

一种哌嗪衍生物的药物制剂、其制备方法及其用途

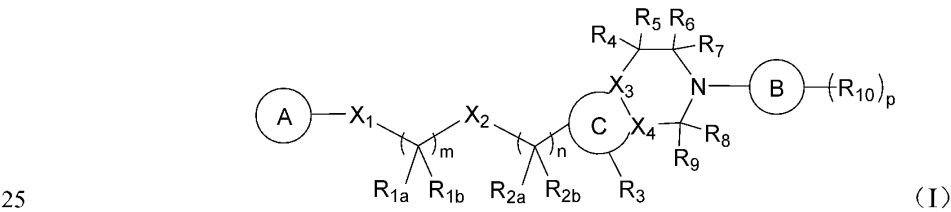
技术领域

5 本发明涉及一种包含哌嗪衍生物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物或其药学上可接受的盐的药物制剂及其制备方法，以及其在医药上的应用。

背景技术

二磷酸腺苷核糖基化（ADP-ribosylation，ADP-核糖基化）是蛋白质转录后修饰过程，
10 将单个或多个二磷酸腺苷核糖（ADP 核糖）基团嵌入蛋白质的氨基酸残基上。ADP-核糖基化是可逆过程，涉及细胞信号转导、DNA 损伤修复、转录、基因表达调控和细胞凋亡等生理调控。介导 ADP 核糖嵌入修饰的酶为 ADP-核糖基化酶。ADP-核糖基酶可以进行两种类型的修饰：单-ADP 核糖基化和聚-ADP 核糖基化。当 DNA 损伤或细胞受到压力应激时，PARP（poly ADP-ribose polymerase，聚 ADP-核糖聚合酶）会被激活，导致聚 ADP-核糖量
15 增加，而 NAD⁺量减少。迄今为止，科学家已经鉴定出 17 个不同的 PARP。MonoPARP 占据了 PARP 家族的大部分，并介导重要的生物学功能和各种应激反应，例如：未折叠的蛋白质反应、NF-κB 信号传导、抗病毒反应和细胞因子信号传导。2,3,7,8-四氯二苯并-对二噁英（TCDD）诱导型聚（ADP-核糖）聚合酶（PARP-7）是 MonoPARP 家族成员之一，其表达受 TCDD 激活芳烃受体（AHR）的调节，AHR 是一种配体激活的转录因子，可介导许
20 多环境异源生物的毒性活性。AHR 上调 PARP-7 的表达，PARP-7 通过与激酶 TBK1 相互作用并使其 ADP-核糖基化，导致 TBK1 活性受抑制、IFN-I（I型干扰素）反应的下调，进而导致机体抗病毒和肿瘤免疫应答受到抑制。

专利（PCT 公开号：WO2022242750）描述了式（I）所示的一种新型的 PARP7 抑制剂，对 PARP7 活性具有良好的抑制作用，具有制备抗肿瘤药物的潜力。

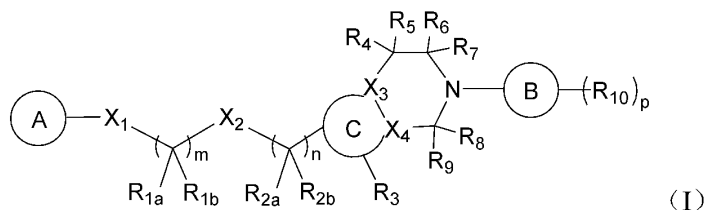


制备一种具有良好的药物溶出效果和稳定性的含有 PARP7 抑制剂类药物的制剂是十分必要的。

发明内容

本发明的目的是提供一种包含 PARP7 抑制剂的药物制剂及其制备方法，及其在制备抗肿瘤药物上的应用，其中 PARP7 抑制剂为哌嗪衍生物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物或其药学上可接受的盐。

本发明的一个或多个实施方式提供一种哌嗪衍生物的药物制剂，其特征在于：包含哌嗪衍生物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物或其药学上可接受的盐，所述药物制剂包含 1-1000mg 规格的所述哌嗪衍生物，所述哌嗪衍生物选自式 (I) 化合物：



其中：

X₁ 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

X₂ 为 O 或键；

X₃、X₄ 各自独立地为 C 或 N；

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R_{1a}、R_{1b} 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R_{2a}、R_{2b} 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

R₃ 为 H、D、C₁₋₆ 烷基、卤素或氰基，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

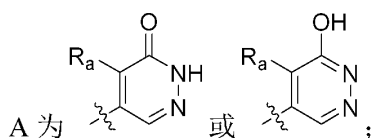
R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₄、R₅ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₆、R₇ 与相连的碳原子形成=O；

R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₈、R₉ 与相连的碳原子形成=O；或者 R₈ 与 R₉ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

R₁₀ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、CONR_{10a}R_{10b}、卤素、氰基、S(O)₂R_{10c}、SR_{10d} 或 3 至 5 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

R_{10a}、R_{10b}、R_{10c}、R_{10d} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；



R_a 为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 环烷基、卤素或氰基，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

B 为 5 至 10 元的碳环或杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3;

5 p 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方案中, 本发明药物制剂其特征在于:

X₁ 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环, 所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

X₂ 为 O 或键;

10 X₃、X₄ 各自独立地为 C 或 N;

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基; 或者 R_{2a}、R_{2b} 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

R₃ 为 H、D、C₁₋₆ 烷基、卤素或氰基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素所取代;

15 R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基; 或者 R₄、R₅ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

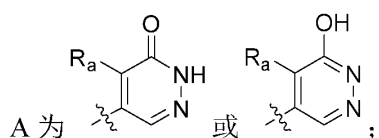
R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基; 或者 R₈、R₉ 与相连的碳原子形成=O;

R₁₀ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、CONR_{10a}R_{10b}、卤素、氰基、S(O)₂R_{10c}、SR_{10d}

20 或 3 至 5 元环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

R_{10a}、R_{10b}、R_{10c}、R_{10d} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;



R_a 为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 环烷基、卤素或者氰基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

25 B 为 5 至 6 元的碳环或杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

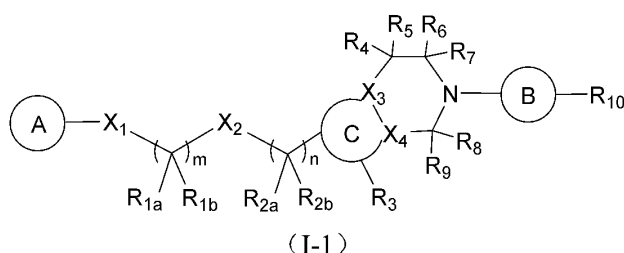
C 为 5 至 6 元杂环, 所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3;

p 为 0、1、2 或者 3。

30 在一个或多个实施方案中, 本发明药物制剂其特征在于, 所述哌嗪衍生物选自式(I-1)化合物:



其中：

X₁ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

5 X₂ 为 O；

X₃、X₄ 各自独立地为 C 或 N；

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；

R₃ 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或卤素，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

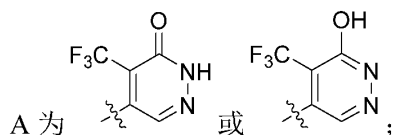
10 R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；

R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；

R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₈ 与 R₉ 与相连的碳原子形成=O；

R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基或 SR_{10d}，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

15 R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；



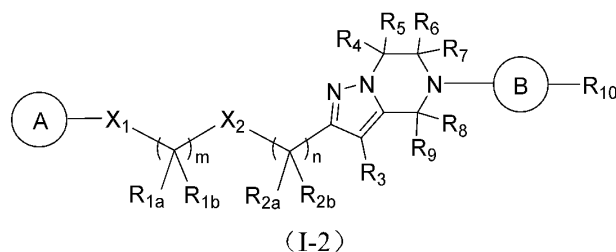
B 为 5 至 6 元碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子；

m 为 1、2 或 3；

20 n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述吡嗪衍生物选自式 (I-2) 化合物：



其中:

X₁ 为 NH;

X₂ 为 O;

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

5 R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R₃ 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或卤素, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

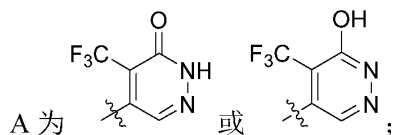
R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基; 或者 R₈ 和 R₉ 与其相连的碳原子形成=O;

10 R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基或 SR_{10d}, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;



B 为 5 至 6 元的碳环或杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

15 m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方案中, 本发明药物制剂其特征在于:

X₁ 为 NH;

X₂ 为 O;

20 R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R₃ 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或卤素, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

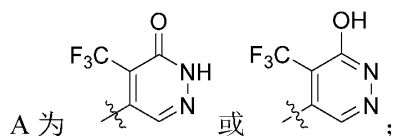
R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

25 R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基, 或者 R₈ 与 R₉ 与相连的碳原子形成=O;

R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基、氰基、或 SR_{10d}, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;



B 为 5 至 6 元的碳环或杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方案中, 本发明药物制剂其特征在于:

X₁ 选自 NH;

5 X₂ 选自 O;

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地选自 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地选自 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R₃ 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或卤素, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

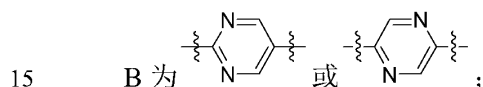
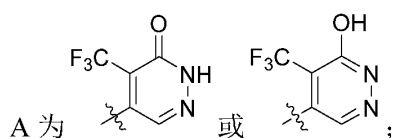
R₄、R₅ 各自独立地为 H 或 D;

10 R₆、R₇ 各自独立地为 H 或 D;

R₈、R₉ 各自独立地为 H 或 D;

R₁₀ 为 CF₃ 或 SR_{10d};

R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;



m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方案中, 本发明药物制剂其特征在于:

X₁ 选自 NH;

20 X₂ 选自 O;

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地选自 H、D 或 C₁₋₃ 烷基;

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地选自 H、D 或 C₁₋₃ 烷基;

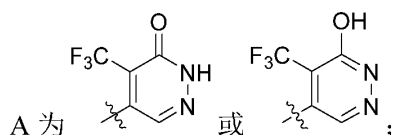
R₃ 选自 H、D 或者 CF₃;

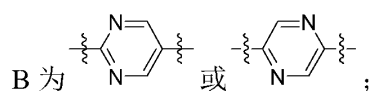
R₄、R₅ 各自独立地选自 H 或 D;

25 R₆、R₇ 各自独立地选自 H 或 D;

R₈、R₉ 各自独立地选自 H 或 D;

R₁₀ 为 CF₃;



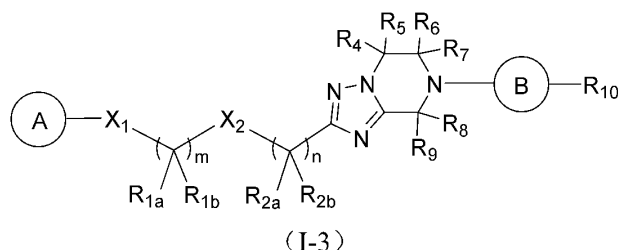


m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1 或 2。

在一个或多个实施方案中,本发明药物制剂其特征在于,所述哌嗪衍生物选自式(I-3)

5 化合物:



其中:

X₁ 为 NH 或 4 至 6 元杂环, 所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

10 X₂ 为 O;

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

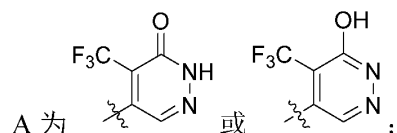
R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

15 R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基; 或者 R₈、R₉ 与相连的碳原子形成=O;

R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基或 SR_{10d}, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被 1 至

3 个卤素取代;

R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;



20 B 为 5 至 6 元的碳环或杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方案中,本发明药物制剂其特征在于:

X₁ 为 NH 或 4 至 6 元杂环, 所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

25 X₂ 为 O;

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基;

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；

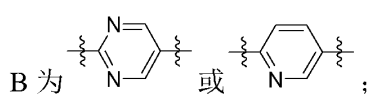
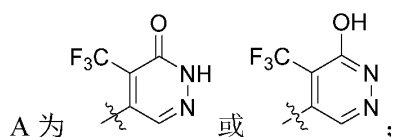
R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；

R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；

R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；或者 R₈ 与 R₉ 与相连的碳原子形成=O；

5 R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基、氰基或 SR_{10d}，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；



m 为 1、2 或 3；

10 n 为 0、1 或 2。

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于：

X₁ 为 NH；

X₂ 为 O；

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；

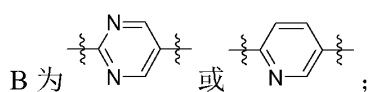
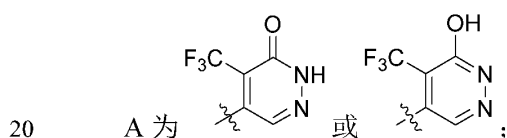
15 R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H 或 D；

R₄、R₅ 各自独立地为 H 或 D；

R₆、R₇ 各自独立地为 H 或 D；

R₈、R₉ 各自独立地为 H 或 D；

R₁₀ 为 CF₃；

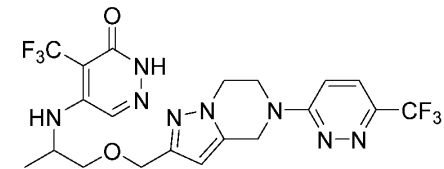
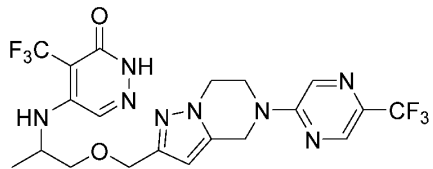
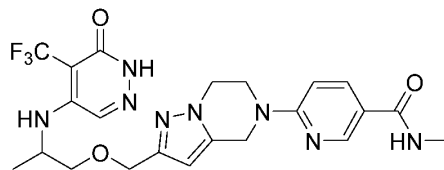
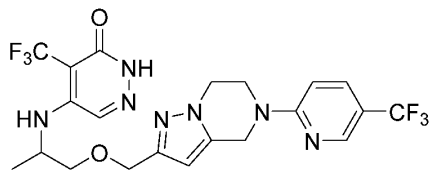
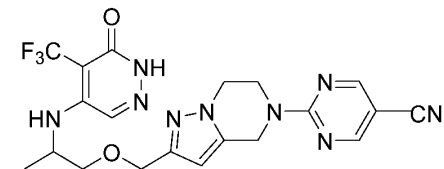
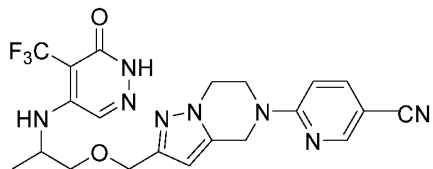
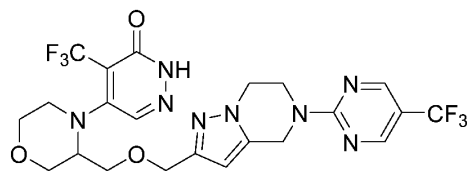
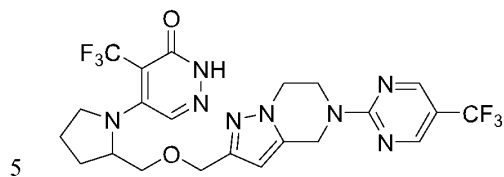
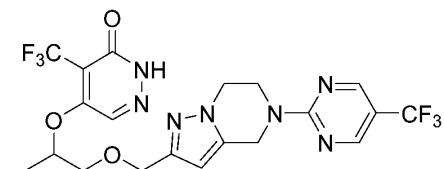
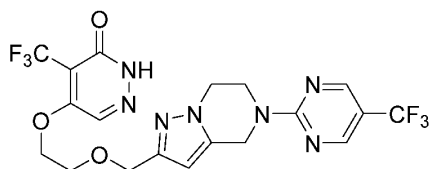
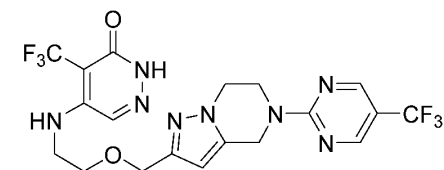
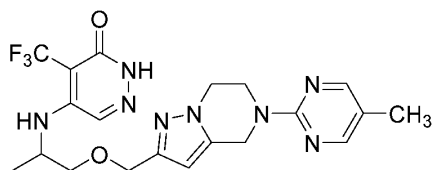
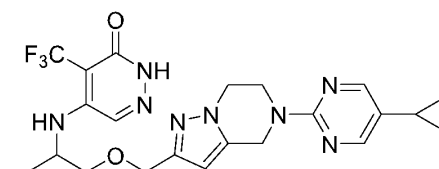
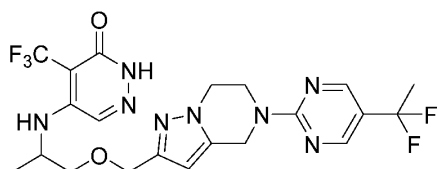
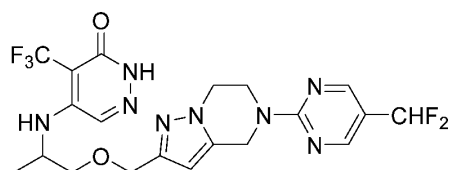
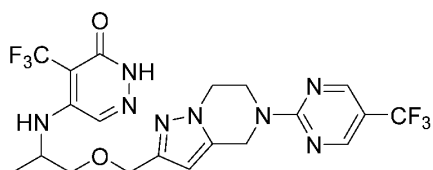


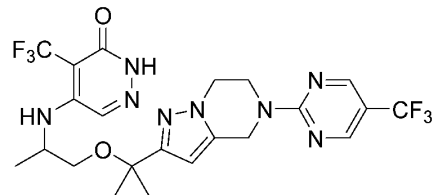
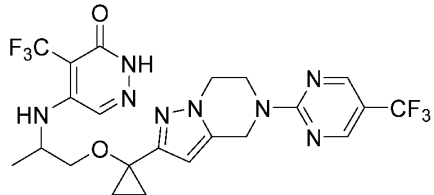
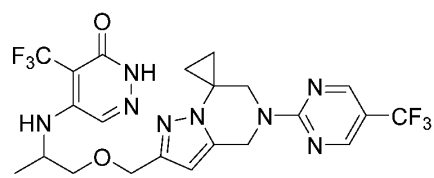
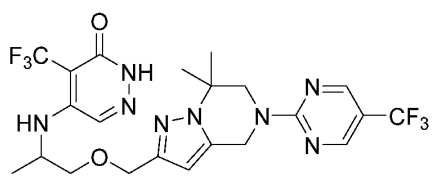
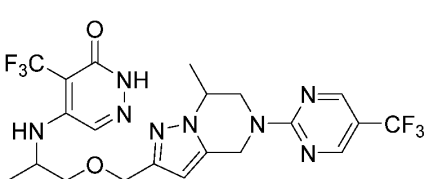
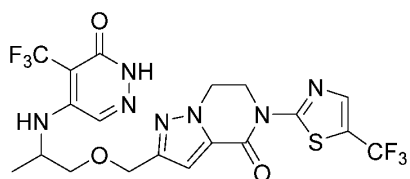
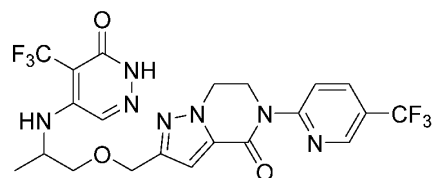
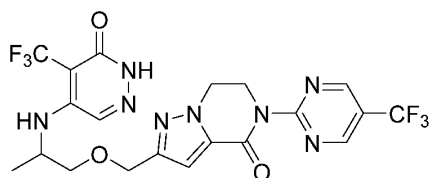
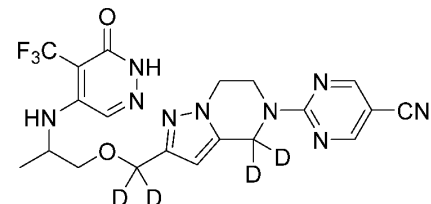
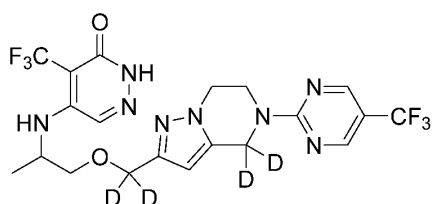
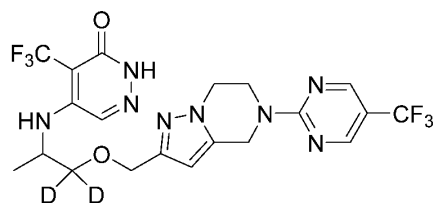
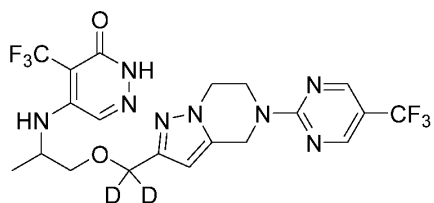
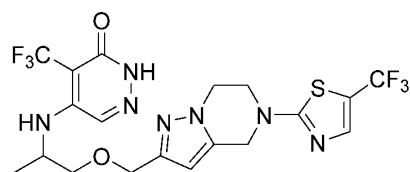
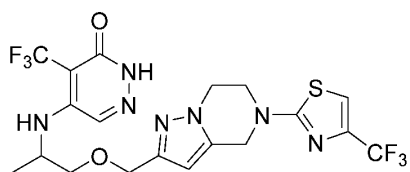
m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1 或 2。

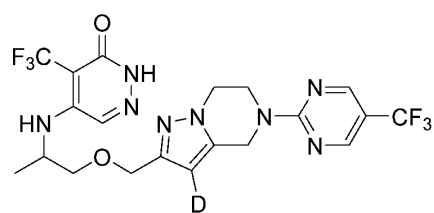
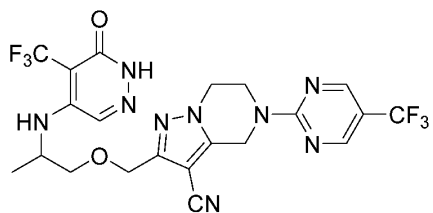
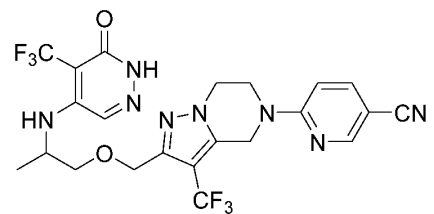
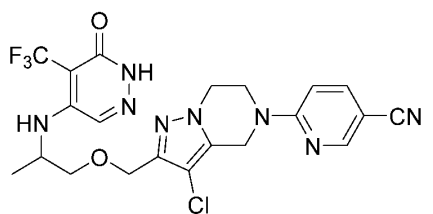
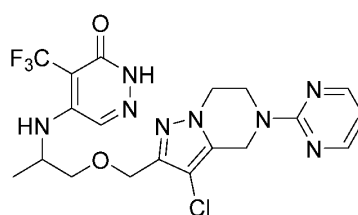
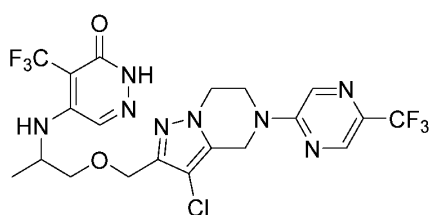
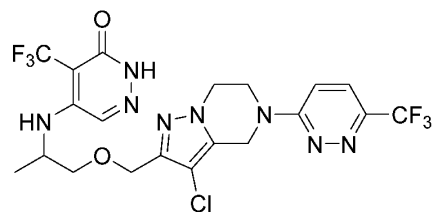
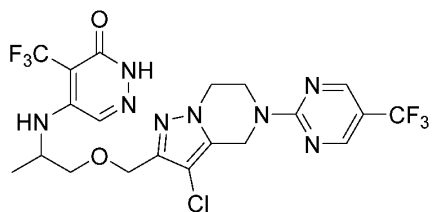
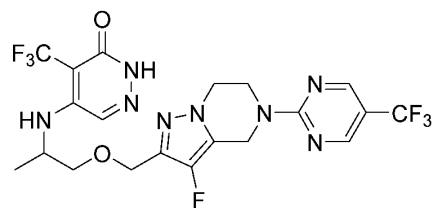
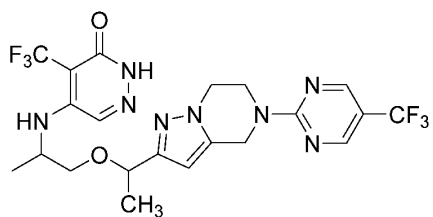
在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述哌嗪衍生物或者其立体

25 异构体、互变异构体、氘代物或其药学上可接受的盐选自：

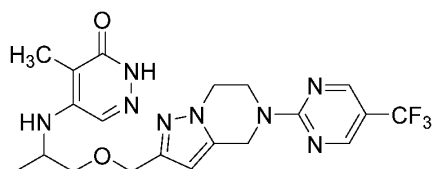
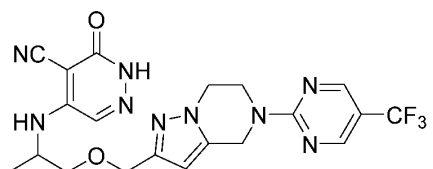
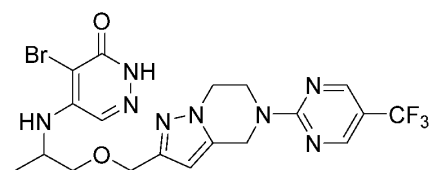
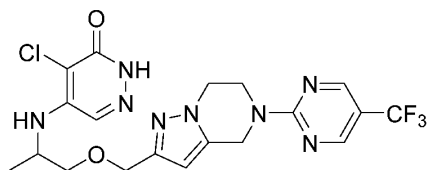


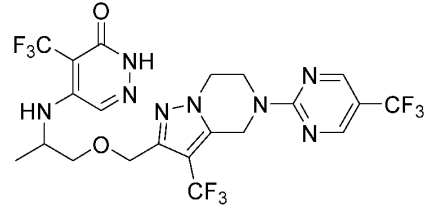
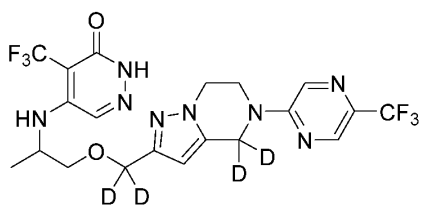
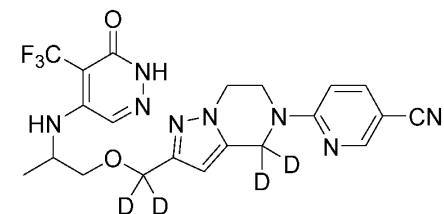
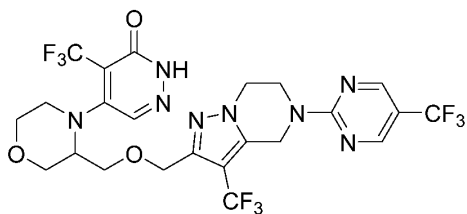
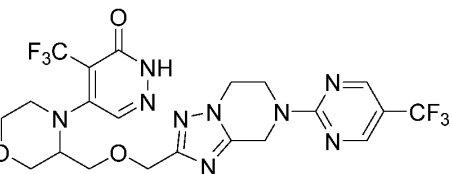
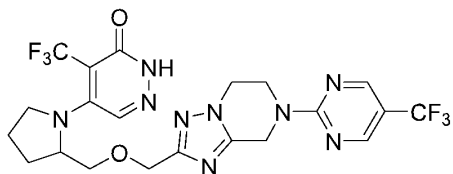
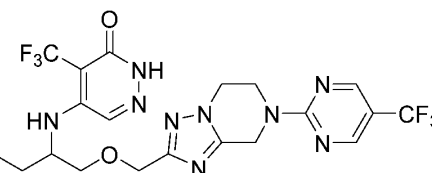
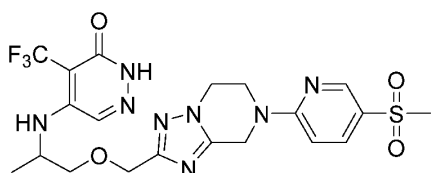
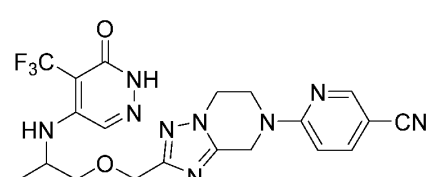
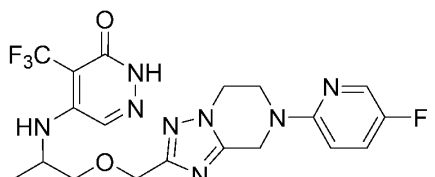
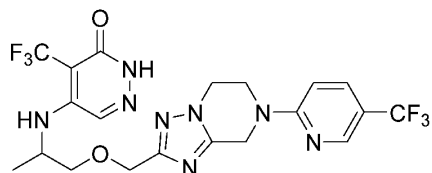
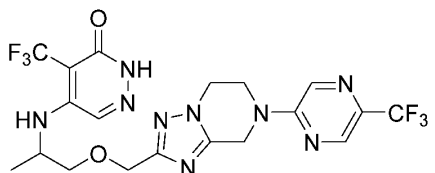
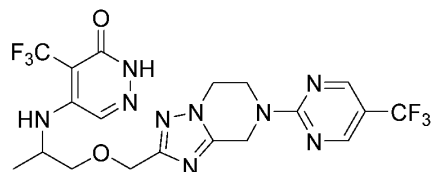
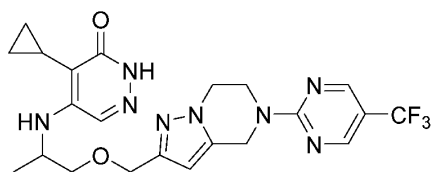


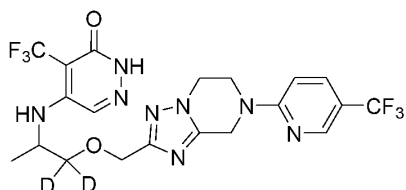
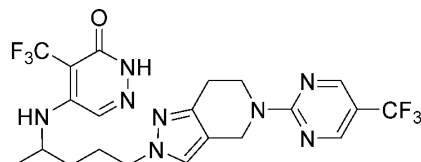
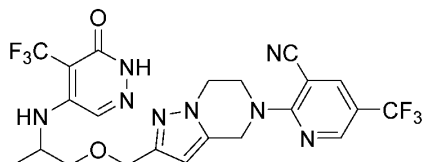
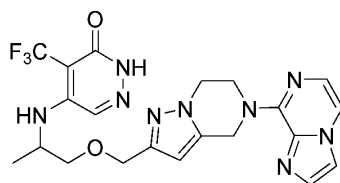
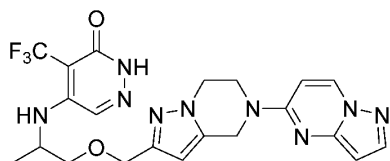
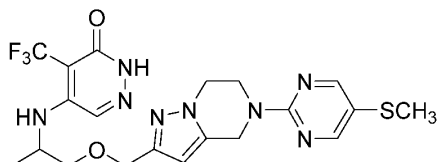
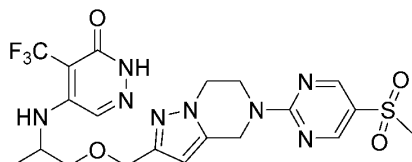
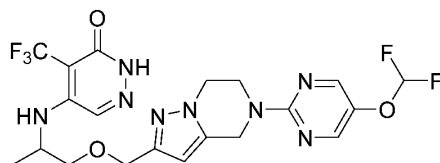
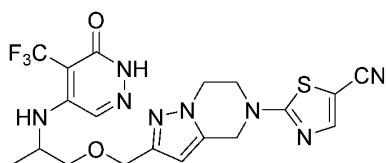
5



5







5

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述药物制剂包含 1-5mg、5-10mg、10-15mg、15-20mg、20-25mg、25-30mg、30-35mg、35-40mg、40-50mg、50-60mg、60-70mg、70-80mg、80-90mg、90-100mg、100-150mg、150-200mg、200-250mg、250-300mg、300-350mg、350-400mg、400-450mg、450-500mg、500-600mg、600-700mg、700-800mg、800-900mg 或 900-1000mg 规格的哌嗪衍生物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物或其药

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述药物制剂中哌嗪衍生物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物或其药上可接受的盐的含量占药物制剂总重的 5%-90%（例如可以为约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%、约 50%、约 55%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%或任意的重量百分比区间），优选 20%-80%，更优选 30%-70%。

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述药物制剂的剂型选自片

或

剂、胶囊剂或颗粒剂。

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述药物制剂还包括稀释剂、崩解剂、增溶剂、助流剂和润滑剂中的一种或多种。

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述稀释剂选自微晶纤维素、
5 淀粉、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、糊精、蔗糖、磷酸氢钙和磷酸钙的一种或多种组合；所述稀释剂的含量占药物制剂总重的 10%-80%（例如可以为约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 80%或任意的重量百分比区间）。

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述崩解剂选自微晶纤维素、
交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素、聚克立林钾、预
10 胶化淀粉和淀粉的一种或多种组合；所述崩解剂的含量占药物制剂总重的 1%-60%（例如
可以为约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 30%、约 35%、约 40%、
约 45%、约 50%、约 55%、约 60%或任意的重量百分比区间），优选 3%-20%。

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述增溶剂选自泊洛沙姆、
十二烷基硫酸钠的一种或两种组合；所述增溶剂的含量占药物制剂总重的 2%-10%（例如
15 可以为约 1%、约 3%、约 4%、约 5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9%、约 10%或任意的
重量百分比区间）。

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述助流剂选自胶态二氧化
硅、滑石粉的一种或两种组合；所述助流剂的含量占药物制剂总重的 0.5%-5%（例如可以
20 可以为约 0.5%、约 1%、约 1.5%、约 2%、约 2.5%、约 3%、约 3.5%、约 4%、约 4.5%、约 5%
或任意的重量百分比区间）。

在一个或多个实施方案中，本发明药物制剂其特征在于，所述润滑剂选自硬脂酸、硬
脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠、滑石粉、氢化植物油、月桂醇硫酸镁、聚乙二醇、山
嵛酸甘油酯和蔗糖酯的一种或多种组合；所述润滑剂的含量占药物制剂总重的 0.5%-5%（例
如可以为约 0.5%、约 1%、约 1.5%、约 2%、约 2.5%、约 3%、约 3.5%、约 4%、约 4.5%、
25 约 5%或任意的重量百分比区间）。

本发明的一个或多个实施方式提供一种哌嗪衍生物药物制剂的制备方法，其特征在于，
对哌嗪衍生物进行微粉化处理，控制粒径 5~100 μ m，优选 5~70 μ m，更优选 5~40 μ m；
将微粉化的哌嗪衍生物与稀释剂、崩解剂和/或增溶剂混合，得混合物；将所述混合物进行
干法制粒，在制得颗粒中加入助流剂和/或润滑剂，得中间体颗粒；然后制得片剂、胶囊剂
30 或颗粒剂；所述片剂任选地进行包衣。

本发明的一个或多个实施方式提供一种哌嗪衍生物药物制剂的制备方法，其特征在于，
对哌嗪衍生物进行微粉化处理，控制粒径 5~100 μ m，优选 5~70 μ m，更优选 5~40 μ m；
将微粉化的哌嗪衍生物与崩解剂和/或增溶剂混合，然后加入稀释剂、助流剂和/或润滑剂混

合，得混合物；将所述混合物进行干法制粒，在制得颗粒中加入助流剂和/或润滑剂，得中间体颗粒；然后制得片剂、胶囊剂或颗粒剂；所述片剂任选地进行包衣。

本发明的一个或多个实施方式提供一种哌嗪衍生物药物制剂的制备方法，其特征在于，对哌嗪衍生物进行微粉化处理，控制粒径 5~100 μ m，优选 5~70 μ m，更优选 5~40 μ m；

5 将微粉化的哌嗪衍生物与稀释剂和/或崩解剂混合，之后加入稀释剂混合，随后加入助流剂和/或润滑剂混合得混合物；然后制成片剂、胶囊剂或颗粒剂；所述片剂任选地进行包衣。

本发明的一个或多个实施方式提供本发明的哌嗪衍生物药物制剂在制备用于治疗 and/or 预防癌症的药物中的用途。

10 本发明的一个或多个实施方式提供一种预防和/或治疗癌症的方法，包括向患者施用治疗有效剂量的本发明的哌嗪衍生物药物制剂。

在一个或多个实施方式中，本发明所述癌症选自实体瘤，所述实体瘤选自乳腺癌、中枢神经系统癌、子宫癌、宫颈癌、肾癌、肾上腺癌、肺癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、肝癌、前列腺癌、睾丸癌、胃癌、头颈癌、喉癌、尿路癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、骨癌、上皮癌、胆管癌、胆囊癌、皮肤癌、间皮瘤、基底细胞癌、腺样囊性癌、平滑肌肉瘤、胃肠道间质瘤、尤文肉瘤、卡波西肉瘤或 PARP7 扩增的晚期实体瘤。

在一个或多个实施方式中，本发明所述癌症选自血液肿瘤，所述血液肿瘤选自白血病、骨髓瘤以及淋巴瘤。示例性包括霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、B 细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯克特氏淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病。

20 所述肺癌优选非小细胞肺癌或神经内分泌肺癌。所述非小细胞肺癌优选肺鳞癌或肺腺癌。所述乳腺癌优选激素受体阳性 (HR+) 乳腺癌。所述食管癌优选食管鳞癌或食管腺癌。所述头颈癌优选头颈部鳞状细胞癌。所述子宫癌优选子宫内膜癌。所述中枢神经系统癌优选神经胶质瘤。所述肝癌优选肝细胞癌。所述 B 细胞淋巴瘤优选弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

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

“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇异构化、亚胺-烯胺异构化、内酰胺-内酰亚胺异构化等。本公开包括任何所述化合物的互变异构体。

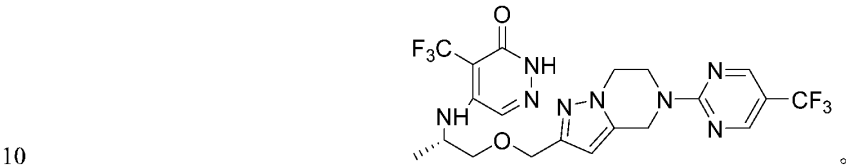
30 “药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本申请化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“选择性地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

5

具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。
本发明涉及的哌嗪衍生物可以通过专利 WO2022242750 的方法制备得到，具体地，本发明实施例中使用的化合物 A 选自专利 WO2022242750 中的化合物 1，结构如下：



实施例 1

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	45.5
微晶纤维素	120	27.3
乳糖	80	18.2
交联羧甲基纤维素钠	30	6.8
胶态二氧化硅	5	1.1
硬脂酸镁	5	1.1

- 制备方法：
- 15
- 1)化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理，粒径 X90=37.69μm；称取处方量的化合物 A、乳糖、交联羧甲基纤维素钠，过 40 目筛两次，混合 5min，得混合物 1。

2)混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素，混合 5min，得混合物 2。

3)混合物 2 中加入处方量胶态二氧化硅、硬脂酸镁，混合 5min，得中间体粉末。

4)采用 φ10mm 冲模，按规格 200mg 进行压片，片重控制 440mg±5%，制得片剂。

实施例 2

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	45.5
微晶纤维素	120	27.3
乳糖	80	18.2

交联羧甲基纤维素钠	30	6.8
胶态二氧化硅	5	1.1
硬脂酸镁	5	1.1
制备方法：		
同实施例 1，粒径 X90=26.16μm。		

实施例 3

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	45.5
微晶纤维素	120	27.3
乳糖	80	18.2
交联羧甲基纤维素钠	30	6.8
胶态二氧化硅	5	1.1
硬脂酸镁	5	1.1
制备方法：		
同实施例 1，粒径 X90=12.07μm。		

5

实施例 4

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	45.5
微晶纤维素	120	27.3
乳糖	80	18.2
交联羧甲基纤维素钠	30	6.8
胶态二氧化硅	5	1.1
硬脂酸镁	5	1.1
制备方法：		
同实施例 1，粒径 X90=72.98μm。		

10

实施例 5

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	45.5
微晶纤维素	200	45.5
交联羧甲基纤维素钠	30	6.8

胶态二氧化硅	5	1.1
硬脂酸镁	5	1.1

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛; 微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的 化 合 物
- 5 A、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠过 40 目筛两次, 混合 5min, 得混合物 1。
- 3) 将混合物 1 进行干法制粒, 控制压片速度 3-5Hz, 制粒速度 15-20Hz, 油泵压力 30-80kg/cm², 制得颗粒 1。
- 4) 颗粒 1 中加入处方量的胶态二氧化硅、硬脂酸镁, 混合 5min, 得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测, 化合物 A 含量为 43.0%~48.0%。HPLC 条件:
- 10 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相: 水 (用磷酸调 pH 值至 3.5) / 甲醇=38/62; 柱温: 45 °C; 流速: 1 mL/min; 检测波长: 221 nm。
- 5) 采用 $\phi 10\text{mm}$ 冲模, 根据中间体颗粒 2 含量 , 按规格 200mg 进行压片, 控制重量差异 $\pm 5\%$, 硬度 70-110N, 制得片剂。

15 实施例 6

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	45.5
微晶纤维素	120	27.3
乳糖	80	18.2
交联羧甲基纤维素钠	30	6.8
胶态二氧化硅	5	1.1
硬脂酸镁	5	1.1

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛; 微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的 化 合 物 A、微晶纤维素 、
- 20 乳糖、交联羧甲基纤维素钠过 40 目筛两次, 混合 5min, 得混合物 1。
- 3) 将混合物 1 进行干法制粒, 控制压片速度 3-5Hz, 制粒速度 15-20Hz, 油泵压力 30-80kg/cm², 制得颗粒 1。
- 4) 颗粒 1 中加入处方量的胶态二氧化硅、硬脂酸镁, 混合 5min, 得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测, 化合物 A 含量为 43.0%~48.0%。HPLC 条件:

十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相:水(用磷酸调 pH 值至 3.5)/甲醇=38/62;柱温:45 °C;流速:1 mL/min;检测波长:221 nm。

5) 采用 φ10mm 冲模,根据中间体颗粒 2 含量,按规格 200mg 进行压片,控制重量差异±5%,硬度 70-110N,制得片剂。

5

实施例 7

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	56.8
微晶纤维素	120	34.1
交联羧甲基纤维素钠	24	6.8
胶态二氧化硅	4	1.1
硬脂酸镁	4	1.1

制备方法:

同实施例 5。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测,化合物 A 含量为 54.3%~59.3%。
HPLC 条件:十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相:水(用磷酸调 pH 值至 3.5)/甲醇
10 =38/62;柱温:45 °C;流速:1 mL/min;检测波长:221 nm。

实施例 8

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.5
微晶纤维素	160	40.4
交联羧甲基纤维素钠	27	6.8
胶态二氧化硅	4.5	1.1
硬脂酸镁	4.5	1.1

制备方法:

同实施例 5。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测,化合物 A 含量为 48.0%~53.0%。
15 HPLC 条件:十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相:水(用磷酸调 pH 值至 3.5)/甲醇
=38/62;柱温:45 °C;流速:1 mL/min;检测波长:221 nm。

实施例 9

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	45.5
微晶纤维素	200	45.5

交联聚维酮	30	6.8
胶态二氧化硅	5	1.1
硬脂酸镁	5	1.1

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛; 微晶纤维素、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A、微晶纤维素、交联聚维酮, 过 40 目筛两次, 混合 5min, 得混合物 1。
- 3) 将混合物 1 进行干法制粒, 控制压片速度 3-5Hz, 制粒速度 15-20Hz, 油泵压力 30-80kg/cm², 制得颗粒 1。
- 4) 颗粒 1 中加入处方量的胶态二氧化硅、硬脂酸镁, 混合 5min, 得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测, 化合物 A 含量为 43.0%~48.0%。HPLC 条件: 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相: 水(用磷酸调 pH 值至 3.5)/甲醇=38/62; 柱温: 45 °C; 流速: 1 mL/min; 检测波长: 221 nm。
- 5) 采用 $\phi 10\text{mm}$ 冲模, 根据中间体颗粒 2 含量, 按规格 200mg 进行压片, 控制重量差异 $\pm 5\%$, 硬度 70-110N, 制得片剂。

15 实施例 10

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	45.5
微晶纤维素	200	45.5
羧甲基淀粉钠	30	6.8
胶态二氧化硅	5	1.1
硬脂酸镁	5	1.1

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛; 微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠, 过 40 目筛两次, 混合 5min, 得混合物 1。
- 3) 将混合物 1 进行干法制粒, 控制压片速度 3-5Hz, 制粒速度 15-20Hz, 油泵压力 30-80kg/cm², 制得颗粒 1。
- 4) 颗粒 1 中加入处方量的胶态二氧化硅、硬脂酸镁, 混合 5min, 得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测, 化合物 A 含量为 43.0%~48.0%。HPLC 条件: 十八烷基

硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：45 °C；流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。

5) 采用 φ10mm 冲模，根据中间体颗粒 2 含量，按规格 200mg 进行压片，控制重量差异±5%，硬度 70-110N，制得片剂。

5

实施例 11

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	45.5
微晶纤维素	188	42.7
交联聚维酮	20	4.6
泊洛沙姆	22	5.0
胶态二氧化硅	5	1.1
硬脂酸镁	5	1.1

制备方法：

1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理，控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$ ，过 60 目筛；泊洛沙姆过 60 目筛；微晶纤维素、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。

10 2) 称取处方量的化合物 A、泊洛沙姆过 40 目筛 2 次，加入处方量的交联聚维酮，过 40 目筛两次，得混合物 1。

3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素，混合 10min，加入 1/2 处方量的硬脂酸镁、1/2 处方量的胶态二氧化硅，混合 5min，得混合物 2。

15 4) 将混合物 2 进行干法制粒，压片速度 4-6Hz，制粒速度 15-20Hz，油泵压力 30-80kg/cm²，制得颗粒 1。

5) 颗粒 1 中加入剩余处方量的硬脂酸镁、胶态二氧化硅，混合 5min，得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测，化合物 A 含量为 43.0%~48.0%。HPLC 条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：45 °C；流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。

20 6) 采用 φ10mm 冲模，根据中间体颗粒 2 含量，按规格 200mg 进行压片，控制重量差异±5%，硬度 70-110N，制得片剂。

实施例 12

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	140	35.0

交联聚维酮	20	5.0
泊洛沙姆	32	8.0
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0

制备方法:

同**实施例 11**。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测，化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。
HPLC 条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：45 °C；流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。

5

实施例 13

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	145	36.3
交联聚维酮	27	6.8
泊洛沙姆	20	5.0
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0

制备方法:

同**实施例 11**。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测，化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。
HPLC 条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：45 °C；流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。

10

实施例 14

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	145	36.3
交联聚维酮	27	6.8
泊洛沙姆	20	5.0
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法:

1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理，控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$ ，过 60 目筛；

泊洛沙姆过 60 目筛，微晶纤维素、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。

2) 称取处方量的化合物 A、泊洛沙姆过 40 目筛 2 次，加入处方量的交联聚维酮，过 40 目筛两次，得混合物 1。

3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素，混合 10min，加入 1/2 处方量的硬脂酸镁、
5 1/2 处方量的胶态二氧化硅，混合 5min，得混合物 2。

4) 将混合物 2 进行干法制粒，压片速度 4-6Hz，制粒速度 15-20Hz，油泵压力 30-80kg/cm² 制得颗粒 1。

5) 颗粒 1 中加入剩余处方量的硬脂酸镁、胶态二氧化硅，混合 5min，得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测，化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。HPLC 条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：
10 45 °C；流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。

6) 使用 φ10mm 冲模，根据中间体颗粒 2 含量，按规格 200mg 进行压片，重量差异控制±5%，硬度 70-110N，制得片剂。

7) 将制备的片剂进行包衣，包衣增重约 2.0-5.0%。

15

实施例 15

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	50	50.0
微晶纤维素	36.25	36.3
交联聚维酮	6.75	6.8
泊洛沙姆	5	5.0
胶态二氧化硅	1	1.0
硬脂酸镁	1	1.0
薄膜包衣预混剂	2.5	2.5

制备方法：

1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理，控制粒径 X90≤40μm，过 60 目筛；泊洛沙姆过 60 目筛，微晶纤维素、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。

20 2) 称取处方量的化合物 A、泊洛沙姆过 40 目筛 2 次，加入处方量的交联聚维酮，过 40 目筛两次，得混合物 1。

3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素，混合 10min，加入 1/2 处方量的硬脂酸镁、1/2 处方量的胶态二氧化硅，混合 5min，得混合物 2。

4) 将混合物 2 进行干法制粒，压片速度 4-6Hz，制粒速度 15-20Hz，油泵压力 30-
25 80kg/cm² 制得颗粒 1。

- 5) 颗粒 1 中加入剩余处方量的硬脂酸镁、胶态二氧化硅，混合 5min，得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测，化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。HPLC 条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：45 °C；流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。
- 5 6) 使用 φ6mm 冲模，根据中间体颗粒 2 含量，按规格 50mg 进行压片，重量差异控制 ±5%，硬度 50-80N，制得片剂。
- 7) 将制备的片剂进行包衣，包衣增重约 2.0-5.0%。

实施例 16

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	100	50.0
微晶纤维素	72.5	36.3
交联聚维酮	13.5	6.8
泊洛沙姆	10	5.0
胶态二氧化硅	2	1.0
硬脂酸镁	2	1.0
薄膜包衣预混剂	5	2.5

- 10 制备方法：
- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理，控制粒径 $X_{90} \leq 40\mu\text{m}$ ，过 60 目筛；泊洛沙姆过 60 目筛，微晶纤维素、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A、泊洛沙姆过 40 目筛 2 次，加入处方量的交联聚维酮，过 40 目筛两次，得混合物 1。
- 15 3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素，混合 10min，加入 1/2 处方量的硬脂酸镁、1/2 处方量的胶态二氧化硅，混合 5min，得混合物 2。
- 4) 将混合物 2 进行干法制粒，压片速度 4-6Hz，制粒速度 15-20Hz，油泵压力 30-80kg/cm² 制得颗粒 1。
- 5) 颗粒 1 中加入剩余处方量的硬脂酸镁、胶态二氧化硅，混合 5min，得中间体颗粒
- 20 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测，化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。HPLC 条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：45 °C；流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。
- 6) 使用 φ8mm 冲模，根据中间体颗粒 2 含量，按规格 100mg 进行压片，重量差异控制 ±5%，硬度 60-100N，制得片剂。
- 25 7) 将制备的片剂进行包衣，包衣增重约 2.0-5.0%。

实施例 17

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	120	30.0
微晶纤维素	225	56.2
交联聚维酮	27	6.8
泊洛沙姆	20	5.0
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛;
- 5 泊洛沙姆过 60 目筛, 微晶纤维素、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A、泊洛沙姆过 40 目筛 2 次, 加入处方量的交联聚维酮, 过 40 目筛两次, 得混合物 1。
- 3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素, 混合 10min, 得混合物 2。
- 4) 将混合物 2 进行干法制粒, 压片速度 4-6Hz, 制粒速度 15-20Hz, 油泵压力 30-10 80kg/cm² 制得颗粒 1。
- 5) 颗粒 1 中加入处方量的硬脂酸镁、胶态二氧化硅, 混合 5min, 得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测, 化合物 A 含量为 27.5%~32.5%。HPLC 条件: 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相: 水 (用磷酸调 pH 值至 3.5) / 甲醇=38/62; 柱温: 45 °C; 流速: 1 mL/min; 检测波长: 221 nm。
- 15 6) 使用 $\phi 10\text{mm}$ 冲模, 根据中间体颗粒 2 含量, 按规格 120mg 进行压片, 重量差异控制 $\pm 5\%$, 硬度 70-110N, 制得片剂。
- 7) 将制备的片剂进行包衣, 包衣增重约 2.0-5.0%。

实施例 18

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	280	70.0
微晶纤维素	65	16.2
交联聚维酮	27	6.8
泊洛沙姆	20	5.0
胶态二氧化硅	4	1.0

硬脂酸镁	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛; 泊洛沙姆过 60 目筛, 微晶纤维素、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A、泊洛沙姆过 40 目筛 2 次, 加入处方量的交联聚维酮, 过 40 目筛两次, 得混合物 1。
- 3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素, 混合 10min, 加入 1/2 处方量的硬脂酸镁、1/2 处方量的胶态二氧化硅, 混合 5min, 得混合物 2。
- 4) 将混合物 2 进行干法制粒, 压片速度 4-6Hz, 制粒速度 15-20Hz, 油泵压力 30-80kg/cm² 制得颗粒 1。
- 5) 颗粒 1 中加入剩余处方量的硬脂酸镁、胶态二氧化硅, 混合 5min, 得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测, 化合物 A 含量为 67.5%~72.5%。HPLC 条件: 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相: 水 (用磷酸调 pH 值至 3.5) / 甲醇=38/62; 柱温: 45 °C; 流速: 1 mL/min; 检测波长: 221 nm。
- 6) 使用 $\phi 10\text{mm}$ 冲模, 根据中间体颗粒 2 含量, 按规格 280mg 进行压片, 重量差异控制 $\pm 5\%$, 硬度 70-110N, 制得片剂。
- 7) 将制备的片剂进行包衣, 包衣增重约 2.0-5.0%。

实施例 19

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	140	35.0
交联聚维酮	12	3.0
泊洛沙姆	40	10.0
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法:

同实施例 14。

实施例 20

成分	制剂单位/mg	百分比/%
----	---------	-------

化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	104	26.0
交联聚维酮	80	20.0
十二烷基硫酸钠	8	2.0
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法：
同实施例 14。

实施例 21

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	139	34.7
交联聚维酮	27	6.8
泊洛沙姆	20	5.0
胶态二氧化硅	2	0.5
硬脂酸镁	12	3.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

5 制备方法：
同实施例 14。

实施例 22

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	139	34.7
交联聚维酮	27	6.8
泊洛沙姆	20	5.0
胶态二氧化硅	12	3.0
硬脂酸镁	2	0.5
薄膜包衣预混剂	10	2.5

10 制备方法：
同实施例 14。

实施例 23

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
淀粉	145	36.3
低取代羟丙纤维素	27	6.8
泊洛沙姆	20	5.0
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛;
- 5 泊洛沙姆过 60 目筛, 淀粉、微晶纤维素、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A、泊洛沙姆过 40 目筛 2 次, 加入处方量的微晶纤维素, 过 40 目筛两次, 得混合物 1。
- 3) 混合物 1 中加入处方量的淀粉, 混合 10min, 加入 1/2 处方量的硬脂酸镁、1/2 处方量的胶态二氧化硅, 混合 5min, 得混合物 2。
- 10 4) 将混合物 2 进行干法制粒, 压片速度 4-6Hz, 制粒速度 15-20Hz, 油泵压力 30-80kg/cm² 制得颗粒 1。
- 5) 颗粒 1 中加入剩余处方量的硬脂酸镁、胶态二氧化硅, 混合 5min, 得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测, 化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。HPLC 条件: 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相: 水(用磷酸调 pH 值至 3.5)/甲醇=38/62; 柱温:
- 15 45 °C; 流速: 1 mL/min; 检测波长: 221 nm。
- 6) 使用 $\phi 10\text{mm}$ 冲模, 根据中间体颗粒 2 含量, 按规格 200mg 进行压片, 重量差异控制 $\pm 5\%$, 硬度 70-110N, 制得片剂。
- 7) 将制备的片剂进行包衣, 包衣增重约 2.0-5.0%。

20 实施例 24

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
甘露醇	145	36.3
微晶纤维素	27	6.8
泊洛沙姆	20	5.0

胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛; 泊洛沙姆过 60 目筛, 甘露醇、低取代羟丙纤维素、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 5 2) 称取处方量的化合物 A、泊洛沙姆过 40 目筛 2 次, 加入处方量的低取代羟丙纤维素, 过 40 目筛两次, 得混合物 1。
- 3) 混合物 1 中加入处方量的甘露醇, 混合 10min, 加入 1/2 处方量的硬脂酸镁、1/2 处方量的胶态二氧化硅, 混合 5min, 得混合物 2。
- 4) 将混合物 2 进行干法制粒, 压片速度 4-6Hz, 制粒速度 15-20Hz, 油泵压力 30-
10 80kg/cm² 制得颗粒 1。
- 5) 颗粒 1 中加入剩余处方量的硬脂酸镁、胶态二氧化硅, 混合 5min, 得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测, 化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。HPLC 条件: 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相: 水 (用磷酸调 pH 值至 3.5) / 甲醇=38/62; 柱温: 45 °C; 流速: 1 mL/min; 检测波长: 221 nm。
- 15 6) 使用 $\phi 10\text{mm}$ 冲模, 根据中间体颗粒 2 含量, 按规格 200mg 进行压片, 重量差异控制 $\pm 5\%$, 硬度 70-110N, 制得片剂。
- 7) 将制备的片剂进行包衣, 包衣增重约 2.0-5.0%。

实施例 25

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	145	36.3
交联聚维酮	27	6.8
十二烷基硫酸钠	20	5.0
滑石粉	4	1.0
硬脂富马酸钠	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法:

- 20 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛; 十二烷基硫酸钠过 60 目筛, 微晶纤维素、交联聚维酮、滑石粉、硬脂富马酸钠分别过 40

目筛。

2) 称取处方量的化合物 A、十二烷基硫酸钠过 40 目筛 2 次，加入处方量的交联聚维酮，过 40 目筛两次，得混合物 1。

3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素，混合 10min，加入 1/2 处方量的硬脂富马酸钠、1/2 处方量的滑石粉，混合 5min，得混合物 2。

4) 将混合物 2 进行干法制粒，压片速度 4-6Hz，制粒速度 15-20Hz，油泵压力 30-80kg/cm² 制得颗粒 1。

5) 颗粒 1 中加入剩余处方量的硬脂富马酸钠、滑石粉，混合 5min，得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测，化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。HPLC 条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：45℃；流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。

6) 使用 φ10mm 冲模，根据中间体颗粒 2 含量，按规格 200mg 进行压片，重量差异控制±5%，硬度 70-110N，制得片剂。

7) 将制备的片剂进行包衣，包衣增重约 2.0-5.0%。

实施例 26

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
预胶化淀粉	145	36.3
交联羧甲基纤维素钠	27	6.8
泊洛沙姆	20	5.0
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法：

1)化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理，控制粒径 X90≤40μm，过 60 目筛；泊洛沙姆过 60 目筛，预胶化淀粉、淀粉、胶态二氧化硅、硬脂酸分别过 40 目筛。

2)称取处方量的化合物 A、泊洛沙姆过 40 目筛 2 次，加入处方量的淀粉，过 40 目筛两次，得混合物 1。

3)混合物 1 中加入处方量的预胶化淀粉，混合 10min，加入 1/2 处方量的硬脂酸、1/2 处方量的胶态二氧化硅，混合 5min，得混合物 2。

4)将混合物 2 进行干法制粒，压片速度 4-6Hz，制粒速度 15-20Hz，油泵压力 30-80kg/cm² 制得颗粒 1。

- 5)颗粒 1 中加入剩余处方量的硬脂酸、胶态二氧化硅，混合 5min，得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测，化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。HPLC 条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：45℃；流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。
- 5 6)使用 φ10mm 冲模，根据中间体颗粒 2 含量，按规格 200mg 进行压片，重量差异控制±5%，硬度 70-110N，制得片剂。
- 7)将制备的片剂进行包衣，包衣增重约 2.0-5.0%。

实施例 27

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	165	41.2
交联聚维酮	27	6.8
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

- 10 制备方法：
- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理，控制粒径 $X_{90} \leq 40\mu\text{m}$ ，过 60 目筛；微晶纤维素、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A、微晶纤维素、交联聚维酮，过 40 目筛两次，混合 5min，得混合物 1。
- 15 3) 将混合物 1 进行干法制粒，控制压片速度 3-5Hz，制粒速度 15-20Hz，油泵压力 30-80kg/cm²，制得颗粒 1。
- 4) 颗粒 1 中加入处方量的胶态二氧化硅、硬脂酸镁，混合 5min，得中间体颗粒 2。中间体颗粒 2 进行 HPLC 含量检测，化合物 A 含量为 47.5%~52.5%。HPLC 条件：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相：水（用磷酸调 pH 值至 3.5）/甲醇=38/62；柱温：45℃；
- 20 流速：1 mL/min；检测波长：221 nm。
- 5) 采用 φ10mm 冲模，根据中间体颗粒 2 含量，按规格 200mg 进行压片，控制重量差异±5%，硬度 70-110N，制得片剂。
- 6) 将制备的片剂进行包衣，包衣增重约 2.0-5.0%。

25 实施例 28

成分	制剂单位/mg	百分比/%
----	---------	-------

化合物 A	200	50.0
微晶纤维素	100	25.0
乳糖	65	16.3
交联聚维酮	27	6.8
胶态二氧化硅	4	1.0
硬脂酸镁	4	1.0
薄膜包衣预混剂	10	2.5

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛; 微晶纤维素、乳糖、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁分别过 40 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A、乳糖、交联聚维酮, 混合 5min, 得混合物 1。
- 5 3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素, 混合 5min, 得混合物 2。
- 4) 混合物 2 中加入处方量的 胶态二氧化硅、硬脂酸镁, 混合 5min, 得中间体粉末。中间体 粉 末 进行 HPLC 含量检测, 化 合 物 A 含量为 47.5%~52.5%。HPLC 条件: 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相: 水 (用磷酸调 pH 值至 3.5) / 甲醇=38/62; 柱温: 45 °C; 流速: 1 mL/min; 检测波长: 221 nm。
- 10 5) 采用 $\phi 10\text{mm}$ 冲模, 根据中间体粉末含量, 按规格 200mg 进行压片, 控制重量差异 $\pm 5\%$, 硬度 70-110N, 制得片剂。
- 6) 将制备的片剂进行包衣, 包衣增重约 2.0-5.0%。

实施例 29

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	50	42.0
微晶纤维素	60	50.0
交联羧甲基纤维素钠	8	6.6
胶态二氧化硅	2	1.6
明胶空心胶囊	2#	/

制备方法:

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理, 控制粒径 $X_{90} \leq 40 \mu\text{m}$, 过 60 目筛; 微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅分别过 60 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A, 加入处方量的交联羧甲基纤维素钠, 混合 5min, 得混合物 1。
- 15 3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素, 混合 10min, 过 60 目筛, 得混合物 2。
- 20

- 4) 混合物 2 中加入处方量的胶态二氧化硅，混合 5min，得内容物粉末。
- 5) 填充胶囊：内容物重量 120mg/粒（规格 50mg）。

实施例 30

成分	制剂单位/mg	百分比/%
化合物 A	100	42.0
微晶纤维素	120	50.0
交联羧甲基纤维素钠	16	6.6
胶态二氧化硅	4	1.6
明胶空心胶囊	0#	/

5 制备方法：

- 1) 化合物 A 采用气流粉碎工艺进行微粉化处理，控制粒径 $X_{90} \leq 40\mu\text{m}$ ，过 60 目筛；微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅分别过 60 目筛。
- 2) 称取处方量的化合物 A，加入处方量的交联羧甲基纤维素钠，混合 5min，得混合物 1。
- 10 3) 混合物 1 中加入处方量的微晶纤维素，混合 10min，过 60 目筛，得混合物 2。
- 4) 混合物 2 中加入处方量的胶态二氧化硅，混合 5min，得内容物粉末。
- 5) 填充胶囊：内容物重量 240mg/粒（规格 100mg）。

溶出试验

15 一、溶出测定方法：

分别取实施例 1、实施例 2、实施例 3、实施例 4、实施例 5、实施例 6、实施例 7、实施例 8、实施例 9、实施例 10、实施例 11、实施例 12、实施例 13 的样品，按照溶出度测定法（中国药典 2020 年版四部通则 0931 第二法），加含 0.1%十二烷基硫酸钠的盐酸溶液（pH=1.2）900ml 溶出介质，转速为每分钟 75 转，分别于 5、10、15、20、30、45、60、

20 90、120 分钟时取样测定溶出度。

二、溶出结果及结论：

表 1 溶出度结果

时间	累积溶出度/%								
	5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min	90min	120min
实施例 1	23.52	35.74	44.49	51.03	60.32	69.39	75.44	83.40	87.94
实施例 2	17.52	27.98	45.62	55.04	67.36	78.58	87.15	92.43	95.33

实施例 3	22.69	41.65	51.46	58.56	67.63	75.87	80.81	86.32	89.50
实施例 4	15.54	28.60	36.20	41.03	48.82	56.80	62.39	70.26	75.77
实施例 5	43.39	57.54	66.24	71.63	78.98	84.80	87.95	91.26	92.83
实施例 6	40.70	53.19	61.70	66.82	74.04	80.07	83.63	87.41	89.53
实施例 7	32.47	46.62	56.02	62.93	72.43	81.09	86.18	92.42	95.51
实施例 8	30.71	44.02	52.81	59.24	68.08	76.13	80.76	86.48	89.22
实施例 9	40.73	59.36	68.82	74.56	80.78	85.25	87.58	90.15	91.87
实施例 10	29.05	42.73	52.31	58.88	67.75	75.67	80.12	85.02	88.20
实施例 11	36.06	51.93	61.40	67.99	76.14	82.42	85.81	89.14	90.73
实施例 12	21.43	40.21	55.84	64.91	74.61	81.14	84.18	87.47	89.22
实施例 13	46.67	64.08	72.81	78.18	84.50	88.95	91.64	94.74	95.88

结论：本发明制剂在 120 min 内有良好的药物溶出效果。

稳定性试验

5 一、试验条件：

将样品放置在开口洁净的表面皿中，于高温试验（60±2℃）、高湿试验（RH75%±1%）、光照试验（4500±500Lx）条件下，于第 5 天和第 10 天分别取样进行检验。

二、结果及结论

表 2 影响因素试验结果

高温试验（60℃）						
考察项目	实施例 14			实施例 15		
	0 天	5 天	10 天	0 天	5 天	10 天
性状	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色
杂质总量	0.098%	0.137%	0.213%	0.102%	0.135%	0.295%
含量%	102.34%	103.54%	103.26%	102.61%	100.60%	100.72%
高湿试验（湿度：75%±1%）						
考察项目	实施例 14			实施例 15		

	0 天	5 天	10 天	0 天	5 天	10 天
性状	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色
杂质总量	0.098%	0.130%	0.133%	0.102%	0.127%	0.127%
含量%	102.34%	103.45%	103.63%	102.61%	101.99%	100.65%
光照试验（照度：4500lx±500lx）						
考察项目	实施例 14			实施例 15		
	0 天	5 天	10 天	0 天	5 天	10 天
性状	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色	除去包衣后显类白色
杂质总量	0.098%	0.129%	0.136%	0.102%	0.132%	0.144%
含量%	102.34%	104.33%	104.10%	102.61%	101.43%	101.77%

结论：本发明制剂经影响因素试验考察，显示各项指标与 0 天相比无显著差异，表明本发明制剂质量稳定。

5 比格犬药代动力学研究

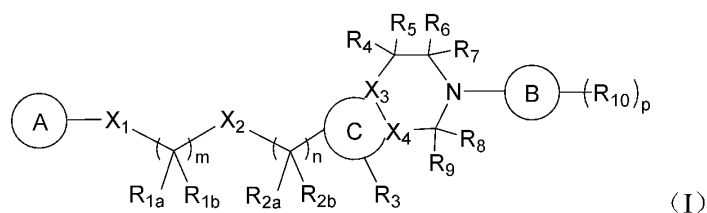
准备受试物片剂，用于灌胃给药。取健康雄性比格犬（四川养麝研究所提供），比格犬体重以 10 kg/只计。每种片剂按照 1 片/只的剂量分别给予 3 只动物，每个时间点，3 只动物经前肢静脉采血。灌胃给予受试物，并于给药后 15 min、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h 采血。血样经 EDTA-K2 抗凝后于 4℃，3200 g，离心 10 min 分离出血浆，所有血浆样本于-70℃保存待测。采用 LC-MS/MS 法测定血浆内受试物药物浓度（内标为格列齐特），Winnolin 8.3 非房室模型计算主要药动力学参数。

结论：本发明制剂具有良好的药代动力学特征。

本发明说明书对具体实施方案进行了详细描述，本领域技术人员应认识到，上述实施方案是示例性的，不能理解为对本发明的限制，对于本领域技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，通过对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰获得技术方案也落在本发明的权利要求书的保护范围内。

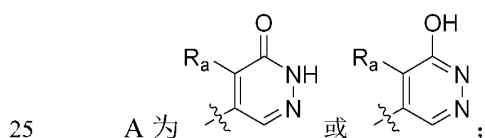
权利要求书

- 1、一种哌嗪衍生物的药物制剂，其特征在于：包含哌嗪衍生物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物或其药学上可接受的盐，所述药物制剂包含 1-1000mg 规格的所述哌嗪衍生物，所述哌嗪衍生物选自式 (I) 化合物：



其中：

- X₁ 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；
- 10 X₂ 为 O 或键；
- X₃、X₄ 各自独立地为 C 或 N；
- R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R_{1a}、R_{1b} 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；
- R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R_{2a}、R_{2b} 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；
- 15 R₃ 为 H、D、C₁₋₆ 烷基、卤素或氰基，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；
- R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₄、R₅ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；
- R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₆、R₇ 与相连的碳原子形成=O；
- 20 R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₈、R₉ 与相连的碳原子形成=O；或者 R₈ 与 R₉ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；
- R₁₀ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、CONR_{10a}R_{10b}、卤素、氰基、S(O)₂R_{10c}、SR_{10d} 或 3 至 5 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代；
- R_{10a}、R_{10b}、R_{10c}、R_{10d} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；



R_a 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、卤素或氰基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

B 为 5 至 10 元的碳环或杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

5 n 为 0、1、2 或 3;

p 为 0、1、2 或 3。

2、根据权利要求 1 所述的药物制剂, 其特征在于:

10 X_1 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环, 所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

X_2 为 O 或键;

X_3 、 X_4 各自独立地为 C 或 N;

R_{1a} 、 R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;

15 R_{2a} 、 R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基; 或者 R_{2a} 、 R_{2b} 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

R_3 为 H、D、 C_{1-6} 烷基、卤素或氰基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 至 3 个卤素所取代;

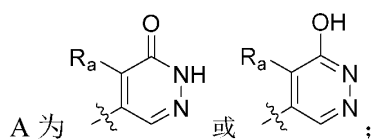
R_4 、 R_5 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基; 或者 R_4 、 R_5 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

R_6 、 R_7 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;

20 R_8 、 R_9 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基; 或者 R_8 、 R_9 与相连的碳原子形成 $=O$;

R_{10} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $CONR_{10a}R_{10b}$ 、卤素、氰基、 $S(O)_2R_{10c}$ 、 SR_{10d} 或 3 至 5 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{10c} 、 R_{10d} 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;



25 R_a 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、卤素或者氰基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

B 为 5 至 6 元的碳环或杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

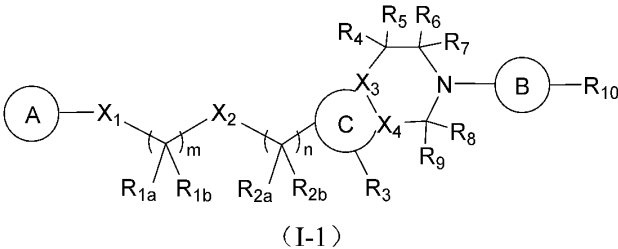
C 为 5 至 6 元杂环, 所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

30 n 为 0、1、2 或 3;

p 为 0、1、2 或者 3。

3、根据权利要求 1 所述的药物制剂，其特征在于，所述哌嗪衍生物选自式 (I-1) 化合物：



其中：

X₁ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

X₂ 为 O；

10 X₃、X₄ 各自独立地为 C 或 N；

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；

R₃ 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或卤素，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

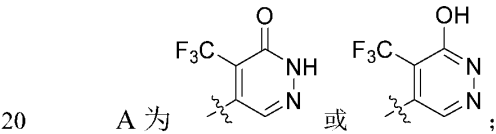
R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；

15 R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；

R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₈ 与 R₉ 与相连的碳原子形成=O；

R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基或 SR_{10d}，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；



B 为 5 至 6 元碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

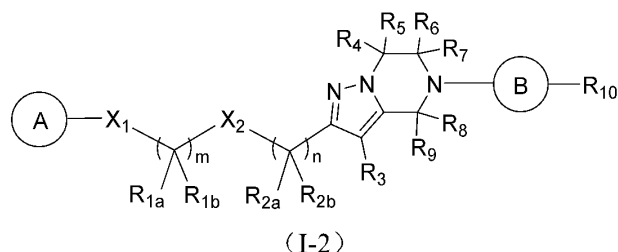
C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子；

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3。

25

4、根据权利要求 1 所述的药物制剂，其特征在于，所述哌嗪衍生物选自式 (I-2) 化合物：



其中:

X_1 为 NH;

5 X_2 为 O;

R_{1a} 、 R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;

R_{2a} 、 R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;

R_3 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或卤素, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

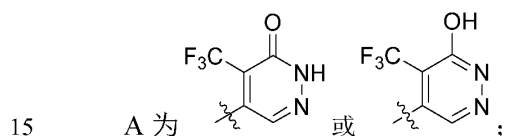
R_4 、 R_5 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;

10 R_6 、 R_7 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;

R_8 、 R_9 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基; 或者 R_8 和 R_9 与其相连的碳原子形成=O;

R_{10} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基或 SR_{10d} , 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

R_{10d} 为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;



B 为 5 至 6 元的碳环或杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

20 5、根据权利要求 4 所述的药物制剂, 其特征在于:

X_1 为 NH;

X_2 为 O;

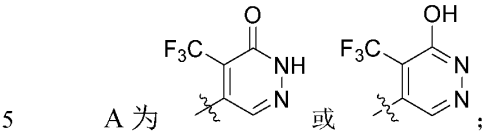
R_{1a} 、 R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;

R_{2a} 、 R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;

25 R_3 为 H、D、 C_{1-6} 烷基或卤素, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

R_4 、 R_5 各自独立地为 H、D 或 C_{1-6} 烷基;

R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；
R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基，或者 R₈ 与 R₉ 与相连的碳原子形成=O；
R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基、氰基、或 SR_{10d}，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；
R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；



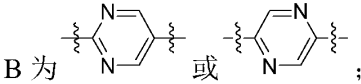
B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子；
m 为 1、2 或 3；
n 为 0、1、2 或 3。

10 6、根据权利要求 5 所述的药物制剂，其特征在于：

X₁ 选自 NH；
X₂ 选自 O；
R_{1a}、R_{1b} 各自独立地选自 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；
R_{2a}、R_{2b} 各自独立地选自 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；

15 R₃ 为 H、D、C₁₋₆ 烷基或卤素，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；
R₄、R₅ 各自独立地为 H 或 D；
R₆、R₇ 各自独立地为 H 或 D；
R₈、R₉ 各自独立地为 H 或 D；
R₁₀ 为 CF₃ 或 SR_{10d}；

20 R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；



m 为 1、2 或 3；
n 为 0、1、2 或 3。

25

7、根据权利要求 6 所述的药物制剂，其特征在于：
X₁ 选自 NH；

X₂ 选自 O;

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地选自 H、D 或 C₁₋₃ 烷基;

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地选自 H、D 或 C₁₋₃ 烷基;

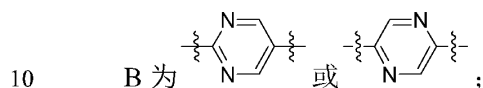
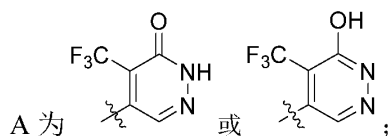
R₃ 选自 H、D 或者 CF₃;

5 R₄、R₅ 各自独立地选自 H 或 D;

R₆、R₇ 各自独立地选自 H 或 D;

R₈、R₉ 各自独立地选自 H 或 D;

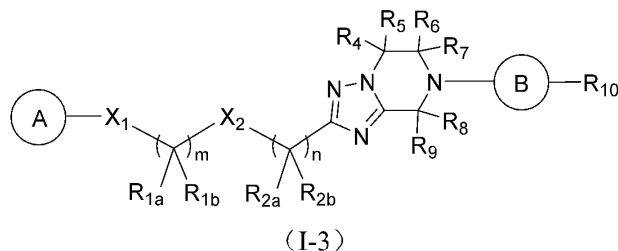
R₁₀ 为 CF₃;



m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1 或 2。

8、根据权利要求 1 所述的药物制剂，其特征在于，所述哌嗪衍生物选自式 (I-3) 化合物；



其中:

X₁ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

20 X₂ 为 O;

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

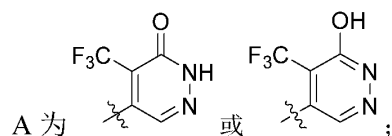
R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基;

25 R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基; 或者 R₈、R₉ 与相连的碳原子形成=O;

R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基或 SR_{10d}，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；



5 B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3。

9、根据权利要求 8 所述的药物制剂，其特征在于：

10 X₁ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

X₂ 为 O；

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；

R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；

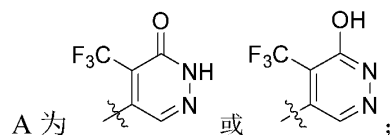
R₄、R₅ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；

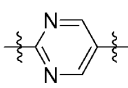
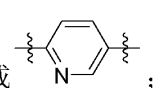
15 R₆、R₇ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；

R₈、R₉ 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；或者 R₈ 与 R₉ 与相连的碳原子形成=O；

R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基、氰基或 SR_{10d}，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

R_{10d} 为 H、D 或 C₁₋₆ 烷基；



20 B 为  或  ;

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1 或 2。

10、根据权利要求 9 所述的药物制剂，其特征在于：

25 X₁ 为 NH；

X₂ 为 O；

R_{1a}、R_{1b} 各自独立地为 H、D 或 C₁₋₃ 烷基；

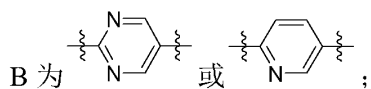
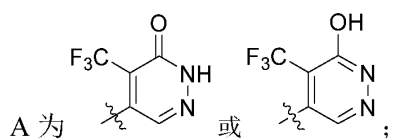
R_{2a}、R_{2b} 各自独立地为 H 或 D;

R₄、R₅ 各自独立地为 H 或 D;

R₆、R₇ 各自独立地为 H 或 D;

R₈、R₉ 各自独立地为 H 或 D;

5 R₁₀ 为 CF₃;

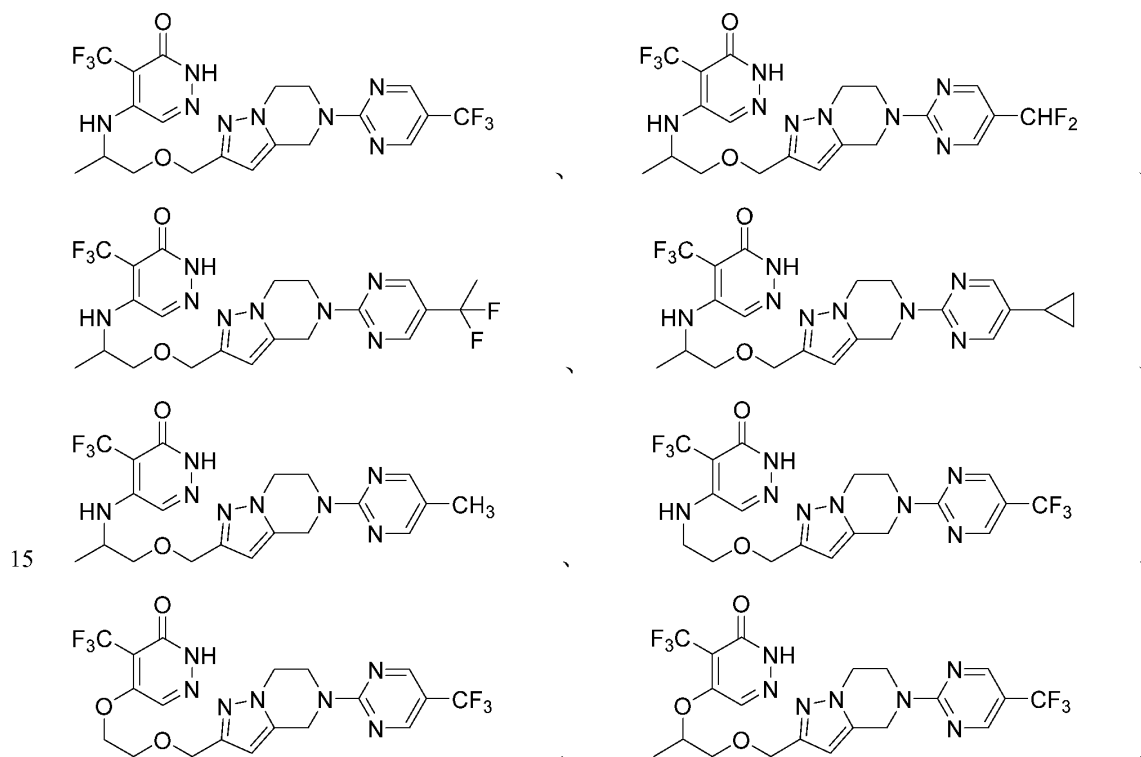


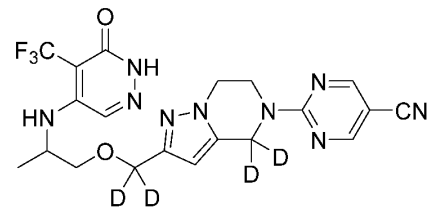
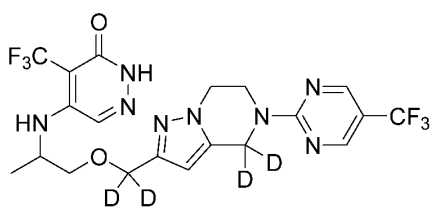
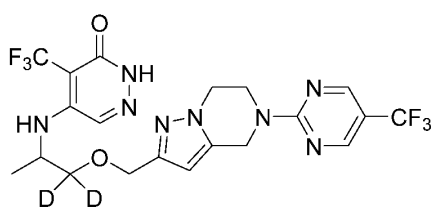
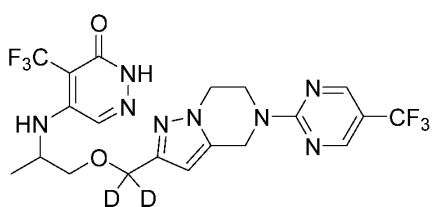
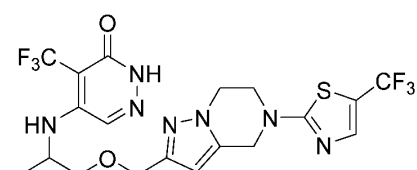
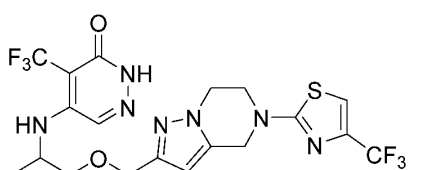
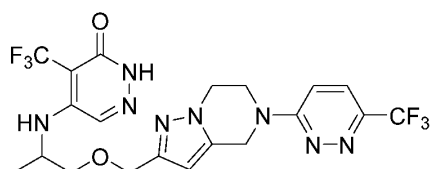
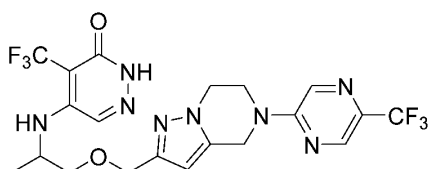
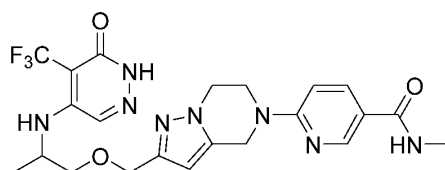
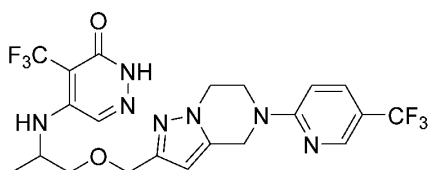
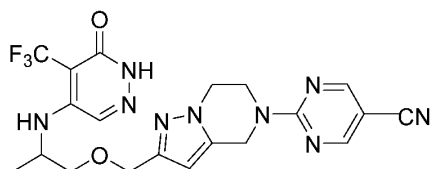
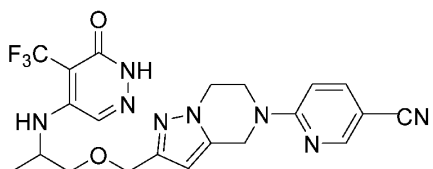
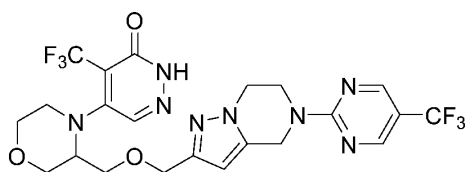
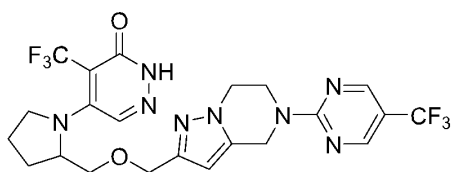
m 为 1、2 或 3;

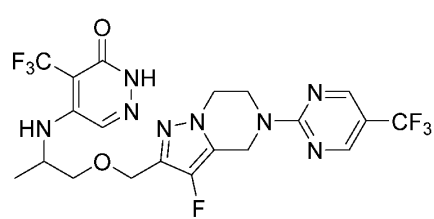
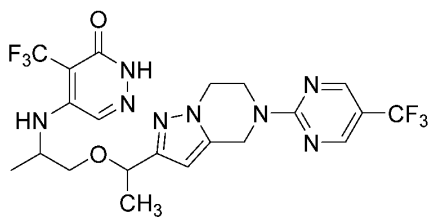
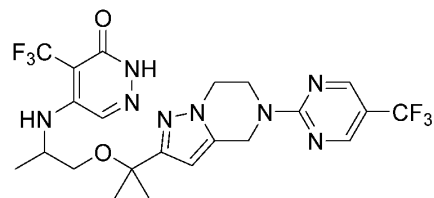
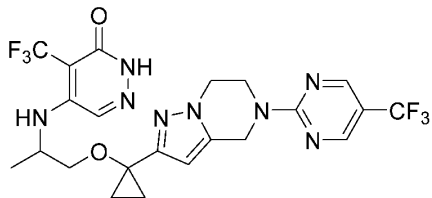
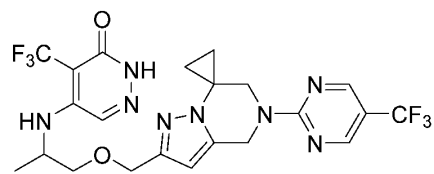
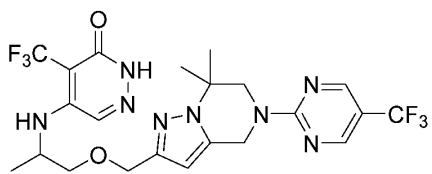
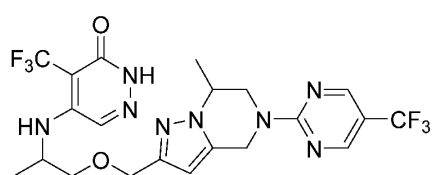
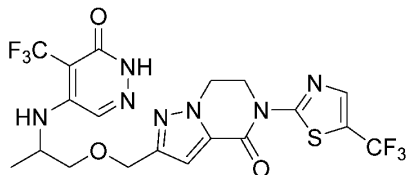
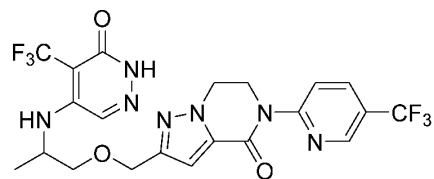
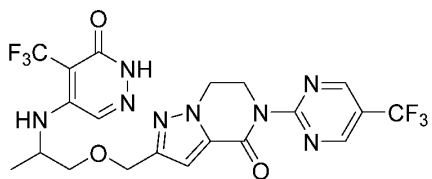
n 为 0、1 或 2。

10

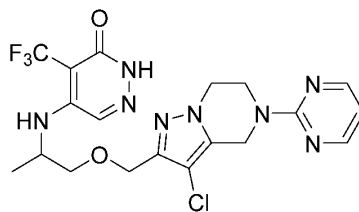
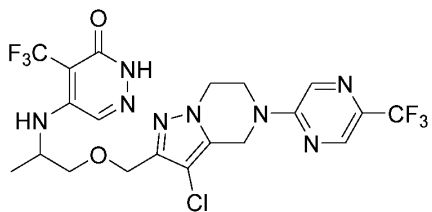
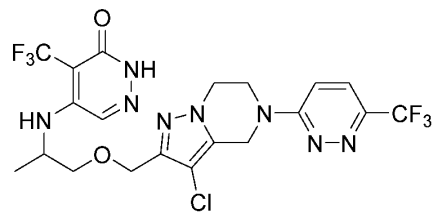
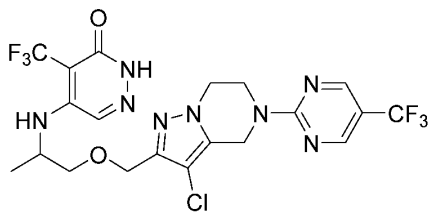
11、根据权利要求 1-10 任一项所述的药物制剂, 其特征在于, 所述哌嗪衍生物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物或其药学上可接受的盐选自:

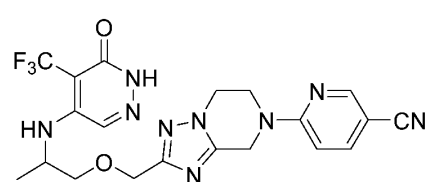
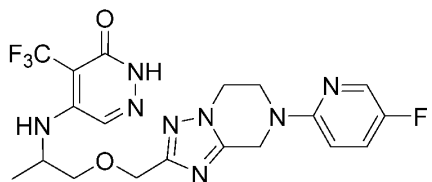
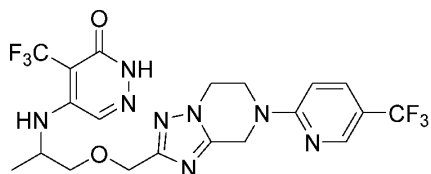
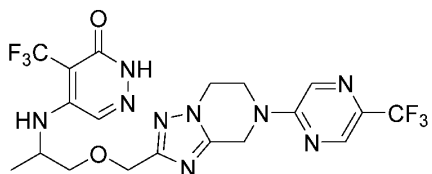
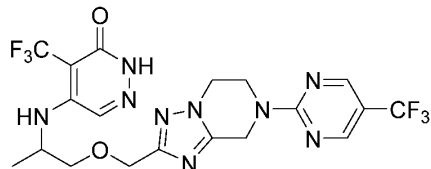
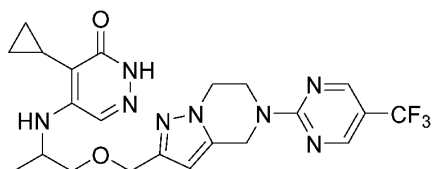
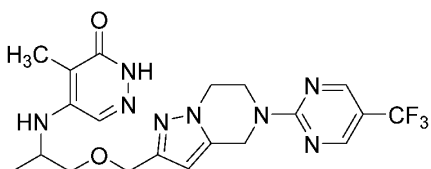
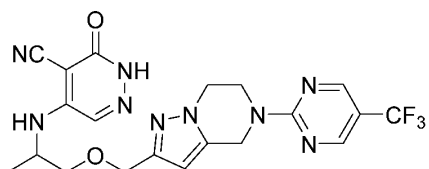
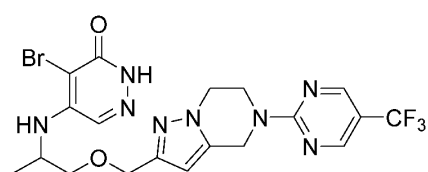
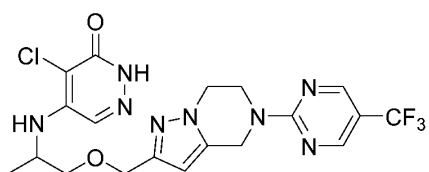
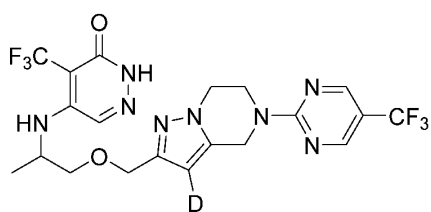
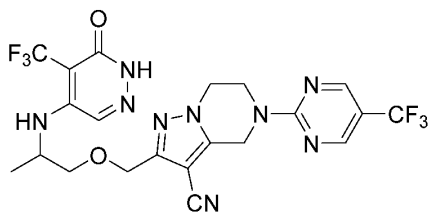
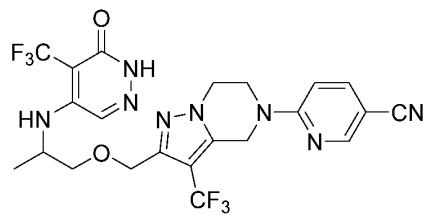
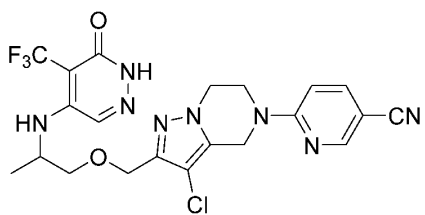


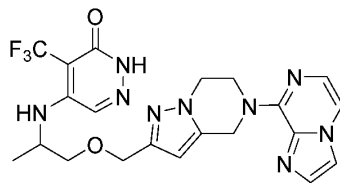
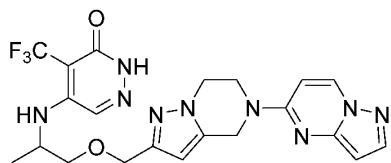
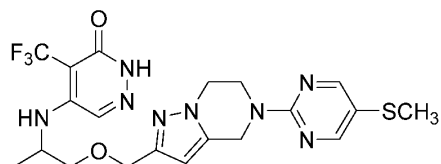
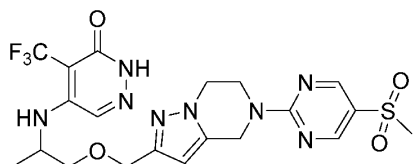
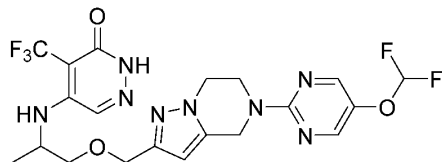
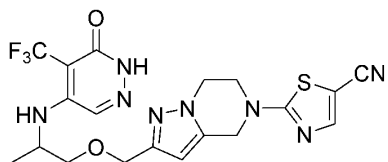
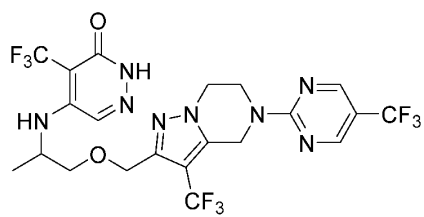
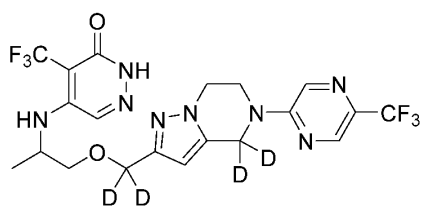
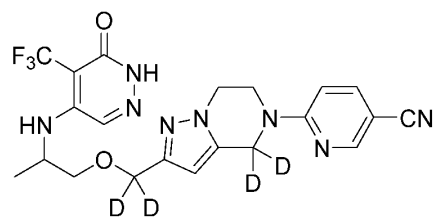
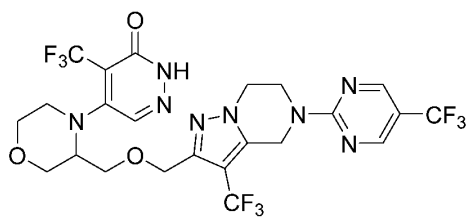
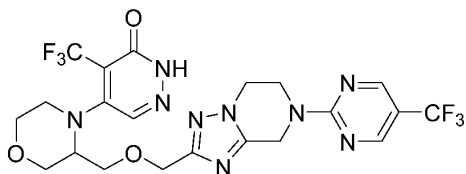
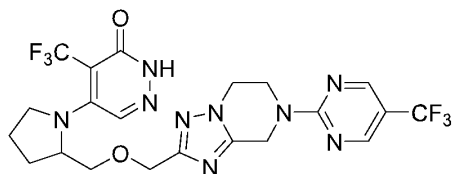
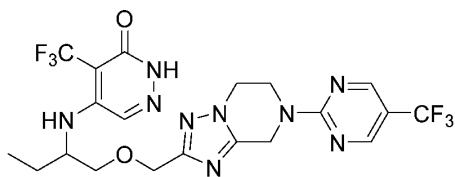
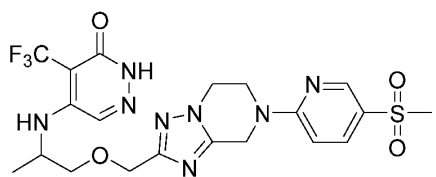


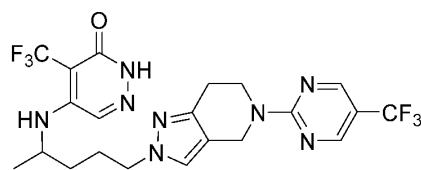
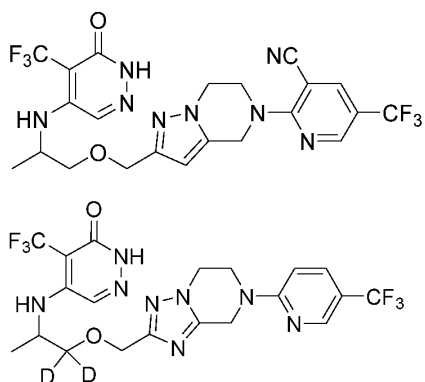


5

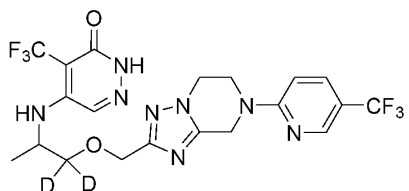








或



12、根据权利要求 1-11 任一项所述的药物制剂，其特征在于，所述药物制剂包含 1-5 5mg、5-10mg、10-15mg、15-20mg、20-25mg、25-30mg、30-35mg、35-40mg、40-50mg、50-60mg、60-70mg、70-80mg、80-90mg、90-100mg、100-150mg、150-200mg、200-250mg、250-300mg、300-350mg、350-400mg、400-450mg、450-500mg、500-600mg、600-700mg、700-800mg、800-900mg 或 900-1000mg 规格的哌嗪衍生物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物或其药学上可接受的盐。

10

13、根据权利要求 1-12 任一项所述的药物制剂，其特征在于，所述药物制剂中哌嗪衍生物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物或其药学上可接受的盐的含量占药物制剂总重的 5%-90%，优选 20%-80%，更优选 30%-70%。

14、根据权利要求 1-13 所述的药物制剂，其特征在于，所述药物制剂的剂型选自片剂、胶囊剂或颗粒剂。

15、根据权利要求 1-14 所述的药物制剂，其特征在于，所述药物制剂还包括稀释剂、崩解剂、增溶剂、助流剂和润滑剂中的一种或多种。

20

16、根据权利要求 15 所述的药物制剂，其特征在于，所述稀释剂选自微晶纤维素、淀粉、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、糊精、蔗糖、磷酸氢钙和磷酸钙的一种或多种组合；所述稀释剂的含量占药物制剂总重的 10%-80%。

17、根据权利要求 15 所述的药物制剂，其特征在于，所述崩解剂选自微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素、聚克立林钾、预胶

25

化淀粉和淀粉的一种或多种组合；所述崩解剂的含量占药物制剂总重的 1%-60%，优选 3%-20%。

18、根据权利要求 15 所述的药物制剂，其特征在于，所述增溶剂选自泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠的一种或两种组合；所述增溶剂的含量占药物制剂总重的 2%-10%。

19、根据权利要求 15 所述的药物制剂，其特征在于，所述助流剂选自胶态二氧化硅、滑石粉的一种或两种组合；所述助流剂的含量占药物制剂总重的 0.5%-5%。

20、根据权利要求 15 所述的药物制剂，其特征在于，所述润滑剂选自硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠、滑石粉、氢化植物油、月桂醇硫酸镁、聚乙二醇、山嵛酸甘油酯和蔗糖酯的一种或多种组合；所述润滑剂的含量占药物制剂总重的 0.5%-5%。

21、一种权利要求 1-20 中任一项所述的哌嗪衍生物药物制剂的制备方法，其特征在于，对哌嗪衍生物进行微粉化处理，控制粒径 5~100 μ m，优选 5~70 μ m，更优选 5~40 μ m；将微粉化的哌嗪衍生物与稀释剂、崩解剂和/或增溶剂混合，得混合物；将所述混合物进行干法制粒，在制得颗粒中加入助流剂和/或润滑剂，得中间体颗粒；然后制得片剂、胶囊剂或颗粒剂；所述片剂任选地进行包衣。

22、一种权利要求 1-20 中任一项所述的哌嗪衍生物药物制剂的制备方法，其特征在于，对哌嗪衍生物进行微粉化处理，控制粒径 5~100 μ m，优选 5~70 μ m，更优选 5~40 μ m；将微粉化的哌嗪衍生物与崩解剂和/或增溶剂混合，然后加入稀释剂、助流剂和/或润滑剂混合，得混合物；将所述混合物进行干法制粒，在制得颗粒中加入助流剂和/或润滑剂，得中间体颗粒；然后制得片剂、胶囊剂或颗粒剂；所述片剂任选地进行包衣。

23、一种权利要求 1-20 中任一项所述的哌嗪衍生物药物制剂的制备方法，其特征在于，对哌嗪衍生物进行微粉化处理，控制粒径 5~100 μ m，优选 5~70 μ m，更优选 5~40 μ m；将微粉化的哌嗪衍生物与稀释剂和/或崩解剂混合，之后加入稀释剂混合，随后加入助流剂和/或润滑剂混合得混合物；然后制成片剂、胶囊剂或颗粒剂；所述片剂任选地进行包衣。

24、一种权利要求 1-20 中任一项所述的哌嗪衍生物药物制剂在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的用途。