含氮杂环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种含氮杂环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(IM)所示的含氮杂环类化合物、其制备方法及含有该类化合物的药物组合物，以及其作为 PARP1 抑制剂的用途和在制备用于治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

背景技术

多聚 ADP 核糖聚合酶 1（poly(ADP-ribose) polymerase 1，PARP1），首次被报道是在 50 多年前，之后逐渐被发现在 DNA 修复、维持基因组完整性以及调控多种代谢和信号转导过程等方面扮演着重要角色。PARP1 能够催化 ADP 核糖残基从 NAD+转移到目标底物上，构建一个多聚 ADP 核糖（poly(ADP-ribose)，PAR）链。PAR 链的形成和清除发生在几乎所有的真核细胞中。

ADP-核糖化（ADP-ribosylation）是一种广泛存在于各种生理和病理过程的蛋白质翻译后修饰，指在酶的催化下将一个或多个 ADP-核糖单元结合到蛋白质特定位点。PARP1 是 PARP 超家族的第一个成员，该超家族由与 PARP1 具有同源性的蛋白质组成，现有 17 个成员，其中 4 个（PARP1、PARP2、PARP5A 和 PARP5B）能够合成 PAR 链。家族中的大多数其他酶只能构建单个 ADP 核糖（ADP-ribose）单元，因此被归类为单 ADP 核糖化酶（mono(ADP-ribosyl)ases，MARs），即。

PARP1 和 PARP2 因其在 DNA 损伤修复中的作用而被广泛研究。PARP1 被 DNA 破坏激活，并起催化聚(ADP-核糖)(PAR)链向靶蛋白的作用。这种翻译后修饰称为聚二磷酸腺苷核糖基化（Poly-ADP-ribosylation，PARylation），可介导将其他 DNA 修复因子募集到 DNA 损伤中。完成该募集任务后，PARP 自动 PARylation 触发结合的 PARP 从 DNA 释放，从而允许访问其他 DNA 修复蛋白以完成修复。因此，PARP 与受损位点的结合，其催化活性以及最终从 DNA 释放都是癌细胞对化学治疗剂和放射疗法引起的 DNA 损伤作出反应的重要步骤。

抑制 PARP 家族酶已被用作一种通过失活互补 DNA 修复途径选择性杀死癌细胞的策略。大量的临床前和临床研究表明，带有通过有害重组（HR）参与双链 DNA 断裂（DSB）修复的关键肿瘤抑制蛋白 BRCA1 或 BRCA2 有害改变的肿瘤细胞对小分子选择性敏感。DNA 修复酶 PARP 家族的抑制剂。这类肿瘤的同源重组修复（HRR）途径不足，并且依赖于 PARP 酶的生存功能。尽管 PARP 抑制剂疗法主要针对 BRCA 突变的癌症，但 PARP 抑制剂已在非 BRCA 突变的肿瘤中进行了临床测试，这些肿瘤表现出同源重组缺陷（HRD）。

与其他 PARP1/2 抑制剂相比，对 PARP1 具有提高的选择性的 PARP 抑制剂可

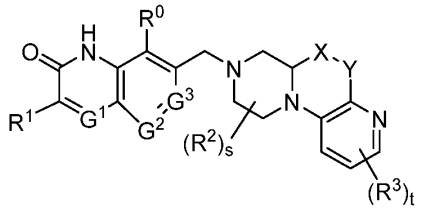
以具有改善的功效和降低的毒性。我们相信对 PARP1 的选择性强抑制将导致 PARP1 在 DNA 上的捕获，通过在 S 期中复制叉的崩溃而导致 DNA 双链断裂（DSBs）。PARP1-DNA 捕获是选择性杀死具有 HRD 的肿瘤细胞的有效机制。

因此，临床上急需有效和安全的 PARP 抑制剂，特别是对 PARP1 具有选择性的 PARP 抑制剂。

现已公开的相关专利申请为 WO2021013735A1、WO2021260092A1、WO2009053373A1、WO2008107478A1 等。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐：



(IM)

其中：

X 和 Y 相同或不同，且各自独立地选自$(CR^{4a}R^{4b})_m$、$NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$、$C(O)NR^5$、$NR^5C(O)$、C(O)和 $O(CR^{4e}R^{4f})_n$；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e} 和 R^{4f} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^5 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

G^1、G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地为 CR^6 或氮原子；

R^0、R^1 和 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、$-NR^{7a}R^{7b}$、羟基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-S(O)_pR^8$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、$-NR^{9a}R^{9b}$、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

各个 R^2 相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代基、氰基、$-NR^{7a}R^{7b}$、羟基和羟烷基；

各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、$-NR^{7a}R^{7b}$、羟基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-S(O)_pR^8$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、$-NR^{9a}R^{9b}$、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和

杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{7a}、R^{7b}、R^{9a}和R^{9b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者R^{7a}和R^{7b}与相连的氮原子一起形成杂环基，R^{9a}和R^{9b}与相连的氮原子一起形成杂环基，形成的所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^8选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

p为0、1或2；

m为0、1、2、3或4；

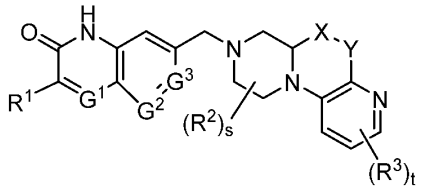
n为0、1、2、3或4；

r为0、1、2、3或4；

s为0、1、2、3或4；且

t为0、1、2或3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



(I)

其中：

X和Y相同或不同，且各自独立地选自$(CR^{4a}R^{4b})_m$、$NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$、$C(O)NR^5$、$NR^5C(O)$、C(O)和$O(CR^{4e}R^{4f})_n$；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}和R^{4f}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^5选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

G^1、G^2和G^3相同或不同，且各自独立地为CR^6或氮原子；

R^1和R^6相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、$-NR^{7a}R^{7b}$、羟基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-S(O)_pR^8$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤

代烷基、卤代烷氧基、氰基、-$NR^{9a}R^{9b}$、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

各个 R^2 相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代基、氰基、-$NR^{7a}R^{7b}$、羟基和羟烷基；

各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、-$NR^{7a}R^{7b}$、羟基、-$C(O)R^8$、-$C(O)OR^8$、-$C(O)NR^{7a}R^{7b}$、-$S(O)_pR^8$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、-$NR^{9a}R^{9b}$、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{7a}、R^{7b}、R^{9a} 和 R^{9b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{7a} 和 R^{7b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，形成的所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^8 选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

p 为 0、1 或 2；

m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0、1、2、3 或 4；

r 为 0、1、2、3 或 4；

s 为 0、1、2、3 或 4；且

t 为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为$(CR^{4a}R^{4b})_m$或 C(O)；其中 R^{4a}、R^{4b} 和 m 如通式(IM)中所定义；优选地，X 选自 CH_2、CH_2CH_2 和 C(O)。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Y 为$O(CR^{4e}R^{4f})_n$或$NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$；其中 R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}、R^5、n 和 r 如通式(IM)中所定义；优选地，Y 选自 O、OCH_2、NH 和 NCH_3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为$(CR^{4a}R^{4b})_m$或 C(O)，Y 为$O(CR^{4e}R^{4f})_n$或$NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$；优选地，X 为$(CR^{4a}R^{4b})_m$且 Y 为$O(CR^{4e}R^{4f})_n$，或者 X 为$(CR^{4a}R^{4b})_m$且 Y 为$NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$，或者 X 为 C(O)且 Y 为$NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$；其中 R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}、R^5、m、

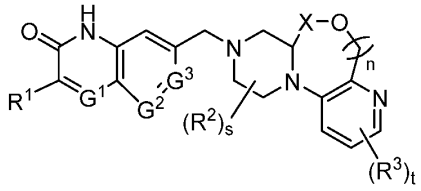
n 和 r 如通式(IM)中所定义；更优选地，X-Y 选自 CH_2O、CH_2OCH_2、CH_2CH_2O、C(O)NH、CH_2NH 和 CH_2NCH_3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{4c} 和 R^{4d} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；优选地，R^{4c} 和 R^{4d} 均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{4e} 和 R^{4f} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；优选地，R^{4e} 和 R^{4f} 均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^0 选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；优选地，R^0 为氢原子或卤素；更优选地，R^0 为氢原子或 F；最优选地，R^0 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐：



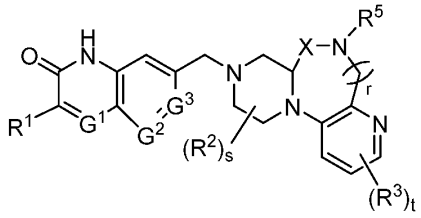
(II-1)

其中：

X 为$(CR^{4a}R^{4b})_m$；

G^1 至 G^3、R^1 至 R^3、R^{4a}、R^{4b}、s、t、m 和 n 如通式(IM)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐：



(II-2)

其中：

X 为$(CR^{4a}R^{4b})_m$ 或 C(O)；

G^1 至 G^3、R^1 至 R^3、R^{4a}、R^{4b}、R^5、s、t、m 和 r 如通式(IM)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^2 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 s 为 0。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^1 为 CH，G^2 为氮原子，且 G^3 为 CR^6；或者 G^1 和 G^2 均为 CH，且 G^3 为氮原子；或者 G^1 为氮原子，G^2 为 CH，且 G^3 为 CR^6；优选地，G^1 为 CH，G^2 为氮原子，且 G^3 为 CR^6；其中 R^6 如通式(IM)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^1 为 CH，G^2 为氮原子，且 G^3 为 CR^6；或者 G^1 和 G^2 均为 CH，且 G^3 为氮原子；或者 G^1 为氮原子，G^2 为 CH，且 G^3 为 CR^6；其中 R^6 如通式(IM)中所定义；优选地，G^1 为 CH，G^2 为氮原子，且 G^3 为 CR^6；或者 G^1 为氮原子，G^2 为 CH，且 G^3 为 CR^6；其中 R^6 如通式(IM)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 t 为 1 或 2；优选地，t 为 1。

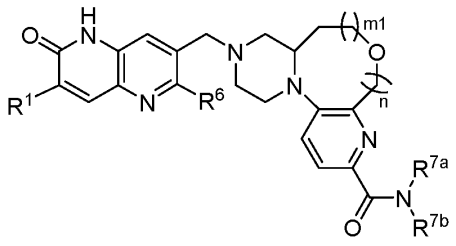
在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^3 选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、氰基、$-NR^{7a}R^{7b}$、羟基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$ 和 $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$；优选地，R^3 为 $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$；其中 R^{7a}、R^{7b} 和 R^8 如通式(IM)中所定义；更优选地，R^3 为 $-C(O)NHCH_3$。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 m 为 1 或 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；优选地，R^{4a} 和 R^{4b} 均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 r 为 0 或 1；优选地，r 为 0。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐：



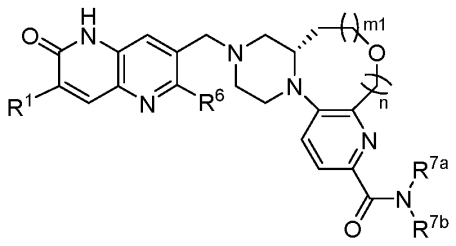
(III-1)

其中：

m1 为 0 或 1；

R^1、R^6、R^{7a}、R^{7b}和 n 如通式(IM)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-1-A)所示的化合物或其可药用的盐：



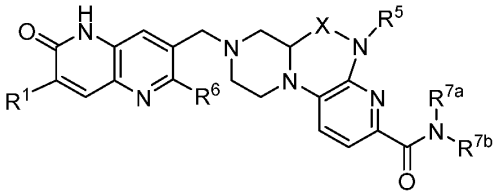
(III-1-A)

其中：

m1 为 0 或 1；

R^1、R^6、R^{7a}、R^{7b}和 n 如通式(IM)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐：



(III-2)

其中：

X 为 CH_2 或 C(O)；

R^1、R^5、R^6、R^{7a}和 R^{7b}如通式(IM)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^1选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和 C_{1-6}羟烷基；优选地，R^1为 C_{1-6}烷基；更优选地，R^1为乙基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^6选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和 C_{1-6}羟烷基；优选地，R^6为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{7a}和 R^{7b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟烷基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基；优选地，R^{7a}和 R^{7b}相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6}烷基；更优选地，R^{7a}为氢原子，R^{7b}为甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(III-1)、通式(III-1-A)所示的化合物或其可药用的盐，其中 n 为 0 或 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II-2)、通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^5 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；优选地，R^5 为氢原子或甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为 $(CR^{4a}R^{4b})_m$ 或 C(O)，Y 为 $O(CR^{4e}R^{4f})_n$ 或 $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$；G^1 为 CH，G^2 为氮原子，且 G^3 为 CR^6；或者 G^1 为氮原子，G^2 为 CH，且 G^3 为 CR^6；R^0 为氢原子或卤素；R^1 为 C_{1-6} 烷基；R^3 为 $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$；R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e} 和 R^{4f} 均为氢原子；R^5 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；R^6 为氢原子；R^{7a} 和 R^{7b} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基；m 为 1 或 2；n 为 0 或 1；r 为 0 或 1；s 为 0；t 为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为 $(CR^{4a}R^{4b})_m$ 或 C(O)，Y 为 $O(CR^{4e}R^{4f})_n$ 或 $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$；G^1 为 CH，G^2 为氮原子，且 G^3 为 CR^6；或者 G^1 和 G^2 为 CH，且 G^3 为氮原子；或者 G^1 为氮原子，G^2 为 CH，且 G^3 为 CR^6；R^1 选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基；R^3 为 $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$；R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e} 和 R^{4f} 均为氢原子；R^5 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；R^6 选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基；R^{7a} 和 R^{7b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 羟烷基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基；m 为 1 或 2；n 为 0 或 1；r 为 0 或 1；s 为 0；t 为 1 或 2。

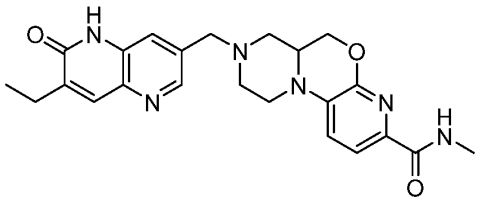
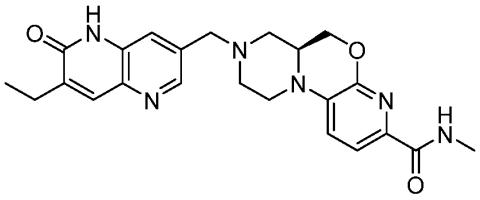
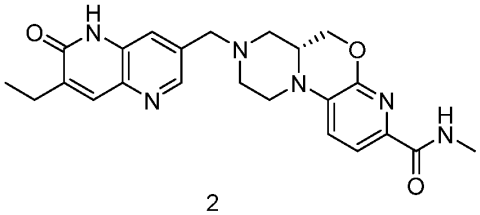
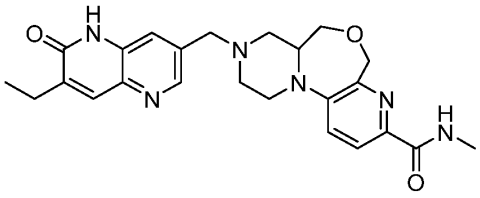
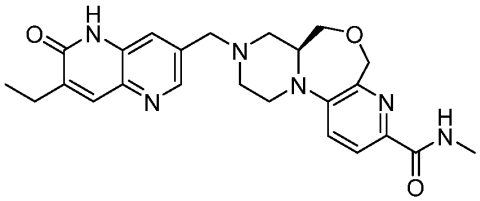
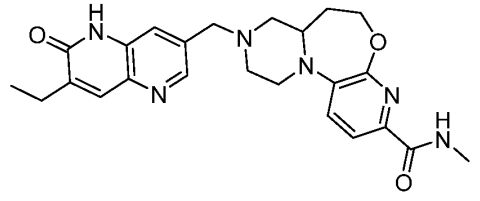
在本公开一些实施方案中，所述的通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为 $(CR^{4a}R^{4b})_m$；G^1 为 CH，G^2 为氮原子，且 G^3 为 CR^6；R^1 为 C_{1-6} 烷基；R^3 为 $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$；R^{4a} 和 R^{4b} 均为氢原子；R^6 为氢原子；R^{7a} 和 R^{7b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 羟烷基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基；s 为 0；t 为 1；m 为 1 或 2；n 为 0 或 1。

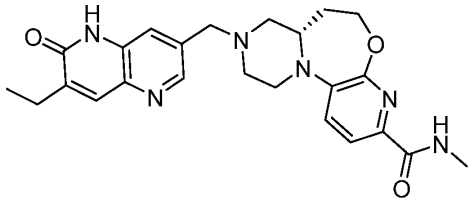
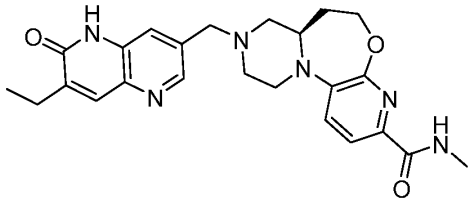
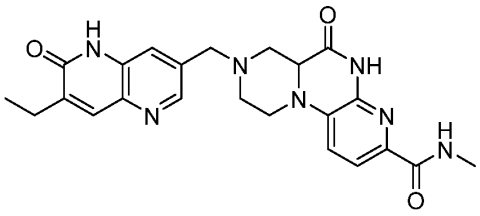
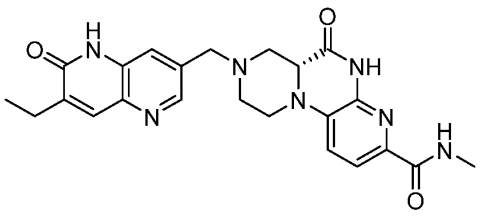
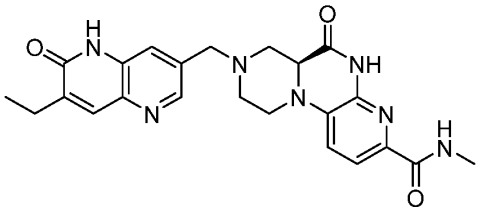
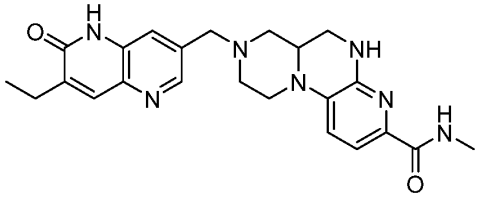
在本公开一些实施方案中，所述的通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为 $(CR^{4a}R^{4b})_m$ 或 C(O)；G^1 为 CH，G^2 为氮原子，且 G^3 为 CR^6；R^1 为 C_{1-6} 烷基；R^3 为 $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$；R^{4a} 和 R^{4b} 均为氢原子；R^5 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；R^6 为氢原子；R^{7a} 和 R^{7b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 羟烷基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基；s 为 0；t 为 1；m 为 1 或 2；r 为 0。

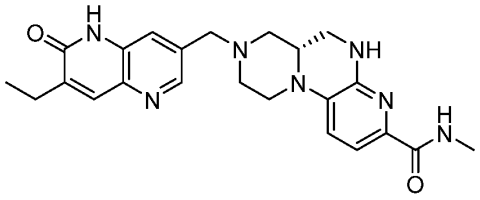
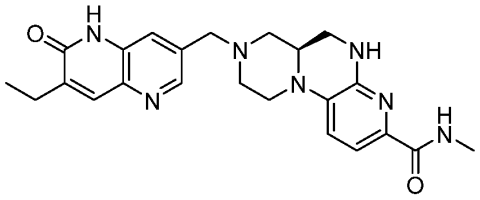
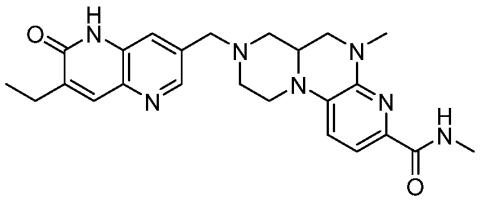
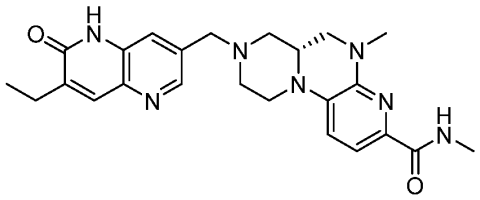
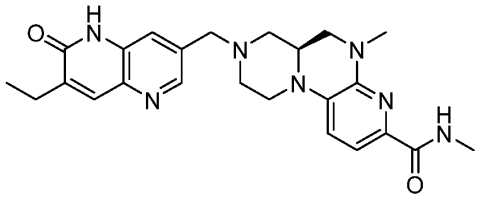
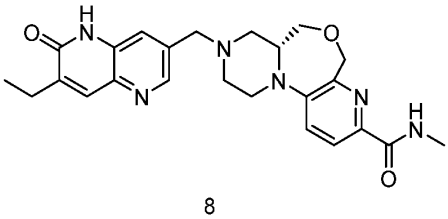
在本公开一些实施方案中，所述的通式(III-1)或通式(III-1-A)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基；R^6 为氢原子；R^{7a} 和 R^{7b} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基；m1 为 0 或 1；n 为 0 或 1。

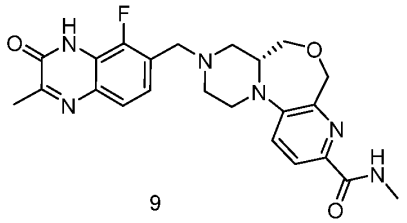
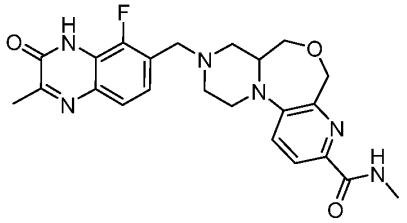
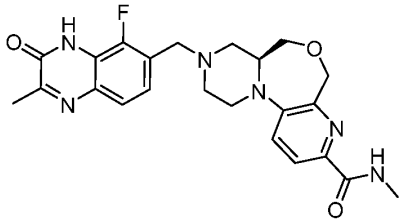
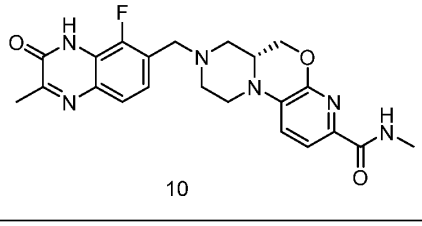
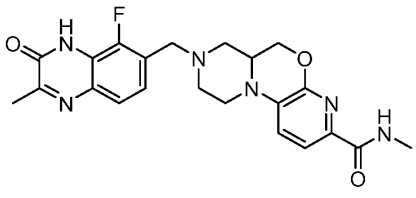
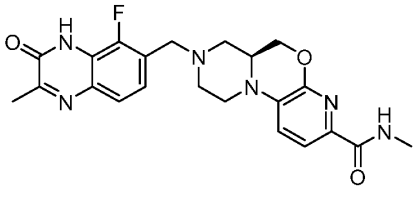
在本公开一些实施方案中，所述的通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为 CH_2 或 C(O)；R^1 为 C_{1-6} 烷基；R^5 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；R^6 为氢原子；R^{7a} 和 R^{7b} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基。

表 A 本公开的典型化合物包括但不限于：

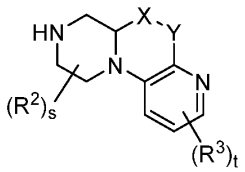
实施例编号	化合物结构	命名
1	 1	(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 **1**
		(*S*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺
2	 2	(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 **2**
3	 3	(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **3**
		(*S*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺
4	 4	(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **4**

		(*S*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺
		(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺
5	 5	(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-5-氧代-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺 **5**
		(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-5-氧代-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
		(*S*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-5-氧代-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
6	 6	(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺 **6**

		(*S*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
		(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
7	 7	(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*,6-二甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺 **7**
		(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*,6-二甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
		(*S*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*,6-二甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
8	 8	(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **8**

9	 9	(*R*)-3-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **9**
		(±)-3-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺
		(S)-3-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺
10	 10	(*R*)-3-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 **10**
		(±)-3-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺
		(*S*)-3-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺

本公开的另一方面涉及通式(IMa)所示的化合物或其盐：



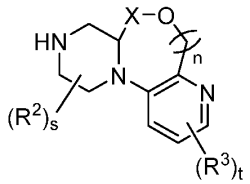
(IMa)

其中：

t 为 1、2 或 3；

X、Y、R^2、R^3 和 s 如通式(IM)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(II-1a)所示的化合物或其盐：

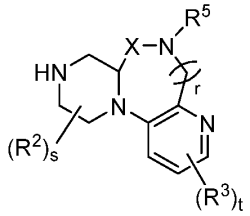


(II-1a)

其中：

X、R^2、R^3、s、t 和 n 如通式(II-1)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(II-2a)所示的化合物或其盐：

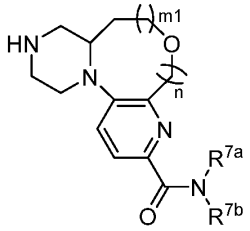


(II-2a)

其中：

X、R^2、R^3、R^5、s、t 和 r 如通式(II-2)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-1a)所示的化合物或其盐：



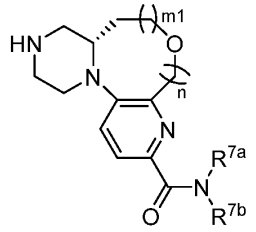
(III-1a)

其中：

m1 为 0 或 1；

R^{7a}、R^{7b} 和 n 如通式(III-1)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-1-Aa)所示的化合物或其盐：



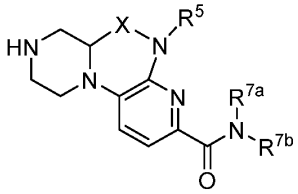
(III-1-Aa)

其中：

m1 为 0 或 1；

R^{7a}、R^{7b} 和 n 如通式(III-1-A)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-2a)所示的化合物或其盐：

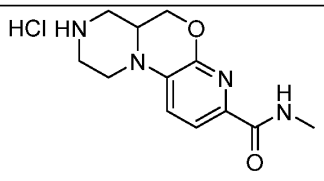
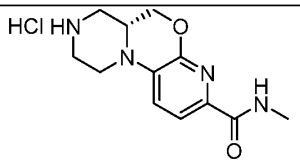


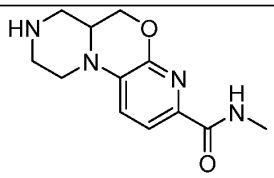
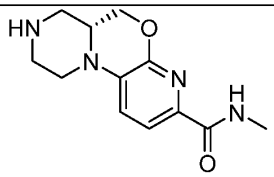
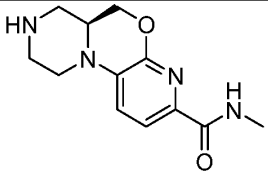
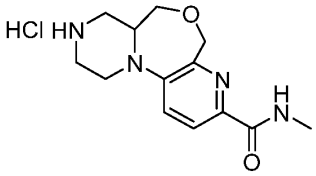
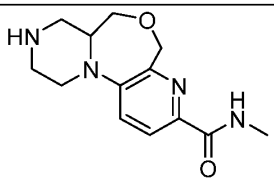
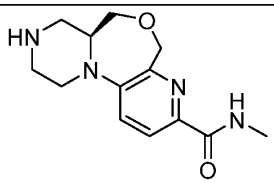
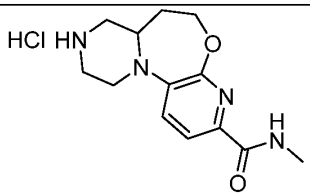
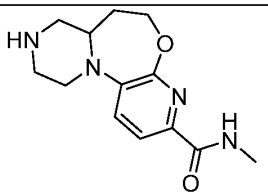
(III-2a)

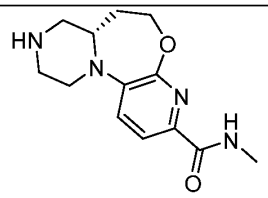
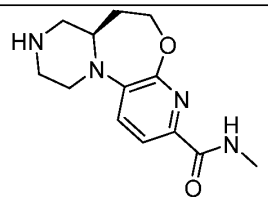
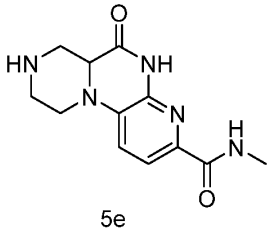
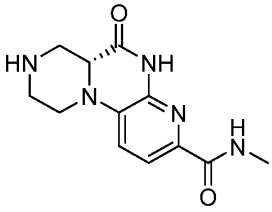
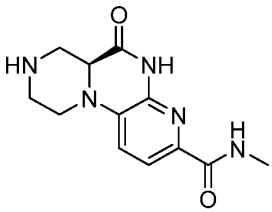
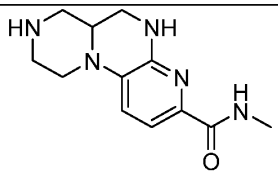
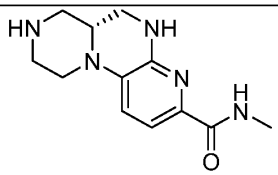
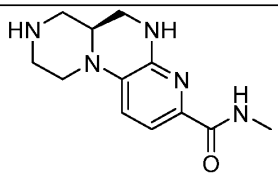
其中：

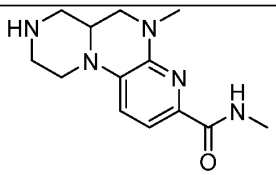
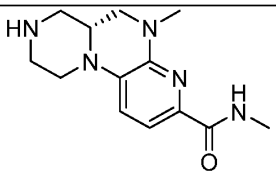
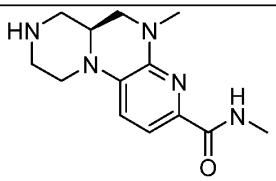
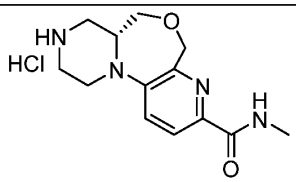
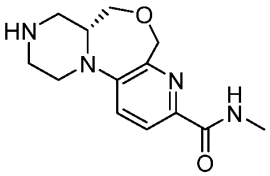
X、R^5、R^{7a} 和 R^{7b} 如通式(III-2)中所定义。

表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

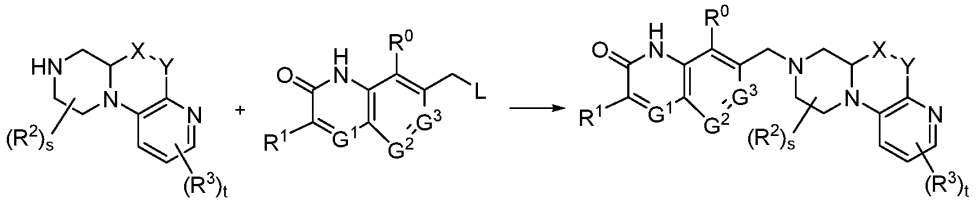
化合物编号	化合物结构	命名
1h	 1h	(±)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺盐酸盐 **1h**
2f	 2f	(*R*)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺盐酸盐 **2f**

		(±)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺
		(*R*)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺
		(*S*)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺
		(±)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺盐酸盐
		(±)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺
		(*S*)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺
		(±)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺盐酸盐
		(±)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺

		(*S*)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺
		(*R*)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺
5e	 5e	(±)-*N*-甲基-5-氧代-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺 **5e**
		(*R*)-*N*-甲基-5-氧代-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
		(*S*)-*N*-甲基-5-氧代-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
		(±)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
		(*R*)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
		(*S*)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺

		(±)-*N*,6-二甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
		(*R*)-*N*,6-二甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
		(*S*)-*N*,6-二甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺
8f	 8f	(*R*)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺盐酸盐 **8f**
		(*R*)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IMa) (IMb) (IM)

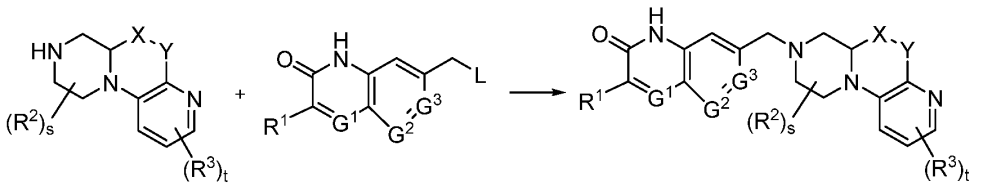
通式(IMa)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(IMb)的化合物发生亲核取代反应，得到通式(IM)的化合物或其可药用的盐；

其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、Y、G^1 至 G^3、R^0 至 R^3、s 和 t 如通式(IM)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IMa) (V) (I)

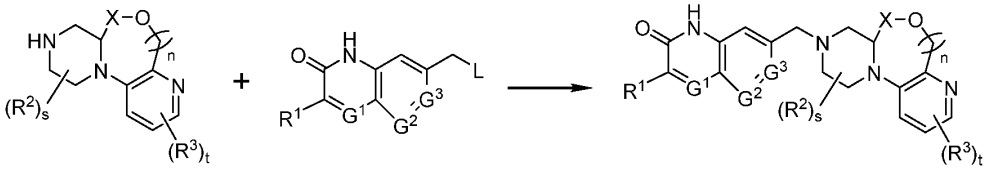
通式(IMa)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(V)的化合物发生亲核取代反应，得到通式(I)的化合物或其可药用的盐；

其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、Y、G^1 至 G^3、R^1 至 R^3、s 和 t 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(II-1a) (V) (II-1)

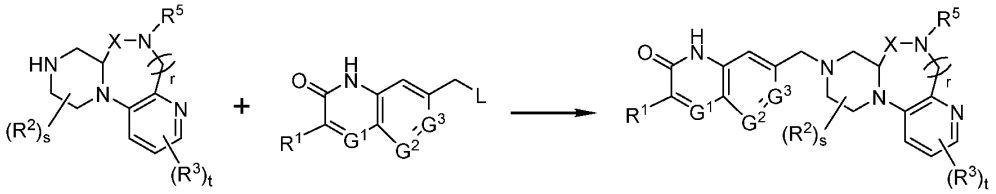
通式(II-1a)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(V)的化合物发生亲核取代反应，得到通式(II-1)的化合物或其可药用的盐；

其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、G^1 至 G^3、R^1 至 R^3、s、t 和 n 如通式(II-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(II-2a) (V) (II-2)

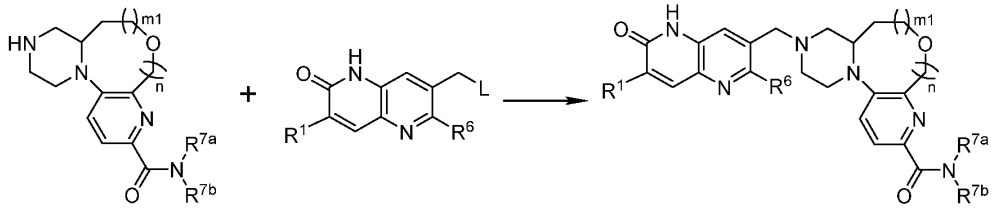
通式(II-2a)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(V)的化合物发生亲核取代反应，得到通式(II-2)的化合物或其可药用的盐；

其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、G^1 至 G^3、R^1 至 R^3、R^5、s、t 和 r 如通式(II-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(III-1a) (VI) (III-1)

通式(III-1a)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(VI)的化合物发生亲核取代反应，得到通式(III-1)的化合物或其可药用的盐；

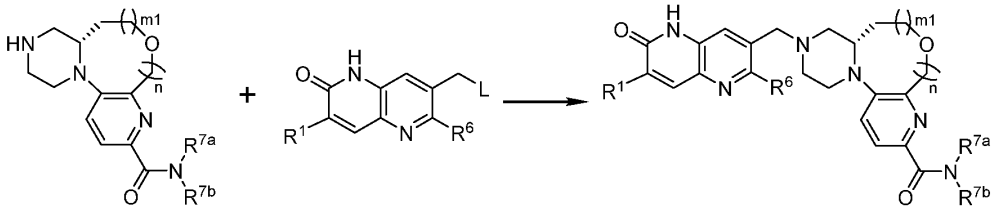
其中：

m1 为 0 或 1；

L 为卤素，优选为氯原子；

R^1、R^6、R^{7a}、R^{7b} 和 n 如通式(III-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1-A)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(III-1-Aa) (VI) (III-1-A)

通式(III-1-Aa)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(VI)的化合物发生亲核取代反应，得到通式(III-1-A)的化合物或其可药用的盐；

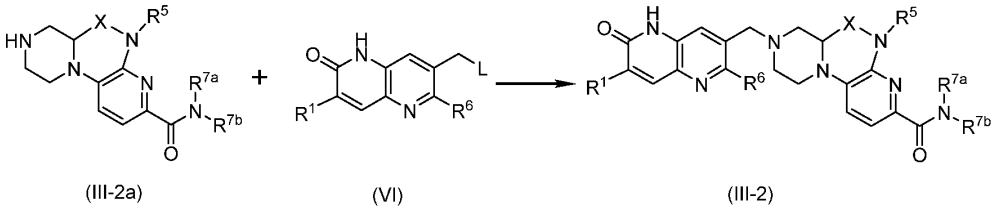
其中：

m1 为 0 或 1；

L 为卤素，优选为氯原子；

R^1、R^6、R^{7a}、R^{7b} 和 n 如通式(III-1-A)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(III-2a) (VI) (III-2)

通式(III-2a)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(VI)的化合物发生亲核取代反应，得到通式(III-2)的化合物或其可药用的盐；

其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、R^1、R^5、R^6、R^{7a}和 R^{7b}如通式(III-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备PARP1抑制剂中的用途。

本公开进一步涉及通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐或包括其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

本公开进一步涉及一种抑制 PARP1 的方法，其包括给予所需患者抑制有效量的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防癌症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及一种通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作 PARP1 抑制剂。

本公开进一步涉及一种通式(IM)、通式(I)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(III-1)、通式(III-1-A)、通式(III-2)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作治疗和/或预防癌症。

本公开所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结直肠癌（如结肠癌和直肠癌）、肺癌、肾癌、肝癌（如肝细胞癌）、宫颈癌、子宫内膜癌、骨髓瘤（如多发性骨髓瘤）、白血病（如急性白血病、慢性白血病、骨髓性白血病、骨髓纤维化、红白血病）、淋巴瘤（如弥漫大B-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、T-细胞或B-细胞源的淋巴样恶性肿瘤、滤泡性淋巴瘤）、听神经瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、支气管癌、肉瘤（如软骨肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、粘液肉瘤、成骨原性肉瘤、横纹肌肉瘤）、脊索瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、囊腺癌、胚胎癌、血管内皮细胞瘤、室管膜瘤、上皮癌、食管癌（又称食道癌）、原发性血小板增多症、尤文氏瘤、

睾丸癌、胶质瘤、重链病、成血管细胞瘤、髓样癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌、神经胶质瘤、骨癌、鼻咽癌、口腔癌、甲状腺癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、成视网膜细胞瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和维尔姆斯瘤；优选地，所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结直肠癌和肺癌。

可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射（例如静脉内、肌肉内或皮下）给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆等剂型。

作为一般性指导，活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂（稀释剂）、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油，或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶

于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

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

术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选为具有 1 至 12 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子的烷基（即 C_{1-12} 烷基），更优选为具有 1 至 6 个碳原子的烷基（即 C_{1-6} 烷基）。非限制性的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、

3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基任选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其为从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选具有 1 至 12 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子（即 C_{1-12} 亚烷基），更优选具有 1 至 6 个碳原子的亚烷基（即 C_{1-6} 亚烷基）。亚烷基的非限制性的实例包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、1,1-亚乙基(-CH(CH_3)-)、1,2-亚乙基(-CH_2CH_2)-、1,1-亚丙基(-CH(CH_2CH_3)-)、1,2-亚丙基(-CH_2CH(CH_3)-)、1,3-亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基任选选自烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个。

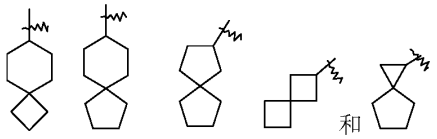
术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，优选具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子的烯基（即 C_{2-12} 烯基），更优选具有 2 至 6 个碳原子的烯基（即 C_{2-6} 烯基）。非限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述。优选具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子（即 C_{2-12} 炔基），更优选具有 2 至 6 个碳原子的炔基（即 C_{2-6} 炔基）。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子（即 3 至 12 元环烷基），优选包含 3 至 8 个碳原子（即 3 至 8 元环烷基），更优选包含 3 至 6 个碳原子（即 3 至 6 元环烷基）。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二

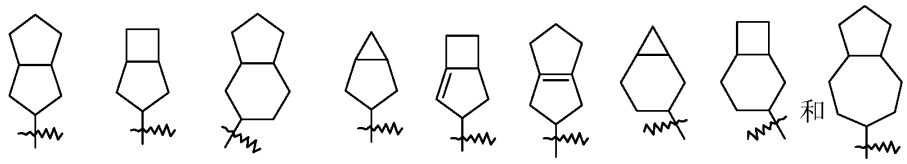
烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基或多螺环烷基（例如双螺环烷基），优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：


和

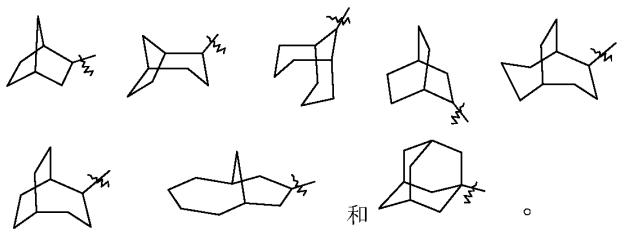
。

术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环或多环（例如三环、四环）稠环烷基，优选为双环或三环稠环烷基，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：


和

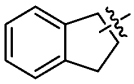
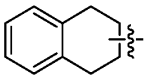
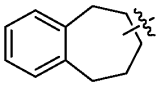
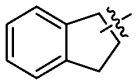
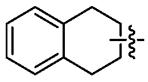
。

术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环或多环（例如三环、四环）桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：


和

。

所述环烷基环包括如上所述的环烷基（包括单环、螺环、稠环和桥环）稠合

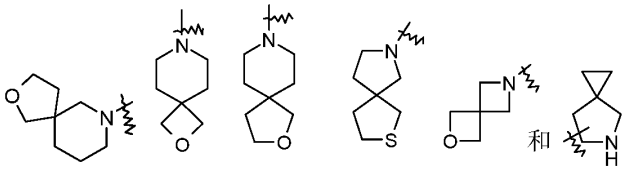
于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括、和等；优选为或。

环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选独立地任选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

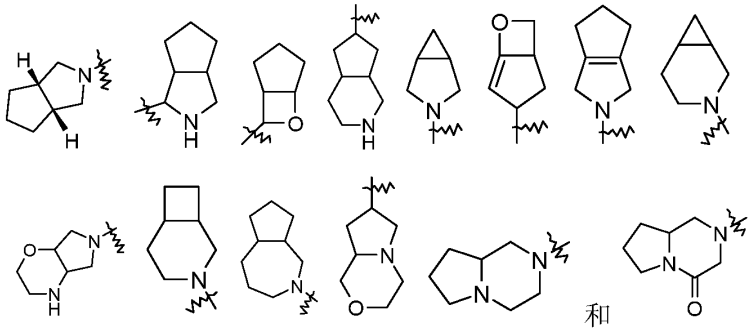
术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，其取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状取代基，其包含 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元杂环基），其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砜或砜），但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）环原子（即 3 至 12 元杂环基），其中 1～4 个（例如 1、2、3 和 4 个）是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子（例如 3、4、5、6、7 和 8 个）（即 3 至 8 元杂环基），其中 1-3 是杂原子（例如 1、2 和 3 个）；更优选包含 3 至 6 个环原子，其中 1-3 个是杂原子；最优选包含 5 或 6 个环原子，其中 1-3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高哌嗪基等。多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

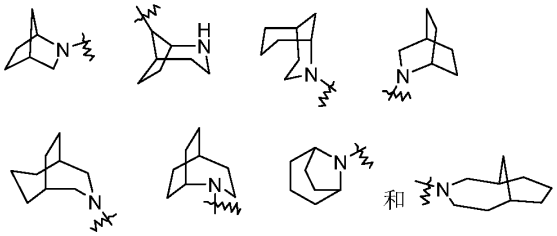
术语“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砜或砜），其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元）（即 6 至 14 元螺杂环基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）（即 7 至 10 元螺杂环基）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基或多螺杂环基（例如双螺杂环基），优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：


和
。

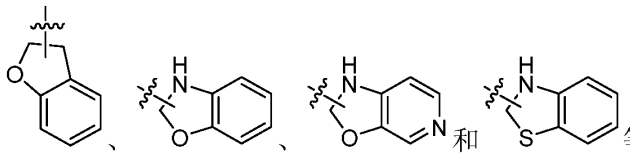
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砜或砜），其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元）（即 6 至 14 元稠杂环基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）（即 7 至 10 元稠杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环或多环（例如三环、四环）稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：


和
。

术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砜或砜），其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元）（即 6 至 14 元桥杂环基），更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）（即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环或多环（例如三环、四环）桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

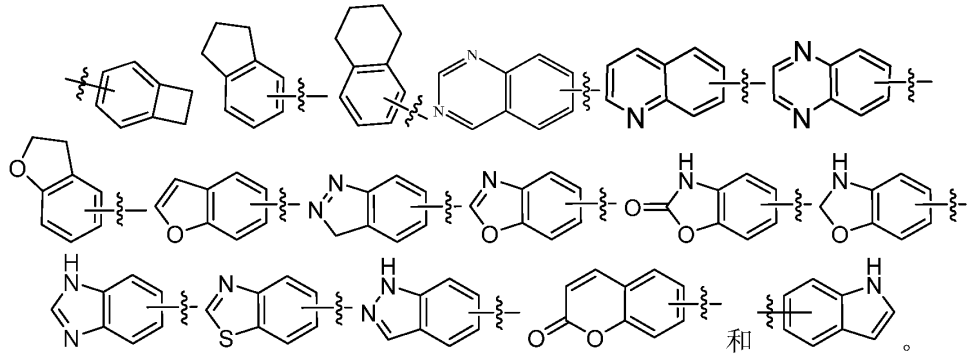

和
。

所述杂环基环包括如上所述的杂环基（包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环）稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



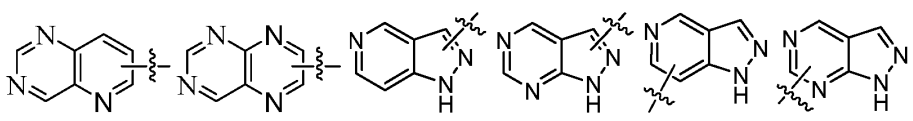
杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

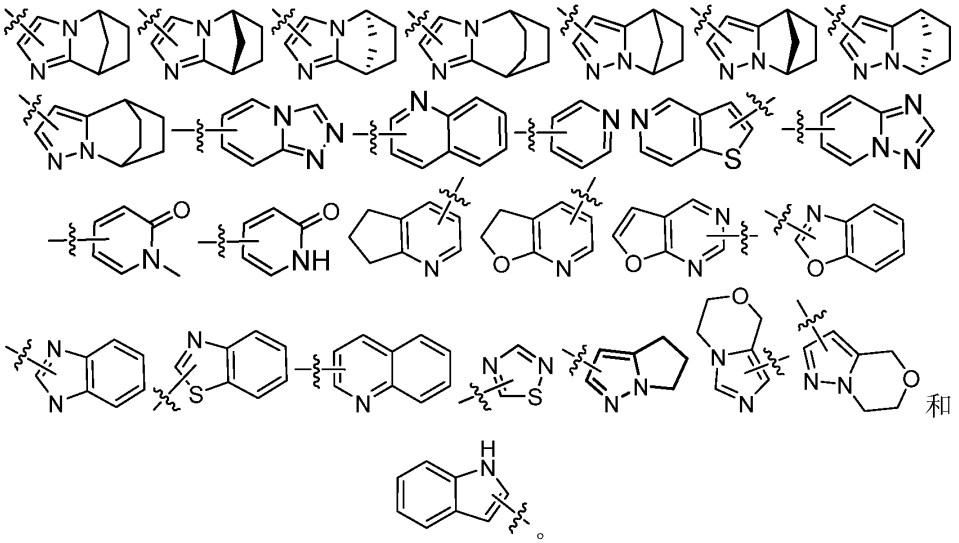
术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环（稠合多环是共享毗邻碳原子对的环）基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子（例如1、2、3和4个）、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元（例如5、6、7、8、9或10元）（即5至10元杂芳基），更优选为5元或6元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：





和

。

杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基包括从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基，或从母体的相同环原子或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”和“亚杂芳基”。

术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基和硝基中的 1-3 个取代基所取代。

术语“羟基保护基”是指通常用于阻断或保护羟基而反应在化合物的其它官能团上进行的羟基衍生物。作为示例，优选地，所述的羟基保护基可以是三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅烷基（TBS）、叔丁基二苯基硅基、甲基、叔丁基、苄基、甲氧基甲基（MOM）、乙氧基乙基、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”指杂环基-O-，其中杂环基如上所定义。

术语“芳基氧基”指芳基-O-，其中芳基如上所定义。

术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-，其中杂芳基如上所定义。

术语“烷硫基”指烷基-S-，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指-NH_2。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO_2。

术语“氧代基”或“氧代”指“=O”。

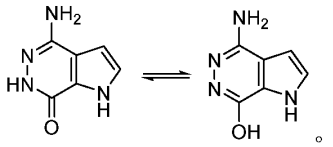
术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-，其中烷基和环烷基如上所定义。

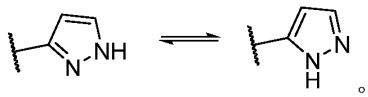
本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式（或 *Z* 和 *E*）异构体、(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体、非对映异构体、*(D)*-和(*L*)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围内。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体以及*(D)*-和(*L*)-异构体。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

本公开的化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含在本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体。其包括所有可能的互变异构体，即以单一异构体的形式或以所述互变异构体的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的实例包括：酮-烯醇、亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺等。内酰胺-内酰亚胺的平衡实例如下所示：



。

如当提及吡唑基时，应理解为包括如下两种结构中的任何一种或两种互变异构体的混合物：



。

所有的互变异构形式在本公开的范围内，且化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开的化合物包括其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本公开的结构，用“氘”或“氚”代替氢，或者用 ^{18}F-氟标记（^{18}F 同位素）代替氟，或者用 ^{11}C-、^{13}C-、或者 ^{14}C-富集的碳（^{11}C-、^{13}C-、或者 ^{14}C-碳标记；^{11}C-、^{13}C-、或者 ^{14}C-同位素）代替碳原子的化合物处于本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针，或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。其中氘化形式的化合物为与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的化合物。在制备氘代形式的化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。氘代物通常可以保留与未氘代的化合物相当的活性，并且当氘代在某些特定位点时可以取得更好的代谢稳定性，从而获得某些治疗优势。相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少一个氢被至少一个氘替换。

本公开所述化合物的化学结构中，键“”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

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

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

性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备盐。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指足以达到或至少部分达到预期效果的药物或药剂的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

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

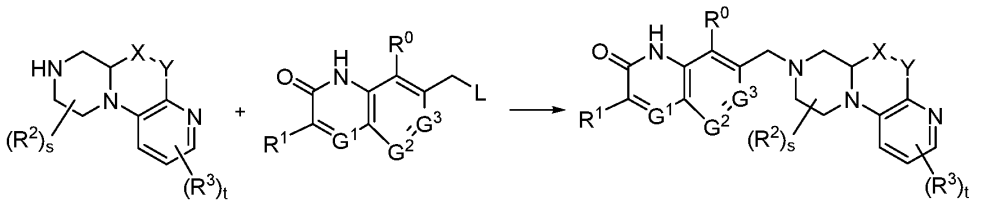
当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化±10%，并且有时更优选地在±5%之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

本公开通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



(IMa) (IMb) (IM)

通式(IMa)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(IMb)的化合物在碱性条件下，任选在催化剂的存在下发生亲核取代反应，得到通式(IM)的化合物或其可药用的盐；

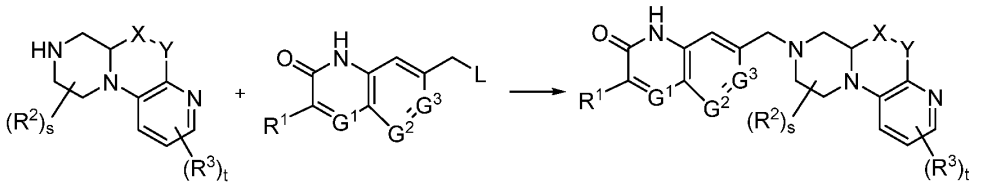
其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、Y、G^1 至 G^3、R^0 至 R^3、s 和 t 如通式(IM)中所定义。

方案二

本公开通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



(IMa) (V) (I)

通式(IMa)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(V)的化合物在碱性条件下，任选在催化剂的存在下发生亲核取代反应，得到通式(I)的化合物或其可药用的盐；

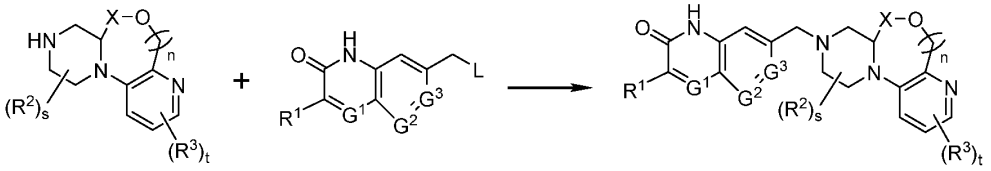
其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、Y、G^1 至 G^3、R^1 至 R^3、s 和 t 如通式(I)中所定义。

方案三

本公开通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



(II-1a) (V) (II-1)

通式(II-1a)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(V)的化合物在碱性条件下，任选在催化剂的存在下发生亲核取代反应，得到通式(II-1)的化合物或其可药用的盐；

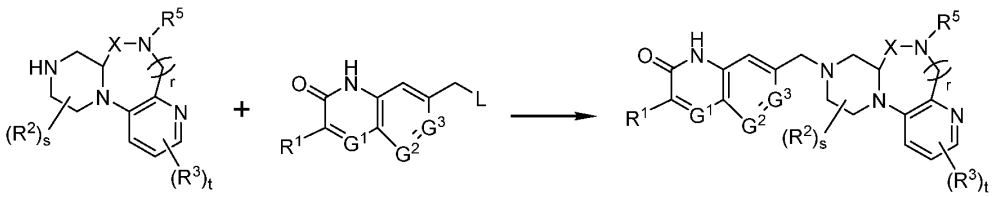
其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、G^1 至 G^3、R^1 至 R^3、s、t 和 n 如通式(II-1)中所定义。

方案四

本公开通式(II-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



(II-2a) (V) (II-2)

通式(II-2a)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(V)的化合物在碱性条件下，任选在催化剂的存在下发生亲核取代反应，得到通式(II-2)的化合物或其可药用的

盐；

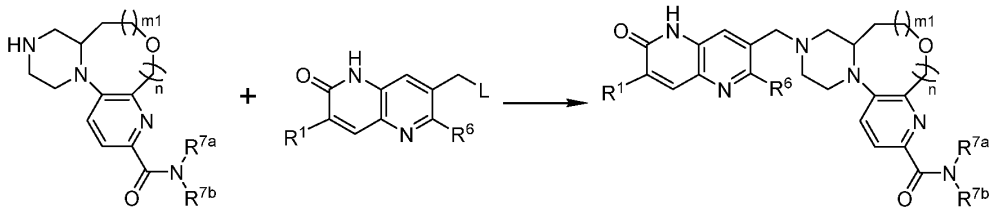
其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、G^1 至 G^3、R^1 至 R^3、R^5、s、t 和 r 如通式(II-2)中所定义。

方案五

本公开通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



(III-1a) (VI) (III-1)

通式(III-1a)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(VI)的化合物在碱性条件下，任选在催化剂的存在下发生亲核取代反应，得到通式(III-1)的化合物或其可药用的盐；

其中：

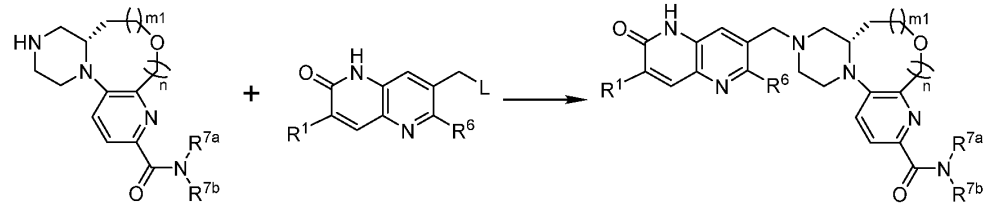
m1 为 0 或 1；

L 为卤素，优选为氯原子；

R^1、R^6、R^{7a}、R^{7b} 和 n 如通式(III-1)中所定义。

方案六

本公开通式(III-1-A)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



(III-1-Aa) (VI) (III-1-A)

通式(III-1-Aa)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(VI)的化合物在碱性条件下，任选在催化剂的存在下发生亲核取代反应，得到通式(III-1-A)的化合物或其可药用的盐；

其中：

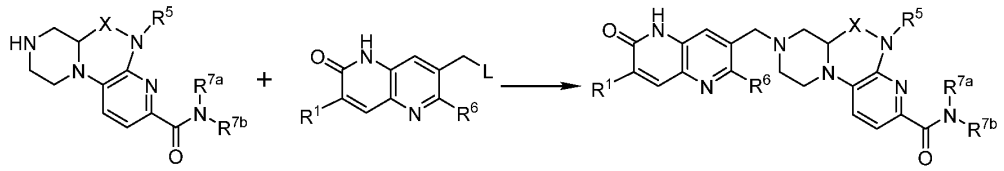
m1 为 0 或 1；

L 为卤素，优选为氯原子；

R^1、R^6、R^{7a}、R^{7b} 和 n 如通式(III-1-A)中所定义。

方案七

本公开通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



(III-2a) (VI) (III-2)

通式(III-2a)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(VI)的化合物在碱性条件下，任选在催化剂的存在下发生亲核取代反应，得到通式(III-2)的化合物或其可药用的盐；

其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、R^1、R^5、R^6、R^{7a}和 R^{7b}如通式(III-2)中所定义。

所述的提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、乙酸钠、乙酸钾、乙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾，优选 *N,N*-二异丙基乙胺；所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂一水合物、氢氧化锂和氢氧化钾。

上述亲核取代反应的催化剂为碘化钠或碘化钾，优选碘化钠。

上述反应优选在溶剂中进行，所用的溶剂包括但不限于：N-甲基吡咯烷酮、乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振（NMR）或/和质谱（MS）来确定的。NMR 位移（δ）以 10^{-6}（ppm）的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪或 Bruker AVANCE NEO 500M，测定溶剂为氘代二甲基亚砜（DMSO-d_6）、氘代氯仿（$CDCl_3$）、氘代甲醇（CD_3OD），内标为四甲基硅烷（TMS）。

MS 的测定用 Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪（生产商：Agilent，MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS）。

waters ACQuity UPLC-QD/SQD（生产商：waters，MS 型号：waters ACQuity Qda

Detector/waters SQ Detector）THERMO Ultimate 3000-Q Exactive（生产商：THERMO，MS 型号：THERMO Q Exactive）。

高效液相色谱法（HPLC）分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200（TELEDYNE ISCO）。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法（TLC）使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm～0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪（德国 BMG 公司）。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶远化学科技（Accela ChemBio Inc）、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明，反应均能够在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

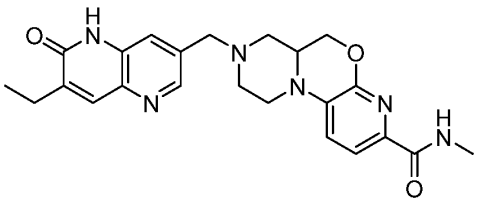
实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃～30℃。

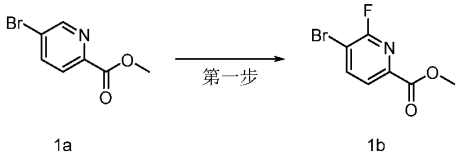
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法（TLC），反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

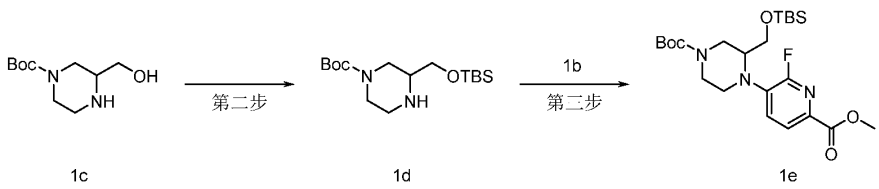
(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 **1**



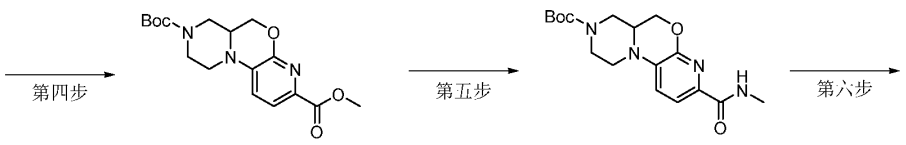
1



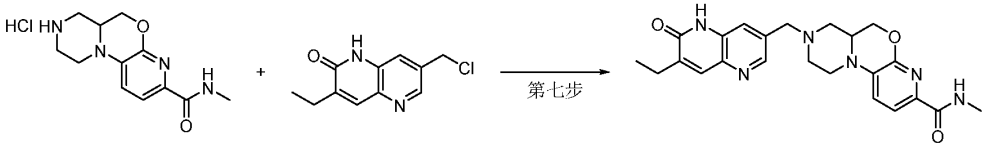
1a 1b



1c 1d 1e



1f 1g



1h 1i 1

第一步

5-溴-6-氟吡啶甲酸甲酯 **1b**

将化合物 5-溴吡啶-2-羧酸甲酯 **1a** (2.0 g，9.25 mmol，上海韶远)溶于乙腈(50 mL)，加入二氟化银(4.7 g，32.22 mmol)，氮气氛围下搅拌反应 14 小时，反应液过滤后减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1b**(1.8 g，产率：83%)。

MS m/z (ESI): 233.9[M+1]。

第二步

(±)-3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **1d**

将化合物(±)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **1c** (2 g，9.24 mmol，上海毕得)溶于二氯甲烷(30 mL)，加入咪唑(1.3 g，19.09 mmol)，叔丁基二甲基氯硅烷(2.17 g，14.39 mmol)，搅拌反应 1 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1d** (1.9 g，产率：62.1%)。

MS m/z (ESI):331.2[M+1]。

第三步

(±)-3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-4-(2-氟-6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **1e**

将化合物 **1b** (300 mg，1.28 mmol)，化合物 **1d** (635 mg，1.92 mmol)，溶于 1,4-二氧六环(15 mL)，加入甲磺酸(2-二环已基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (107 mg，127.78 μmol)，碳酸铯(1.0 g，3.06 mmol)，氮气氛围下，110℃反应 14 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1e**(290 mg，产率：46.7%)。

MS m/z (ESI):484.2[M+1]。

第四步

(±)-3-(叔丁基) 8-甲基 1,2,4*a*,5-四氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-3,8(4*H*)-二羧酸酯 **1f**

将化合物 **1e** (290 mg，599.61 μmol)溶于四氢呋喃(6 mL)，加入 3 mL 1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液，搅拌反应 2 小时，反应液减压浓缩后得到粗品标题化合物 **1f**(200 mg，产率：95.2%)，产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 350.2[M+1]。

第五步

(±)-8-(甲基氨基羰基)-1,2,4*a*,5-四氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-羧酸叔丁酯 **1g**

将粗产品化合物 **1f** (200 mg，572.44 μmol)溶于乙醇(5 mL)，加入 1.13 mL 1M 甲胺的乙醇溶液，搅拌反应 14 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1g**(190 mg，产率：95.4%)。

MS m/z (ESI): 349.2[M+1]。

第六步

(±)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺盐酸盐 **1h**

将化合物 **1g** (50 mg，143.5 μmol)溶于二氧六环(2 mL)中，加入 4M 的盐酸二氧六环溶液 1 mL，搅拌反应 0.5 小时，反应液减压浓缩后得到粗品标题化合物 **1h**(35 mg，产率：98.2%)，产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 249.2[M+1]。

第七步

(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 **1**

将粗品化合物 **1h** (30 mg，134.72 μmol)，化合物 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮 **1i** (33 mg，132.91 μmol，采用专利申请“WO2021013735A1”中说明书第 15 页的实施例 4 公开的方法制备而得)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(174 mg，1.34 mmol)，

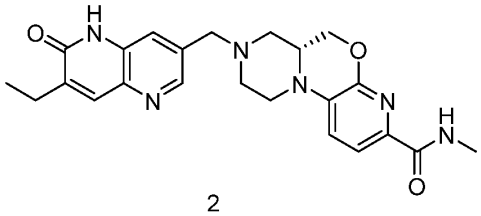
碘化钠(4 mg，26.68 μmol)溶于乙腈(3 mL)，80°C 反应 3 小时，反应液减压浓缩后，粗品用高效液相色谱法(Waters-2545，色谱柱：SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5μm；流动相：水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈，梯度配比：乙腈 35%-45%，流速：30 mL/min)纯化得到标题化合物 **1** (4mg，产率：6.8%)。

MS m/z (ESI): 435.2[M+1]。

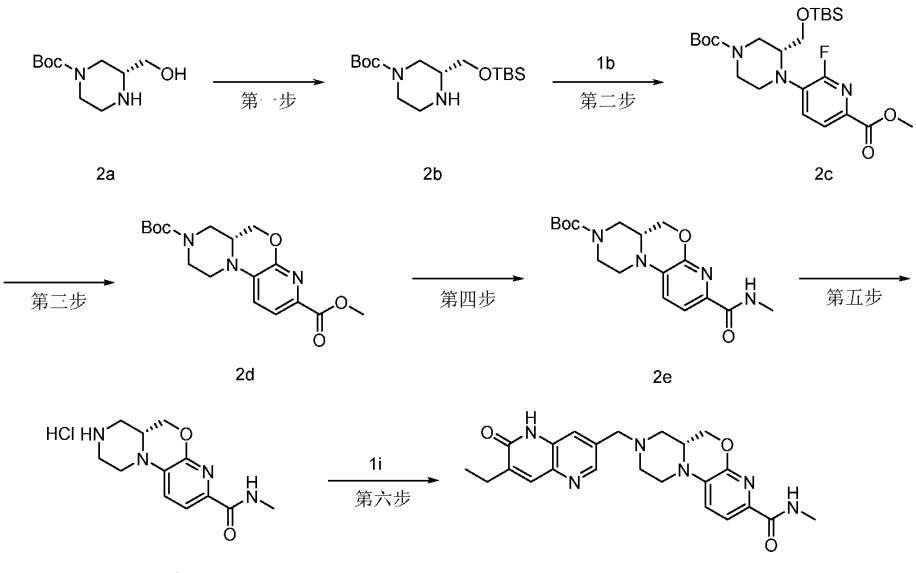
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.11 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.99 (d, 2H), 2.89 (dt, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.41 (td, 1H), 2.25 (t, 1H), 2.03 (d, 1H), 1.98 (t, 1H), 1.33 (t, 3H)。

实施例 2

(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 **2**



2



第一步

(*R*)-3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **2b**

将化合物(3*R*)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **2a** (4.2 g，19.4 mmol，上海毕得)溶于二氯甲烷(100 mL)，加入三乙胺(117 mg，38.9 mmol)，叔丁基二甲基氯硅烷(2.17 g，14.39 mmol)，4-二甲氨基吡啶(3.94 g，0.94 mmol)，搅拌反应 14 小时，反应液

减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2b** (6 g，产率：93%)。

MS m/z (ESI):331.2[M+1]。

第二步

(*R*)-3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-4-(2-氟-6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **2c**

将化合物 **1b** (1.3 g，5.55 mmol)，化合物 **2b** (2.02 g，6.1 mmol)，溶于 1,4-二氧六环(15 mL)，加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (464 mg，554.7 μmol)，碳酸铯(3.6 g，11.1 mmol)，氮气氛围下，110℃反应 14 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2c**(1 g，产率：37.2%)。

MS m/z (ESI):484.2[M+1]。

第三步

3-(叔丁基) 8-甲基 (*R*)-1,2,4*a*,5-四氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-3,8(4*H*)-二羧酸酯 **2d**

将化合物 **2c** (1 g，2.06 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)，加入 6 mL 1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液，搅拌反应 2 小时，反应液减压浓缩后得到粗品标题化合物 **2d**(722 mg，产率：99%)，产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 350.2[M+1]。

第四步

(*R*)-8-(甲基氨基羰基)-1,2,4*a*,5-四氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-羧酸叔丁酯 **2e**

将粗产品化合物 **2d** (722 mg，2.06 mmol)溶于 10 mL 1M 甲胺的乙醇溶液，搅拌反应 2 小时，反应液减压浓缩后得到粗品标题化合物 **2e**(700 mg，产率：97%)，产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 349.2[M+1]。

第五步

(*R*)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺盐酸盐 **2f**

将化合物 **2e** (700 mg，2 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，加入 4M 的盐酸二氧六环溶液 2 mL，搅拌反应 0.5 小时，反应液减压浓缩后得到粗品标题化合物 **2f**(570 mg，产率：99%)，产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 249.2[M+1]。

第六步

(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 **2**

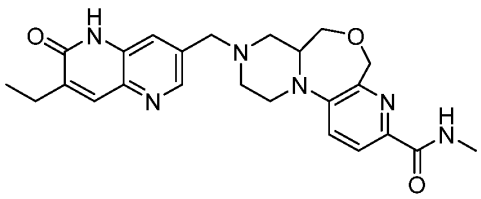
将粗品化合物 **2f** (66 mg，265.82 μmol)，化合物 **1i** (60 mg，269.4 μmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(180.7 mg，1.4 mmol)溶于乙腈(5 mL)中，加入催化量碘化钠，80°C反应 5 小时，反应液减压浓缩后，粗品用高效液相色谱法(Waters-2545，色谱柱：SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5μm；流动相：水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈，梯度配比：乙腈 35%-45%，流速：30 mL/min)纯化得到标题化合物 **2** (33mg，产率：28.1%)。

MS m/z (ESI): 435.2[M+1]。

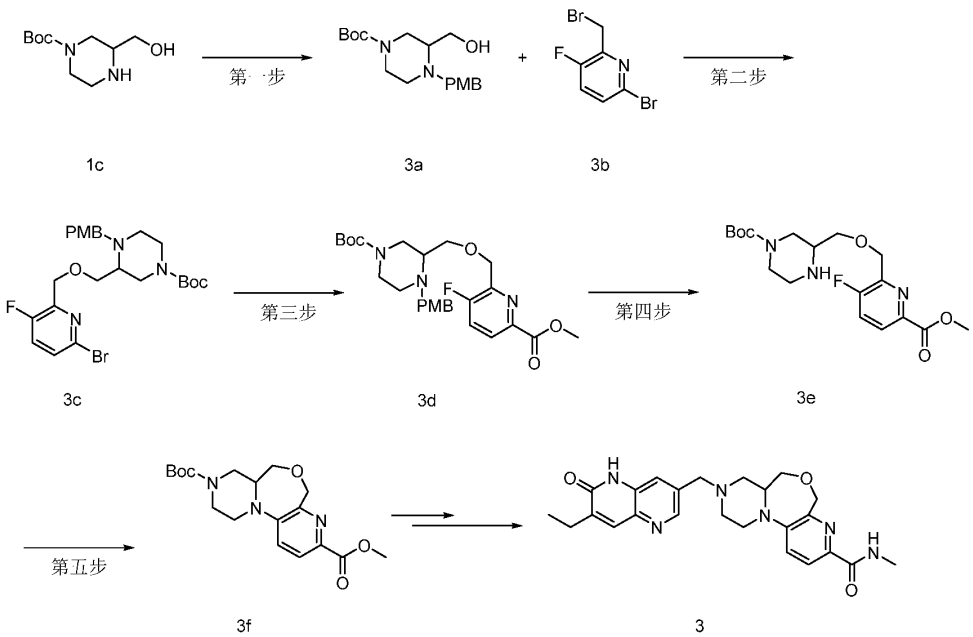
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (d,1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d,1H), 7.61 (d,1H), 7.23 (d,1H), 4.39 (dd,1H), 4.11 (dd,1H), 3.84-3.67 (m, 3H), 3.26 (d, 1H), 3.04 (d,1H), 2.95 (dt,1H), 2.89 (d, 4H), 2.66 (q,2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.96 (t,1H), 1.27 (t,3H)。

实施例 3

(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **3**



3



第一步

(±)-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **3a**

将化合物 **1c**(5 g，23.1 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(50 mL)，加入无水碳酸钾

(4.8 g，34.7 mmol)，4-甲氧基氯苄(4 g，25.54 mmol)，60°C 反应 72 小时，反应液过滤后减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3a**(7 g，产率：90%)。

MS m/z (ESI): 337.2[M+1]。

第二步

(±)-3-(((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **3c**

将化合物 6-溴-2-(溴甲基)-3-氟吡啶 **3b** (1.94 g，7.21 mmol，采用专利申请“WO2016077161A1”中说明书第 12 页的制备例 6 公开的方法制备而得)，化合物 **3a** (2.2 g，6.59 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(20 mL)，加入氢化钠(0.36 g，9 mmol，60% purity)，搅拌反应 1 小时后，加水淬灭，二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3c**(1.84 g，产率 53.6%)。

MS m/z (ESI): 524.2[M+1]。

第三步

(±)-3-((3-氟-6-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)甲氧基)甲基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **3d**

将化合物 **3c** (1.84 g，3.50 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(3 mL)和乙醇(2 mL)的混合溶剂中，加入双(三苯基膦)二氯化钯(0.55 g，783.59 μmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(1.1 g，10.87 mmol)，一氧化碳氛围下 90°C 搅拌反应 3 小时，冷却后加入乙酸乙酯(100 mL)稀释，依次采用水、饱和氯化钠溶液洗涤，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3d** (1.1 g，产率：60.57%)。

MS m/z (ESI): 504.2[M+1]。

第四步

(±)-3-(((3-氟-6-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)甲氧基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **3e**

将化合物 **3d** (0.4 g，772.81 μmol)溶解于水(3 mL)和乙腈(3 mL)的混合溶剂中，加入硝酸铈铵(2.11 g，3.86 mmol)，氢气置换，搅拌反应 14 小时，加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)中和，过滤，滤液用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，收集有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后滤液减压浓缩即得粗产物标题化合物 **3e** (120 mg，产率：40%)。

MS m/z (ESI): 384.2[M+1]。

第五步

(±)-3-(叔丁基) 9-甲基 1,2,4*a*,5-四氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-3,9(4*H*)-二羧酸酯 **3f**

将化合物 **3e** (300 mg，754.8 μmol)溶解于 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(2 mL)，加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺(300 mg，2.32 mmol)，微波 140°C 反应 1.5 小时，反应液冷却后减压

浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **3f** (130 mg，产率：45.6%)。

MS m/z (ESI): 364.2[M+1]。

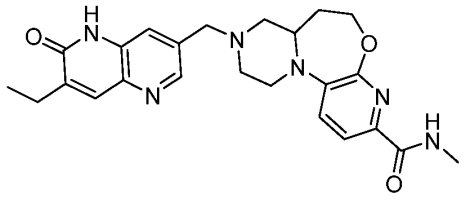
后续采用实施例 1 中的合成路线，将第五步原料化合物 **1f** 替换为化合物 **3f**，制得标题化合物 **3** (7.5 mg，产率：14.6%)。

MS m/z (ESI): 449.2[M+1]。

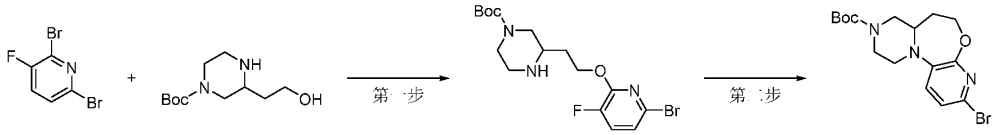
1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.99 (t, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.08 (dd, 2H), 3.87 (dd, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.46 (ddd, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86- 2.78 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 3H), 2.57 (dd, 1H), 1.31 (t, 3H)。

实施例 4

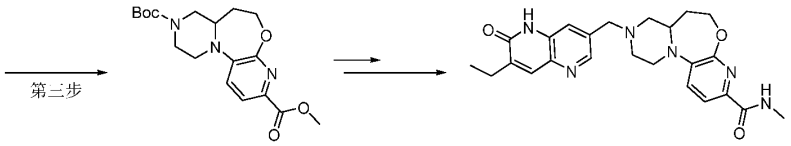
(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **4**



4



4a 4b 4c 4d



4e 4

第一步

(±)-3-(2-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **4c**

将化合物 2,6-二溴-3-氟吡啶 **4a** (1.0 g，3.92 mmol，上海毕得)，化合物(±)-3-(2-羟乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **4b** (900 mg，3.90 mmol，江苏艾康)溶于四氢呋喃(20 mL)，加入叔丁醇钾(880 mg，7.84 mmol)，搅拌反应 2 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **4c** (1 g，产率：63%)。

MS m/z (ESI): 404.2[M+1]。

第二步

(±)-9-溴-1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-3-羧酸叔丁酯 **4d**

将化合物 **4c** (40 mg，98.9 μmol)溶解于 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(2 mL)，加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺(38 mg，294 μmol)，微波 140°C 反应 2 小时，反应液冷却后减压浓缩得到粗产品标题化合物 **4d** (38 mg，产率：99%)，不经纯化即可用于下步反应。

MS m/z (ESI): 384.2[M+1]。

第三步

(±)-3-(叔丁基) 9-甲基 1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂庚环-3,9-二羧酸酯 **4e**

将粗品化合物 **4d**(100 mg，247.3 μmol)溶解于 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(2 mL)和甲醇(5 mL)的混合溶剂中，加入醋酸钯(17 mg，75.72 μmol)，三乙胺(125 mg，1.23 mmol)，1,3-双(二苯基膦)丙烷(30 mg，72.72 μmol)，一氧化碳氛围下，80°C 反应 14 小时，反应液冷却后减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **4e** (40mg，产率：42.1%)。

MS m/z (ESI): 364.2[M+1]。

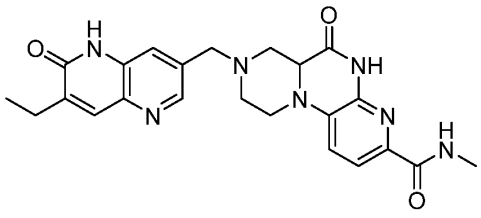
后续采用实施例 1 中的合成路线，将第五步原料化合物 **1f** 替换为化合物 **4e**，制得标题化合物 **4** (130 mg，产率：52.1%)。

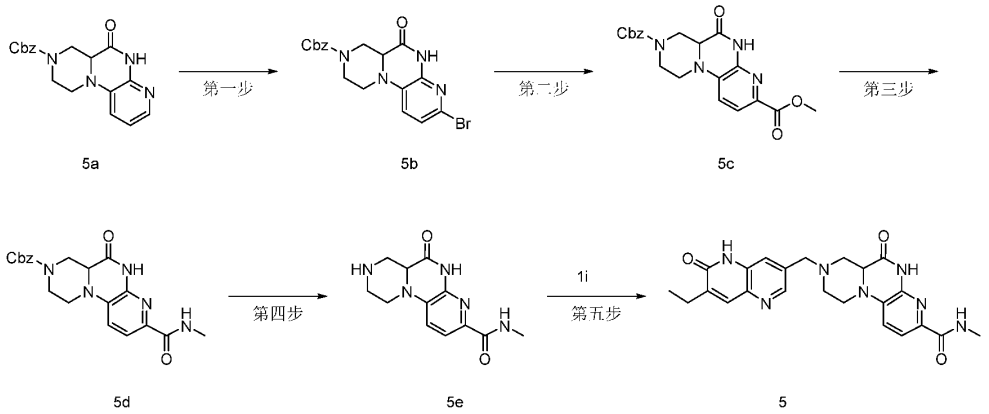
MS m/z (ESI): 449.2[M+1]。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 11.38 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.90 (q, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.46 (ddd, 1H), 4.28 (ddd, 1H),3.73 (s, 2H), 3.68 (dd, 1H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.02 (d, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78 (qd, 2H), 2.68 (ddd, 1H), 2.57 (ddd, 1H), 2.34 (dd, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)。

实施例 5

(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-5-氧代-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺 **5**





第一步

(±)-8-溴-5-氧代-1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-3-羧酸苄酯 **5b**

将化合物(±)-5-氧代-1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-3-羧酸苄酯 **5a** (566 mg, 1.67 mmol，采用专利申请“US4138564A”中说明书第 6 页的实施例 7 公开的方法制备而得)溶于二氯甲烷 (20 mL)中，冰浴下分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(297.7 mg，1.67 mmol)，加完后保持温度反应 2 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **5b** (343 mg，产率 35.8%)。

MS m/z (ESI): 417.2[M+1]。

第二步

(±)-3-苄基 8-甲基 5-氧代-1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-3,8-二羧酸酯 **5c**

将化合物 **5b** (335.00 mg，802.86 μmol)溶于甲醇(5 mL)和 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)，加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(327.55 mg，401.40 μmol)，三乙胺(812.41 mg，8.02 mmol)。一氧化碳置换 3 次，70℃搅拌 14 小时，反应液冷却至室温，过滤，滤液减压浓缩，残余物用高效液相色谱法(Waters-2545，色谱柱：SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5μm；流动相：水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈，梯度配比：乙腈 35%-45%，流速：30 mL/min)纯化得到标题化合物 **5c** (20 mg，产率：6.2%)。

MS m/z (ESI): 397.2[M+1]。

第三步

(±)-8-(甲基氨基羰基)-5-氧代-1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-3-羧酸苄酯 **5d**

将粗产品化合物 **5c** (20 mg，48.7 μmol)溶于乙醇(5 mL)，加入 5 mL 1M 甲胺的乙醇溶液，搅拌反应 14 小时，反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **5d**(18 mg，产率：93.4%)，产品不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI):396.2[M+1]。

第四步

(±)-*N*-甲基-5-氧代-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺 **5e**

将粗品化合物 **5d** (20 mg，50.58 μmol)溶于 2 mL 30%的氢溴酸乙酸溶液，搅拌反应 1.5 小时。反应液减压浓缩，得到粗品标题化合物 **5e** (10 mg，产率：75%)，产品不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI):262.2[M+1]。

第五步

(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-5-氧代-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺 **5**

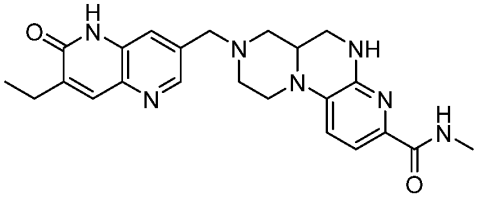
将化合物 **5e** (11 mg，42.1 μmol)，化合物 **1i** (10 mg，44.9 μmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(29 mg，224.3 μmol)，碘化钠(2 mg，13 μmol)溶于乙腈(3 mL)，80°C 反应 5 小时，反应液减压浓缩后，粗品用高效液相色谱法(Waters-2545，色谱柱：SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5μm；流动相：水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈，梯度配比：乙腈 35%-45%，流速：30 mL/min)纯化得到标题化合物 **5** (3 mg，产率：14.9%)。

MS m/z (ESI): 448.2[M+1]。

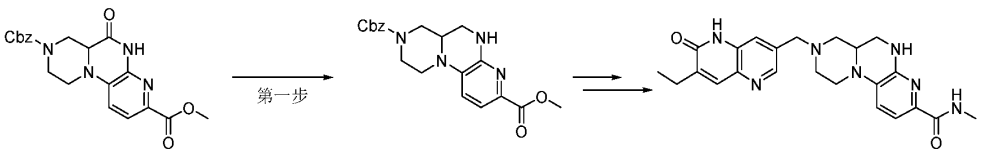
1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.56 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.34 (t, 2H), 3.89-3.79 (m, 3H), 2.93 (s, 1H), 2.67 (q, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 0.90 (t, 3H)。

实施例 6

(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺 **6**



6



5c 6a 6

第一步

(±)-3-苄基 8-甲基 1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-3,8-二羧酸

酯 **6a**

将化合物 **5c** (7 mg，17.65 μmol)溶于四氢呋喃(1 mL)，加入 0.2 mL 1M 的硼烷四氢呋喃溶液，加热到 40°C 反应 1 小时，反应结束后，加入甲醇搅拌 1 小时，反应液减压浓缩，残余物用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **6a** (4 mg，产率：59.2%)。

MS m/z (ESI): 383.2[M+1]。

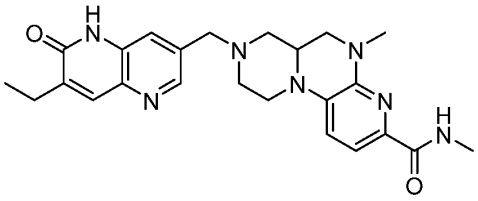
后续采用实施例 5 中的合成路线，将第三步原料化合物 **5c** 替换为化合物 **6a**，制得标题化合物 **6** (1 mg，产率：21.6%)。

MS m/z (ESI): 434.2[M+1]。

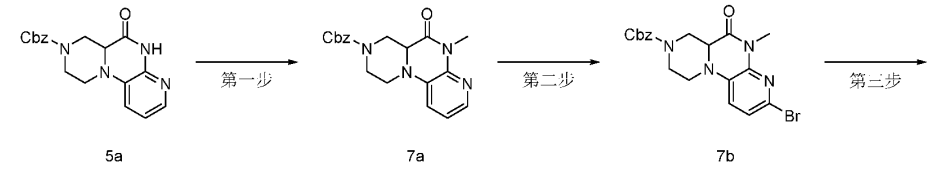
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.77-3.59 (m, 3H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.07-2.87 (m, 4H), 2.85-2.65 (m, 3H), 2.25 (td, 2H), 0.90 (dt, 3H)。

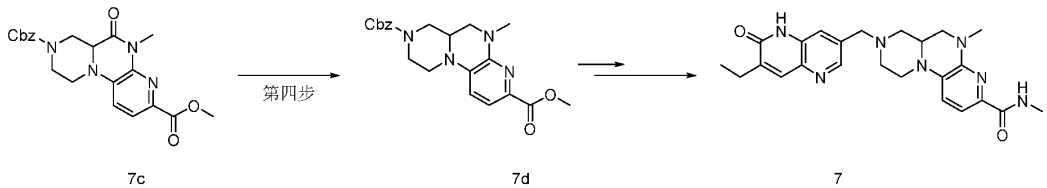
实施例 7

(±)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*,6-二甲基-2,3,4,4*a*,5,6-六氢-1*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-8-甲酰胺 **7**



7





第一步

(±)-6-甲基-5-氧代-1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-3-羧酸苄酯 **7a**

将化合物 **5a** (1.50 g，4.43 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中，冰浴下加入氢化钠

(265.96 mg，6.64 mmol，60% purity)，恢复室温搅拌反应 0.5 小时后，冰浴加入碘甲烷(1.88 g，13.24 mmol)，搅拌反应 5 小时。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **7a** (940 mg，产率：60.2%)。

MS m/z (ESI): 353.2[M+1]。

第二步

(±)-8-溴-6-甲基-5-氧代-1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-3-羧酸苄酯 **7b**

将化合物 **7a** (620 mg，1.75 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，冰浴下分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(313.15 mg，1.75 mmol)，加完后保持温度反应 1 小时。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **7b** (660 mg，产率：86.9%)。

MS m/z (ESI):431.2[M+1]。

第三步

(±)-3-苄基 8-甲基 6-甲基-5-氧代-1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-3,8-二羧酸酯 **7c**

将化合物 **7b** (220 mg，510.1 μmol)溶于甲醇(5 mL)和 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)，加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(208.1 mg，255 μmol)，三乙胺(516.1 mg，5.1 mmol)。一氧化碳置换 3 次，70°C 搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **7c** (180 mg，产率：86.1%)。

MS m/z (ESI): 411.2[M+1]。

第四步

(±)-3-苄基 8-甲基 6-甲基-1,2,4,4*a*,5,6-六氢-3*H*-吡嗪并[1,2-*a*]吡啶并[2,3-*e*]吡嗪-3,8-二羧酸酯 **7d**

将化合物 **7c** (80 mg，194.92 μmol)溶于四氢呋喃(4 mL)，加入 2 mL 1M 的硼烷四氢呋喃溶液，加热到 50°C 反应 1 小时。反应结束后，加入甲醇搅拌 1 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **7d** (61 mg，产率：78.9%)。

MS m/z (ESI): 397.2[M+1]。

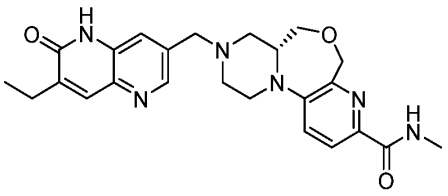
后续采用实施例 5 中的合成路线，将第三步原料化合物 **5c** 替换为化合物 **7d**，制得标题化合物 **7** (5.4 mg，产率：8%)。

MS m/z (ESI): 448.2[M+1]。

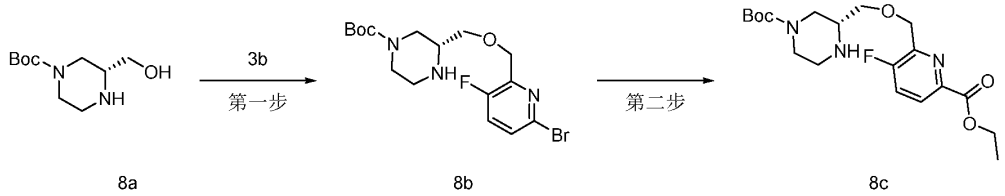
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.62 (d, 1H), 3.40-3.22 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.03 (d, 3H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.74 (q, 2H), 2.40 (t, 1H), 2.09-1.90 (d, 2H), 1.37-1.31 (m, 3H)。

实施例 8

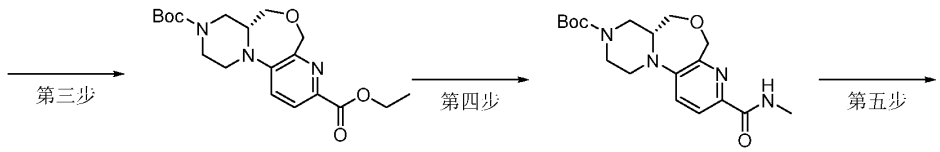
(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **8**



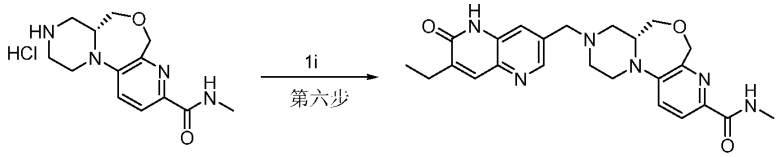
8



8a 8b 8c



8d 8e



8f 8

第一步

(*R*)-3-(((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **8b**

将化合物 **3b** (2.5 g，9.29 mmol)与化合物(*R*)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **8a** (2.25 g，10.40 mmol，上海瀚鸿)溶于四氢呋喃 (30 mL)中，冰浴下加入氢化钠 (812.5mg，21.20 mmol，60% purity)，搅拌反应 2 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **8b** (3 g，产率：79.8%)。MS m/z (ESI): 404.1[M+1]。

第二步

(*R*)-3-(((6-(乙氧基羰基)-3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **8c**

将化合物 **8b** (2 g，4.94 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(20 mL)和乙醇(10 mL)的混合溶剂中，加入双(三苯基膦)二氯化钯(0.52 g，740.8 μmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(1.52 g，15 mmol)，一氧化碳氛围下 100°C 搅拌反应 14 小时，冷却后加入乙酸乙酯(100 mL)稀释，依次采用水、饱和氯化钠溶液洗涤，收集有机相，无水硫酸钠干

燥，过滤除去干燥剂后滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **8c** (1.5 g，产率：76.2%)。

MS m/z (ESI): 398.2[M+1]。

第三步

3-(叔丁基) 9-乙基 (*R*)-1,2,4*a*,5-四氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-3,9(4*H*)-二羧酸酯 **8d**

将化合物 **8c** (4 g，10.06 mmol)溶解于 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(20 mL)，加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺(4 g，30.9 mmol)，微波 140°C 反应 6 小时，反应液冷却后减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **8d** (2.3 g，产率：60%)。

MS m/z (ESI): 378.2[M+1]。

第四步

(*R*)-9-(甲基氨基羰基)-1,2,4*a*,5-四氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-3(4*H*)-羧酸叔丁酯 **8e**

将化合物 **8d** (600 mg，1.58 mmol)溶于 5 mL 1M 甲胺的乙醇溶液，搅拌反应 14 小时，反应液减压浓缩后得到粗品标题化合物 **8e**(570 mg，产率：98%)，产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 363.2[M+1]。

第五步

(*R*)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺盐酸盐 **8f**

将粗品化合物 **8e** (140 mg，386.2 μmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中，加入 4M 的盐酸二氧六环溶液 1 mL，搅拌反应 2 小时，反应液减压浓缩后得到粗品标题化合物 **8f**(110 mg，产率：95%)，产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 263.2[M+1]。

第六步

(*R*)-3-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **8**

将粗品化合物 **8f** (570 mg，1.9 mol)，化合物 **1i** (430 mg，1.93 mol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(1.5 g，11.6 mmol)溶于乙腈(30 mL)中，加入碘化钠(30 mg，200 μmol)，80°C 反应 5 小时，反应液减压浓缩后，粗品用高效液相色谱法(Waters-2545，色谱柱：SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5μm；流动相：水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈，梯度配比：乙腈 30%-45%，流速：30 mL/min)纯化得到标题化合物 **8** (5.4 mg，产率：8%)。

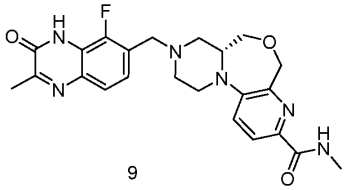
MS m/z (ESI): 449.2[M+1]。

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.99 (t, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.08 (dd, 2H), 3.87 (dd, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H),

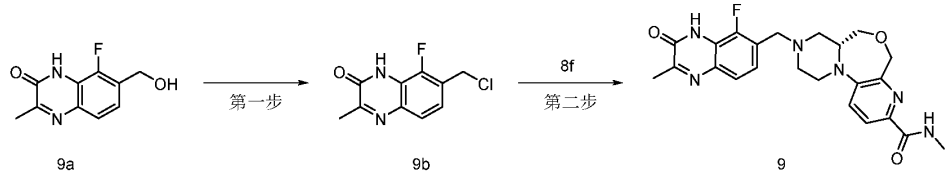
3.46 (ddd, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86- 2.78 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 3H), 2.57 (dd, 1H), 1.31 (t, 3H)。

实施例 9

(*R*)-3-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **9**



9



9a 9b 9

第一步

7-(氯甲基)-8-氟-3-甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮 **9b**

将化合物 **9a** (100 mg，480 μmol，采用专利申请“WO2021260093 A1”中说明书第 35 页的 intermediate 17 公开的方法制备而得)溶于二氯甲烷 (4 mL)，加入三氯氧磷(3 mL)，搅拌反应 14 小时，反应液减压浓缩后，加入冰水，有固体析出，过滤，滤饼水洗后干燥即得粗品标题化合物 **9b** (90 mg)，产品不经纯化直接用于下步反应。MS m/z (ESI): 227.2[M+1]。

第二步

(*R*)-3-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢-7*H*-吡嗪并[2,1-*c*]吡啶并[3,2-*e*][1,4]氧杂氮杂庚环-9-甲酰胺 **9**

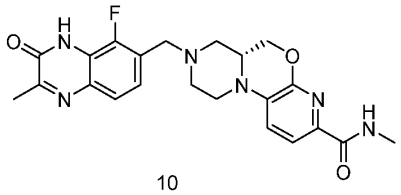
将粗品化合物 **9b** (136 mg，601 μmol)，化合物 **8f**(255 mg，601 μmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(233 mg，1.8 mmol)，碘化钠(18 mg，125.6 μmol)溶于乙腈(3 mL)，80°C 反应 3 小时，反应液减压浓缩后，粗品用高效液相色谱法(Waters-2545，色谱柱：YMC Triart-Exrs, Prep 30*150 mm, 5μm, C18；流动相：水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈，梯度配比：乙腈 35%-45%，流速：30 mL/min)纯化得到标题化合物 **9** (40mg，产率：14.6%)。

MS m/z (ESI): 453.2[M+1]。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.41 (td, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (dq, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.60 (ddd, 2H), 2.53 (s, 3H)。

实施例 10

(*R*)-3-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-*N*-甲基-1,2,3,4,4*a*,5-六氢吡嗪并[1,2-*d*]吡啶并[2,3-*b*][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 **10**



10

采用实施例 2 中的合成路线，将第六步原料化合物 **1i** 替换为化合物 **9b**，制得标题化合物 **10**(84mg，产率：30.5%)。

MS m/z (ESI): 439.2[M+1]。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.80 (d, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.94-2.85 (m, 4H), 2.53 (s, 3H)。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开，但这些测试例并非意味着限制本公开的范围。

测试例 1、细胞增殖实验

以下方法通过检测细胞内 ATP 含量，根据 IC_{50} 大小评价本公开化合物对 DLD1 细胞、DLD1$^{BRCA2-/-}$和 MDA-MB-436 细胞增殖的抑制效果。实验方法简述如下：

一、实验材料及仪器

1. DLD1，人结肠癌肿瘤细胞（南京科佰，CBP60037）
2. DLD1$^{BRCA2-/-}$，人 BRCA2 基因敲除结肠癌肿瘤细胞（Creative biogene，CSC-RT0015）
3. MDA-MB-436，人乳腺癌细胞（ATCC，HTB-130 ）
4. 胎牛血清（GIBCO，10091-148）
5. CellTite-Glo 试剂（Promega，G7573）
6. 96 孔细胞培养板（corning，3903）
7. 胰酶（invitrogen，25200-072）
8. 酶标仪（BMG，PHERAsta）
9. 细胞计数仪(上海睿钰生物科技有限公司，IC1000）

二、实验步骤

DLD1 细胞培养在含 10%FBS 的 RPMI-1640 培养基中，一周传代 2~3 次，传代比列 1:6 或 1:8。传代时，用胰酶消化细胞后转至离心管中，1200rpm 离心 3 分钟，弃去上清培养基残液，加入新鲜培养基重悬细胞。在 96 孔细胞培养板中加入 180μL 的细胞悬液，密度为 2.78×10^3 细胞/mL，96 孔板外围只加入 180μL 的完全

培养基。

DLD1$^{BRCA2-/-}$细胞培养在含 10%FBS 的 RPMI-1640 培养基中，一周传代 2~3 次，传代比列 1:6 或 1:8。传代时，用胰酶消化细胞后转至离心管中，1200rpm 离心 3 分钟，弃去上清培养基残液，加入新鲜培养基重悬细胞。在 96 孔细胞培养板中加入 180μL 的细胞悬液，密度为 8.34×10^3 细胞/mL，96 孔板外围只加入 180μL 的完全培养基。

MDA-MB-436 细胞培养在含 10%FBS、10μg/mL 胰岛素、16 μg/mL 谷胱甘肽的 Leibovitz's L-15 培养基中，一周传代 2~3 次，传代比列 1:3 或 1:5。传代时，用胰酶消化细胞后转至离心管中，1200rpm 离心 3 分钟，弃去上清培养基残液，加入新鲜培养基重悬细胞。在 96 孔细胞培养板中加入 180μL 的细胞悬液，密度为 8.34×10^3 细胞/mL，96 孔板外围只加入 180μL 的完全培养基。

将培养板在培养箱培养 24 小时（37℃，5% CO_2）。

将待测样品用 DMSO 稀释成 2mM，并以 3 倍依次稀释成 10 个浓度，并设置空白和对照孔。取配制成梯度浓度的待测化合物溶液 5μL 加入到 95 μL 新鲜培养基中。再向培养板中加入 20μL 上述含药物的培养基溶液。将培养板在培养箱孵育 6 天（37℃，5% CO_2）。在 96 孔细胞培养板中，每孔加入 90μL CellTiter-Glo 试剂，室温避光放置 5-10min，在 PHERAstar 中读取化学发光信号值，数据使用 GraphPad 软件处理，结果见表 1。

表 1 本公开化合物对 DLD1、DLD1$^{BRCA2-/-}$和 MDA-MB-436 细胞增殖的抑制作用

实施例编号	DLD1 IC_{50}(nM)	DLD1$^{BRCA2-/-}$ IC_{50}(nM)	MDA-MB-436 IC_{50}(nM)
1	>1000	7.9	5.8
2	>250	2.5	1.0
3	>250	5.8	1.1
6	>1000	-	41.8
7	>1000	-	18.7
8	>1000	7.84	1.2

结论：本公开化合物对 DLD1$^{BRCA2-/-}$和 MDA-MB-436 细胞增殖具有较好的抑制作用。

测试例 2、本公开化合物对 PARP1、PARP2 结合活性的测定

体外 PARP1、PARP2 结合活性通过以下的方法进行测试。

一、实验材料及仪器

1. PARP1 重组蛋白（义翘神州，货号 11040-H08B）；
2. PARP2 重组蛋白（BPS，货号 80502）
3. 荧光探针（采用 CAS 号为 1380359-84-1 的化合物自制，上海恒瑞）；
4. 384 孔板（Corning，3575）

5. 酶标仪 PHERAstar FS（BMG Labtech）

二、实验步骤

384 孔板每孔加入 8μL 结合缓冲液；将荧光探针溶解于二甲亚砜中，稀释至相应的浓度，再将用二甲亚砜配制的荧光探针 20 倍稀释于结合缓冲液（50mM Tris-HCl pH 8.0，50mM NaCl，1mM $MgCl_2$，0.1mM EDTA，0.01% IGEPAL）中，每孔加入 2μL；将测试化合物溶解于二甲亚砜中，并根据实验需要稀释至各浓度梯度，再将用二甲亚砜配制各浓度化合物 20 倍稀释于结合缓冲液中，每孔加入 2μL；用结合缓冲液将 PARP1 或 PARP2 蛋白稀释至相应的浓度，8μL/孔加入黑色 384 孔板中，混合均匀后在 25℃孵育 40 分钟。用酶标仪 PHERAstar FS 中 FP 程序读取信号值。数据使用 GraphPad 软件处理。

本公开化合物的 PARP1、PARP2 结合抑制活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC_{50} 值见表 2。

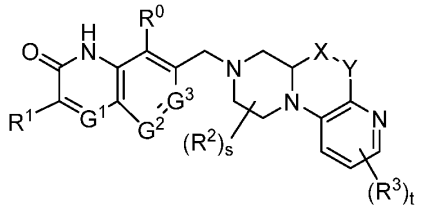
表 2 本公开化合物对 PARP1、PARP2 结合抑制活性

实施例编号	PARP1 IC_{50}(nM)	PARP2 IC_{50}(nM)
2	11	1779
8	19	>10000

结论：本公开化合物对 PARP1 具有选择性的抑制作用。

权利要求书：

1.一种通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐：



(IM)

其中：

X 和 Y 相同或不同，且各自独立地选自$(CR^{4a}R^{4b})_m$、$NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$、$C(O)NR^5$、$NR^5C(O)$、C(O)和$O(CR^{4e}R^{4f})_n$；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}和R^{4f}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^5选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

G^1、G^2和G^3相同或不同，且各自独立地为CR^6或氮原子；

R^0、R^1和R^6相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、$-NR^{7a}R^{7b}$、羟基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-S(O)_pR^8$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、$-NR^{9a}R^{9b}$、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

各个R^2相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代基、氰基、$-NR^{7a}R^{7b}$、羟基和羟烷基；

各个R^3相同或不同，且各自独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、$-NR^{7a}R^{7b}$、羟基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-S(O)_pR^8$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、$-NR^{9a}R^{9b}$、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{7a}、R^{7b}、R^{9a}和R^{9b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者R^{7a}和R^{7b}与相连的氮原子一起形成杂环基，R^{9a}和R^{9b}与相连的氮原子一起形成杂环基，形成的所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳

基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^8 选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

p 为 0、1 或 2；

m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0、1、2、3 或 4；

r 为 0、1、2、3 或 4；

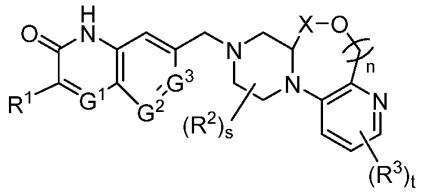
s 为 0、1、2、3 或 4；且

t 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为 $(CR^{4a}R^{4b})_m$ 或 C(O)；其中 R^{4a}、R^{4b} 和 m 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Y 为 $O(CR^{4e}R^{4f})_n$ 或 $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$；其中 R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}、R^5、n 和 r 如权利要求 1 中所定义。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐：



(II-1)

其中：

X 为 $(CR^{4a}R^{4b})_m$；

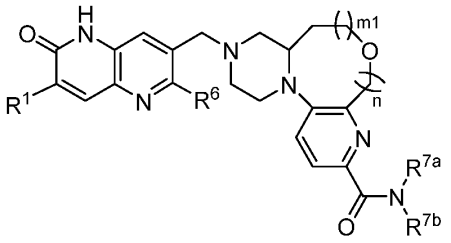
G^1 至 G^3、R^1 至 R^3、R^{4a}、R^{4b}、s、t、m 和 n 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 s 为 0。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^1 为 CH，G^2 为氮原子，且 G^3 为 CR^6；或者 G^1 和 G^2 均为 CH，且 G^3 为氮原子；或者 G^1 为氮原子，G^2 为 CH，且 G^3 为 CR^6；其中 R^6 如权利要求 1 中所定义。

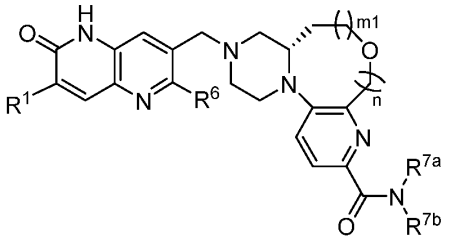
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^3 选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、氰基、$-NR^{7a}R^{7b}$、羟基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$ 和 $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$；优选地，R^3 为 $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$；其中 R^{7a}、R^{7b} 和 R^8 如权利要求 1 中所定义。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-1)、通式(III-1-A)所示的化合物或其可药用的盐：



(III-1)

或



(III-1-A)

其中：

m1 为 0 或 1；

R^1、R^6、R^{7a}、R^{7b} 和 n 如权利要求 1 中所定义。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^1 选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基。

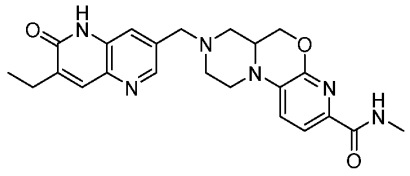
10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^6 选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{7a} 和 R^{7b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 羟烷

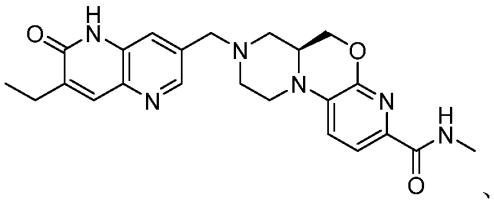
基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其中 n 为 0 或 1。

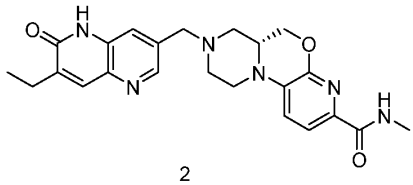
13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，其选自以下任一化合物：



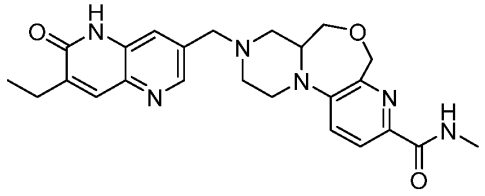
1、



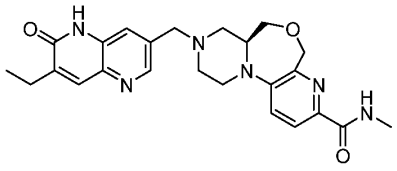
、



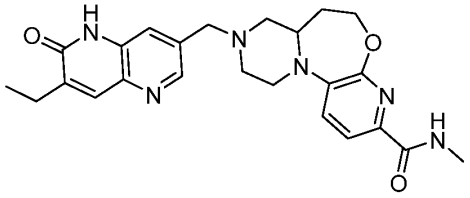
2、



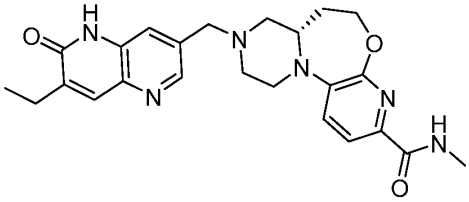
3、



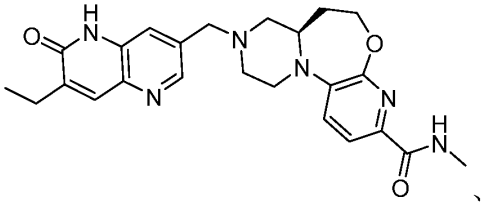
、



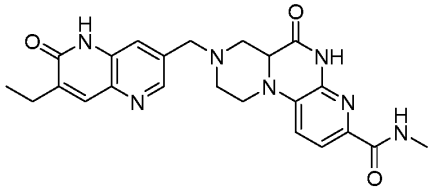
4、



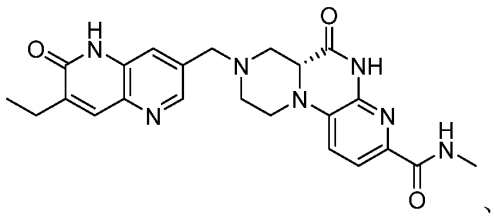
、



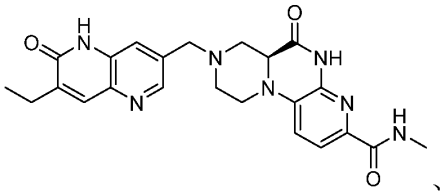
、

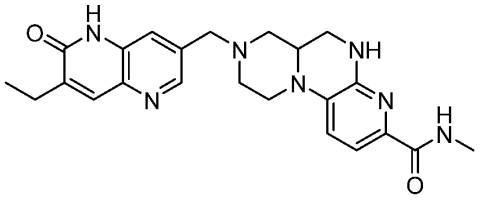


5、

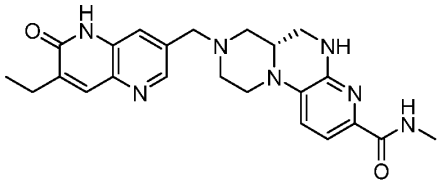


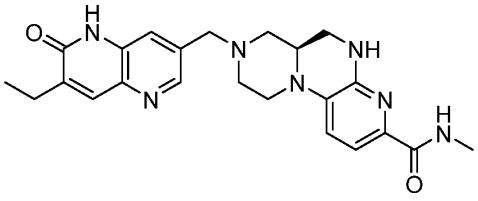
、

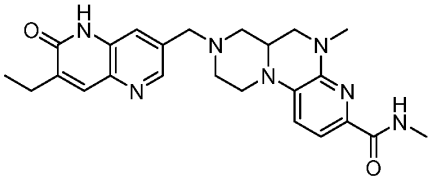


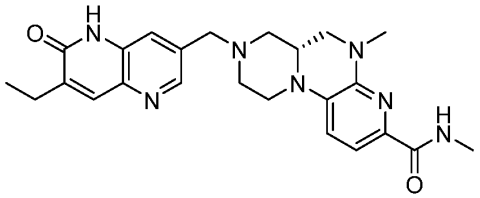


6

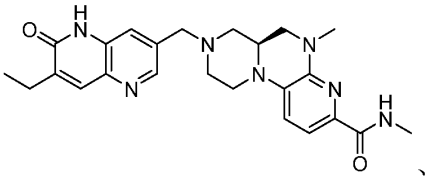


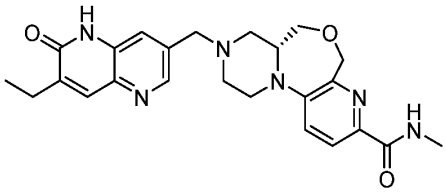




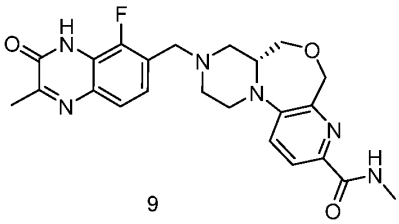


7

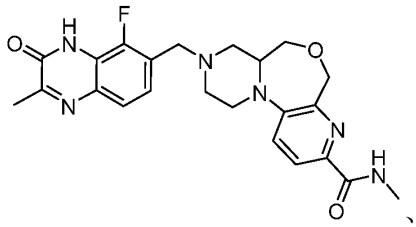




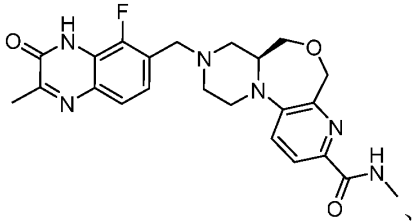
8

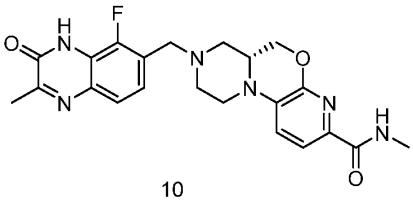


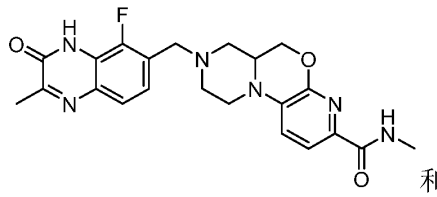
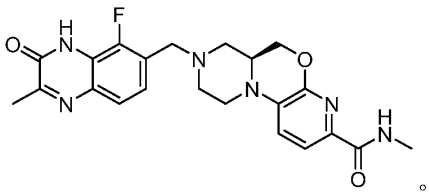
9



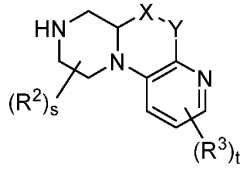
10






和

。

14. 一种通式(IMa)所示的化合物或其盐：



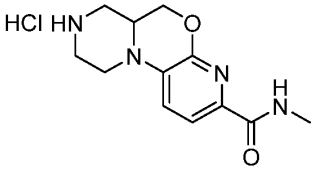
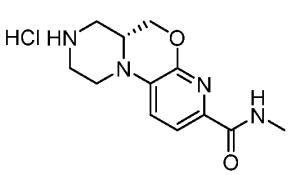
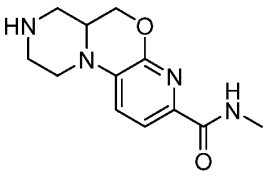
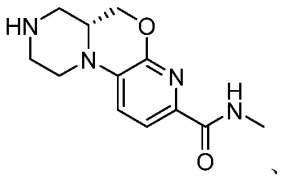
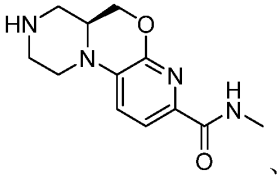
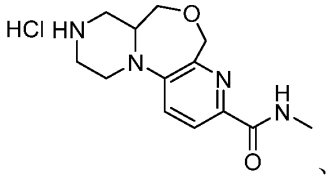
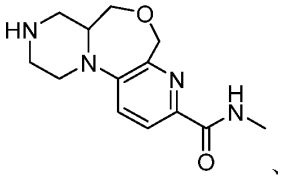
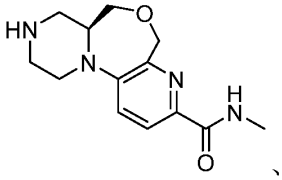
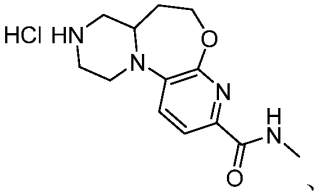
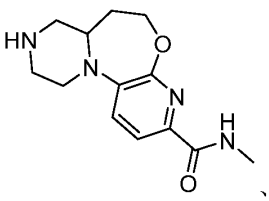
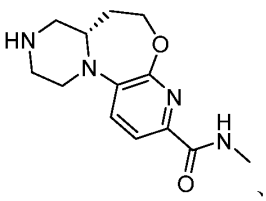
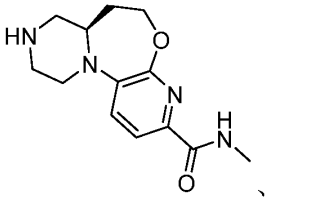
(IMa)

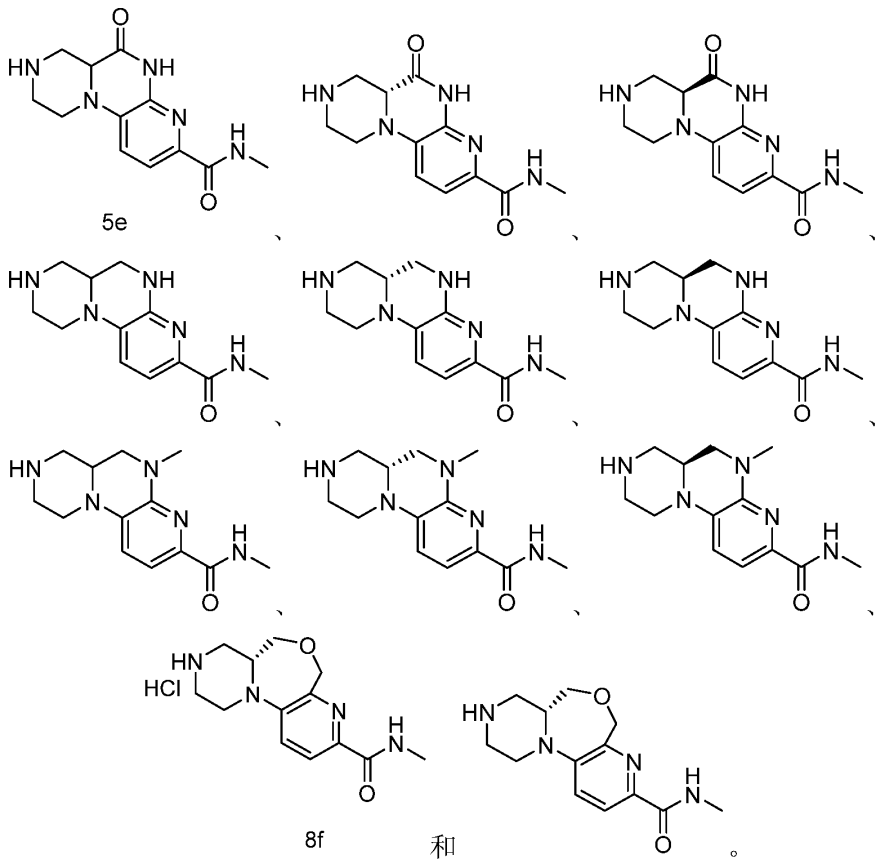
其中：

t 为 1、2 或 3；

X、Y、R^2、R^3 和 s 如权利要求 1 中所定义。

15.根据权利要求 14 所述的通式(IMa)所示的化合物或其盐，其选自：

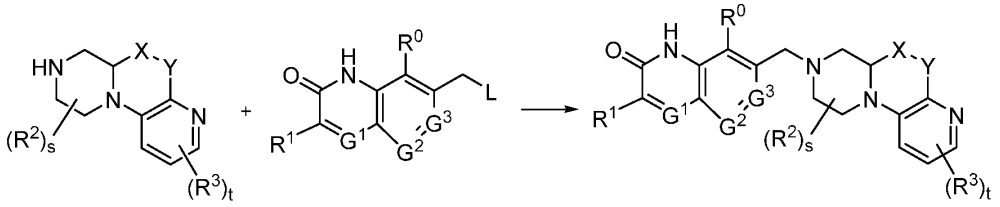

1h、

2f、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



5e、

8f 和 。

16. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IMa) (IMb) (IM)

通式(IMa)的化合物或其盐（优选盐酸盐）与通式(IMb)的化合物发生亲核取代反应，得到通式(IM)的化合物或其可药用的盐；

其中：

L 为卤素，优选为氯原子；

X、Y、G^1 至 G^3、R^0 至 R^3、s 和 t 如权利要求 1 中所定义。

17. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

18. 根据权利要求1至13中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求17所述的药物组合物在制备PARP1抑制剂中的用途。

19. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(IM)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 17 所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

20. 根据权利要求 19 所述的用途，其中所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、子宫内膜癌、骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、听神经瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、支气管癌、肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、囊腺癌、胚胎癌、血管内皮细胞瘤、室管膜瘤、上皮癌、食管癌、原发性血小板增多症、尤文氏瘤、睾丸癌、胶质瘤、重链病、成血管细胞瘤、髓样癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、成神经细胞瘤、NUT 中线癌、神经胶质瘤、骨癌、鼻咽癌、口腔癌、甲状腺癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、成视网膜细胞瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和维尔姆斯瘤；优选地，所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结直肠癌和肺癌。