

# (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  
2023 年 9 月 14 日 (14.09.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/169573 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/080923

(22) 国际申请日: 2023 年 3 月 10 日 (10.03.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210239570.0 2022年3月11日 (11.03.2022) CN

202210590548.0 2022年5月26日 (26.05.2022) CN

202210689545.2 2022年6月16日 (16.06.2022) CN

202210982091.8 2022年8月16日 (16.08.2022) CN

202310203832.2 2023年3月3日 (03.03.2023) CN

(71) 申请人: 武汉人福创新药物研发中心有限公司 (WUHAN HUMANWELL INNOVATIVE DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTER LIMITED COMPANY) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。

(72) 发明人: 张学军 (ZHANG, Xuejun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。李金平 (LI, Jinping); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。李群 (LI, Qun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。贾一民 (JIA, Yimin); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。陈浩民 (CHEN, Haomin); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室,

Hubei 430075 (CN)。陈登辉 (CHEN, Denghui); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。宋小波 (SONG, Xiaobo); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。张辛 (ZHANG, Xin); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。杨俊 (YANG, Jun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。李莉娥 (LI, Lie); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。

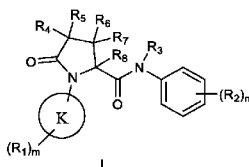
(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市徐汇区小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, MK, MT, NL,

(54) Title: POLθ INHIBITOR

(54) 发明名称: 一种 Polθ 抑制剂



(57) Abstract: Provided is a Polθ inhibitor. Specifically provided are a heterocyclic compound represented by formula I, and a stereoisomer or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein m and n respectively are integers from 0 to 4; and a ring K is a 5-6 membered heteroaryl ring. The heterocyclic compound has a good inhibitory effect on a Polθ polymerase, and can prevent or treat diseases or conditions mediated by Polθ.

(57) 摘要: 提供了一种 Polθ 抑制剂。具体提供了一种式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, m、n 分别为 0-4 的整数; 环 K 为 5-6 元杂芳环。所述杂环化合物对 Polθ 聚合酶有良好的抑制作用, 可以预防或治疗由 Polθ 介导的疾病或病症。

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)。

**根据细则4.17的声明：**

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

**本国际公布：**

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 一种 Polθ 抑制剂

本申请要求申请日为 2022/3/11 的中国专利申请 2022102395700 的优先权。本申请要求申请日为 2022/5/26 的中国专利申请 2022105905480 的优先权。本申请要求申请日为 2022/6/16 的中国专利申请 2022106895452 的优先权。本申请要求申请日为 2022/8/16 的中国专利申请 2022109820918 的优先权。本申请要求申请日为 2023/3/03 的中国专利申请 2023102038322 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

### 技术领域

本发明属于医药领域，具体地，本发明涉及到一种 Polθ 抑制剂。

### 背景技术

合成致死是目前抗肿瘤领域中一个新兴的研究方向，其中针对 DNA 修复途径的治疗是本专利的重点。部分肿瘤细胞由于基因突变，会造成某一 DNA 修复途径缺失，从而使得它们对于尚存的 DNA 修复途径过度依赖，此时针对这一尚存的 DNA 修复途径进行针对性抑制，就可特异性地杀死该类肿瘤细胞，而对正常的体细胞不具有杀伤作用。近年来，通过聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂治疗乳腺卵巢癌易感基因(breast and ovarian cancer susceptibility gene, BRCA)突变肿瘤的方法正是利用了靶向 DNA 修复缺陷的合成致死作用机制。

DNA 双链断裂 (DNA double strand breaks, DSBs) 是最严重的 DNA 损伤之一。细胞中 DNA 双链断裂修复 (DNA double strand breaks repair, DSBR) 可大致分为三种途径完成，一种是非同源末端连接 (non-homologous end-joining, NHEJ)，一种途径是同源重组 (homologous recombination, HR)，最后一种途径则是当 NHEJ 或 HR 受到损害时由 DNA 聚合酶 θ (Polymerase θ, Polθ, POLQ)介导的末端连接 (alt-EJ)，也称为微同源介导的末端连接 (MMEJ)。Polθ 在微同源介导的末端连接过程中发挥核心作用。Polθ 具有 N 端解旋酶结构域和 C 端 DNA 聚合酶结构域。研究显示 Polθ 的解旋酶域可促进微同源性的退火，退火后，通过核酸酶去除所有突出的碱基，并通过 Polθ 填补缺口。因此 Polθ 作为 DNA 修复缺陷的重要靶点受到了越来越多的关注。Polθ 在正常组织中的几乎不表达，但在多种肿瘤类型（如乳腺癌、卵巢癌、HNSCC 和肺癌）中过度表达而且与不良预后结果相关。研究显示当同源重组介导的修复受到损害时 (HRD)，如 BRCA1 或 BRCA2 突变，Polθ 高度表达并引导 DSB 修复朝向微同源介导的末端连接 (MMEJ) 发展，开启 MMEJ 的 DNA 修复过程。

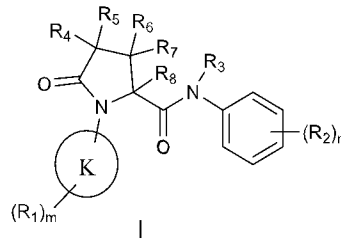
由于 Polθ 在同源重组修复缺陷 (HRD) 肿瘤中至关重要，因此抑制 Polθ 是一种有前途的新型的合成致死治疗策略。

### 发明内容

本发明的目的是提供一种 Polθ 抑制剂，所述 Polθ 抑制剂具有如所示式 I 结构，可用于抑制 Polθ

聚合酶的活性，预防或治疗由 Polθ 介导的疾病或病症。

本发明提供了一种式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中，m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0、1、2、3 或 4；

环 K 为 5-6 元杂芳环；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 3-6 元环烷基；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

R<sub>3</sub> 为氢、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>3</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，R<sub>8</sub> 为 R<sub>b</sub>；

或，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 中至少一个为氰基；

或，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立地为 R<sub>b</sub>，

或，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为 R<sub>b</sub>，

或，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

或，R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

或，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

或，R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

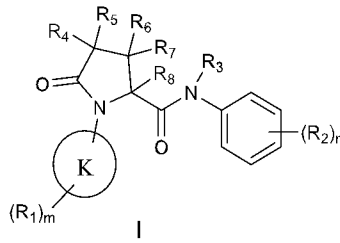
各 R<sub>b</sub> 各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 4-6 元杂环烷基；

各 R<sub>b</sub> 中，各所述 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

各所述环 A 为未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 3-8 元环烷基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 4-8 元杂环烷基；

各环 A 中，所述 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基。

在某一方案中，所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐中，所述式 I 所示杂环化合物中某些基团的定义如下所述，其余基团的定义如其他任一方案所述（以下简称“在某一方案中”）：所述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中,  $m$  为 0、1、2、3、4;

$n$  为 0、1、2、3、4;

环 K 为 5-6 元杂芳环;

$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自: 卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的 3-6 元环烷基;

当  $m$  为 2、3、4 时, 所述  $R_1$  相同或不同;

当  $n$  为 2、3、4 时, 所述  $R_2$  相同或不同;

$R_3$  为氢、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基;

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地为氢或  $R_b$ ,  $R_8$  为  $R_b$ ;

或  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ , 且  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  中至少一个为氰基;

或  $R_4$  和  $R_5$  为相同或不同的  $R_b$ , 或  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ;

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ;

或  $R_6$  和  $R_7$  为相同或不同的  $R_b$ , 或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ;

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢或  $R_b$ ;

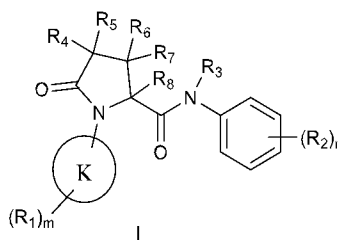
其中, 以上任一所述  $R_b$  各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、未取代或被  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、未取代或被  $R_a$  取代的 3-6 元环烷基、未取代或被  $R_a$  取代的 4-6 元杂环烷基;

所述环 A 为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的 3-8 元环烷基、未取代或被  $R_a$  取代的 4-8 元杂环烷基;

以上任一所述  $R_a$  各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

当  $R_a$  为多个时, 所述  $R_a$  相同或不同。

在某一方案中, 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,  $m$  为 0、1、2、3、4;

n 为 0、1、2、3、4；

环 K 为 5-6 元杂芳环；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 各自独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 3-6 元环烷基；

当 m 为 2、3、4 时，所述 R<sub>1</sub> 相同或不同；

当 n 为 2、3、4 时，所述 R<sub>2</sub> 相同或不同；

R<sub>3</sub> 为氢、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，R<sub>8</sub> 为 R<sub>b</sub>；

或 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 中至少一个为氰基；

或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 为相同或不同的 R<sub>b</sub>，或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 为相同或不同的 R<sub>b</sub>，或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

其中，以上任一所述 R<sub>b</sub> 各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 4-6 元杂环烷基；

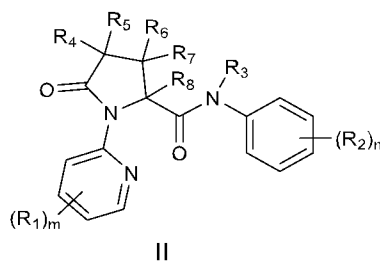
所述环 A 为未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 3-8 元环烷基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 4-8 元杂环烷基；

以上任一所述 R<sub>a</sub> 各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

当 R<sub>a</sub> 为多个时，所述 R<sub>a</sub> 相同或不同。

在某一方案中，所述环 K 为 5-6 元含 N 杂芳环；较佳地环 K 为吡啶环、嘧啶环、吡嗪环或哒嗪环。

在某一方案中，式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，具有结构 II



其中，m 为 0、1、2、3、4；

n 为 0、1、2、3、4；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 各自独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷

基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的 3-6 元环烷基；

当  $m$  为 2、3、4 时，所述  $R_1$  相同或不同；

当  $n$  为 2、3、4 时，所述  $R_2$  相同或不同；

$R_3$  为氢、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地为氢或  $R_b$ ， $R_8$  为  $R_b$ ；

或  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ，且  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  中至少一个为氰基；

或  $R_4$  和  $R_5$  为相同或不同的  $R_b$ ，或  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

或  $R_6$  和  $R_7$  为相同或不同的  $R_b$ ，或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

其中，以上任一所述  $R_b$  各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、未取代或被  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基；

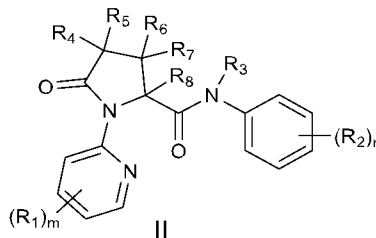
所述环 A 为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的 3-8 元环烷基、未取代或被  $R_a$  取代的 4-8 元杂环烷基；

以上任一所述  $R_a$  各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基；

当  $R_a$  为多个时，所述  $R_a$  相同或不同。

在某一方案中，以上任一所述多个  $R_a$  取代是指 2、3 或 4 个  $R_a$  取代；当  $R_a$  为 2、3 或 4 个时，所述  $R_a$  相同或不同。

在某一方案中，所述式 II 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中， $m$ 、 $n$  分别为 0-4 的整数；

$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、3-6 元环烷基；

所述  $R_1$  或  $R_2$  任选地被选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、 $C_1$ - $C_6$  烷基；

当  $R_1$  为多个时，所述  $R_1$  相同或不同；当  $R_2$  为多个时，所述  $R_2$  相同或不同；

$R_3$  为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  氘代烷基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基， $R_8$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基；

或  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;  
 或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;  
 或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;  
 或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;  
 所述环 A 为 3-8 元环烷基或 4-8 元杂环烷基;

所述环 A 任选地被选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基。

在某一方案中, 所述式 II 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

$m$ 、 $n$  分别为 0-4 的整数;

$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自: 卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、3-6 元环烷基;

所述  $R_1$  或  $R_2$  任选地被选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、 $C_1$ - $C_6$  烷基;

当  $R_1$  为多个时, 所述  $R_1$  相同或不同; 当  $R_2$  为多个时, 所述  $R_2$  相同或不同;

$R_3$  为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $R_8$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基;

或  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;

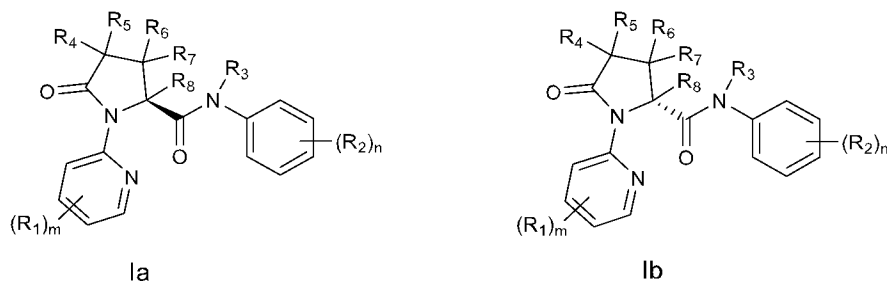
或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;

所述环 A 为 3-8 元环烷基或 4-8 元杂环烷基;

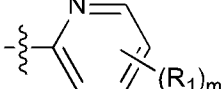
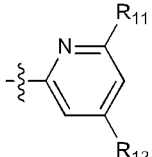
所述环 A 任选地被选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基。

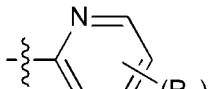
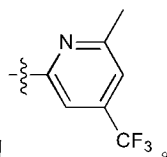
在某一方案中, 式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 具有结构 Ia 或 Ib

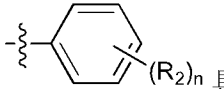
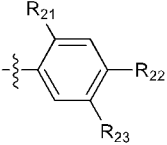


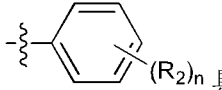
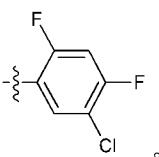
其中,  $m$ 、 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  如本发明任一项所定义。



在某一方案中，具有结构  
， $R_{11}$  为  $C_1$ - $C_3$  烷基， $R_{12}$  为  $C_1$ - $C_3$  卤代烷基；

较佳地，具有结构  
。

在某一方案中，具有结构  
， $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$  为相同或不同的卤素；  
 较佳地，所述  $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$  分别独立地为 F 或 Cl；

较佳地，具有结构  
。

在某一方案中， $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢。

在某一方案中， $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基；

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基；

或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基；

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基。

在某一方案中， $R_4$ 、 $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢；

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  为氢；

或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  为氢；

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  为氢；

所述环 A 为 3-6 元环烷基或 4-8 元杂环烷基；

较佳地，所述环 A 选自：环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷；

较佳地，所述 4-8 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；当所述杂原子为多个时，所述杂原子相同或不同。

在某一方案中,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  为氢,  $R_8$  为  $C_1$ - $C_3$  烷基。

在某一方案中, 所述  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基为  $C_1$ - $C_6$  氟代烷基。

在某一方案中, 所述  $C_1$ - $C_3$  卤代烷基为  $C_1$ - $C_3$  氟代烷基。

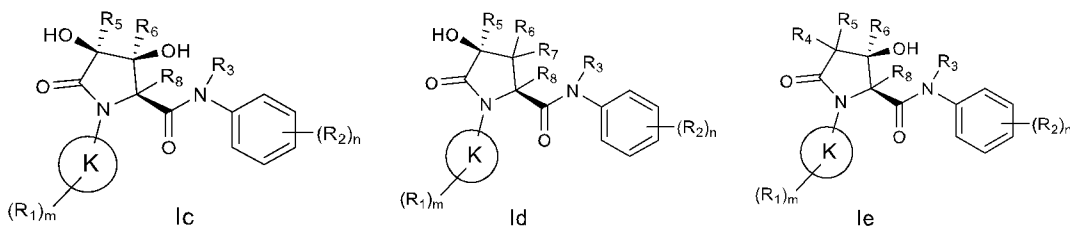
在某一方案中,  $R_4$  和  $R_5$  为相同或不同的  $R_b$ ,  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

或  $R_6$  和  $R_7$  为相同或不同的  $R_b$ ,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

$R_b$  为卤素、羟基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基;

较佳地,  $R_b$  为氟、氯、羟基、氰基、甲基、乙基、丙基。

在某一方案中, 式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有结构 Ic、Id 或 Ie



其中, 环 K、m、n、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  如本发明任一项所定义。

在某一方案中, 在 Ic 中,  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A。

在某一方案中, 在 Id 中, 在 Id 中,  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A; 或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A; 或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A。

在某一方案中, 在 Ie 中,  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A; 或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A。

在某一方案中, 以上任一所述环 A 为 3-6 元环烷基或 4-8 元杂环烷基; 较佳地, 所述环 A 选自: 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷。

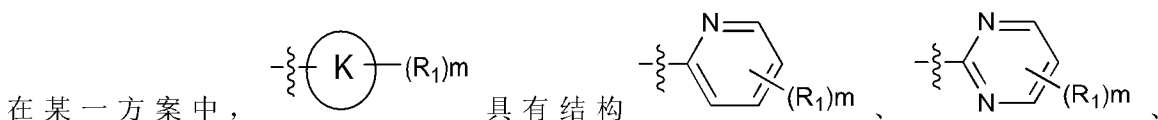
在某一方案中, 所述 4-8 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 当所述杂原子为多个时, 所述杂原子相同或不同。

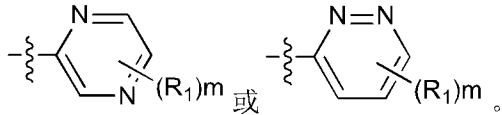
在某一方案中,  $R_3$  为甲基。

在某一方案中,  $R_3$  为氘代甲基 ( $-CD_3$ )。

在某一方案中, 在 Ic、Id 或 Ie 中,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为羟基、甲基、氟代甲基、氰基、环丙基。

在某一方案中, 环 K 为 5 元或 6 元含 N 杂芳环; 较佳地, 环 K 为吡啶环、嘧啶环、吡嗪环、哒嗪环。





在某一方案中, 所述  $m$  为 2 或 3, 例如 2。

在某一方案中, 所述  $n$  为 1 或 3, 例如 3。

在某一方案中, 所述环 K 为 5~6 元杂芳环, 所述 5~6 元杂芳环中, 杂原子为 N, 杂原子数为 1 或 2 个, 例如, 所述环 K 为吡啶。

在某一方案中, 各  $R_1$  各自独立地为卤素、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基或 3-6 元环烷基, 优选地, 各  $R_1$  各自独立地为卤素、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基, 例如, 各  $R_1$  各自独立地为卤素、三氟甲基、甲基或三氘代甲基, 又如, 各  $R_1$  各自独立地为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。

在某一方案中, 当  $m$  为 2 时, 各  $R_1$  位于环 K 中杂原子的邻位或对位。

在某一方案中, 当  $m$  为 3 时, 各  $R_1$  相邻且位于环 K 中杂原子的邻位、间位或对位。

在某一方案中, 各  $R_1$  中, 各  $R_a$  各自独立地为卤素或氘, 例如, 各  $R_1$  中, 各  $R_a$  各自独立地为卤素。

在某一方案中,  $R_2$  各自独立地为卤素。

在某一方案中,  $R_3$  为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基, 例如,  $R_3$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基, 又如  $R_3$  为被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。

在某一方案中,  $R_3$  中, 各  $R_a$  各自独立地为氘。

在某一方案中, 各  $R_b$  各自独立地为卤素、羟基、氰基、3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基, 优选地, 各  $R_b$  各自独立地为卤素、羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷基, 例如, 各  $R_b$  各自独立地为羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷基。

在某一方案中, 各  $R_b$  中, 各  $R_a$  各自独立地为卤素。

在某一方案中, 各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基。

在某一方案中,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或  $R_b$ ,  $R_8$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基。

在某一方案中,  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ , 且  $R_4$  为氰基。

在某一方案中,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ , 且  $R_6$  为氰基。

在某一方案中,  $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ,  $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为  $R_b$  或氢,

例如,  $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基或羟基,  $R_8$  为氢,

优选地,  $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基,  $R_8$  为氢。

在某一方案中,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为  $R_b$ ,  $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_8$  各自独立地为  $R_b$  或氢,

例如,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为  $R_b$ ,  $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基或羟基,  $R_8$  为氢。

在某一方案中,  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基,  $R_8$  为氢, 例如,  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢,  $R_8$  为氢。

在某一方案中,  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基,

R<sub>8</sub>为氢。

在某一方案中，R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>与它们所连接的C原子一起形成环A，R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>各自独立地为氢或羟基，R<sub>8</sub>为氢。

在某一方案中，环K中，所述5-6元杂芳环中，杂原子选自N、O和S中一种或多种，杂原子数为1、2或3个，例如，环K中，所述5-6元杂芳环为6元杂芳环，较佳地，所述5-6元杂芳环中，杂原子选自N，更佳地，所述5-6元杂芳环中杂原子数为1个。

在某一方案中，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中，所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘，例如氯或氟。

在某一方案中，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中，所述未取代或被一个或多个R<sub>a</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一方案中，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中，所述未取代或被一个或多个R<sub>a</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基各自独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

在某一方案中，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中，所述3-6元环烷基各自独立地为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基，例如环丙烷基。

在某一方案中，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中，各R<sub>a</sub>中，所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一方案中，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中，各R<sub>a</sub>中，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中，各R<sub>a</sub>中，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基各自独立地为1个、2个或3个卤素（例如氟、氯、溴或碘）取代地C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基）。

在某一方案中，R<sub>3</sub>中，所述未取代或被一个或多个R<sub>a</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一方案中，R<sub>3</sub>中，各R<sub>a</sub>中，所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一方案中，R<sub>3</sub>中，各R<sub>a</sub>中，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中，R<sub>3</sub>中，各R<sub>a</sub>中，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基各自独立地为1个、2个或3个卤素（例如氟、氯、溴或碘）取代地C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基）。

在某一方案中，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一方案中，各R<sub>b</sub>中，所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一方案中，各R<sub>b</sub>中，所述未取代或被R<sub>a</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一方案中，各R<sub>b</sub>中，所述未取代或被R<sub>a</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基各自独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

在某一方案中，各R<sub>b</sub>中，所述未取代或被R<sub>a</sub>取代的3-6元环烷基中3-6元环烷基各自独立地为

环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基，例如环丙烷基。

在某一方案中，各  $R_b$  中，所述未取代或被  $R_a$  取代的 4-6 元杂环烷基中 4-6 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中一种或多种，杂原子数为 1、2 或 3 个。

在某一方案中，各  $R_b$  中，各  $R_a$  中，所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一方案中，各  $R_b$  中，各  $R_a$  中，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中，各  $R_b$  中，各  $R_a$  中，所述  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基各自独立地为 1 个、2 个或 3 个卤素（例如氟、氯、溴或碘）取代地  $C_1$ - $C_6$  烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基）。

在某一方案中，各环 A 中，所述未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的 3-8 元环烷基中 3-8 元环烷基为 3-6 元环烷基，例如所述 3-6 元环烷基各自独立地为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基，优选为环丙烷基。

在某一方案中，各环 A 中，所述未取代或被  $R_a$  取代的 4-8 元杂环烷基中 4-8 元杂环烷基为 4-6 元杂环烷基，较佳地，所述 4-6 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中一种或多种，杂原子数为 1、2 或 3 个。

在某一方案中，各环 A 中，各  $R_a$  中，所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘。

在某一方案中，各环 A 中，各  $R_a$  中，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中，各环 A 中，各  $R_a$  中，所述  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基各自独立地为 1 个、2 个或 3 个卤素（例如氟、氯、溴或碘）取代地  $C_1$ - $C_6$  烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基）。

在某一方案中，当  $m$  为 2、3、4 时，所述  $R_1$  相同或不同。

在某一方案中，当  $n$  为 2、3、4 时，所述  $R_2$  相同或不同。

在某一方案中，当  $R_a$  为多个时，所述  $R_a$  相同或不同。

在某一方案中，所述“或”仅为“或”，表述要素间择一关系。

在某一方案中，所述烷基未说明取代时，所述烷基为未取代的烷基。

在某一方案中，所述烷基未说明为同位素取代时，所述烷基为不包含碳和/或氢同位素的烷基。

在某一方案中，所述环烷基或碳环基未说明为不饱和或部分饱和的碳环时，所述环烷基或碳环基为饱和的环烷基或碳环基。

在某一方案中，所述杂环烷基未说明为不饱和或部分饱和的杂环烷基时，所述杂环烷基为饱和的杂环烷基。

在某一方案中，所述杂芳环基未说明为与苯环稠合的杂芳环基时，所述杂芳环基为未稠合的杂芳环基。

在某一方案中，所述立体异构体为对映异构体或非对应异构体。

在某一方案中，所述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐中，

m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0、1、2、3 或 4；

环 K 为 5~6 元杂芳环，所述 5~6 元杂芳环中，杂原子为 N，杂原子数为 1 或 2 个；

各 R<sub>1</sub> 各自独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 3-6 元环烷基；

各 R<sub>1</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为卤素或氘；

R<sub>2</sub> 各自独立地为卤素；

R<sub>3</sub> 为未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>3</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，R<sub>8</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

或，R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，且 R<sub>4</sub> 为氰基；

或，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，且 R<sub>6</sub> 为氰基；

或，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立地为 R<sub>b</sub>，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或羟基，R<sub>8</sub> 为氢；

或，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为 R<sub>b</sub>，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或羟基，R<sub>8</sub> 为氢；

或，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或羟基，R<sub>8</sub> 为氢；

或，R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或羟基，R<sub>8</sub> 为氢；

或，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立地为氢或羟基，R<sub>8</sub> 为氢；

各 R<sub>b</sub> 各自独立地为卤素、羟基、氰基、3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

各 R<sub>b</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为卤素；

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基。

在某一方案中，所述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐中，

m 为 2 或 3；

n 为 3；

环 K 为吡啶；

各 R<sub>1</sub> 各自独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

当 m 为 2 时，各 R<sub>1</sub> 位于环 K 中杂原子的邻位或对位，当 m 为 3 时，各 R<sub>1</sub> 相邻且位于环 K 中杂原子的邻位、间位或对位；

各 R<sub>1</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为卤素或氘；

R<sub>2</sub> 各自独立地为卤素；

R<sub>3</sub> 为未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>3</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘；

R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立地为 R<sub>b</sub>，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或羟基，R<sub>8</sub> 为氢；

或，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢，R<sub>8</sub> 为氢；

各  $R_b$  各自独立地为卤素、羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基。

在某一方案中，所述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐中，

$m$  为 2 或 3；

$n$  为 3；

环 K 为吡啶；

各  $R_1$  各自独立地为卤素、三氟甲基、甲基或三氘代甲基；

当  $m$  为 2 时，各  $R_1$  位于环 K 中杂原子的邻位或对位，当  $m$  为 3 时，各  $R_1$  相邻且位于环 K 中杂原子的邻位、间位或对位；

$R_2$  各自独立地为卤素；

$R_3$  为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R_3$  中，各  $R_a$  各自独立地为氘；

$R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基， $R_8$  为氢；

或， $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢， $R_8$  为氢；

各  $R_b$  各自独立地为羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基。

在某一方案中，所述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐中，

$m$  为 2；

$n$  为 3；

环 K 为吡啶；

各  $R_1$  各自独立地为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

当  $m$  为 2 时，各  $R_1$  位于环 K 中杂原子的邻位或对位；

各  $R_1$  中，各  $R_a$  各自独立地为卤素；

$R_2$  各自独立地为卤素；

$R_3$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基， $R_8$  为氢；

或， $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢， $R_8$  为氢；

各  $R_b$  各自独立地为羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基。

在某一方案中，所述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐中，

$m$  为 2 或 3；

$n$  为 3；

环 K 为吡啶；

各  $R_1$  各自独立地为卤素、三氟甲基、甲基或三氘代甲基；

当  $m$  为 2 时, 各  $R_1$  位于环  $K$  中杂原子的邻位或对位, 当  $m$  为 3 时, 各  $R_1$  相邻且位于环  $K$  中杂原子的邻位、间位或对位;

各  $R_1$  中, 各  $R_a$  各自独立地为卤素或氬;

$R_2$  各自独立地为卤素;

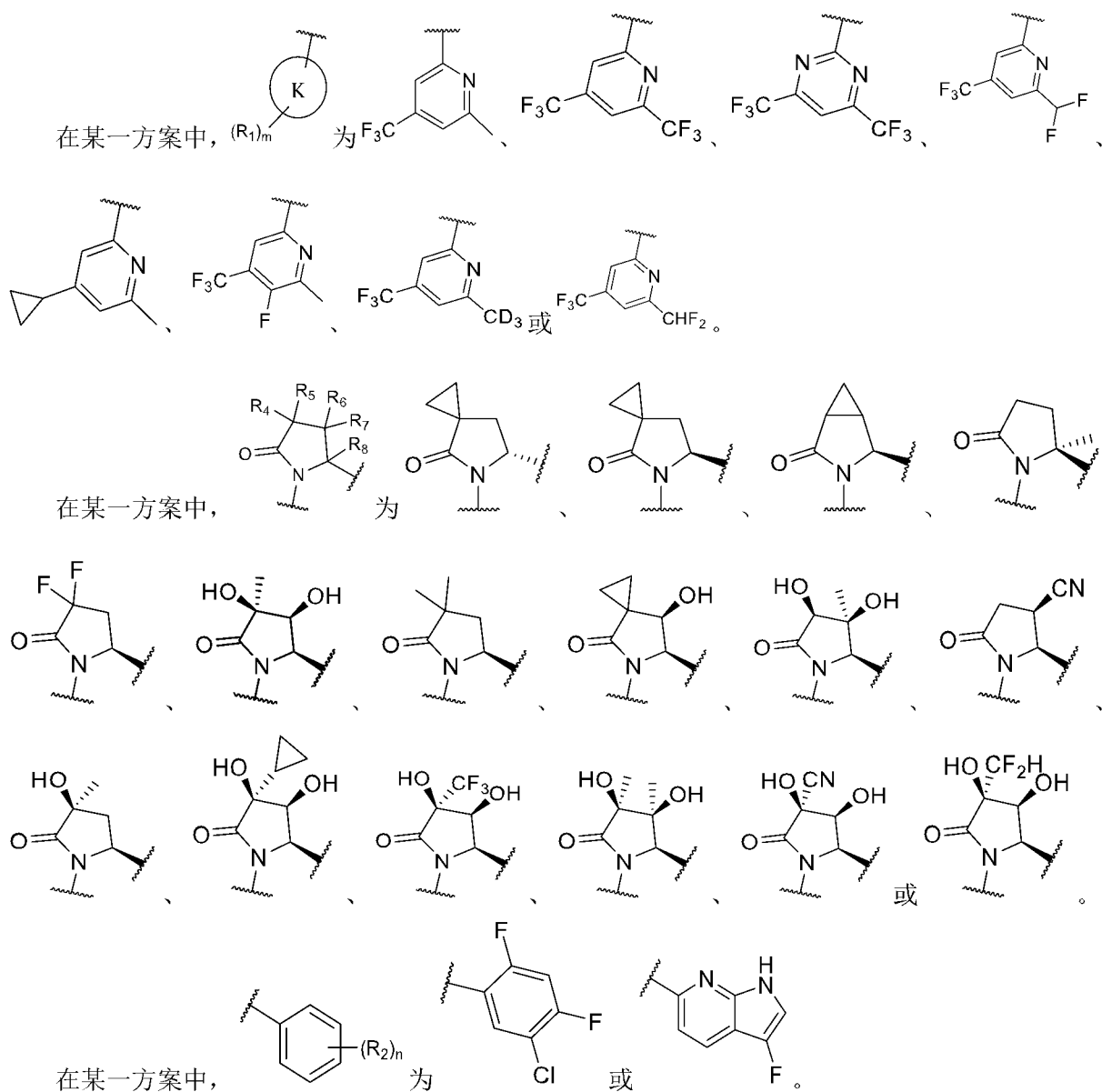
R<sub>3</sub> 为被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

$R_3$  中, 各  $R_a$  各自独立地为氦;

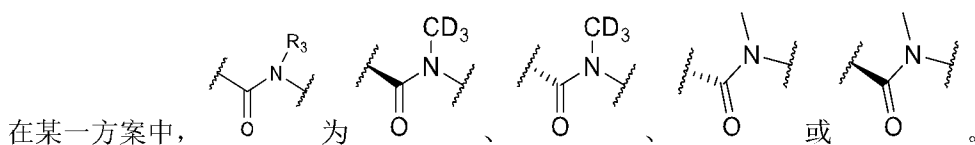
R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立地为 R<sub>b</sub>, R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或羟基, R<sub>8</sub> 为氢;

各 R<sub>b</sub> 各自独立地为羟基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基。







在某一方案中，环 K 为吡啶或嘧啶。

在某一方案中，R<sub>1</sub> 为甲基、三氟甲基 (-CF<sub>3</sub>)、二氟甲基 (-CHF<sub>2</sub>)、环丙烷基、氟或三氘代甲基 (-CD<sub>3</sub>)。

在某一方案中，R<sub>2</sub> 为氟或氯。

在某一方案中，R<sub>3</sub> 为甲基或三氘代甲基 (-CD<sub>3</sub>)。

在某一方案中，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立地为氢、氟、羟基、甲基、环丙烷基、三氟甲基、氰基或二氟甲基。

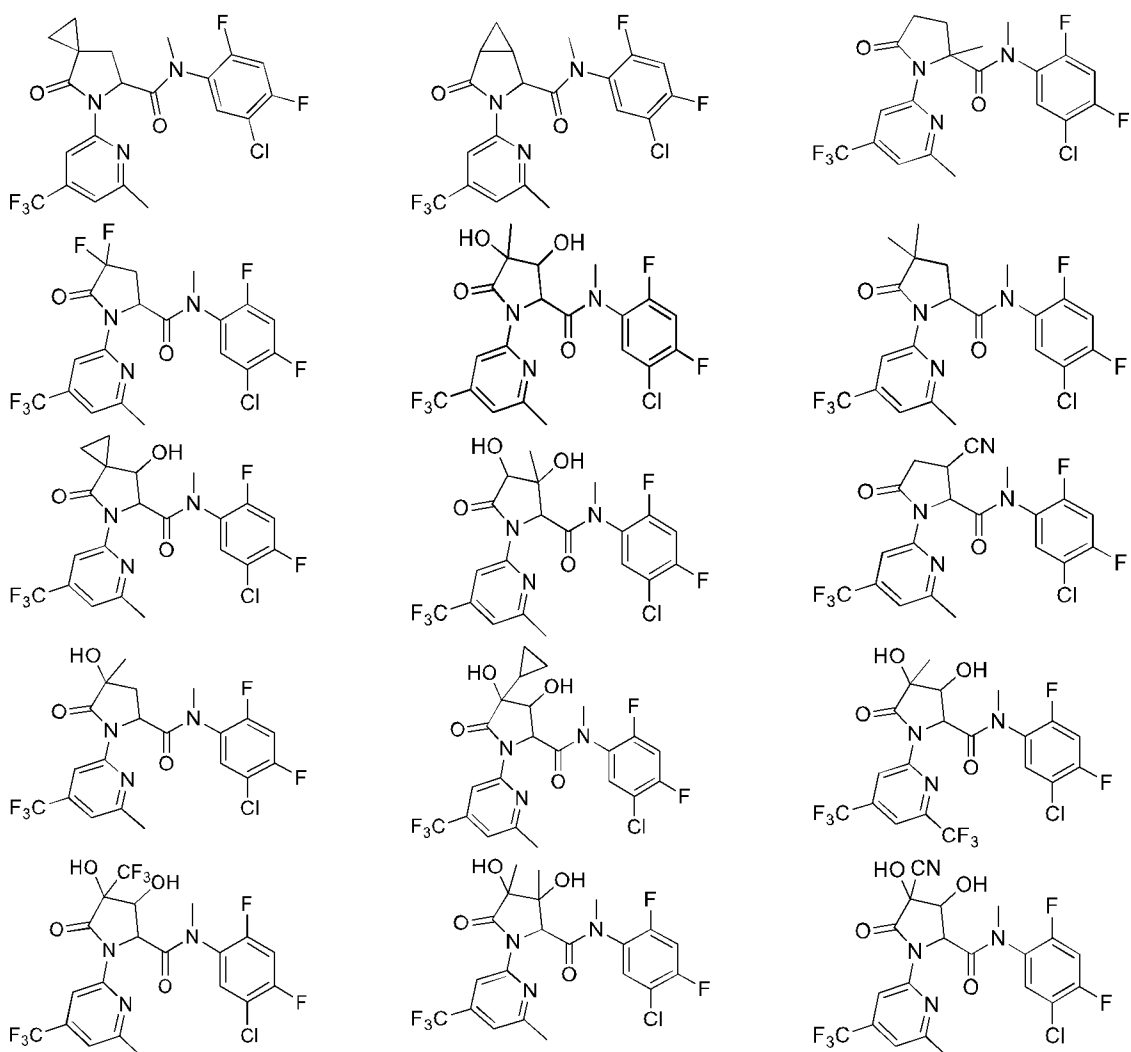
在某一方案中，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，所述环 A 为环丙烷基。

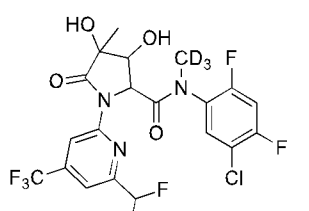
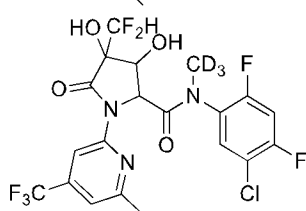
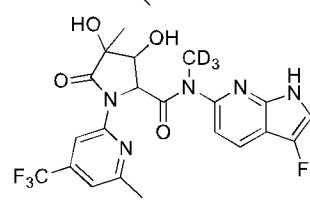
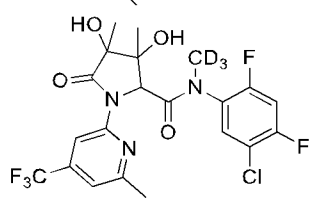
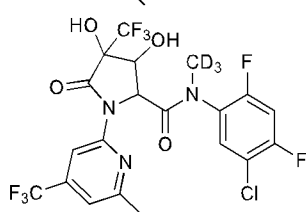
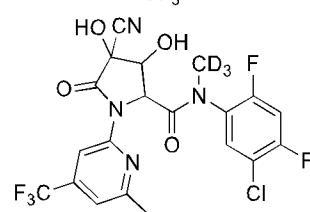
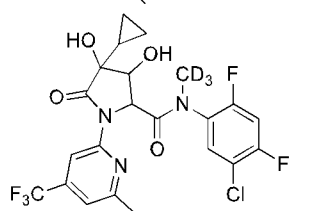
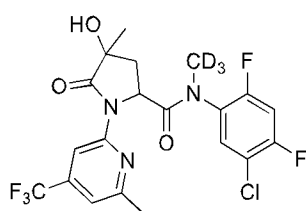
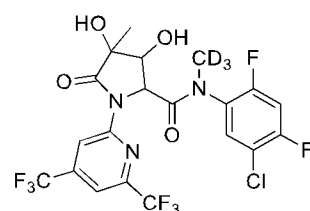
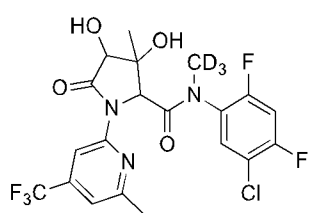
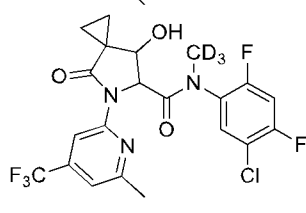
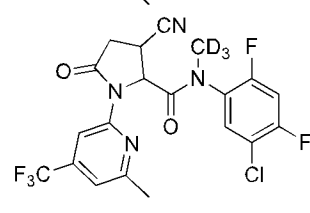
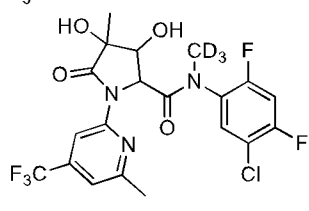
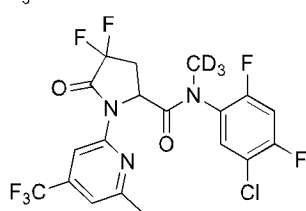
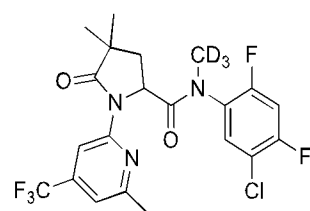
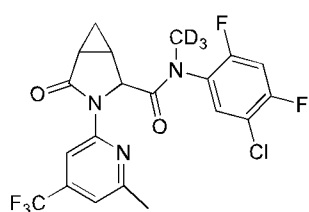
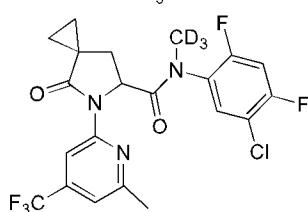
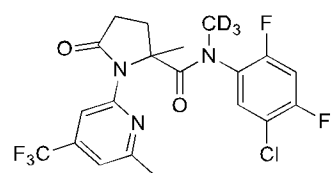
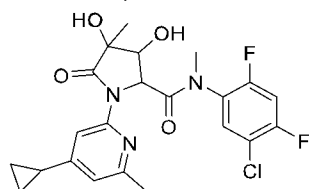
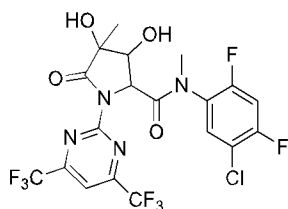
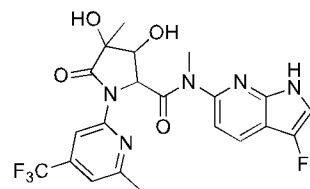
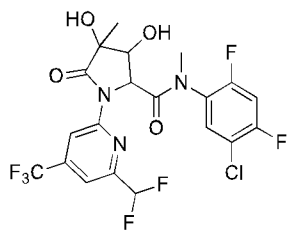
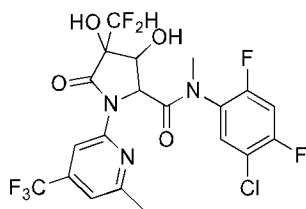
在某一方案中，R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，所述环 A 为环丙烷基。

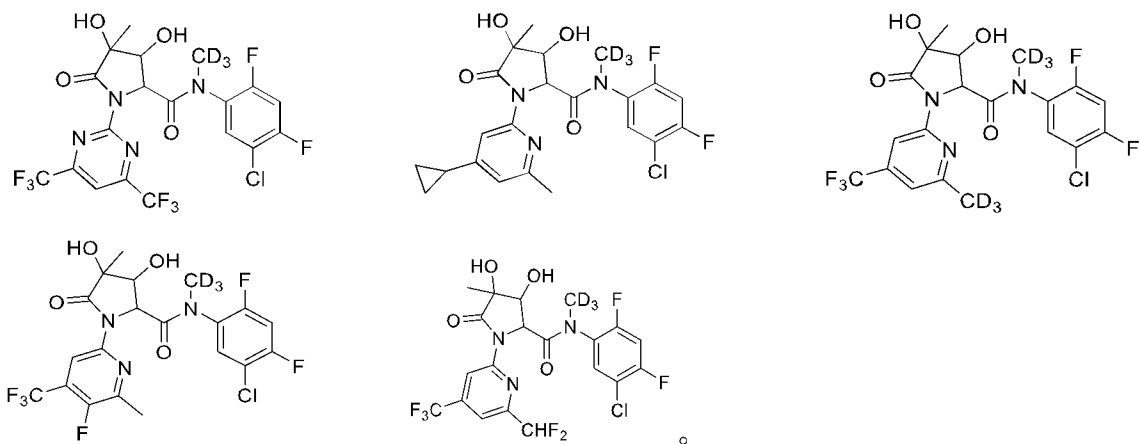
在某一方案中，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢、羟基、甲基或氰基。

在某一方案中，R<sub>8</sub> 为氢或甲基。

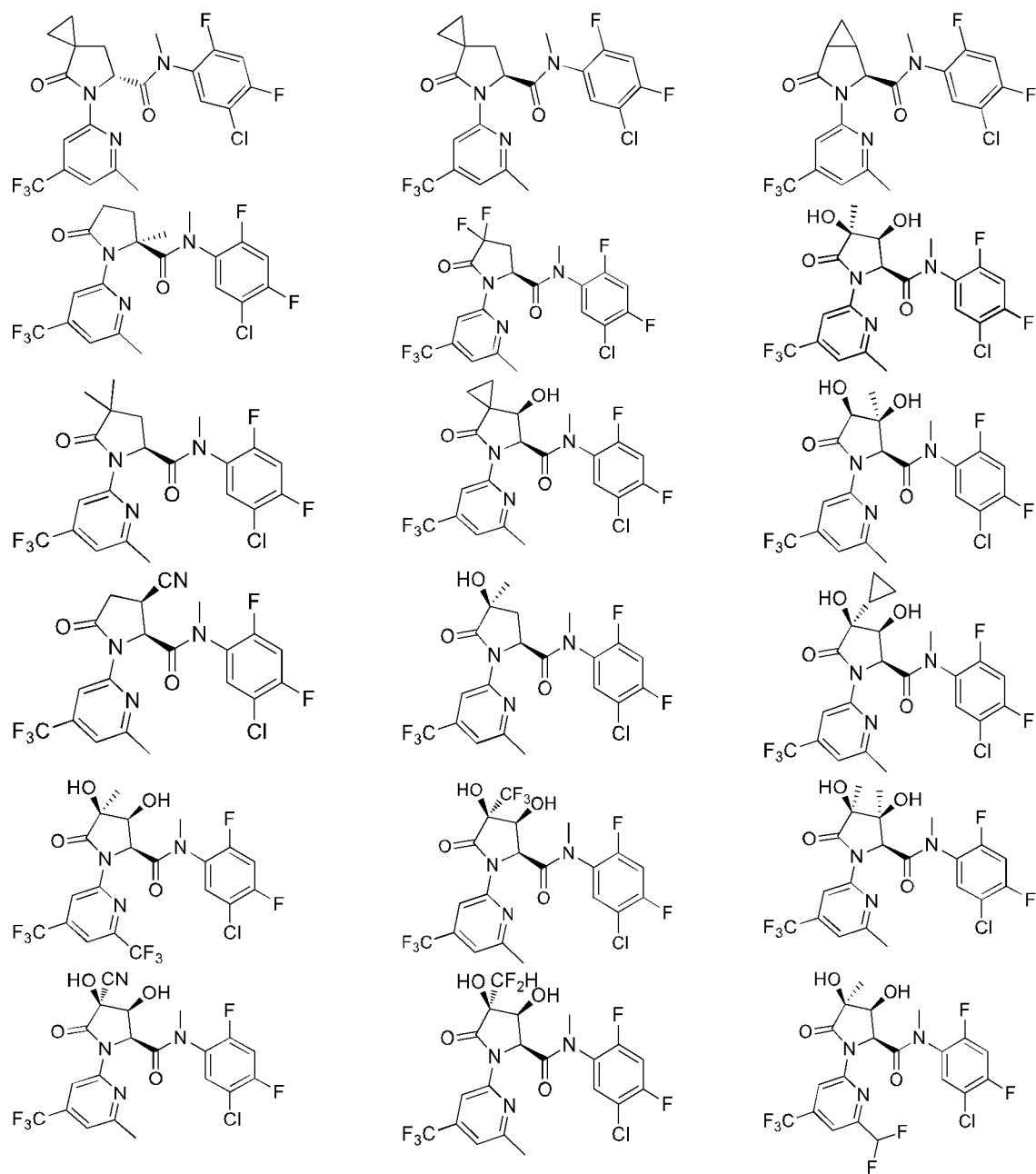
在某一方案中，所述式 I 所示杂环化合物为如下任一化合物：

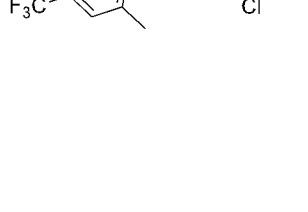
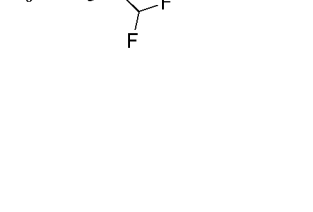
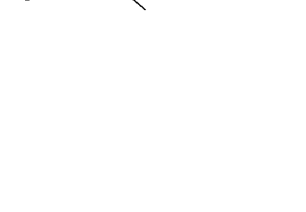
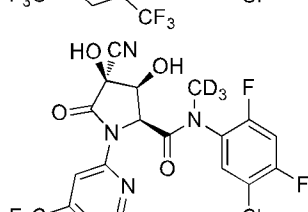
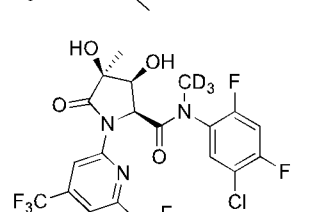
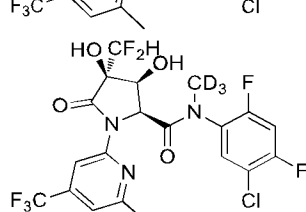
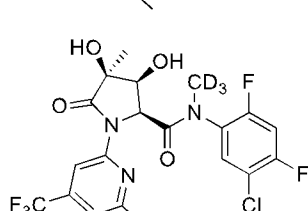
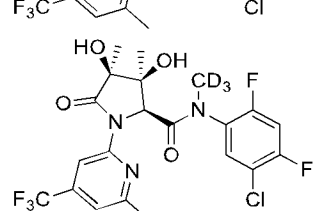
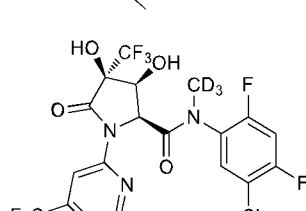
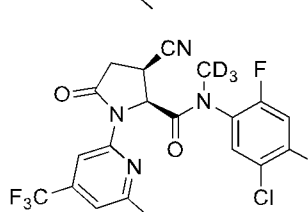
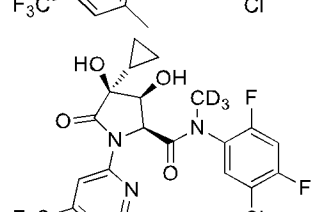
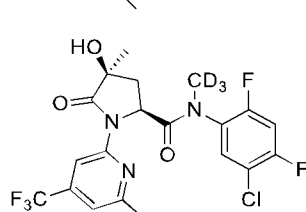
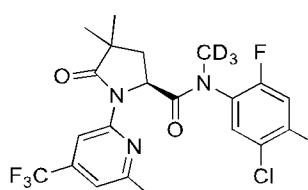
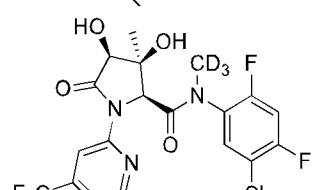
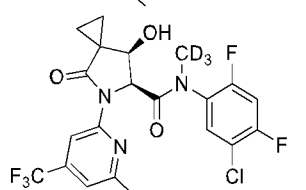
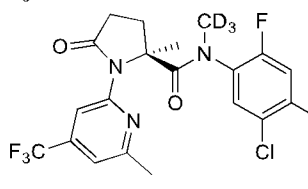
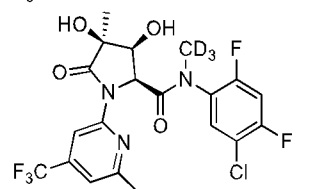
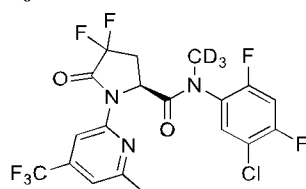
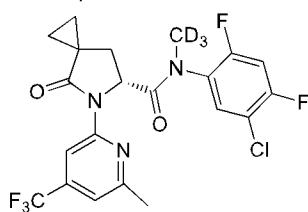
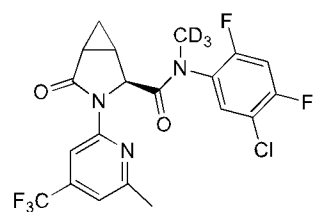
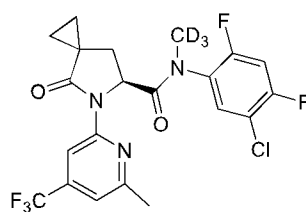
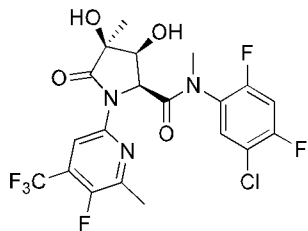
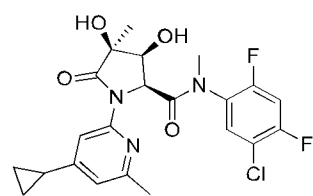
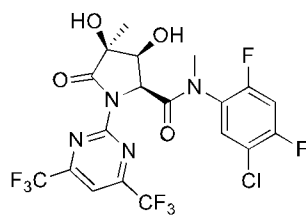
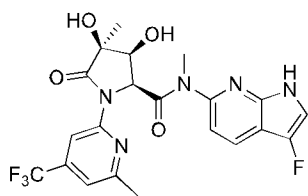


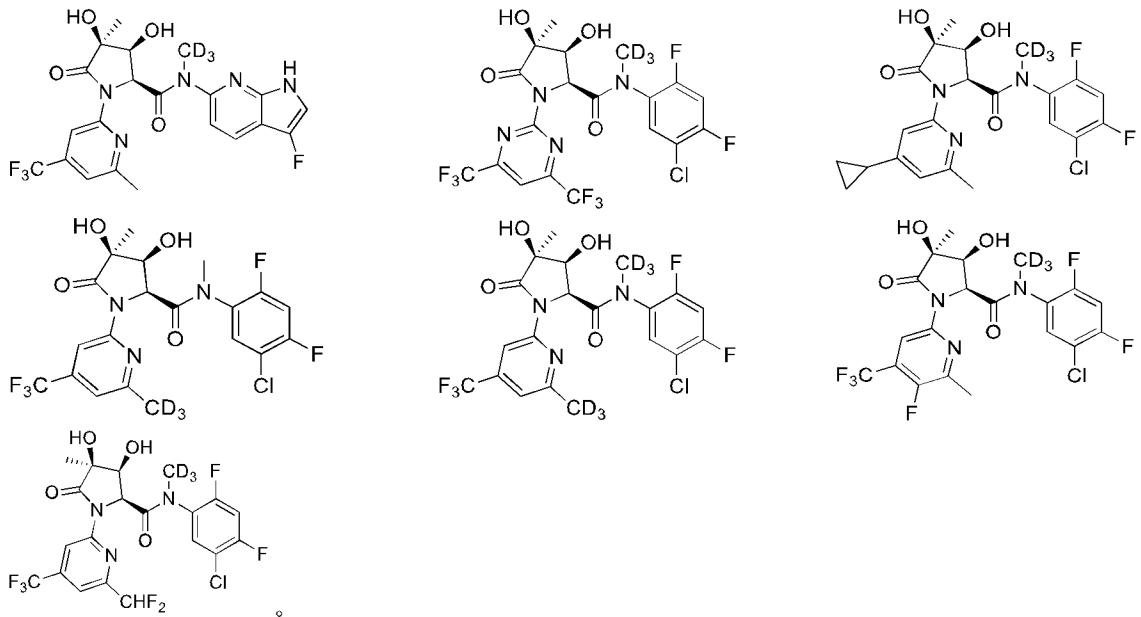




在某一方案中，所述式 I 所示杂环化合物为如下任一化合物：







本发明提供了一种药物组合物，包括上述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐和任选地

- i) 一种或多种活性药物；和/或
- ii) 药学上可接受的载体。

本发明提供了一种药物组合物，包括上述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，及药学上可接受载体和/或稀释剂。

本发明提供了一种上述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或上述药物组合物的用途，包括：

- 1) 抑制 Polθ 活性；
- 2) 预防、治疗 Polθ 介导的疾病；
- 3) 制备用于抑制 Polθ 活性的药物、药物组合物或制剂；
- 4) 制备用于预防、治疗 Polθ 介导的疾病的药物、药物组合物或制剂；

较佳地，所述 Polθ 介导的疾病为癌症。

本发明提供了一种上述式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或上述药物组合物，用于预防或治疗癌症。

本发明还提供一种治疗疾病的方法，包括给与患者治疗有效量的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐或上述药物组合物中的至少一种。

某一方案中，所述疾病为与 Polθ 介导的疾病，例如以过表达 Polθ 为特征性疾病。

某一方案中，所述疾病是细胞增殖性疾病；较佳地，所述细胞增殖性疾病为癌症。

某一方案中，所述患者是哺乳动物，优选是人。

某一方案中，所述式 I 所示杂环化合物可以治疗（或抑制）的癌症（及其良性对应物）的实例包括但不限于：上皮来源的肿瘤（腺瘤和各种类型的癌，包括腺癌、鳞状癌、移行细胞癌和其他癌）如

膀胱癌和泌尿道癌、乳腺癌、胃肠道癌（包括食道癌、胃癌（胃）、小肠癌、结肠癌、直肠癌和肛门癌）、肝癌（肝细胞癌）、胆囊和胆道系统癌、外分泌胰腺癌、肾、肺（例如腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、细支气管肺泡癌和间皮瘤）、头颈癌（例如舌癌、口腔癌、喉癌、咽癌、鼻咽癌、扁桃体癌、唾液腺癌、鼻腔和鼻窦）、生殖系统（如卵巢、输卵管、腹膜、阴道、外阴、阴茎、子宫颈、子宫肌层、子宫内膜）癌、甲状腺癌（例如甲状腺滤泡癌）、肾上腺癌、前列腺癌、皮肤癌（例如黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、角化棘皮瘤、发育不良痣）；血液系统恶性肿瘤（即白血病、淋巴瘤）和癌前血液系统疾病和交界性恶性肿瘤疾病，包括血液系统恶性肿瘤和相关淋巴系疾病（例如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤，例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、MALT 淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤和白血病、自然杀伤细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、毛细胞白血病、意义不明的单克隆丙种球蛋白病、浆细胞瘤、多发性骨髓瘤、和移植后淋巴组织增生性疾病），以及血液系统恶性肿瘤和骨髓系相关疾病（例如急性髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性粒单核细胞白血病、嗜酸性粒细胞增多症、骨髓增生性疾病，如真性红细胞增多症）、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化、骨髓增生综合征、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病）；间充质来源的肿瘤，例如软组织、骨或软骨的肉瘤，例如骨肉瘤、纤维肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、尤文氏肉瘤、胃肠道上皮肉瘤、上皮肉瘤、恶性上皮肉瘤组织细胞瘤和皮肤纤维肉瘤突起；中枢或外周神经系统肿瘤（例如星形细胞瘤、神经胶质瘤和胶质母细胞瘤、脑膜瘤、室管膜瘤、松果体瘤和神经鞘瘤）；内分泌肿瘤（例如垂体肿瘤、肾上腺肿瘤、胰岛细胞肿瘤、甲状旁腺肿瘤、类癌瘤和甲状腺髓样癌）；眼部和附件肿瘤（例如视网膜母细胞瘤）；生殖细胞和滋养细胞肿瘤（例如畸胎瘤、精原细胞瘤、无性细胞瘤、葡萄胎和绒毛膜癌）；以及儿科和胚胎肿瘤（例如髓母细胞瘤、神经母细胞瘤、Wilms 肿瘤和原始神经外胚层肿瘤）；或先天性或使患者易患恶性肿瘤的其他方面的综合征（例如色素性干皮病）。

较佳地，所述癌症是淋巴瘤、横纹肌样瘤、多发性骨髓瘤、子宫癌、胃癌、末梢神经系统癌、横纹肌肉瘤、骨癌、结直肠癌、间皮瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、成纤维细胞癌、中枢神经系统癌、泌尿道癌、上呼吸道癌、白血病、肾癌、皮肤癌、食道癌和胰腺癌。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

#### 术语定义：

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当属于本申请说明书记载的范围内。

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

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

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

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言， $\text{CH}_2\text{O}$  等同于  $\text{OCH}_2$ 。如本文所用， $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$  或  $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$  表示基团的连接位点。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被理解为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“1~6 的整数”应当理解为记载了 1、2、3、4、5 和 6 的每一个整数。

在本申请中，“Pol0”、“POLQ”、“Pol0 聚合酶”和“Pol0 蛋白聚合酶”具有相同的定义。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如 1 至 6 个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基，叔丁基，戊基，异戊基，新戊基和己基。烷基可以是未取代的或被一个或多个合适的取代基取代。烷基也可以是富含碳和/或氢的同位素（即氘或氚）的天然丰度烷基的同位素异构体。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“ $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基”应理解为表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-

二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地，所述基团具有1、2或3个碳原子(“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基”)，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在单独或作为其他取代基一部分时，“卤代烷基”指包括具有特定数目的碳原子、被一或多个卤素取代的支链和直链的饱和脂族烃基。例如，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的链或支链饱和一价烃基，其中1个或多个氢原子被卤素取代。卤代烷基的实例包括，但不限于三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”应理解为表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链饱和一价烃基和氧原子组成，或者表示为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的定义如本说明书中所述，氧原子可以连接在C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的直链或支链的任何一个碳原子上。包括但不限于：甲氧基(CH<sub>3</sub>-O-)、乙氧基(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-)、丙氧基(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-O-)、丁氧基(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-O-)。

术语“环烷基”或“碳环基”是指一种环状烷基。术语“m-n元环烷基”或者“C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>环烷基”应理解为表示具有m至n个原子的饱和、不饱和或部分饱和的碳环。例如，“3-8元环烷基”或者“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”是指含有3至8个碳原子的环状烷基。“3-6元环烷基”则含有3-6个碳原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。未取代的环烷基的实例包括但不限于环丙基，环丁基，环戊基，环己基。环烷基可以被一个或多个取代基取代。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环”或“杂环烷基”或“杂环基”是指其中一个或多个(在一些实施方案中为1至3个)碳原子被杂原子取代的环烷基，所述杂原子例如但不限于N、O、S和P。术语“m-n元杂环烷基”应理解为表示具有m至n个原子的饱和、不饱和或部分饱和的环。例如，术语“4-10元杂环烷基”应理解为表示具有4至10个原子的饱和、不饱和或部分饱和的环。在一些实施方案中，杂环烷基可以是与芳基或杂芳基稠合的杂环烷基。当诸如3-8元的前缀用于表示杂环烷基时，碳的数目也意味着包括杂原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。杂环的非限制性实例包括但不限于二氢吡嗪、二氢吡啶，包括其被取代的形式，如杂环基包括但不限于6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基、4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡啶-2-基等。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂芳环基”或“杂芳环”是指单环或多环芳环系统，在某些实施方案中，环系统中1至3个原子是杂原子，即除碳以外的元素，包括但不限于N、O、S或P。例如呋喃基，咪唑基，二氢吡啶基，吡咯烷基，嘧啶基，四唑基，噻吩基，吡啶基，吡咯基，N-甲基吡咯基，喹啉基和异喹啉基。杂芳环基可任选与苯环稠合，也可以是包括单环、二环、三环、螺环或桥环。

在单独或作为其他取代基一部分时，“5-6元杂芳环基”则应理解为具有5-6个环原子——且包含1个或多个独立选自N、O和S的杂原子的芳族环基团。优选1-3个——独立选自N、O和S的杂原子的芳族环基团。特别地，杂芳环基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等。

在本申请中，术语“盐”或“药学上可接受的盐”，包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受



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

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机碱所形成的盐。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

术语“胺盐”是指用酸中和烷基伯胺、仲胺或叔胺得到的产物。所述酸包括本申请中所述的无机酸或有机酸。

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

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 D 和 L 或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或 L 表示化合物是左旋的。前缀为(+)或 D 的化合物是右旋的。

当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对应体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘( $^2\text{H}$ )，氚( $^3\text{H}$ )，碘-125( $^{125}\text{I}$ )或 C-14( $^{14}\text{C}$ )。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

(i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

- (ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；
- (iii) 缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者
- (iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

各步骤的反应，反应温度可因溶剂、起始原料、试剂等适宜选择，反应时间也可因反应温度、溶剂、起始原料、试剂等适宜选择。各步骤反应结束后，目标化合物可按常用方法自反应体系中进行分离、提纯等步骤，如过滤、萃取、重结晶、洗涤、硅胶柱层析等方法。在不影响下一步反应的情况下，目标化合物也可不经过分离、纯化直接进入下一步反应。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

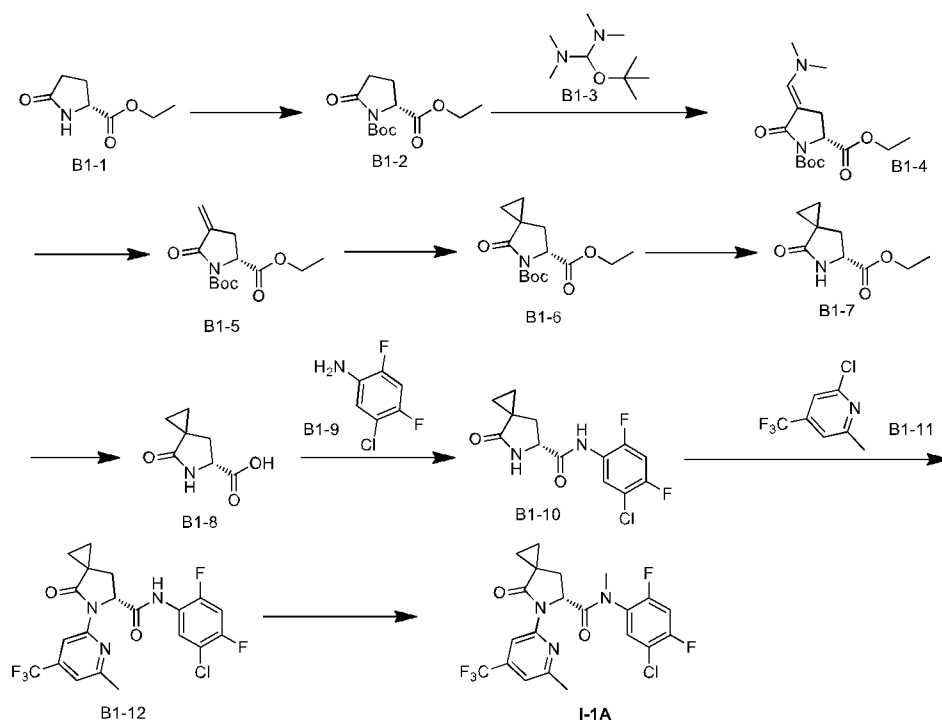
本发明的积极进步效果在于：发明人经过广泛而深入地研究，意外地开发了一种 Polθ 抑制剂，所述 Polθ 抑制剂具有本发明中式 I 所示结构，对 Polθ 聚合酶有良好的抑制作用，可以预防或治疗由 Polθ 介导的疾病或病症，表现出优良的药代动力学性质，具备较高的安全性和成药性质。

### 具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

#### 实施例 1 化合物 I-1A 的制备

合成路线如下所示：



第一步：1-(叔丁基)2-乙基(*R*)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯(B1-2)的制备

将(*R*)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸乙酯 (10.0 g, 63.6 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (16.66 g, 76 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 0℃下再加入 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺 (0.777 g, 6.36 mmol), 反应液在 25℃条件下搅拌 10 小时。反应完成后, 将反应液浓缩, 然后加水 (20 mL) 溶解, 再用乙酸乙酯 (20 mL\*3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品 1-(叔丁基)2-乙基(*R*)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯 (13.9 g, 产率 85%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 258.2 [*M*+H]<sup>+</sup>

第二步：1-(叔丁基)2-乙基(*R,E*)-4-((二甲氨基)亚甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯(B1-4)的制备

将 1-(叔丁基)2-乙基(*R*)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯 (13 g, 50.5 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (70 mL) 中, 再加入 1-叔丁氧基-*N,N,N',N'*-四甲基甲烷二胺 (14.09 g, 81 mmol), 反应液在 100℃条件下回流 10 小时。反应完成后, 将反应液冷却至室温, 然后真空浓缩, 得到粗品 1-(叔丁基)2-乙基(*R,E*)-4-((二甲氨基)亚甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯 (13.0 g, 产率 82%), 粗品直接应用于下一步。

第三步：1-(叔丁基)2-乙基(*R*)-4-亚甲基-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯(B1-5)的制备

将 1-(叔丁基)2-乙基(*R,E*)-4-((二甲氨基)亚甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯 (13.0 g, 50.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (80 mL) 中, 再加入 1N 的盐酸 (25 mL), 反应液在 25℃条件下搅拌 2 小时。反应完成后, 等待反应液自然分层, 将水相用四氢呋喃 (20 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 然后在反应液中加入碳酸钾 (10.13 g, 73.3 mmol) 和 37% 的甲醛溶液 (40 mL), 反应液在 25℃条件下搅拌 45min。反应完成后, 将反应液浓缩, 然后加水 (20 mL) 溶解, 再用乙酸乙酯 (40 mL\*3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1 到 2:1), 纯化后得到 1-(叔丁基)2-乙基(*R*)-4-亚甲基-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯 (6.0 g, 产率 44.1%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 170.0 [*M*-100]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.23 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.60 (dt, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 3.07 (ddt, *J* = 17.3, 10.1, 3.0 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 17.5, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.31 – 1.23 (m, 3H).

第四步：5-(叔丁基)6-乙基(*R*)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5,6-二甲酸酯(B1-6)的制备

将 1-(叔丁基)2-乙基(*R*)-4-亚甲基-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯 (6.0 g, 134 mmol) 和醋酸钯 (0.5 g, 2.228 mmol) 溶于乙醚 (10 mL) 中, 然后用氮气置换三次, 并在橡胶塞处涂抹真空脂, 防止漏气。将反应液降至-10℃条件下, 缓慢加入新制的重氮甲烷乙醚溶液 (5.62 g, 134 mmol), 反应液在-10℃条件下搅拌 0.5 小时。然后将反应液升温至 25℃, 反应液在 25℃条件下继续搅拌 10 小时。反应完成后, 将反应液用硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯冲洗, 浓缩得到 5-(叔丁基)6-乙基(*R*)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5,6-二甲酸酯 (6.0 g, 产率 95%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 184.3 [*M*-100]<sup>+</sup>

第五步：(*R*)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸乙酯(B1-7)的制备

将 5-(叔丁基)6-乙基(*R*)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5,6-二甲酸酯 (6.0 g, 21.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (60.0 mL) 中, 0°C 下加入盐酸/乙酸乙酯 (20 mL, 4M), 然后将反应液升温至 25°C, 反应液在 25°C 条件下搅拌 2 小时。反应完成后, 将反应液直接旋干, 浓缩得到粗品(*R*)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸乙酯 (3.8 g, 产率 98%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 184.2 [M+H]<sup>+</sup>

第六步: (*R*)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸(B1-8)的制备

将(*R*)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸乙酯 (4.7 g, 25.7 mmol) 溶于四氢呋喃 (27 mL)、水 (18 mL) 和甲醇 (3 mL) 溶液中, 再加入一水合氢氧化锂 (3.23 g, 77 mmol), 反应液在 25°C 条件下搅拌 16 小时。反应完成后, 将反应液浓缩, 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 将杂质萃取到有机相中, 然后将水相用 1N 的盐酸调 pH 值至 3 左右, 再用二氯甲烷 (30 mL\*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品(*R*)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸 (2.4 g, 60.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 156.0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.19 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 19.5 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.21 – 1.15 (m, 1H), 0.91 – 0.79 (m, 1H).

第七步: (*R*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺(B1-10)的制备

将(*R*)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸 (2.4 g, 15.47 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (2.78 g, 17.02 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (25 mL) 中, 再加入 1-丙基磷酸酐(T<sub>3</sub>P)的乙酸乙酯溶液 (24.61 g, 38.7 mmol, 50%乙酸乙酯) 和吡啶 (6.26 mL, 77 mmol), 反应液加热至 50°C, 在此条件下搅拌 10 小时。反应完成后, 将反应液中加水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL) 溶解, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (20 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 有机相用盐水 (20 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1 到 5:1), 纯化后得到(*R*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺 (3.6 g, 产率 77%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 301.6 [M+H]<sup>+</sup>

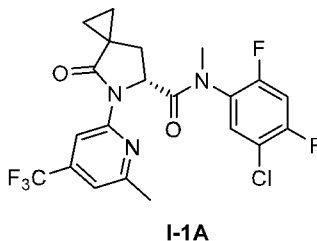
第八步: (*R*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺(B1-12)的制备

将(*R*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺 (1.6 g, 5.32 mmol) 和 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (1.249 g, 6.39 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 再加入碳酸钾 (2.206 g, 15.96 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(XantPhos, 0.616 g, 1.064 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 0.487 g, 6.39 mmol), 然后用氮气置换三次, 在 100°C 下反应 16 小时。反应完成后, 将反应液冷却至室温, 并在反应液中加水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 溶解, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (10 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 有机相用盐水 (20 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (硅胶, 乙酸乙酯: 石油醚 = 8:1 到 3:1), 纯化后得到(*R*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺 (517 mg, 产率 21.13%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 460.2 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.56 (d, 3H), 2.51 (dd, 1H), 1.43 (ddd,  $J = 10.8, 7.0, 3.9$  Hz, 1H), 1.37 – 1.30 (m, 1H), 1.20 – 1.13 (m, 1H), 0.99 – 0.93 (m, 1H).

第九步: (*R*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-*N*-甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺 (**I-1A**)



将(*R*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺 (517 mg, 1.124 mmol) 和碳酸铯 (733 mg, 2.249 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL), 再加入碘甲烷 (192 mg, 1.349 mmol), 将反应升温至 50°C, 反应在 50°C 条件下搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应液冷却至室温, 并在反应液中加水 (3 mL) 和乙酸乙酯 (5 mL) 溶解, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (5 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 有机相用盐水 (5 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。将粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化, 得到(*R*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-*N*-甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺 (357 mg, 产率 67%)。

LC-MS,  $M/Z$  (ESI): 473.8  $[M+H]^+$

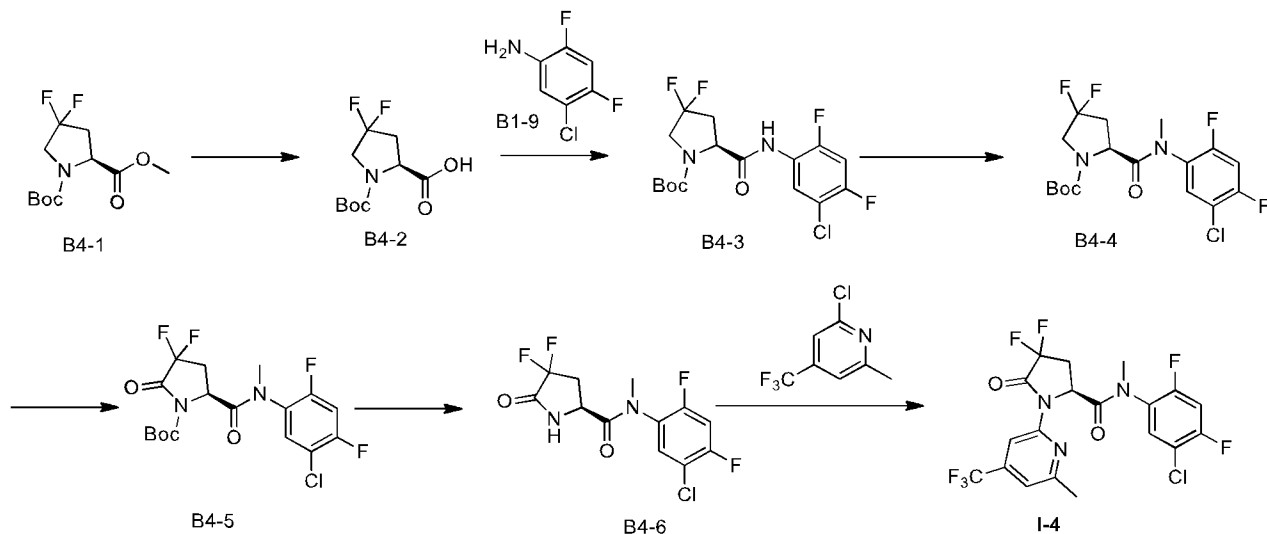
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 – 8.51 (m, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.11 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.53 (d, 1H), 2.22 (dd, 1H), 2.03 (dd, 1H), 1.39 – 1.34 (m, 1H), 1.31 – 1.27 (m, 1H), 0.99 – 0.94 (m, 1H), 0.81 (dd, 1H).

化合物 I-1B 的制备参考 I-1A 的制备方法得到

化合物编号	结构式	命名	LC-MS, $M/Z$ (ESI)
<b>I-1B</b>		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(5-氯-2,4-二氟苯基)- <i>N</i> -甲基-5-(6-甲基-4-三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺	473.8

实施例 2 化合物 I-4 的制备

合成路线下所示:



第一步: (S)-1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸(B4-2)的合成

室温下向 1-(叔丁基)2-甲基(S)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸酯(2.0 g, 7.54 mmol)的甲醇溶液(20 mL)溶液中加入水(2 mL)。在搅拌状态下向上述反应液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O (92.2 g, 365.4 mmol), 反应液在 25 °C 下搅拌 12 h。反应完全后, 将反应液浓缩干, 加入 10 mL 水, 搅拌状态下用 1M 的盐酸水溶液调节 pH=3。反应混合物用乙酸乙酯 (20 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品(S)-1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸 (1.4 g, 产率 74%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 252.0 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步: (S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(B4-3)的合成

向 100 mL 圆底烧瓶中加入(S)-1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸(1.4 g, 5.6 mmol), 5-氯-2,4-二氟苯胺(1.09 g, 6.7 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL), 反应液降温至 0-5 °C, 向反应液中加入 N,N-二异丙基乙胺(2.16 g, 16.7 mmol), 然后缓慢加入 1-丙基磷酸环酐(T<sub>3</sub>P, 4.25 g, 6.68 mmol, 50% 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液), 反应升至室温搅拌 2h。向反应液中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (40 mL) 淬灭反应, 然后加入 50 mL 乙酸乙酯, 分液收集有机相, 有机相用饱和的碳酸氢钠溶液 (40 mL\*2) 洗涤, 然后用饱和的 NaCl (40 mL) 溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/5) 得到(S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.7 g, 产率 77%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 397.1 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步: (S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(B4-4)的合成

将(S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.7 g, 4.28 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 加入碳酸铯(2.1 g, 6.43 mmol), 反应液在室温下搅拌 0.5 h, 加入 MeI (0.9 g, 6.43 mmol), 反应液继续在室温下搅拌 2 h。向反应液中加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 分液收集有机相, 有机相用水 (50 mL\*2) 洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品(S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.6 g, 产率 88%), 直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 411.1 [M+H]<sup>+</sup>。

第四步: (S)-5-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3,3-二氟-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(B4-5)的合成

向三口烧瓶中加入高碘酸钠 (4.03 g, 18.8 mmol) 和水 (45 mL), 反应体系置换氮气 3 次, 向反应体系中加入 RuCl<sub>3</sub> (0.78 g, 3.77 mmol), 并在室温下搅拌 0.5 h。向反应中缓慢的滴加(S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.6 g, 3.77 mmol) 的乙酸乙酯(15 mL)溶液, 加完后反应液继续搅拌 16 h。向反应液中加入异丙醇 (5 mL) 并在室温下继续搅拌 3 h, 加入乙酸乙酯 (50 mL), 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL\*2), 合并有机相, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/5) 得到(S)-5-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3,3-二氟-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.15 g, 产率 9.4%)。

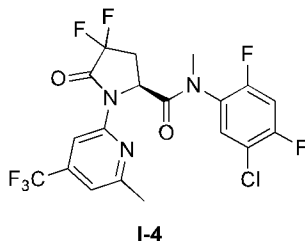
LC-MS, M/Z (ESI): 425.1 [M+H]<sup>+</sup>。

第五步: (S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4,4-二氟-N-甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(B4-6)的合成

将(S)-5-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3,3-二氟-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.15 g, 0.35 mmol) 溶解在二氯甲烷(3 mL)溶液中, 向反应液中加入 ZnBr<sub>2</sub>(0.32 g, 1.41 mmol), 反应液在室温下搅拌 4 h。反应完全后, 向反应体系中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (5 mL), 分液收集有机相, 有机相分别用饱和的碳酸氢钠溶液 (5 mL) 和水 (5 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4,4-二氟-N-甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (0.11 g, 产率 96%), 直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 325.0 [M+H]<sup>+</sup>。

第六步: (S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4,4-二氟-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (I-4)的合成



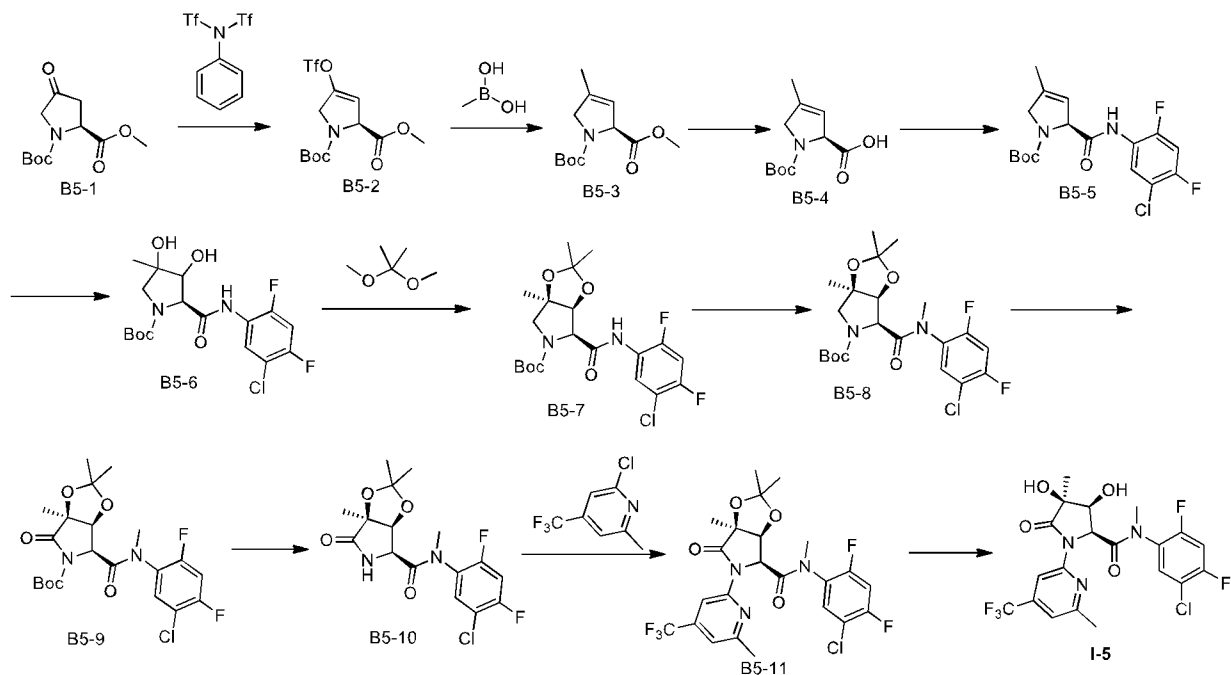
将(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4,4-二氟-N-甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (0.11 g, 0.34 mmol), 碳酸钾 (0.093 g, 0.68 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.02 g, 0.034 mmol), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.02 g, 0.034 mmol), 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (0.1 g, 0.51 mmol) 溶解到 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中, 反应体系置换氮气三次, 然后在 100 °C 反应 12 h。反应液过滤, 滤液浓缩干得到粗品, 粗品经硅胶板纯化得到(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4,4-二氟-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (I-4) (26 mg, 产率 16%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41–8.34 (m, 1H), 8.26–7.99 (m, 1H), 7.96–7.74 (m, 1H), 7.71–7.54 (m, 1H), 5.93–4.94 (m, 1H), 3.19–3.10 (m, 3H), 3.01–2.52 (m, 5H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 484.1 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 3 化合物 I-5 的制备

合成路线下所示:



第一步：1-(叔丁基)2-甲基(*S*)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸酯(B5-2)的合成

氮气保护下将 1-(叔丁基)2-甲基(*S*)-4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸酯(5.0 g, 20.54 mmol)溶解在四氢呋喃中(50 mL), 反应液降温至-78 °C。在搅拌状态下向反应中缓慢加入双三甲基硅基胺基锂(24.6 mL, 24.6 mmol, 1 mol/L 的四氢呋喃溶液), 反应液在-78 °C 下搅拌 1 h。缓慢加入 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(9.6 g, 24.6 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液, 反应液继续在-78 °C 下搅拌 2 h。向反应液中加入 50 mL 饱和的碳酸氢钠淬灭反应, 反应液升至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯(20 mL\*3)萃取, 合并有机相, 用饱和的氯化钠溶液(50 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚=1/10, V/V)纯化得到 1-(叔丁基)2-甲基(*S*)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸酯(4.3 g, 产率 56%)。

第二步：1-(叔丁基)2-甲基(*S*)-4-甲基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸酯(B5-3)的合成

将 1-(叔丁基)2-甲基(*S*)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸酯(4.3 g, 11.5 mmol), 甲基硼酸(2.1 g, 34.4 mmol), 碳酸钠(3.64 g, 34.4 mmol), 四三苯基磷钨(1.32 g, 1.15 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(50 mL)中, 置换氩气三次, 反应在 100 °C 下反应过夜。反应液过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚=1/5, V/V)纯化得到 1-(叔丁基)2-甲基(*S*)-4-甲基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸酯(0.4 g, 产率 14.5%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 242.1 [*M*+*H*]<sup>+</sup>。

第三步：(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-2-甲酸(B5-4)的合成

室温下 1-(叔丁基)2-甲基(*S*)-4-甲基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸酯(0.4 g, 1.66 mmol)的甲醇溶液(4 mL)溶液中加入水(0.4 mL)。在搅拌状态下向上述反应中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O(139 mg, 3.32 mmol), 反应液在 25 °C 下搅拌 12 h, 反应完全后, 将反应液浓缩干, 加入 4 mL 水, 搅拌状态下用 1M 的盐酸水



溶液调节 pH=3。反应混合物用乙酸乙酯(5 mL\*3)萃取，合并有机相，硫酸钠干燥，浓缩得到粗品(S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-2-甲酸(0.32 g，产率 85%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 228.1 [M+H]<sup>+</sup>。

第四步：(S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-4-甲基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1-甲酸叔丁酯(B5-5)的合成

向 50 mL 圆底烧瓶中加入(S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-2-甲酸 (0.32 g, 1.4 mmol), 5-氯-2,4-二氟苯胺(276 mg, 1.7 mmol)和乙腈 (3 mL)。向反应中加入 N-甲基咪唑 (347 mg, 4.22 mmol), 然后加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (477 mg, 1.7 mmol), 反应在室温搅拌 2 h。向反应中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭反应，然后加入 50 mL 乙酸乙酯，分液收集有机相，有机相用饱和的碳酸氢钠溶液 (10 mL\*2) 洗涤，然后用饱和的 NaCl (10 mL) 溶液洗涤，硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，粗品硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/5) 得到(S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-4-甲基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (0.42g，产率 82%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 373.1 [M+H]<sup>+</sup>

第五步：(2*S*)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-3,4-二羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(B5-6)的合成

氮气氛围下，将碳酸钾(467.1 mg, 3.38 mmol)，铁氰化钾(1.18 mg, 3.38 mmol)，甲磺酰胺(107 mg, 1.13 mmol)，二水合钼酸钾 (17.5 mg, 0.056 mmol) 和氢化奎宁 1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚(86 mg, 0.11 mmol)加入到水 (3 mL) 和叔丁醇 (1.5 mL)。反应液降至 0-5 °C，并在 0-5 °C 下搅拌 0.5 h，随后缓慢加入(S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-4-甲基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (0.42 g, 1.13 mmol) 的叔丁醇 (1.5 mL) 溶液，反应在 0-5 °C 下继续搅拌 12 h。向反应中加入乙酸乙酯 (10 mL)，分液收集有机相，有机相用饱和的 NaCl (10 mL) 溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，粗品经硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/1) 得到(2*S*)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-3,4-二羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.24 g，产率 52%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 407.1 [M+H]<sup>+</sup>

第六步：(3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2,2,3*a*-三甲基二氢-3*aH*-[1,3]二氧戊环[4,5-*c*]吡咯-5(4*H*)-甲酸叔丁酯(B5-7)的合成

氮气氛围下，将(2*S*)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-3,4-二羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.24 g, 0.59 mmol)，4-甲基苯磺酸吡啶(37 mg, 0.15 mmol)，2,2-二甲氧基丙烷(307 mg, 2.95 mmol)加入到甲苯中 (3 mL)。反应液将至 100 °C 搅拌 2 h。然后反应液浓缩得到粗品，粗品经硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到(3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2,2,3*a*-三甲基二氢-3*aH*-[1,3]二氧戊环[4,5-*c*]吡咯-5(4*H*)-甲酸叔丁酯 (0.17g，产率 64%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 447.1 [M+H]<sup>+</sup>

第七步：(3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2,2,3*a*-三甲基二氢-3*aH*-[1,3]二氧戊环[4,5-*c*]吡咯-5(4*H*)-甲酸叔丁酯(B5-8)的合成

将(3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2,2,3a-三甲基二氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸叔丁酯(0.17 g, 0.38 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸铯(186 mg, 0.57 mmol), 反应液在室温下搅拌 0.5 h, 加入 MeI (81 mg, 0.57 mmol), 反应液继续在室温下搅拌 2 h。向反应液中加入水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (5 mL), 分液收集有机相, 有机相用水 (5 mL\*3) 洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品(3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2,2,3a-三甲基二氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸叔丁酯 (160 mg, 产率 91%), 直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 461.1 [M+H]<sup>+</sup>

第八步: (3aS,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基(甲基)氨基甲酰基)-2,2,3a-三甲基-4-氧代二氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸叔丁酯(B5-9)的合成

向三口烧瓶中加入高碘酸钠 (223 mg, 1.04 mmol) 和水 (2 mL), 反应体系置换氮气 3 次, 向反应体系中加入 RuO<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O (5.2 mg, 0.035 mmol), 并在室温下搅拌 0.5 h。向反应中缓慢的滴加(3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2,2,3a-三甲基二氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸叔丁酯(0.16 g, 0.35 mmol)的乙酸乙酯(2 mL)溶液, 加完后反应液继续搅拌 16 h。向反应液中加入异丙醇 (1 mL) 并在室温下继续搅拌 3 h, 加入乙酸乙酯 (5 mL), 水相用乙酸乙酯萃取 (5 mL\*2), 合并有机相, 浓缩得到粗品, 粗品硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到(3aS,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基(甲基)氨基甲酰基)-2,2,3a-三甲基-4-氧代二氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸叔丁酯 (0.11 g, 产率 67%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 475.1 [M+H]<sup>+</sup>

第九步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N,2,2,6a-四甲基-6-氧代四氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B5-10)的合成

将(3aS,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基(甲基)氨基甲酰基)-2,2,3a-三甲基-4-氧代二氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸叔丁酯(0.11 g, 0.23 mmol)溶解在二氯甲烷(2 mL)溶液中, 向反应液中加入 ZnBr<sub>2</sub>(209 mg, 0.93 mmol), 反应液在室温下搅拌 4 h。LC-MS 显示反应完全, 向反应体系中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (5 mL), 分液收集有机相, 有机相分别用饱和的碳酸氢钠溶液 (5 mL) 和水 (5 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N,2,2,6a-四甲基-6-氧代四氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (90 mg, 产率 100%), 直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 375.1 [M+H]<sup>+</sup>

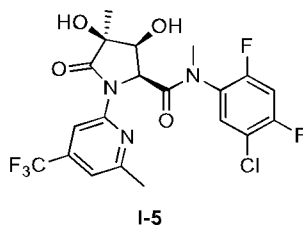
第十步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N,2,2,6a-四甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧代四氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B5-11)的合成

将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N,2,2,6a-四甲基-6-氧代四氢-3aH-[1,3]二氧戊环[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(90 mg, 0.24 mmol), 碳酸钾 (68 mg, 0.48 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (22 mg, 0.024 mmol), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (14 mg, 0.024 mmol), 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (70 mg, 0.36 mmol) 溶解到 1,4-二氧六环(2 mL)溶液中, 反应体系置换氮气三次, 然后在 100 °C 反应 12 h。反应液过滤, 滤液浓缩干得到粗品, 粗品经硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-

二氟苯基)-*N*,2,2,6a-四甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧代四氢-3a*H*-[1,3]二氧戊环[4,5-*c*]吡咯-4-甲酰胺 (100 mg, 产率 78%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 534.1 [*M*+*H*]<sup>+</sup>

第十一步: (2*S*,3*S*,4*S*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-*N*,4-二甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(I-5)



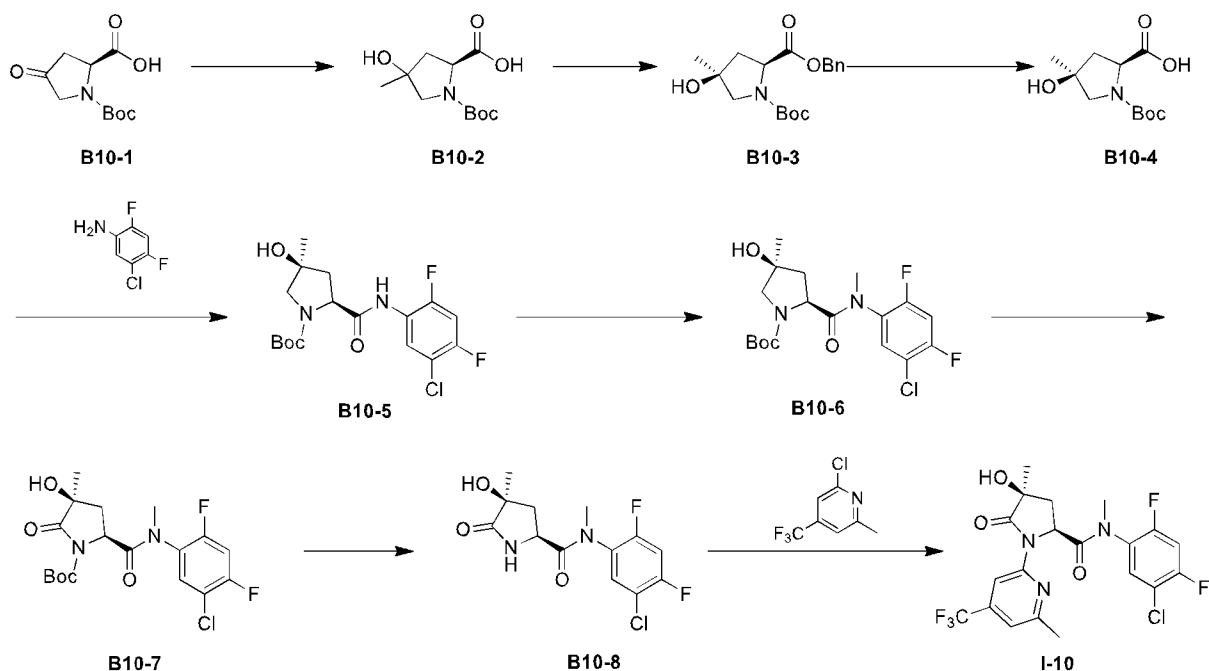
氮气保护下, 将(3*aS*,4*S*,6*aS*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-*N*,2,2,6a-四甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧代四氢-3a*H*-[1,3]二氧戊环[4,5-*c*]吡咯-4-甲酰胺(0.1 g, 0.187 mmol)溶解到二氯甲烷(2 mL)溶液中, 然后加入  $\text{BCl}_3$  的二氯甲烷溶液(0.38 mL, 0.38 mmol, 1 mol/L)。反应液在室温下搅拌 2 h, 加入饱和的碳酸氢钠溶液(2 mL)淬灭反应, 加入 5 mL 二氯甲烷, 分液收集有机相, 有机相分别用饱和的碳酸氢钠溶液(5 mL)和水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 粗品经硅胶板纯化(乙酸乙酯/石油醚)得到(2*S*,3*S*,4*S*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-*N*,4-二甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(I-5) (36 mg, 产率 39%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.57–8.39 (m, 1H), 8.25–8.01 (m, 1H), 7.60–7.17 (m, 2H), 6.00–5.08 (m, 1H), 4.53–3.92 (m, 1H), 3.81–3.13 (m, 3H), 2.85–2.43 (m, 3H), 1.74–0.93 (m, 3H)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 494.1 [*M*+*H*]<sup>+</sup>

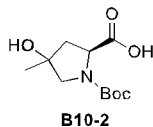
实施例 4 化合物 I-10 的制备

合成路线下所示:



第一步: (2S)-1-(叔丁氧羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸 (B10-2)

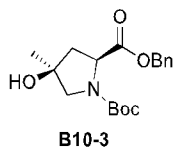
(2S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxy-4-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid



在氮气保护下, 将叔-丁基 (5-氯-2,4-二氟苯基)氨基甲酯 (B10-1, 10.0 g, 43.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (110 mL) 中, 然后在 -20°C 下缓慢加入甲基溴化镁 (3 M, 43.62 mL), 反应液在 25°C 条件下搅拌 1 小时。反应完成后, 在 0°C 下慢慢滴加饱和盐酸 (1M) 溶液 200 mL 进行淬灭, 调节 pH 值至 3~4, 然后用二氯甲烷 (200 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到 (2S)-1-(叔丁氧羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸 (B10-2, 11.0 g, 粗品)。

第二步: 2-苯甲基 1-(叔丁基) (2S,4S)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸基酯 (B10-3)

2-benzyl 1-(tert-butyl) (2S,4S)-4-hydroxy-4-methylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate

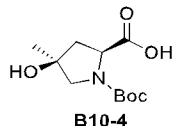


在氮气保护下, 将 (2S)-1-(叔丁氧羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸 (B10-2, 10.0 g, 43.6 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (110 mL) 中, 然后在 0°C 下缓慢加入碳酸铯 (3eq) 和苄溴 (4eq), 反应液在 25°C 条件下搅拌 12 小时。反应完成后, 加入水 (300 mL) 进行淬灭, 然后用乙酸乙酯 (100 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (800 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品, 经反相高效液相色谱法进行分离纯化, 得到 2-苯甲基 1-(叔丁基) (2S,4S)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸基酯 (B10-3, 4.00 g, 产率 26.6%)。

LCMS, M/Z (ESI): 236.1[M+H]<sup>+</sup>

第三步: (2S,4S)-1-(叔丁氧羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸 (B10-4)

(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxy-4-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid

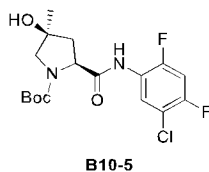


将 2-苯甲基 1-(叔丁基) (2S,4S)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸基酯 (B10-3, 1.00 g, 288 mmol) 和氢氧化钾/碳 (10%Wt, 0.60 g) 溶于乙醇 (30.0 mL), 氮气置换三次, 氢气置换三次后。反应液在氢气 (50 Psi) 的气压下, 25°C 搅拌 12 小时。反应完成后, 将反应液过滤浓缩得到粗品 (2S,4S)-1-(叔丁氧羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸 (B10-4, 1.00 g), 直接用于下一步。

第四步: 叔丁基 (2S,4S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸基酯 (B10-5)

tert-butyl(2S,4S)-2-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)carbamoyl)-4-hydroxy-4-methylpyrrolidine-1-

carboxylate

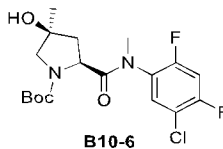


将(2S,4S)-1-(叔-丁氧羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸 (B10-4, 400 mg, 1.63 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (240 mg, 1.47 mmol) 溶于乙腈 (5.00 mL) 中, 先后加入 N-甲基咪唑 (401 mg, 4.89 mmol) 和 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸 (732 mg, 2.61 mmol), 反应液在 80°C 条件下搅拌 12 小时。反应完成后, 反应液直接减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯=20:1 - 5:1) 得到叔丁基 (2S,4S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸酯 (B10-5, 200 mg, 产率 31.4%)。

LCMS, M/Z (ESI): 291.0[M+H]<sup>+</sup>

第五步: 叔丁基 (2S,4S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸酯 (B10-6)

tert-butyl(2S,4S)-2-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)(methyl)carbamoyl)-4-hydroxy-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate

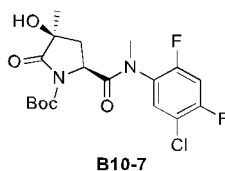


将(2S,4S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸酯 (B10-5, 100 mg, 255 μmol) 和碳酸铯 (166 mg, 511 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.00 mL) 中, 反应液在 25°C 搅拌 30 分钟后, 缓慢滴加碘甲烷 (145 mg, 1.02 mmol)。反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 用水 (10 mL) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (10.0 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20.0 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到叔丁基 (2S,4S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸酯 (B10-6, 150 mg, 粗品)。

LCMS, M/Z (ESI): 427.3[M+Na]<sup>+</sup>

第六步: 叔丁基 (3S,5S)-5-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-3-羟基-3-甲基-2-氧亚基吡咯烷-1-甲酸酯 (B10-7)

tert-butyl(3S,5S)-5-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)(methyl)carbamoyl)-3-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidine-1-carboxylate

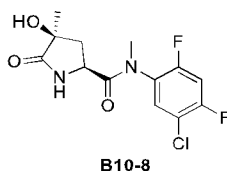


在氮气保护下, 将水合三氯化钨 (48.4 mg, 185 μmol) 和高碘酸钠 (237 mg, 1.11 mmol) 溶于水 (0.5 mL) 中, 氮气置换三次, 反应液在 25°C 下搅拌 30 分钟, 然后将溶于乙酸乙酯 (0.5 mL) 的叔

丁基 (2S,4S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸基酯 (B10-6, 150 mg, 370.  $\mu\text{mol}$ ) 缓慢加入至反应液中, 最后, 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 加入饱和的亚硫酸钠 (10.0 mL) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到叔丁基 (3S,5S)-5-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-3-羟基-3-甲基-2-氧亚基吡咯烷-1-甲酸基酯 (B10-7, 50.0 mg, 粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI):419.1[M+H]<sup>+</sup>

第七步: (2S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-羟基-N,4-二甲基-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (B10-8)  
(2S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-4-hydroxy-N,4-dimethyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

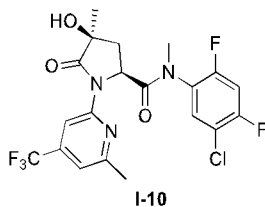


将叔丁基 (3S,5S)-5-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-3-羟基-3-甲基-2-氧亚基吡咯烷-1-甲酸基酯 (B10-7, 50.0 mg, 119  $\mu\text{mol}$ ) 溶于在二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 然后加入溴化锌 (134 mg, 596  $\mu\text{mol}$ ), 反应液在 25°C 下搅拌 4 小时。反应完成后, 饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭反应, 然后用二氯甲烷 (5 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (5 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到 (2S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-羟基-N,4-二甲基-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (B10-8, 22.0 mg, 粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI):319.2[M+H]<sup>+</sup>

第八步: (2S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-羟基-N,4-二甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (I-10)

(2S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-4-hydroxy-N,4-dimethyl-1-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide



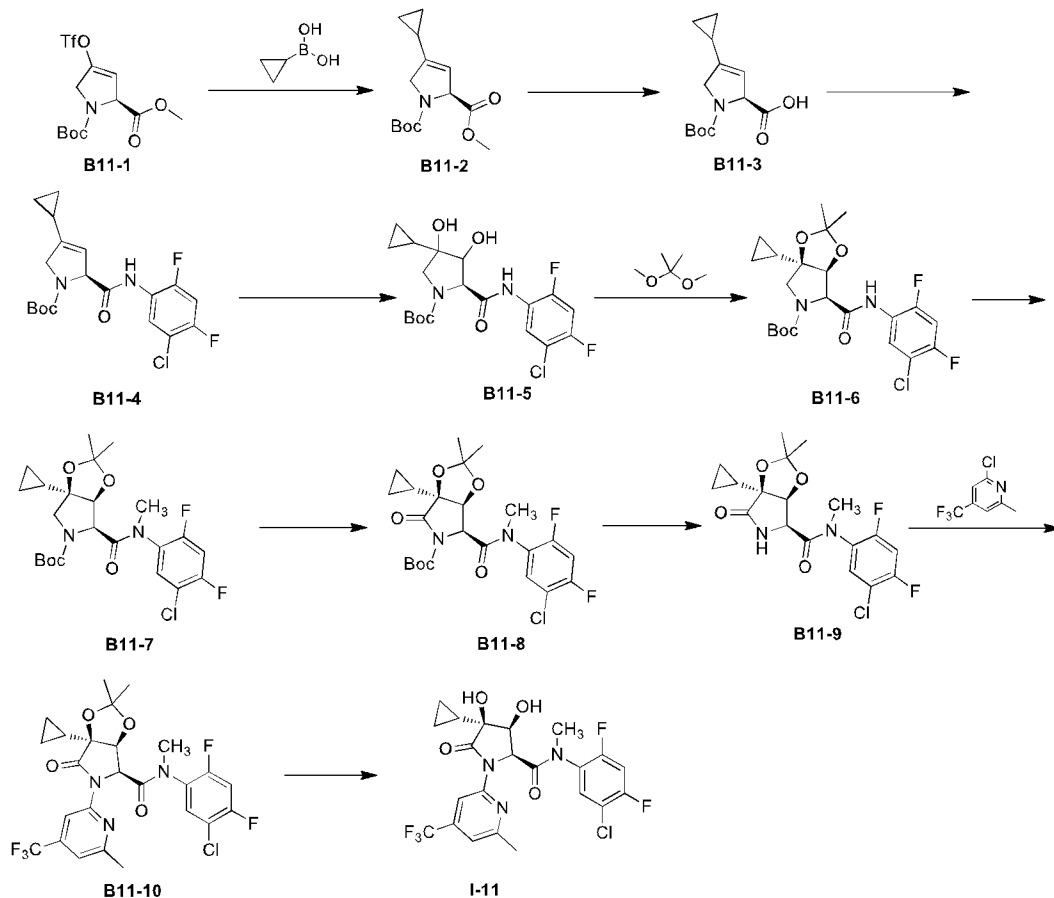
将(2S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-羟基-N,4-二甲基-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (B10-8, 20 mg, 62.7  $\mu\text{mol}$ ) 和 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (24.5 mg, 125  $\mu\text{mol}$ ) 溶解在 1,4-二氧六环 (1.00 mL) 中, 然后在室温和氮气保护下分别加入碳酸铯 (40.8 mg, 125.51  $\mu\text{mol}$ )、三(二亚苄基丙酮)二钯 (8.62 mg, 9.41  $\mu\text{mol}$ ) 和 4,5-双(二苄基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (10.8 mg, 18.8  $\mu\text{mol}$ ), 氮气置换三次后, 反应液在 100°C 搅拌 12 小时。反应完成后, 直接过滤浓缩得到棕色的油状物, 粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化 (分离方法为: Waters Xbridge 150\*25mm\* 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水(  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-乙腈]; 梯度: 48%-78% B over 9 min), 纯化后得到 (2S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-羟基-N,4-二甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (I-10, 1.60 mg, 产率 2.64%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ )  $\delta$  = 8.47 - 8.56 (m, 1H), 7.84-8.06 (m, 1), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.27-

7.34 (m, 1H), 4.60-4.96 (m, 1H), 3.26-3.70 (m, 1H), 2.54 - 2.78 (m, 3H), 2.04- 2.30 (m, 2H), 1.33 - 1.51 (m, 3H).

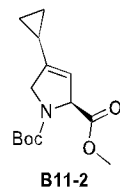
#### 实施例 5 化合物 I-11 的制备

合成路线如下所示：



第一步：1-(叔丁基) 2-甲基 (S)-4-环丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸基酯 (B11-2)

1-(tert-butyl) 2-methyl (S)-4-cyclopropyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,2-dicarboxylate

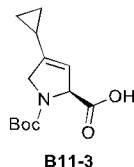


将(S)-1-叔丁基 2-甲基 4-((三氟甲基)磺酰)氧代-1H-吡咯-1,2(2H,5H)-二甲酸基酯 (B11-1, 15.0 g, 39.9 mmol)、环丙基硼酸 (10.3 g, 119 mmol) 和碳酸钠 (12.7 g, 119 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (150 mL) 中，氮气置换三次，在氮气保护下加入四三苯基磷钼 (4.62 g, 4.00 mmol)，反应液在 100°C 搅拌 12 小时。反应完成后，直接过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (流动相为石油醚：乙酸乙酯=10:1 到 3:1) 进行分离纯化，纯化后得到 1-(叔丁基) 2-甲基 (S)-4-环丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸基酯 (B11-2, 3.70 g, 产率 37.6%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 5.22 (d, J=5.38 Hz, 1H), 4.86 - 5.09 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 3.61 - 3.78 (m, 3H), 1.39 - 1.48 (m, 10H), 0.69 - 0.82 (m, 2H), 0.42 - 0.63 (m, 2H).

第二步: (S)-1-(叔丁氧羰基)-4-环丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸 (B11-3)

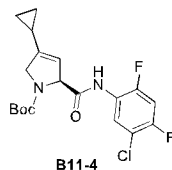
(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyclopropyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylic acid



将 1-(叔丁基) 2-甲基 (S)-4-环丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸基酯 (B11-2, 3.70 g, 13.8 mmol,) 溶解在无水乙醇 (18.5 mL)、四氢呋喃 (37.0 mL) 和水 (18.5 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (5.81 g, 138 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 加入稀盐酸 (1M) 调节 pH 值至 3~4, 然后用乙酸乙酯 (50 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品 (S)-1-(叔丁氧羰基)-4-环丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸 (B11-3, 3.20 g, 产率 91.3%), 粗品直接用于下一步。

第三步: 叔丁基 (S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-4-环丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸基酯 (B11-4)

tert-butyl(S)-2-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)carbamoyl)-4-cyclopropyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate



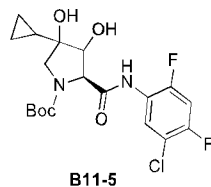
将(S)-1-(叔丁氧羰基)-4-环丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸 (4.70 g, 20.6 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (1.72 g, 10.5 mmol) 溶于乙腈 (30.0 mL) 中, 分别加入 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸 (3.54 g, 12.6 mmol) 和 N-甲基咪唑 (2.59 g, 31.5 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 直接过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 到 5:1) 分离纯化得到叔丁基 (S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-4-环丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸基酯 (3.80 g, 产率:90.5%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ = 8.44 (br s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.46 - 5.53 (m, 1H), 4.93-5.18 (m, 2H), 1.38-1.51 (m, 10H), 0.80-0.81 (m, 2H), 0.76- 0.78 (m, 2H).

第四步: 叔丁基 (2S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-4-环丙基-3,4-二羟基吡咯烷-1-甲酸基酯 (B11-5)

tert-butyl(2S)-2-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)carbamoyl)-4-cyclopropyl-3,4-dihydroxypyrrolidine-1-carboxylate



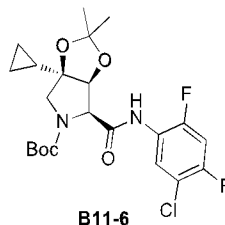


将甲烷磺酰胺 (1.02 g, 7.02 mmol)、碳酸钾 (2.91 g, 21.06 mmol)、铁氰化钾 (6.93 g, 21.06 mmol)、氢化奎宁 1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚 (546.88 mg, 702.05  $\mu\text{mol}$ )、和二水合钼酸钾 (129.34 mg, 351.03  $\mu\text{mol}$ ) 溶于叔丁醇 (5.00 mL) 和水 (5.00 mL) 中, 反应液氮气置换三次后在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后将溶于叔丁醇 (5.00 mL) 的叔丁基 (S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-4-环丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯 (B11-4, 2.8 g, 7.02 mmol) 在 0°C 条件缓慢加入至反应液, 反应液在 0°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 过滤后用乙酸乙酯 (20 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 - 2:1) 分离纯化得叔丁基 (2S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-4-环丙基-3,4-二羟基吡咯烷-1-甲酸酯 (B11-5, 600 mg, 产率 19.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 307.2(M+H)<sup>+</sup>

第五步: 叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-3a-环丙基-2,2-二甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸酯 (B11-6)

tert-butyl(3aR,6S,6aS)-6-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)carbamoyl)-3a-cyclopropyl-2,2-dimethyltetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-5-carboxylate



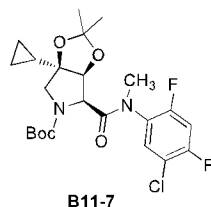
将叔丁基 (2S)-2-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-4-环丙基-3,4-二羟基吡咯烷-1-甲酸酯 (B11-5, 435 mg, 973  $\mu\text{mol}$ ) 和 2,2-二甲氧基丙烷 (506 mg, 4.87 mmol) 溶于甲苯 (4.00 mL) 中, 然后加入吡啶对甲苯磺酸盐 (61.1 mg, 243  $\mu\text{mol}$ ), 反应液在 100°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 直接浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 - 5:1) 分离纯化得到叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-3a-环丙基-2,2-二甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸酯 (B11-6, 230 mg, 产率 46.8%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  = 7.58 - 7.68 (m, 1H), 7.07 - 7.27 (m, 1 H), 4.12 - 4.22 (m, 1 H), 3.65-3.82 (m, 1 H), 3.42-3.67 (m, 1 H), 3.36-3.40 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H) 1.39 - 1.50 (m, 15 H), 1.34 (s, 3 H)。

第六步: 叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-3a-环丙基-2,2-二甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸酯 (B11-7)

tert-butyl(3aR,6S,6aS)-6-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)(methyl)carbamoyl)-3a-cyclopropyl-2,2-

dimethyltetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-5-carboxylate

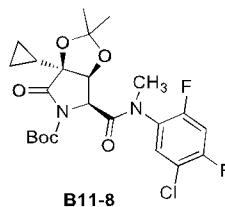


将叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-3a-环丙基-2,2-二甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯 (200 mg, 422  $\mu\text{mol}$ ) 和碳酸铯 (275 mg, 845  $\mu\text{mol}$ ) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (1.00 mL) 中, 反应液搅拌 30 分钟后, 缓慢滴加碘甲烷 (120 mg, 845  $\mu\text{mol}$ ), 反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 加入水 (10 mL) 稀释反应, 然后用乙酸乙酯 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-3a-环丙基-2,2-二甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯 (B11-7, 180 mg, 粗品), 粗品直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 387.1[M+H-100]<sup>+</sup>

第七步: 叔丁基 (3aS,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-3a-环丙基-2,2-二甲基-4-氧亚基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯 (B11-8)

tert-butyl(3aS,6S,6aS)-6-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)(methyl)carbamoyl)-3a-cyclopropyl-2,2-dimethyl-4-oxotetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-5-carboxylate

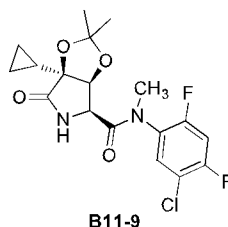


在氮气保护下, 将水合二氧化钨 (13.6 mg, 90.3  $\mu\text{mol}$ ) 和高碘酸钠 (289.91 mg, 1.36 mmol) 溶于水 (1.50 mL) 中, 氮气置换三次, 反应液在 25°C 下搅拌 30 分钟, 然后将溶于乙酸乙酯 (1.00 mL) 的叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-3a-环丙基-2,2-二甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯 (B11-7, 220 mg, 451.81  $\mu\text{mol}$ ) 缓慢加入至反应液中, 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 加入饱和的亚硫酸钠 (20.0 mL) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯= 5:1 到 1:1) 分离纯化得到叔丁基 (3aS,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-3a-环丙基-2,2-二甲基-4-氧亚基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯 (B11-8, 105 mg, 产率 46.4%)。

第八步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-6a-环丙基-N,2,2-三甲基-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (B11-9)

(3aS,4S,6aS)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-6a-cyclopropyl-N,2,2-trimethyl-6-oxotetrahydro-4H-

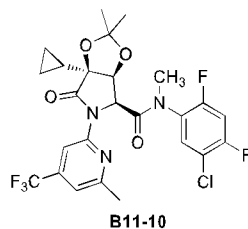
[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-4-carboxamide



将叔丁基 (3aS,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基羰基)-3a-环丙基-2,2-二甲基-4-氧亚基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯 (B11-8, 50.0 mg, 99.8  $\mu\text{mol}$ ) 溶解在二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 然后加入溴化锌 (89.9 mg, 399  $\mu\text{mol}$ ), 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭反应, 然后用二氯甲烷 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品, (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-6a-环丙基-N,2,2-三甲基-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (B11-9, 35.0 mg, 产率 87.5%)。

第九步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-6a-环丙基-N,2,2-三甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (B11-10)

(3aS,4S,6aS)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-6a-cyclopropyl-N,2,2-trimethyl-5-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-4-carboxamide

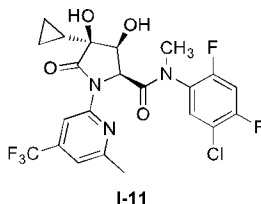


将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-6a-环丙基-N,2,2-三甲基-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (B11-9, 50.0 mg, 124  $\mu\text{mol}$ ) 和 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (36.6 mg, 18  $\mu\text{mol}$ ) 溶于 1,4-二氧六环 (2.00 mL) 中, 然后在氮气保护下分别加入碳酸钾 (51.7 mg, 374  $\mu\text{mol}$ )、三(二亚苄基丙酮)二钯 (10.7 mg, 18.7  $\mu\text{mol}$ ) 和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (21.6 mg, 37.4  $\mu\text{mol}$ ), 氮气置换三次后, 反应液在 100°C 搅拌 3 小时。反应完成后, 直接过滤浓缩得到棕色的油状物的粗品, 粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 进行分离纯化, 纯化后得到 (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-6a-环丙基-N,2,2-三甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (B11-10, 60.0 mg, 产率 85.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI):560.0[M+H]<sup>+</sup>

第十七步: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-环丙基-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (I-11)。

((2S,3S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-4-cyclopropyl-3,4-dihydroxy-N-methyl-1-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

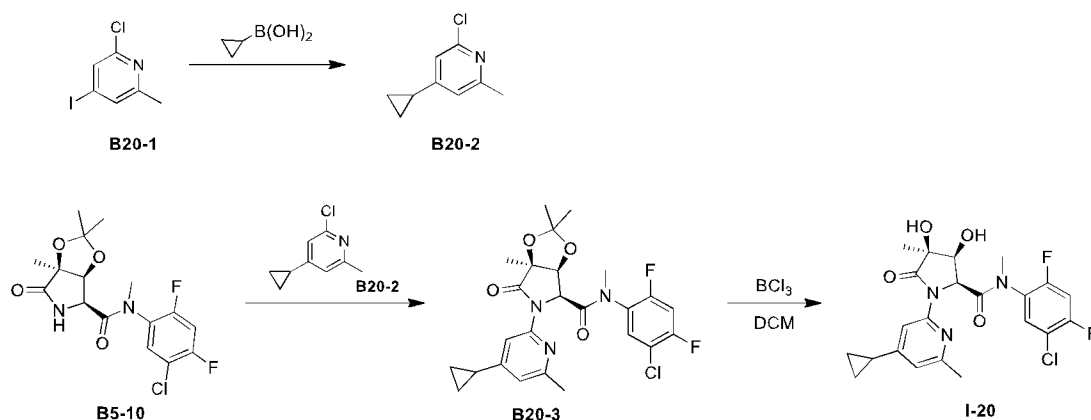


将(3a*S*,4*S*,6a*S*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-6a-环丙基-*N*,2,2-三甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧亚基四氢-4*H*-[1,3]二噁戊环并[4,5-*c*]吡咯-4-甲酰胺 (B11-10, 20 mg, 35.72  $\mu$ mol) 溶解在二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 然后在 -20°C 下加入三氯化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 71.4  $\mu$ L), 反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9, 然后用二氯甲烷 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (10.0 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化, 分离方法为: Waters Xbridge C18 150\*50mm\* 10 $\mu$ m; 流动相: [水 (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-乙腈]; 梯度: 50%-80% B over 10 min, 纯化后得到 (2*S*,3*S*,4*S*)-*N*-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-环丙基-3,4-二羟基-*N*-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (I-11, 12.0 mg, 产率 20.9%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.32 - 8.52 (m, 1H), 7.95 - 8.13 (m, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.22 - 7.34 (m, 1H), 5.08 - 5.92 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 3.96-4.02 (m, 1 H), 3.24 - 3.68 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 1H), 0.87-1.22 (m, 1H), 0.28-0.60 (m, 4H).

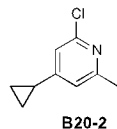
#### 实施例 6 化合物 I-20 的制备

合成路线如下所示:



第一步: 2-氯-4-环丙基-6-甲基吡啶 (B20-2)

2-chloro-4-cyclopropyl-6-methylpyridine

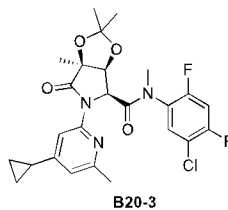


将 2-氯-4-碘-6-甲基吡啶 (501 mg, 1.98 mmol) 和环丙基硼酸 (220.72 mg, 2.57 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5.00 mL) 中, 然后在氮气保护下分别加入磷酸钾 (1.26 g, 5.93 mmol)、醋酸钡 (66.56 mg, 296.49  $\mu$ mol) 和三环己基膦烷 (166.29 mg, 592.98  $\mu$ mol), 氮气置换三次后, 反应液在 100°C 搅拌 3 小时。反应完成后, 直接过滤浓缩得到棕色的油状物的粗品, 粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 15:1) 进行分离纯化, 纯化后得到 2-氯-4-环丙基-6-甲基吡啶 (150 mg, 产率 45.3%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3-d$ )  $\delta$  = 6.79 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.79 - 1.83 (m, 1H), 1.04 - 1.13 (m, 2H), 0.73 - 0.83 (m, 2H).

第二步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (B20-3)

(3aS,4S,6aS)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-5-(4-cyclopropyl-6-methylpyridin-2-yl)-2,2,6a-trimethyl-N-(methyl)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-4-carboxamide

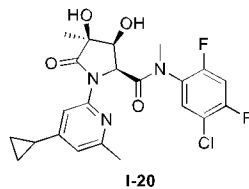


将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (B5-10, 150 mg, 400.25  $\mu$ mol) 和 2-氯-4-环丙基-6-甲基吡啶 (134.19 mg, 800.50  $\mu$ mol) 溶于 1,4-二氧六环 (2.00 mL) 中, 然后在氮气保护下分别加入碳酸铯 (260.82 mg, 800.50  $\mu$ mol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (54.98 mg, 60.04  $\mu$ mol) 和 4,5-双(二苄基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (69.48 mg, 120.07  $\mu$ mol), 氮气置换三次后, 反应液在 100°C 搅拌 3 小时。反应完成后, 直接过滤浓缩得到棕色的油状物的粗品, 粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 进行分离纯化, 纯化后得 (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (B20-3, 20.0 mg, 粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI): 506.1[M+H]<sup>+</sup>

第三步: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)-3,4-二羟基-4-甲基-N-(甲基)-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (I-20)

(2S,3S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-1-(4-cyclopropyl-6-methylpyridin-2-yl)-3,4-dihydroxy-4-methyl-N-(methyl-d<sub>3</sub>)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

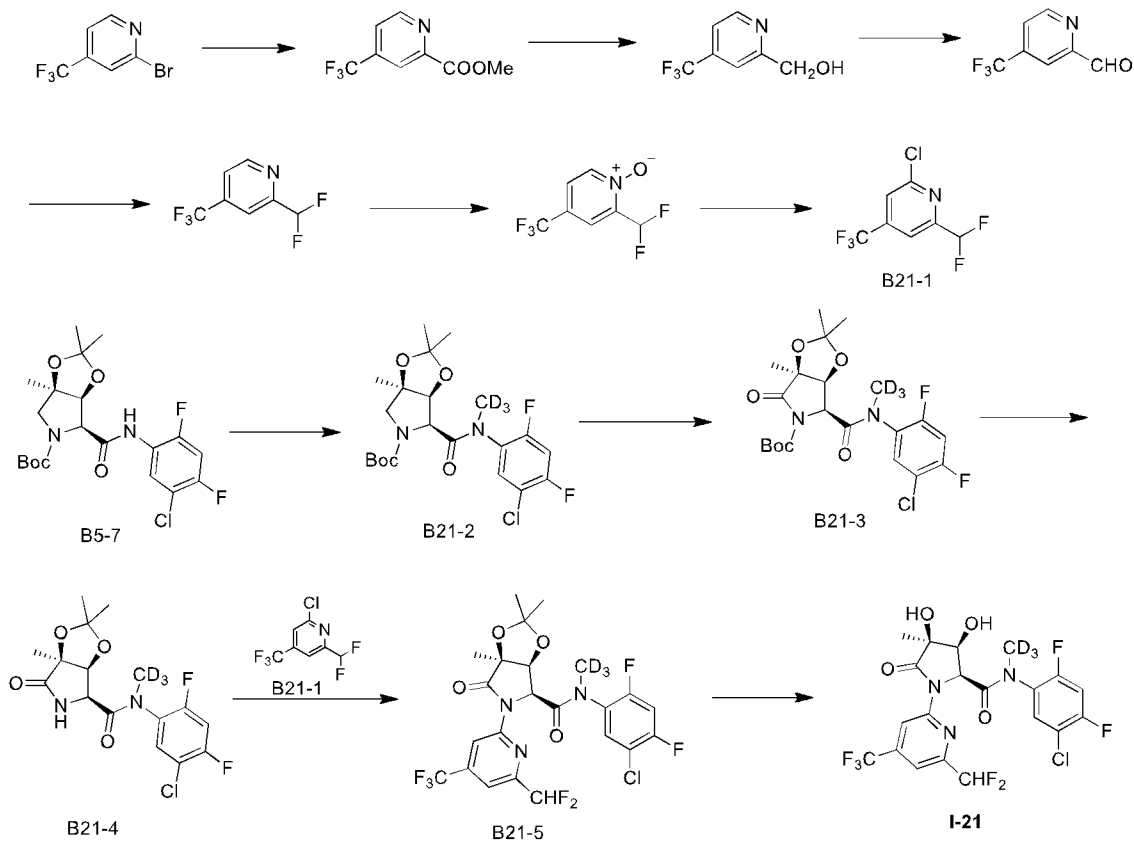


将 3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (B20-3, 10 mg, 19.77  $\mu$ mol) 溶解在二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 然后在 -20 $^{\circ}$ C 下加入三氯化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 39.5 L), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。反应完成后, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9, 然后用二氯甲烷 (10 mL\*2) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (10.0 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化, 分离方法为: Waters Xbridge 150\*25mm\* 5 $\mu$ m; 流动相: [水(  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  )-乙腈]; 梯度: 36%-66% B over 9 min, 纯化后得, (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)-3,4-二羟基-4-甲基-N-(甲基-d3)-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (I-20, 0.75 mg, 产率 3.64%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ )  $\delta$  = 8.09 (t, 1H), 7.74 - 7.85 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 3.97 - 4.03 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.26 - 2.43 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 1.76 - 1.82 (m, 1H), 1.31 - 1.37 (m, 1H), 0.94 - 1.00 (m, 2H), 0.67 - 0.73 (m, 1H).

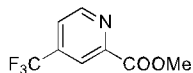
#### 实施例 7 化合物 I-21 的制备

合成路线如下所示:



第一步：甲基 4-(三氟甲基)吡啶甲酸酯

Methyl 4-(trifluoromethyl)picolinate

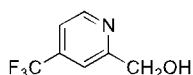


将 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶 (30.0 g, 132 mmol) 溶于甲醇 (300 mL) 中, 在氮气氛围下加入三乙胺 (26.8 g, 265 mmol) 和 [1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (1.94 g, 2.65 mmol), 反应液使用一氧化碳气体置换三次, 然后在一氧化碳 (50.0 Psi) 气压和 80°C 的条件下搅拌 12 小时。反应完成后, 直接过滤, 减压浓缩得到褐色液体, 然后加入水 (500 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (300 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (500 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到甲基 4-(三氟甲基)吡啶甲酸酯 (27.2 g, 粗品)。

LCMS, M/Z (ESI): 206.1 [M+H]<sup>+</sup>

第二步：(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲醇

(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methanol

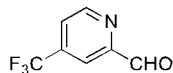


将甲基 4-(三氟甲基)吡啶甲酸酯 (10.0 g, 48.7 mmol) 溶于乙醇 (100 mL) 中, 然后在 0 度和氮气保护下分批次加入硼氢化钠 (3.69 g, 97.5 mmol), 反应液在 25°C 条件下搅拌 12 小时。反应完成后, 在 0°C 下慢慢加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 进行淬灭, 然后用乙酸乙酯 (100 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到 (4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲醇 (4.00 g, 粗品), 粗品直接用于下一步。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 8.63 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.34 (d, 1H), 4.78 (s, 2 H).

第三步：4-(三氟甲基)甲基吡啶醛

4-(trifluoromethyl)picolinaldehyde

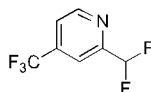


将(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲醇 (4.00 g, 22.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (40.0 mL) 中, 然后分批次加入二氧化锰 (19.6 g, 225 mmol), 反应液在 70°C 条件下搅拌 1 小时。反应完成后, 反应液直接过滤, 减压浓缩, 得到 4-(三氟甲基)甲基吡啶醛 (1.40 g, 粗品), 粗品直接用于下一步。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 10.14 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 - 7.88 (m, 1H), 7.76 (dd, 0.94 Hz, 1H).

第四步：2-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶

2-(difluoromethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridine

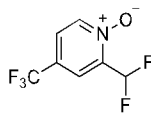


将 4-(三氟甲基)甲基吡啶醛 (1.50 g, 18.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL) 中, 然后在 0°C 的条

件下加入双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫 (3.75 g, 37.1 mmol)。反应液在 25°C 条件下搅拌 2 小时。反应完成后, 在 0 °C 的条件下加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 直至气泡不再产生, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取, 合并有机相得到 2-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶 (1.00 g, 粗品), 直接用于下一步。

第五步: 2-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶 1-氧化物

2-(difluoromethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridine 1-oxide

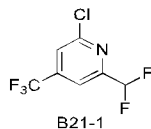


将 2-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶 (2.00 g, 10.1 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20.0 mL) 中, 然后在 0°C 条件加入三氟乙酸 (5.78 g, 50.7 mmol) 和过氧化氢 (71.0 mmol, 6.82 mL, 30% purity), 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 加入饱和亚硫酸钠 (10 mL) 淬灭反应, 然后用二氯甲烷 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1 - 3:1) 分离纯化得到 2-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶 1-氧化物 (600 mg, 产率 27.8%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 8.33 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.62 (dd, 2.06 Hz, 1H), 7.22 (t, 1H).

第六步: 2-氯-6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶(B21-1)

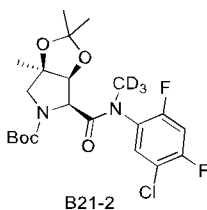
2-chloro-6-(difluoromethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridine



将 2-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶 1-氧化 (160 mg, 505 μmol) 溶于三氯氧磷 (3.60 g, 23.4 mmol) 中, 反应液在 100°C 搅拌 3 小时。反应完成后, 将反应液缓慢的加入到水 (10.0 mL) 中淬灭, 然后用饱和碳酸氢钠洗涤, 乙酸乙酯 (10.0 mL\*2) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤后在 30°C 下进行浓缩得到 2-氯-6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶(B21-1) (150 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第七步: 叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基羰基)-2,2,3a-三甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯(B21-2)

tert-butyl(3aR,6S,6aS)-6-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)(methyl-d<sub>3</sub>)carbamoyl)-2,2,3a-trimethyltetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-5-carboxylate



将叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)氨基羰基)-2,2,3a-三甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并

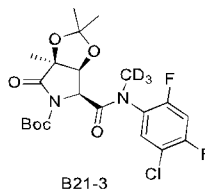


[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯(B5-7) (3.20 g, 7.16 mmol) 和碳酸铯 (4.67 g, 14.32 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (30.0 mL) 中, 反应液室温搅拌 30 分钟后, 缓慢滴加氘代碘甲烷 (3.56 g, 25.06 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 加入水 (200 mL) 稀释反应, 然后用乙酸乙酯 (30 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基羰基)-2,2,3a-三甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯(B21-2) (2.00 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI):364.1[M+H]<sup>+</sup>

第八步: 叔丁基 (3aS,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基羰基)-2,2,3a-三甲基-4-氧亚基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯(B21-3)

tert-butyl(3aS,6S,6aS)-6-((5-chloro-2,4-difluorophenyl)(methyl-d3)carbamoyl)-2,2,3a-trimethyl-4-oxotetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-5-carboxylate

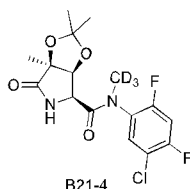


在氮气保护下, 将水合三氯化钨 (291 mg, 1.29 mmol) 和高碘酸钠 (2.77 g, 12.9 mmol) 溶于水 (30.0 mL) 中, 氮气置换三次, 反应液在 25°C 下搅拌 30 分钟, 然后将溶于乙酸乙酯 (30.0 mL) 的叔丁基 (3aR,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基羰基)-2,2,3a-三甲基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯(B21-2) (2.00 g, 4.31 mmol) 缓慢加入至反应液中, 最后, 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 加入饱和的亚硫酸钠 (30.0 mL) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (30 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1 到 1:1) 分离纯化得到叔丁基 (3aS,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基羰基)-2,2,3a-三甲基-4-氧亚基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯(B21-3) (1.00 g, 产率 48.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI):378.1[M+H]<sup>+</sup>

第九步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B21-4)

(3aS,4S,6aS)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-2,2,6a-trimethyl-N-(methyl-d3)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-4-carboxamide



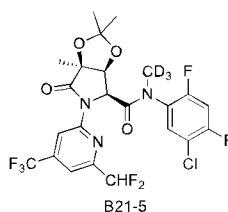
将叔丁基 (3aS,6S,6aS)-6-((5-氯-2,4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基羰基)-2,2,3a-三甲基-4-氧亚基四氢-5H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-5-甲酸基酯(B21-3) (1.00 g, 2.09 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10.0 mL) 中,

然后加入溴化锌 (2.36 g, 10.4 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 饱和碳酸氢钠 (100 mL) 淬灭反应, 然后用二氯甲烷 (50 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到 (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B21-4) (500 mg, 粗品, 产率 63.2%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7.61 – 7.67 (m, 1H), 7.08 – 7.27 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 1.35 - 1.38 (m, 9H).

第十步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B21-5)

(3aS,4S,6aS)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-5-(6-(difluoromethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-2,2,6a-trimethyl-N-(methyl-d3)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-4-carboxamide

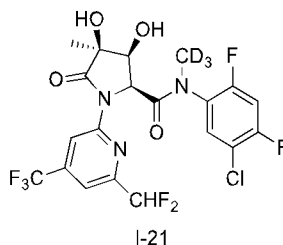


将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B21-4) (180 mg, 544 μmol) 和 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶(B21-1) (122.58 mg, 529.40 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2.00 mL) 中, 然后在氮气保护下分别加入碳酸铯 (172.49 mg, 529.40 μmol)、三(二苄基丙酮)二钨 (36.36 mg, 39.71 μmol) 和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (45.95 mg, 79.41 μmol), 氮气置换三次后, 反应液在 100°C 搅拌 3 小时。反应完成后, 直接过滤浓缩得到棕色的油状物的粗品, 粗品经 prep-TLC (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 进行分离纯化, 纯化后得到 (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B21-5) (60.0 mg, 产率 37.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI):573.1[M+H]<sup>+</sup>

第十一步: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,4-二羟基-4-甲基-N-(甲基-d3)-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺(I-21)

(2S,3S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-1-(6-(difluoromethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-3,4-dihydroxy-4-methyl-N-(methyl-d3)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide



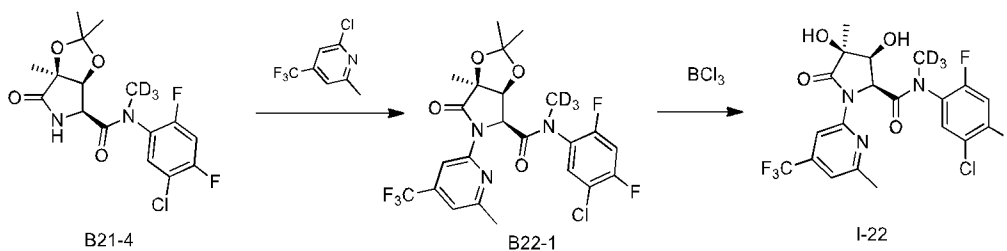
将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,2,6a-三甲基-N-

(甲基-d3)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B21-5) (60.0 mg, 104  $\mu$ mol) 溶解在二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 然后在 -20°C 下加入三氯化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 314  $\mu$ L), 反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9, 然后用二氯甲烷 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20.0 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化, 分离方法为: Waters Xbridge 150\*25mm\*5 $\mu$ m; 流动相: [水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-乙腈]; B%: 28%-58%, 8min, 纯化后得到 (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,4-二羟基-4-甲基-N-(甲基-d3)-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺(I-21) (8.65 mg, 产率 16.5%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.60- 8.95 (m, 1H), 8.10 - 8.23 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.60 - 7.27 (m, 1H), 6.38 - 6.85 (m, 1H), 5.25 - 5.75 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.13 - 4.48 (m, 1H), 3.05 - 3.26 (m, 1H), 1.42 - 1.64 (m, 1H)。

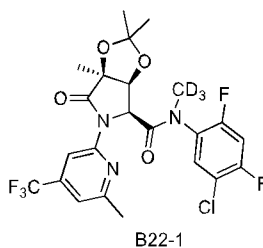
#### 实施例 8 化合物 I-22 的制备

合成路线如下所示:



第一步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B22-1)的合成

(3aS,4S,6aS)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-2,2,6a-trimethyl-N-(methyl-d3)-5-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-4-carboxamide

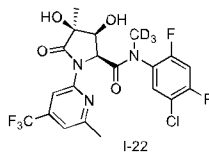


将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B21-4)(5.6 g, 14.8 mmol), 碳酸钾 (6.2 g, 44.4 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.36 g, 1.48 mmol), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (900 mg, 1.48 mmol), 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (3.5 g, 17.76 mmol) 溶解到 1,4-二氧六环(80 mL)溶液中, 反应体系置换氩气三次, 然后在 100 °C 反应 12 h。反应液过滤, 滤液经水洗, 干燥, 浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/5) 得到(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B22-1)(5.1 g, 产率 63.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 537.1 [M+H]<sup>+</sup>

第二步: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-4-甲基-N-(甲基-d3)-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-羰基吡咯烷-2-甲酰胺(I-22)

(2S,3S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydroxy-4-methyl-N-(methyl-d3)-1-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

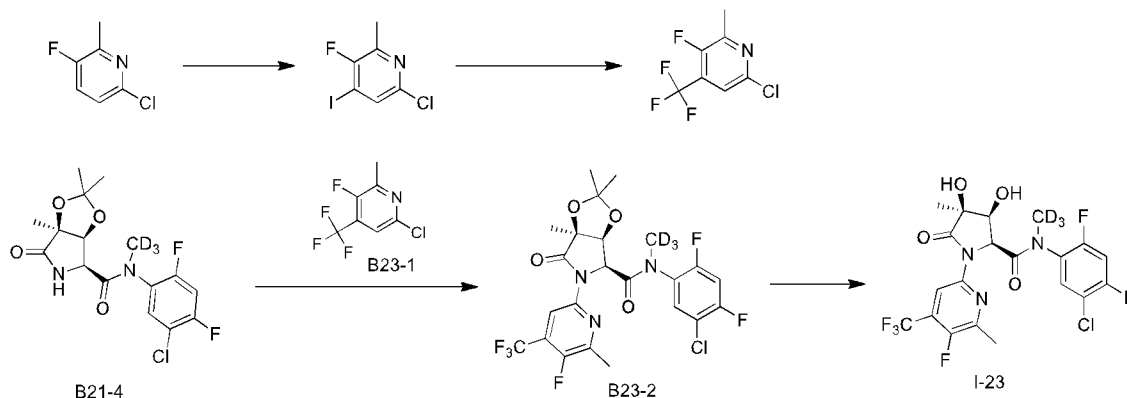


氮气保护下, 将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B22-1) (5.1 g, 9.5 mmol)溶解到二氯甲烷(50 mL)溶液中, 然后 0℃下加入 BCl<sub>3</sub>的二氯甲烷溶液(19 mL, 19 mmol, 1 mol/L)。反应液在 0℃下继续搅拌 2 h, 反应完成后用饱和的碳酸氢钠溶液淬灭反应并调至 pH=8-9, 用(二氯甲烷/甲醇=20/1, 30 mL \*2) 混合溶剂萃取后合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 粗品经 HPLC 纯化得到 (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-4-甲基-N-(甲基-d3)-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-羰基吡咯烷-2-甲酰胺(I-22) (2.7 g, 产率 57.4%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>) δ 8.57–8.39 (m, 1H), 8.19–8.06 (m, 1H), 7.53–7.25 (m, 2H), 5.87–5.20 (m, 1H), 4.50–3.94 (m, 1H), 2.72–2.50 (m, 3H), 1.45–1.26 (m, 3H)。

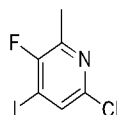
#### 实施例 9 化合物 I-23 的制备

合成路线如下所示:



第一步: 6-氯-3-氟-4-碘-2-甲基吡啶

6-chloro-3-fluoro-4-iodo-2-methylpyridine



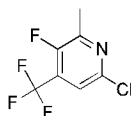
将 6-氯-3-氟-2-甲基-吡啶 (3.00 g, 20.6 mmol,) 溶于四氢呋喃 (30.0 mL) 中, 在氮气氛围, -78℃ 下加入二异丙基氨基锂 (2.5 M, 10.7 mL), 反应液在 -78℃ 下搅拌 30 分钟, 然后将溶于四氢呋喃 (20.0

mL) 的碘单质 (10.5 g, 41.2 mmol) 缓慢滴加至反应液中, 最后反应液在 -78°C 的条件下搅拌 1.5 小时。反应结束后, 0°C 条件下, 将反应液缓慢滴加至饱和氯化铵溶液中, 然后用乙酸乙酯 (20 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到黄色固体的粗品, 粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1 - 5:1) 分离纯化得到 6-氯-3-氟-4-碘-2-甲基吡啶 (3.00 g, 产率 53.6%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.85 (d, 1 H) 2.41 (d, 3 H)

第二步: 6-氯-3-氟-2-甲基-4-(三氟甲基)吡啶

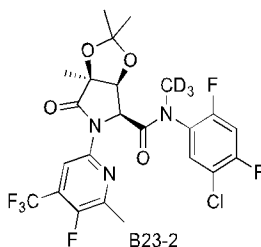
6-chloro-3-fluoro-2-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridine



将 6-氯-3-氟-4-碘-2-甲基吡啶 (4.00 g, 14.7 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (80.0 mL) 中, 然后在 25°C 下加入碘化亚铜 (8.42 g, 44.2 mmol) 和甲基 2,2-二氟-2-氟磺酰-醋酸盐 (11.3 g, 58.9 mmol), 反应液在 100°C 条件下搅拌 3 小时。反应完成后, 在加入水 (100 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (200 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (60.0 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到 6-氯-3-氟-2-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (2.50 g, 粗品), 粗品直接用于下一步。LC-MS,  $M/Z$  (ESI): 214.1 $[M+H]^+$

第三步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-[5-氟-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-( $^2\text{H}_3$ )甲基-2,2,6a-三甲基-6-氧亚基-六氢-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B23-2)

(3aS,4S,6aS)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-5-[5-fluoro-6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-N-( $^2\text{H}_3$ )methyl-2,2,6a-trimethyl-6-oxo-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-4-carboxamide

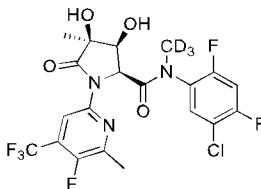


将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基- $d_3$ )-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B21-4) (300 mg, 794  $\mu\text{mol}$ ) 和 6-氯-3-氟-2-甲基-4-(三氟甲基)吡啶(B23-1) (508 mg, 2.38 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3.00 mL) 中, 然后在氮气保护下分别加入碳酸铯 (517 mg, 1.59 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (109 mg, 119  $\mu\text{mol}$ ) 和 4,5-双(二苄基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (109 mg, 119  $\mu\text{mol}$ ), 氮气置换三次后, 反应液在 90°C 搅拌 12 小时。反应完成后, 直接过滤浓缩得到棕色的油状物的粗品, 粗品经 prep-TLC (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 进行分离纯化, 纯化后得到粗品, 通过经反相高效液相色谱法进行分离纯化, 分析方法为: WatersXbridge 150\*25mm\* 5um;mobile phase: [water( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];梯度:60%-90% B over 9 min , 得到 (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(6-

(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B23-2) (80.0 mg, 产率 18.6%)。LC-MS, M/Z (ESI):555.0[M+H]<sup>+</sup>

第四步: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-[5-氟-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3,4-二羟基-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-甲基-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺(I-23)

(2S,3S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-1-[5-fluoro-6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,4-dihydroxy-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl-4-methyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide



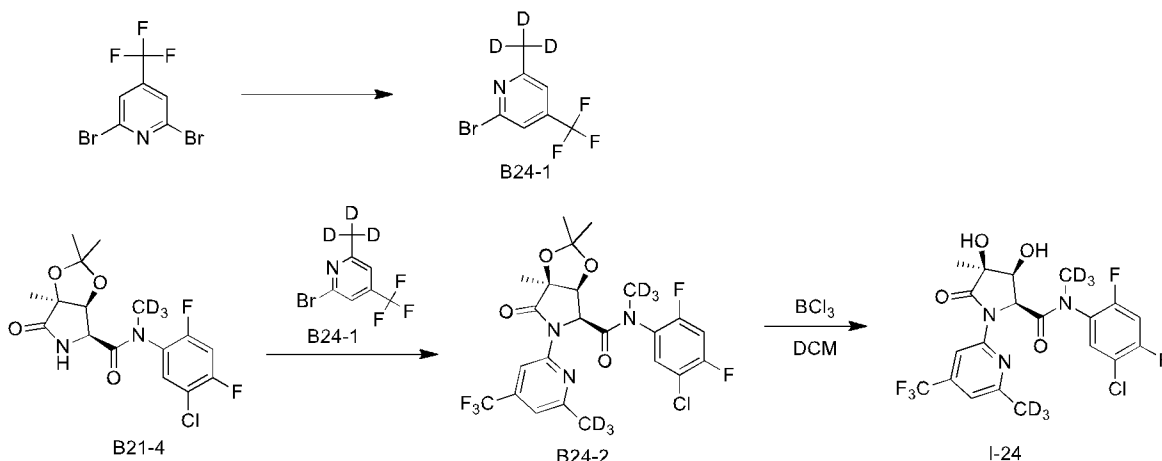
I-23

将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-5-(6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B23-2) (60.0 mg, 108 μmol) 溶解在二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 然后在-20°C 下加入三氯化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 324 μL), 反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 为 9, 然后用二氯甲烷 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20.0 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化, 分离方法为: Waters Xbridge 150\*25mm\* 5um; 流动相: [水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-乙腈];B%: 28%-58%,8min, 纯化后得到 (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-[5-氟-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3,4-二羟基-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-甲基-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺(I-23) (43.0 mg, 产率 77.2%)。

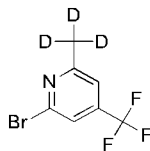
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>) δ 8.45 - 8.69 (m, 1H) 8.04 - 8.18 (m, 1H) 7.43 - 7.66 & 7.30 - 7.34 (m, 1H) 5.10 - 5.97 (m, 1H) 3.97 - 4.55 (m, 1H) 2.51 - 2.71 (m, 3H) 1.30 - 1.49 (m, 3H)。

实施例 10 化合物 I-24 的制备

合成路线如下所示:



第一步: 2-溴-6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-(三氟甲基)吡啶

2-bromo-6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl-4-(trifluoromethyl)pyridine

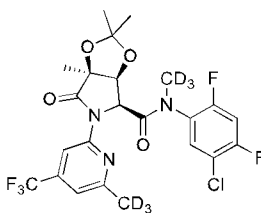
B24-1

将 2,6-二溴-4-(三氟甲基)吡啶 (2.00 g, 6.56 mmol) 溶于四氢呋喃 (60.0 mL) 和 N-甲基吡咯烷酮 (4.00 mL) 中, 在氮气氛围下加入乙酰丙酮铁 (231.67 mg, 655.97  $\mu$ mol) 和氘代甲烷碘化镁 (1 M, 11.81 mL), 反应液在 25°C 的条件下搅拌 1 小时。反应完成后, 使用饱和的氯化铵 (30.0 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (300 mL\*3) 萃取, 然后饱和氯化钠溶液 (500 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到 2-溴-6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-(三氟甲基)吡啶(B24-1) (27.2 g, 粗品)。

LCMS, M/Z (ESI): 244.9 [M+H]<sup>+</sup>

第二步: (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-2,2,6a-三甲基-5-[6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氧亚基-六氢-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B24-2)

(3aS,4S,6aS)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl-2,2,6a-trimethyl-5-[6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-6-oxo-hexahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrole-4-carboxamide



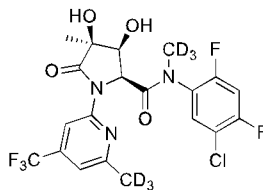
B24-2

将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-2,2,6a-三甲基-N-(甲基-d3)-6-氧亚基四氢-4H-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B21-4) (300 mg, 794  $\mu$ mol) 和 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (578 mg, 2.38 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3.00 mL) 中, 然后在氮气保护下分别加入碳酸铯 (300 mg, 794  $\mu$ mol)、三(二亚苄基丙酮)二钼 (109 mg, 119  $\mu$ mol) 和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (137 mg, 238  $\mu$ mol), 氮气置换三次后, 反应液在 100°C 搅拌 12 小时。反应完成后, 直接过滤浓缩得到棕色的油状物的粗品, 粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 进行分离纯化, 纯化后得到 (3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-2,2,6a-三甲基-5-[6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氧亚基-六氢-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B24-2) (60.0 mg, 产率 14.0%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 540.3 [M+H]<sup>+</sup>

第三步: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-甲基-1-[6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺(I-24)

(2S,3S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydroxy-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl-4-methyl-1-[6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide



I-24

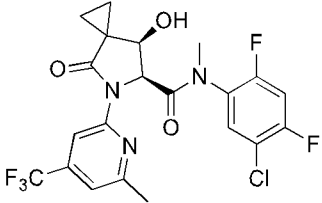
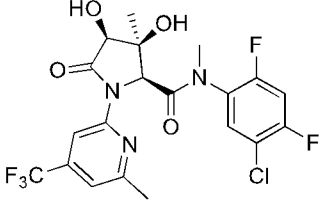
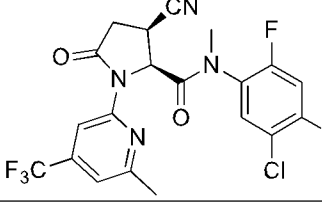
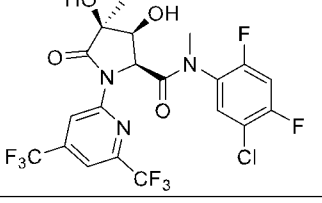
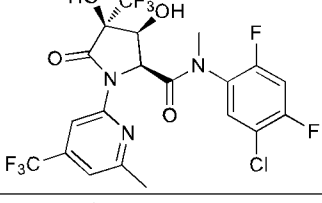
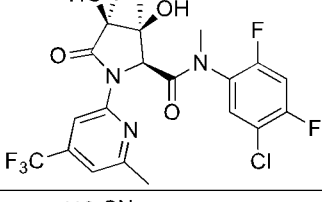
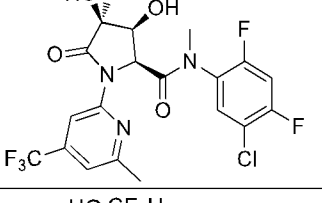
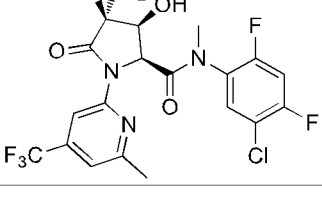
将(3aS,4S,6aS)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-2,2,6a-三甲基-5-[6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氧亚基-六氢-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(B24-2) (60.0 mg, 111 μmol) 溶解在二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 然后在-20 度下加入三氯化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 333 μL), 反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 为 9, 然后用二氯甲烷 (10 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20.0 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化, 分离方法为: Waters Xbridge 150\*25mm\* 5um; 流动相: [水( NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-乙腈]; B%: 28%-58%, 8min, 纯化后得到 (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-甲基-1-[6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺(I-24) (54.0 mg, 产率 97.2%)。

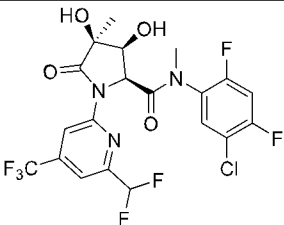
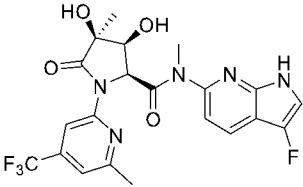
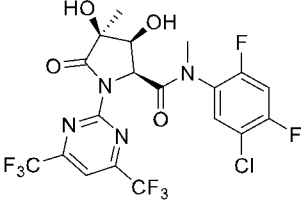
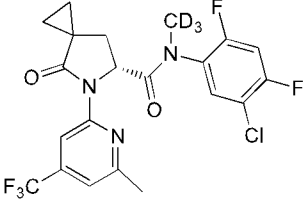
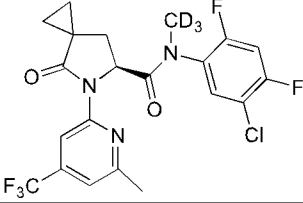
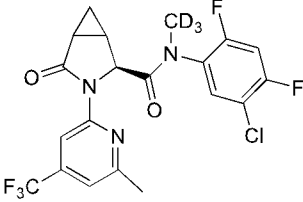
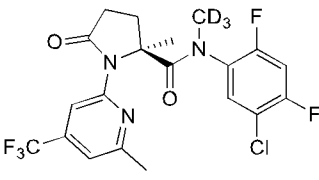
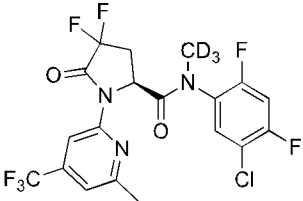
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8.49 - 8.54 (m, 1H) 8.11 - 8.26 (m, 1H) 7.46 - 7.58 (m, 1H) 7.30 - 7.49 (m, 1H) 5.25 - 5.91 (m, 1H) 4.00 - 4.55 (m, 1H) 1.31 - 1.50 (m, 3H).

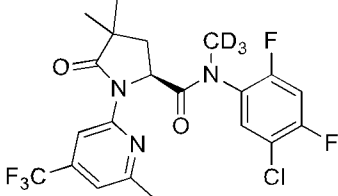
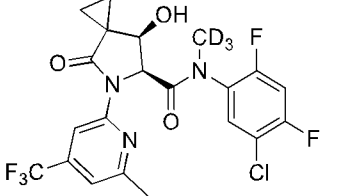
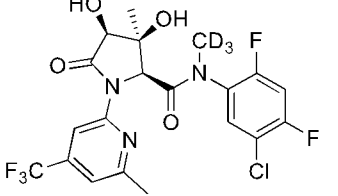
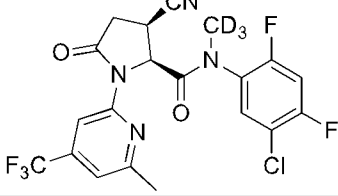
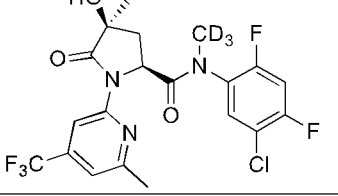
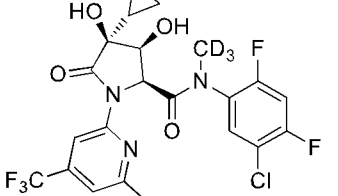
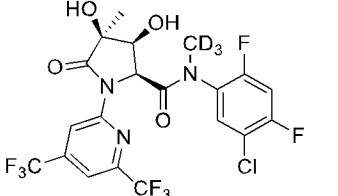
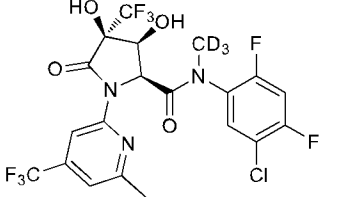
以下化合物的制备可以参考实施例 1-10 的制备方法得到:

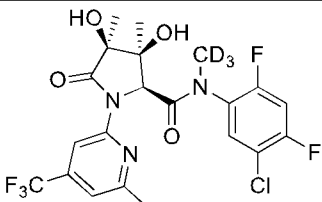
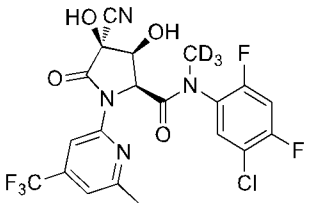
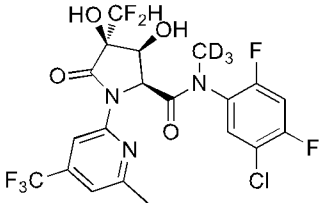
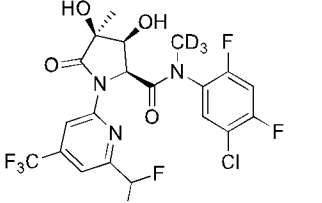
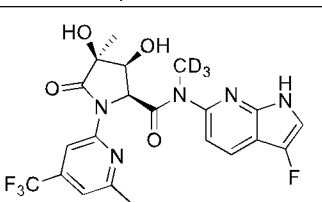
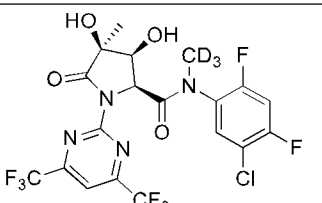
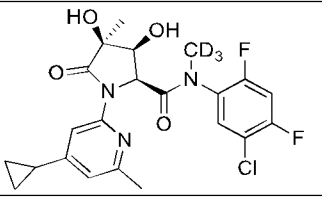
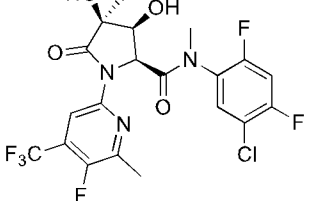
结构式	命名	LC-MS, M/Z (ESI)
	(2S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-3-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺	460.0
	(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N,2-二甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	462.1
	(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N,4,4-三甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	476.1



	(6S,7R)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-7-羟基-N-甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺	490.1
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N,3-二甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	494.1
	(2S,3R)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3-氰基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	473.1
	(2S,3S,4S)-1-(4,6-二(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N,4-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	548.0
	(2S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	548.05
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N,3,4-三甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	508.10
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-氰基-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	505.06
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-(二氟甲基)-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	530.06

	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,4-二羟基-N,4-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	530.0
	(2S,3S,4S)-N-(3-氟-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)-3,4-二羟基-N,4-二甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	482.1
	(2S,3S,4S)-1-(4,6-二(三氟甲基)咪唑-2-基)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N,4-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	549.1
	(R)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺	476.8
	(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-5-(6-甲基-4-三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺	476.8
	(2S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-3-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺	463.0
	(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-2-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	465.1
	(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4,4-二氟-N-氘代甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	487.1

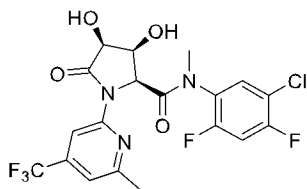
	(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-4,4-二甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	479.1
	(6S,7R)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-7-羟基-N-氘代甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺	493.1
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-3,4-二羟基-3-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	497.1
	(2S,3R)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3-氰基-N-氘代甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	476.1
	(2S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-4-羟基-4-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	481.09
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-环丙基-3,4-二羟基-N-氘代甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	523.10
	(2S,3S,4S)-1-(4,6-二(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-3,4-二羟基-4-甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	551.0
	(2S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N-氘代甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-2-基-2-甲酰胺	551.05

	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-3,4-二羟基-3,4-三甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	511.10
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-氰基-3,4-二羟基-N-氘代甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	508.06
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-(二氟甲基)-3,4-二羟基-N-氘代甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	533.06
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(6-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-氘代甲基-3,4-二羟基-4-甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	533.0
	(2S,3S,4S)-N-(3-氟-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)-N-氘代甲基-3,4-二羟基-4-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	485.1
	(2S,3S,4S)-1-(4,6-二(三氟甲基)嘧啶-2-基)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-氘代甲基-3,4-二羟基-4-甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	552.1
	N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)-N-氘代甲基-3,4-二羟基-4-甲基-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	469.13
	(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-[5-氟-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3,4-二羟基-N-甲基-4-甲基-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺	511.07

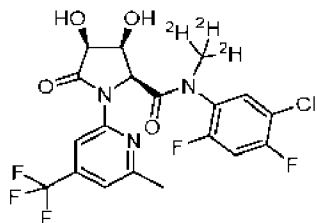
	<p>(2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N-甲基-4-甲基-1-[6-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺</p>	<p>496.10</p>
--	--	---------------

### 效果测试例 1

在本发明测试例中，对照化合物 I 制备方法参考专利 WO2021/028643A1，对照化合物 II 制备方法参考专利 WO2021028670A1，结构如下所示。



对照化合物 I



对照化合物 II

### 测试例 1: 化合物对 Polθ 聚合酶活性抑制试验

本测试所使用的重组 Polθ 聚合酶结构域 (aa 1819-2590) 是通过 Invitrogen 公司的 Bac-to-Bac 杆状病毒表达系统表达和纯化得到。测量 Polθ 聚合酶活性所使用的检测方法为 PicoGreen dsDNA 定量检测。

反应体系由溶解于 DMSO 的化合物、纯化的重组 Polθ (aa 1819-2590) 蛋白、退火混合物及 dNTPs 组成。其中所有化合物先用 DMSO 配制成 10mM 储备液, 使用前用实验缓冲液(25 mM Tris HCl pH 7.5, 12.5 mM NaCl, 0.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5% 甘油, 0.01% Triton X-100, 0.01% BGG 和 1 mM DTT)进行梯度稀释; 重组蛋白溶液为终浓度 30nM 的重组 Polθ (aa 1819-2590) 蛋白溶解于实验缓冲液中所得; 退火混合物为终浓度 150nM 的引物 (5' - GCG GCT GTC ATA AG - 3') 和终浓度 150nM 的模板 (5' - GCT ACA TTG ACA ATG GCA TCA AAT CTC AGA TTG CGT CTT ATG ACA GCC) 溶解于实验缓冲液中, 加热至 42 °C 3min 后退火所得; dNTP 溶液为终浓度为 120μM 的 dNTP 溶解于实验缓冲液中所得。

化合物筛选实验中, 先在 384 孔板(Perkin Elmer-Proxiplate)中加入 2 $\mu$ L/well 的重组蛋白溶液, 随

后依次加入 0.06μL/well 的不同浓度化合物及阴性对照 (DMSO)，最后加入 2μL/well 的退火混合物和 2μL/well 的 dNTP。空白对照组仅含有退火混合物和 dNTP。将此 384 孔板用铝箔封口膜密封后，置于 37°C 下孵育 30min，然后通过向测试孔中加入 4 μ L 反应终止液 (25mM Tris-HCl, 10mM 阳 EDTA 以及 1:80 PicoGreen) 终止反应，并于常温避光孵育 90min 后，在酶标仪(PerkinElmer EnVision®2104: λ<sub>ex</sub> = 485 nm λ<sub>em</sub> = 520 nm)上读取荧光值。抑制率如下计算: 抑制率=(1-(化合物组-空白组)/(阴性对照组-空白组)) × 100%,使用 GraphPad Prism8 软件计算各化合物的 IC<sub>50</sub> 值。结果如表 1 所示。

表 1. 化合物对 Polθ聚合酶活性抑制结果

测试化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
对照化合物 I	30
对照化合物 II	86
I-1A	16
I-1B	14
I-4	35
I-5	5
I-21	73
I-22	22
I-23	21
I-24	45

实验结果表明：本发明化合物对 Polθ聚合酶有良好的抑制作用。

测试例 2. 化合物抑制肿瘤细胞增殖试验

500cells/100μL/well 的密度接种 DLD-1BRCA2(-/-)细胞于 96 孔细胞板，并将细胞板置于培养箱培养 18 小时 (37°C,5% CO<sub>2</sub>)。第二天开始药物处理，向培养板培养基中加入 100μL/well 梯度稀释的待测化合物溶液 (每种药物起始浓度均为 100μM，稀释液为 DMSO，稀释比为 1:3，每种药物稀释九个梯度点) 或 DMSO (阴性对照)，另设置不接种细胞株只加入培养基的空白组，加完药物后将培养板继续置于培养箱中孵育 5 天 (37°C, 5 % CO<sub>2</sub>)。分别在第四天和第七天，进行更换新鲜的培养基和化合物。第十天进行检测，向每孔中加入 100μL CellTiter-Glo (Promega G9243) 试剂，震荡 5 分钟后室温静置 5 分钟，利用酶标仪 (PerkinElmer EnVision®2104) 测定各孔的化学发光信号值。细胞增殖抑制率=(1-(化合物组-空白组)/(DMSO 组-空白组))×100%，使用 GraphPad Prism8 软件计算各化合物的 IC<sub>50</sub> 值。结果如表 2 所示。

表 2. 化合物对肿瘤细胞增殖的抑制作用

测试化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
对照化合物 II	15
I-5	3.31

I-21	5.54
I-22	4.96

实验结果表明，本发明中的化合物对 DLD-1 BRCA2 (-/-) 细胞增殖显示出抑制作用。

测试例 3：小鼠药代动力学试验

使用雄性 ICR 小鼠，20-25g，禁食过夜。取 3 只小鼠，口服灌胃给药剂量 10 mg/kg，给药体积为 10mL/kg。另外取 3 只小鼠，静脉注射给药剂量为 3mg/kg，给药体积为 5mL/kg。在给药前和在给药后 5、15、30 分钟以及 1、2、4、6、8、24 小时采血。血液样品 6800g，2-8℃离心 6000g、3 分钟，分离收集血浆，于-80℃保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟，4℃离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。通过不同时间点的血药浓度数据，运用 Phoenix WinNonlin8.2.0 计算药代动力学参数，提供 CL, Vz, AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、MRT<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、和 T<sub>1/2</sub> 等参数及其平均值和标准差。结果如表 3 和表 4 所示。

表 3. 测试化合物的小鼠药代动力学试验结果

化合物	小鼠药代动力学参数 (静脉注射给药)			
	CL (L/h/kg)	Vz (L/kg)	AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
对照化合物 II	0.33	0.85	8892	1.80
I-5	0.15	0.29	21576	1.53
I-21	0.08	0.28	41509	2.55
I-22	0.13	0.40	23790	2.14

表 4. 测试化合物的小鼠药代动力学试验结果

化合物	小鼠药代动力学参数 (口服灌胃给药)			
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
对照化合物 II	7623	1	33533	2.67
I-5	15967	0.58	60343	2.69
I-21	24800	1	308975	2.81
I-22	14433	0.50	56115	2.05

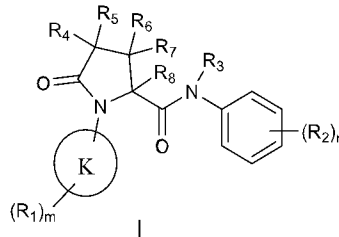
实验结果表明，本发明化合物口服暴露量高，药代动力学性质佳，成药性好。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。



## 权利要求

1. 一种式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0、1、2、3 或 4；

环 K 为 5-6 元杂芳环；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 3-6 元环烷基；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

R<sub>3</sub> 为氢、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>3</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，R<sub>8</sub> 为 R<sub>b</sub>；

或，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 中至少一个为氰基；

或，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立地为 R<sub>b</sub>，

或，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为 R<sub>b</sub>，

或，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

或，R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

或，R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

或，R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>；

各 R<sub>b</sub> 各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 4-6 元杂环烷基；

各 R<sub>b</sub> 中，各所述 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

各所述环 A 为未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 3-8 元环烷基、未取代或被 R<sub>a</sub> 取代的 4-8 元杂环烷基；

各环 A 中，所述 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的式 I 所示杂环化合物满足如下条件（1）至条件（36）中一个或多个条件：

（1）环 K 中，所述 5-6 元杂芳环中，杂原子选自 N、O 和 S 中一种或多种，杂原子数为 1、2 或 3 个；例如，环 K 中，所述 5-6 元杂芳环为 6 元杂芳环，较佳地，所述 5-6 元杂芳环中，杂原子选自

N, 更佳地, 所述 5-6 元杂芳环中杂原子数为 1 个;

(2)  $R_1$  和  $R_2$  中, 所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘, 例如氯或氟;

(3)  $R_1$  和  $R_2$  中, 所述未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基中  $C_1$ - $C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

(4)  $R_1$  和  $R_2$  中, 所述未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基中  $C_1$ - $C_6$  烷氧基各自独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基;

(5)  $R_1$  和  $R_2$  中, 所述 3-6 元环烷基各自独立地为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基, 例如环丙烷基;

(6)  $R_1$  和  $R_2$  中, 各  $R_a$  中, 所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(7)  $R_1$  和  $R_2$  中, 各  $R_a$  中, 所述  $C_1$ - $C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基;

(8)  $R_1$  和  $R_2$  中, 各  $R_a$  中, 所述  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基各自独立地为 1 个、2 个或 3 个卤素取代地  $C_1$ - $C_6$  烷基;

(9)  $R_3$  中, 所述未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基中  $C_1$ - $C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

(10)  $R_3$  中, 各  $R_a$  中, 所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(11)  $R_3$  中, 各  $R_a$  中, 所述  $C_1$ - $C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基;

(12)  $R_3$  中, 各  $R_a$  中, 所述  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基各自独立地为 1 个、2 个或 3 个卤素取代地  $C_1$ - $C_6$  烷基;

(13)  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  中, 所述  $C_1$ - $C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

(14) 所述  $R_b$  中, 所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(15) 各  $R_b$  中, 所述未取代或被  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基中  $C_1$ - $C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

(16) 各  $R_b$  中, 所述未取代或被  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基中  $C_1$ - $C_6$  烷氧基各自独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基;

(17) 各  $R_b$  中, 所述未取代或被  $R_a$  取代的 3-6 元环烷基中 3-6 元环烷基各自独立地为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基, 例如环丙烷基;

(18) 各  $R_b$  中, 所述未取代或被  $R_a$  取代的 4-6 元杂环烷基中 4-6 元杂环烷基中, 杂原子选自 N、O 和 S 中一种或多种, 杂原子数为 1、2 或 3 个;

(19) 各  $R_b$  中, 各  $R_a$  中, 所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(20) 各  $R_b$  中, 各  $R_a$  中, 所述  $C_1$ - $C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基;

(21) 各  $R_b$  中, 各  $R_a$  中, 所述  $C_1-C_6$  卤代烷基各自独立地为 1 个、2 个或 3 个卤素取代地  $C_1-C_6$  烷基;

(22) 各环 A 中, 所述未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的 3-8 元环烷基中 3-8 元环烷基为 3-6 元环烷基, 例如所述 3-8 元环烷基各自独立地为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基, 优选为环丙烷基;

(23) 各环 A 中, 所述未取代或被  $R_a$  取代的 4-8 元杂环烷基中 4-8 元杂环烷基为 4-6 元杂环烷基, 较佳地, 所述 4-6 元杂环烷基中, 杂原子选自 N、O 和 S 中一种或多种, 杂原子数为 1、2 或 3 个;

(24) 各环 A 中, 各  $R_a$  中, 所述卤素各自独立地为氟、氯、溴或碘;

(25) 各环 A 中, 各  $R_a$  中, 所述  $C_1-C_6$  烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基;

(26) 各环 A 中, 各  $R_a$  中, 所述  $C_1-C_6$  卤代烷基各自独立地为 1 个、2 个或 3 个卤素取代地  $C_1-C_6$  烷基;

(27) 当  $m$  为 2、3、4 时, 所述  $R_1$  相同或不同;

(28) 当  $n$  为 2、3、4 时, 所述  $R_2$  相同或不同;

(29) 当  $R_a$  为多个时, 所述  $R_a$  相同或不同;

(30) 所述“或”仅为“或”, 表述要素间择一关系;

(31) 所述烷基未说明取代时, 所述烷基为未取代的烷基;

(32) 所述烷基未说明为同位素取代时, 所述烷基为不包含碳和/或氢同位素的烷基;

(33) 所述环烷基或碳环基未说明为不饱和或部分饱和的碳环时, 所述环烷基或碳环基为饱和的环烷基或碳环基;

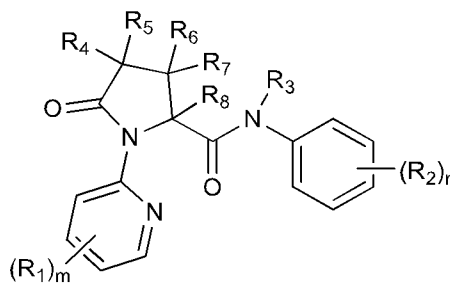
(34) 所述杂环烷基未说明为不饱和或部分饱和的杂环烷基时, 所述杂环烷基为饱和的杂环烷基;

(35) 所述杂芳环基未说明为与苯环稠合的杂芳环基时, 所述杂芳环基为未稠合的杂芳环基;

(36) 所述立体异构体为对映异构体或非对应异构体。

3. 如权利要求 1 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述的式 I 所示杂环化合物为如下任一方案:

方案一: 所述的式 I 所示杂环化合物中,



I,

其中,  $m$ 、 $n$  分别为 0-4 的整数;

$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、3-6 元环烷基；

所述  $R_1$  或  $R_2$  任选地被选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、 $C_1$ - $C_6$  烷基；

当  $R_1$  为多个时，所述  $R_1$  相同或不同；当  $R_2$  为多个时，所述  $R_2$  相同或不同；

$R_3$  为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基， $R_8$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基；

或  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

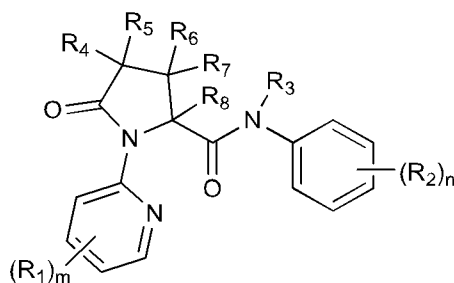
或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

所述环 A 为 3-8 元环烷基或 4-8 元杂环烷基；

所述环 A 任选地被选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基；

方案二：所述的式 I 所示杂环化合物中，



I,

其中， $m$  为 0、1、2、3、4；

$n$  为 0、1、2、3、4；

$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的 3-6 元环烷基；

当  $m$  为 2、3、4 时，所述  $R_1$  相同或不同；

当  $n$  为 2、3、4 时，所述  $R_2$  相同或不同；

$R_3$  为氢、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地为氢或  $R_b$ ， $R_8$  为  $R_b$ ；

或  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ，且  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  中至少一个为氰基；

或  $R_4$  和  $R_5$  为相同或不同的  $R_b$ ，或  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

或  $R_6$  和  $R_7$  为相同或不同的  $R_b$ ，或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

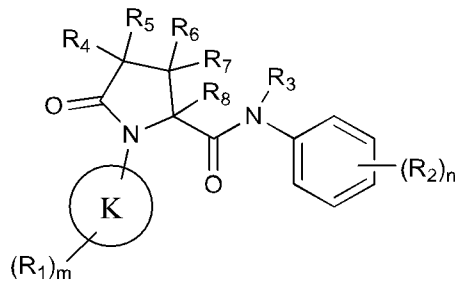
其中, 以上任一所述 Rb 各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被 Ra 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、未取代或被 Ra 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基;

所述环 A 为未取代或被一个或多个 Ra 取代的 3-8 元环烷基、未取代或被 Ra 取代的 4-8 元杂环烷基;

以上任一所述 Ra 各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基;

当 Ra 为多个时, 所述 Ra 相同或不同;

方案三: 所述的式 I 所示杂环化合物中,



I,

其中, m 为 0、1、2、3、4;

n 为 0、1、2、3、4;

环 K 为 5-6 元杂芳环;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 各自独立地选自: 卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被一个或多个 Ra 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、未取代或被一个或多个 Ra 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、未取代或被一个或多个 Ra 取代的 3-6 元环烷基;

当 m 为 2、3、4 时, 所述 R<sub>1</sub> 相同或不同;

当 n 为 2、3、4 时, 所述 R<sub>2</sub> 相同或不同;

R<sub>3</sub> 为氢、未取代或被一个或多个 Ra 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或 Rb, R<sub>8</sub> 为 Rb;

或 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 Rb, 且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 中至少一个为氰基;

或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 为相同或不同的 Rb, 或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 Rb;

或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 Rb;

或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 为相同或不同的 Rb, 或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 Rb;

或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 各自独立地为氢或 Rb;

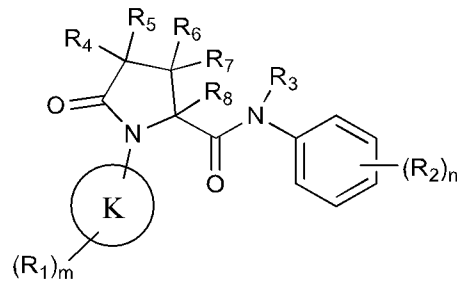
其中, 以上任一所述 Rb 各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被 Ra 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、未取代或被 Ra 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、未取代或被 Ra 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被 Ra 取代的 4-6 元杂环烷基;

所述环 A 为未取代或被一个或多个 Ra 取代的 3-8 元环烷基、未取代或被 Ra 取代的 4-8 元杂环烷基;

以上任一所述  $R_a$  各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基；

当  $R_a$  为多个时，所述  $R_a$  相同或不同；

方案四：所述的式 I 所示杂环化合物中，



I,

其中， $m$  为 0、1、2、3、4；

$n$  为 0、1、2、3、4；

环  $K$  为 5-6 元杂芳环；

$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自：卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的 3-6 元环烷基；

当  $m$  为 2、3、4 时，所述  $R_1$  相同或不同；

当  $n$  为 2、3、4 时，所述  $R_2$  相同或不同；

$R_3$  为氢、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地为氢或  $R_b$ ， $R_8$  为  $R_b$ ；

或  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ，且  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  中至少一个为氰基；

或  $R_4$  和  $R_5$  为相同或不同的  $R_b$ ，或  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

或  $R_6$  和  $R_7$  为相同或不同的  $R_b$ ，或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢或  $R_b$ ；

其中，以上任一所述  $R_b$  各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、未取代或被  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、未取代或被  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、未取代或被  $R_a$  取代的 3-6 元环烷基、未取代或被  $R_a$  取代的 4-6 元杂环烷基；

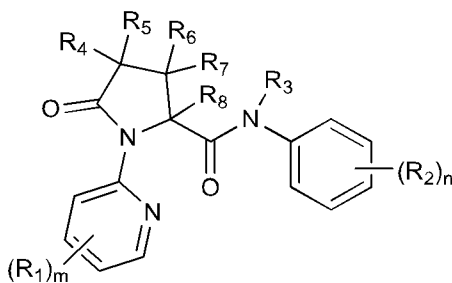
所述环 A 为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的 3-8 元环烷基、未取代或被  $R_a$  取代的 4-8 元杂环烷基；

以上任一所述  $R_a$  各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基；

当  $R_a$  为多个时，所述  $R_a$  相同或不同。

4. 如权利要求 3 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的式 I 所示杂环化合物为如下任一方案：

方案一：所述的式 I 所示杂环化合物具有结构 II



II,

其中, m、n 分别为 0-4 的整数;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 各自独立地选自: 卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、3-6 元环烷基;

所述 R<sub>1</sub> 或 R<sub>2</sub> 任选地被选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

当 R<sub>1</sub> 为多个时, 所述 R<sub>1</sub> 相同或不同; 当 R<sub>2</sub> 为多个时, 所述 R<sub>2</sub> 相同或不同;

R<sub>3</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 氘代烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基;

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, R<sub>8</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

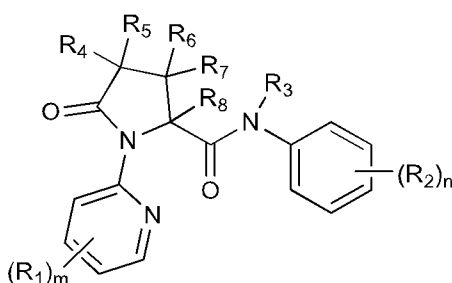
或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 各自独立地为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

所述环 A 为 3-8 元环烷基或 4-8 元杂环烷基;

所述环 A 任选地被选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基;

方案二：所述的式 I 所示杂环化合物具有结构 II



II,

其中, m、n 分别为 0-4 的整数;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 各自独立地选自: 卤素、羟基、氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、3-6 元环烷基;

所述 R<sub>1</sub> 或 R<sub>2</sub> 任选地被选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

当 R<sub>1</sub> 为多个时, 所述 R<sub>1</sub> 相同或不同; 当 R<sub>2</sub> 为多个时, 所述 R<sub>2</sub> 相同或不同;

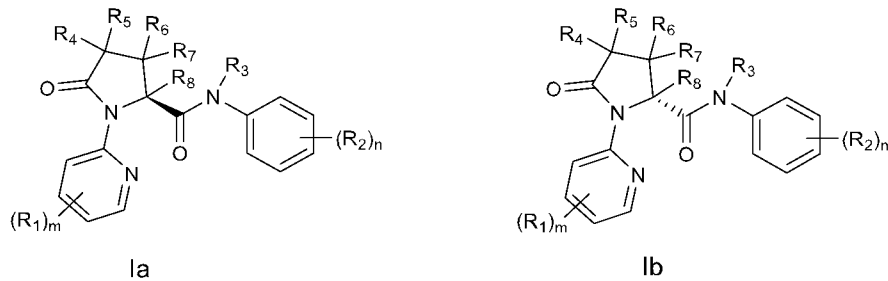
R<sub>3</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基;

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, R<sub>8</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

或  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;  
 或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;  
 或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;  
 或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;  
 所述环 A 为 3-8 元环烷基或 4-8 元杂环烷基;

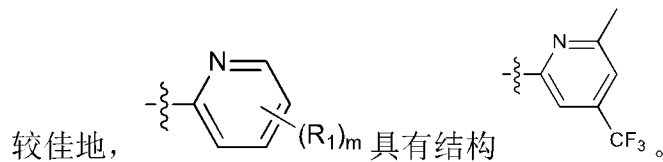
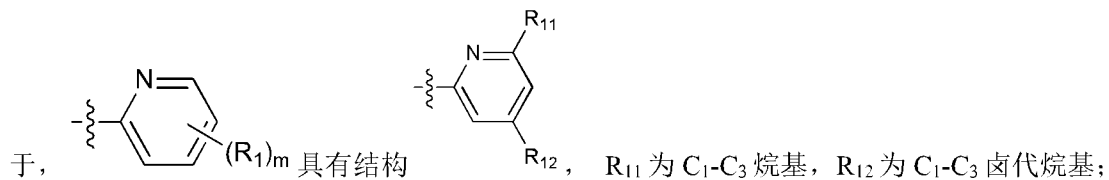
所述环 A 任选地被选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基。

5. 如权利要求 3 或 4 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述式 I 所示杂环化合物具有结构 Ia 或 Ib

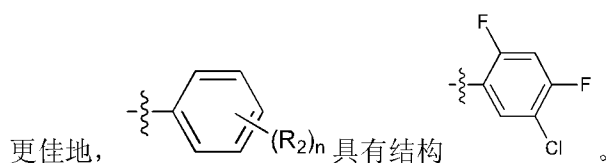
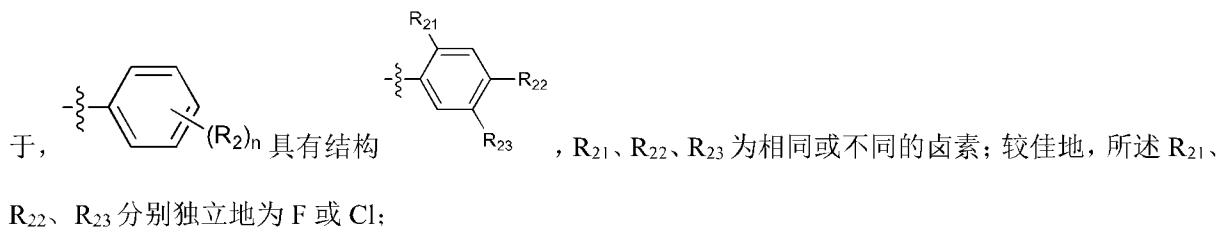


其中,  $m$ 、 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  如权利要求 3 或 4 所述。

6. 如权利要求 4 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于,



7. 如权利要求 4 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于,





8. 如权利要求 3 或 4 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

较佳地,  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢;

或  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  为氢;

或  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  为氢;

或  $R_7$  和  $R_8$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  为氢;

所述环 A 为 3-6 元环烷基或 4-8 元杂环烷基;

较佳地, 所述环 A 选自: 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷;

较佳地, 所述 4-8 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 当所述杂原子为多个时, 所述杂原子相同或不同。

9. 如权利要求 3 或 4 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  为氢,  $R_8$  为  $C_1$ - $C_3$  烷基。

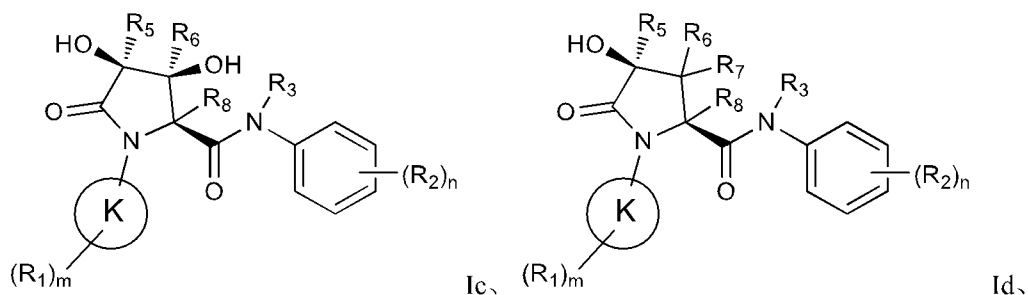
10. 如权利要求 3 或 4 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $R_4$  和  $R_5$  为相同或不同的  $R_b$ ,  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

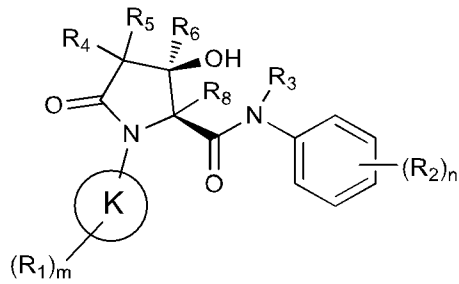
或  $R_6$  和  $R_7$  为相同或不同的  $R_b$ ,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$  各自独立地为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

$R_b$  为卤素、羟基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基;

较佳地,  $R_b$  为氟、氯、羟基、氰基、甲基、乙基、丙基。

11. 如权利要求 3 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述式 I 所示杂环化合物具有结构 Ic、Id 或 Ie





其中，环 K、m、n、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 如权利要求 3 所述。

12. 如权利要求 3 或 11 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，环 K 为 5 元或 6 元含 N 杂芳环；较佳地，环 K 为吡啶环、嘧啶环、吡嗪环、哒嗪环。

13. 如权利要求 3~4 和权利要求 8 中任一项所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，R<sub>3</sub> 为氘代甲基。

14. 如权利要求 1 或 2 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 所示杂环化合物满足如下条件（1）至条件（21）中一个或多个条件：

（1）所述 m 为 2 或 3，例如 2；

（2）所述 n 为 1 或 3，例如 3，

（3）所述环 K 为 5~6 元杂芳环，所述 5~6 元杂芳环中，杂原子为 N，杂原子数为 1 或 2 个，例如，所述环 K 为吡啶；

（4）各 R<sub>1</sub> 各自独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 3-6 元环烷基，优选地，各 R<sub>1</sub> 各自独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，例如，各 R<sub>1</sub> 各自独立地为卤素、三氟甲基、甲基或三氘代甲基，又如，各 R<sub>1</sub> 各自独立地为未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

（5）当 m 为 2 时，各 R<sub>1</sub> 位于环 K 中杂原子的邻位或对位；

（6）当 m 为 3 时，各 R<sub>1</sub> 相邻且位于环 K 中杂原子的邻位、间位或对位；

（7）各 R<sub>1</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为卤素或氘，例如，各 R<sub>1</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为卤素；

（8）R<sub>2</sub> 各自独立地为卤素；

（9）R<sub>3</sub> 为未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，例如，R<sub>3</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，又如 R<sub>3</sub> 为被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

（10）R<sub>3</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为氘；

（11）各 R<sub>6</sub> 各自独立地为卤素、羟基、氰基、3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，优选地，各 R<sub>6</sub> 各自独立地为卤素、羟基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，例如，各 R<sub>6</sub> 各自独立地为羟基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

（12）各 R<sub>6</sub> 中，各 R<sub>a</sub> 各自独立地为卤素；

（13）各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基；

（14）R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，R<sub>8</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

（15）R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为氢或 R<sub>b</sub>，且 R<sub>4</sub> 为氰基；

(16)  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ，且  $R_6$  为氰基；

(17)  $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ， $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为  $R_b$  或氢，

例如， $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基或羟基， $R_8$  为氢，

优选地， $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基， $R_8$  为氢；

(18)  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为  $R_b$ ， $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_8$  各自独立地为  $R_b$  或氢，

例如， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为  $R_b$ ， $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基或羟基， $R_8$  为氢；

(19)  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基， $R_8$  为氢，  
例如， $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢， $R_8$  为氢；

(20)  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基， $R_8$  为氢；

(21)  $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为氢或羟基， $R_8$  为氢。

15. 如权利要求 1 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 所示杂环化合物为如下任一方案：

方案一：

$m$  为 0、1、2、3 或 4；

$n$  为 0、1、2、3 或 4；

环 K 为 5~6 元杂芳环，所述 5~6 元杂芳环中，杂原子为 N，杂原子数为 1 或 2 个；

各  $R_1$  各自独立地为卤素、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基或 3-6 元环烷基；

各  $R_1$  中，各  $R_a$  各自独立地为卤素或氘；

$R_2$  各自独立地为卤素；

$R_3$  为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R_3$  中，各  $R_a$  各自独立地为氘；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或  $R_b$ ， $R_8$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基；

或， $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ，且  $R_4$  为氰基；

或， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$  和  $R_8$  各自独立地为氢或  $R_b$ ，且  $R_6$  为氰基；

或， $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基或羟基， $R_8$  为氢；

或， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为  $R_b$ ， $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基或羟基， $R_8$  为氢；

或， $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基， $R_8$  为氢；

或， $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基， $R_8$  为氢；

或， $R_6$  和  $R_7$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A， $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为氢或羟基， $R_8$  为氢；

各  $R_b$  各自独立地为卤素、羟基、氰基、3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

各  $R_b$  中，各  $R_a$  各自独立地为卤素；

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基；

方案二：

m 为 2 或 3;

n 为 3;

环 K 为吡啶;

各  $R_1$  各自独立地为卤素、未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1-C_6$  烷基;

当 m 为 2 时, 各  $R_1$  位于环 K 中杂原子的邻位或对位, 当 m 为 3 时, 各  $R_1$  相邻且位于环 K 中杂原子的邻位、间位或对位;

各  $R_1$  中, 各  $R_a$  各自独立地为卤素或氘;

$R_2$  各自独立地为卤素;

$R_3$  为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1-C_6$  烷基;

$R_3$  中, 各  $R_a$  各自独立地为氘;

$R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基,  $R_8$  为氢;

或,  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢,  $R_8$  为氢;

各  $R_b$  各自独立地为卤素、羟基或  $C_1-C_6$  烷基;

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基;

方案三:

m 为 2 或 3;

n 为 3;

环 K 为吡啶;

各  $R_1$  各自独立地为卤素、三氟甲基、甲基或三氘代甲基;

当 m 为 2 时, 各  $R_1$  位于环 K 中杂原子的邻位或对位, 当 m 为 3 时, 各  $R_1$  相邻且位于环 K 中杂原子的邻位、间位或对位;

$R_2$  各自独立地为卤素;

$R_3$  为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1-C_6$  烷基;

$R_3$  中, 各  $R_a$  各自独立地为氘;

$R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基,  $R_8$  为氢;

或,  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢,  $R_8$  为氢;

各  $R_b$  各自独立地为羟基或  $C_1-C_6$  烷基;

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基;

方案四:

m 为 2;

n 为 3;

环 K 为吡啶;

各  $R_1$  各自独立地为未取代或被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1-C_6$  烷基;

当 m 为 2 时, 各  $R_1$  位于环 K 中杂原子的邻位或对位;

各  $R_1$  中, 各  $R_a$  各自独立地为卤素;

$R_2$  各自独立地为卤素;

$R_3$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基;

$R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基,  $R_8$  为氢;

或,  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢,  $R_8$  为氢;

各  $R_b$  各自独立地为羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷基;

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基;

方案五:

m 为 2 或 3;

n 为 3;

环 K 为吡啶;

各  $R_1$  各自独立地为卤素、三氟甲基、甲基或三氘代甲基;

当 m 为 2 时, 各  $R_1$  位于环 K 中杂原子的邻位或对位, 当 m 为 3 时, 各  $R_1$  相邻且位于环 K 中杂原子的邻位、间位或对位;

各  $R_1$  中, 各  $R_a$  各自独立地为卤素或氘;

$R_2$  各自独立地为卤素;

$R_3$  为被一个或多个  $R_a$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基;

$R_3$  中, 各  $R_a$  各自独立地为氘;

$R_4$  和  $R_5$  各自独立地为  $R_b$ ,  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢或羟基,  $R_8$  为氢;

各  $R_b$  各自独立地为羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷基;

各环 A 各自独立地为 3-8 元环烷基。

16. 如权利要求 1 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述式 I 所示杂环化合物满足如下条件 (I) 至条件 (II) 中一个或多个条件:

(1) 环 K 为吡啶或嘧啶;

(2)  $R_1$  为甲基、三氟甲基、二氟甲基、环丙烷基、氟或三氘代甲基;

(3)  $R_2$  为氟或氯;

(4)  $R_3$  为甲基或三氘代甲基;

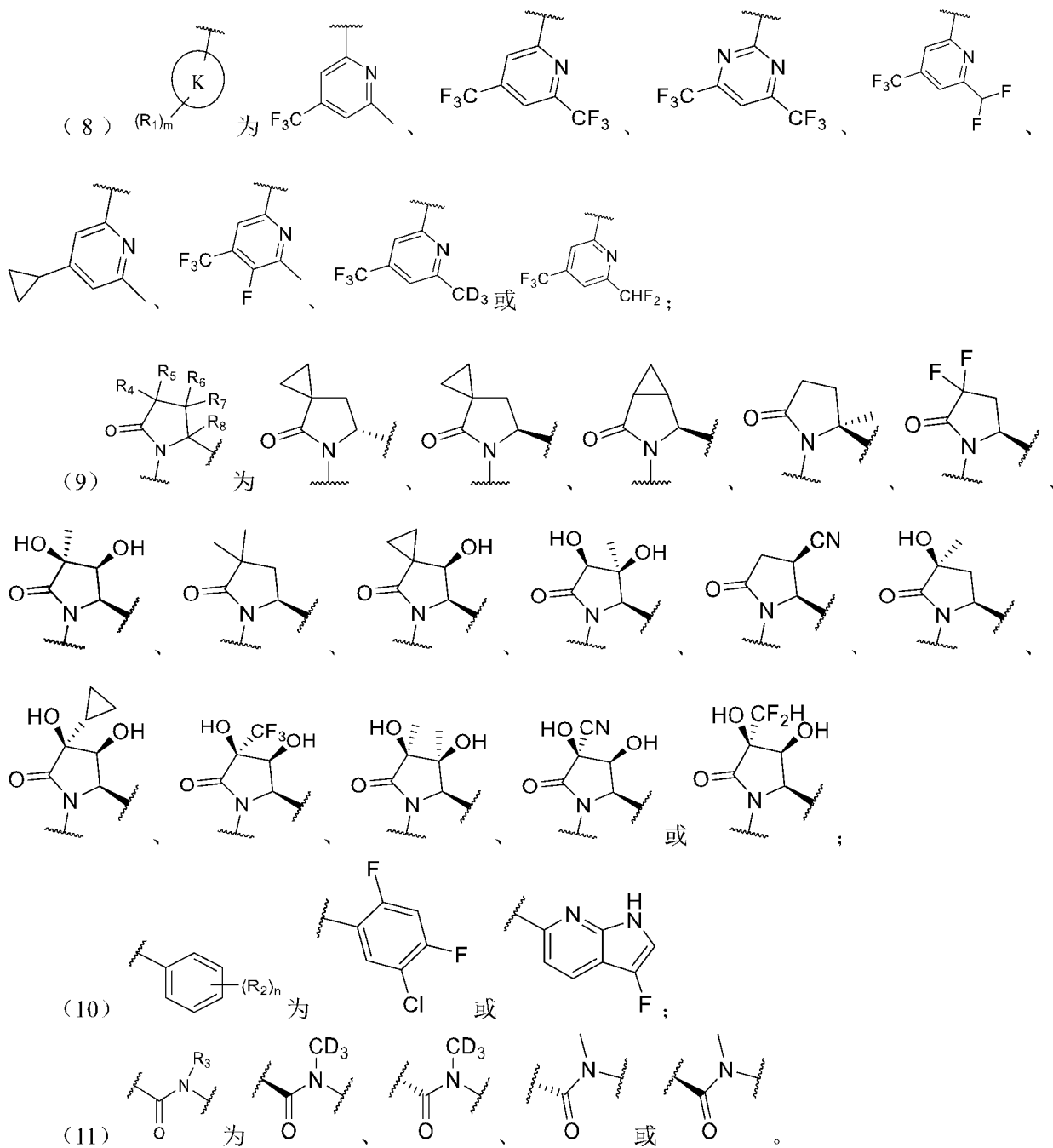
(5)  $R_4$  和  $R_5$  各自独立地为氢、氟、羟基、甲基、环丙烷基、三氟甲基、氰基或二氟甲基;

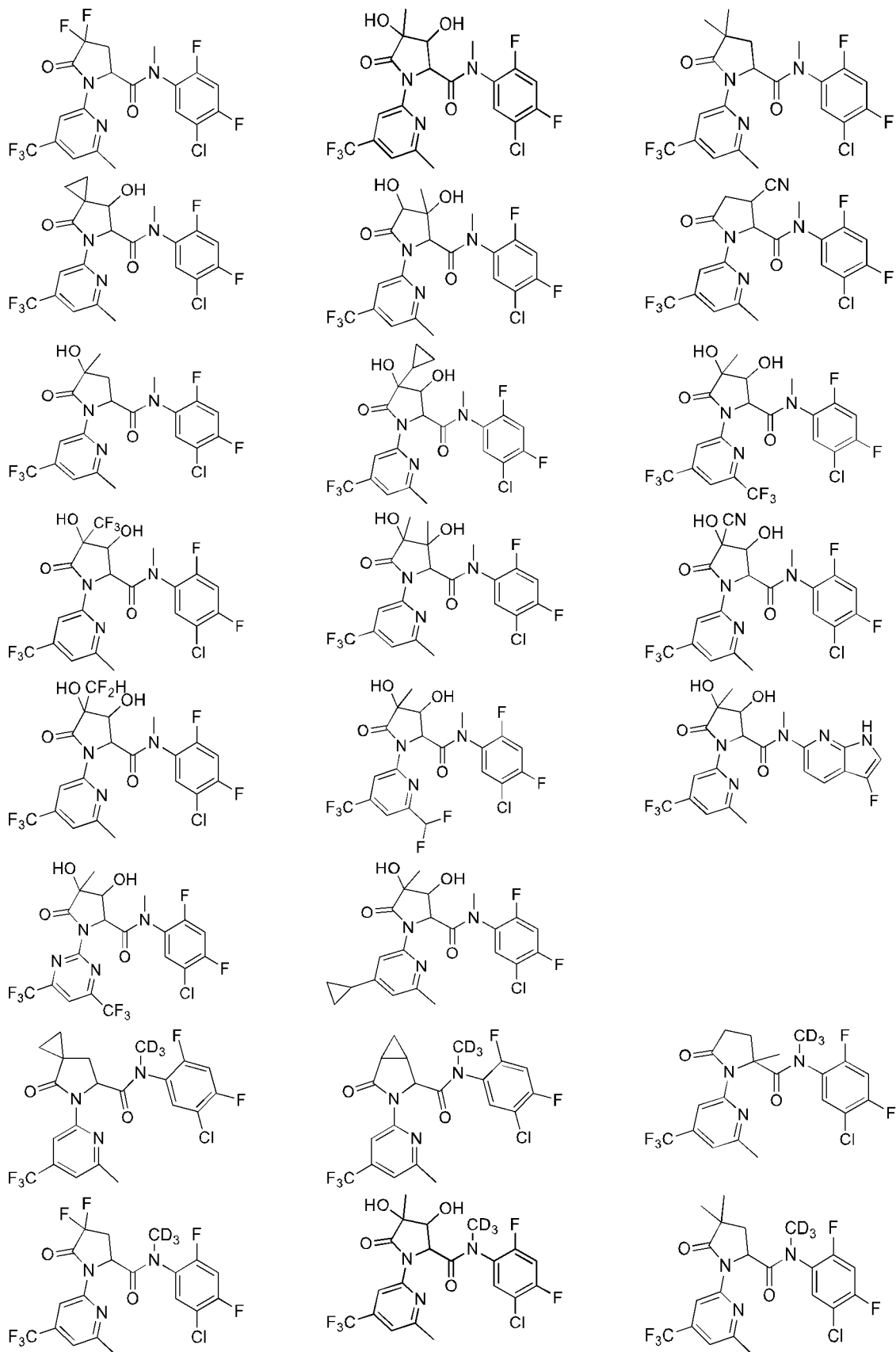
或者,  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, 所述环 A 为环丙烷基;

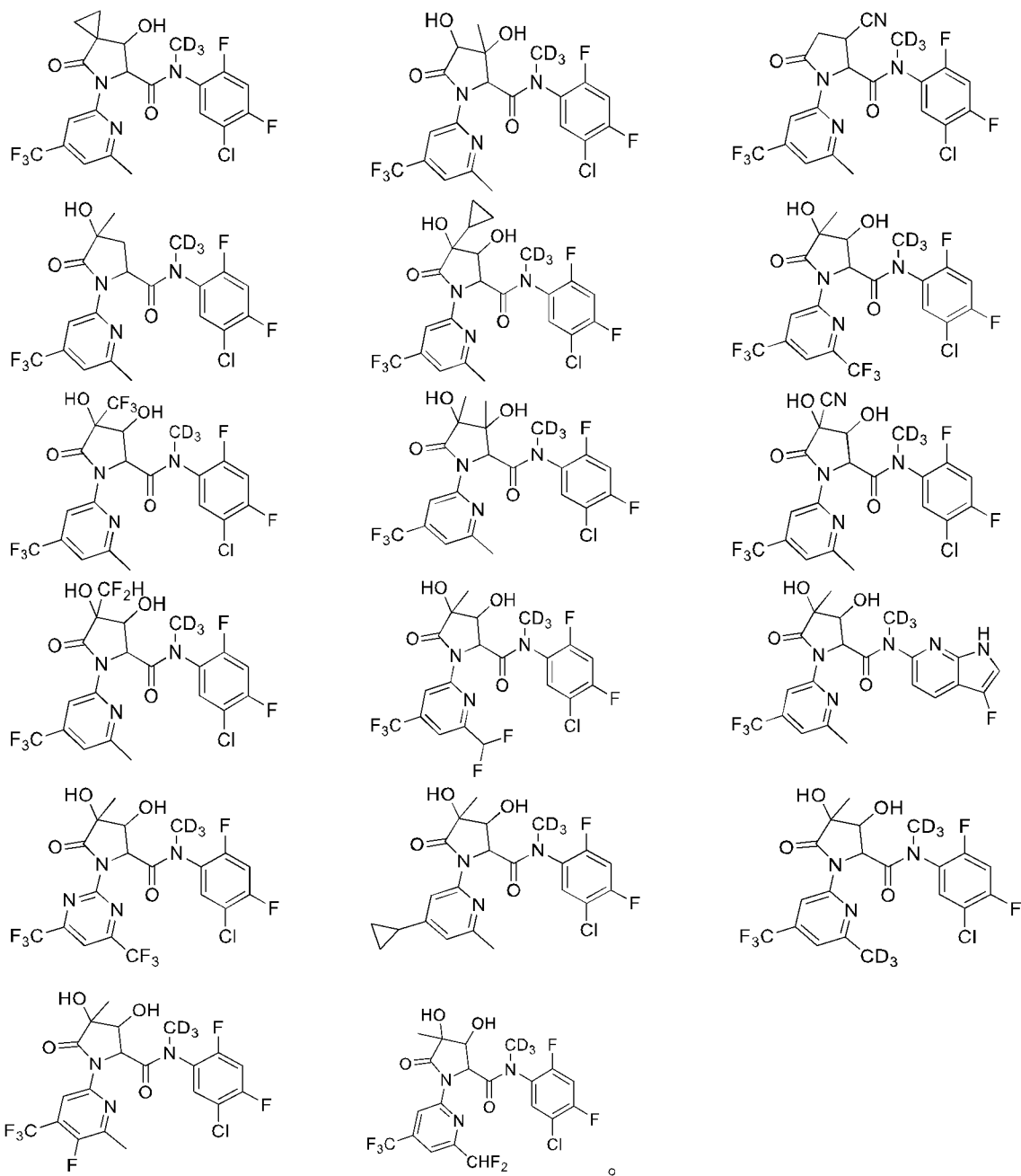
或者,  $R_5$  和  $R_6$  与它们所连接的 C 原子一起形成环 A, 所述环 A 为环丙烷基;

(6)  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地为氢、羟基、甲基或氰基;

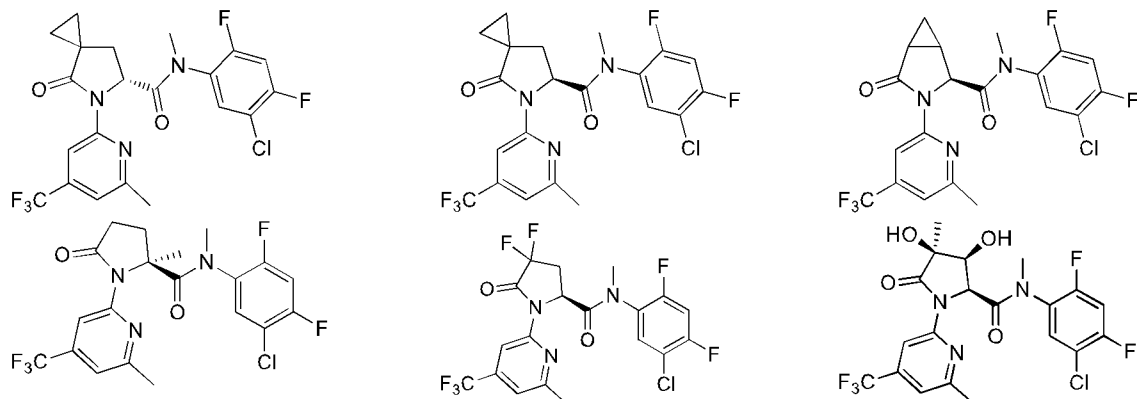
(7)  $R_8$  为氢或甲基;



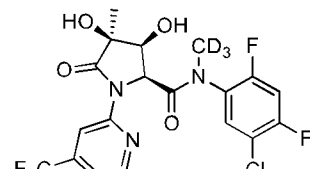
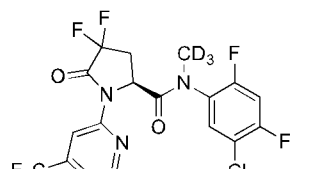
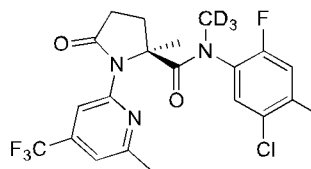
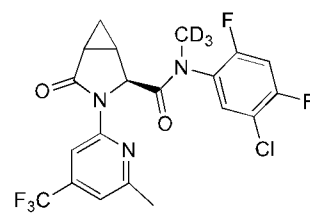
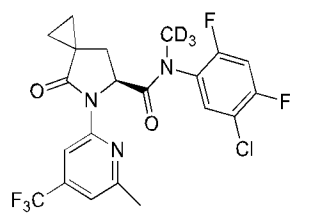
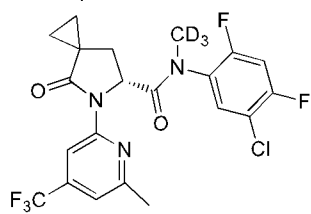
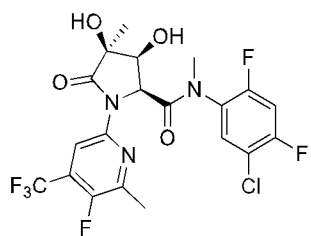
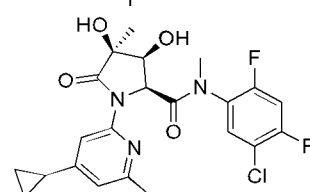
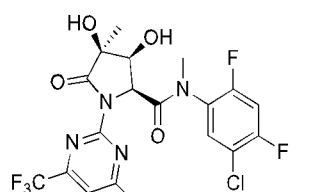
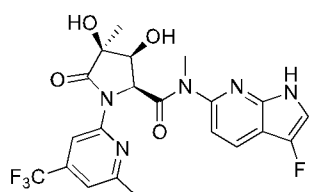
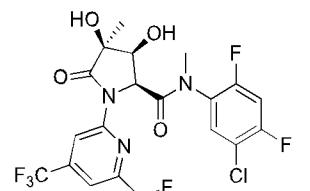
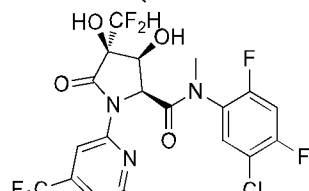
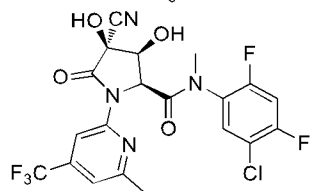
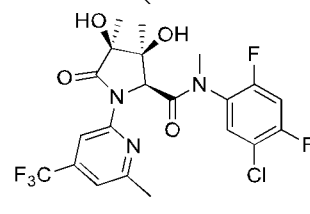
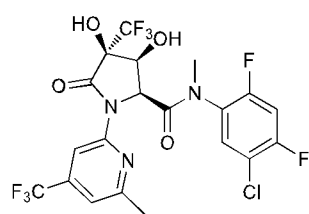
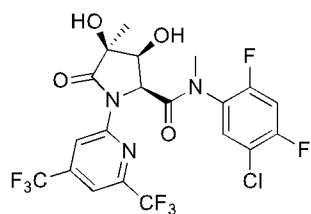
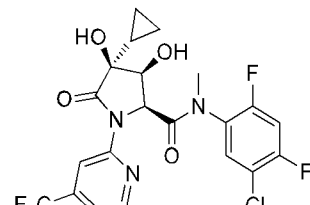
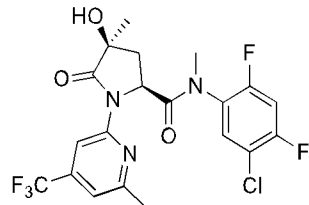
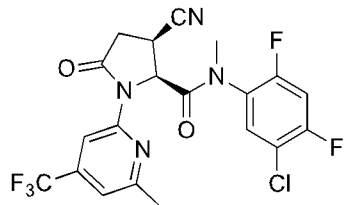
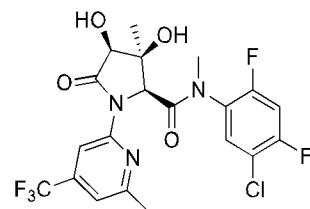
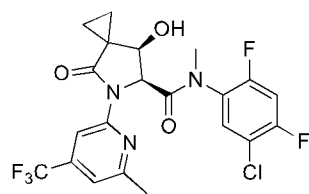
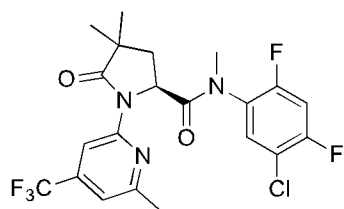


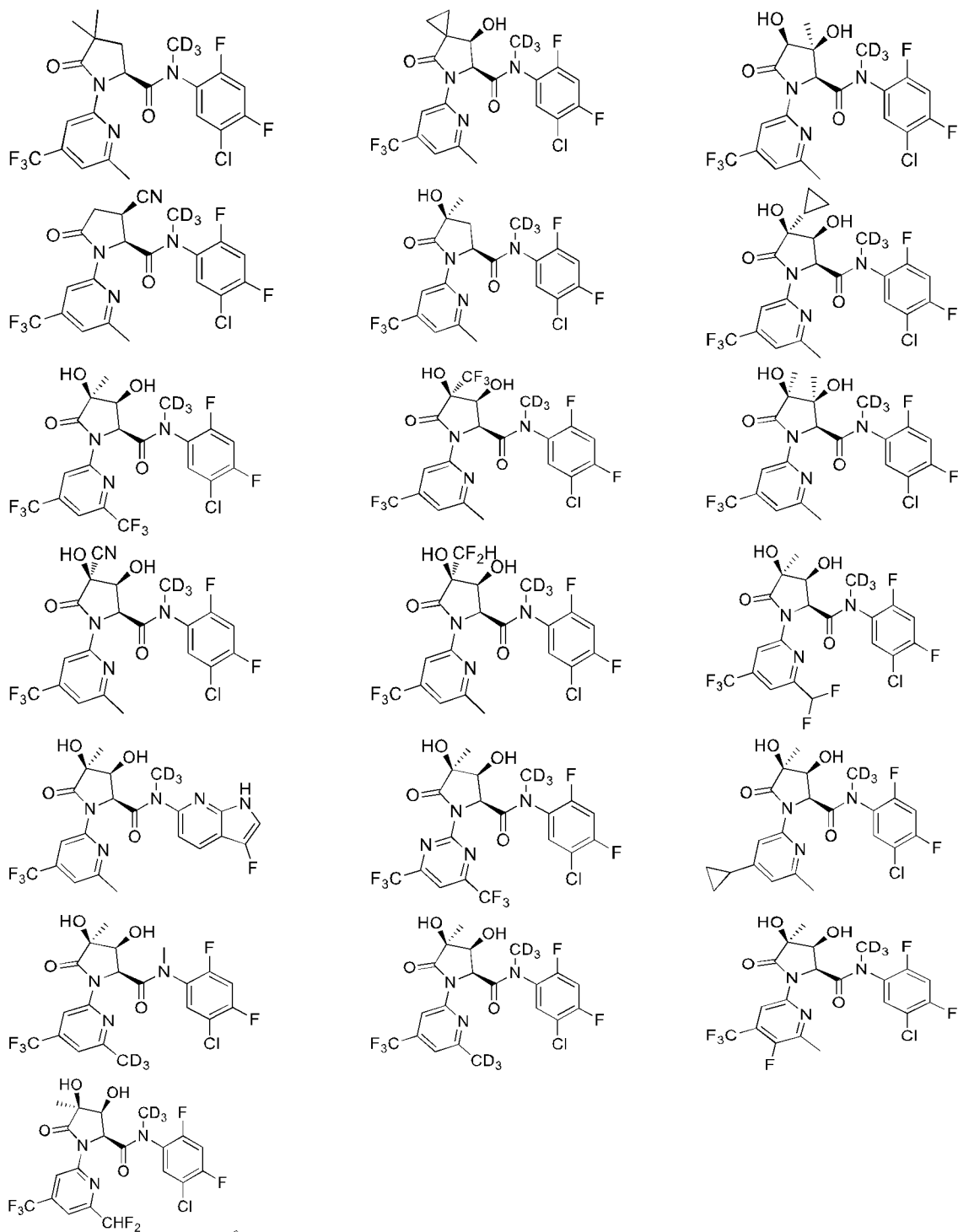


18. 如权利要求 1 所述的式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 所示杂环化合物为如下任一化合物：









19. 一种药物组合物，其特征在于，其包括权利要求 1~18 中任一项式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐和任选地

- i) 一种或多种活性药物；和/或
- ii) 药学上可接受的载体。

20. 一种如权利要求 1~18 中任一项式 I 所示杂环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 19 所述药物组合物的用途，所述用途包括：

- 1) 抑制 Polθ活性;
- 2) 预防、治疗 Polθ介导的疾病;
- 3) 制备用于抑制 Polθ活性的药物、药物组合物或制剂;
- 4) 制备用于预防、治疗 Polθ介导的疾病的药物、药物组合物或制剂;

较佳地, 所述 Polθ介导的疾病为癌症, 例如所述癌症是淋巴瘤、横纹肌样瘤、多发性骨髓瘤、子宫癌、胃癌、末梢神经系统癌、横纹肌肉瘤、骨癌、结直肠癌、间皮瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、成纤维细胞癌、中枢神经系统癌、泌尿道癌、上呼吸道癌、白血病、肾癌、皮肤癌、食道癌和胰腺癌。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/080923

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 401/04(2006.01);C07D 401/14(2006.01);C07D 405/14(2006.01);A61K 31/4439(2006.01);A61K 31/5377(2006.01);A61P 35/00(2006.01);

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)

CNTEXT; WPABS; DWPI; CNKI; Registry(STN); CAPlus(STN); Marpat(STN); 人福; 聚合酶; 蛋白; 激酶; 抑制; 癌; 吡咯; 酰胺; HUMANWELL; Polymerase; THETA; Pol0; POLQ; inhibit+; cancer; tumor+; pyrrole; amide; 结构式检索, structural formula search

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022167817 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 11 August 2022 (2022-08-11) description page 3 line 5 to page 5 line 5	1-20
PX	STOCKLEY, M.L. et al. "Discovery, Characterization, and Structure-Based Optimization of Small-Molecule In Vitro and In Vivo Probes for Human DNA Polymerase Theta" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. vol. 65, 06 October 2022 (2022-10-06), pp. 13879-13891	1-20
X	WO 2021028643 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 18 February 2021 (2021-02-18) claims 1-32, description page 4 line 1 to page 6 line 9, embodiments 59-80, 162-165 etc.	1-20
X	WO 2021028670 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 18 February 2021 (2021-02-18) description, page 2 line 16 to page 3 line 11, page 10 line 20 to page 16 line 37	1-20
X	ZATREANU, D. et al. "Pol0 Inhibitors Elicit BRCA-gene Synthetic Lethality and Target PARP Inhibitor Resistance" <i>Nature Communications</i> , Vol. vol. 12, 31 December 2021 (2021-12-31), pages 3636 and 1-15	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 “D” document cited by the applicant in the international application  
 “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

10 May 2023

Date of mailing of the international search report

18 May 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/  
CN)  
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,  
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2023/080923****C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN Columbus. "CAS RN 2650785-10-5" <i>STN Registry</i> , 08 July 2021 (2021-07-08), CAS RN 2650785-10-5	1-3, 9-10, 12, 14-16
A	WO 2018001332 A1 (SHANGHAI HAIHE PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 04 January 2018 (2018-01-04) entire document	1-20
A	WO 2020160134 A1 (IDEAYA BIOSCIENCES, INC.) 06 August 2020 (2020-08-06) entire document	1-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2023/080923**

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **20**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claim 20 relates to a method for treatment of diseases, which falls within the cases set out in PCT Rule 39.1(iv). The present search report is provided on the basis of the pharmaceutical use of the compound, a stereoisomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutical composition of claims 1-18.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/080923**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022167817	A1	11 August 2022	None			
WO	2021028643	A1	18 February 2021	EP	4010080	A1	15 June 2022
				JP	2022548822	A	22 November 2022
				US	2022298134	A1	22 September 2022
WO	2021028670	A1	18 February 2021	JP	2022544211	A	17 October 2022
				CA	3149119	A1	18 February 2021
				EP	4010329	A1	15 June 2022
				AU	2020327661	A1	24 February 2022
				US	2022259174	A1	18 August 2022
				BR	112022002496	A2	26 April 2022
				IL	290415	A	01 April 2022
				TW	202120486	A	01 June 2021
				KR	20220050148	A	22 April 2022
WO	2018001332	A1	04 January 2018	None			
WO	2020160134	A1	06 August 2020	AU	2020215710	A1	19 August 2021
				EP	3917627	A1	08 December 2021
				CA	3127490	A1	06 August 2020
				US	2022098154	A1	31 March 2022
				JP	2022519237	A	22 March 2022

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/080923

## A. 主题的分类

C07D 401/04(2006.01)i;C07D 401/14(2006.01)i;C07D 405/14(2006.01)i;A61K 31/4439(2006.01)i;A61K 31/5377(2006.01)i;A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))

CNXTX; WPABS; DWPI; CNKI; Registry(STN); CAPLUS(STN); Marpat(STN); 人福; 聚合酶; 蛋白; 激酶; 抑制; 癌; 吡咯; 酰胺; HUMANWELL; Polymerase; THETA; Pol θ; POLQ; inhibit+; cancer; tumor+; pyrrole; amide; 结构式检索

## C. 相关文件

类 型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2022167817 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 2022年8月11日 (2022 - 08 - 11) 说明书第3页第5行至第5页第5行	1-20
PX	STOCKLEY, M.L. 等. "Discovery, Characterization, and Structure-Based Optimization of Small-Molecule In Vitro and In Vivo Probes for Human DNA Polymerase Theta" J. Med. Chem., 第65卷, 2022年10月6日 (2022 - 10 - 06), 第13879-13891页	1-20
X	WO 2021028643 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 2021年2月18日 (2021 - 02 - 18) 权利要求1-32, 说明书第4页第1行至第6页第9行, 实施例59-80, 162-165等	1-20
X	WO 2021028670 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 2021年2月18日 (2021 - 02 - 18) 说明书第2页第16行至第3页第11行, 第10页第20行至第16页第37行	1-20
X	ZATREANU, D. 等. "Pol θ inhibitors elicit BRCA-gene synthetic lethality and target PARP inhibitor resistance" NATURE COMMUNICATIONS, 第12卷, 2021年12月31日 (2021 - 12 - 31), 第3636, 1-15页	1-20

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2023年5月10日

国际检索报告邮寄日期

2023年5月18日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

冯媛

电话号码 (+86) 010-53962319



C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	STN Columbus. "CAS RN 2650785-10-5" STN REGISTRY, 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08), CAS RN 2650785-10-5	1-3, 9-10, 12, 14-16
A	W0 2018001332 A1 (上海海和药物研究开发有限公司等) 2018年1月4日 (2018 - 01 - 04) 全文	1-20
A	W0 2020160134 A1 (IDEAYA BIOSCIENCES, INC.) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 全文	1-20

## 第II栏

## 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 20  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
权利要求20的主题涉及疾病的治疗方法，属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的情况。本检索报告是基于权利要求1-18所述化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐或药物组合物的制药用途作出的。
2. ☐ 权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/080923

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	2022167817	A1	2022年8月11日	无			
WO	2021028643	A1	2021年2月18日	EP	4010080	A1	2022年6月15日
				JP	2022548822	A	2022年11月22日
				US	2022298134	A1	2022年9月22日
WO	2021028670	A1	2021年2月18日	JP	2022544211	A	2022年10月17日
				CA	3149119	A1	2021年2月18日
				EP	4010329	A1	2022年6月15日
				AU	2020327661	A1	2022年2月24日
				US	2022259174	A1	2022年8月18日
				BR	112022002496	A2	2022年4月26日
				IL	290415	A	2022年4月1日
				TW	202120486	A	2021年6月1日
				KR	20220050148	A	2022年4月22日
WO	2018001332	A1	2018年1月4日	无			
WO	2020160134	A1	2020年8月6日	AU	2020215710	A1	2021年8月19日
				EP	3917627	A1	2021年12月8日
				CA	3127490	A1	2020年8月6日
				US	2022098154	A1	2022年3月31日
				JP	2022519237	A	2022年3月22日