

用于 PARP 抑制剂的咪唑并七元酰肼类似物

相关申请的引用

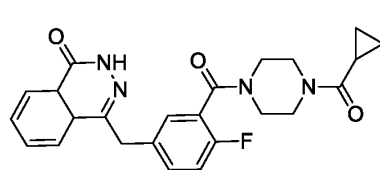
本申请要求于 2019 年 2 月 2 日向中国国家知识产权局提交的第 201910107947.5 号中国专利申请，
5 2019 年 2 月 12 日向中国国家知识产权局提交的第 201910111576.8 号中国专利申请和 2019 年 7 月 26 日中
国国家知识产权局提交的第 201910684020.8 号中国专利申请的优先权和权益，所述专利申请公开的内容通
过引用整体并入本文中。

技术领域

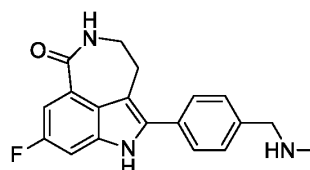
本申请涉及新的一类用作 PARP 抑制剂的咪唑并七元酰肼化合物，具体涉及式 (I) 所示化合物、其异
10 构体及其药学上可接受的盐。

背景技术

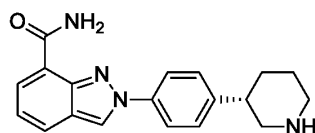
PARP (poly(ADP-ribose) polymerase) 是一类聚 ADP-核糖聚合酶，它是一个酶家族，可以用于催化 ADP-
核糖残基加到各种靶蛋白上。截至目前，已鉴定和表征了共 18 个亚型。尽管 PARP 家族的酶种类繁多，但
PARP-1 负责了细胞内 90% 以上的 ADP-核糖基化，所以 PARP 抑制剂研究主要集中在 PARP-1 抑制剂上。
15 在人类的生活环境中，人类的 DNA 总是会受到自然环境的影响（如氧化应激、放化疗等）产生损伤。
而 PARP-1 与 DNA 修复和基因组的功能维护有着密切的联系。当 DNA 损伤后，一般为单链断裂（SSB,
Single strand break），PARP-1 首先结合到 DNA 的断裂处，然后被激活，随着 PARP1 酶的结构发生变化，
该酶开始招募 NAD⁺（辅酶 II）用来合成聚（ADP）核糖，在此同时，这也成为了 DNA 连接酶、DNA 聚
合酶 β 等其他修复酶发挥作用的信号。PARP-1 结合和激活的这一过程称之为碱基切除修复（BER, Base
20 excision repair），有助于 DNA 扩增修复过程。当 PARP-1 被 PARP 抑制剂所抑制之后，DNA 无法通过 SSB
对断裂的 DNA 进行修复，此时会激活双链断裂（DSB, Double strand break），而机体对 DSB 的修复主要通
过两种方式：同源重组（HR）和非同源的 DNA 末端链接（NHEJ, Non-Homologous End Joining），其中同
源重组是 DSB 修复的主要方式，且修复可靠性高。而 BRCA1 和 BRCA2 在同源重组中发挥着重要的作用
（Nature, 2005, 913-917）。研究发现，在卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌中，都发现 BRCA1/2 的突变，对于缺
25 乏 BRCA1/2 的肿瘤，PARP 抑制剂是很好的选择。PARP 抑制剂除了可以单药使用之外，还可以与化疗药
物、放疗药物联用，从而达到降低剂量和提高疗效的目的。基于此，人们发展了一系列不同类型的化合物
（J. Med. Chem. 2010, 4561），这些化合物中，Olaparib、Rucaparib、Niraparib (MK-4827)、Talazoparib (BMN-
673) 已经成功上市。尽管如此，随着 PARP 抑制剂的适应症不断扩展，PARP 抑制剂的应用也在不断的深
入，不仅仅围绕肿瘤，还对中风、心肌缺血、炎症和糖尿病有一定的效果。目前还有非常多的临床实验正
30 在进行中。



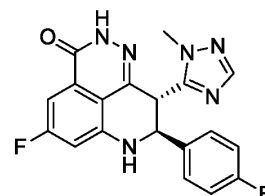
Olaparib



Rucaparib



Niraparib

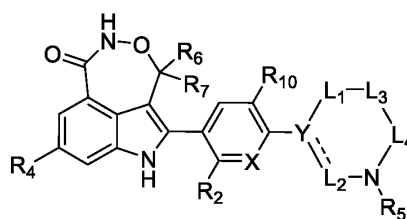


Talazoparib

虽然开发 PARP 抑制剂用于治疗癌症和其他疾病的努力一直在进行,但令人满意的治疗一直没有实现,因此依然迫切需要开发新的 PARP 抑制剂。

发明内容

- 5 本申请提供式 (II) 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



(II)

其中,

$\diagup$ 选自单键或双键;

- 10 X 选自 CR_3 和 N;

Y 选自 CR_1 和 C;

L_1 选自单键和 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n-$;

L_2 选自单键、 $-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 和 $=\text{CH}-$;

且 L_1 和 L_2 不同时为单键;

- 15 当 L_2 选自单键时, $\diagup$ 选自单键;

L_3 和 L_4 分别独立地选自 $-\text{CR}_8\text{R}_9-$;

n 为 1 或 2;

R_1 选自 H、D、F、Cl、Br、I 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 且当 L_2 选自 $=\text{CH}-$ 时, R_1 不存在;

- 20 R_2 和 R_{10} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、CN 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

R₄选自 H 和 F;

R₅选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

R₆和 R₇分别独立地选自 H 和 D;

R₈和 R₉分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

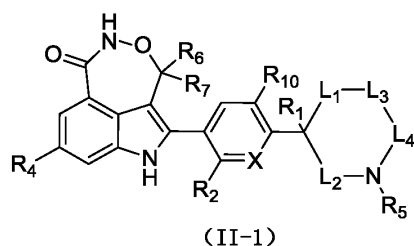
5 或者, 连接在同一个碳原子上的 R₈和 R₉, 与该碳原子一起形成任选被 1、2 或 3 个 R_g 取代的环 A;

环 A 选自 C₃₋₈ 元环烷基和 3~8 元杂环烷基;

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e 和 R_g 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、COOH、C(=O)NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、NHCH₃ 和 N(CH₃)₂;

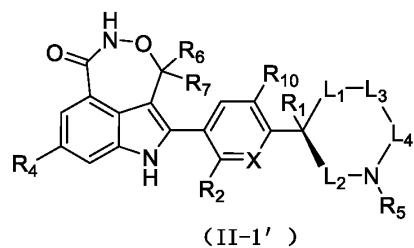
所述 3~8 元杂环烷基包含 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、N、S 和 NH 的原子或原子团。

10 在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-1)



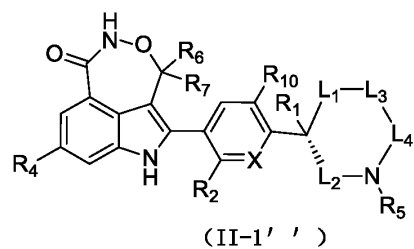
其中, R₁、R₂、X、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₀、L₁、L₂、L₃ 和 L₄ 如本申请式 (II) 化合物所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-1')



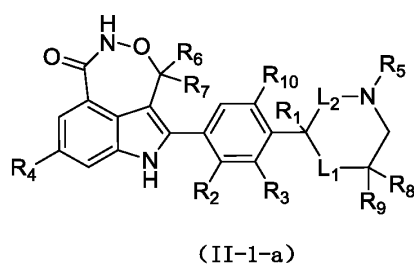
15 其中, R₁、R₂、X、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₀、L₁、L₂、L₃ 和 L₄ 如本申请式 (II) 化合物所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-1'')



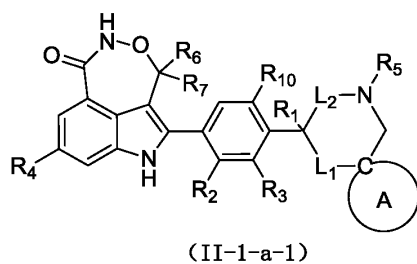
其中, R₁、R₂、X、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₀、L₁、L₂、L₃ 和 L₄ 如本申请式 (II) 化合物所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-1-a),



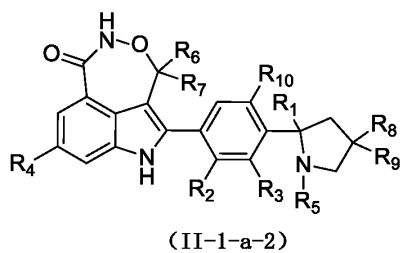
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 L_1 和 L_2 如本申请式 (II) 化合物所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-1-a-1),



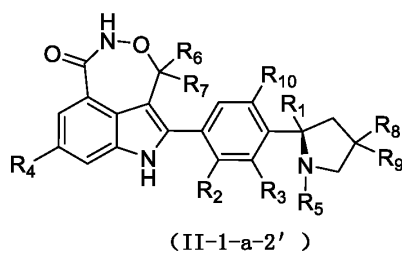
5 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 L_1 、 L_2 和环 A 如本申请式 (II) 化合物所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-1-a-2),



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如本申请式 (II) 化合物所定义。

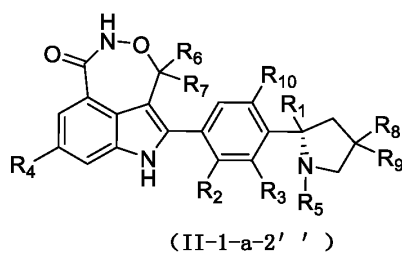
在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-1-a-2'),



10

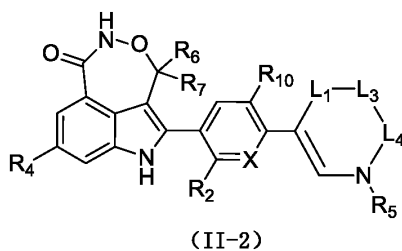
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如本申请式 (II) 化合物所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-1-a-2''),



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如本申请式 (II) 化合物所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-2)



5 其中, R_2 、 X 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 、 L_1 、 L_3 和 L_4 如权本申请所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, Y 选自 CR_1 , 其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H 、 D 、 F 和 CH_3 , 其他变量如本申请所定义。

10 在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 和 R_{10} 分别独立地选自 H 和 F , 其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, X 选自 CR_3 , 其他变量如本申请所定义。

15 在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自 H 、 F 、 CN 、 Cl 和 CF_3 , 其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自 H 和 F , 其他变量如本申请所定义。

20 在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 选自 H 、甲基、乙基、丙基和异丙基, 所述甲基、乙基、丙基和异丙基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代, 其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 选自 H 、甲基、和异丙基, 其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, L_1 选自单键和 $-CR_8R_9-$, 其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中,上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, L_1 选自 $-\text{CR}_8\text{R}_9-$, L_2 选自 $-\text{CR}_8\text{R}_9-$,其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中,上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, L_1 选自单键, L_2 选自 $-\text{CR}_8\text{R}_9-$,其他变量如本申请所定义。

- 5 在本申请的一些方案中,上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, L_1 选自 $-\text{CR}_8\text{R}_9-$, L_2 选自单键,其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中,上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, L_1 选自单键, L_2 选自 $=\text{CH}-$,其他变量如本申请所定义。在本申请的一些方案中,上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, L_1 选自 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_2-$, L_2 选自单键,其他变量如本申请所定义。

- 10 在本申请的一些方案中,上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R_8 和 R_9 分别独立地选自H和F,其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中,上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R_8 和 R_9 均选自H,其他变量如本申请所定义。

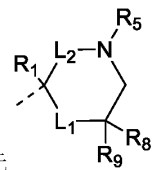
- 15 在本申请的一些方案中,上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R_8 和 R_9 中一个选自H,另一个选自F,其他变量如本申请所定义。

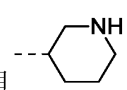
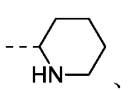
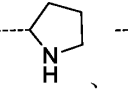
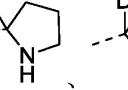
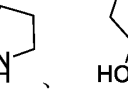
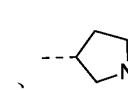
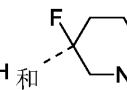
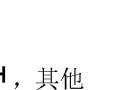
在本申请的一些方案中,上述所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中,环A选自5~6元杂环烷基,所述5~6元杂环烷基任选被1、2或3个 R_g 取代,其他变量如本申请所定义。

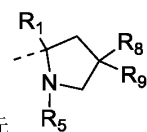
- 20 在本申请的一些方案中,上述所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中,环A选自,其他变量如本申请所定义。在本申请的一些方案中,上述所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R_6 和 R_7 均为H,其他变量如本申请所定义。

在本申请的一些方案中,上述所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R_6 和 R_7 均为D,其他变量如本申请所定义。

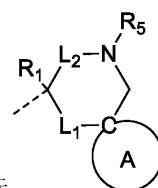
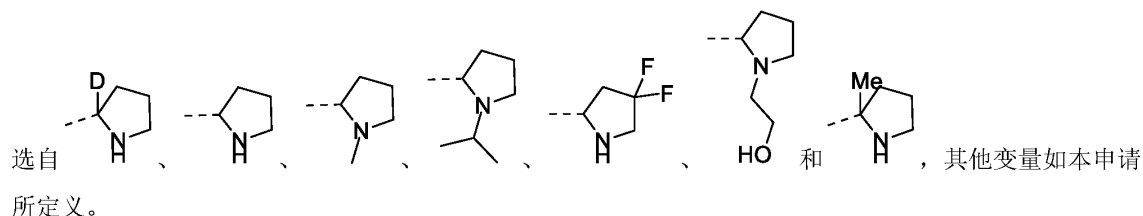
在本申请的一些方案中,上述所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 和 R_g 分别独立地选自F和OH。

- 25 在本申请的一些方案中,上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中,结构单元

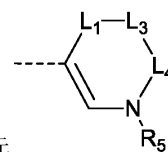
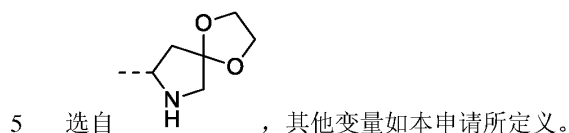
选自,,,,,,和,其他变量如本申请所定义。



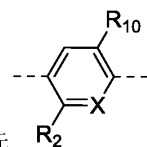
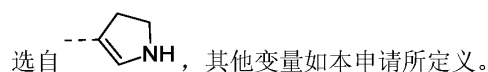
在本申请的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元



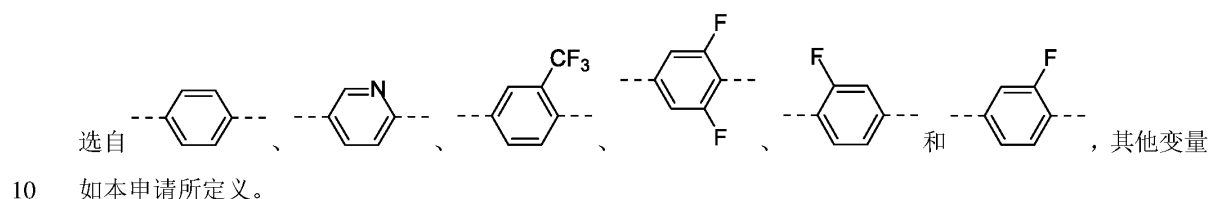
在本申请的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元



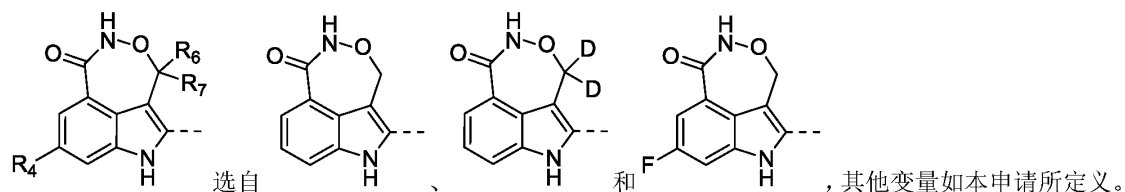
在本申请的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元



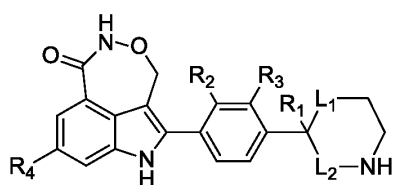
在本申请的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元



在本申请的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元



本申请提供式 (I) 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，



(I)

其中,

L_1 和 L_2 分别独立地选自单键和 $-CH_2-$, 且 L_1 和 L_2 不同时为单键;

R_1 选自 H、D 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

5 R_2 选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_3 选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

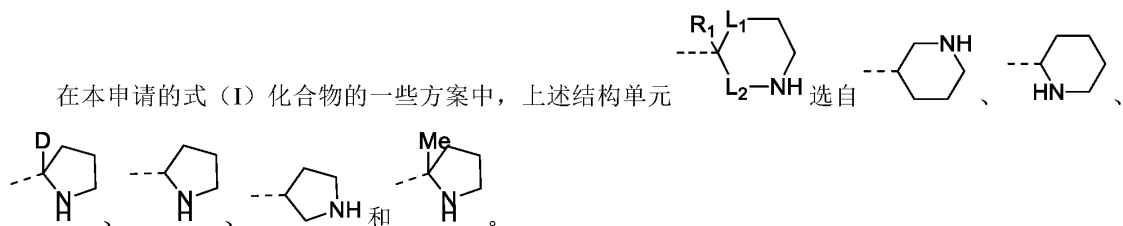
R_4 选自 H 和 F;

R_a 、 R_b 和 R_c 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、COOH、 $C(=O)NH_2$ 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $NHCH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ 。

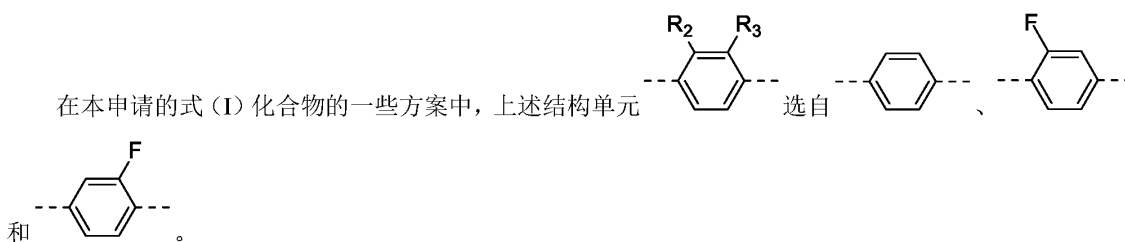
10 在本申请的式 (I) 化合物的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、D 和 CH_3 。

在本申请的式 (I) 化合物的一些方案中, 上述 R_2 选自 H 和 F。

在本申请的式 (I) 化合物的一些方案中, 上述 R_3 选自 H 和 F。



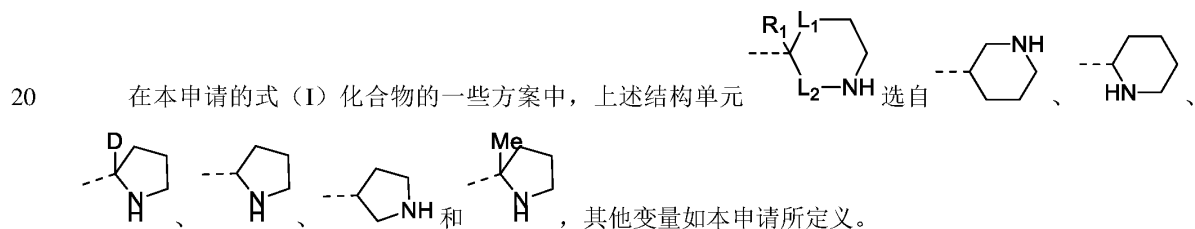
15 在本申请的式 (I) 化合物的一些方案中, 上述结构单元



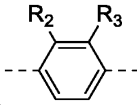
在本申请的式 (I) 化合物的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、D 和 CH_3 , 其他变量如本申请所定义。

在本申请的式 (I) 化合物的一些方案中, 上述 R_2 选自 H 和 F, 其他变量如本申请所定义。

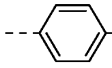
在本申请的式 (I) 化合物的一些方案中, 上述 R_3 选自 H 和 F, 其他变量如本申请所定义。



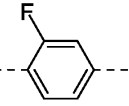
在本申请的式 (I) 化合物的一些方案中, 上述结构单元



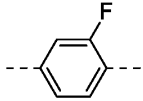
选自



、

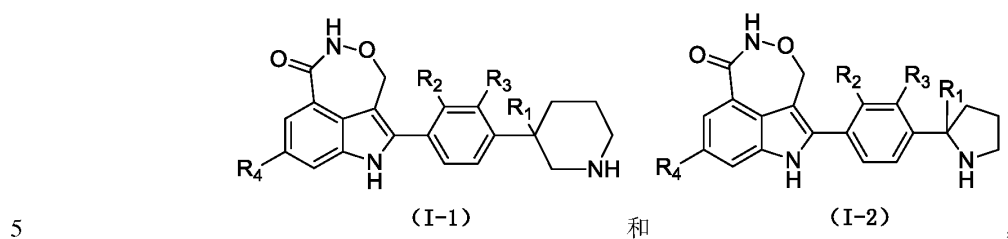


和



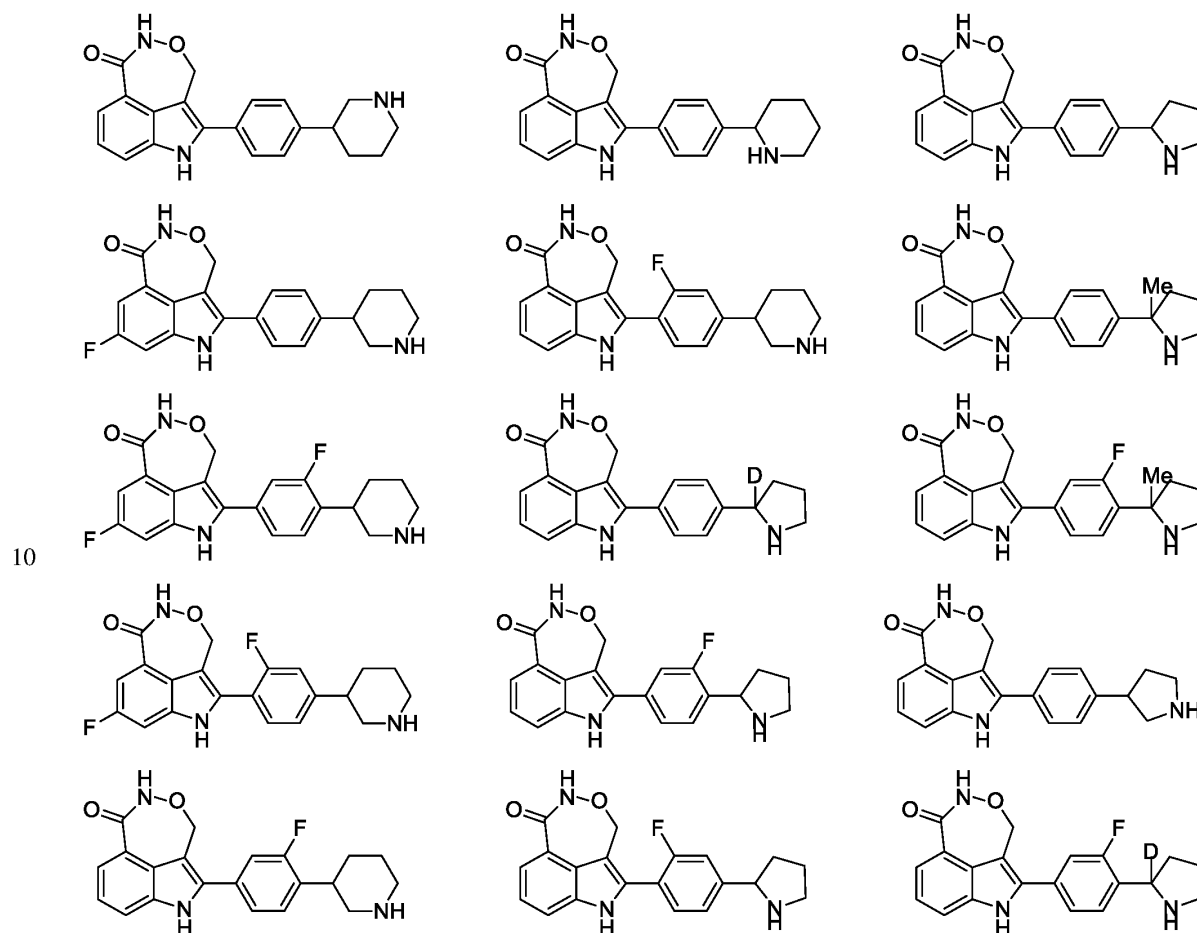
, 其他变量如本申请所定义。

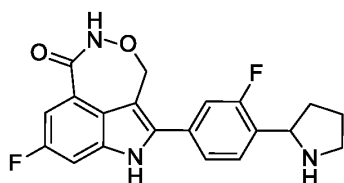
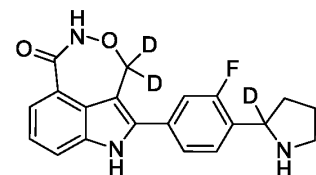
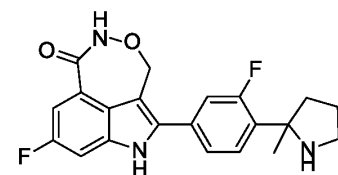
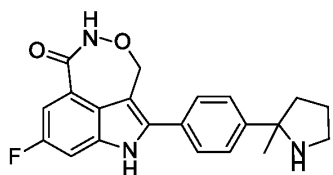
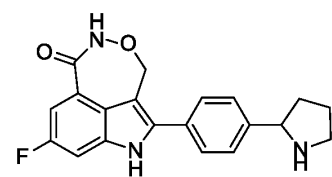
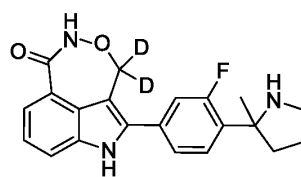
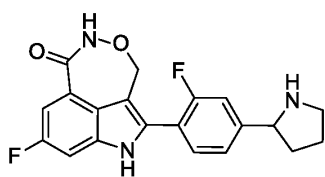
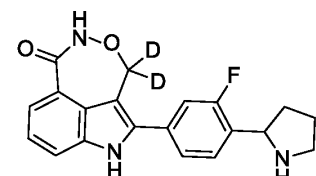
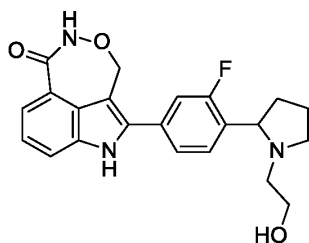
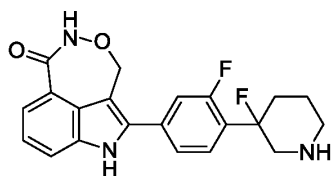
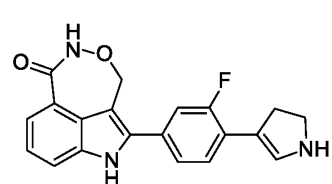
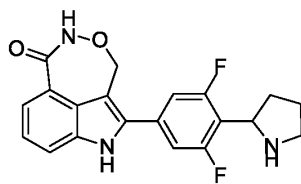
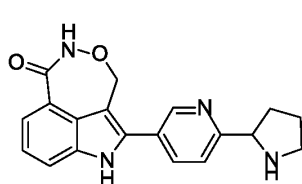
在本申请的式 (I) 化合物的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如本申请所定义。

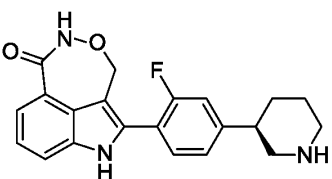
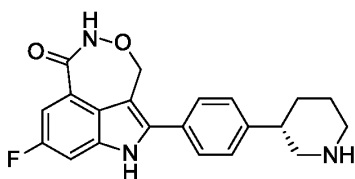
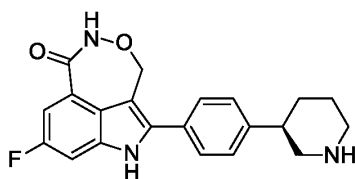
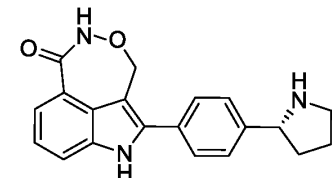
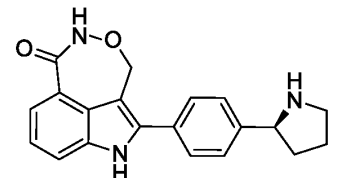
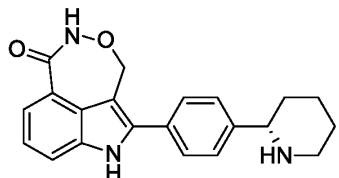
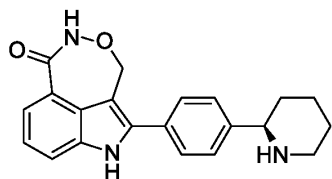
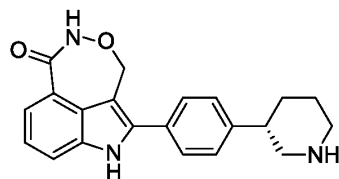
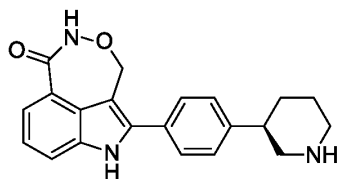
本申请还提供下式所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自

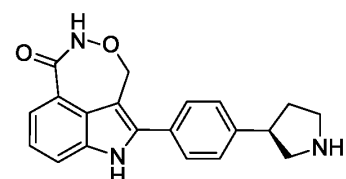
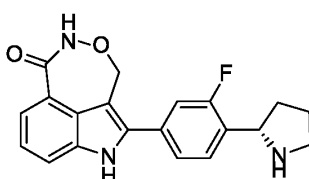
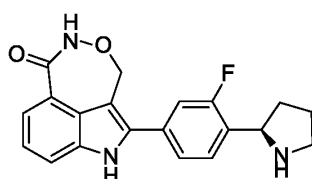
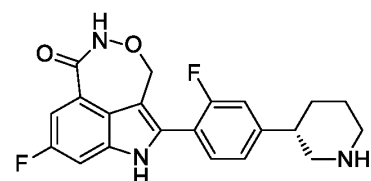
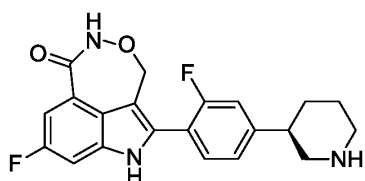
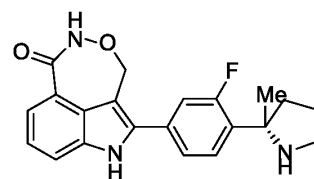
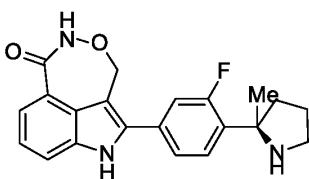
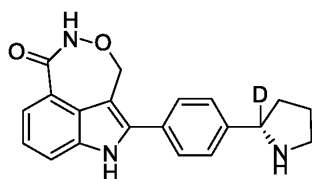
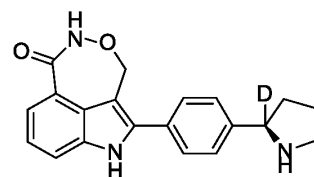
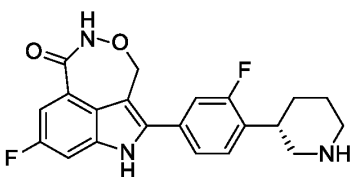
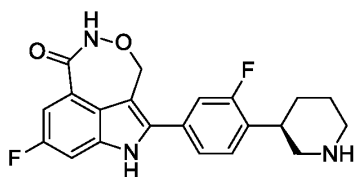
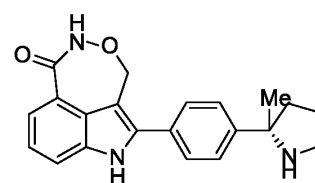
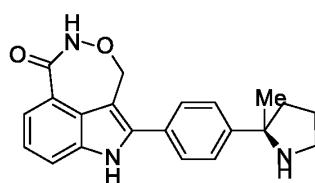
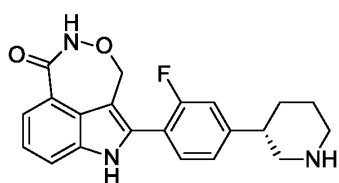




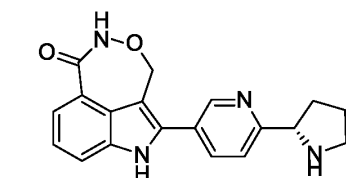
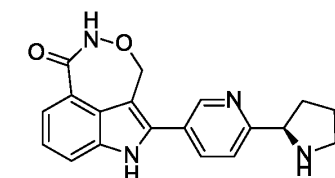
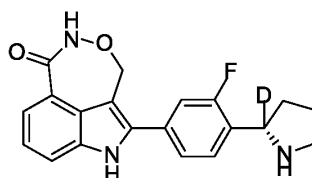
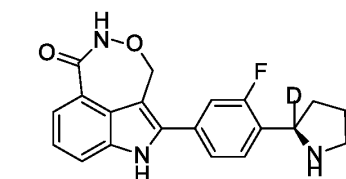
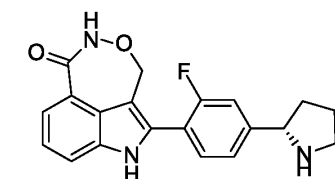
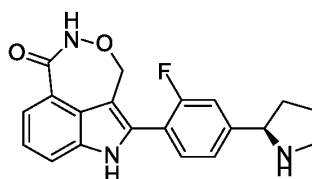
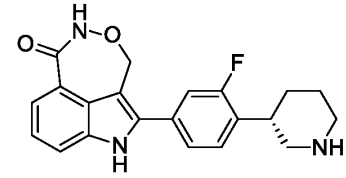
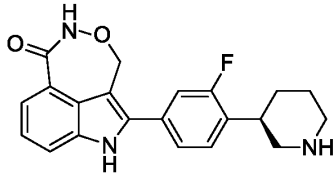
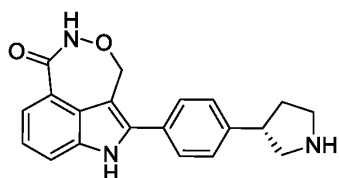
5

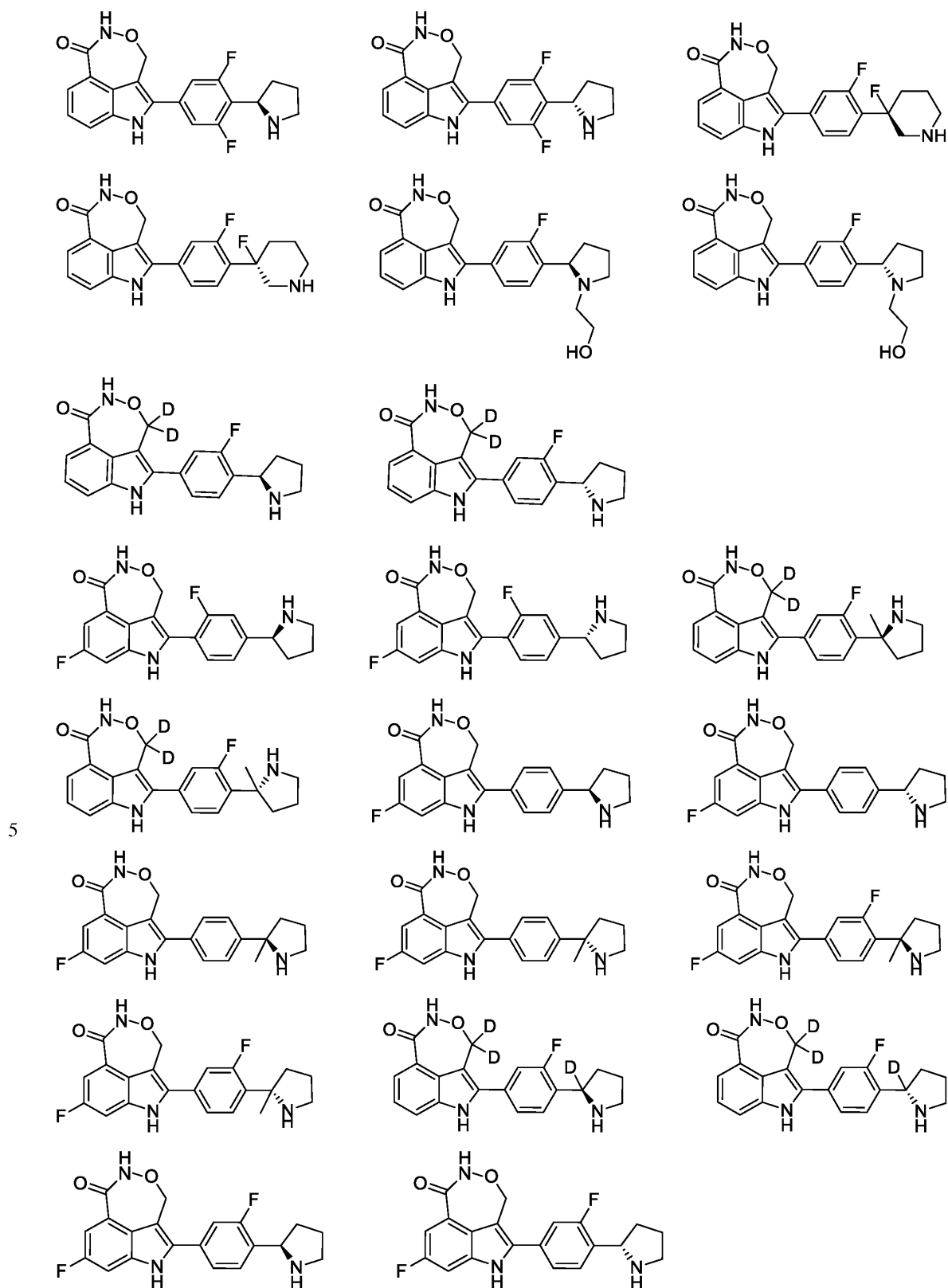
在本申请的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，选自





5





盐和药学上可接受的载体。

本申请还提供本申请的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗 PARP 受体相关病症的药物中的应用。

5 本申请还提供治疗 PARP 受体相关病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物（优选人类）给予治疗有效量的本申请的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。

本申请还提供本申请的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在治疗 PARP 受体相关病症中的应用。

本申请还提供用于治疗 PARP 受体相关病症的本申请的式（II）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。

在本申请的一些方案中，所述 PARP 受体相关病症选自肿瘤或癌症。

10 在本申请的一些方案中，所述 PARP 受体相关病症选自乳腺癌。

本申请还有一些方案，是由上述各变量任意组合而来。

技术效果

15 本申请化合物对 PARP1 激酶具有较强的抑制活性，且对 BRCA1 突变的 MDA-MB-436 细胞具有优秀的抗增殖活性，同时对于 BRCA 野生型的 MDA-MB-231 细胞没有抑制活性，显示出本申请化合物具有优秀的选择性和安全性。本发明化合物对聚 ADP 核糖基化也具有一定的抑制作用。除此之外，本发明化合物的药代动力学性质优秀，体内代谢稳定，生物利用度高。总体而言，本发明化合物不仅活性优秀且易于合成，同时具有优秀的药代性质。

定义和说明

20 除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

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

30 本申请的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

35 本申请的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，

这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本申请的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本申请的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本申请的范围之内。

除非另有说明，用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示立体中心的相对构型，用波浪线 () 表示楔形实线键 () 或楔形虚线键 ()，或用波浪线 () 表示直形实线键 () 和直形虚线键 ()。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本申请某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。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，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本申请的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘 (D、 ^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，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。本申请的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本申请的范围之内。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀-，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

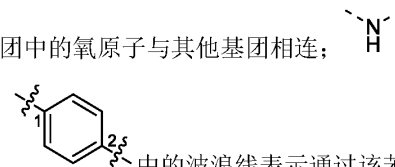
当一个取代基为空缺时,表示该取代基是不存在的,比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

除非另有规定,当某一基团具有一个或多个可连接位点时,该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键(—)、直形虚线键(---)、

或波浪线(—)表示。例如-OCH₃中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;

5 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连;

基集团中的 1 和 2 位的碳原子与其他基团相连。



除非另有规定,环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

10 除非另有规定,“C₃₋₈ 环烷基”表示由 3 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C₃₋₈ 环烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈ 或 C₅₋₆ 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₈ 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷等。

15 除非另有规定,术语“3-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 8 个环原子组成的饱和环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,碳、氮和硫杂原子可任选被氧化(即 C=O、NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-8 元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-8 元杂环烷基包括 3-6 元、3-5 元、4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-8 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、

20 四氢吡喃基、哌啶基(包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基(包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基(包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

25 除非另有规定,术语“5-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 6 个环原子组成的饱和环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,碳、氮和硫杂原子可任选被氧化(即 C=O、NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“5-6 元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烷基包括 5 元和 6 元杂环烷基。5-6 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基(包括 1-

30 哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基(包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C₁₋

3 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基) 等。

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

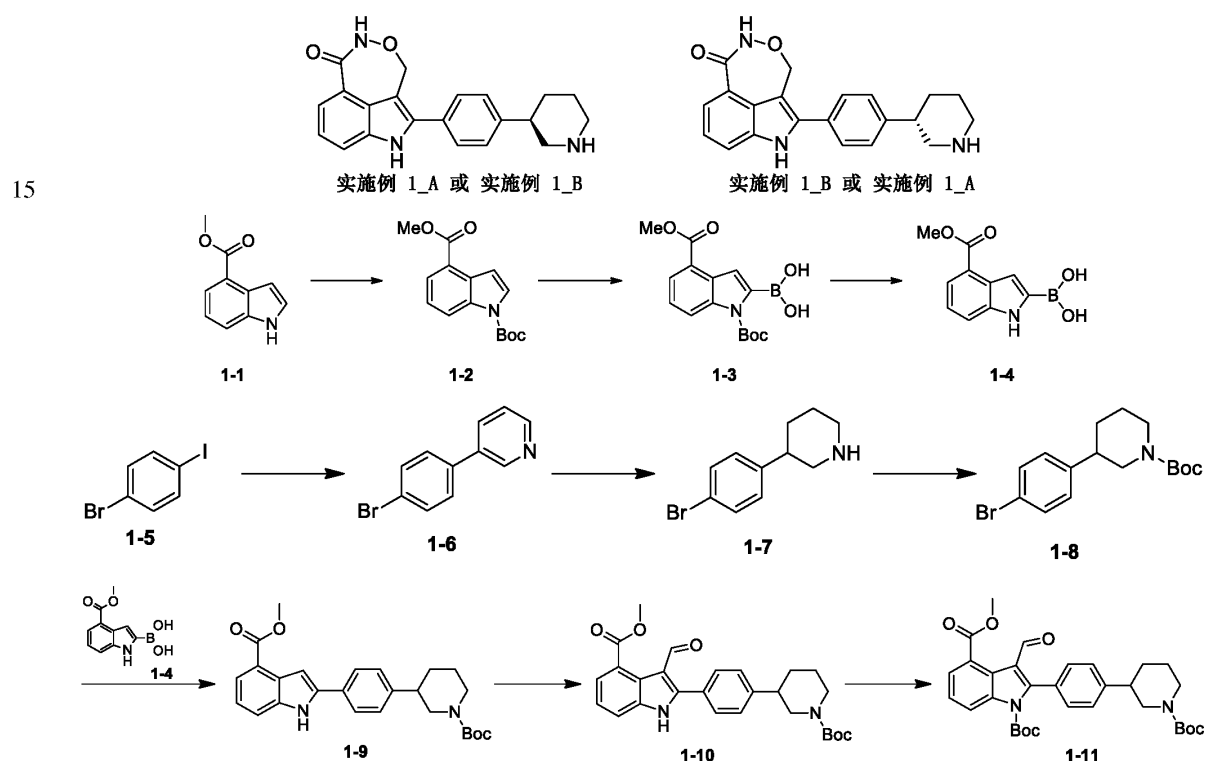
5 本申请所使用的溶剂可经市售获得。

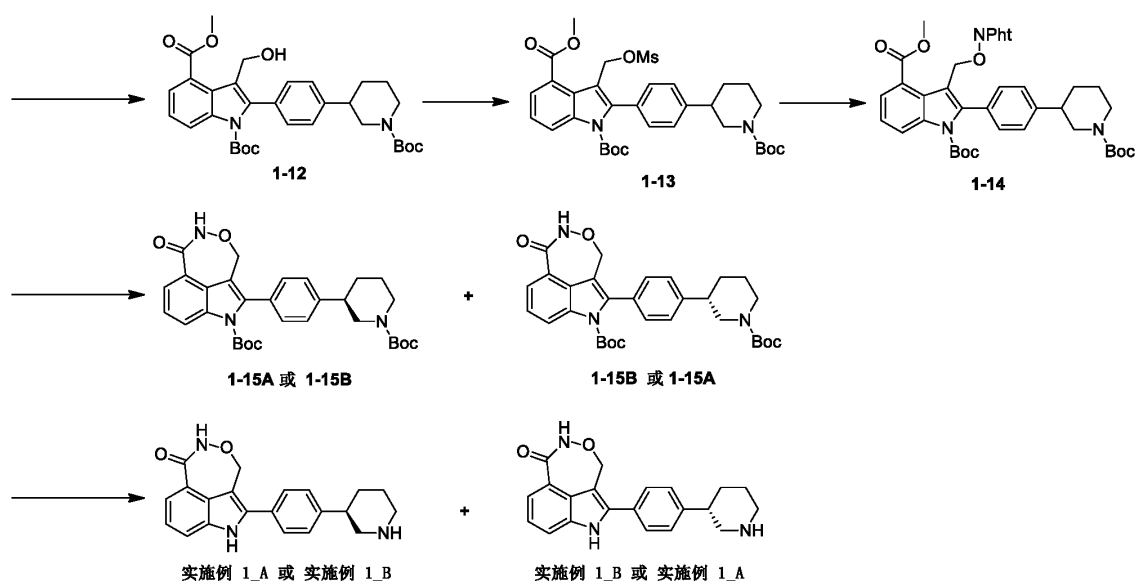
本申请采用下述缩略词: Boc 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团; Pht 代表邻苯二甲酰基保护基, 是一种一级胺的保护基; Ms 代表甲基磺酰基。

具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述, 但并不意味着对本申请任何不利限制。本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。对本领域的技术人员而言, 在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式

实施例 1 (1_A 和 1_B)





步骤 A: 将 1-1 (50 克, 285.41 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷中 (500 毫升), 于 0 摄氏度下加入三乙胺 (43.32 克, 428.12 毫摩尔), 4-二甲氨基吡啶 (3.49 克, 28.54 毫摩尔), 二碳酸二叔丁基酯 (68.52 克, 313.96 毫摩尔)。该体系在 25 摄氏度下搅拌 0.5 小时。体系减压浓缩旋干, 加入乙酸乙酯 (500 毫升), 有机相用饱和氯化铵水溶液 (300 毫升*3) 和饱和食盐水 (300 毫升*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到 1-2。

步骤 B: 将二异丙胺 (46.1 g, 456.23 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (250 毫升), 将 2.5M 正丁基锂 (159.68 毫升), 于 -78 摄氏度, 氮气保护下滴加到上述体系中, 半小时内滴完。反应液在 0 摄氏度下搅拌半小时, 随后将上述反应溶液于 0 摄氏度, 氮气保护下滴加到另一个装有 1-2 (78.5 克, 285.14 毫摩尔) 和硼酸三异丙酯 (80.44 克, 427.72 毫摩尔) 的四氢呋喃 (750 毫升) 溶液的三口瓶中, 一个半小时内滴完。反应液在 0 摄氏度下搅拌 1 小时。随后体系用醋酸溶液 (200 毫升) 淬灭, 加水稀释 (600 毫升), 乙酸乙酯 (500 毫升*2) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化铵水溶液 (200 毫升*3) 和饱和食盐水 (200 毫升*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到粗品。粗品用乙腈 (100 毫升) 和水溶液 (500 毫升) 打浆, 滤饼用油泵拉干, 得到 1-3。

步骤 C: 将 1-3 分三次于 0 摄氏度下加入三氟乙酸 (556.25 毫升) 溶液中, 体系在 0 摄氏度氮气保护下搅拌一个小时。反应液随后倒入冰水 (600 毫升) 中, 析出固体, 得到滤饼, 使用油泵减压浓缩得到 1-4。

步骤 D: 将 1-5 (60 克, 212.09 毫摩尔) 和 3-吡啶硼酸 (26.07 克, 212.09 毫摩尔) 溶解在 1,4-二氧六环 (600 毫升) 和水 (120 毫升) 中, 加入 1,1-双(三苯基膦)二茂铁二化钯 (573.14 毫克, 879.39 微摩尔, 44.64 毫升) 和碳酸钾 (1.48 克, 17.59 毫摩尔)。氮气保护下 90 摄氏度搅拌 16h。反应结束后, 将反应液过滤, 滤液用乙酸乙酯 (500 毫升*3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 用硅胶柱纯化 (洗脱剂 (V/V): 石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 2/1), 得到 1-6。

步骤 E: 将 1-6 (20 克, 85.44 毫摩尔) 溶解在甲醇 (200 毫升) 中, 室温下加入二氧化铂 (3.88 克,

17.09 毫摩尔)和盐酸水溶液(1N, 85.44 毫升), 反应液在 10 摄氏度氢气压力为 50Psi 下搅拌 16 小时。反应结束后, 过滤得到滤液, 减压浓缩得到 1-7。

步骤 F: 将 1-7 (23.63 克, 85.43 毫摩尔) 溶解在甲醇(300 毫升)中, 室温下加入 N,N-二异丙基乙胺(33.12 克, 256.29 毫摩尔, 44.64 毫升)和 Boc 酸酐(37.29 克, 170.86 毫摩尔, 39.25 毫升)。室温下
5 搅拌 1 小时。减压浓缩除去有机溶剂并用乙酸乙酯(300 毫升*3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100 毫升*1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩, 得到 1-8。

步骤 G: 将 1-8 (4 克, 8.79 毫摩尔)和 4-甲氧羰基咪唑-2-硼酸(1.93 克, 8.79 毫摩尔)溶解在乙二醇二甲醚(40 毫升)和水(8 毫升)中, 室温下加入 1,1-双(二-叔丁基膦)二茂铁二化钨(573.14 毫克, 879.39 微摩尔, 44.64 毫升)和碳酸氢钠(1.48 克, 17.59 毫摩尔)。80 摄氏度下搅拌 16 小时。反应结束后, 向体系中加入水(60 毫升), 并用乙酸乙酯(50 毫升*2)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 毫
10 升*1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩, 用硅胶柱纯化(洗脱剂(V/V): 石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 3/1), 得到 1-9。

步骤 H: 将草酰氯(1.87 克, 14.73 毫摩尔, 1.29 毫升)溶解在二氯甲烷中(20 毫升), 控制温度在 0 摄氏度。在 0 摄氏度氮气保护下加入 N,N-二甲基甲酰胺(1.61 克, 22.09 毫摩尔, 1.7 毫升)。该体系在 0
15 摄氏度下搅拌 0.25 小时。控制温度在 0 摄氏度, 将 1-9 (3.2 克, 7.36 毫摩尔)溶解在二氯甲烷(10 毫升)中逐滴加入到反应体系中。体系在 0 至 15 摄氏度下反应 0.5 小时。反应结束后, 向体系中加入乙酸铵溶液(10%, 150 毫升)并在 15 摄氏度下搅拌 1h。减压浓缩除去溶剂, 乙酸乙酯(60 毫升*2)萃取, 合并的有机相用饱和氯化铵(30 毫升*2)和饱和食盐水(30 毫升*3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 1-10。

20 步骤 I: 将 1-10 (3.5 克, 7.57 毫摩尔)溶解在二氯甲烷(50 毫升), 搅拌下加入 Boc 酸酐和碳酸二叔丁酯(1.98 克, 9.08 毫摩尔, 2.09 毫升, 三乙胺(1.53 克, 15.13 毫摩尔, 2.11 毫升)和 4-二甲氨基吡啶(92.44 毫克, 756.70 微摩尔), 控制温度在 20 摄氏度。体系在 20 摄氏度搅拌 1 小时。反应结束后, 有机相用饱和氯化铵溶液(150 毫升*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 1-11。

步骤 J: 将 1-11 (4.3 克, 7.64 毫摩尔)溶解在四氢呋喃(40 毫升)和甲醇(10 毫升)中, 控制温度在
25 0 摄氏度, 氮气保护下加入硼氢化钠(578.22 毫克, 15.28 毫摩尔), 体系在 0 摄氏度下反应 0.5 小时。反应结束后, 体系用饱和氯化铵(80 毫升)淬灭, 乙酸乙酯(100 毫升*2)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 毫升*1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 1-12。

步骤 K: 将 1-12 (4.0 克, 7.08 毫摩尔)溶解在二氯甲烷(50 毫升)中, 控制温度在 0 摄氏度下, 加入三乙胺(2.15 克, 21.25 毫摩尔, 2.96 毫升)和甲烷磺酰氯(1.62 克, 14.17 毫摩尔), 体系在 15 摄氏度下
30 搅拌 16 小时。反应结束后, 向体系中加入二氯甲烷(100 毫升)。有机相用饱和氯化铵溶液(100 毫升*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 1-13。

步骤 L: 将 1-13 (4.0 克, 6.22 毫摩尔)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(50 毫升)中, 加入碳酸钠(1.32 克, 12.45 毫摩尔)和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(2.03 克, 12.45 毫摩尔), 50 摄氏度下搅拌 16 小时。反应结束后, 向体系中加入乙酸乙酯(150 毫升), 饱和食盐水(180 毫升*4)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并
35 减压浓缩, 得到 1-14。

步骤 M: 将 1-14 (4.0 克, 5.64 毫摩尔) 溶解在甲醇 (40 毫升) 中, 加入水合肼 (1.15 克, 22.54 毫摩尔, 1.12 毫升, 98% 纯度), 氮气保护下 70 摄氏度下搅拌 2 小时。反应结束后, 减压浓缩除掉有机溶剂, 所得固体经高效液相制备色谱法纯化 (柱子: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 毫米*10 微米; 流动相[水 (0.225% 甲酸)-乙腈]; 洗脱梯度 60%-90%, 29 分钟] 纯化得到黄色固体。再将固体经手性色谱柱制备分离 (分

5 离柱 AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相[0.1% 氨水 异丙醇]; 洗脱梯度 30%-30%, 2.1min; 300min) 纯化得到 1-15A (保留时间=1.704 min, ee 值(对映体过量): 100%) 和 1-15B (保留时间= 1.782 min, ee 值(对映体过量): 97%)。

步骤 N: 将 1-15A (420 毫克, 764.09 微摩尔) 溶解在二氯甲烷 (6 毫升) 中, 加入三氟乙酸 (2 毫升), 氮气保护下 20 摄氏度下搅拌 1 小时。反应结束后, 减压浓缩除掉有机溶剂, 所得固体经高效液相制备色

10 谱法纯化 (柱子: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m; 流动相[水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 洗脱梯度 30%-51%, 7 分钟) 纯化得到实施例 1_A (保留时间=6.63 min), ee 值(对映体过量): 94%。SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂, 流速: 3mL/min; 波长 220nm。

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.80 (dd, J =0.86, 7.58 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.31 (t, J =7.83 Hz, 1H), 5.41-5.50 (m, 1H), 5.26-5.36 (m, 1H), 3.16 (br t, J =12.90 Hz, 2H), 2.68-2.86 (m, 3H), 2.04 (br s, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 2H)。

15

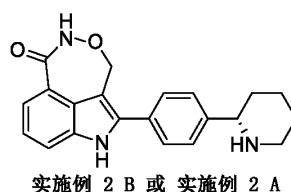
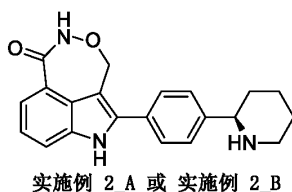
步骤 O: 将 1-15B (440 毫克, 803.45 为摩尔) 溶解在二氯甲烷 (6 毫升) 中, 加入三氟乙酸 (2 毫升), 氮气保护下 20 摄氏度下搅拌 1 小时。反应结束后, 减压浓缩除掉有机溶剂, 所得固体经高效液相制备色

20 谱法纯化 (柱子: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m; 流动相[水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 洗脱梯度 30%-51%, 7 分钟) 纯化得到实施例 1_B, 实施例 1_B (保留时间=5.62 min), ee 值(对映体过量): 94%。SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂, 流速: 3mL/min; 波长 220nm。

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.80 (dd, J =0.86, 7.58 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.31 (t, J =7.83 Hz, 1H), 5.41-5.50 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.71-2.84 (m, 3H), 2.04 (br s, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 2H)

25

实施例 2 (2_A 和 2_B)



合成方法参考实施例 1。

实施例 2 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱 (分离柱 WHELK-O1 (250mm*50mm, 10 μ m); 流动相[0.1% 氨水 甲醇]; 洗脱梯度 40%-40%, 4min; 260min) 分离得到两个构型的异构体实施例 2_AA (保留时间=4.453 min, ee 值(对映体过量): 100%) 和实施例 2_BB (保留时间=4.735 min, ee 值(对映体过量): 98%), 分别

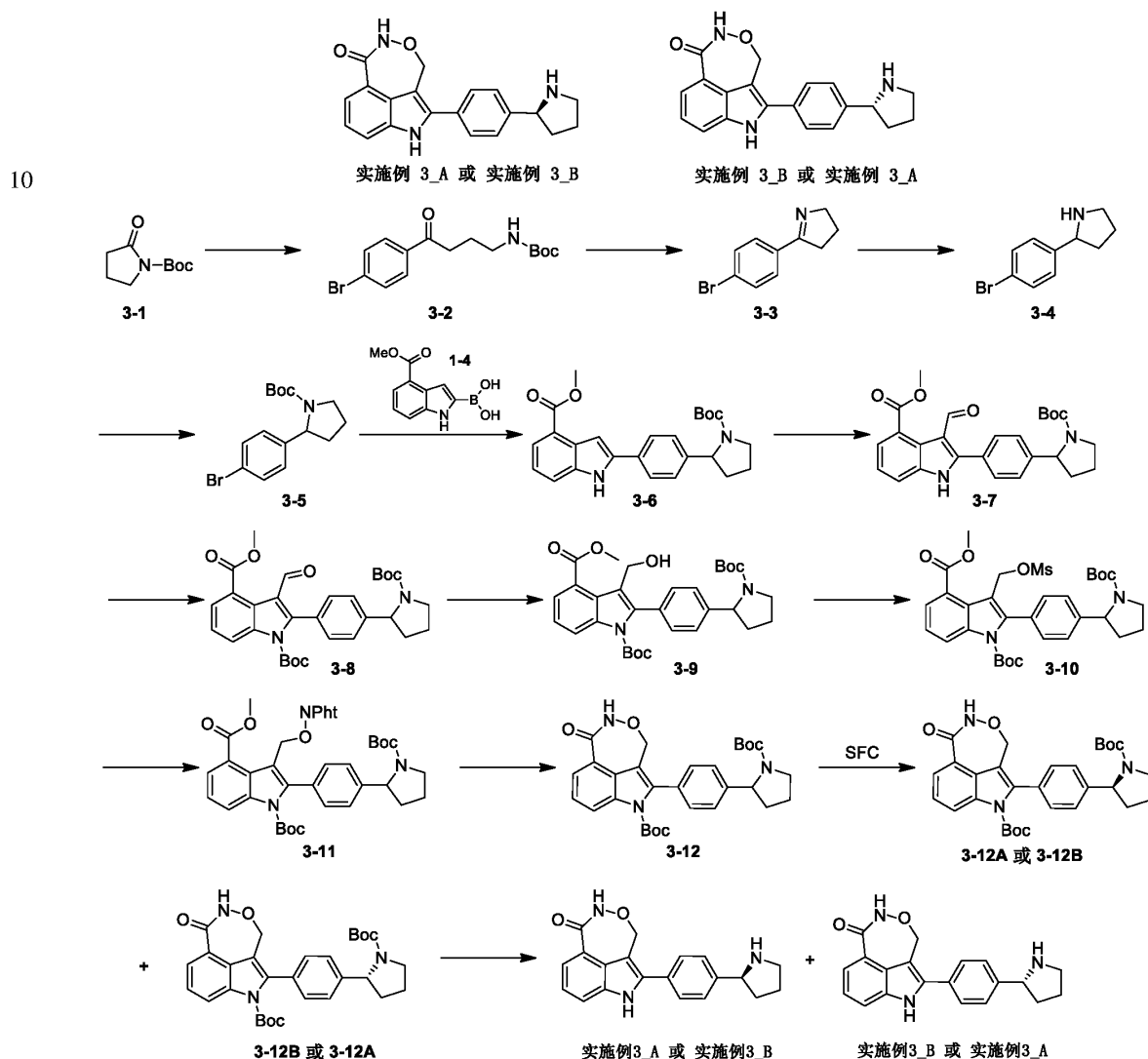
30 通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 2_A (保留时间=1.276 min, ee 值(对映体过量): 100%) 和实施例 2_B (保留时间=1.632 min, ee 值(对映体过量): 98%)。

SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralcel OJ-3 50×4.6mm; 内径 3μm; 流动相 40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂, 流速: 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 2_A: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.52 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=7.21 Hz, 1H), 7.60-7.72 (m, 5H), 7.34 (t, *J*=7.76 Hz, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 1H), 4.32 (br d, *J*=11.86 Hz, 1H), 3.51 (br d, *J*=12.72 Hz, 1H), 3.16-3.29 (m, 1H), 1.95-2.21 (m, 4H), 1.73-1.93 (m, 2H).

实施例 2_B: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.55 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=7.34 Hz, 1H), 7.59-7.72 (m, 5H), 7.34 (t, *J*=7.83 Hz, 1H), 5.43-5.56 (m, 1H), 5.24-5.36 (m, 1H), 4.28 (br d, *J*=11.86 Hz, 1H), 3.49 (br d, *J*=11.98 Hz, 1H), 3.11-3.26 (m, 1H), 1.92-2.21 (m, 4H), 1.71-1.90 (m, 2H).

实施例 3



步骤 A: 在装有镁屑 (918.56 毫克, 37.79 毫摩尔), 碘 (137.03 毫克, 539.9 微摩尔) 三口瓶中, 将 1, 4-二溴苯 (8.92 克, 37.79 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (35.00 毫升) 中, 于 70 摄氏度, 氮气保护下滴加到上述体系中, 半小时内滴完。反应液在 70 摄氏度下搅拌 1 小时, 随后体系冷却到 20 摄氏度。将上述反应溶液于 -70 摄氏度, 氮气保护下滴加到另一个装有 3-1 (5 克, 26.99 毫摩尔) 的四氢呋喃 (15 毫升) 溶液

的三口瓶中，半小时内滴完。反应液在-70 摄氏度下搅拌 2 小时，随后升温至 15 摄氏度搅拌 1 小时。体系用饱和氯化铵水溶液（60 毫升）淬灭，乙酸乙酯（50 毫升*3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物用硅胶柱纯化（洗脱剂（V/V）：石油醚/乙酸乙酯=30/1 至 10/1），得到 3-2。

- 5 步骤 B：将 3-2（5 克，14.61 毫摩尔）加入三氟乙酸中（25 毫升）。该体系在 25 摄氏度下搅拌 4 小时。体系减压浓缩旋干，加入水（40 毫升），反应液用 40%氢氧化钠水溶液调节 pH=14，白色固体析出，过滤，用少量水洗涤滤饼，旋干得到 3-3。

- 步骤 C：将 3-3（2.8 克，4.97 毫摩尔）溶解在甲醇（30 毫升）和水（7 毫升）中。体系冷却到-41 摄氏度，加入硼氢化钠（945.34 毫克，24.99 毫摩尔）。该体系在-41 摄氏度下搅拌四小时。反应液在零摄氏度用 2 摩尔/升盐酸（50 毫升）淬灭，加入乙酸乙酯（100 毫升），有机相用水（50 毫升）洗涤，随后分液，水相用 4 摩尔/升氢氧化钠调节 pH=14，用乙酸乙酯（150 毫升*3）萃取，合并有机相用水（50*2 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得到 3-4。

- 步骤 D：将 3-4（3 克，13.15 毫摩尔）溶解在二氯甲烷中（30 毫升），加入三乙胺（3.99 克，39.45 毫摩尔），二碳酸二叔丁基酯（3.16 克，14.47 毫摩尔）。该体系在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。体系减压浓缩旋干，加入乙酸乙酯（60 毫升），有机相用饱和氯化铵水溶液（30 毫升*3）和饱和食盐水（50 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得到 3-5。

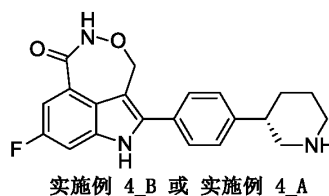
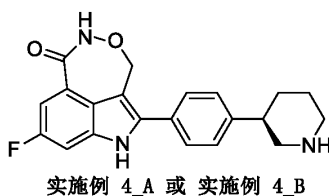
- 化合物 3-5 参考实施例 1 方法，并经过手性 HPLC（分离柱 AD-H (250mm*30mm,5 μ m)；流动相[0.1% 氨水-异丙醇]；洗脱梯度 30%-30%,2.1min；85min）柱获得 3-12A（保留时间= 1.627min，ee 值(对映体过量)：100%）和 3-12B（保留时间= 1.711min，ee 值(对映体过量)：98%），分别脱保护基，得到实施例 3_A（保留时间= 0.732min，ee 值(对映体过量)：100%）和实施例 3_B（保留时间= 1.402min，ee 值(对映体过量)：97.32%）。

测 ee 值(对映体过量)方法：分离柱 Chiralcel OJ-3 50 $\times$ 4.6mm；内径 3 μ m；流动相 40% 乙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂，流速：3mL/min；波长 220nm。

- 25 实施例 3_A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.76 - 2.00 (m, 3 H) 2.23 - 2.34 (m, 1 H) 3.07 - 3.15 (m, 1 H) 3.21 (dt, J=10.18, 7.26 Hz, 1 H) 4.36 (br t, J=8.01 Hz, 1 H) 5.17 - 5.27 (m, 1 H) 5.36 - 5.49 (m, 1 H) 7.29 (t, J=7.76 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=0.86 Hz, 4 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 11.06 (br s, 1 H) 11.85 (s, 1 H)。

实施例 3_B：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.73 - 1.97 (m, 3 H) 2.19 - 2.35 (m, 1 H) 3.04 - 3.24 (m, 2 H) 4.33 (br t, J=8.07 Hz, 1 H) 5.14 - 5.26 (m, 1 H) 5.36 - 5.50 (m, 1 H) 7.29 (t, J=7.76 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=0.98 Hz, 4 H) 7.63 - 7.71 (m, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 11.06 (br s, 1 H) 11.83 (s, 1 H)。

- 30 实施例 4 (4_A 和 4_B)



合成方法参考实施例 1。

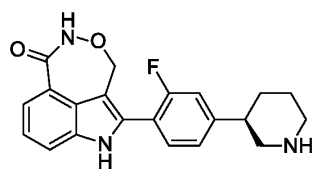
实施例4经手性HPLC柱(分离柱IC(250mm*30mm,10 μ m);流动相[0.1%氨水 乙醇],洗脱梯度:55%-55%;3.6 min;80 min)分离得到实施例4_A(保留时间=2.353 min),ee值(对映体过量):100%和实施例4_B(保留时间=3.177 min),ee值(对映体过量):100%。

SFC(超临界流体色谱)方法:分离柱Chiralpak IC-3 50 $\times$ 4.6mm;内径3 μ m;流动相40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂, 流速:3mL/min;波长220nm。

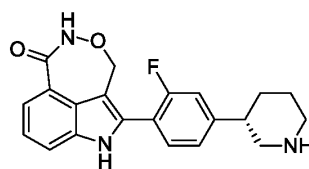
实施例4_A: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.46-7.59 (m, 5H), 7.38 (br d, J =7.70 Hz, 1H), 5.38-5.50 (m, 1H), 5.23-5.34 (m, 1H), 3.49 (br d, J =11.00 Hz, 2H), 3.02-3.24 (m, 3H), 2.12 (br d, J =10.39 Hz, 2H), 1.79-2.02 (m, 2H)。

实施例4_B: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.30-7.55 (m, 6H), 5.38-5.48 (m, 1H), 5.24-5.34 (m, 1H), 3.11 (br t, J =13.82 Hz, 2H), 2.57-2.89 (m, 3H), 2.03 (br d, J =8.80 Hz, 1H), 1.85 (br d, J =10.27 Hz, 1H), 1.62-1.78 (m, 2H)

实施例5 (5_A和5_B)



实施例5_A或实施例5_B



实施例5_B或实施例5_A

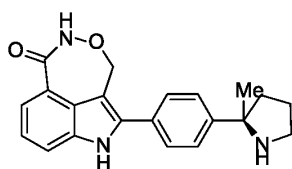
合成方法参考实施例1。

实施例5脱Boc保护前化合物经手性HPLC柱(分离柱AD-H (250mm*30mm,5 μ m);流动相[0.1%氨水 异丙醇];洗脱梯度:30%-30%,6.0min;350min)分离得到两个构型的异构体5_AA(保留时间=1.669 min, ee值(对映体过量):98%) and 实施例5_BB(保留时间=1.725 min, ee值(对映体过量):97%),分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例5_A(保留时间=4.468 min, ee值(对映体过量):97%) and 实施例5_B(保留时间=3.784 min, ee值(对映体过量):94%)。SFC(超临界流体色谱)方法:分离柱Chiralpak IC-3 50 $\times$ 4.6mm;内径3 μ m;流动相40% 乙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂, 流速:3mL/min;波长220nm。

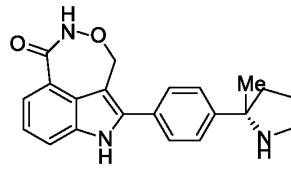
实施例5_A: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.54 (s, 1H), 7.82 (d, J =7.50 Hz, 1H), 7.69 (d, J =7.63 Hz, 1H), 7.47-7.59 (m, 1H), 7.22-7.39 (m, 3H), 5.26-5.38 (m, 1H), 5.05-5.17 (m, 1H), 3.41-3.57 (m, 2H), 3.00-3.22 (m, 3H), 2.10 (br d, J =13.51 Hz, 2H), 1.77-2.01 (m, 2H)。

实施例5_B: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.54 (s, 1H), 7.78-7.88 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 5.27-5.40 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 2.99-3.23 (m, 3H), 2.05-2.17 (m, 2H), 1.79-2.01 (m, 2H)

实施例6 (6_A和6_B)



实施例6_A或实施例6_B



实施例6_B或实施例6_A

合成方法参考实施例3。

实施例6脱Boc保护前化合物经手性HPLC柱(分离柱WHELK-O1 (250mm*50mm,10 μ m);流动相[0.1%

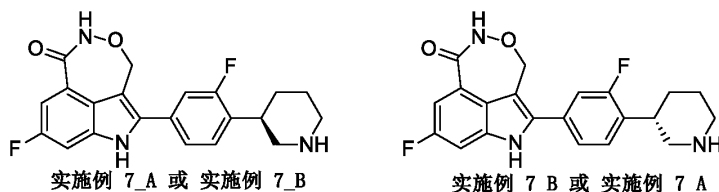
氨水 甲醇]; 洗脱梯度: 40%-40%, 3.7 min; 450 min) 分离得到两个构型的异构体 6_AA (保留时间= 2.483 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 6_BB (保留时间= 2.691 min, ee 值(对映体过量): 94%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 6_A (保留时间= 1.955 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 6_B (保留时间= 3.339 min, ee 值(对映体过量): 94%)。

- 5 SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 OJ-3 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 30% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂, 流速: 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 6_A: ¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 1.48 (s, 3 H) 1.81 (br s, 1 H) 1.93 - 2.17 (m, 3 H) 2.94 - 3.35 (m, 2 H) 5.23 (br dd, J=14.67, 3.55 Hz, 1 H) 5.38 - 5.48 (m, 1 H) 7.29 (t, J=7.76 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.62 - 7.73 (m, 4 H) 8.18 - 8.33 (m, 1 H) 11.07 (s, 1 H) 11.80 (br s, 1 H)

- 10 **实施例 6_B: ¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜)** δ ppm 1.48 (br d, J=2.69 Hz, 3 H) 1.79 (br s, 1 H) 1.95 - 2.18 (m, 3 H) 2.93 - 3.30 (m, 2 H) 5.23 (br dd, J=14.61, 3.12 Hz, 1 H) 5.43 (br d, J=14.79 Hz, 1 H) 7.19 - 7.35 (m, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.61 - 7.77 (m, 4 H) 8.19 - 8.35 (m, 1 H) 11.06 (s, 1 H) 11.80 (br d, J=4.65 Hz, 1 H)

实施例 7 (7_A 和 7_B)



- 15 合成方法参考实施例 1。

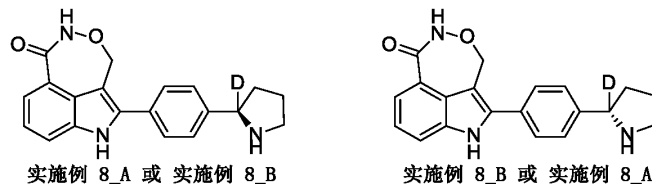
实施例 7 经手性 HPLC 柱(流动相: IC(250mm*30mm, 10 μ m); 流动相[0.1%氨水 乙醇]; 洗脱梯度 50%-50%, 4.3min; 120min) 分离得到两个构型的异构体, 分别为实施例 7_A (保留时间= 1.889 min), ee 值(对映体过量): 100 % 和实施例 7_B (保留时间= 2.411 min), ee 值(对映体过量): 94%。

- 20 SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 IC-3 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂, 流速: 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 7_A: ¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.49-7.64 (m, 2H), 7.26-7.45 (m, 3H), 5.40-5.48 (m, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 3.37-3.56 (m, 3H), 2.98-3.24 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 1.81-2.01 (m, 2H)。

- 25 **实施例 7_B: ¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇)** δ 7.43-7.57 (m, 2H), 7.38 (dd, J=2.14, 8.99 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 5.39-5.47 (m, 1H), 5.26-5.35 (m, 1H), 3.02-3.21 (m, 3H), 2.60-2.82 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 1H), 1.64-1.89 (m, 3H)。

实施例 8 (8_A 和 8_B)



合成方法参考实施例 1。

- 30 实施例 8 脱 Boc 保护基前化合物经手性 HPLC 柱(流动相: AD-H(250mm*30mm, 5 μ m); 流动相[0.1%氨水 异丙醇]; 洗脱梯度 30%-30%, 5.0min; 110min) 分离得到两个构型的异构体 8_AA (保留时间= 1.570 min,

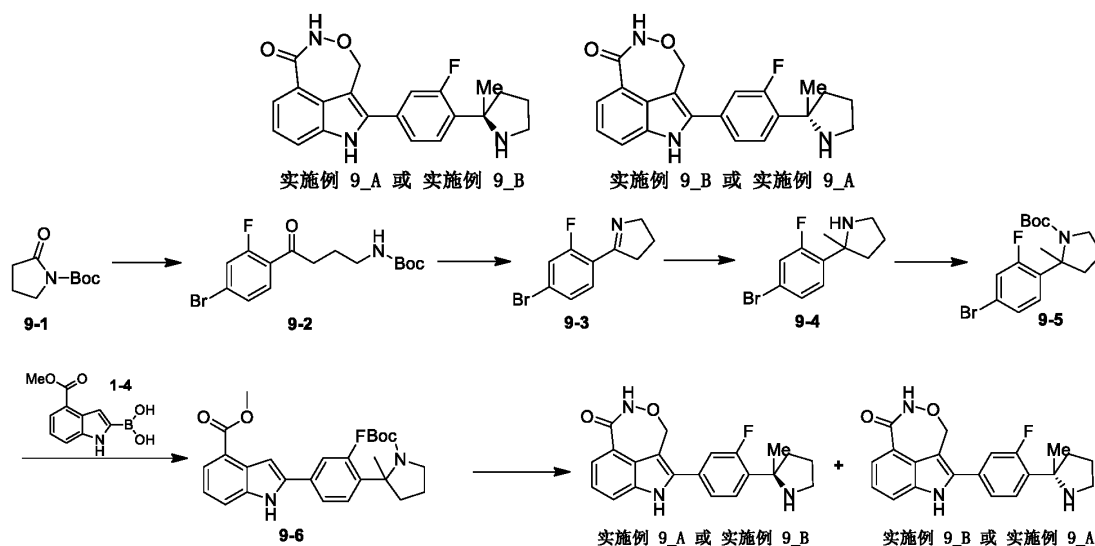
ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 8_BB (保留时间=1.674 min, ee 值(对映体过量): 100%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 8_A (保留时间=1.262 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 8_B (保留时间=2.511 min, ee 值(对映体过量): 100%)。

SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 OJ-3 50×4.6mm; 内径 3μm; 流动相 30% 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂, 流速: 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 8_A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.71 - 1.80 (m, 1 H) 1.82 - 1.99 (m, 2 H) 2.22 - 2.31 (m, 1 H) 3.05 - 3.28 (m, 2 H) 5.22 (br d, J=14.55 Hz, 1 H) 5.43 (br d, J=14.55 Hz, 1 H) 7.29 (t, J=7.76 Hz, 1 H) 7.53 - 7.71 (m, 6 H) 8.30 (s, 1 H) 11.06 (br s, 1 H) 11.82 (s, 1 H)

实施例 8_B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.70 - 1.79 (m, 1 H) 1.86 - 1.97 (m, 2 H) 2.21 - 2.35 (m, 1 H) 3.02 - 3.23 (m, 2 H) 5.16 - 5.27 (m, 1 H) 5.37 - 5.48 (m, 1 H) 7.29 (t, J=7.76 Hz, 1 H) 7.52 - 7.72 (m, 6 H) 8.29 (s, 1 H) 11.06 (br s, 1 H) 11.81 (s, 1 H)

实施例 9



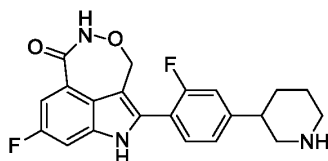
参考实施例 3 的制备方法获得化合物 9-5 后, 参考实施例 1, 由 9-5 与 1-4 反应得到 9-6, 经手性 HPLC 柱(流动相: AD(250mm×30mm, 10μm); 流动相[0.1% 氨水 甲醇]; 洗脱梯度 60%-60%, 6.6min; 190min)分离得到两个构型的异构体 9-6_AA (保留时间=0.625 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 9-6_BB (保留时间=1.657 min, ee 值(对映体过量): 100%), 分别参考实施例 1 相似步骤得到实施例 9_A (保留时间=0.716 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 9_B (保留时间=0.559 min, ee 值(对映体过量): 100%)。

SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 AD-3 50×4.6mm; 内径 3μm; 流动相 40% 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂, 流速: 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 9_A: ¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.51 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.25 Hz, 1H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.83 Hz, 1H), 5.44-5.53 (m, 1H), 5.27-5.38 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.43-2.62 (m, 2H), 2.18-2.41 (m, 2H), 1.72 (s, 3H).

实施例 9_B: ¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.49 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.19 Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.82 Hz, 1H), 5.42-5.58 (m, 1H), 5.25-5.38 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 1H), 2.43-2.64 (m, 2H), 2.18-2.42 (m, 2H), 1.73 (s, 3H).

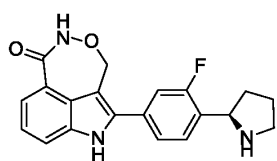
实施例 10



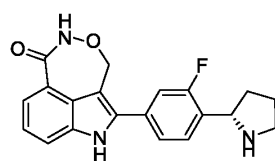
合成方法参考实施例 1，但未经手性拆分，直接获得消旋体实施例 10。

实施例 10： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.82 (m, 3 H) 1.93 (br s, 1 H) 2.68 (br s, 1 H) 2.75 - 2.91 (m, 2 H) 2.99 - 3.23 (m, 2 H) 5.03 - 5.13 (m, 1 H) 5.14 - 5.28 (m, 1 H) 7.24 - 7.39 (m, 2 H) 7.41 - 7.57 (m, 3 H) 8.34 (br s, 1 H) 11.27 (br s, 1 H) 11.87 (br s, 1 H)。

实施例 11 (11_A 和 11_B)



实施例 11_A 或 实施例 11_B



实施例 11_B 或 实施例 11_A

合成方法参考实施例 1。

10 通过三氟乙酸脱除保护基后，得到实施例 11_A (保留时间= 2.020min, ee 值(对映体过量): 96.33%) 和实施例 11_B (保留时间= 1.402min, ee 值(对映体过量): 97.32%)。

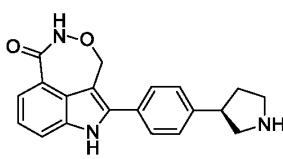
测 ee 值(对映体过量)方法: 分离柱 OJ-3 50×4.6mm; 内径 3 μm ; 流动相 5%-40% 乙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO_2 , 流速: 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 11_A： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 - 2.00 (m, 3 H) 2.23 - 2.36 (m, 1 H) 3.07 - 3.22 (m, 2 H) 4.57 (br t, $J=7.95$ Hz, 1 H) 5.17 - 5.32 (m, 1 H) 5.38 - 5.52 (m, 1 H) 7.28 - 7.52 (m, 3 H) 7.63 - 7.76 (m, 3 H) 8.25 (s, 1 H) 11.09 (br s, 1 H) 11.90 (s, 1 H)。

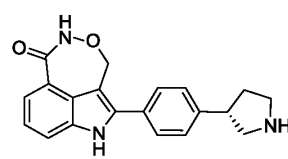
实施例 11_B： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 - 2.05 (m, 3 H) 2.19 - 2.37 (m, 1 H) 3.05 - 3.22 (m, 2 H) 4.42 - 4.60 (m, 1 H) 5.17 - 5.32 (m, 1 H) 5.38 - 5.51 (m, 1 H) 7.29 - 7.52 (m, 3 H) 7.56 - 7.75 (m, 3 H) 8.29 (s, 1 H) 11.09 (br s, 1 H) 11.92 (s, 1 H)。

20

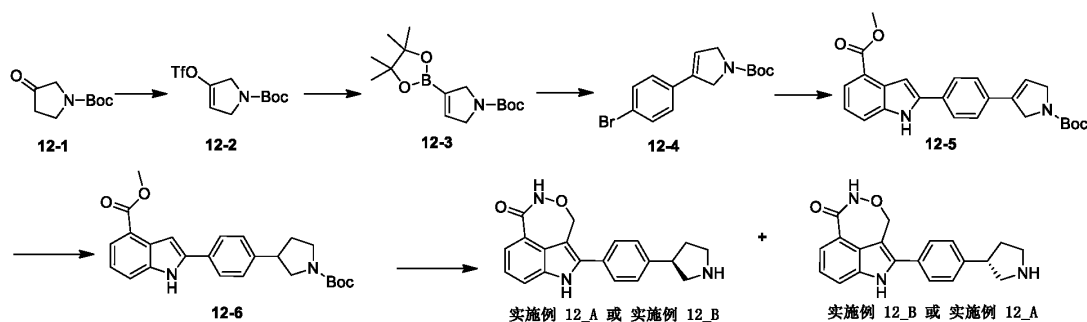
实施例 12



实施例 12_A 或 实施例 12_B



实施例 12_B 或 实施例 12_A



步骤 A: 将 12-1 (5.0 克, 26.99 毫摩尔) 溶解在四氢呋喃 (50 毫升) 中, 控制温度在零下 78 摄氏度, 搅拌下加入六甲基二硅基氨基锂 (29.69 毫摩尔, 1 摩尔/升)。体系在零下 78 摄氏度下搅拌 0.5 小时。然后将 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (11.57 克, 32.39 毫摩尔) 溶解在四氢呋喃 (100 毫升) 中缓慢滴加到反应体系, 反应体系在零下 78 至 0 摄氏度下再搅拌 2 小时。反应完毕后, 体系用饱和碳酸氢钠 (500 毫升) 淬灭并用乙酸乙酯 (200 毫升*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 毫升*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 12-2。

步骤 B: 将 12-2 (6.0 克, 18.91 毫摩尔) 溶解在二氧六环 (60 毫升), 室温下加入双联噻哪醇硼酸酯 (4.8 克, 18.91 毫摩尔), 乙酸钾 (3.71 克, 37.82 毫摩尔) 和 1,1-双(三苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷复合物 (1.54 克, 1.89 毫摩尔)。体系在 80 摄氏度搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液不做后处理直接用于下一步, 得到 12-3。

步骤 C: 将 12-3 (1.2 克, 3.70 毫摩尔) 和 1-溴-4-碘苯 (4.79 克, 16.94 mmol) 溶解在二氧六环 (60 毫升) 和水 (12 毫升) 中, 加入 1,1-双(三苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷复合物 (1.38 克, 1.69 毫摩尔) 和碳酸钾 (4.68 克, 33.88 毫摩尔)。体系在 80 摄氏度搅拌 5 小时。反应结束后, 向体系中加入水 (200 毫升), 用乙酸乙酯 (100 毫升*3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 毫升*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 用硅胶柱纯化 (洗脱剂 (V/V): 石油醚/乙酸乙酯 (体积比) = 50: 1 至 10: 1), 得到 12-4。

步骤 D: 将 12-4 (1.2 克, 3.70 毫摩尔) 和 4-甲氧羰基吲哚-2-硼酸 (810.59 毫克, 3.70 毫摩尔) 溶解在乙二醇二甲醚 (15 毫升) 和水 (3 毫升) 中, 加入 1,1-双(二-叔-丁基膦)二茂铁二氯化钡 (241.23 毫克, 370.13 微摩尔) 和碳酸氢钠 (621.89 毫克, 7.40 毫摩尔)。体系在 80 摄氏度搅拌 16 小时。反应结束后, 向体系中加入水 (100 毫升), 用乙酸乙酯 (100 毫升*2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 毫升*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 用硅胶柱纯化 (洗脱剂 (V/V): 石油醚/乙酸乙酯 (体积比) = 10: 1 至 2: 1), 得到 12-5。

步骤 E: 将 12-5 (1.1 克, 32.43 毫摩尔) 溶解在甲醇 (10 毫升) 中, 室温下加入钯碳 (100 毫克, 纯度 10%)。体系在 25 摄氏度 15Psi (氢气) 下搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液过滤并减压浓缩, 得到 12-6。

化合物 12-6 参考实施例 1 的方法得到脱 Boc 保护前化合物, 再经手性 HPLC 柱 (流动相: AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相 [0.1% 氨水 乙醇]; 洗脱梯度 35%-35%, 2.3min; 50min) 分离得到两个构型的异构体 12_AA (保留时间 = 2.771 min, ee 值 (对映体过量): 98 %) 和实施例 12_BB (保留时间 = 2.875 min, ee 值 (对映体过量): 98 %), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 12_A (保留时间 = 4.564 min, ee 值 (对映

体过量): 100 %)和实施例 12_B (保留时间= 4.148 min, ee 值(对映体过量): 100%)。

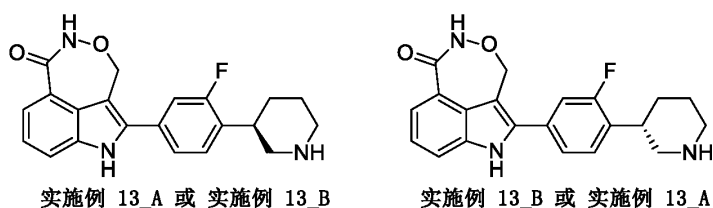
SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 AS-3 100×4.6mm; 内径 3μm; 流动相 30%~45% 异丙醇 (0.05% 异丙基胺) 在 CO₂, 流速: 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 12_A: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.56 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.09 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=7.95 Hz, 1H), 7.48-7.59 (m, 4H), 7.32 (t, *J*=7.82 Hz, 1H), 5.42-5.52 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.42 (br d, *J*=7.58 Hz, 1H), 3.28 (br d, *J*=9.66 Hz, 1H), 2.52 (br s, 1H), 2.08-2.30 (m, 1H).

实施例 12_B: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.55 (br s, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=7.58 Hz, 1H), 7.49-7.60 (m, 4H), 7.33 (t, *J*=7.83 Hz, 1H), 5.41-5.51 (m, 1H), 5.25-5.36 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 2H), 3.38-3.52 (m, 1H), 3.27 (br s, 1H), 2.53 (br d, *J*=4.16 Hz, 1H), 2.11-2.26 (m, 1H).

10

实施例 13 (13_A 和 13_B)



合成方法参考实施例 1。

实施例 13 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱(分离柱 AD-H(250mm*30mm,5μm); 流动相[0.1%氨水 异丙醇]; 洗脱梯度 25%-25%,2.0min; 500min)分离得到两个构型的异构体 13_AA (保留时间= 3.090 min, ee 值(对映体过量): 85 %) 和实施例 13_BB (保留时间= 3.357 min, ee 值(对映体过量): 86%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 13_A (保留时间= 1.477 min, ee 值(对映体过量): 93 %) 和实施例 13_B (保留时间= 1.162 min, ee 值(对映体过量): 50%)。

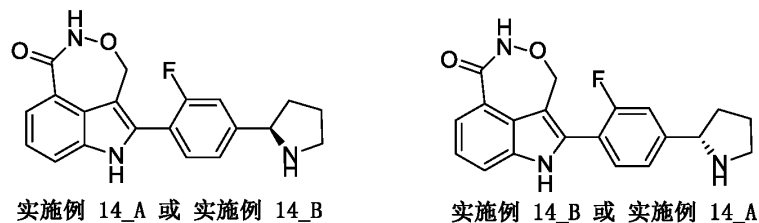
SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralpak AD-3 50×4.6mm; 内径 3μm; 流动相 40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 13_A: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.69 (d, *J*=7.46 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=7.95 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 5.30-5.38 (m, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 3.02 (br d, *J*=10.03 Hz, 2H), 2.48-2.70 (m, 3H), 1.88 (br d, *J*=12.10 Hz, 1H), 1.66-1.78 (m, 3H).

实施例 13_B: ¹HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.69 (d, *J*=6.85 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.95 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 3H), 5.30-5.38 (m, 1H), 5.16-5.24 (m, 1H), 3.15 (br t, *J*=11.92 Hz, 3H), 2.68-2.88 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 2H).

25

实施例 14 (14_A 和 14_B)



合成方法参考实施例 3。

实施例 14 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱(分离柱 Whelk-O1 (250mm*50mm,10μm); 流动相[0.1%

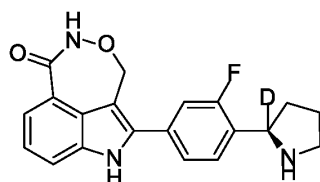
氨水 甲醇]; 洗脱梯度 40%-40%, 3.6 min; 150 min) 分离得到两个构型的异构体 14_AA (保留时间=4.092 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 14_BB (保留时间=4.411 min, ee 值(对映体过量): 98%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 14_A (保留时间=1.489 min), ee 值(对映体过量): 100 % 和实施例 14_B (保留时间=2.700 min), ee 值(对映体过量): 91%。

- 5 SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralpak AD-3 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 40%异丙醇 (0.05% 二乙胺)在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

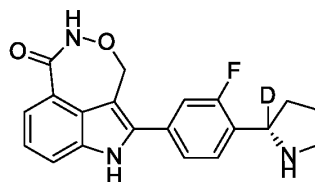
实施例 14_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ = 11.82 (s, 1H), 11.25 - 10.87 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 5.30 - 5.17 (m, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 4.37 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.97 - 1.72 (m, 3H)

- 10 **实施例 14_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜)** δ = 11.80 - 11.74 (m, 1H), 11.15 - 11.03 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H)

实施例 15 (15_A 和 15_B)



实施例 15_A 或 实施例 15_B



实施例 15_B 或 实施例 15_A

15

合成方法参考实施例 8。

- 实施例 15 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱(分离柱 AD-H(250mm*30mm,5 μ m); 流动相[0.1%氨水 异丙醇]; 洗脱梯度 20%-20%, 3.1min; 250min) 分离得到两个构型的异构体 15_AA (保留时间=3.191 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 15_BB (保留时间=3.511 min, ee 值(对映体过量): 97%), 分别通过 20 三氟乙酸脱保护基得到实施例 15_A (保留时间=2.28 min), ee 值(对映体过量): 100 % 和实施例 15_B (保留时间=2.101 min), ee 值(对映体过量): 87%。

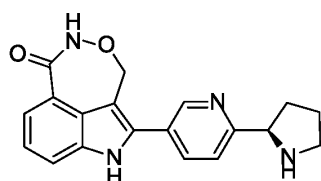
SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralpak OD-3 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 5%~40% 乙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

- 25 **实施例 15_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜)** δ ppm 1.64 (br s, 1 H) 1.75 - 1.89 (m, 2 H) 2.17 - 2.30 (m, 1 H) 3.07 (br d, J =17.69 Hz, 2 H) 5.14 - 5.32 (m, 1 H) 5.37 - 5.52 (m, 1 H) 7.31 (t, J =7.72 Hz, 1 H) 7.39 (br s, 2 H) 7.65 (d, J =8.03 Hz, 1 H) 7.68 - 7.75 (m, 2 H) 8.23 (br s, 1 H) 11.08 (s, 1 H) 11.85 (br s, 1 H)

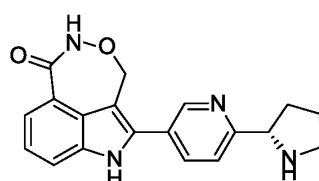
实施例 15_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 1.66 (br s, 1 H) 1.86 (br s, 2 H) 2.25 (br s, 1 H) 3.09 (br s, 2 H) 5.24 (br d, J =14.05 Hz, 1 H) 5.39 - 5.49 (m, 1 H) 7.31 (t, J =7.78 Hz, 1 H) 7.39 (br s, 2 H) 7.66 (d, J =8.03 Hz, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 8.16 (br s, 1 H) 11.08 (s, 1 H) 11.83 (s, 1 H)

30

实施例 16 (16_A 和 16_B)



实施例 16_A 或 实施例 16_B



实施例 16_B 或 实施例 16_A

合成方法参考实施例 3。

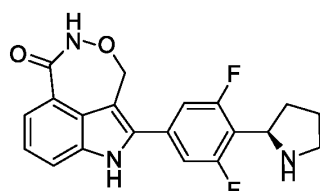
实施例 16 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱(分离柱 AD(250mm*30mm,10 μ m); 流动相[0.1%氨水 异丙醇]; 洗脱梯度 50%-50%, 3.7min; 52min)分离得到两个构型的异构体 16_AA (保留时间= 0.567 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 16_BB (保留时间=0.835 min, ee 值(对映体过量): 99%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 16_A (保留时间= 0.702 min), ee 值(对映体过量): 100 % 和实施例 16_B (保留时间= 1.301 min), ee 值(对映体过量): 100%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Amycoat 50 $\times$ 4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 60% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

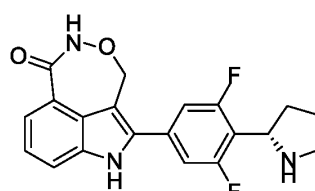
10 **实施例 16_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜)** δ = 11.98 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 5.47 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 3H).

实施例 16_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ = 11.99 (s, 1H), 11.23 - 11.04 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.53 - 5.42 (m, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 3H), 1.86 (br s, 3H).

实施例 17 (17_A 和 17_B)



实施例 17_A 或 实施例 17_B



实施例 17_B 或 实施例 17_A

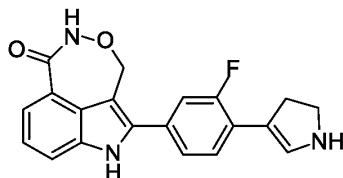
合成方法参考实施例 3。

20 实施例 17 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱(分离柱 WHELK-O1 (250mm*50mm,10 μ m); 流动相 [0.1%氨水 乙醇]; 洗脱梯度 45%-45%,3.2min; 150min)分离得到两个构型的异构体 17_AA (保留时间= 2.145 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 17_BB (保留时间=2.396 min, ee 值(对映体过量): 93%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 17_A (保留时间= 0.622 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 17_B (保留时间= 1.114 min, ee 值(对映体过量): 95%)。

25 SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralpak OD-3 50 $\times$ 4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 40% 乙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 17_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ = 11.96 (s, 1H), 11.16 - 11.06 (m, 1H), 8.31 - 8.17 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 15.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 5.51 - 5.40 (m, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 3H).

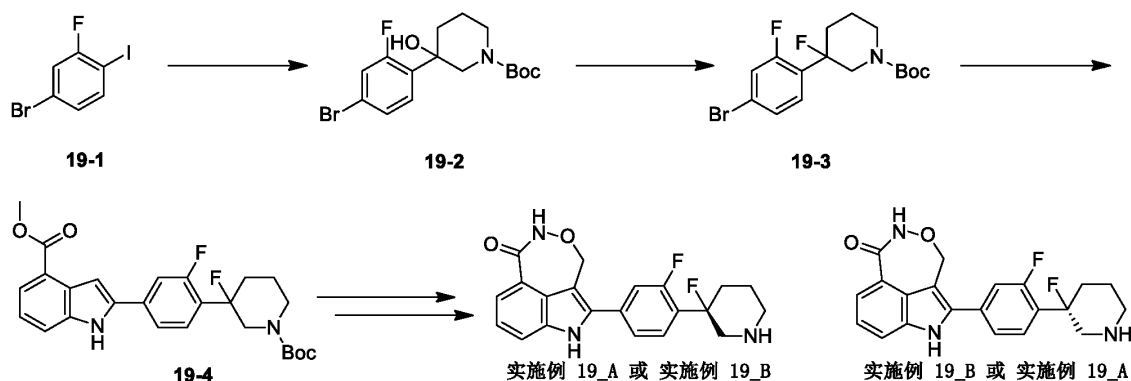
实施例 17_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ = 11.94 - 11.87 (m, 1H), 11.14 - 11.05 (m, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 5.44 (s, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.98 - 1.77 (m, 3H).

实施例 18**实施例 18**

5

合成方法参考实施例 12。

实施例 18: HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.53 (s, 1H), 7.79-7.89 (m, 1H), 7.57-7.73 (m, 2H), 7.23-7.50 (m, 3H), 6.54 (br s, 1H), 5.41-5.54 (m, 1H), 5.25-5.38 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 4.30 (br d, $J=2.08$ Hz, 2H).

实施例 19 (19_A 和 19_B)

10

步骤 A: 将 19-1 (10 克, 33.23 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (100.00 毫升), 取 2.5 M 正丁基锂 (13.29 毫升) 于 -78 摄氏度, 氮气保护下滴加到上述体系中, 半小时内滴完。将上述反应溶液于 -78 摄氏度, 氮气保护下滴加氮-叔丁氧羰基-3-哌啶酮 (6.62 克, 33.23 毫摩尔) 的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液。反应液在 -78 摄氏度下搅拌 1.5 小时。随后体系用饱和氯化铵水溶液 (100 毫升) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 毫升*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物用硅胶柱纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=15/1-3/1), 得到 19-2。

15

步骤 B: 将 19-2 (9.56 克, 22.83 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (100 毫升), 于 -78 摄氏度, 氮气保护下向反应体系加入二乙胺基三氟化硫 (18.40 克, 114.14 毫摩尔)。该体系在 -78 摄氏度下搅拌 2 小时。随后体系用碳酸氢钠水溶液 (10 毫升, pH=7~8) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 毫升*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 毫升*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物用硅胶柱纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=30/1-5/1), 得到 19-3。

20

19-4 以及后续的合成方法参考实施例 1。

实施例 19 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱 (分离柱 AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相 [0.1% 氨水乙醇]; 洗脱梯度 25%-25%, 2.7min; 570min) 分离得到两个构型的异构体 19_AA (保留时间=1.400 min, ee

25

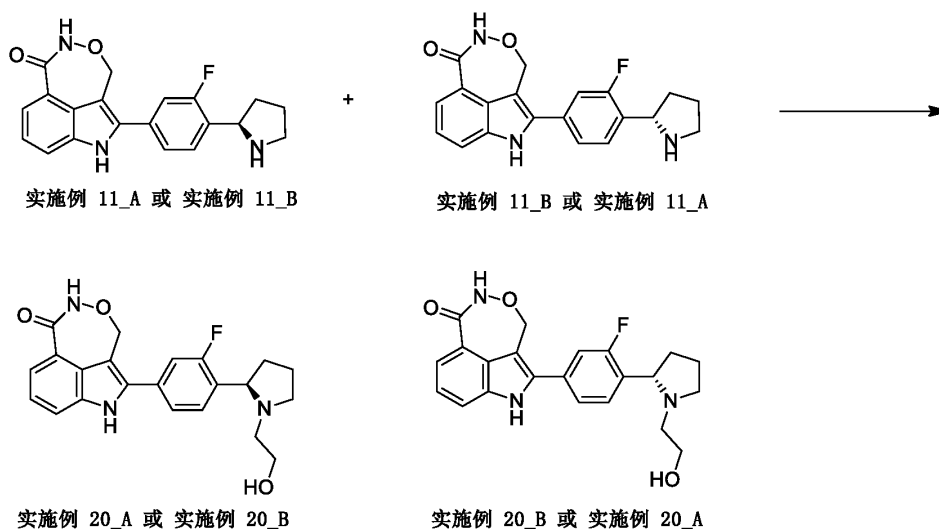
值(对映体过量): 100%) 和实施例 19_BB (保留时间=1.489 min, ee 值(对映体过量): 91.2%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 19_A (保留时间=0.901 min, ee 值(对映体过量): 100%) 和实施例 19_B (保留时间=1.325 min, ee 值(对映体过量): 92%)。

SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 AD-3 50×4.6mm; 内径 3μm; 流动相 40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 19_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 11.92 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.65-7.64 (m, 2H), 7.474-7.465 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 5.46-5.42 (d, J= 14.80 Hz, 1H), 5.28-5.25 (d, J= 14.80 Hz, 1H), 3.29-3.22 (dd, J = 23.20 Hz, 4.40 Hz, 1H), 3.08-3.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.51-2.11 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H)。

实施例 19_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 11.90 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.463-7.457 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 5.45-5.42 (d, J= 14.80 Hz, 1H), 5.28-5.25 (d, J= 14.80 Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.50-2.09 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H)。

实施例 20 (20_A 和 20_B)



将实施例 11_A (50 毫克, 142.3 微摩尔) 和 2-溴乙醇 (21.34 毫克, 170.76 微摩尔) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 然后向其中加入碳酸钾 (23.60 毫克, 0.17 毫摩尔)。所得的混合物在 60 摄氏度下搅拌 16 小时。检测反应完成后, 将反应混合物过滤除去不溶物, 剩下的液体旋干后经制备分离 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm; 流动相[水(0.225%甲酸)-乙腈]; B%: 15%-45%, 9 min) 得到实施例 20_A (保留时间=2.523 min), ee 值(对映体过量): 99%。同样的方法可以获得实施例 20_B (保留时间=2.130 min), ee 值(对映体过量): 99%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Cellucoat 50×4.6mm; 内径 3μm; 流动相 5%~40% 乙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

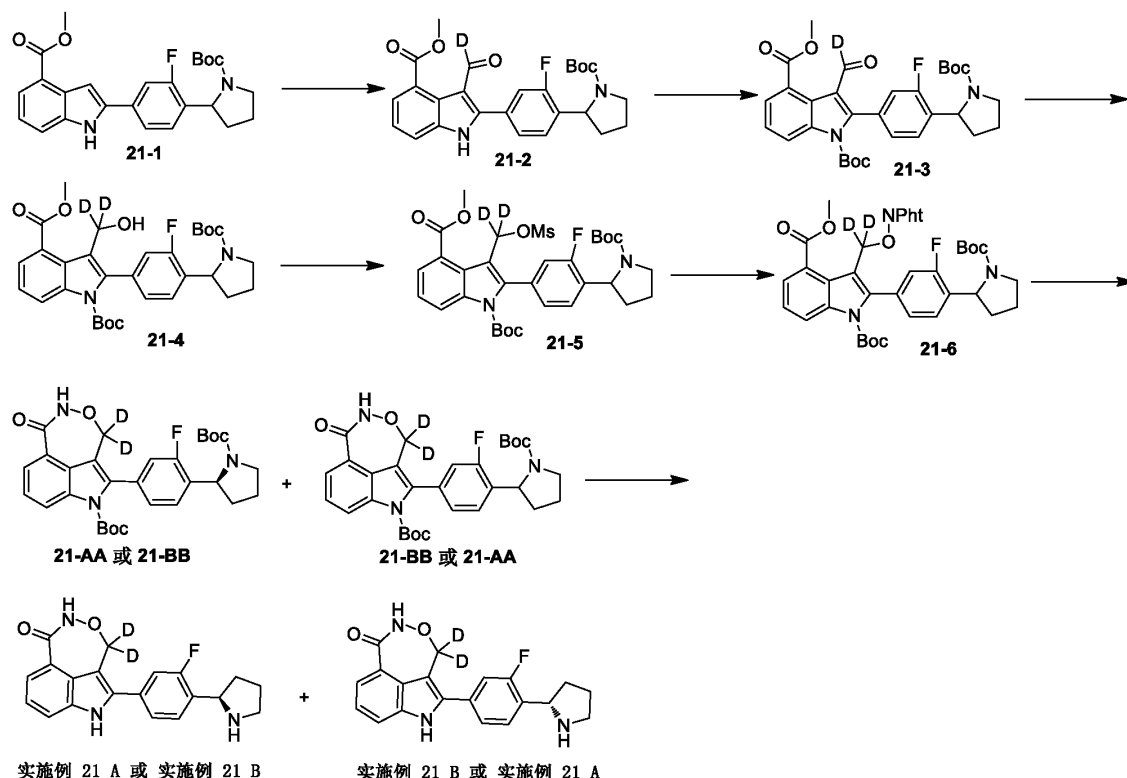
实施例 20_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ = 11.91 - 11.77 (m, 1H), 11.08 (br s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 5.50 - 5.37 (m, 1H), 5.30 - 5.19 (m, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.23 (m, 1H), 3.16 - 2.94 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m,

1H).

实施例 20_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ = 11.84 (s, 1H), 11.42 - 10.86 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 3H), 7.46 - 7.24 (m, 3H), 5.51 - 5.37 (m, 1H), 5.34 - 5.18 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.47 (br d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.33 (br s, 1H), 2.37 - 2.14 (m, 5H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 1H).

5

实施例 21 (21_A 和 21_B)



步骤 A: 将草酰氯 (0.579 克, 4.56 毫摩尔) 加入二氯甲烷中 (15 毫升), 在氮气保护的条件下, 零摄氏度缓慢滴加氘代 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 克, 6.84 毫摩尔)。该体系在 0 摄氏度下搅拌 15 分钟。然后将 21-1 (1 克, 2.28 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (5 毫升) 中, 零摄氏度下加入反应体系。该体系在 15 摄氏度下搅拌 0.5 小时。监测反应完成后, 反应溶液用 10% 的醋酸铵水溶液 (30 毫升) 和四氢呋喃 (20 毫升) 淬灭, 旋去有机溶剂, 剩下的用乙酸乙酯 (30 毫升*2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (30 毫升*3) 和饱和食盐水 (30 毫升*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到 21-2。

步骤 B: 将 21-2 (2.15 克, 5.08 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷中 (10 毫升), 加入三乙胺 (0.65 克, 6.42 毫摩尔), 二碳酸二叔丁基酯 (0.7 克, 3.21 毫摩尔) 和 4-二甲氨基吡啶 (26 毫克, 0.214 毫摩尔)。该体系在 15 摄氏度下搅拌 1 小时。体系减压浓缩旋干, 加入乙酸乙酯 (60 毫升), 有机相用饱和氯化铵水溶液 (30 毫升*3) 和饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到 21-3。

步骤 C: 将 21-3 (1.2 克, 2.11 毫摩尔) 溶解在四氢呋喃 (8 毫升) 和甲醇 (2 毫升) 中。体系冷却到 0 摄氏度, 加入氘代硼氢化钠 (120 毫克, 3.17 毫摩尔)。该体系在 0 摄氏度下搅拌 0.5 小时。体系用饱和氯化铵水溶液 (30 毫升) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 毫升*2) 萃取, 合并有机相用水 (30 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到 21-4。

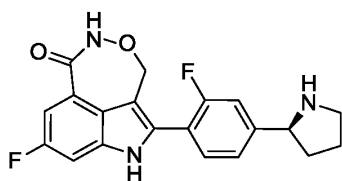
由化合物 21-4 参考实施例 3 方法可以得到两个构型的异构体 21_AA (保留时间= 1.489 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 21_BB (保留时间= 1.558 min, ee 值(对映体过量): 97%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 21_A (保留时间= 1.857 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 21_B (保留时间= 2.663 min, ee 值(对映体过量): 97%)。

- 5 SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralpak IG-3 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 40% 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

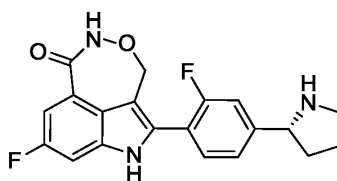
实施例 21_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 1.58 - 1.74 (m, 1 H), 1.85 (br dd, J=13.63, 7.27 Hz, 2 H), 2.25 (td, J=12.17, 7.09 Hz, 1 H), 2.99 - 3.16 (m, 2 H), 4.38 - 4.53 (m, 1 H), 7.24 - 7.48 (m, 3 H), 7.60 - 7.80 (m, 3 H), 8.22 (br s, 1 H), 11.07 (br s, 1 H), 11.85 (br s, 1 H)。

- 10 **实施例 21_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜)** δ ppm 1.61 - 2.01 (m, 3 H), 2.21 - 2.35 (m, 1 H), 3.04 - 3.22 (m, 2 H), 4.54 (br s, 1 H), 7.27 - 7.47 (m, 3 H), 7.60 - 7.81 (m, 3 H), 8.26 (br s, 1 H), 11.08 (br s, 1 H), 11.89 (br s, 1 H)。

实施例 22 (22_A 和 22_B)



实施例 22_A 或 实施例 22_B



实施例 22_B 或 实施例 22_A

- 15 合成方法参考实施例 3。

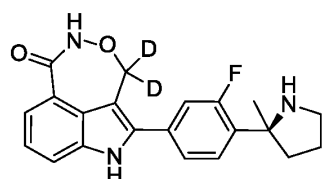
实施例 22 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱(分离柱 WHELK-O1 (250mm*50mm,10 μ m); 流动相 [0.1%氨水 乙醇]; 洗脱梯度 40%-40%,2.8min; 120min)分离得到两个构型的异构体 22_AA (保留时间= 1.411 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 22_BB (保留时间= 1.613 min, ee 值(对映体过量): 99%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 22_A (保留时间= 1.523 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 22_B (保留时间= 3.001 min, ee 值(对映体过量): 100%)。

- 20 SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralpak AD-3 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 40% 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

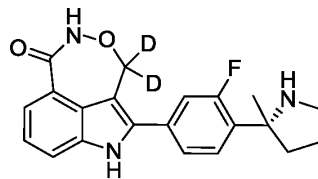
实施例 22_A: HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.55—7.53 (m, 1H), 7.473-7.468 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 5.32-5.28 (d, J= 14.4 Hz, 1H), 5.11-5.08 (d, J= 14.4 Hz, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 3H)。

- 25 **实施例 22_B: HNMR (400 MHz, 氘代甲醇)** δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.553-7.547 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 5.34-5.31 (d, J= 14.8 Hz, 1H), 5.14-5.10 (d, J= 14.8 Hz, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.30-2.22 (m, 3H)。

实施例 23 (23_A 和 23_B)



实施例 23_A 或 实施例 23_B



实施例 23_B 或 实施例 23_A

合成方法参考实施例 21。

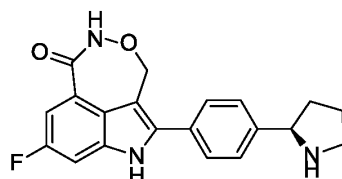
实施例 23 经三氟乙酸脱保护基得到实施例 23_A (保留时间= 3.712 min, ee 值(对映体过量): 99 %) 和实施例 23_B (保留时间= 3.397 min, ee 值(对映体过量): 97%)。

- 5 SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Cellucoat 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 10%~40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

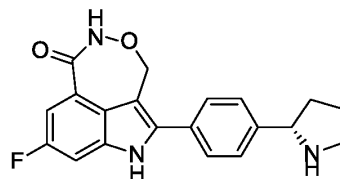
实施例 23_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 1.50 (s, 3 H) 1.68 - 1.79 (m, 1 H) 1.87 - 1.98 (m, 1 H) 2.07 - 2.18 (m, 2 H) 2.91 - 3.01 (m, 1 H) 3.13 - 3.28 (m, 1 H) 7.22 - 7.49 (m, 3 H) 7.61 - 7.82 (m, 3 H) 8.20 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H) 11.85 (s, 1 H)

- 10 **实施例 23_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜)** δ ppm 1.50 (s, 3 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 2.08 - 2.18 (m, 2 H) 2.89 - 3.06 (m, 1 H) 3.14 - 3.31 (m, 1 H) 7.25 - 7.48 (m, 3 H) 7.62 - 7.82 (m, 3 H) 8.23 (s, 1 H) 11.08 (s, 1 H) 11.87 (s, 1 H).

实施例 24 (24_A 和 24_B)



实施例 24_A 或 实施例 24_B



实施例 24_B 或 实施例 24_A

- 15 合成方法参考实施例 3。

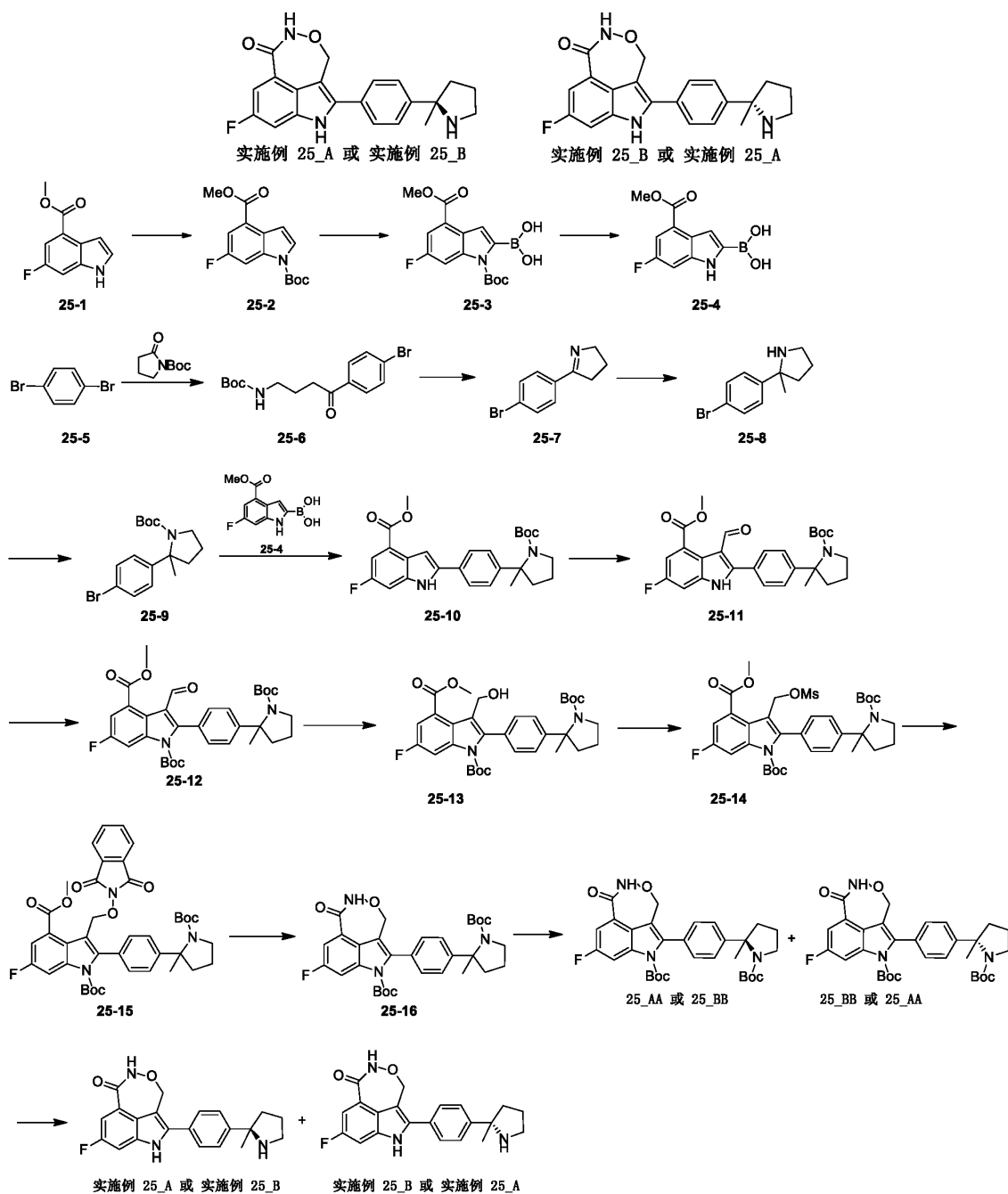
实施例 24 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱(分离柱 AD-H(250mm*30mm,5 μ m); 流动相[0.1%氨水 异丙醇]; 洗脱梯度 30%-30%, 1.5min; 45 min)分离得到两个构型的异构体 24_AA (保留时间= 1.474 min, ee 值(对映体过量): 99 %) 和实施例 24_BB (保留时间= 1.560 min, ee 值(对映体过量): 94%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 24_A (保留时间= 2.298 min, ee 值(对映体过量): 99 %) 和实施例 24_B (保留时间= 2.115 min, ee 值(对映体过量): 88%)。

- 20 SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Cellucoat 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 5%~40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

- 实施例 24_A: HNMR (400 MHz, 氘代甲醇)** δ 8.54 (br s, 1H), 7.60-7.70 (m, 4H), 7.54 (dd, J =2.26, 10.54 Hz, 1H), 7.40 (dd, J =2.26, 9.03 Hz, 1H), 5.40-5.55 (m, 1H), 5.23-5.37 (m, 1H), 4.70 (br dd, J =6.90, 9.54 Hz, 1H), 3.40-3.61 (m, 2H), 2.48-2.64 (m, 1H), 2.14-2.43 (m, 3H).

- 实施例 24_B: HNMR (400 MHz, 氘代甲醇)** δ 8.52 (br s, 1H), 7.63 (q, J =8.41 Hz, 4H), 7.53 (dd, J =2.20, 10.48 Hz, 1H), 7.38 (dd, J =2.26, 9.03 Hz, 1H), 5.38-5.53 (m, 1H), 5.24-5.35 (m, 1H), 4.71 (br dd, J =6.90, 9.41 Hz, 1H), 3.43-3.61 (m, 2H), 2.48-2.62 (m, 1H), 2.18-2.39 (m, 3H).

实施例 25 (25_A 和 25_B)



步骤 A: 将 25-1 (25 克, 129.42 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷中 (250 毫升), 于 0 摄氏度下加入三乙胺 (26.19 克, 258.83 毫摩尔), 4-二甲氨基吡啶 (3.16 克, 25.88 毫摩尔), 二碳酸二叔丁基酯 (31.07 克, 142.36 毫摩尔)。该体系在二十五摄氏度下搅拌二小时。体系加入饱和氯化铵水溶液(80 毫升*3)和饱和食盐水 (50 毫升*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到 25-2。

步骤 B: 将二异丙胺 (13.80 g, 136.38 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (60 毫升), 将 2.5M 正丁基锂 (47.73 毫升), 于 -78 摄氏度, 氮气保护下滴加到上述体系中, 半小时内滴完。反应液在 0 摄氏度下搅拌半小时, 随后将上述反应溶液于 0 摄氏度, 氮气保护下滴加到另一个装有 25-2 (25 克, 285.14 毫摩尔) 和硼酸三异

丙酯（24.05 克，127.86 毫摩尔）的四氢呋喃（200 毫升）溶液的三口瓶中，零度下快速滴完。反应液在 0 摄氏度下搅拌 1 小时。随后体系用醋酸溶液（50 毫升）淬灭，加水稀释（60 毫升），乙酸乙酯（60 毫升*3）萃取，合并有机相，用饱和氯化铵水溶液（50 毫升*3）和饱和食盐水（40 毫升*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得到粗品。粗品用乙腈（100 毫升）和水溶液（300 毫升）打浆，滤饼用油泵拉干，得到 25-3。

步骤 C：将 25-3（45 g，133.49 毫摩尔）分三次于 0 摄氏度下加入三氟乙酸（200 毫升）溶液中，体系在 0 摄氏度氮气保护下搅拌一个小时。反应液随后倒入冰水（300 毫升）中，析出固体，得到滤饼，使用油泵减压浓缩得到 25-4。

步骤 D：在装有镁屑（2.58 克，105.98 毫摩尔），碘（489.05 毫克，1.93 微摩尔）三口瓶中，将 25-5（25 克，105.98 毫摩尔）溶于四氢呋喃（100.00 毫升）中，于 70 摄氏度，氮气保护下滴加到上述体系中，半小时内滴完。反应液在 70 摄氏度下搅拌 1 小时，随后体系冷却到 20 摄氏度。将上述反应溶液于-70 摄氏度，氮气保护下滴加到另一个装有 2-氧吡咯烷-1-羧酸叔丁酯（17.84 克，96.34 毫摩尔）的四氢呋喃（150 毫升）溶液的三口瓶中，半小时内滴完。反应液在-70 摄氏度下搅拌 2 小时，随后升温至 10 摄氏度搅拌 1 小时。体系用饱和氯化铵水溶液（60 毫升）淬灭，乙酸乙酯（60 毫升*3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物用硅胶柱纯化，得到 25-6。

步骤 E：将 25-6（50 克，146.10 毫摩尔）零摄氏度下加入三氟乙酸中（250 毫升）。该体系在 15 摄氏度下搅拌 12 小时。反应液用 40%氢氧化钠水溶液调节 pH=14，黄色固体析出，过滤，用少量水洗涤滤饼，旋干得到 25-7。

步骤 F：将 25-7（15 克，66.94 毫摩尔）溶解在四氢呋喃（150 毫升）中。氮气保护下体系冷却到-78 摄氏度，将三氟化硼乙醚（19 克，133.87 毫摩尔）滴加到上述体系中，半小时内滴完。该体系在-78 摄氏度下搅拌半小时。随后甲基锂溶液（1.6M，83.67 毫升）滴加到上述体系中。该体系缓慢升到 78 摄氏度下搅拌 19.5 小时。体系降到室温用饱和碳酸氢钠水溶液（100 毫升）淬灭，加入水（30 毫升），用乙酸乙酯（80 毫升*3）萃取，合并有机相用饱和食盐水（30*2 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得到 25-8。

步骤 G：将 25-8（16 克，66.63 毫摩尔）溶解在二氯甲烷中（150 毫升），零摄氏度加入三乙胺（20.23 克，199.88 毫摩尔），随后加入二碳酸二叔丁基酯（29.08 克，133.26 毫摩尔）。该体系在 15 摄氏度下搅拌 1 小时。体系减压浓缩旋干，加入饱和氯化铵水溶液（60 毫升）用乙酸乙酯（80 毫升*3）萃取，合并有机相用饱和食盐水（30*3 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得到 25-9。

步骤 H：将 25-9（9 克，26.45 毫摩尔）和 25-4（7.52 克，31.74 毫摩尔）溶解在乙二醇二甲醚（100 毫升）和水（20 毫升）中，加入碳酸氢钠（6.67 克，79.35 毫摩尔），1,1-二（叔丁基磷）二茂铁氯化钾（1.72 克，2.65 毫摩尔）。氮气置换三次，该体系在氮气保护 80 摄氏度下搅拌十二小时。体系减压浓缩旋干，加入饱和食盐水溶液（60 毫升）用乙酸乙酯（60 毫升*3）萃取，合并有机相用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得到残余物。残余物用硅胶柱纯化，得到 25-10。

步骤 I：将草酰氯（5.61 克，44.20 毫摩尔）加入二氯甲烷中（150 毫升），在氮气保护的条件下，零摄氏度缓慢滴加 N,N-二甲基甲酰胺（4.85 克，66.30 毫摩尔）。该体系在 0 摄氏度下搅拌 15 分钟。然后将

25-10 (10 克, 22.10 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (50 毫升) 中, 零摄氏度下加入反应体系。该体系在 15 摄氏度下搅拌 0.5 小时。反应溶液用 10% 的醋酸铵水溶液 (100 毫升) 和四氢呋喃 (100 毫升) 淬灭, 用乙酸乙酯 (45 毫升*2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (50 毫升*3) 和饱和食盐水 (50 毫升*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到 25-11。

5 步骤 J: 将 25-11 (10.62 克, 22.10 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷中 (80 毫升), 零摄氏度加入三乙胺 (6.71 克, 66.30 毫摩尔), 二碳酸二叔丁基酯 (9.65 克, 44.20 毫摩尔) 和 4-二甲氨基吡啶 (810.01 毫克, 6.63 毫摩尔)。该体系在 15 摄氏度下搅拌一小时。体系减压浓缩旋干, 加入饱和氯化铵水溶液 (60 毫升) 用乙酸乙酯 (60 毫升*3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (30*3 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到 25-12。

10 步骤 K: 将 25-12 (12.75 克, 21.96 毫摩尔) 溶解在四氢呋喃 (100 毫升) 和甲醇 (25 毫升) 中。体系冷却到 0 摄氏度, 加入硼氢化钠 (1.25 克, 32.94 毫摩尔)。该体系在 0 摄氏度下搅拌四十分钟。体系用饱和氯化铵水溶液 (80 毫升) 淬灭, 用乙酸乙酯 (80 毫升*2) 萃取, 合并有机相用水 (50 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到 25-13。

步骤 L: 将 25-13 (12.79 克, 21.95 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷中 (150 毫升) 加入三乙胺 (4.44 克, 43.90 毫摩尔), 随后, 于 0 摄氏度氮气保护下加入甲烷磺酰氯 (3.02 克, 26.34 毫摩尔)。该体系在零摄氏度下搅一小时。体系减压浓缩旋干, 加入乙酸乙酯 (80 毫升), 有机相用饱和氯化铵水溶液 (30 毫升*2) 和饱和食盐水 (20 毫升*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到 25-14。

步骤 M: 将 25-14 (14.45 克, 21.87 毫摩尔) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (150 毫升) 中, 加入碳酸钠 (4.64 克, 43.74 毫摩尔), N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (5.35 克, 32.80 毫摩尔)。该体系在 65 摄氏度下搅拌十二小时。体系加入水溶液 (60 毫升) 用乙酸乙酯 (80 毫升*2) 萃取, 有机相用饱和氯化铵水溶液 (50 毫升*3) 和饱和食盐水 (50 毫升*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到残余物。残余物用硅胶柱纯化, 得到 25-15。

步骤 N: 将 25-15 (15 克, 20.61 毫摩尔) 溶解在甲醇 (200 毫升) 中, 加入 98% 水合肼 (3.10 克, 61.83 毫摩尔)。氮气保护下该体系在 65 摄氏度下搅拌二小时。体系过滤减压浓缩得到残余物。残余物用硅胶柱纯化, 得到 25-16。

步骤 O: 化合物 25-16 经手性 HPLC 柱 (分离柱 AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相 [0.1% 氨水 异丙醇]; 洗脱梯度 25%-25%, 2.7min; 400min) 分离得到两个构型的异构体 25_AA (保留时间=2.161min, ee 值 (对映体过量): 100%) 和实施例 25_BB (保留时间=2.353 min, ee 值 (对映体过量): 97%)。分别用三氟乙酸脱保护基, 得到实施例 25_A (时间=3.461min), ee 值 (对映体过量): 98%。和实施例 25_B (时间=3.128min), ee 值 (对映体过量): 90%。

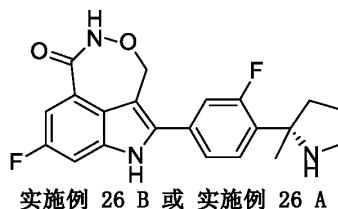
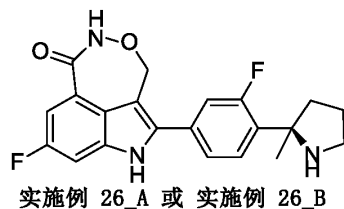
测 ee 值 (对映体过量) 方法: 分离柱: Chiralcel Cellucoat 50x4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: 10%-40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) in CO₂ 流速: 3mL/min 波长: 220nm。

实施例 25_A: ¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ =12.00 (br s, 1H), 11.30 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.62 (br d, J=7.75 Hz, 4H), 7.45 (br d, J=9.13 Hz, 2H), 5.44 (br d, J=14.51 Hz, 1H), 5.14-5.31 (m, 1H), 2.99-3.42 (m, 2H), 1.89-2.23 (m, 4H), 1.53 (br s, 3H)

实施例 25_B: ¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ =12.01 (br s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 4H),

7.40-7.49 (m, 2H), 5.45 (br d, $J=14.55$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J=7.40, 14.73$ Hz, 1H), 3.28 (br d, $J=8.44$ Hz, 2H), 1.98-2.31 (m, 4H), 1.56 (s, 3H).

实施例 26 (26_A 和 26_B)



5 合成方法参考实施例 6。

最后分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 26_A (保留时间=11.430 min), ee 值(对映体过量): 100% 和实施例 26_B (保留时间=8.159 min), ee 值(对映体过量): 100%。

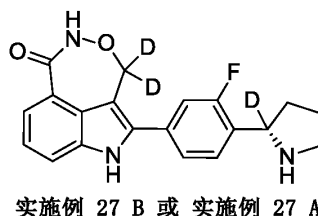
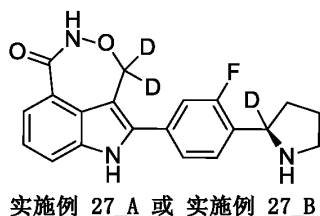
手性 HPLC 方法: 分离柱 Chiralpak IA-3 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 A 相: 正庚烷 (0.05% 二乙胺), B 相: 8% 异丙醇+乙腈 (4:1) (0.05% 二乙胺); 流速 1 mL/min; 波长 220nm。

10 **实施例 26_A: HNMR (400 MHz, 氘代甲醇)** δ 8.54 (s, 1H), 7.63 (t, $J=8.19$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=2.25, 10.51$ Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 5.41-5.52 (m, 1H), 5.27-5.37 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 2.39-2.58 (m, 2H), 2.11-2.38 (m, 2H), 1.70 (s, 3H).

实施例 26_B: HNMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 8.52 (s, 1H), 7.63 (t, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=2.31, 10.44$ Hz, 1H), 7.37-7.50 (m, 3H), 5.43-5.51 (m, 1H), 5.28-5.36 (m, 1H), 3.55 (ddd, $J=4.82, 9.35, 11.85$ Hz, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 2.41-2.62 (m, 2H), 2.16-2.39 (m, 2H), 1.72 (s, 3H).

15

实施例 27 (27_A 和 27_B)



合成方法参考实施例 21 和实施例 8。

20 实施例 27 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱(分离柱 AD-H(250mm*30mm,5 μ m); 流动相[0.1%氨水 异丙醇]; 洗脱梯度 25%-25%, 4.1 min; 104 min)分离得到两个构型的异构体 27_AA (保留时间=1.391 min, ee 值(对映体过量): 98%) 和实施例 27_BB (保留时间=1.482 min, ee 值(对映体过量): 94%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 27_A (保留时间=2.294 min, ee 值(对映体过量): 99%) 和实施例 27_B (保留时间=2.116 min, ee 值(对映体过量): 93%)。

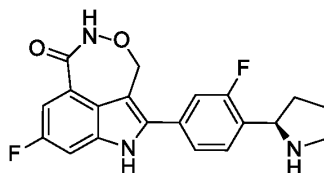
25 SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Cellucoat 50×4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 5%~40% 乙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 27_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 1.76 - 2.06 (m, 3 H), 2.30 (ddd, $J=11.57, 7.13, 4.19$ Hz, 1 H), 3.11 - 3.23 (m, 2 H), 7.32 (t, $J=7.75$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.53 (m, 2 H), 7.63 - 7.79 (m, 3 H), 8.26 (s, 1 H), 11.11 (br s, 1 H), 11.93 (s, 1 H).

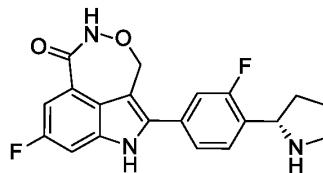
实施例 27_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 1.77 - 2.04 (m, 3 H), 2.24 - 2.40 (m, 1 H), 3.09 - 3.33

(m, 2 H), 7.33 (t, $J=7.75$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 2 H), 7.64 - 7.78 (m, 3 H), 8.21 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H), 11.92 (s, 1 H).

实施例 28 (28_A 和 28_B)



实施例 28_A 或 实施例 28_B



实施例 28_B 或 实施例 28_A

5 合成方法参考实施例 3。

实施例 28 脱 Boc 保护前化合物经手性 HPLC 柱(分离柱 AD-H(250mm*30mm,5 μ m); 流动相[0.1%氨水异丙醇]; 洗脱梯度 20%-20%, 2.3min; 960min)分离得到两个构型的异构体 28_AA (保留时间= 1.474 min, ee 值(对映体过量): 99 %) 和实施例 28_BB (保留时间= 1.560 min, ee 值(对映体过量): 94%), 分别通过三氟乙酸脱保护基得到实施例 28_A (保留时间= 2.619 min, ee 值(对映体过量): 100 %) 和实施例 28_B (保留时间= 2.350 min, ee 值(对映体过量): 96%)。

10

SFC(超临界流体色谱)方法: 分离柱 Chiralpak AD-3 50 $\times$ 4.6mm; 内径 3 μ m; 流动相 40% 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO₂; 流速 3mL/min; 波长 220nm。

实施例 28_A: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 1.56 - 1.70 (m, 1 H) 1.77 - 1.93 (m, 2 H) 2.18 - 2.32 (m, 1 H) 2.93 - 3.18 (m, 2 H) 4.45 (br t, $J=7.47$ Hz, 1 H) 5.18 - 5.50 (m, 2 H) 7.31 - 7.52 (m, 4 H) 7.72 (t, $J=7.97$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 11.29 (br s, 1 H) 12.01 (s, 1 H).

15

实施例 28_B: HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 1.67 (dq, $J=12.25, 8.17$ Hz, 1 H), 1.78 - 1.98 (m, 2 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 2.99 - 3.15 (m, 2 H), 4.48 (br t, $J=7.65$ Hz, 1 H), 5.15 - 5.30 (m, 1 H), 5.35 - 5.50 (m, 1 H), 7.31 - 7.52 (m, 4 H), 7.64 - 7.79 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 11.30 (br s, 1 H), 12.04 (s, 1 H).

实验例 1: PARP-1 酶学实验

20 **实验材料:** 受试化合物、HT Universal Chemiluminescent PARP Assay kit 购自 TREVIGEN。PBS 购自维森特。Triton X-100 购自麦克林。Envision 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验步骤:

(一) 试剂配制:

1. 洗涤液: 1 倍 PBS 中加入 Triton X-100, Triton X-100 的终浓度为 0.1%。
- 25 2. 1 倍 PARP 缓冲液: 取试剂盒中的 20 倍 PARP 缓冲液, 用水稀释 20 倍, 配制成 1 倍 PARP 缓冲液。此缓冲液用来配制化合物, 酶溶液, 底物溶液。
3. 1 倍 Strep-Diluent 溶液: 用水将试剂盒中的 10 倍 Strep-稀释剂稀释 10 倍, 配制成 1 倍 Strep-稀释剂溶液。

(二) 待测化合物配制:

- 30 将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 200 μ M 稀释至 2.56 nM, DMSO 浓度为 100%。取 2 μ L 抑制剂各浓度梯度到化合物中间板, 加入 38 μ L 1 倍 PARP 缓冲液混匀备用, 此时 DMSO 浓度为 5%。

(三) 实验方法:

- a) 取每孔 50μL 1 倍 PARP 缓冲液到测试板中, 25 度孵育 30 分钟。
- b) 结束孵育后, 弃掉测试板中的液体, 从化合物中间板中取出各浓度梯度的化合物 10μL 每孔, 到测试板中。设置双复孔实验。
- 5 c) 向测试板中加入每孔 15μL 酶溶液 (0.5 国际单位)。化合物和酶在 25 度共同孵育 10 分钟。
- d) 结束孵育后向测试板每孔加入 25μL 1 倍 PARP Cocktail, 25μL 1 倍 PARP Cocktail 包括 2.5μL 10 倍 PARP Cocktail, 2.5μL 10 倍 Activated DNA, 20μL 1 倍 PARP 缓冲液。测试板在 25 度孵育 1 小时。化合物终浓度为 2μM 至 0.0256nM, DMSO 浓度为 1%。
- e) 结束孵育后, 使用每孔 200μL 洗涤液对测试板洗涤 2 次, 再用 PBS 每孔 200μL 洗涤 2 次。
- 10 f) 将试剂盒中的 Strep-HRP 使用 1 倍 Strep-Diluent 溶液稀释 500 倍, 每孔 50μL 加入到测试板中, 25 度孵育 1 小时。
- g) 结束孵育后, 使用每孔 200μL 洗涤液对测试板洗涤 2 次, 再用 PBS 每孔 200μL 洗涤 2 次。

按照 1: 1 混合试剂盒中的 PeroxyGlow A 和 B, 向测试板中加入每孔 100μL 混合液, 并且马上使用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数化学发光, 积分时间 0.5 秒。

- 15 **数据分析:** 利用方程式(样品-Min)/(Max-Min)*100%将原始数据换算成抑制率, IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中“log(抑制剂) vs. 响应 - 可变斜率”模式得出)。表 1 提供了本申请的化合物对 PARP1 酶学抑制活性。

实验结果:

- 20 本申请化合物的 PARP-1 激酶抑制活性通过以上的实验方法进行测定, 测得化合物体外酶学抑制活性 (IC₅₀) 见表 1。

实验结论: 本申请化合物化合物显示对 PARP1 的抑制活性优秀。

表 1 化合物的 PARP-1 激酶活性

化合物编号	PARP1 (IC ₅₀ , nM)	化合物编号	PARP1 (IC ₅₀ , nM)
实施例 6_A	2.8	实施例 23_A	3.7
实施例 8_A	2.7	实施例 24_A	2.0
实施例 11_A	3.6	实施例 24_B	2.5
实施例 15_B	7.1	实施例 25_A	2.3
实施例 16_B	2.8	实施例 25_B	2.8
实施例 19_B	3.5	实施例 26_A	3.4
实施例 20_B	3.8	实施例 26_B	3.6
实施例 21_B	5.6	实施例 28_A	2.9
实施例 22_A	4.9	实施例 28_B	3.4
实施例 22_B	4.2	/	/

实验例 2: MDA-MB-436 CTG 细胞抗增殖实验

- 25 **实验材料:** 受试化合物、RPMI-1640 培养基, 胎牛血清, 盘尼西林/链霉素抗生素。MDA-MB-436 细胞系。Envision 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验步骤:

1. 实验方法:

将 MDA-MB-436 细胞种于白色 96 孔板中, 80 μL 细胞悬液每孔, 其中包含 3000 个 MDA-MB-436 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

- 5 将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 2 mM 稀释至 26 nM, 设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μL 培养基, 再按照对应位置, 转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板, 混匀后转移 20 μL 每孔到细胞板中。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 7 天。另准备一块细胞板, 在加药当天读取信号值作为 Max 值参与数据分析。向此细胞板每孔加入 25 μL Promega CellTiter-Glo, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数。

- 10 向细胞板中加入每孔 25 μL 的 Promega CellTiter-Glo 试剂, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数。

2. 数据分析: 利用方程式(样品-Min)/(Max-Min)*100%将原始数据换算成抑制率, IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中“log(抑制剂) vs. 响应 - 可变斜率”模式得出)。表 2 提供了本申请的化合物对 MDA-MB-436 细胞增殖的抑制活性。

- 15 **实验结果:** 本申请化合物比 BRCA1 突变的 MDA-MB-436 细胞的抗增殖活性通过以上的实验方法进行测定, 测得化合物体外抗增殖的半数抑制浓度 (IC_{50}) 见表 2。

实验结论: 本申请化合物对 BRCA1 突变的 MDA-MB-436 细胞具有优秀的抗增殖活性。

表 2 本申请化合物对 MDA-MB-436 细胞增殖的抑制活性

化合物编号	MDA-MB-436 (IC_{50} , nM)	化合物编号	MDA-MB-436 (IC_{50} , nM)
实施例 1_A	18.8	实施例 15_A	134.8
实施例 1_B	60.5	实施例 15_B	89.6
实施例 2_A	75.2	实施例 16_B	44.6
实施例 2_B	50.2	实施例 17_B	163.6
实施例 3_A	28.1	实施例 18	134.3
实施例 3_B	26.5	实施例 19_B	23.97
实施例 4_A	40.5	实施例 20_B	61.6
实施例 4_B	11.0	实施例 21_A	80.6
实施例 6_A	16.9	实施例 21_B	69.8
实施例 6_B	47.6	实施例 22_A	125.0
实施例 7_A	52.6	实施例 22_B	61.6
实施例 7_B	39.5	实施例 23_A	30.9
实施例 8_A	20.8	实施例 23_B	108.3
实施例 8_B	23.5	实施例 24_A	9.6
实施例 9_A	100.7	实施例 24_B	4.4
实施例 10	27	实施例 25_A	12.3
实施例 11_A	70.2	实施例 25_B	20.7
实施例 11_B	156.8	实施例 26_A	8.4

实施例 12_A	131.2	实施例 26_B	29.3
实施例 13_A	117.7	实施例 27_A	21.1
实施例 13_B	184.5	实施例 27_B	69.6
实施例 14_A	165.0	实施例 28_A	73
实施例 14_B	195.5	实施例 28_B	50

实验例 3: MDA-MB-231 CTG cell 抗增殖实验

实验材料: 受试化合物、R DMEM 培养基, 胎牛血清, 盘尼西林/链霉素抗生素, MDA-MB-231 细胞系, Envision 多标记分析仪。

5 **实验方法:**

将 MDA-MB-231 细胞种于白色 96 孔板中, 80 μL 细胞悬液每孔, 其中包含 5000 个 MDA-MB-231 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

实验对每个化合物设置 8 个浓度点, 将待测化合物用排枪进行 3 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 2 mM 稀释至 920 nM, 设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μL 培养基, 再按照对应位置, 转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板, 混匀后转移 20 μL 每孔到细胞板中。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 3 天。
另准备一块细胞板, 在加药当天读取信号值作为 Max 值参与数据分析。向此细胞板每孔加入 25 μL Promega CellTiter-Glo, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数。

向细胞板中加入每孔 25 μL 的 Promega CellTiter-Glo 试剂, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用
15 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数。

数据分析: 利用方程式 $(\text{样品} - \text{Min}) / (\text{Max} - \text{Min}) * 100\%$ 将原始数据换算成抑制率, IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中“log(抑制剂) vs. 响应 - 可变斜率”模式得出)。表 1 提供了本申请的化合物对 MDA-MB-231 细胞增殖的抑制活性。

实验结果: 本申请化合物对 BRCA 野生型的 MDA-MB-231 细胞的抗增殖活性通过以上的实验方法进行测定, 测得化合物体外抗增殖的半数抑制浓度 (IC_{50}) 见表 3。
20

表 3 本申请化合物对 BRCA 野生型的抗增殖活性

化合物编号	MDA-MB-231 (IC_{50} , nM)
实施例 6_A	> 10 μM
实施例 11_A	> 10 μM
实施例 22_B	> 10 μM
实施例 24_A	> 10 μM
实施例 25_A	> 10 μM
实施例 26_A	> 10 μM

实验结论: 本申请化合物对 BRCA 野生型的 MDA-MB-231 细胞几乎没有抑制活性, 说明化合物具有优秀的选择性。

实验例 4: PARylation 抗增殖实验

实验材料：受试化合物、F12K 培养基、Lovo 细胞、Anti-Poly(ADP-ribose) 小鼠单克隆抗体。FITC 标记的山羊抗小鼠 IgG。双氧水。DAPI。PBS。甲醇。丙酮。Tween-20。脱脂奶粉。Envision 多标记分析仪。

试剂配置：

第一天：LOVO 细胞按照 60000 细胞/孔铺板，37 度，5%CO₂，过夜。

5 第二天：试剂配制：

1. 洗涤液：1 倍 PBS 中加入吐温-20，吐温-20 的终浓度为 0.05%。
2. 封闭液：在洗涤液中加入脱脂奶粉，脱脂奶粉的终浓度为 5%。
3. 细胞固定液：甲醇和丙酮按照 7:3 比例混合。

待测化合物配制：化合物中间板 1：用 DMSO 和 PBS 将化合物稀释至终浓度为 10 μ M 至 0.13nM，DMSO 浓度为 1%。化合物中间板 2：用 DMSO 和含有 50mM 双氧水的 PBS 将化合物稀释至终浓度为 10 μ M 至 0.13nM，DMSO 浓度为 1%。

实验步骤：

1. 细胞去掉上清，从化合物中间板 1 中取每孔 40 μ L 化合物到细胞板，37 度，孵育 30 分钟。
化合物孔：化合物，DMSO 1%；
 - 15 阴性对照与阳性对照：加入 1% DMSO；
空白对照：无细胞孔，加入 PBS。
 2. 结束孵育后，从化合物中间板 2 中取每孔 40 μ L 化合物到细胞板，H₂O₂ 终浓度为 25mM。
化合物孔：化合物+25mM H₂O₂
阳性对照与阴性对照：1%DMSO+25mM H₂O₂
 - 20 空白对照：无细胞孔，加入 PBS
 4. 结束孵育后，用冰上预冷的 PBS 洗涤 1 遍，每孔再加入提前预冷的 100 μ L 细胞固定液，在 -20 度放 10 分钟，之后甩掉细胞固定液。
 5. 空气中风干细胞板后，加入每孔 200 μ L PBS 洗涤，弃去 PBS。
 6. 加入每孔 100 μ L 封闭液 25 度孵育 30 分钟，之后甩掉封闭液。
 - 25 7. 加入每孔 25 μ L anti-PAR 抗体，anti-PAR 抗体以 1:50 稀释在封闭液中，25 度孵育 60 分钟。
阴性对照孔：加入 25 μ L/孔 封闭液
空白对照孔：加入 25 μ L/孔 封闭液
 8. 结束孵育后，用每孔 200 μ L 洗涤液洗涤细胞板 4 次，每次 3 分钟，甩掉洗涤液。
 9. 加入每孔 25 μ L 封闭液包含 1:50 稀释 FITC 偶合山羊抗小鼠 IgG 和 0.5 μ g/mL DAPI，25 度孵育 60
 - 30 分钟。
 10. 结束孵育后，用每孔 200 μ L 洗涤液洗涤细胞板 4 次，每次 3 分钟。
 11. 移除液体后，在 Envision 上读数相应荧光值：FITC：480nm，530nm；DAPI：360nm，460nm。
- 数据分析：**利用方程式 (FITC-阴性对照)/(DAPI-空白对照)将原始数据进行数据归一化处理，利用方程式(样品-阳性对照)/(阴性对照-阳性对照)*100%将归一化后的数据换算成抑制率，IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中“log(抑制剂) vs. 响应 - 可变斜率”模式得出)。表 1 提供了本申

请的化合物的抑制活性。

实验结果：本申请化合物对聚 ADP 核糖基化（PARylation）的半数抑制浓度（IC₅₀）见表 4。

表 4 本申请化合物对聚 ADP 核糖基化（PARylation）的抑制活性结果

化合物编号	Parylation (IC ₅₀ , nM)
实施例 6_A	19
实施例 11_A	27
实施例 24_A	23
实施例 25_A	19
实施例 26_A	25

实验结论：本申请化合物对聚 ADP 核糖基化（PARylation）具有显著的抑制活性。

5

实验例 5：血浆蛋白结合率研究

测定本申请化合物在人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠血浆中的蛋白结合率。取人，CD-1 小鼠和 SD 大鼠的空白血浆 796 μL，加入 4 μL 受试化合物工作溶液(400 μM)或华法林工作溶液(400 μM)，使血浆样品中受试化合物与华法林终浓度均为 2 μM。将样品充分混合。有机相 DMSO 的终浓度为 0.5%；移取 50 μL 受试化合物和华法林血浆样品到样品接收板中(三个平行)，立即加入相应体积的对应空白血浆或缓冲液，使得每个样品孔的终体积为 100 μL，血浆：透析缓冲液的体积比为 1:1，然后向这些样品中加入 400 μL 终止液，此样品将作为 T0 样品用于回收率及稳定性测定。将 T0 样品存储于 2-8℃，等待与其它透析完的样品一起进行后续处理；将 150 μL 受试化合物和华法林血浆样品加入到每个透析孔的给药端，在透析孔对应的接收端中加入 150 μL 空白透析缓冲液。然后将透析板封上透气膜后置于湿润的、5% CO₂ 的培养箱中，在 37℃ 下、约 100 rpm 振荡孵育 4-hr。透析结束后，移取 50 μL 透析后的缓冲液样品和透析后的血浆样品到新的样品接收板。在样品中加入相应体积的对应空白血浆或缓冲液，使得每个样品孔的终体积为 100 μL，血浆：透析缓冲液的体积比为 1:1。所有样品经过蛋白沉淀后进行 LC/MS/MS 分析，并通过公式：蛋白未结合率(%)= 100 * 通过透析膜的 药物浓度 / 未通过透析液的 药物浓度，蛋白结合率(%)= 100 - % 蛋白未结合率，% 回收率 = 100 * (通过透析膜的 药物浓度+未通过透析液的 药物浓度) / 未透析前的总药物浓度。计算蛋白结合率以及回收率。

20

实验结果：见表 5。

实验结论：本申请化合物具有良好的血浆蛋白结合率。

表 5 本申请化合物在不同种属中的血浆蛋白结合率

化合物编号	血浆蛋白结合率		
	人	CD-1 小鼠	SD 大鼠
实施例 6_A	81.9%	79.2%	82.4%
实施例 11_A	76.5%	89.9%	96.5%
实施例 24_A	92.7%	96.3%	96.4%
实施例 25_A	85.1%	89.6%	92.3%
实施例 26_A	94.3%	92.0%	90.3%

实验例 6：细胞色素 P450 同工酶抑制性研究

测定受试化合物对人细胞色素 P450 同工酶不同亚型的抑制性。准备受试化合物、标准抑制剂(100×最终浓度)和混合底物工作溶液；将冷冻于-80℃冰箱的微粒体拿出解冻。将 2 μL 的待测化合物和标准抑制剂溶液加至相应孔位，同时将 2 μL 相应的溶剂加至无抑制剂对照孔位（NIC）和 空白对照孔位（Blank）孔位；其次将 20 μL 混合底物溶液加至相应孔位，Blank 孔位除外（将 20 μL PB 加至 Blank 孔位）；准备人肝微粒体溶液（使用后标记日期立刻放回冰箱），随即将 158 μL 人肝微粒体溶液加至所有孔位；将上述样品板放入 37℃水浴预孵育，随即准备辅酶因子（NADPH）溶液；10 分钟后，添加 20 μL NADPH 溶液到所有孔位，样品板摇匀后，放入 37℃水浴孵育 10 分钟；在相应时间点，加入 400 μL 冷的乙腈溶液（内标为 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝洛尔）终止反应；样品板混合均匀后，4,000rpm 离心 20 分钟，沉淀蛋白质；取 200 μL 上清加至 100 μL 水中，摇匀后送 LC/MS/MS 检测。

10 **实验结果：**见表 6。

结论：本申请化合物对 5 种 CYP 酶无或有弱的抑制作用。

表 6 受试化合物对细胞色素 P450 同工酶抑制实验结果

受试化合物	IC ₅₀ (μM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
实施例 6	>50	>50	24.6	10.4	>50
实施例 11_A	>50	>50	15.5	19.2	35.0
实施例 24_A	29.5	>50	17.2	6.98	>50
实施例 25_A	>50	>50	8.33	11.6	32.9
实施例 26_A	>50	49.7	3.31	20.2	14.1

实验例 7：微粒体代谢稳定性

15 **实验目的：**测试受试化合物在三个种属中的肝微粒体代谢稳定性。

实验方法：在37℃ 条件下，1 μM 受试化合物和微粒体（0.5mg/mL）辅以NADPH 再生体系孵育；阳性对照分别是睾酮(3A4 底物)，丙胺苯丙酮（2D6 底物）和双氯芬酸(2C9 底物)，同样的在37℃，阳性对照和微粒体（0.5mg/mL）辅以NADPH 再生体系孵育；不同时间点（0、5、10、20、30 和60 分钟）样品与包含内标的冷乙腈直接混合终止反应；化合物和微粒体在不含有NADPH 再生体系的条件下孵育60 分钟；每个时间点一个平行（n=1）；样品采用LC/MS/MS 分析；化合物的浓度根据分析物峰面积与内标峰面积比率进行表征。

20

实验结果：见表7。

表 7 本申请化合物在不同种属中的肝微粒体稳定性

化合物编号	60min 孵育后的剩余量		
	人	大鼠	小鼠
实施例 6_A	53.7%	55.4%	45.6%
实施例 11_A	73.8%	58.1%	57.1%
实施例 24_A	60.4%	60.6%	52.3%
实施例 25_A	35.9%	31.8%	40.7%
实施例 26_A	29.6%	34.5%	57.7%

实验例 8：小鼠单次给药药代研究

实验目的：以雄性 C57BL/6 小鼠为受试动物，单次给药后测定化合物血浆，肝脏和脑脊液的药物浓度并评估药代动力学行为。

实验方法：选择健康成年雄性 C57BL/6 小鼠灌胃给药。候选化合物与适量 10% DMSO/90%(20%羟丙基-β-环糊精)混合，涡旋并超声，制备得到 0.5 mg/mL 澄清溶液备用。小鼠 1 mg/kg 静脉注射和 5 mg/kg 口服给药后，收集一定时间的全血，制备得到血浆，并采集肝脏和脑脊液，样品前处理后以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件计算药代参数。

实验结果：见表 8。

实验结论：受试化合物在小鼠中具有良好的 AUC_{0-last} 和生物利用度。

10

表 8 受试化合物在小鼠和大鼠中的药代动力学实验结果

药代动力学实验结果 (IV: 1mg/kg PO: 5 mg/kg)	Rucaparib	实施例 6	实施例 11	实施例 24_A	实施例 25_A	实施例 26_A
清除率 (mL/min/kg)	99.9	57.3	16.1	34.9	41.0	60.7
表观分布容积 (L/kg)	13.1	7.44	2.27	4.21	9.44	8.22
AUC _{0-last} (静脉注射, nM. hr)	255	807	2782	1302	958	679
AUC _{0-last} (口服, nM. hr)	145	1100	7919	1382	1186	1286
半衰期 (h)	1.78	1.70	2.20	2.03	3.02	2.15
最高浓度 (nM)	24.8	273	1630	433	240	285
生物利用度 (%)	14.6	27.3	53.9	21.2	24.8	37.9

。

实验例 9：化合物对人乳腺癌 MDA-MB-436 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型体内药效学研究

实验目的：研究受试药受试化合物对人乳腺癌 MDA-MB-436 细胞皮下异种移植瘤在 BALB/c 裸小鼠模型体内药效进行评估。

15 **实验设计：**

表 9 受试化合物体内药效实验动物分组及给药方案

N ¹	化合物治疗	剂量 (mg/kg)	给药体积参数 (μL/g) ²	给药途径	给药 频次
6	溶媒	--	10	PO	QD × 28 天
6	实施例 25_A	12.5	10	PO	QD × 28 天
6	实施例 25_A	25	10	PO	QD × 28 天
6	实施例 25_A	50	10	PO	QD × 28 天

注：1. N：每组小鼠数目；2. 给药容积：根据小鼠体重 10 μL/g。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整。3. QD：每天一次；PO：口服。

实验材料：选择周龄及体重：6—8 周龄，体重 18-22 克，雌性的 BALB/c 裸小鼠。动物到达后在实验环境饲养 3-7 天后方开始实验。每笼动物信息卡注明笼内动物数目，性别，品系，接收日期，给药方案，实验编号，组别以及实验开始日期。所有笼具、垫料及饮水在使用前均灭菌。笼具、饲料及饮水每周更换两次。

20

实验动物以耳标进行标识。供试品：实施例 24_A，实施例 25_A。所有供试品采用 10% DMSO+90%(20% HP-β-CD)作为溶媒进行配置，空白对照组仅采用该溶媒给药。

实验方法：

- 1.细胞培养。人乳腺癌 MDA-MB-436 细胞（ATCC，马纳萨斯，弗吉尼亚州，货号：HTB-130）体外单层培养，培养条件为 RPMI-1640 培养基中加 10%胎牛血清，1% Anti-anti，37 °C 5%CO₂ 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。
- 2.肿瘤细胞接种（肿瘤接种）。将 0.2 mL（1×10⁷ 个）MDA-MB-436 细胞（加基质胶，体积比为 1:1）皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到 318 mm³ 时开始随机分组给药。
- 3.实验动物日常观察：每天监测动物的健康状况及死亡情况，例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动，摄食摄水量，体重变化，外观体征或其它不正常情况。
- 4.肿瘤测量和实验指标：实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)或相对肿瘤增殖率 T/C(%)评价。TGI(%)，反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算： $TGI(\%) = \frac{V_0 - V_t}{V_0 - V_{00}} \times 100\%$ 。相对肿瘤增殖率 T/C (%)：计算公式如下： $T/C \% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100 \%$ （ T_{RTV} ：治疗组 RTV； C_{RTV} ：阴性对照组 RTV）。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积（relative tumor volume，RTV），计算公式为 $RTV = V_t / V_0$ ，其中 V_0 是分组给药时（即 d0）测量所得平均肿瘤体积， V_t 为某一次测量时的平均肿瘤体积， T_{RTV} 与 C_{RTV} 取同一天数据。
- 5.统计分析：包括每个组的每个时间点的肿瘤体积的平均值和标准误（SEM）。治疗组在试验结束时给药后第 27 天表现出最好的治疗效果，因此基于此数据进行统计学分析评估组间差异。本实验数据采用 one-way ANOVA 进行分析，应用 Games-Howell 法进行分析。用 SPSS 17.0 进行所有数据分析。p < 0.05 认为有显著性差异。

实验结果：见表 10。

表 10 受试化合物抑瘤药效评价（基于给药后第 27 天肿瘤体积计算得出）

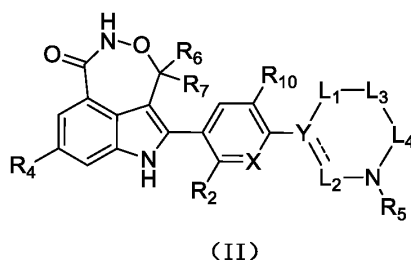
组别	肿瘤体积 (mm ³) ^a (第 27 天)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)	p 值 ^c
溶媒	1586 ± 267	--	--	--
实施例 25_A (12.5mg/kg)	377 ± 149	23.79	95.34	0.051
实施例 25_A (25mg/kg)	132 ± 32	8.31	114.69	0.025
实施例 25_A (50mg/kg)	91 ± 14	5.76	117.86	0.023

注：a. 平均值 ± SEM。
b. 肿瘤生长抑制由 T/C 和 TGI 计算。
c. p 值为第 27 天各组肿瘤体积与溶媒组比较的显著性。

实验结论：本申请化合物具有良好的抑制肿瘤效果。

权利要求

1. 式 (II) 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

5 $\diagup$ 选自单键或双键;

X 选自 CR_3 和 N;

Y 选自 CR_1 和 C;

L_1 选自单键和 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n$;

L_2 选自单键、 $-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 和 $=\text{CH}-$;

10 且 L_1 和 L_2 不同时为单键;

当 L_2 选自单键时, $\diagup$ 选自单键;

L_3 和 L_4 分别独立地选自 $-\text{CR}_8\text{R}_9-$;

n 为 1 或 2;

R_1 选自 H、D、F、Cl、Br、I 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 且当 L_2 选自 $=\text{CH}-$

15 时, R_1 不存在;

R_2 和 R_{10} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、CN 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

R_4 选自 H 和 F;

R_5 选自 H 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

20 R_6 和 R_7 分别独立地选自 H 和 D;

R_8 和 R_9 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

或者, 连接在同一个碳原子上的 R_8 和 R_9 , 与该碳原子一起形成任选被 1、2 或 3 个 R_g 取代的环 A;

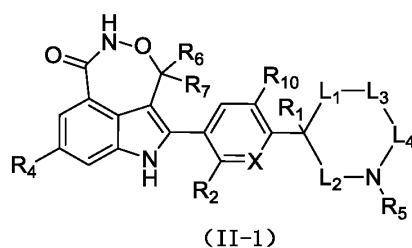
环 A 选自 C_{3-8} 元环烷基和 3~8 元杂环烷基;

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 和 R_g 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、 COOH 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、

25 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NHCH_3 和 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

所述 3~8 元杂环烷基包含 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、N、S 和 NH 的原子或原子团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-1)



其中, R_1 、 R_2 、 X 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 、 L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、D、F 和 CH_3 。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 和 R_{10} 分别独立地选自 H 和 F。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自 H、F、CN、Cl 和 CF_3 ; 优选地, R_3 选自 H 和 F。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 选自 H、甲基、乙基、丙基

和异丙基, 所述甲基、乙基、丙基和异丙基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代; 优选地, R_5 选自 H、甲基、 和异丙基。

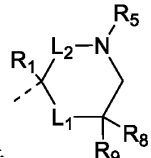
7. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, L_1 选自单键和 $-CR_8R_9-$ 。

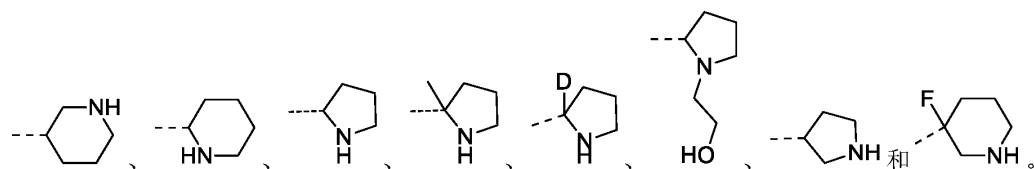
8. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, L_1 选自 $-CR_8R_9-$, L_2 选自 $-CR_8R_9-$ 。

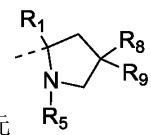
9. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, L_1 选自 $-CR_8R_9-$, L_2 选自单键。

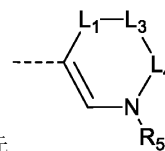
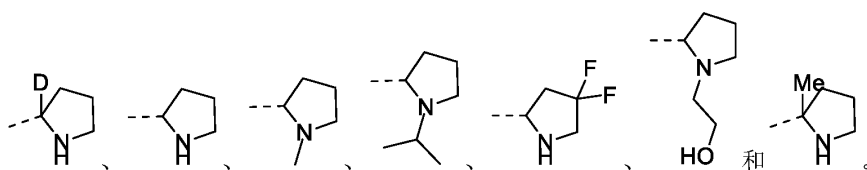
10. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_8 和 R_9 分别独立地选自 H 和 F; 优选地, R_8 和 R_9 均选自 H; 或者, R_8 和 R_9 中一个选自 H, 另一个选自 F。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_6 和 R_7 均为 H。

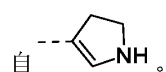
12. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自



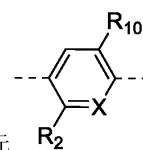
13. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自



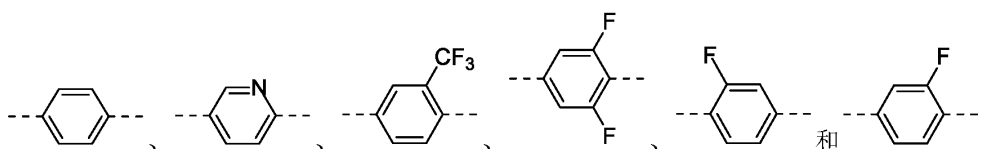
14. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元



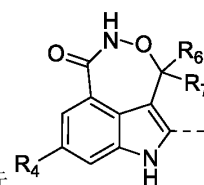
15. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元



5



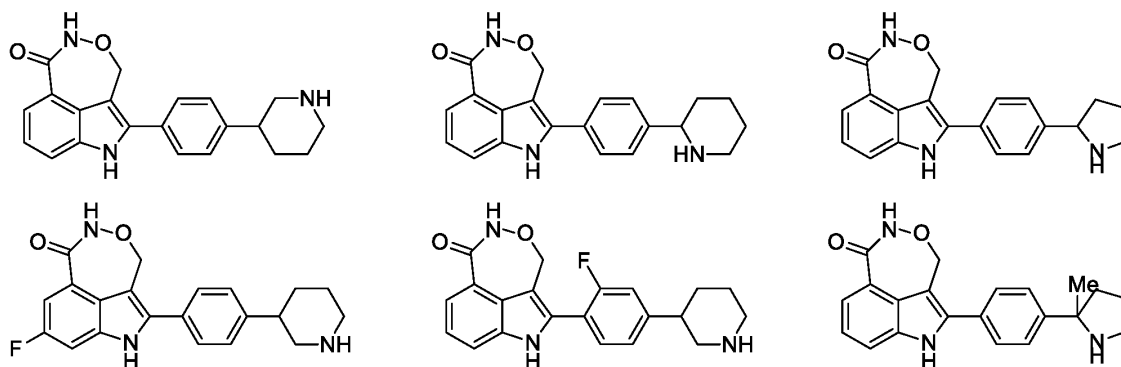
16. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元



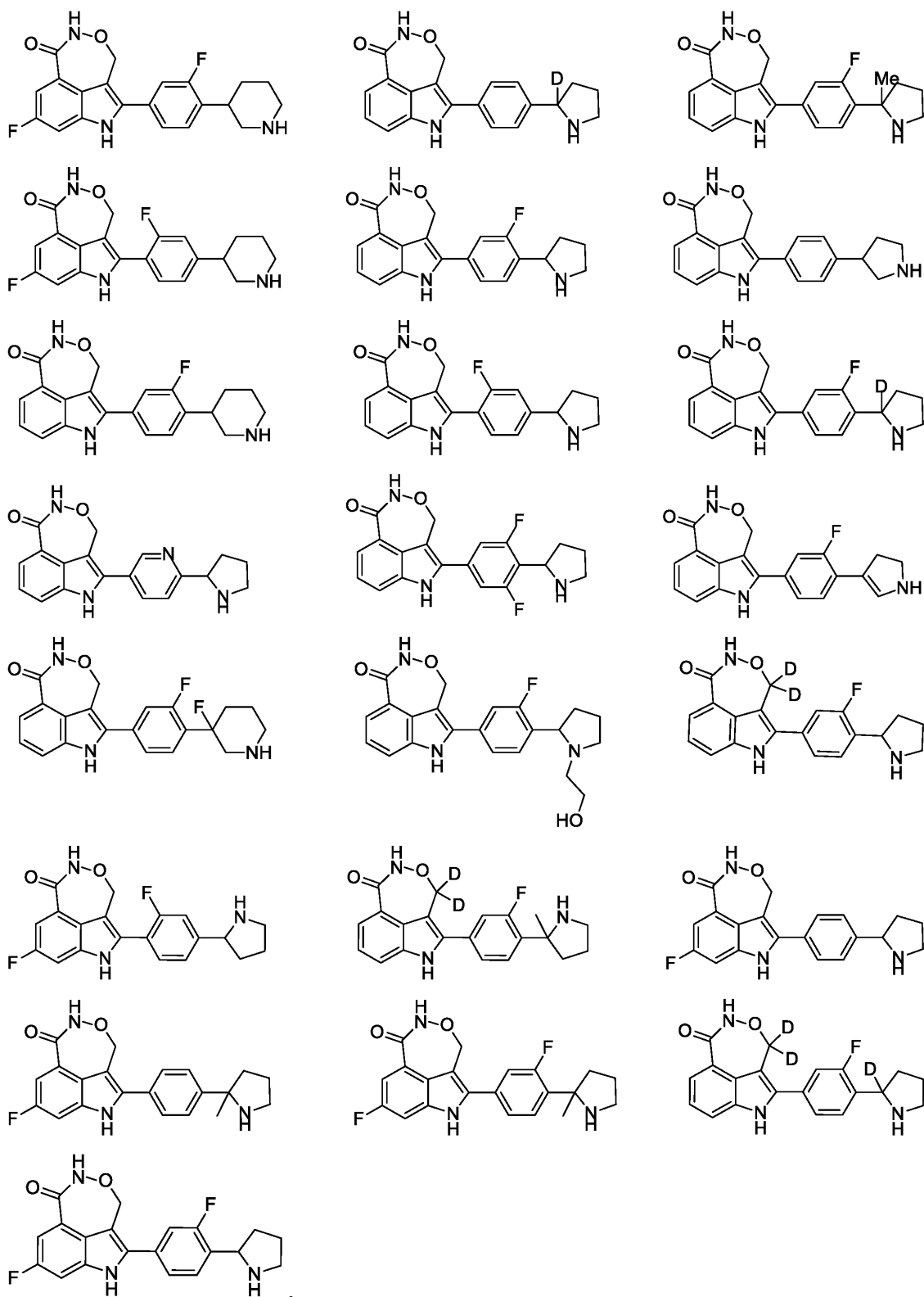
选自



17. 下式所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自

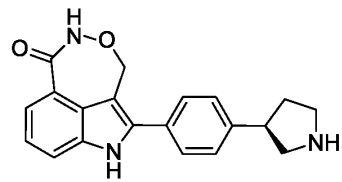
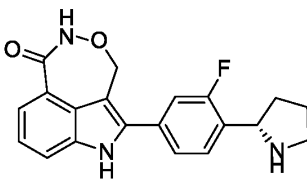
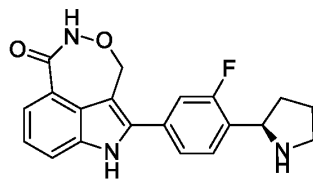
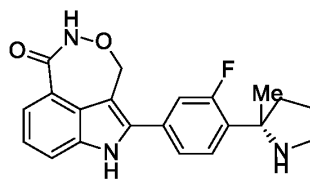
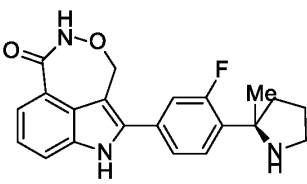
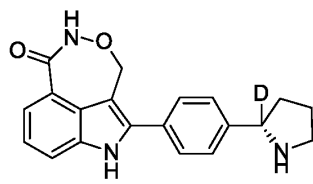
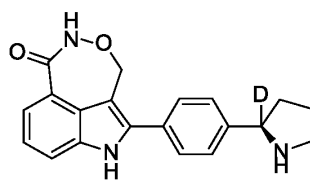
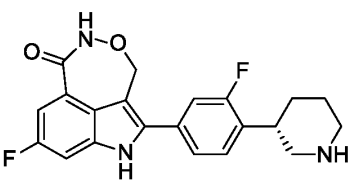
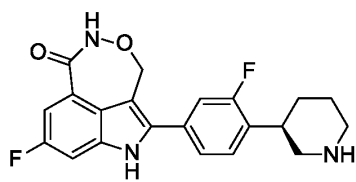
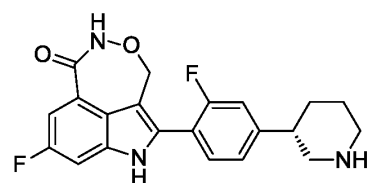
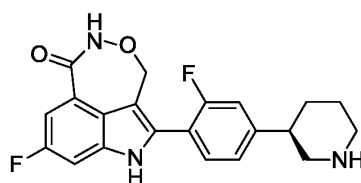
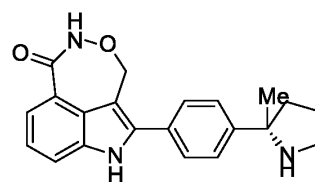
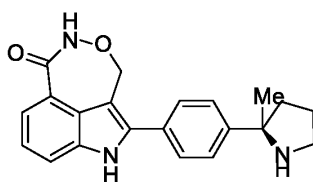
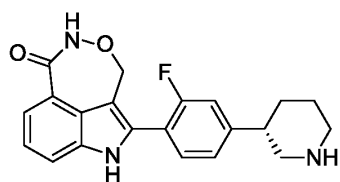
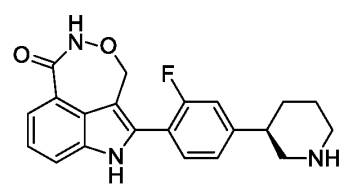
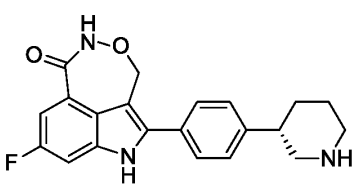
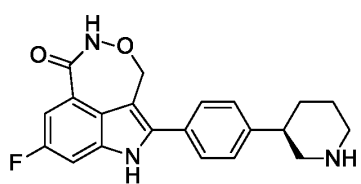
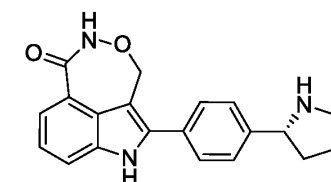
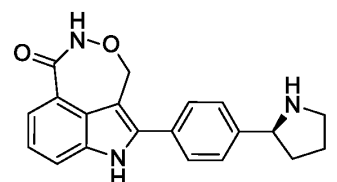
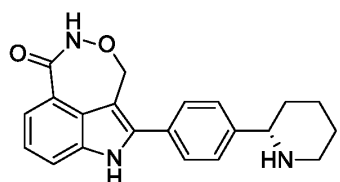
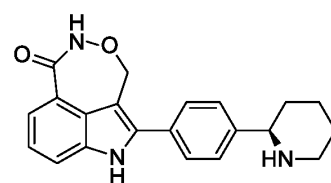
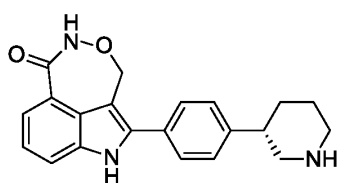
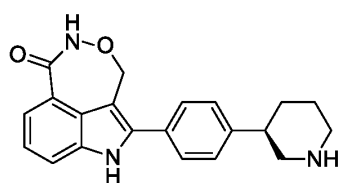


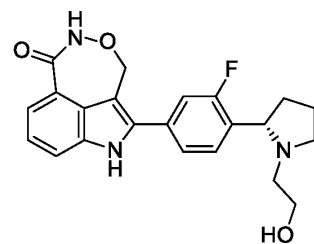
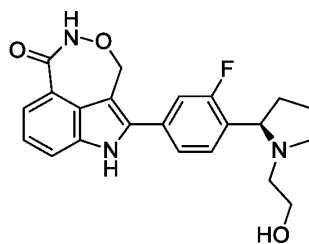
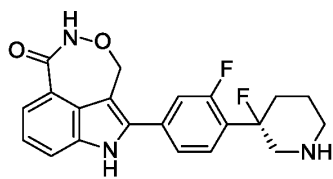
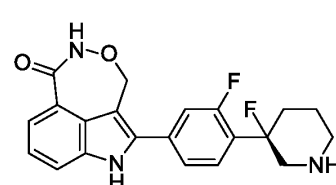
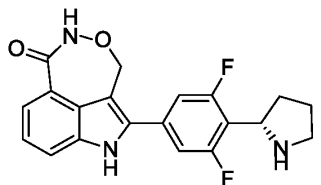
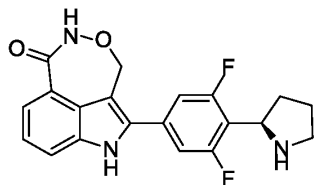
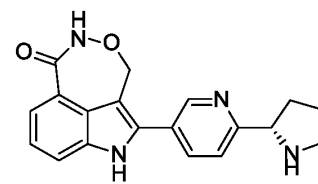
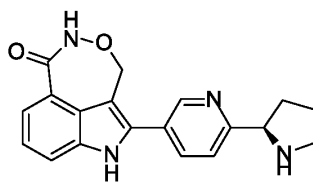
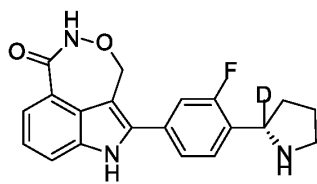
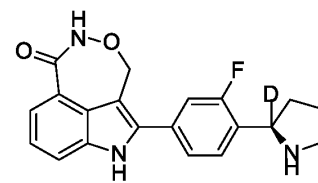
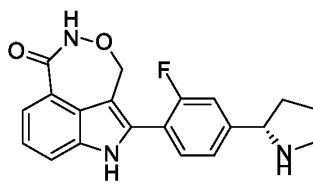
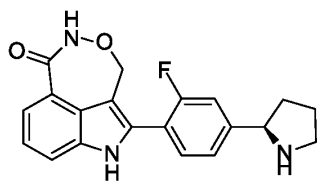
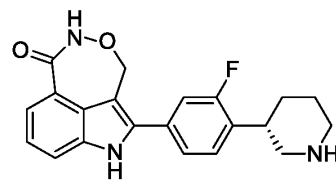
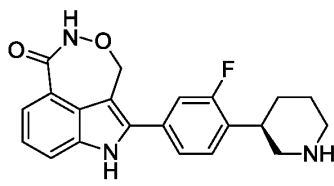
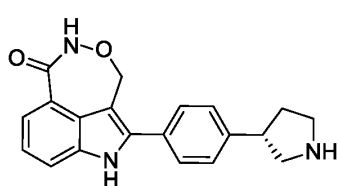
10



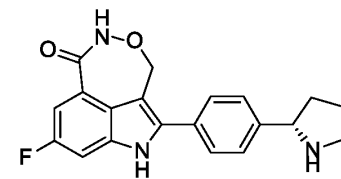
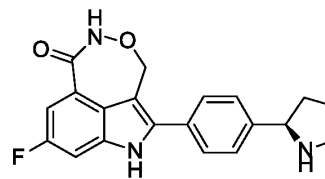
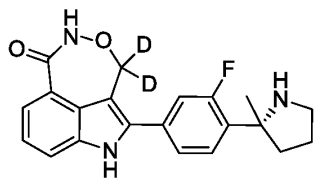
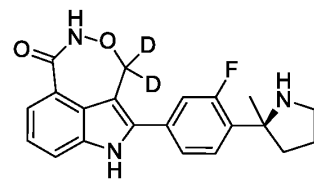
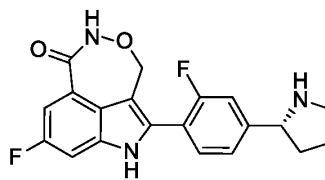
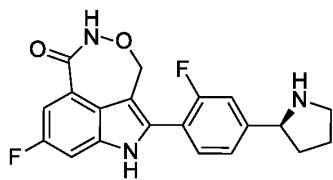
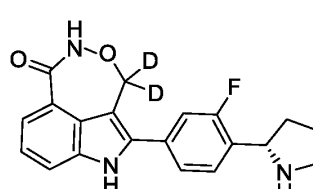
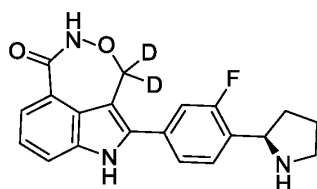
18. 根据权利要求 17 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，选自

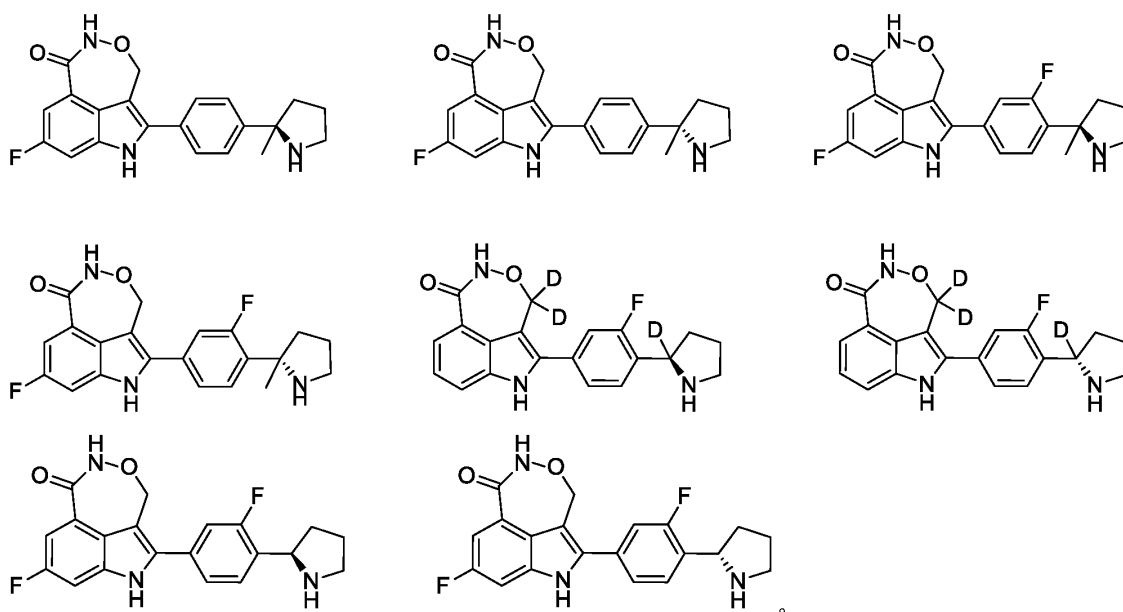
5





5





- 5 19. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求 1-18 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
20. 权利要求 1-18 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗 PARP 受体相关病症的药物中的应用。
21. 一种治疗 PARP 受体相关病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物（优选人类）给予治疗有效量的
- 10 权利要求 1-18 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。