本实验的目的是检测实施例化合物的肝微粒体中的稳定性情况。

2. 实验仪器与试剂

20 2.1 仪器

液相质谱联用仪（岛津/AB SCIEX）；

离心机（Eppendorf）；

涡旋仪（IKA）；

移液器（Eppendorf）；

25 2.2 试剂

96 孔板（Axycen, P-DW-11-C）；

甲醇 (Fisher, A452-4);
 乙腈 (Fisher, A955-4);
 人肝微粒 (Xenotech, H0610);
 小鼠肝微粒 (Xenotech, M1000);
 5 NADPH (毕得, BD116582);
 UDPGA (Sigma, U6751-500MG);
 Alamethicin (Abcam, ab141893);
 磷酸缓冲液 (Gibco, 10010-023);
 DMSO (Sigma, 34869);

10 待测化合物。

3. 实验步骤

3.1 配制化合物工作液

化合物的工作液配制: 将化合物储备溶液加入磷酸缓冲液, 终浓度为 20 μM 。

3.2 配制肝微粒体工作液

15 用 100 mM 磷酸缓冲液稀释至终浓度为 0.625 mg/mL。

3.3 准备 NADPH 和 UDPGA

称取 NADPH 和 UDPGA, 加入 100 mM 磷酸缓冲液, 终浓度均为 20 mM。

3.4 准备打孔剂 (Alamethicin)

20 称取 1 mg Alamethicin 加入 200 μL DMSO, 配制成 5 mg/mL 的溶液。再用磷酸缓冲液稀释至终浓度为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

3.5 配制反应终止液

终止液: 含有 100 ng/mL 的盐酸拉贝洛尔和 400 ng / mL 甲苯磺丁脲为内标的冷乙腈。

3.6 孵育流程

25 在 96 孔板中依次加入 400 μL 配制好的肝微粒体、25 μL 化合物工作液和 25 μL Alamethicin, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 预孵育 10 min。随后加入 50 μL 配制好的 NADPH/UDPGA 启动反应, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育, 反应体系的总体积为 500 μL , 各成分最终含量如下:

| 成分 | 含量 |
|-------------------|-----------------------------|
| 肝微粒体 | 0.5 mg/mL |
| 化合物 | 1 μM |
| NADPH | 2 mM |
| UDPGA | 2 mM |
| Alamethicini n | 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ |

3.7 样品分析

3.7.1 色谱条件

仪器：岛津 LC-30 AD

色谱柱：XBridge® C18 (50*4.6 mm, 5 μm 粒径)；

流动相：A: 0.1% 甲酸溶液, B: 甲醇

5 冲洗梯度：0.2~1.6min 5%A 到 95%A, 3.0~3.1min 95%A 到 5%A

运行时间：4.0min

3.7.2 质谱条件

仪器：API5500 型液相色谱质谱联用仪，AB Sciex 公司；

离子源：电喷雾离子化源 (ESI)；

10 干燥气体：N₂, 温度 500℃；

电喷雾电压：5000V；

检测方式：正离子检测；

扫描方式：反应监测 (MRM) 方式。

4. 实验结果：

15 通过以上方案得出本发明所示的化合物在肝微粒体稳定性试验实验的结果如下表3所示：

表3

| 实施例编号 | 人肝微粒体稳定性 Remaining (%, 60min) | 小鼠肝微粒体稳定性 Remaining (%, 60min) |
|-------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | 96.5 | 96.4 |
| 5-1 | 99.5 | 83.4 |
| 7-1 | 96.5 | 95.8 |

4. 实验结论：

20 以上数据显示，本发明实施例化合物在人和小鼠的肝微粒体稳定性试验实验中显示出较好的代谢稳定性。

测试例4 小鼠药代动力学测定

1. 研究目的：

以 Balb/C 小鼠为受试动物，研究本发明实施例化合物，在 50 mg/kg 剂量下口服给药在小鼠体内血浆的药代动力学行为。

25 2. 试验方案

2.1 试验药品：

本发明实施例化合物，自制；

药物配制：

30 溶媒：20%HP-β-CD 水溶液：称取 20 g HP-β-CD，溶于 100 mL 纯净水，涡旋、混匀、超声，得到澄清溶液。

称取本发明实施例化合物加入 4-mL 玻璃瓶，加入 2.4 mL 溶媒，超声 10 分

钟，得到无色澄清溶液，浓度为 5 mg/mL。

2.2 试验动物：

Balb/C Mouse 3 只（3 只/实施例），雄性。

2.3 给药：

5 Balb/C 小鼠 3 只，雄性；禁食一夜后分别 p.o.，剂量为 50 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

2.4 样品采集：

小鼠给药前和给药后 0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时，采用眼眶采血 0.04 mL，置于 EDTA-K₂ 试管中，4 °C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于 -80°C 保存。

10 2.5 样品处理：

- 1) 血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。
- 2) 取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

15 2.6 液相分析

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 质谱条件：AB Sciex API 4000 质谱仪
- 色谱柱：phenomenex Gemini 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈
- 流速：0.8 mL/min
- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

| 时间/分钟 | A 液 | B 液 |
|-------|------|-----|
| 0.01 | 90% | 10% |
| 0.5 | 90% | 10% |
| 0.8 | 5% | 95% |
| 2.4 | 5% | 95% |
| 2.5 | 90% | 10% |
| 4.0 | Stop | |

20 3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，小鼠药代实验结果见下表 4：

表 4：本发明化合物的小鼠口服给药药代动力学参数

| 编号 | AUC _{0-∞} (ng/mL*h) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | MRT _{0-∞} (h) |
|----------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 实施例 12-1 | 16175 | 7507 | 0.5 | 1.5 | 1.8 |
| 实施例 13 | 70050 | 7873 | 0.5 | 4.2 | 6 |

| | | | | | |
|----------|-------|-------|-----|-----|-----|
| 实施例 70-1 | 41051 | 16300 | 0.5 | 0.9 | 1.7 |
|----------|-------|-------|-----|-----|-----|

4. 实验结论:

表中数据显示, 在小鼠口服给药药代动力学评价实验中, 本发明实施例化合物口服给药后显示出较高的暴露量。

5 测试例5: 化合物在小鼠乳腺癌细胞EMT-6移植瘤模型上的体内药效学研究

5.1 实验目的:

评价化合物在小鼠乳腺癌细胞 EMT-6 移植瘤模型上的体内药效。

5.2 实验仪器与试剂:

5.2.1 仪器:

- 10 1、超净工作台 (BSC-1300II A2, 上海博讯实业有限公司医疗设备厂)
- 2、超净工作台 (CJ-2F, 苏州冯氏实验动物设备有限公司)
- 3、CO₂培养箱 (Thermo-311, Thermo)
- 4、离心机 (Centrifuge 5720R, Eppendorf)
- 5、全自动细胞计数仪 (Countess II, Life Technologies)
- 15 6、游标卡尺 (CD-6"AX, 日本三丰)
- 7、细胞培养瓶 (T75/T225, Corning)
- 8、电子天平 (CPA2202S, 赛多利斯)
- 9、电子天平 (BSA2202S-CW, 赛多利斯)

5.2.2 试剂:

- 20 1、Waymouth's MB 752/1培养基 (11220-035, Gibco)
- 2、胎牛血清 (FBS) (10099-141C, Gibco)
- 3、磷酸盐缓冲液 (PBS) (10010-023, Gibco)
- 4、HP-β-CD (128446-35-5, 淄博千汇生物科技有限公司)

5.3 实验操作及数据处理:

25 5.3.1 动物

BALB/c 小鼠, 6-8 周, 雌性。

5.3.2 细胞培养及细胞悬液制备

- a, 从细胞库中取出一株 EMT-6 细胞, 用含有 2mM L-glutamine 的 Waymouth's MB 752/1 培养基 (Waymouth's MB 752/1 + 15% FBS) 复苏细胞, 复苏后的细胞
- 30 置细胞培养瓶中 (在瓶壁标记好细胞种类、日期、培养人名字等) 置于 CO₂ 培养箱中培养 (培养箱温度为 37°C, CO₂ 浓度为 5%)。

b, 待细胞铺满培养瓶底部 80-90%后传代, 传代后细胞继续置于 CO₂ 培养箱中培养。重复该过程直到细胞数满足体内药效需求。

- c, 收集培养好的细胞, 用全自动细胞计数仪计数, 根据计数结果用 PBS 重
- 35 悬细胞, 制成细胞悬液 (密度 5×10^6 /mL), 置于冰盒中待用。

5.3.3 细胞接种

- a, 接种前用一次性大小鼠通用耳标标记裸鼠。
- b, 接种时混匀细胞悬液, 用 1 mL 注射器抽取 0.1-1 mL 细胞悬液、排除气泡, 然后将注射器置于冰袋上待用。
- 5 c, 左手保定好裸鼠, 用 75%酒精消毒裸鼠右侧背部靠右肩位置(接种部位), 30 秒后开始接种。
- d, 依次给试验裸鼠接种(每只小鼠接种 0.1 mL 细胞悬液)。

5.3.4 荷瘤鼠分组、量瘤、给药

- a, 根据小鼠体重, 在接种后第 2 天进行分组; 并根据分组结果, 开始给予测试药物(给药方式: 口服给药; 给药剂量: 100 mg/kg; 给药体积: 10 mL/kg; 给药频率: 2 次/天; 给药周期: 18 天; 溶媒: 20% HP- β -CD)。
- 10 b, 根据肿瘤生长情况, 在接种后第 4-7 天量瘤、并计算肿瘤大小。
肿瘤体积计算: 肿瘤体积 (mm^3) = 长(mm) \times 宽(mm) \times 宽(mm) / 2
- c, 每周两次量瘤、称重。
- 15 d, 实验结束后安乐死动物。

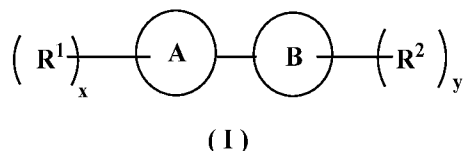
- e, 用 Excel 等软件处理数据。化合物抑瘤率 TGI(%) 的计算: 当肿瘤无消退时, $\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。当肿瘤有消退时, $\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}] \times 100\%$ 。
- 20

5.4 实验结论:

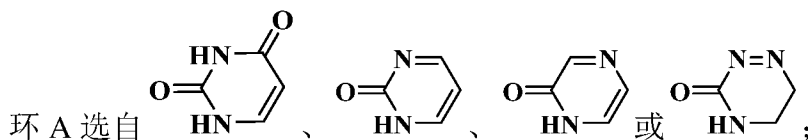
表中数据显示, 在 EMT-6 模型鼠口服给药药效学评价实验中, 本发明实施例化合物口服给药后显示出较好的抑瘤效果, 本发明化合物的 TGI > 40%, 优选化合物的 TGI > 50%, 更优选化合物的 TGI > 60%, 进一步优选化合物的 TGI > 70%。

权利要求书

1. 一种通式(I)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



5 其中:



环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R^1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、
或硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、
10 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}R_{BB}$ 、 $-CR_{AA}R_{BB}(CH_2)_{n1}NR_{CC}R_{DD}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}R_{AA}$ 、 $-CR_{AA}R_{BB}R_{CC}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{AA}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}SR_{AA}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}C(O)(CH_2)_{n2}R_{BB}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}C(O)OR_{BB}$ 、
15 $-(CH_2)_{n1}NR_{AA}C(O)NR_{BB}R_{CC}$ 或 $-NR_{AA}(CH_2)_{n1}R_{BB}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、
卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基
和杂芳基，任选可以进一步被取代;

R_{AA} 、 R_{BB} 、 R_{CC} 和 R_{DD} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、
氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烯基、炔基、环烷基、
杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷
20 氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以
进一步被取代;

或者， R_{AA} 、 R_{BB} 、 R_{CC} 和 R_{DD} 中的任意两个及与它们相连的氮原子或碳原子
链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳
基，任选地可以进一步被取代;

R^2 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、
25 硫代基、烷基、氘代烷基、氘代烷氧基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧
基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n3}NR_{A1}R_{B1}$ 、
 $-CR_{A1}R_{B1}(CH_2)_{n3}NR_{C1}R_{D1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}R_{A1}$ 、 $-CR_{A1}R_{B1}R_{C1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}OR_{A1}$ 、
 $-(CH_2)_{n3}C(O)OR_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}OR_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}SR_{A1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}NR_{A1}C(O)(CH_2)_{n4}R_{B1}$ 、
30 $-(CH_2)_{n3}NR_{A1}C(O)OR_{B1}$ 、 $-(CH_2)_{n3}NR_{A1}C(O)NR_{B1}R_{C1}$ 或 $-NR_{A1}(CH_2)_{n3}R_{B1}$ ，所述的
氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、
环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代;

R_{A1} 、 R_{B1} 、 R_{C1} 和 R_{D1} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者， R_{A1} 、 R_{B1} 、 R_{C1} 和 R_{D1} 中的任意两个及与它们相连的氮原子或碳原子链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

n_1 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

n_2 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

n_3 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

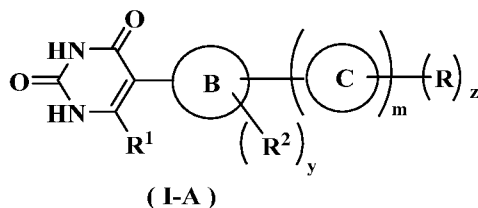
n_4 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

x 选自 0、1、2、3 或 4；且

y 选自 0、1、2、3 或 4。

15

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式 (I-A) 所示；



其中：

20 环 C 独立地选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；
优选 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

更优选 C_{3-6} 环烷基；

进一步优选环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基或环己烯基；R 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、
25 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 氘代烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、
30 3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、
 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷
 氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂
 芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆
 5 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀
 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧
 基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆
 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀
 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；z 选自 0、1、2、3、4、5
 10 或 6；且

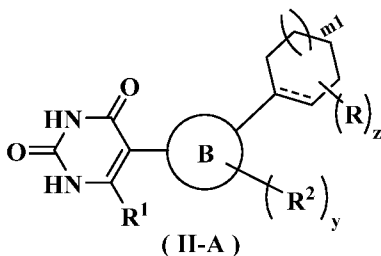
m 选自 0 或 1；



当 R¹ 为氢、环 B 为 N-N、环 C 为 C₃₋₆ 饱和环烷基、z 为 1，且 R² 为氢、
 甲基、氯、氰基或甲氧基时，R 不为氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、异丁基、1 或 2 个氟
 原子取代的 C₁₋₂ 烷基。

15

3. 根据权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特
 征在于，化合物进一步如通式 (II-A) 所示：



其中：

20

为单键或双键；

m₁ 选自 0、1、2、3 或 4。

25

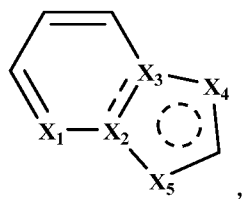
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受
 盐，其特征在于，环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂
 芳基；

优选 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

更优选 5-10 元单杂芳基或 5-10 元双杂芳基；

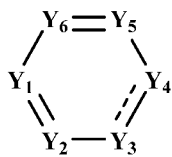
进一步优选 5-6 元含氮单杂芳基或 8-10 元含氮双杂芳基；

更进一步优选，



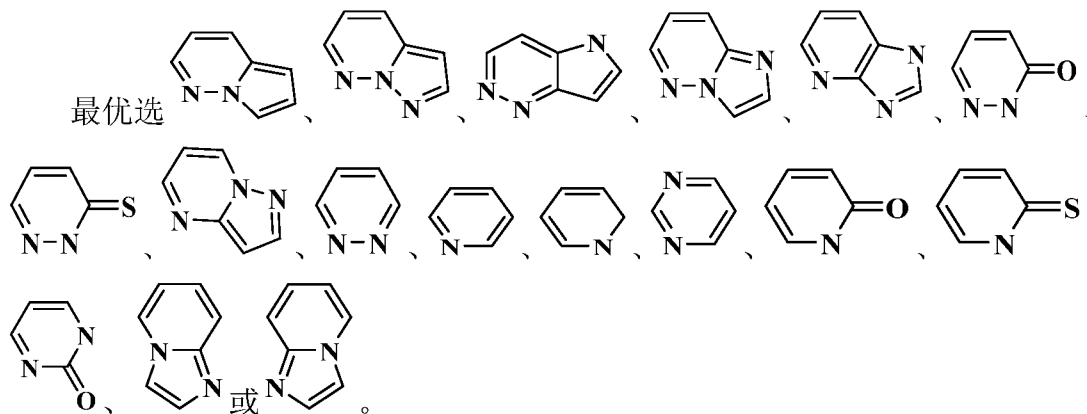
环 B 选自

X_1 选自 -N- 或 -CH-, X_2 和 X_3 各自独立的选自 -N- 或 -C-, X_4 和 X_5 各自独立的选自 -N-, -NH- 或 -CH-, \diagup 为单键或双键;



或者, 环 B 选自 Y_2-Y_3 ; Y_1, Y_2, Y_5, Y_6 各自独立选自 -N- 或 -CH-;

5 Y_3 选自 -N-, -NH-, -CH- 或 -CH₂-; Y_4 选自 -N-, -NH-, -CH-, -CH₂- 或 -C(O)-, \diagup 为单键或双键;



10

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, R^1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基或硫代基。

15

6. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, R^2 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 氘代烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、羟基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈

20

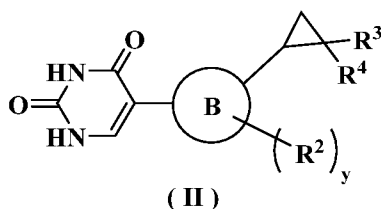
氘代烷基、C₁₋₈ 氘代烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 氘代烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、

25

C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

优选地, R^2 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

7. 根据权利要求 4 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 化合物进一步如通式 (II) 所示:



15 其中:

R^3 和 R^4 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25 优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

更优选氢、氘、卤素、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基；所述的 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
进一步优选氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基；
更进一步优选氢、氟、氯、溴、碘、甲基、环丙基、乙基、丙基、异丙基或三氟甲基。

10

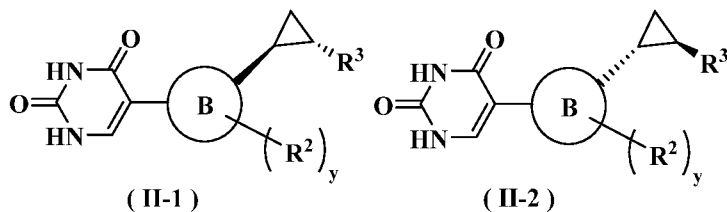
8. 根据权利要求 6 或 7 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R² 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基；

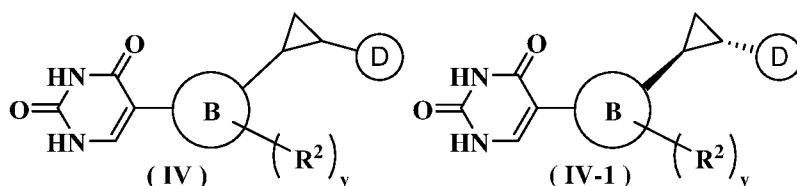
优选氢、氘、卤素、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基；

更优选氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基；
进一步优选氢、甲基、乙基或环丙基；
y 选自 0、1、2 或 3。

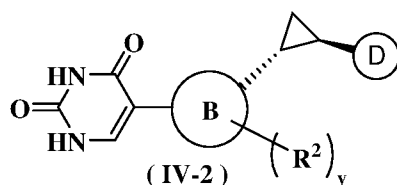
9. 根据权利要求 7 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式 (II-1) 或通式 (II-2) 所示：



10. 根据权利要求 6 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式 (IV)、通式 (VI-1) 或通式 (VI-2) 所示：



30



其中：

环 D 选自 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

优选地，环 D 选自环丙基或环丁基；

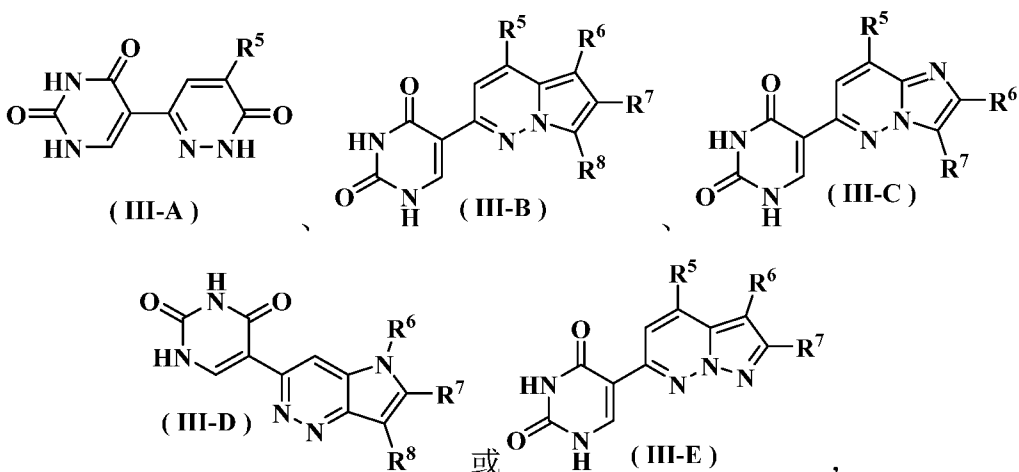
- 5 R² 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

优选氢、氘、卤素、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基；

- 10 更优选氢、卤素、氨基、氧代基、硫代基、甲基、甲氧基或-CD₃；
y 选自 0、1、2 或 3。

11. 根据权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D) 或 (III-E)

- 15 所示：



其中：

- 20 R⁵ 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

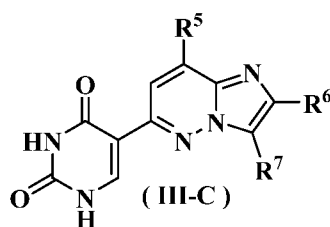
- 25 优选的，R⁵ 选自 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基，所述 C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃

氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基中的一个或多个取代基所取代；

- 5 R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；

优选的，R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基。

- 10 12. 根据权利要求 11 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式 (III-C) 所示：



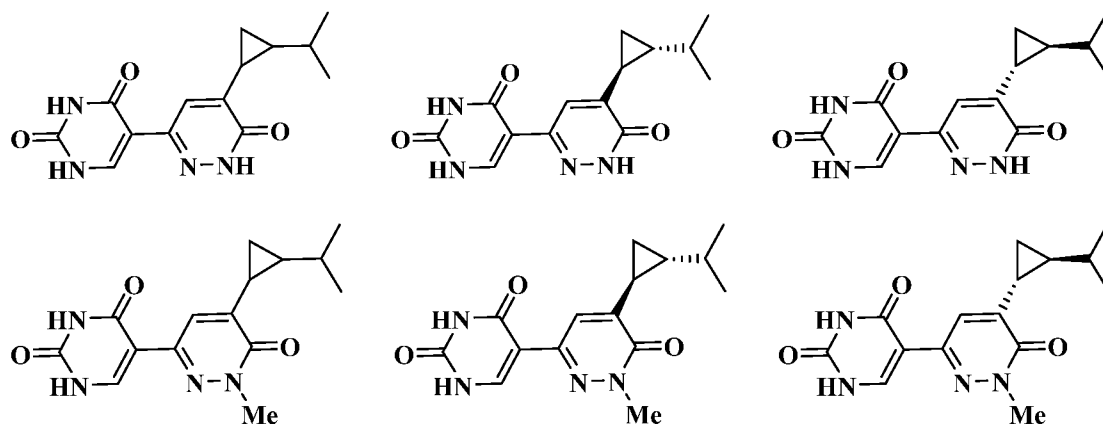
其中：

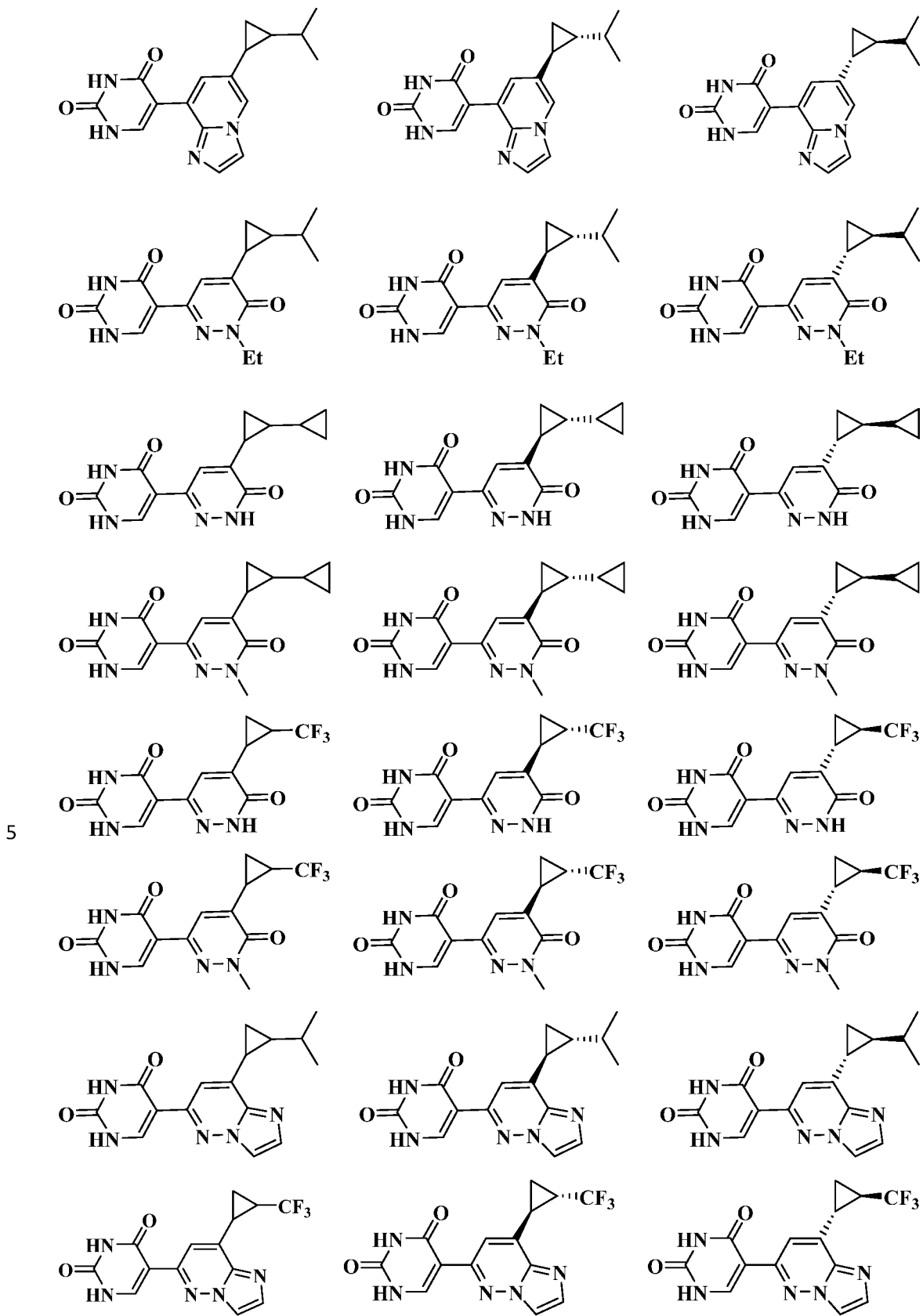
- 15 R⁵ 选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基或环己烯基；所述环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基，任选地进一步被卤素、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环丙基甲基或-CH₂F 中地一个或多个取代基所取代；

R⁶、R⁷ 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氨基、甲基、乙基或三氟甲基。

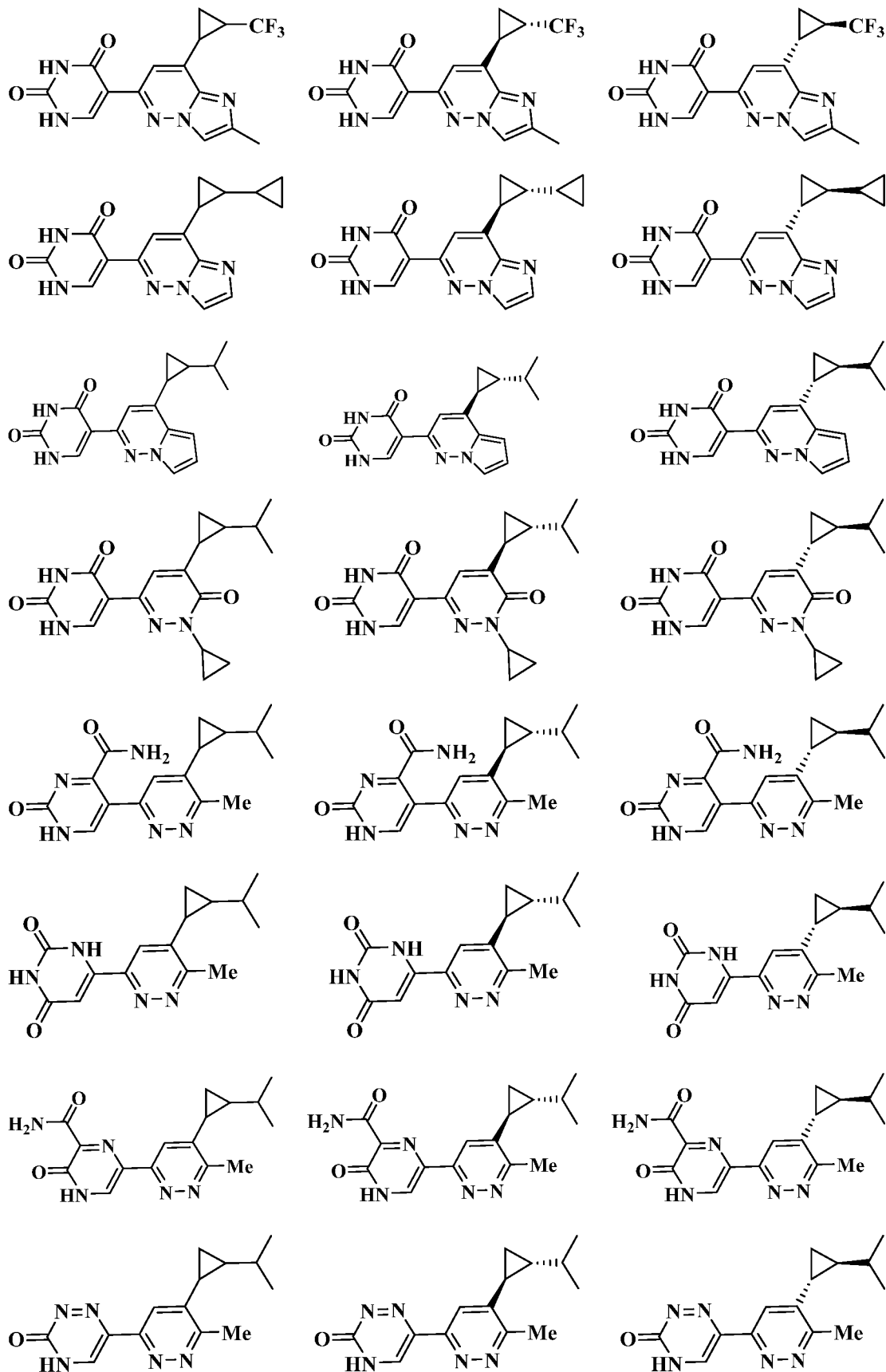
20

13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物的具体结构如下：

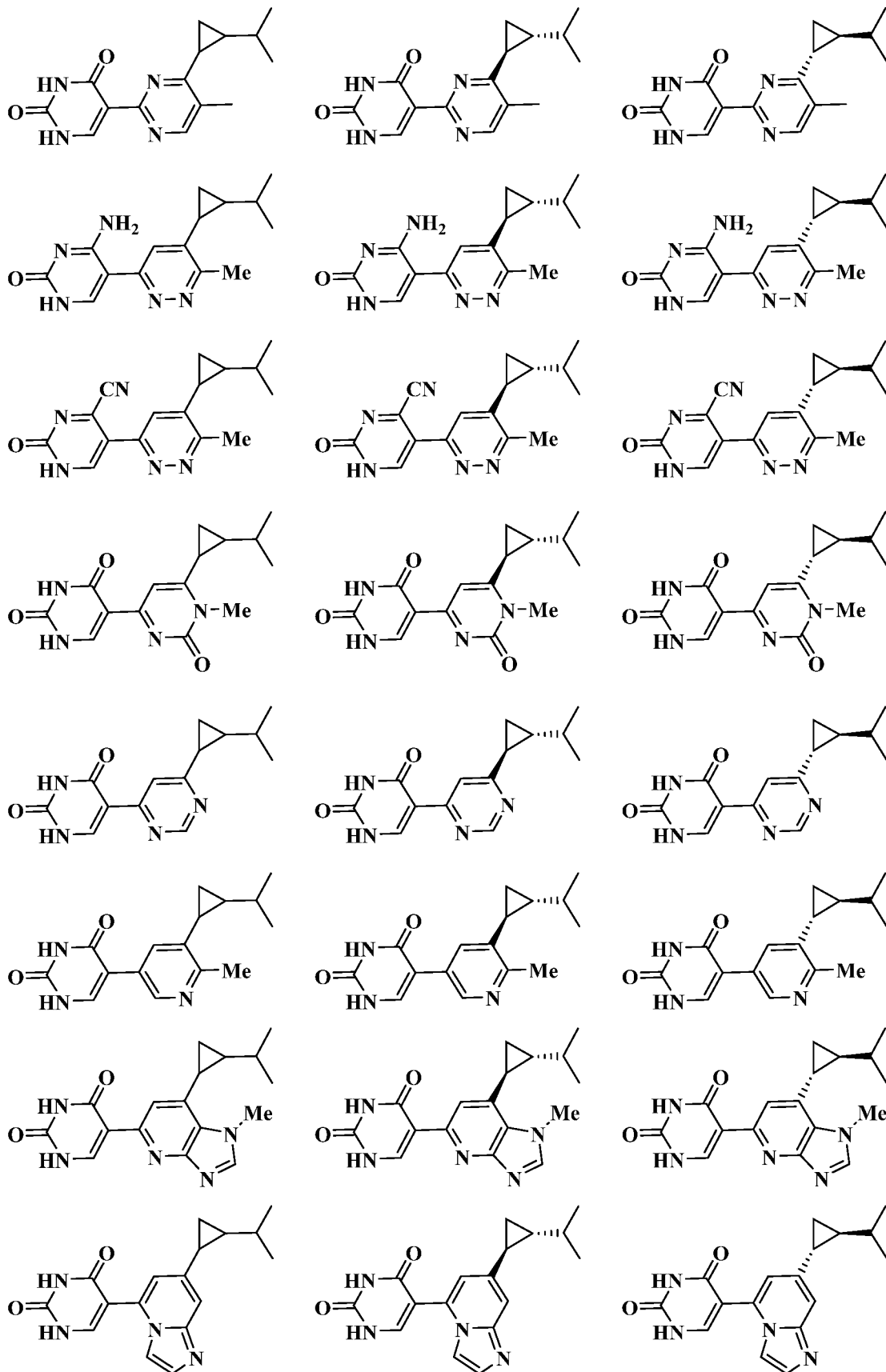




5

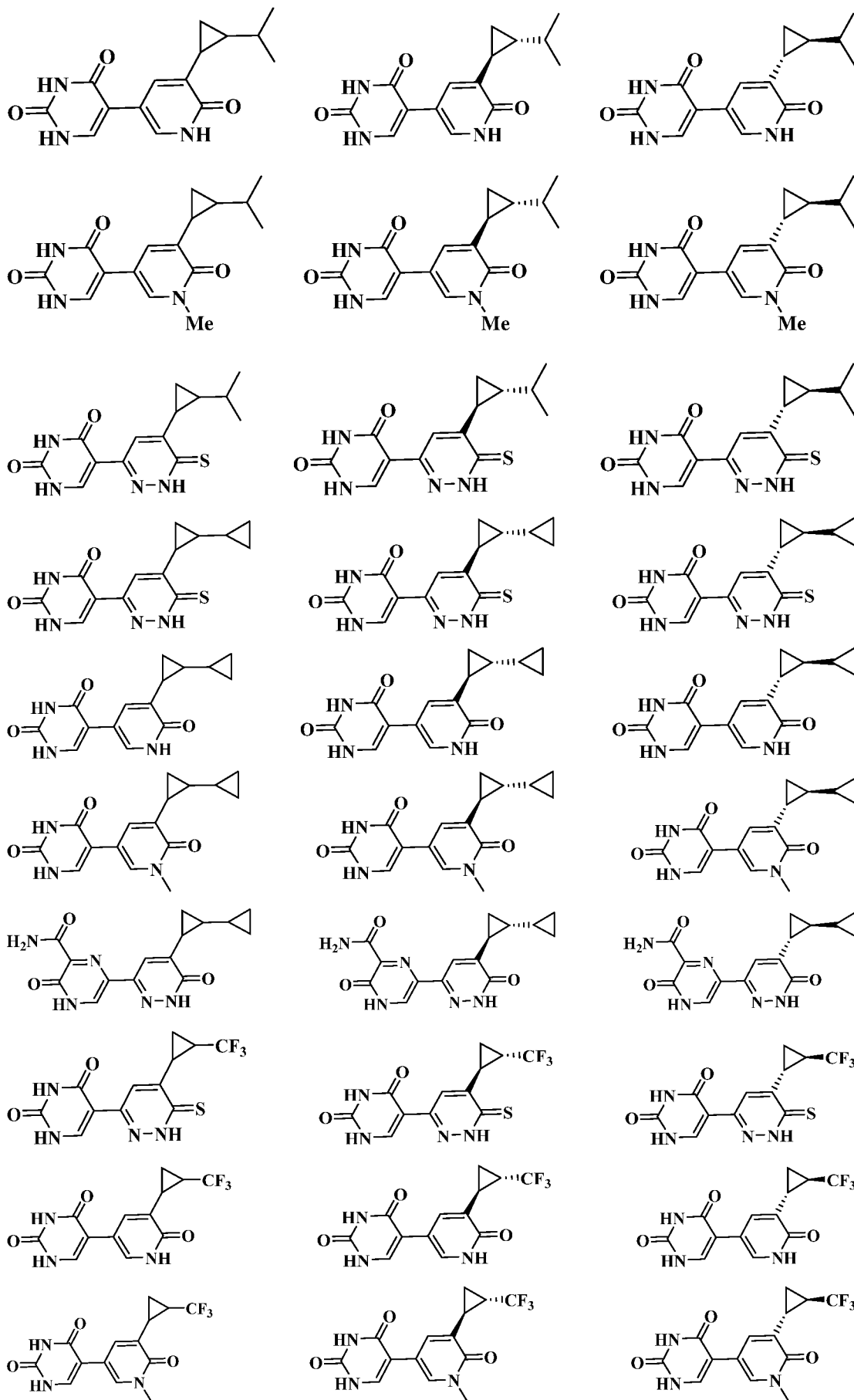


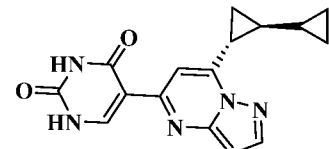
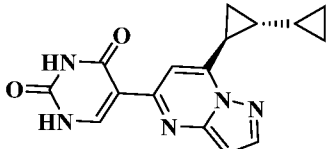
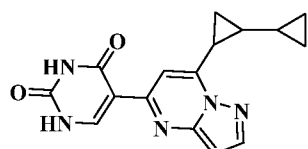
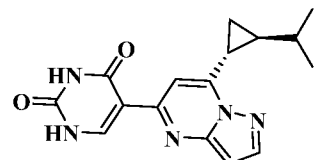
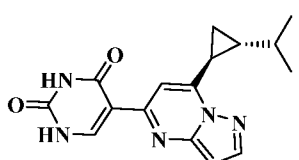
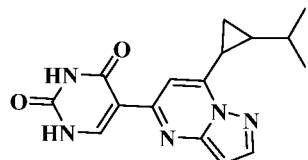
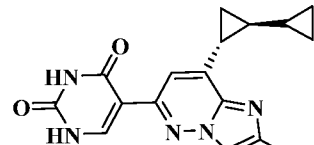
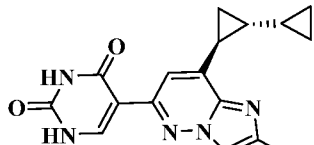
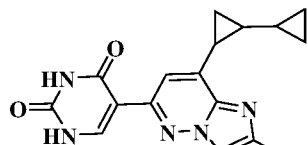
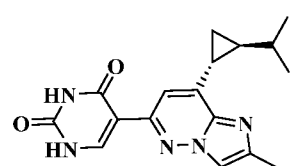
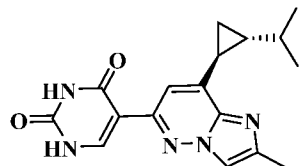
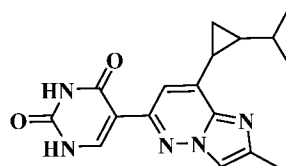
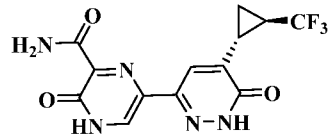
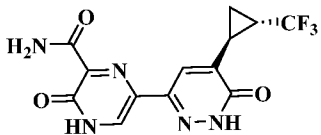
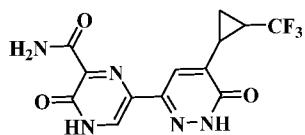
5



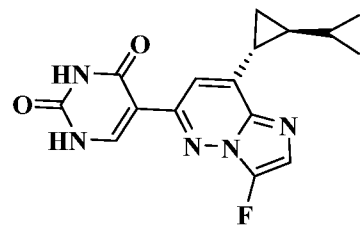
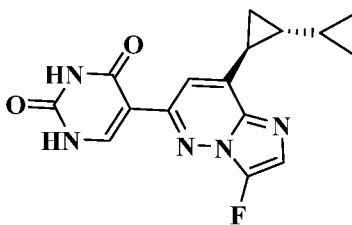
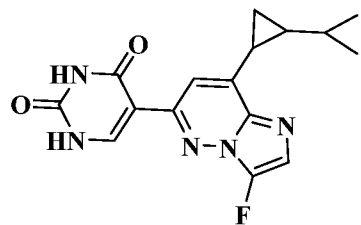
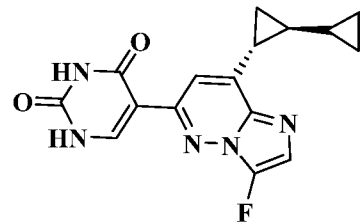
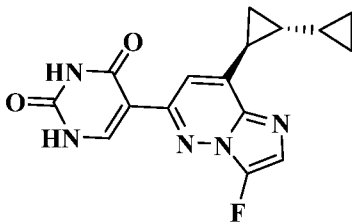
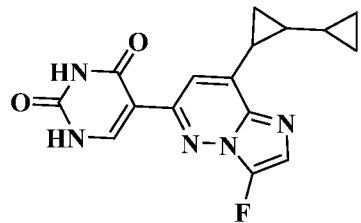
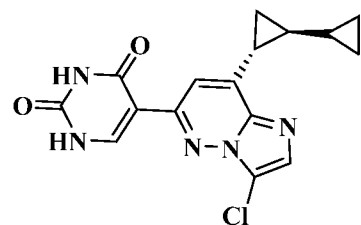
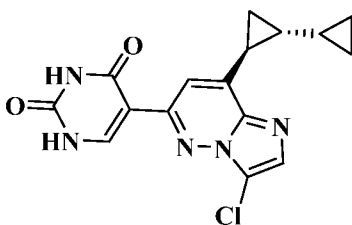
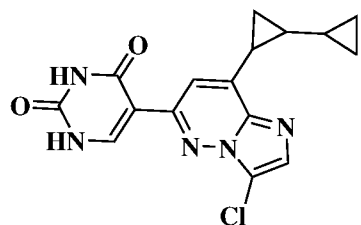
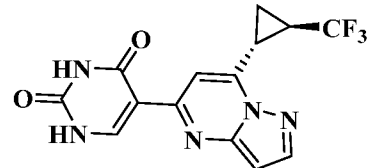
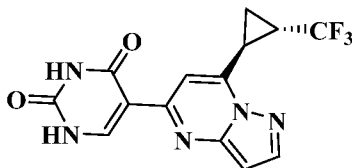
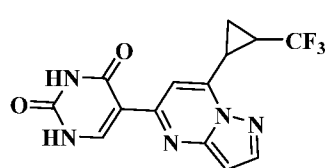
5

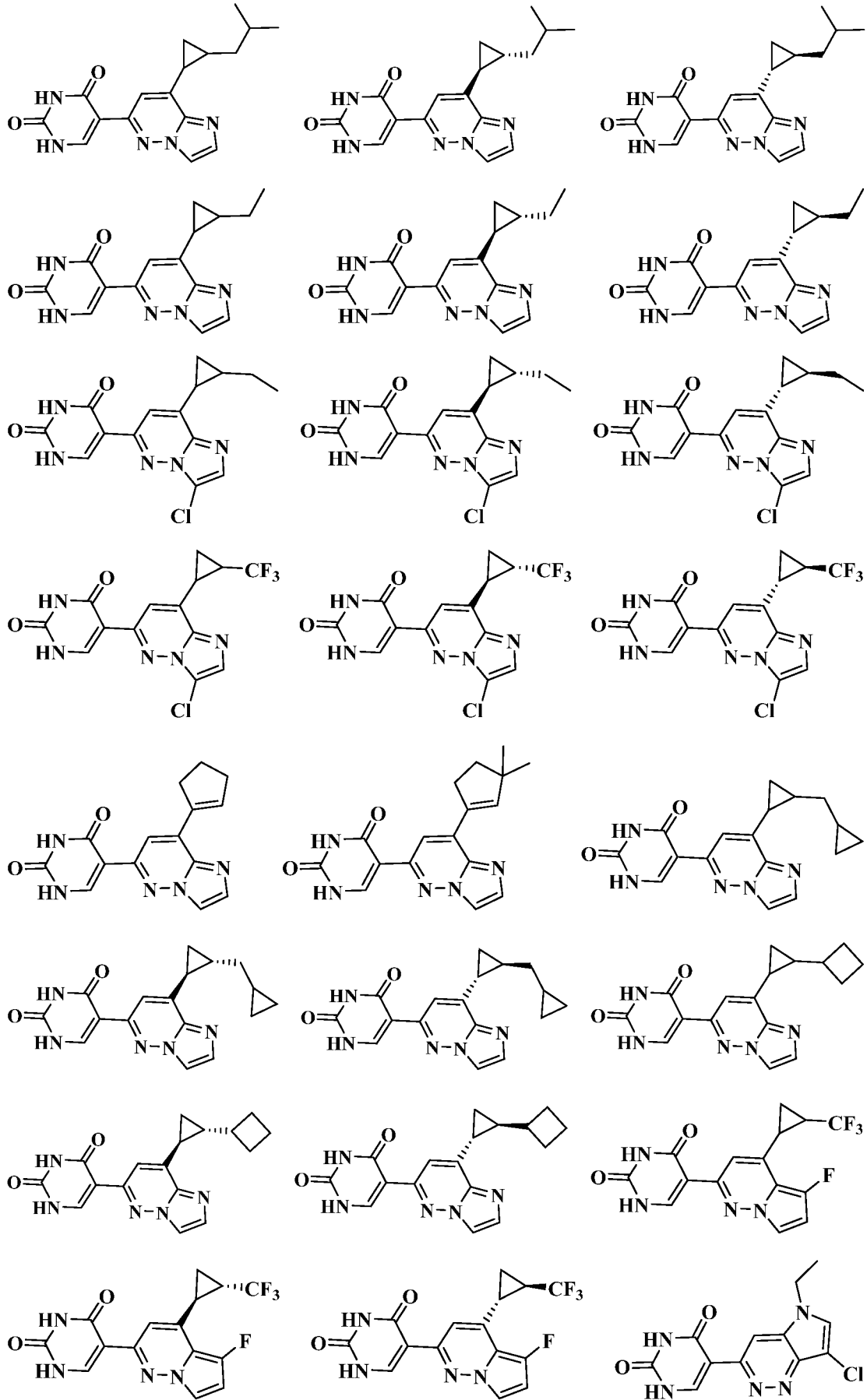
10

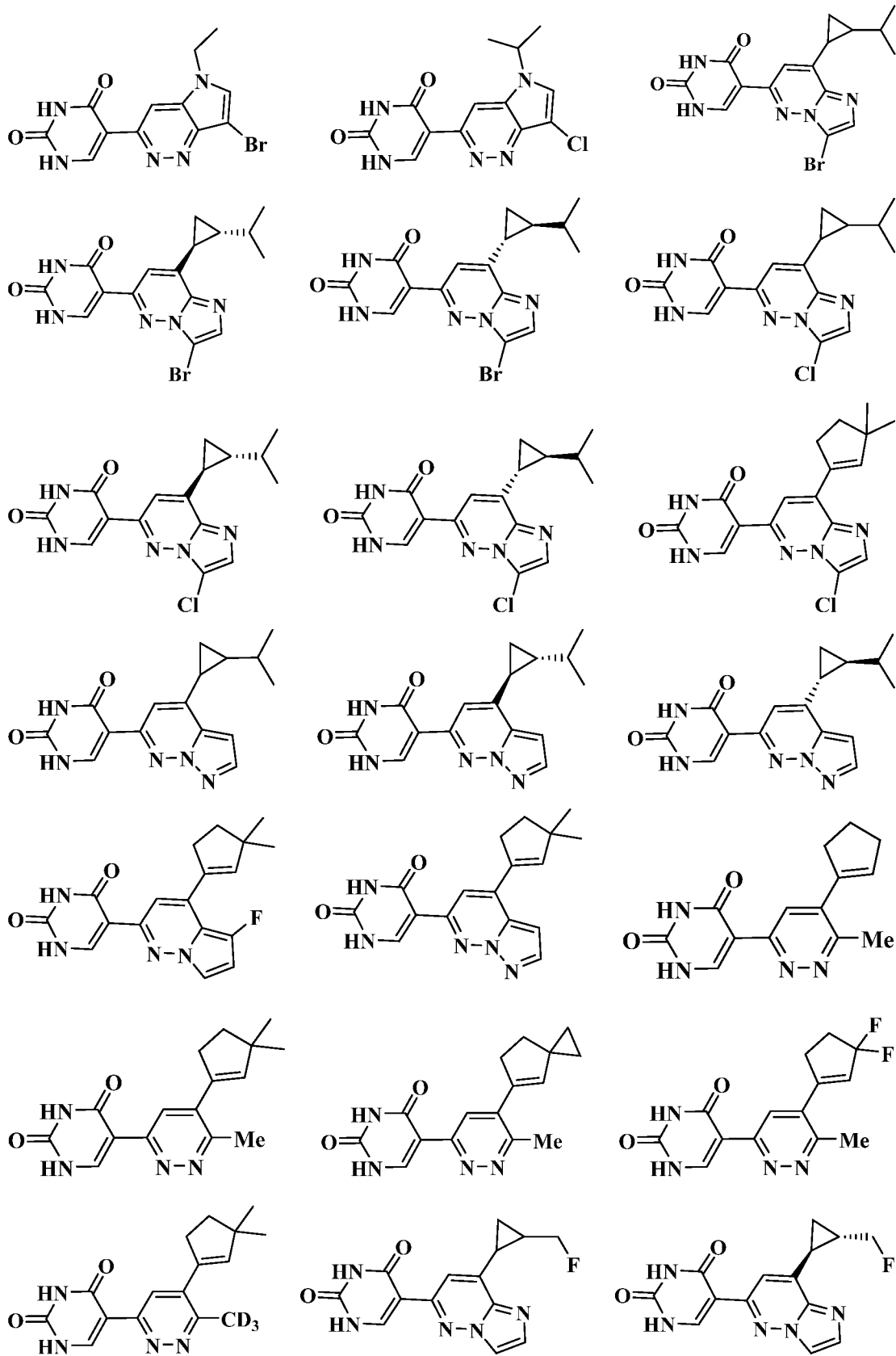




5

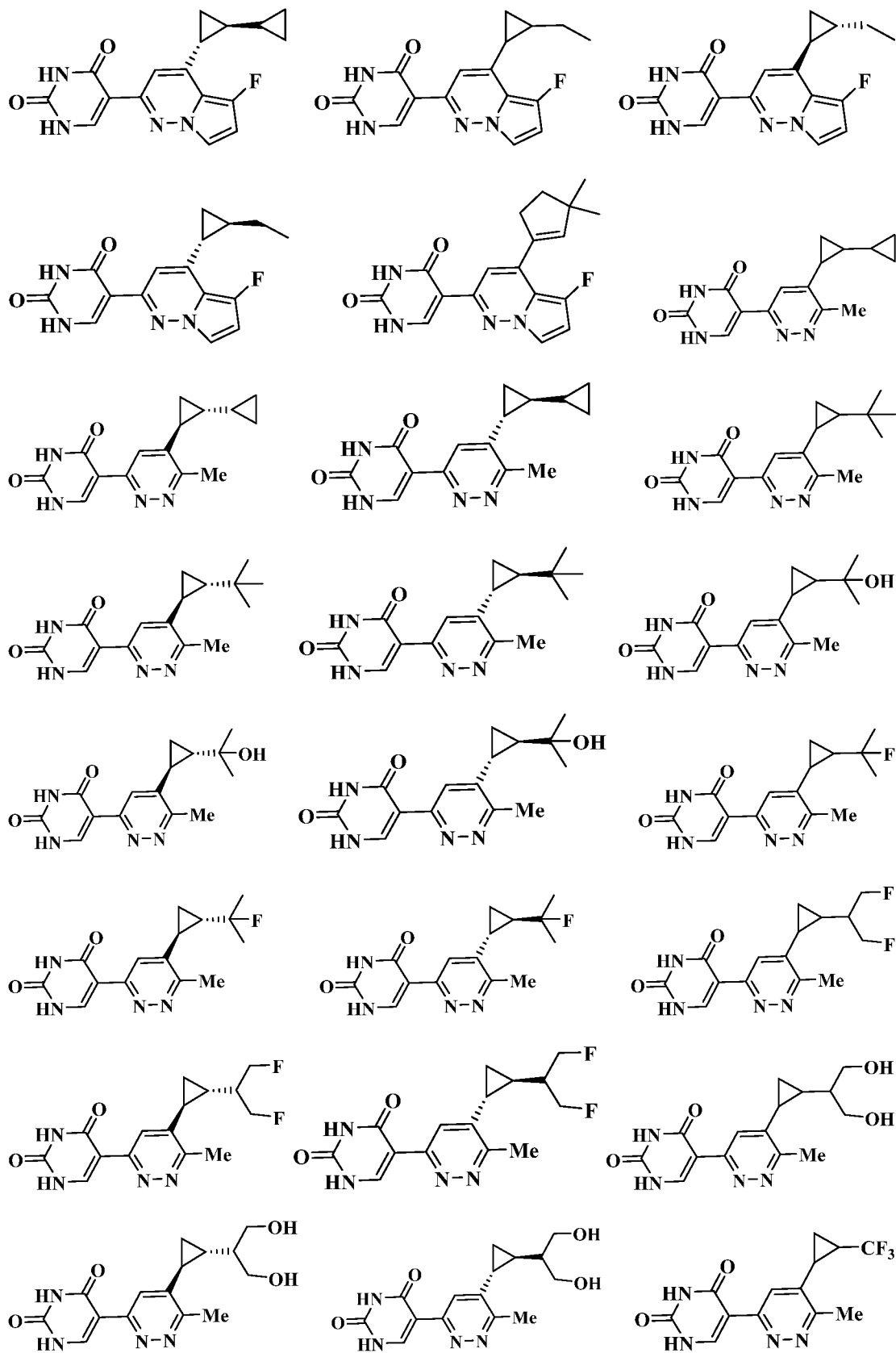


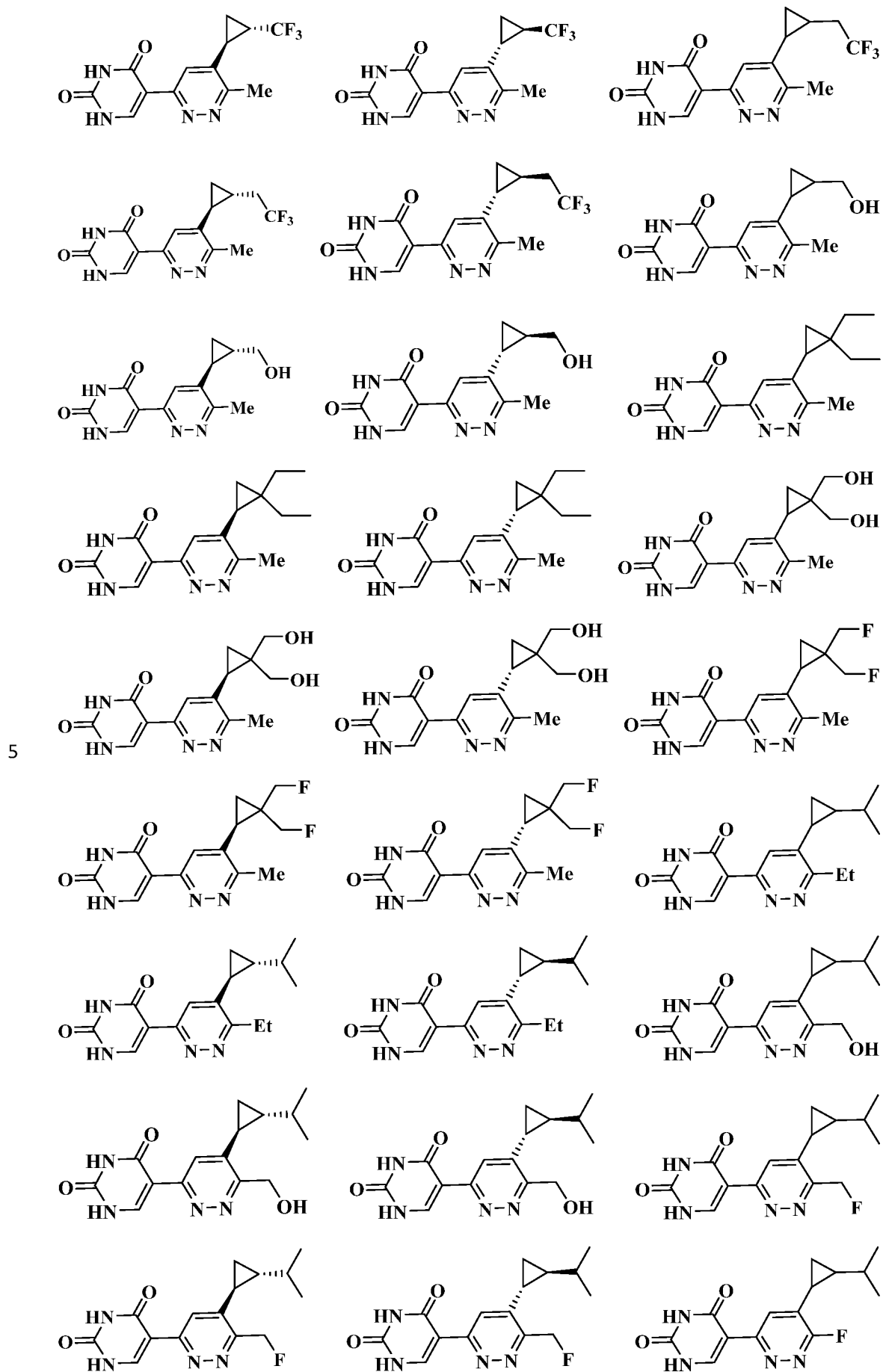




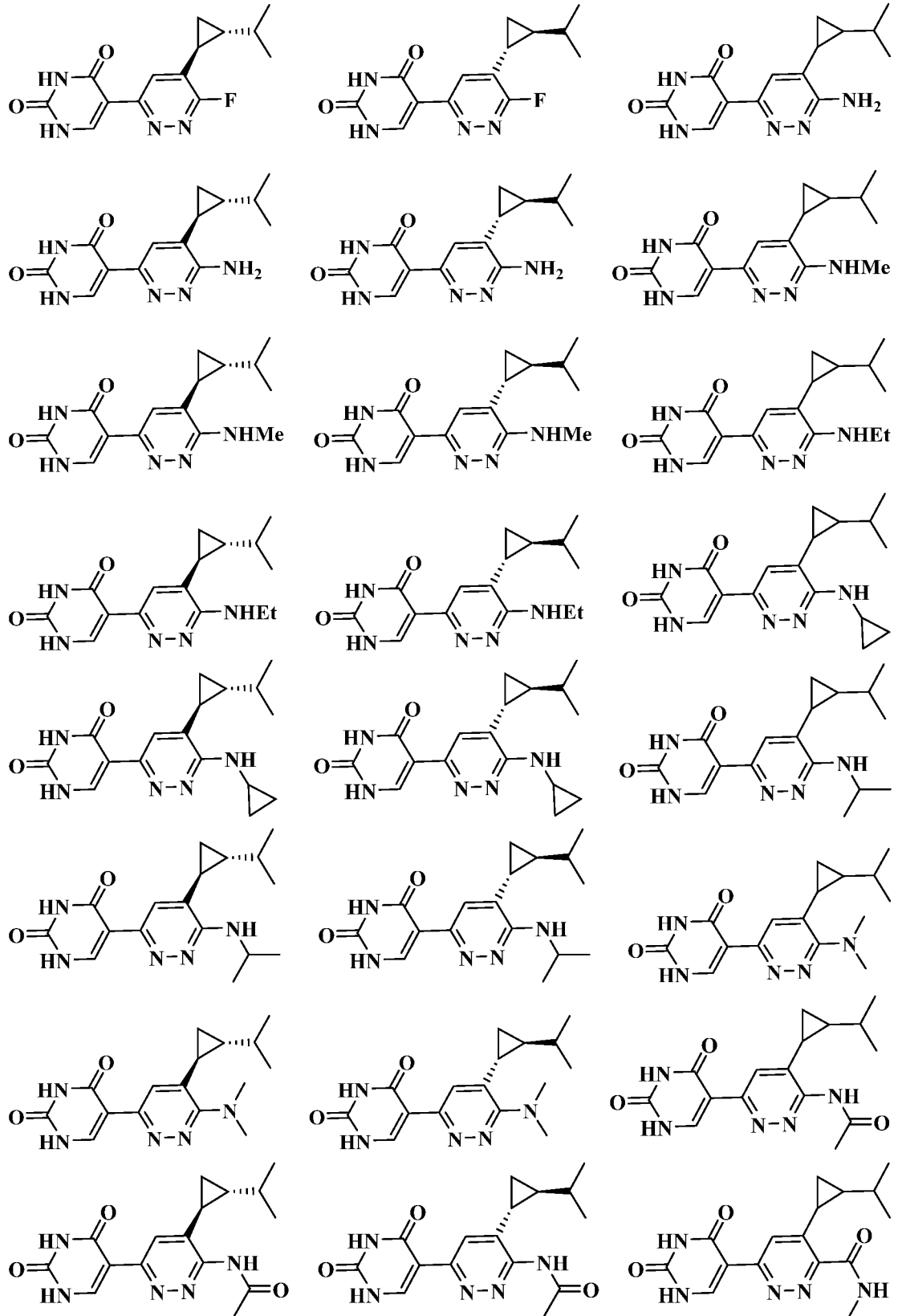
5

5

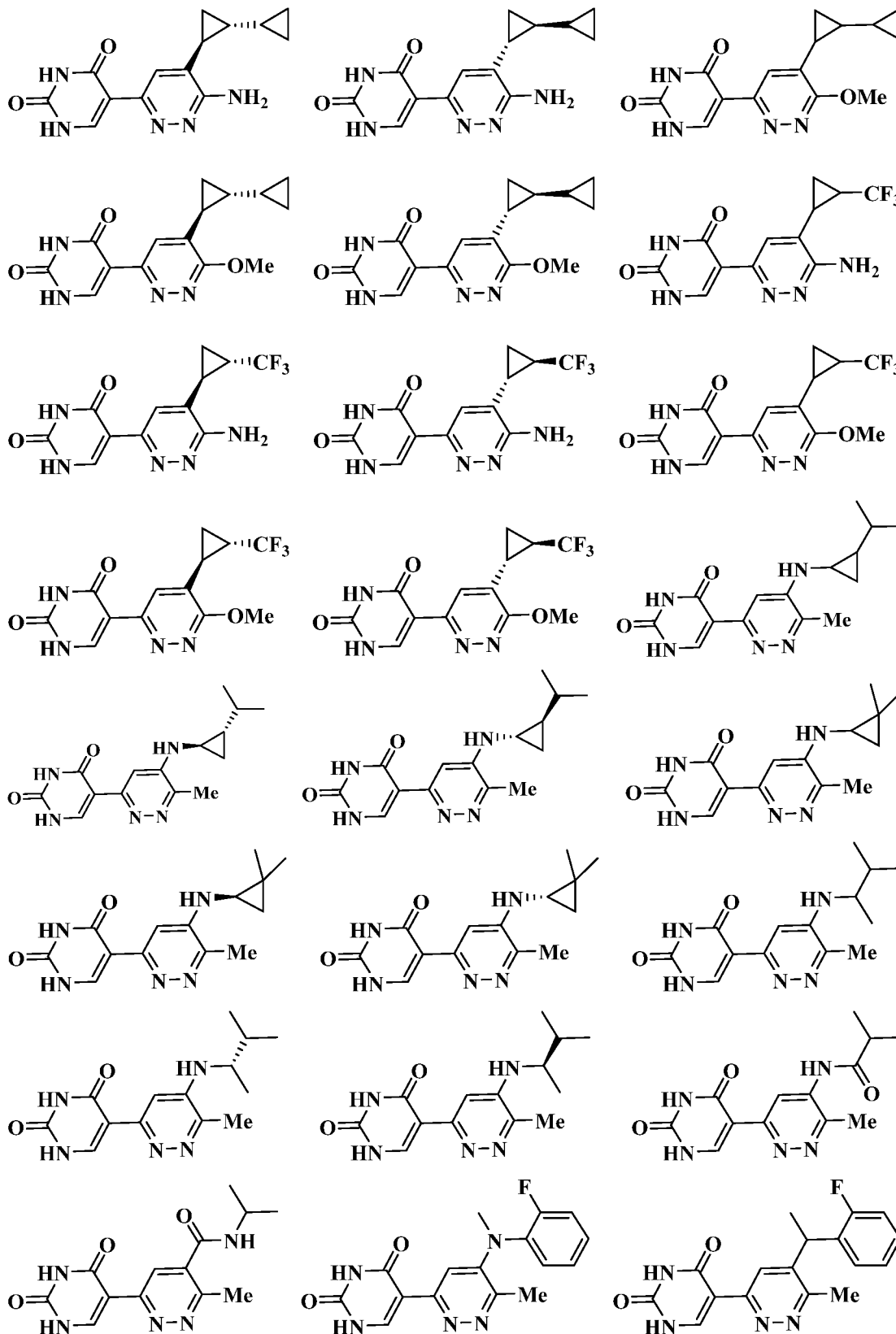


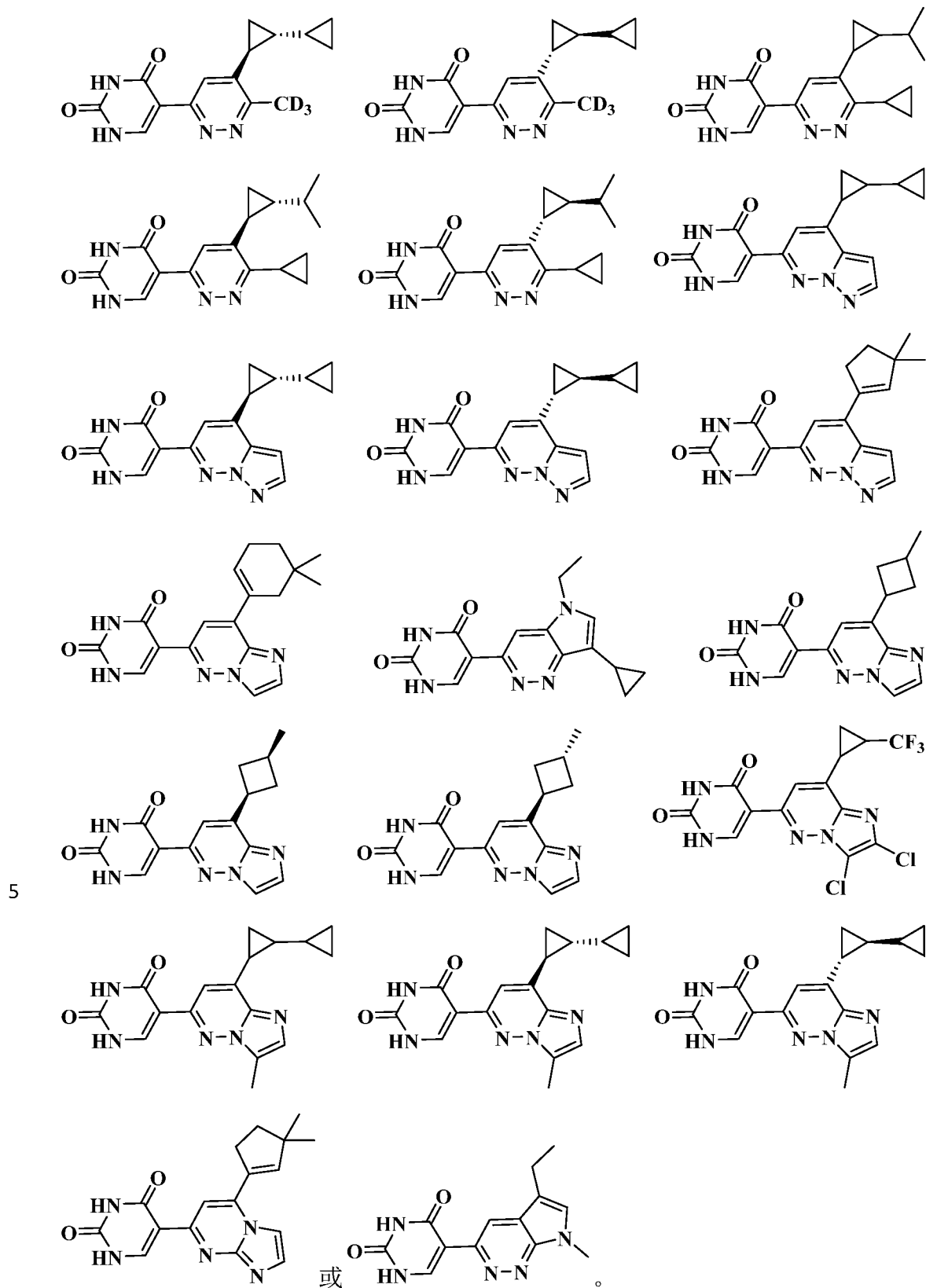


5

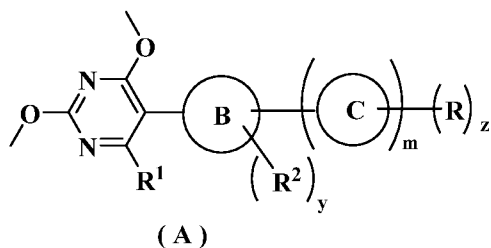


5





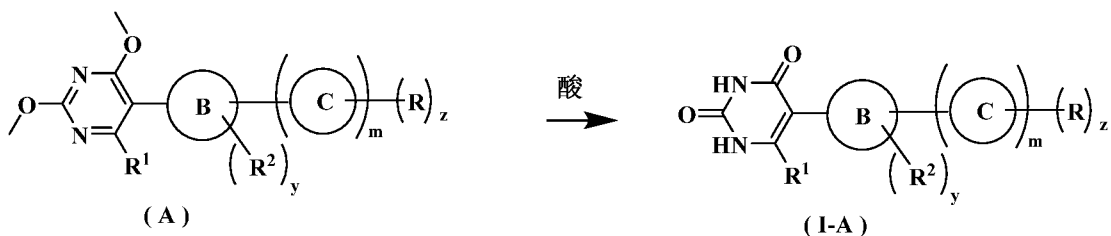
14. 通式 (A) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



其中：

环 B、环 C、R、R¹、R²、y、m 和 z 如权利要求 2 所定义。

- 5 15. 制备权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，包括如下步骤：



其中：

- 10 所述酸选自有机酸或无机酸，

环 B、环 C、R、R¹、R²、y、m 和 z 如权利要求 2 所定义。

- 15 16. 一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1~13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

17. 根据权利要求 1~13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 16 所述的药物组合物在制备 CD73 抑制剂药物中的应用。

- 20 18. 根据权利要求 1~13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的应用，优选地，癌症选自大肠直肠癌、膀胱癌、胃癌、甲状腺癌、食道癌、头颈癌、脑癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、肺癌、黑色素瘤、骨髓瘤、胰脏癌、肾细胞癌、子宫颈癌、泌尿上皮癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、白血病或淋巴瘤。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/136249

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|--|---|--|
| C07D 487/00(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, EPODOC, WPI, USTXT, CNTXT, CNKI, STN, 癌症, 肿瘤, 氧代氮杂, 哒嗪, 嘧啶, 二酮, CD73, pyridazin, pyrimidine, cancer, tumor, 豪森, 翰森, influenza, virus, Se, structure search | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 2019168744 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 06 September 2019 (2019-09-06) abstract, claims 1, 8, 13-23, description paragraphs 85-92, embodiments 1-30 | 1-11, 13-18 |
| PX | WO 2021222522 A1 (GILEAD SCIENCES INC.) 04 November 2021 (2021-11-04) claims 1-60, description paragraph 2638 | 1-18 |
| PX | WO 2021041319 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 04 March 2021 (2021-03-04) claims 1-19, description, pages 8-12, preparation examples 1-16, embodiment 1 | 1-11, 13-18 |
| A | WO 2017098421 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP. DEV. LTD.) 15 June 2017 (2017-06-15) entire description | 1-18 |
| A | WO 2007113232 A1 (GLAXO GROUP LIMITED et al.) 11 October 2007 (2007-10-11) entire description | 1-18 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 17 February 2022 | | Date of mailing of the international search report 09 March 2022 |
| Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451 | | Authorized officer Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/136249

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|--|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|---------------|----|-----------------------------------|
| WO | 2019168744 | A1 | 06 September 2019 | JP | 2020517655 | A | 18 June 2020 |
| | | | | JP | 6794560 | B2 | 02 December 2020 |
| | | | | CR | 20200376 | A | 23 October 2020 |
| | | | | EP | 3759096 | A1 | 06 January 2021 |
| | | | | CL | 2020002158 | A1 | 13 November 2020 |
| | | | | AU | 2019228473 | A1 | 20 August 2020 |
| | | | | AU | 2019228473 | B2 | 25 February 2021 |
| | | | | TW | 201945002 | A | 01 December 2019 |
| | | | | TW | I702954 | B | 01 September 2020 |
| | | | | PH | 12020551464 | A1 | 01 September 2021 |
| | | | | EC | SP20052897 | A | 30 September 2020 |
| | | | | MA | 52413 | A | 06 January 2021 |
| | | | | JO | P20200209 | A1 | 01 September 2019 |
| | | | | US | 2021002257 | A1 | 07 January 2021 |
| | | | | US | 11028074 | B2 | 08 June 2021 |
| | | | | KR | 20200116965 | A | 13 October 2020 |
| | | | | SG | 11202008366 R | A | 29 September 2020 |
| | | | | DO | P2020000148 | A | 15 September 2020 |
| | | | | CN | 111819173 | A | 23 October 2020 |
| | | | | UA | 123890 | C2 | 16 June 2021 |
| | | | | IL | 277006 | D0 | 29 October 2020 |
| | | | | PE | 20210177 | A1 | 29 January 2021 |
| | | | | CA | 3092661 | A1 | 06 September 2019 |
| | | | | BR | 112020016066 | A2 | 08 December 2020 |
| | | | | CO | 2020010191 | A2 | 31 August 2020 |
| <hr/> | | | | | | | |
| WO | 2021222522 | A1 | 04 November 2021 | None | | | |
| <hr/> | | | | | | | |
| WO | 2021041319 | A1 | 04 March 2021 | None | | | |
| <hr/> | | | | | | | |
| WO | 2017098421 | A1 | 15 June 2017 | None | | | |
| <hr/> | | | | | | | |
| WO | 2007113232 | A1 | 11 October 2007 | EA | 200870404 | A1 | 28 April 2009 |
| | | | | AU | 2007233715 | A1 | 11 October 2007 |
| | | | | MA | 30355 | B1 | 01 April 2009 |
| | | | | TW | 200815404 | A | 01 April 2008 |
| | | | | CA | 2648087 | A1 | 11 October 2007 |
| | | | | CR | 10346 | A | 29 October 2008 |
| | | | | JP | 2009532424 | A | 10 September 2009 |
| | | | | JP | 5189074 | B2 | 24 April 2013 |
| | | | | EP | 2007750 | A1 | 31 December 2008 |
| | | | | EP | 2007750 | B1 | 21 August 2013 |
| | | | | IL | 194385 | D0 | 03 August 2009 |
| | | | | ES | 2434337 | T3 | 16 December 2013 |
| | | | | KR | 20080109063 | A | 16 December 2008 |
| | | | | PE | 20071152 | A1 | 16 December 2007 |
| | | | | US | 2007249642 | A1 | 25 October 2007 |
| | | | | US | 7727988 | B2 | 01 June 2010 |
| | | | | BR | PI0709660 | A2 | 19 July 2011 |
| | | | | AR | 060237 | A1 | 04 June 2008 |
| | | | | MX | 2008012875 | A | 13 October 2008 |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/136249

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/00(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|-----|-------------------|---------|---|---|-------------|----|--|------|----|---|-------------|---|---|------|---|---|------|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, EPDOC, WPI, USTXT, CNTXT, CNKI, STN, 癌症, 肿瘤, 氧代氮杂, 哒嗪, 嘧啶, 二酮, CD73, pyridazin, pyrimidine, cancer, tumor, 豪森, 翰森, influenza, virus, Se, 结构检索</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019168744 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2019年9月6日 (2019 - 09 - 06) 摘要, 权利要求1, 8, 13-23, 说明书第85-92段, 实施例1-30</td> <td>1-11, 13-18</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021222522 A1 (GILEAD SCIENCES INC.) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 权利要求1-60, 说明书第2638段</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021041319 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 权利要求1-19, 说明书第8-12页, 制备例1-16, 实施例1</td> <td>1-11, 13-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017098421 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP. DEV. LTD.) 2017年6月15日 (2017 - 06 - 15) 说明书全文</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2007113232 A1 (GLAXO GROUP LTD. 等) 2007年10月11日 (2007 - 10 - 11) 说明书全文</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | X | WO 2019168744 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2019年9月6日 (2019 - 09 - 06) 摘要, 权利要求1, 8, 13-23, 说明书第85-92段, 实施例1-30 | 1-11, 13-18 | PX | WO 2021222522 A1 (GILEAD SCIENCES INC.) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 权利要求1-60, 说明书第2638段 | 1-18 | PX | WO 2021041319 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 权利要求1-19, 说明书第8-12页, 制备例1-16, 实施例1 | 1-11, 13-18 | A | WO 2017098421 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP. DEV. LTD.) 2017年6月15日 (2017 - 06 - 15) 说明书全文 | 1-18 | A | WO 2007113232 A1 (GLAXO GROUP LTD. 等) 2007年10月11日 (2007 - 10 - 11) 说明书全文 | 1-18 |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2019168744 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2019年9月6日 (2019 - 09 - 06) 摘要, 权利要求1, 8, 13-23, 说明书第85-92段, 实施例1-30 | 1-11, 13-18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PX | WO 2021222522 A1 (GILEAD SCIENCES INC.) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 权利要求1-60, 说明书第2638段 | 1-18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PX | WO 2021041319 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 权利要求1-19, 说明书第8-12页, 制备例1-16, 实施例1 | 1-11, 13-18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 2017098421 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP. DEV. LTD.) 2017年6月15日 (2017 - 06 - 15) 说明书全文 | 1-18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 2007113232 A1 (GLAXO GROUP LTD. 等) 2007年10月11日 (2007 - 10 - 11) 说明书全文 | 1-18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年2月17日</p> | | <p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年3月9日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p> | | <p>授权官员</p> <p>刘长娥</p> <p>电话号码 86-(010)-53962152</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/136249

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|--------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| WO | 2019168744 | A1 | 2019年9月6日 | JP | 2020517655 | A | 2020年6月18日 |
| | | | | JP | 6794560 | B2 | 2020年12月2日 |
| | | | | CR | 20200376 | A | 2020年10月23日 |
| | | | | EP | 3759096 | A1 | 2021年1月6日 |
| | | | | CL | 2020002158 | A1 | 2020年11月13日 |
| | | | | AU | 2019228473 | A1 | 2020年8月20日 |
| | | | | AU | 2019228473 | B2 | 2021年2月25日 |
| | | | | TW | 201945002 | A | 2019年12月1日 |
| | | | | TW | 1702954 | B | 2020年9月1日 |
| | | | | PH | 12020551464 | A1 | 2021年9月1日 |
| | | | | EC | SP20052897 | A | 2020年9月30日 |
| | | | | MA | 52413 | A | 2021年1月6日 |
| | | | | JO | P20200209 | A1 | 2019年9月1日 |
| | | | | US | 2021002257 | A1 | 2021年1月7日 |
| | | | | US | 11028074 | B2 | 2021年6月8日 |
| | | | | KR | 20200116965 | A | 2020年10月13日 |
| | | | | SG | 11202008366R | A | 2020年9月29日 |
| | | | | DO | P2020000148 | A | 2020年9月15日 |
| | | | | CN | 111819173 | A | 2020年10月23日 |
| | | | | UA | 123890 | C2 | 2021年6月16日 |
| | | | | IL | 277006 | D0 | 2020年10月29日 |
| PE | 20210177 | A1 | 2021年1月29日 | | | | |
| CA | 3092661 | A1 | 2019年9月6日 | | | | |
| BR | 112020016066 | A2 | 2020年12月8日 | | | | |
| CO | 2020010191 | A2 | 2020年8月31日 | | | | |
| WO | 2021222522 | A1 | 2021年11月4日 | 无 | | | |
| WO | 2021041319 | A1 | 2021年3月4日 | 无 | | | |
| WO | 2017098421 | A1 | 2017年6月15日 | 无 | | | |
| WO | 2007113232 | A1 | 2007年10月11日 | EA | 200870404 | A1 | 2009年4月28日 |
| | | | | AU | 2007233715 | A1 | 2007年10月11日 |
| | | | | MA | 30355 | B1 | 2009年4月1日 |
| | | | | TW | 200815404 | A | 2008年4月1日 |
| | | | | CA | 2648087 | A1 | 2007年10月11日 |
| | | | | CR | 10346 | A | 2008年10月29日 |
| | | | | JP | 2009532424 | A | 2009年9月10日 |
| | | | | JP | 5189074 | B2 | 2013年4月24日 |
| | | | | EP | 2007750 | A1 | 2008年12月31日 |
| | | | | EP | 2007750 | B1 | 2013年8月21日 |
| | | | | IL | 194385 | D0 | 2009年8月3日 |
| | | | | ES | 2434337 | T3 | 2013年12月16日 |
| | | | | KR | 20080109063 | A | 2008年12月16日 |
| | | | | PE | 20071152 | A1 | 2007年12月16日 |
| | | | | US | 2007249642 | A1 | 2007年10月25日 |
| | | | | US | 7727988 | B2 | 2010年6月1日 |
| | | | | BR | PI0709660 | A2 | 2011年7月19日 |
| AR | 060237 | A1 | 2008年6月4日 | | | | |
| MX | 2008012875 | A | 2008年10月13日 | | | | |