# KSQ-4279 的结构修饰及构效关系研究进展

万屏南[1#]，牛　祥[1#]，王　婕[1,2]，王增涛[1]，王甜甜[2*]

（1. 江西中医药大学药学院，江西南昌 330004；2. 江西中医药大学，中药固体制剂制造技术国家工程研究中心，江西南昌 330006）

**摘要**：KSQ-4279（**1**）作为首个进入Ⅰ期临床研究的泛素特异性蛋白酶 1（USP1）抑制剂，拟用于治疗卵巢癌和三阴性乳腺癌等多种恶性肿瘤。由于结构新颖独特，**1** 已成为此类抑制剂设计与骨架修饰的关键先导化合物。文章通过对 **1** 的 4 个结构单元开展系统性修饰和构效关系分析，揭示了各片段的功能特性。近年来，围绕 **1** 的结构修饰，已产生了大量“me-too”类候选药物。该文综述了 **1** 的修饰策略及其构效关系研究进展，旨在为 USP1 抑制剂的研究提供参考与启示。

**关键词**：USP1 抑制剂；KSQ-4279；抗肿瘤药；结构修饰；研究进展

**中图分类号**：TQ460.6；R979.1$^{+}$9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)03-0276-07

**引用**：万屏南, 牛　祥, 王　婕, 等. KSQ-4279的结构修饰及构效关系研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(3): 276-282. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.03.003

# Research Progress on Structural Modification and Structure-activity Relationship of KSQ-4279

WAN Pingnan[1#], NIU Xiang[1#], WANG Jie[1,2], WANG Zengtao[1], WANG Tiantian[2*]

(*1. College of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004; 2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006*)

**ABSTRACT**: KSQ-4279 (**1**), the first ubiquitin-specific protease 1 (USP1) inhibitor to enter phase Ⅰ clinical trials, is being evaluated for the treatment of multiple cancers, including ovarian and triple-negative breast cancer. Due to its novel and unique structure, **1** has emerged as a key lead compound for the design and scaffold modification of this class of inhibitors. Systematic modifications and structure-activity relationship analyses of the four structural units of **1** have revealed the functional characteristics of each fragment. In recent years, structural modifications of **1** have yielded numerous “me-too” candidates. This review summarizes the modification strategies and structure-activity relationship studies of **1**, aiming to provide valuable insights and references for future research in this field.

**Key Words**: ubiquitin-specific protease 1 inhibitor; KSQ-4279; antineoplastics; structure modification; research progress

泛素特异性蛋白酶 1（ubiquitin-specific protease 1，USP1）作为调控 DNA 损伤修复的核心去泛素化酶[1]，能促进 DNA 修复[2-3]；其异常活化与肿瘤耐药性的产生及进展密切相关[1,4-8]。基于此，美国生物技术公司 KSQ Therapeutics 与罗氏公司利用 CRISPRomics® 技术对 700 余种恶性肿瘤细胞系进行高通量筛选，开发出新型嘧啶并吡唑类 USP1 抑制剂 KSQ-4279（又称 RO7623066，**1**），对 USP1 的 $IC_{50}$ 值为 21.3 nmol/L。在三阴性乳腺癌和卵巢癌细胞中，**1** 展现出强效、高选择性的抗肿瘤活性[9]；并且，在聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase，PARP）抑制剂耐药模型中，**1** 单药显效，联用则可协同增强疗效[9-10]。WALDEN 团队的系统性筛选研究[11]显示，在近 50 种去泛素化酶中，**1** 在 0.01 μmol/L 浓度下抑制 USP1 活性的选择性较好，这为逆转肿瘤耐药提供了新策略。2021 年，**1** 进入

# 对文章贡献等同。

**收稿日期**：2025-05-23

**作者简介**：万屏南，教授，从事药物化学研究。

牛　祥，硕士研究生，专业方向：新药研发。

**通信作者**：王甜甜，副教授，从事新药的研究开发。

Ⅰ期临床试验（NCT05240898，罗氏公司），成为首个进入临床试验的嘧啶并吡唑类 USP1 抑制剂[12]。

目前，以 **1** 为结构模板，已有多个 USP1 抑制剂进入临床试验阶段。其中，嘧啶并咪唑骨架化合物 TNG348（图 1）[13] 的临床试验因肝毒性问题终止（NCT06065059，Tango 公司，处于Ⅰ/Ⅱ期终止状态），但其临床数据也佐证了 USP1 抑制剂在肿瘤治疗中的应用价值。此外，SIM0501（NCT06331559，先声药业，Ⅰ期）、HSK39775（NCT06314373，海思科，Ⅰ期）及 ISM3091（NCT05932862，Exelixis 公司，Ⅰ期）也相继进入临床试验阶段。

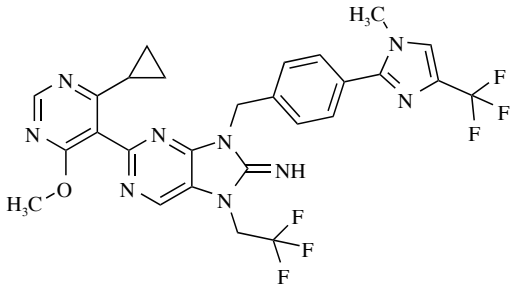


**图 1 “Me-too”候选药 TNG348 的化学结构**

Fig.1 Chemical Structure of “Me-too” Candidate Drug TNG348

基于 **1** 母核结构改造获得的候选药，尽管结构信息尚未完全披露，但其在靶标选择性及抗肿瘤疗效上展现出巨大潜力，为精准肿瘤治疗提供了新的可能性。本文综述了 **1** 的结构修饰策略及其构效关系（structure-activity relationship，SAR）研究进展，旨在为同类抗肿瘤药物的设计与开发提供结构改造思路。

## 1 1 的结构骨架片段分析

化合物 **1** 的化学结构由 4 个特征性结构单元组成（图 2），分别标记为片段 A ～ D，其在 USP1 抑制机制中呈现出显著的功能分化情况。SAR 的具体结果如下：①片段 A 为 2- 甲氧基 -4- 环丙基嘧啶基团，位于 USP1 靶点的疏水口袋区域，通过疏水作用增强抑制剂与 USP1 的结合。②片段 B 为嘧啶并吡唑主环结构，暴露在溶剂区，与 USP1 之间无显著相互作用，因此该区域可进一步结构修饰。③片段 C 为芳环连接链，可与 USP1 蛋白发生疏水性作用。④片段 D 部分为 3- 三氟甲基 -*N*- 异丙基咪唑基团，其中咪唑环的氮原子和环上的氟原子分别与 Gln160 残基形成氢键（图 3），是 **1** 的重要活性基团。

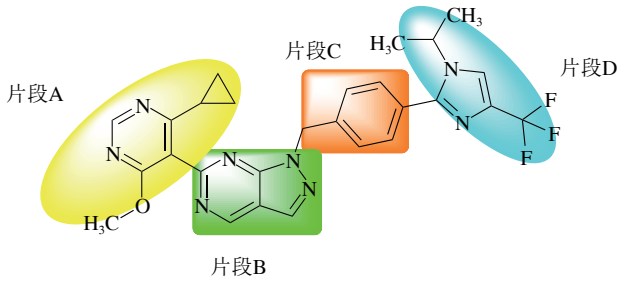



**图 2 1 的结构骨架分析**

Fig.2 Analysis of Structure Skeleton of **1**

## 2 片段 A 的空间位阻修饰

WILES 等[14] 以 **1** 为起始分子，将片段 D 的异丙基替换为甲基，得化合物 **2**（表 1）；后通过酶联免疫吸附法测得其 $IC_{50}$ 为 10 ～ 100 nmol/L。**2** 依旧保持了 **1** 原有的生物活性。随后，该研究团队保持片段 D 的甲基取代，继续对片段 A 进行结构修饰，得到化合物 **3** ～ **5**。

研究表明，用苯环替换片段 A 的嘧啶环所得的化合物 **3** 的 $IC_{50}$ 值低于 10 nmol/L，抑制活性显著增强。将片段 A 中的甲基，替换为四氢呋喃、苄基等体积较大的取代基（化合物 **4** 和 **5**），活性大幅下降，分别为 100 ～ 200 nmol/L 和大于 200 nmol/L。这表明片段 A 处不适合引入具有较大空间位阻的基团。

LI 等[15] 以化合物 **1** 为起始分子，用吡啶并嘧啶酮替代片段 B 的嘧啶并吡唑稠环，合成了化合物 **6**，随后利用泛素 - 罗丹明法在体外进行 USP1/USP1 相关因子 1（USP1-associated factor 1，UAF1）高通量筛选，观察到 **6** 的 $IC_{50}$ 值达 8.8 nmol/L。随后，在化合物 **6** 的基础上对片段 A 继续进行结构修饰。结果表明，无论是引入吡唑还是苯并噻唑替代嘧啶环，均导致所得产物 **7** 或 **8** 的抑制活性丧失。

上述结果表明，片段 A 的空间位阻修饰作用是有限的，空间结构越大，对 USP1 的抑制活性越低。

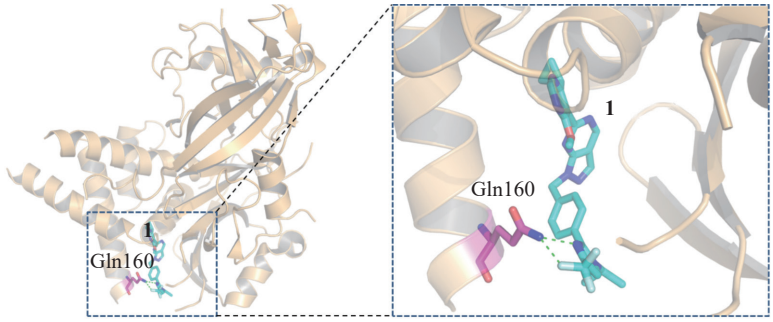
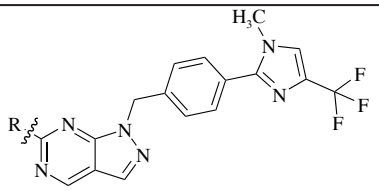
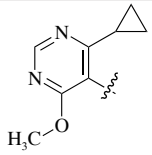
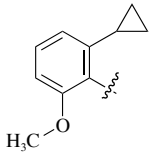
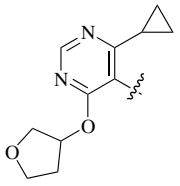
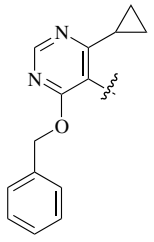
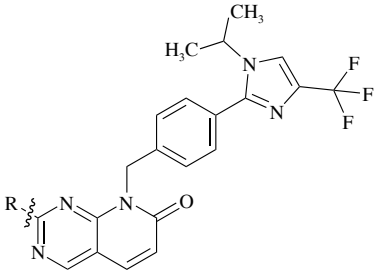
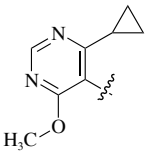
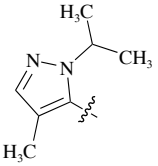
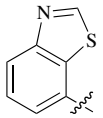



**图 3　1 和 USP1 的共晶结构图**（PDB ID: 9FCI）

Fig.3　Crystal Structure of USP1 Complexed with **1** (PDB ID: 9FCI)

**表 1　1 片段 A 的空间位阻修饰**

Tab.1　Steric Hindrance Modification of Moiety A of **1**

| 母核 | 化合物编号 | R 基 | 对 USP1 的 $IC_{50}$ 值 /(nmol·$L^{-1}$) |
|---|---|---|---|
|  | **2** |  | 10 ～ 100 |
| | **3** |  | <10 |
| | **4** |  | 100 ～ 200 |
| | **5** |  | >200 |
|  | **6** |  | 8.8 |
| | **7** |  | >10 000 |
| | **8** |  | >10 000 |

六元芳香环（如苯环、嘧啶环）对维持强抑制活性至关重要，而五元杂环及具有较大空间位阻的稠环则会对活性产生不利影响。

## 3 片段 B 的结构优化

BRENNEMAN 等[16]对片段 B 中的嘧啶并吡唑环进行了结构改造（表 2）。通过引入嘧啶并咪唑骨架，替代原有的嘧啶并吡唑环，成功合成了化合物 **9** ～ **11**；进一步利用泛素 - 罗丹明法的体外检测体系，定量分析上述化合物对 USP1/UAF1 复合体的去泛素化酶活性的影响。结果显示，化合物 **9** ～ **11** 依然保持了较高的抑制活性，$IC_{50}$ 值均为 10 ～ 100 nmol/L。进一步用嘧啶并吡咯环替换嘧啶并吡唑环，得化合物 **12** 和 **13**。此二者均表现出了强抑制活性，尤其是化合物 **12**，$IC_{50}$ 低于 10 nmol/L。

用嘧啶并吡唑[16]、二氢蝶啶酮[17]、吡唑并氢化吡啶环[18]取代嘧啶并吡唑环，合成的化合物 **14**（10 ～ 100 nmol/L）、**15**（$IC_{50}$=19 nmol/L）和 **16**（$IC_{50}$ ≤ 50 nmol/L）均展现出了良好的 USP1 抑制活性。其中，化合物 **16** 还引入了氘代甲基基团[18]，进一步证明片段 B（通常为稠合的杂环结构）具有较大的化学修饰空间和潜力。

## 4 片段 C 的修饰

2022 年，THRONER[19]针对 **1** 分子中的片段 C 进行化学修饰（表 3），将原本的异丙基替换为甲基，并巧妙地用嘧啶并吡咯环取代了原有的嘧啶并吡唑环，得化合物 **17**。该研究团队基于泛素 - 罗丹明法，

**表 2 1 片段 B 的优化**

Tab.2 Optimization of Moiety B of **1**

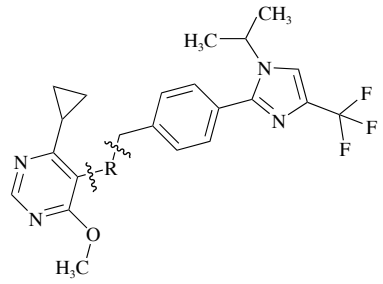
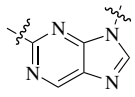
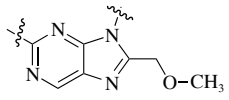
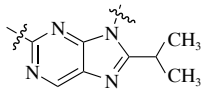
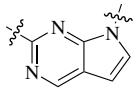
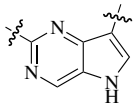
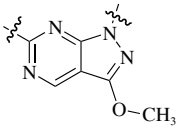
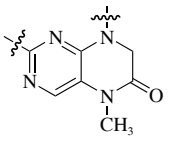
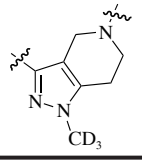
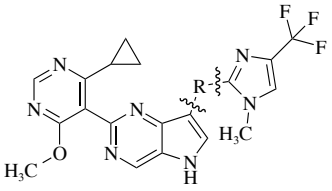
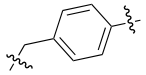
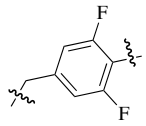
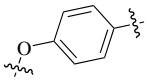
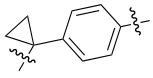
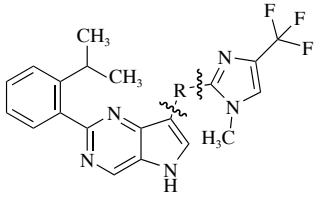
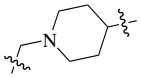
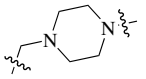
| 母核 | 化合物编号 | R 基 | 对 USP1 的 $IC_{50}$ 值 /(nmol·L$^{-1}$) |
|---|---|---|---|
|  | **9** |  | 10 ～ 100 |
| | **10** |  | 10 ～ 100 |
| | **11** |  | 10 ～ 100 |
| | **12** |  | <10 |
| | **13** |  | <30 |
| | **14** |  | 10 ～ 100 |
| | **15** |  | 19 |
| | **16** |  | ≤ 50 |

**表 3　1 片段 C 的修饰**

Tab.3　Modification of Moiety C of **1**

| 母核 | 化合物编号 | R 基 | 对 USP1 的 $IC_{50}$ 值 /(nmol·$L^{-1}$) |
|---|---|---|---|
|  | **17** |  | <30 |
| | **18** |  | <30 |
| | **19** |  | 100 ～ 10 000 |
| | **20** |  | 30 ～ 100 |
|  | **21** |  | 100 ～ 10 000 |
| | **22** |  | 100 ～ 10 000 |

在体外检测其对 USP1/UAF1 复合物的去泛素化酶活性的影响。结果 **17** 展现出强 USP1 抑制活性，$IC_{50}$ 值低于 10 nmol/L。

进一步对片段 C 进行改造。引入氟取代基所得的化合物 **18** 同样保持了显著的抑制活性。用苯氧基替换原本的苄基，所得的化合物 **19** 抑制活性明显下降；而用苯基环丙基替换苄基 [19]，所得的化合物 **20** 却具有较高的抑制活性。将片段 A 替代为 2- 异丙基苯基，同时用哌啶基 [18] 和哌嗪基取代苄基，所得化合物 **21** 和 **22** 的抑制活性也大幅下降。

综上所述，在片段 C 中，苄基是保持该系列化合物抑制活性的最佳选择，苯氧基、哌啶基和哌嗪基等取代均不利于活性的维持。

## 5　片段 D 取代

RESHEF 等 [20] 选取 **1** 为先导化合物，对片段 D 进行了一系列创新性修饰，通过移除咪唑环上的异丙基，合成了化合物 **23**（表 4）。化合物 **23** 依然保持了对 USP1 的生物活性，$IC_{50}$ 为 10 ～ 100 nmol/L。后用氟乙基和环丙基对咪唑环进行取代，得化合物 **24** 和 **25**。结果显示，这 2 个新化合物的抑制活性与化合物 **23** 相当。

进一步扩大脂环烃取代基的范围。用环丁基取代咪唑环上的相应基团，所得的化合物 **26** 抑制活性显著提高，$IC_{50}$ 值降至 10 nmol/L 以下 [20]。相较于 **26**，迁移咪唑片段上的碱性中心，所得的化合物 **27** 抑制活性则略有下降。化合物 **28** ～ **30** 均为三唑衍生物，其中三氟甲基取代的化合物 **28** 依然保持了强抑制活性，而二氟甲基和甲氧基取代产物 **29** 和 **30** 对 USP1 的抑制活性则降低 [20]。

该研究团队还合成了吡唑类化合物 **31** 和 **32**。这 2 个化合物均保留了较强的抑制活性，$IC_{50}$ 值低于 10 nmol/L。而哌嗪并咪唑取代产物 **33** 的抑制活性相较 **31** 和 **32** 略有降低 [20]。

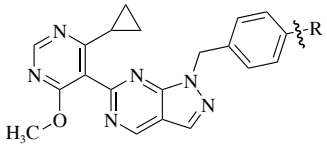
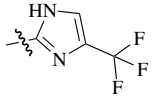
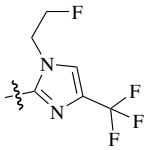
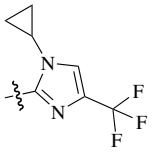
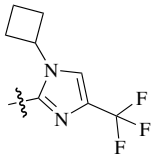
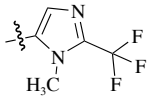
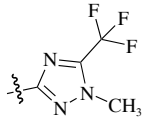
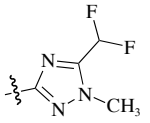
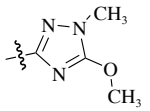
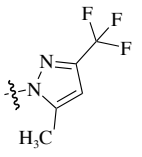
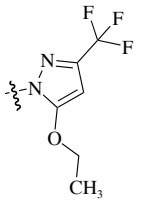
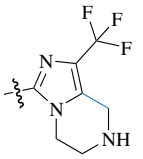
综上所述，片段 D 的化学修饰空间相当大。无论是咪唑环、三唑环还是吡唑环，只要进行适当的取代基修饰，均能保持甚至提高原有的抑制活性。

## 6　讨论

作为首个进入临床研究的 USP1 抑制剂，**1** 凭借独特的嘧啶并吡唑骨架及显著的抗肿瘤活性，成为此类抑制剂设计与优化的关键先导化合物。本文通过对 **1** 的 4 个结构单元（A ～ D）修饰产物的分析，揭示了各片段的功能特性。

**表 4　1 片段 D 的取代**

Tab.4　Substitution of Moiety D of **1**

| 母核 | 化合物编号 | R 基 | 对 USP1 的 $IC_{50}$ 值 /(nmol·$L^{-1}$) |
|---|---|---|---|
|  | **23** |  | 10 ～ 100 |
| | **24** |  | 10 ～ 100 |
| | **25** |  | 10 ～ 100 |
| | **26** |  | <10 |
| | **27** |  | 10 ～ 100 |
| | **28** |  | 10 ～ 100 |
| | **29** |  | >200 |
| | **30** |  | >200 |
| | **31** |  | <10 |
| | **32** |  | <10 |
| | **33** |  | 10 ～ 100 |

片段 A 受空间位阻的影响，宜优选小基团取代的六元芳杂环（如苯环、嘧啶环），若引入五元杂环或空间位阻较大的稠环，会导致活性下降（如化合物 **4**、**5**、**7**、**8** 的 $IC_{50}$ 值显著升高）；片段 B 的结构修饰宜采用含不同碱性基团的稠合环（如嘧啶并咪唑、嘧啶并吡咯、二氢蝶啶酮等），并且该区域具有较大的化学修饰空间，修饰后化合物（如 **9** ～ **16**）仍保持良好 USP1 抑制活性；片段 C 以苄基作为连接链时活性较佳，引入苯氧基、哌啶基和哌嗪基等取代基（如化合物 **19**、**21**、**22**），均不利于活性的维持；片段 D 为三氟甲基取代的五元含氮杂环（如咪唑环、三唑环、吡唑环），适当进行脂环烃取代（如环丁基）或杂环替换，可保持甚至提高抑制活性（如化合物 **26**、**31**、**32** 的 $IC_{50}$ 值低于 10 nmol/L）。

目前，基于化合物 **1** 母核开发的系列“me-too”候选药物已有部分进入临床试验，验证了 USP1 抑制策略在肿瘤治疗中的可行性。然而，部分化合物因肝毒性等问题而终止研究，提示未来需聚焦于该系列化合物的药代动力学优化与毒性控制。综上所述，化合物 **1** 的结构修饰研究为靶向 USP1 的抗肿瘤药物开发提供了重要理论依据，其临床转化潜力有望推动精准肿瘤治疗的进一步发展。

**参考文献：**


[1] JUNG J K, JANG S W, KIM J M. A novel role for the deubiquitinase USP1 in the control of centrosome duplication [J]. *Cell Cycle*, 2016, **15**(4): 584-592.

[2] HOEGE C, PFANDER B, MOLDOVAN G L, *et al*. RAD6-dependent DNA repair is linked to modification of PCNA by ubiquitin and SUMO [J]. *Nature*, 2002, **419**: 135-141.

[3] RUNE B D. The ubiquitin system: from cell signalling to disease biology and new therapeutic opportunities [J]. *Cell Death Differ*, 2021, **28**(2): 423-426.

[4] D'ARCY P, WANG X, LINDER S. Deubiquitinase inhibition as a cancer therapeutic strategy [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, **147**: 32-54.

[5] DAVIET L, COLLAND F. Targeting ubiquitin specific proteases for drug discovery [J]. *Biochimie*, 2008, **90**(2): 270-283.

[6] FHU C W, ALI A. Dysregulation of the ubiquitin proteasome system in human malignancies: a window for therapeutic intervention [J]. *Cancers* (Basel), 2021, **13**(7): 1513.

[7] HARRIGAN J A, JACQ X, MARTIN N M, *et al*. Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, **17**(1): 57-78.

[8] NIJMAN S M, HUANG T T, DIRAC A M, *et al*. The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway [J]. *Mol Cell*, 2005, **17**(3): 331-339.

[9] CADZOW L, GOKHALE P C, GANAPATHY S, *et al*. KSQ-4279, a first-in-class USP1 inhibitor shows strong combination activity in BRCA mutant cancers with intrinsic or acquired resistance to PARP inhibitors [J]. *Eur J Cancer*, 2022, **174** (Suppl 1): S37-S38.

[10] SIMONEAU A, ENGEL J L, BANDI M, *et al*. Ubiquitinated PCNA drives USP1 synthetic lethality in cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, **22**(2): 215-226.

[11] RENNIE M L, GUNDOGDU M, ARKINSON C, *et al*. Structural and biochemical insights into the mechanism of action of the clinical USP1 inhibitor, KSQ-4279 [J]. *J Med Chem*, 2024, **67**(17): 15557-15568.

[12] CADZOW L, BRENNAMAN J , TOBIN E, *et al*. The USP1 inhibitor KSQ-4279 overcomes PARP inhibitor resistance in homologous recombination-deficient tumors [J]. *Cancer Res*, 2024, **84**(20): 3419-3434.

[13] SIMONEAU A, ENGEL J L, BANDI M, *et al*. Ubiquitinated PCNA drives USP1 synthetic lethality in cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, **22**(2): 215-226.

[14] WILES J A, GADHACHANDA V R. Macrocycle complement factor b inhibitors: WO, 2022155294A1 [P]. 2022-07-21.

[15] LI H , LIU B J, XU J , *et al*. Design, Synthesis, and biological evaluation of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one derivatives as potent USP1 inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, **275**: 116568.

[16] BRENNEMAN J B, BONAFOUX D, FEUTRILL J. Nitrogen-containing fused bicyclic compounds and their use as ubiquitin-specific-processing protease 1 (USP1) inhibitors: WO, 2021247606A1 [P]. 2021-12-09.

[17] ZHU W, ZOU H, MAI W, *et al*. Ubiquitin-specific protease 1 (USP1) inhibitor: WO, 2022214053A1 [P]. 2022-10-13.

[18] WU J P, QIN L H, LIU J X. Small molecule inhibitors of ubiquitin specific protease 1 (USP1) and use thereof: WO,


（下转第 291 页）

malonic acid［J］. *Synthesis*, 2021, **53**(19): 3608-3612.

［7］ GUNDAMALLA R, BANTU R, REDDY B V S. TosMIC-free synthesis of bempedoic acid, a hypercholesterolemia drug［J］. *Arkivoc*, 2024, **7**: 202412204.

［8］ 张贵民, 段良兴, 王 军. 一种8-羟基-2,2,14,14-四甲基-十五烷二酸的合成方法: 中国, 109721486A［P］. 2019-05-07.

［9］ 吕宏海, 郭万成, 李永刚, 等. 一种化合物及采用该化合物合成8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸的方法: 中国, 111170855A［P］. 2019-05-07.

［10］ 汪朝阳, 曹 梁. 一种基于亚磺酸钠盐歧化反应制备硫代磺酸酯的合成方法: 中国, 108586302A［P］. 2018-09-28.

［11］ COPP R, ABDELNASSER M, CIMARUSTI C M, *et al*. Methods of making bempedoic acid and compositions of the same: US, 20210139401A1［P］. 2021-05-13.

［12］ CATE T T, KOOIJMAN H, SPEK A L. Conformational control in the cyclization of hydrogen-bonded supramolecular polymers［J］. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(12): 3801-3808.

［13］ YOSHIDA S, KARAKI F, UCHIDA K, *et al*. Generation of cycloheptynes and cyclooctynes via a sulfoxide-magnesium exchange reaction of readily synthesized 2-sulfinylcycloalkenyl triflates［J］. *Chem Commun*(Camb), 2015, **51**(42): 8745-8748.

［14］ TAMURA T, MINAMI Y, NISHIYAMA Y, *et al*. Synthesis of multisubstituted cycloalkenes through carbomagnesiation of strained cycloalkynes［J］. *Chem Commun*, 2020, **56**(52): 7147-7150.

［15］ LIU Y T, LI L P, XIE J H, *et al*. Divergent asymmetric total synthesis of mulinane diterpenoids［J］. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, **56**(41): 12708-12711.

［16］ 周淑晶, 刘素云, 李锦莲, 等. 3-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-3-苯丙醇的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2009, **40**(1): 18-19.

（上接第 282 页）

2023083286A1［P］. 2023-05-19.

［19］ THRONER S. Pyrrolo［3,2-*d*］pyrimidine compounds and methods of use in the treatment of cancer: WO, 2022174184A1［P］. 2022-08-18.

［20］ RESHEF E, DEGANI O, DOOSTNEJAD R, *et al*. Radio communication devices and methods for performing radio communication: WO, 2022132269A1［P］. 2022-06-23.