双环衍生物 PARP 抑制剂及其用途

技术领域

本发明属于药物领域，尤其涉及一种具有 PARP-1 抑制活性的小分子化合物，其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、共晶或氘代物，及其在治疗相关疾病中的用途。

背景技术

大约 5%的乳腺癌患者与 BRCA1/2 基因胚系突变相关（BRCA1 基因 3%，BRCA2 基因 2%）。BRCA1 突变导致的乳腺癌大部分为三阴性乳腺癌（70%），而 BRCA2 突变更可能导致雌激素受体阳性乳腺癌（70%）。BRCA1/2 基因是抑癌基因，在 DNA 损伤修复、细胞正常生长等方面均具有重要作用。该基因突变可抑制 DNA 损伤后正常修复能力，引起同源重组缺陷（homologous recombination deficiency，HRD），即 BRCA 功能缺失或其他同源重组相关基因发生突变或功能缺失，使双链断裂的 DNA 修复不能通过同源重组修复（homologous recombinant repair，HRR），最终导致癌变。

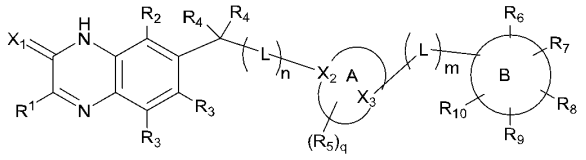
聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)是一种 DNA 修复酶，在 DNA 修复通路中起关键作用。DNA 损伤断裂时会激活 PARP，它作为 DNA 损伤的一种分子感受器，具有识别、结合到 DNA 断裂位置的功能，进而激活、催化受体蛋白的聚 ADP 核糖基化作用，参与 DNA 的修复过程。PARP 在 DNA 单链碱基切除、修复过程中发挥关键作用。在 HRD 肿瘤细胞中 DNA 双链无法修复，PARP 抑制剂又阻断单链修复，从而形成“合成致死”效应，导致肿瘤细胞死亡。

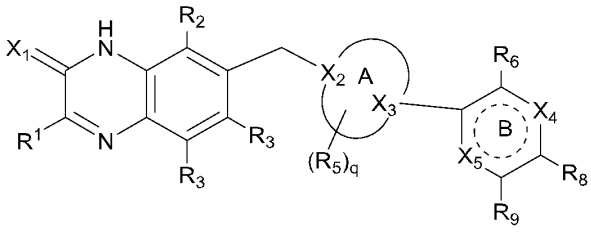
PARP 抑制剂对 PARP 蛋白有“诱捕”作用，导致与受损 DNA 结合的 PARP 蛋白被困在 DNA 上下不来了，直接造成其他的 DNA 修复蛋白也结合不上来了，最终导致细胞死亡。目前已有多款 PARP 抑制剂被成功开发，如奥拉帕利，卢卡帕利和尼拉帕利等，然而不良反应限制了其与化疗药物联合使用的能力。这可能与上市的 PARP 抑制剂缺少对 PARP 家族的选择性有关，这些副作用包括端锚聚合酶抑制引起的肠道毒性和 PARP-2 抑制导致的血液毒性。因此开发高选择性的 PARP-1 抑制剂，降低非选择性的 PARP 抑制剂的相关毒副作用具有重要的临床意义。

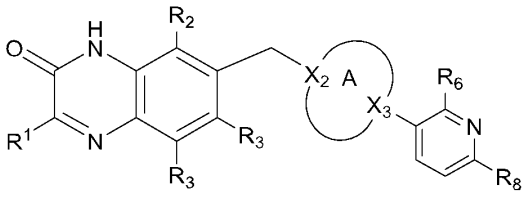
发明内容

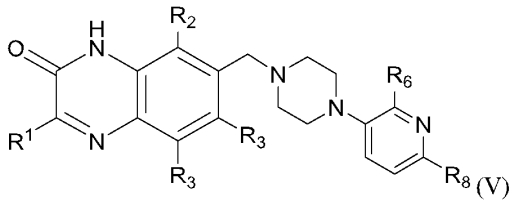
本发明的目的在于提供一种 PARP-1 抑制的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，及其医药应用，本发明化合物具有活性好、毒副作用低、安全性好、选择性高、药代动力学好、生物利用度高等优点。

本发明提供了下式(I)、(III)、(IV)、(V)的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，


（I）


（III）

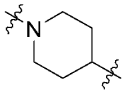
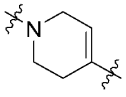

(IV)

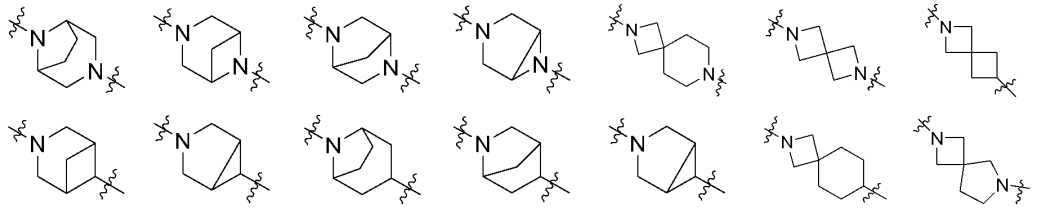

(V)

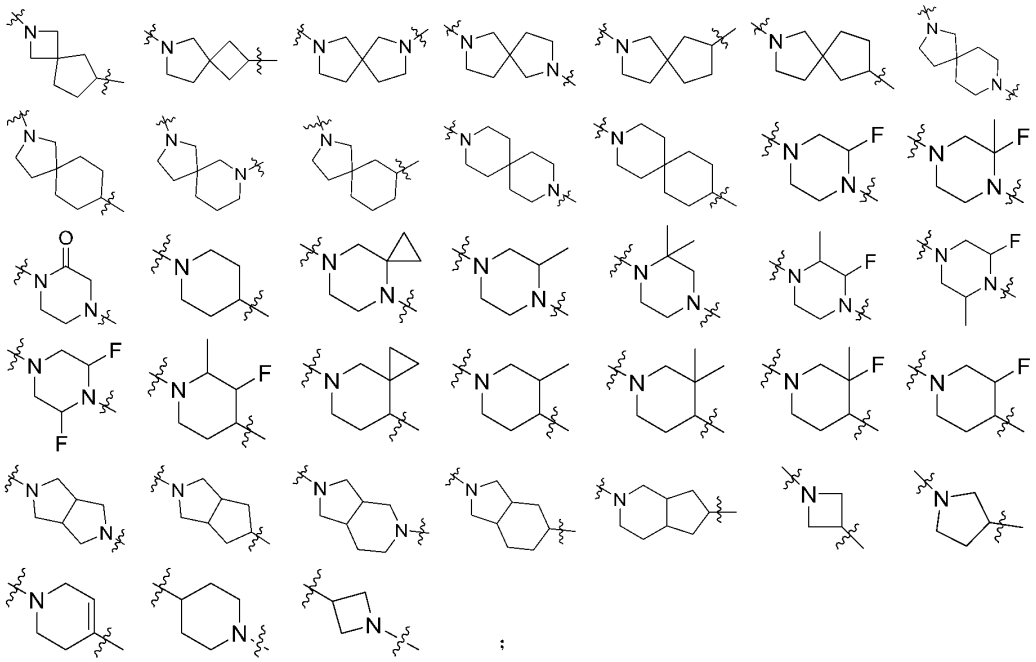
其中，X_1 为 O、S 或 N-R，R 选自 CN、C_{1-4} 烷基；在一些实施方案中，X_1 为 O 或 S；

X_2 为 N、C 或 $CR_{5'}$；在一些实施方案中，X_2 为 N 或 $CR_{5'}$；

X_3 为 N、C 或 $CR_{5''}$；

环 A 为含有 1-3 个 N 原子和 0-2 个选自 O、S 杂原子的 4-12 元杂环烷基；在一些实施方案中，环 A 为未取代的哌嗪基；在一些实施方案中，环 A 为任选取代的含有 1-3 个 N 原子和 0-2 个选自 O、S 杂原子的 4-12 元杂环烷基，未取代的哌嗪基除外；在一些实施方案中，环 A 为含有 1-3 个 N 原子和 0-2 个选自 O、S 杂原子的 4-9 元单杂环烷基、6-12 元螺环杂环烷基、6-12 元并环杂环烷基或 6-12 元桥环杂环烷基；在一些实施方案中，4-9 元单杂环烷基不包括未取代的哌嗪基；在一些实施方案中，环 A 为取代或未取代的 6-10 元并环杂环烷基、取代或未取代的 6-11 元螺环杂环烷基、取代或未取代的 6-10 元桥环杂环烷基、取代或未取代的 4-5 元单杂环烷基、取代或未取代的 7 元单杂环烷基、取代或未取代的 、或者取代或未取代的 ；在一些实施方案中，环 A 选自





R_1、R_2和R_3独立地为H、D、卤素、CN、NH_2、$-SF_5$、C_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或-$(CH_2)_r$-杂环烷基，所述杂环烷基为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

在一些实施方案中，R_1为H、D、卤素、CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或-$(CH_2)_r$-杂环烷基，所述杂环烷基为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_1为卤素、CN、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基，所述烷基进一步被 D、卤素、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代，所述烷氧基、卤代烷基和环烷基任选地被前述基团取代；在一些实施方案中，R_1 为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和C_{3-6}环烷基，并任选地被1-5个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_1为C_{1-2}烷基，所述烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl 的基团取代；

在一些实施方案中，R_2 为 H、D、卤素或 C_{1-4} 烷基，所述烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、OH、CN 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_2为H、D、F、Cl、Br、I或C_{1-4}烷基，所述烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、OH、CN 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_2为H、D、Cl、Br、I、或C_{1-4}烷基，所述烷基任选地被1-5个选自D、卤素、OH、CN和NH_2的基团取代；在一些实施方案中，R_2为F、Cl、C_{1-2}烷基，所述的烷基任选进一步被1-3个选自D、F、Cl的基团取代；

R_3独立地为H、D、卤素或C_{1-4}烷基，所述烷基任选地被1-5个选自D、卤素、OH、CN和

NH_2的基团取代；在一些实施方案中，R_3为H、D、F、Cl、Br或I；在一些实施方案中，至少一个R_3为D、卤素或C_{1-4}烷基，所述烷基任选地被1-5个选自D、卤素、OH、CN和NH_2的基团取代；在一些实施方案中，R_3为H；

每个R_4独立地选自H、D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷氧基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，所述烷基、烷氧基、环烷基、烯基和炔基任选地被1-5个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，至少一个R_4选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷氧基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，所述烷基、烷氧基、环烷基、烯基和炔基任选地被1-5个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，每个R_4独立地选自H、D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、OH、CN或NH_2，所述烷基和环烷基任选地被1-5个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，至少一个R_4选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、OH、CN或NH_2，所述烷基和环烷基任选地被1-5个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，两个R_4及其连接的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基或含1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基，所述环烷基和杂环烷基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，两个R_4不同时为H，或者两个R_4及其连接的碳原子一起形成取代或未取代的C_{3-6}环烷基或取代或未取代的含1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基，取代基如前所述；

每个L独立地为-NH-、$-CH_2-$、-O-、-S-、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$或$-C(=O)-$；在一些实施方案中，每个L独立地为-NH-、$-CH_2-$、-O-或$-C(=O)-$；在一些实施方案中，至少有一个L存在，即n和m不同时为0；

n、m独立地为0、1、2或3；在一些实施方案中，n、m独立地为0、1、2；在一些实施方案中，n、m独立地为0、1；在一些实施方案中，n和m不同时为0；在一些实施方案中，n、m均为0；

每个R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$独立地为H、D、卤素、=O、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CN或C_{3-6}环烷基，所述烷基、烷氧基和环烷基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，每个R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$独立地为H、D、卤素、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被1-3个选自D、卤素、OH、CN和NH_2的基团取代；

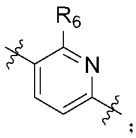
在一些实施方案中，R_5为H、卤素、C_{1-4}烷基或=O，所述烷基任选地被1-3个选自D、卤素、OH、CN和NH_2的基团取代；

在一些实施方案中，$R_{5'}$、$R_{5''}$独立地为H、卤素、C_{1-4}烷基，所述烷基任选地被1-3个选自D、卤素、OH、CN和NH_2的基团取代；

在一些实施方案中，R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$不同时为H；

在一些实施方案中，一个R_4与$R_{5'}$形成键，如此，当n为0时，R_4连接的C与环A之间形成双键，当n不为0时，则形成螺环；

q为0、1、2、3或4，在一些实施方案中，q为0、1、2或3；在一些实施方案中，q为0、1或2；在一些实施方案中，q为0或1；在一些实施方案中，q为0；

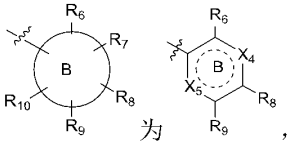
环 B 为苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基；在一些实施方案中，环 B 不是 ；

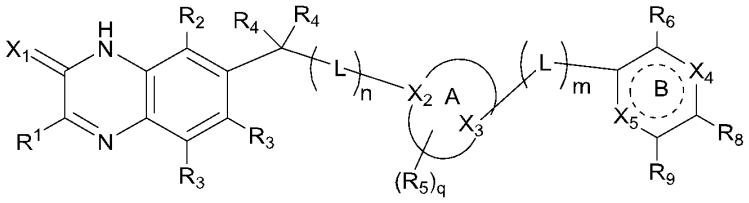
R_6、R_7、R_9、R_{10}独立地为H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基或含1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_6、R_7、R_9、R_{10}独立地为H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_6、R_7、R_9、R_{10}独立地为H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_6为D、F、Cl、C_{1-2}烷基，所述烷基任选地被1-3个选自D、F、Cl的基团取代；

R_8为C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、-$CONHC_{1-4}$烷基、-$CONHC_{1-4}$亚烷基OC_{1-4}烷基、-$NHCOC_{1-4}$烷基、-$NHCOOC_{1-4}$烷基、-$OCONHC_{1-4}$烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、R_{11}、-NHR_{11}、-$(CH_2)_rR_{11}$、-OR_{11}、-COR_{11}、-$(CH_2)_rNHR_{11}$、-$NH(CH_2)_rR_{11}$、-$(CH_2)_rOR_{11}$、-$O(CH_2)_rR_{11}$、-$CONHR_{11}$、-$NHCOR_{11}$、-$NHCONHR_{11}$、-$CONH(CH_2)_rR_{11}$、-$CONH(CH_2)_rOR_{11}$、-$(CH_2)_rCONHR_{11}$、-$OCONHR_{11}$、-$COOR_{11}$、或-$CO(CH_2)_rNHR_{11}$，所述烷基、亚烷基、烷氧基、烯基和炔基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_8为C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、-$CONHC_{1-4}$亚烷基OC_{1-4}烷基、-$NHCOC_{1-4}$烷基、-$NHCOOC_{1-4}$烷基、-$OCONHC_{1-4}$烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、R_{11}、-NHR_{11}、-$(CH_2)_rR_{11}$、-OR_{11}、-COR_{11}、-$(CH_2)_rNHR_{11}$、-$NH(CH_2)_rR_{11}$、-$(CH_2)_rOR_{11}$、-$O(CH_2)_rR_{11}$、-$CONHR_{11}$、-$NHCOR_{11}$、-$NHCONHR_{11}$、-$CONH(CH_2)_rR_{11}$、-$CONH(CH_2)_rOR_{11}$、-$(CH_2)_rCONHR_{11}$、-$COOR_{11}$、-$OCONHR_{11}$、或-$CO(CH_2)_rNHR_{11}$，所述烷基、亚烷基、烷氧基、烯基和炔基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_8为C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、-$NHCOC_{1-4}$烷基、-$NHCOOC_{1-4}$烷基、-$OCONHC_{1-4}$烷基、-$CONHC_{1-4}$亚烷基OC_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、R_{11}、-NHR_{11}、-$(CH_2)_rR_{11}$、-OR_{11}、-COR_{11}、-$(CH_2)_rNHR_{11}$、-$NH(CH_2)_rR_{11}$、-$(CH_2)_rOR_{11}$、-$O(CH_2)_rR_{11}$、-$CONHR_{11}$、-$NHCOR_{11}$、-$NHCONHR_{11}$、-$CONH(CH_2)_rR_{11}$、-$CONH(CH_2)_rOR_{11}$、-$(CH_2)_rCONHR_{11}$、-$COOR_{11}$、-$OCONHR_{11}$、或-$CO(CH_2)_rNHR_{11}$，所述烷基、亚烷基、烷氧基、烯基和炔基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_8为-$CONHR_{11}$、-$NHCOR_{11}$；

每个R_{11}独立地为C_{3-6}环烷基、含1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基、含1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂芳基、或含1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被1-3个选自D、=O、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、-$CONHC_{1-4}$烷基、-$NHCOC_{1-4}$烷基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_{11}为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、四氢吡咯

基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、噻唑基、噻吩基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、吡喃基、呋喃基、恶二唑、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或嘧啶基等；在一些实施方案中，R_{11}为C_{3-6}环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、C_{1-2}烷基和C_{1-2}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_{11}为环丙基、吡唑基，所述环丙基、吡唑基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、C_{1-2}烷基和C_{1-2}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_{11}为环丙基、吡唑基，所述环丙基、吡唑基任选地被 1-3 个选自C_{1-2}烷基的基团取代；每个 r 独立地为 1、2 或 3；在一些实施方案中，r 为 1 或 2；在一些实施方案中，r 为 1；

在一些实施方案中， 为 ，即前述化合具有式(II)的结构：



(II)

环 B 为六元杂芳基，其余各基团如前所述。

在一些实施方案中，本发明的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，所述化合物还至少满足以下条件之一：

（1） R_1为 D、卤素、CN、NH_2、$-SF_5$、C_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、$-O-C_{3-6}$环烷基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或$-(CH_2)_r$-杂环烷基，所述杂环烷基为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基被 1-5 个选自 D、Cl、Br、I、C_{1-4}烷氧基、OH、CN 和NH_2的基团取代，所述烷氧基或环烷基被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代，所述烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；

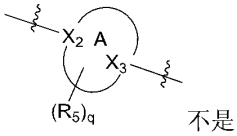
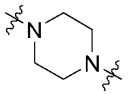
（2） R_2为 H、D、CN、NH_2、$-SF_5$、C_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、$-O-C_{3-6}$环烷基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或$-(CH_2)_r$-杂环烷基，所述杂环烷基为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代，所述烯基、炔基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；

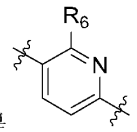
（3） 至少一个 R_3为 D、卤素、CN、NH_2、$-SF_5$、C_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、$-O-C_{3-6}$环烷基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或$-(CH_2)_r$-杂环烷基，所述杂环烷基为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，

所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

（4） 两个 R_4 不同时为 H，或者两个 R_4 及其连接的碳原子一起形成取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基或取代或未取代的含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基；

（5） m 和 n 不同时为 0；

（6）  不是 ；

（7） 环 B 不是 ，R_6 为卤素或 C_{1-4} 烷基；

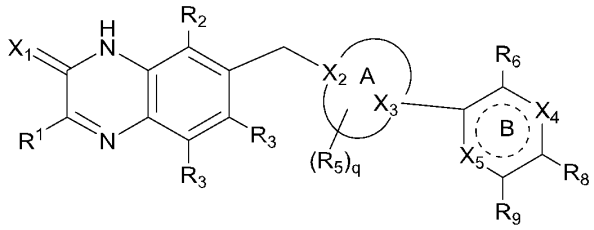
（8） R_8 为 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、-NHC_{1-4} 烷基、-$NHCOC_{1-4}$ 烷基、-$CONHC_{1-4}$ 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、-$NHCOOC_{1-4}$ 烷基、-$OCONHC_{1-4}$ 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、R_{11}、-NHR_{11}、-$(CH_2)_rR_{11}$、-OR_{11}、-COR_{11}、-$(CH_2)_rNHR_{11}$、-$NH(CH_2)_rR_{11}$、-$(CH_2)_rOR_{11}$、-$O(CH_2)_rR_{11}$、-$CONHR_{11}$、-$NHCOR_{11}$、-$NHCONHR_{11}$、-$CONH(CH_2)_rR_{11}$、$CONH(CH_2)_rOR_{11}$、-$(CH_2)_rCONHR_{11}$、-$COOR_{11}$、-$OCONHR_{11}$、或-$CO(CH_2)_rNHR_{11}$，所述烷基、亚烷基、烷氧基、烯基和炔基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代。

在一些实施方案中，本发明前述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，所述化合物至少满足前述（1）~（5）中的一个条件。

在一些实施方案中，本发明前述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，所述化合物至少满足前述（6）~（8）中的一个条件。

在一些实施方案中，本发明前述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，所述化合物至少满足前述（4）~（8）中的一个条件。

在一些实施方案中，本发明前述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有下式（III）的结构：



(III)

其中，各基团如前各实施方案所述，且至少满足前述（1）~（3）和（6）~（8）中的一个条件。

在一些实施方案中，前述式(III)的化合物，各基团如前各实施方案所述，且至少满足前述（6）~（8）中的一个条件。

本发明提供的一个具体方案 1，式(I)、(II)、或(III)所示的化合物，其立体异构体、溶剂化

物、氘代物、或药学上可接受的盐，

其中，X_1 为 O 或 S；

X_2 为 N、C 或 $CR_{5'}$；

X_3 为 N、C 或 $CR_{5''}$；

环 A 为含有 1-3 个 N 原子和 0-2 个选自 O、S 杂原子的 4-12 元杂环烷基；

R_1、R_2 和 R_3 独立地为 H、D、卤素、CN、NH_2、$-SF_5$、C_{1-4} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、$-O-C_{3-6}$ 环烷基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或$-(CH_2)_r-$杂环烷基，所述杂环烷基为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

每个 R_4 独立地选自 H、D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，所述烷基、烷氧基、环烷基、烯基和炔基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

可选地，两个 R_4 及其连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

每个 L 独立地为-NH-、$-CH_2-$、-O-、-S-、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$或$-C(=O)-$；

n、m 独立地为 0、1、2 或 3；

每个 R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$独立地为 H、D、=O、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、CN 或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烷氧基和环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

可选地，一个 R_4 与 $R_{5'}$形成键；

q 为 0、1、2、3 或 4；

X_4 为 N、NR_7 或 CR_7（式 II 或 III）；

X_5 为 N、NR_{10} 或 CR_{10}（式 II 或 III）；

环 B 为六元杂芳基（式 I 中环 B 还可以为苯基）；

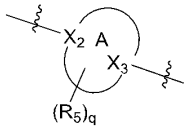
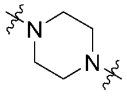
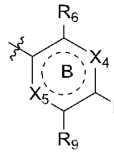
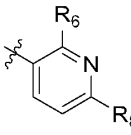
R_6、R_7、R_9、R_{10}独立地为H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

R_8 为 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOOC_{1-4}$ 烷基、$-OCONHC_{1-4}$ 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、R_{11}、$-NHR_{11}$、$-(CH_2)_rR_{11}$、$-OR_{11}$、$-COR_{11}$、$-(CH_2)_rNHR_{11}$、$-NH(CH_2)_rR_{11}$、$-(CH_2)_rOR_{11}$、$-O(CH_2)_rR_{11}$、$-CONHR_{11}$、$-NHCOR_{11}$、$-NHCONHR_{11}$、$-CONH(CH_2)_rR_{11}$、$-CONH(CH_2)_rOR_{11}$、$-(CH_2)_rCONHR_{11}$、$-OCONHR_{11}$、$-COOR_{11}$、或$-CO(CH_2)_rNHR_{11}$，所述烷基、亚烷基、烷氧基、烯基和炔基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

每个 R_{11} 独立地为 C_{3-6} 环烷基、含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述

环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、-$CONHC_{1-4}$烷基、-$NHCOC_{1-4}$烷基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；

每个 r 独立地为 1、2 或 3。

本发明提供的方案 2，式(I)、(II)和(III)的化合物还满足，当  为  ，n、m 为 0，  为  ，R_6为 H、卤素、C_{1-4}烷基或卤代 C_{1-4}烷基时，R_8不是-$CONHC_{1-4}$烷基，其余如方案 1 所述。

本发明提供的方案 3，式(I)或式(II)的化合物至少满足前述（1）~（8）中的一个条件，式(III)化合物至少满足前述（1）~（3）和（6）~（8）中的一个条件，其余如方案 1 所述。

本发明提供的方案 4，其中式(III)化合物至少满足前述（6）~（8）中的一个条件，其余基团如方案 1 所述。

本发明提供的方案 5，式(II)所示的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，X_1为 O 或 S；

X_2为 N、C 或 $CR_{5'}$；

X_3为 N、C 或 $CR_{5''}$；

环 A 为含有 1-3 个 N 原子和 0-2 个选自 O、S 杂原子的 4-12 元杂环烷基；

R_1、R_2和R_3独立地为 H、D、卤素、CN、NH_2、-SF_5、C_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、-O-C_{3-6}环烷基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或-$(CH_2)_r$-杂环烷基，所述杂环烷基为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；

每个 R_4独立地选自 H、D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷氧基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，所述烷基、烷氧基、环烷基、烯基和炔基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；

可选地，两个 R_4及其连接的碳原子一起形成 C_{3-6}环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；

每个 L 独立地为-NH-、-CH_2-、-O-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-或-C(=O)-；

n、m 独立地为 0、1、2 或 3；

每个 R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$独立地为 H、D、=O、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CN 或C_{3-6}环烷基，所述烷基、烷氧基和环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；

可选地，一个 R_4与 $R_{5'}$形成键；

q 为 0、1、2、3 或 4；

X_4 为 N、NR_7 或 CR_7；

X_5 为 N、NR_{10} 或 CR_{10}；

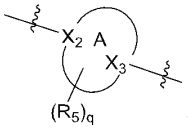
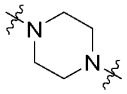
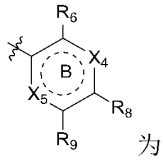
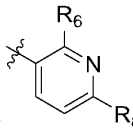
环 B 为六元杂芳基；

R_6、R_7、R_9、R_{10} 独立地为 H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

R_8 为 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOOC_{1-4}$ 烷基、$-OCONHC_{1-4}$ 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、R_{11}、$-NHR_{11}$、$-(CH_2)_rR_{11}$、$-OR_{11}$、$-COR_{11}$、$-(CH_2)_rNHR_{11}$、$-NH(CH_2)_rR_{11}$、$-(CH_2)_rOR_{11}$、$-O(CH_2)_rR_{11}$、$-CONHR_{11}$、$-NHCOR_{11}$、$-NHCONHR_{11}$、$-CONH(CH_2)_rR_{11}$、$-CONH(CH_2)_rOR_{11}$、$-(CH_2)_rCONHR_{11}$、$-OCONHR_{11}$、$-COOR_{11}$、或$-CO(CH_2)_rNHR_{11}$，所述烷基、亚烷基、烷氧基、烯基和炔基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

每个 R_{11} 独立地为 C_{3-6} 环烷基、含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

每个 r 独立地为 1、2 或 3；

条件是，当  为 ，n、m 为 0， 为 ，R_6 为 H、卤素、C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基时，R_8 不是$-CONHC_{1-4}$ 烷基。

本发明的方案 6，如方案 5 所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，X_1 为 O；

X_2 为 N 或 $CR_{5'}$；

X_3 为 N、C 或 $CR_{5''}$；

环 A 为含有 1-3 个 N 原子和 0-2 个选自 O、S 杂原子的 4-9 元单杂环烷基、6-12 元螺环杂环烷基、6-12 元并环杂环烷基或 6-12 元桥环杂环烷基；

R_1 为 H、D、卤素、CN、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、$-O-C_{3-6}$ 环烷基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或$-(CH_2)_r-$杂环烷基，所述杂环烷基为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

R_2、R_3 独立地为 H、D、卤素或 C_{1-4} 烷基，所述烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、OH、CN 和 NH_2 的基团取代；

每个 R_4 独立地选自 H、D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、OH、CN 或 NH_2，所述烷基和环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

可选地，两个 R_4 及其连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

每个 L 独立地为-NH-、$-CH_2-$、-O-或-C(=O)-；

n、m 独立地为 0、1、2 或 3；

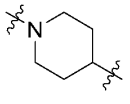
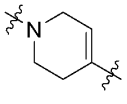
每个 R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$独立地为 H、D、=O、卤素、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、CN 和 NH_2 的基团取代；

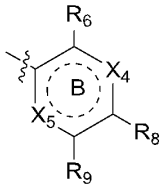
可选地，一个 R_4 与 $R_{5'}$形成键；

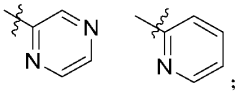
q 为 0、1 或 2；

R_6、R_7、R_9、R_{10} 独立地为 H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代。

本发明的方案 7，如方案 6 所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，

环 A 为取代或未取代的 6-10 元并环杂环烷基、取代或未取代的 6-11 元螺环杂环烷基、取代或未取代的 6-10 元桥环杂环烷基、取代或未取代的 4-5 元单杂环烷基、取代或未取代的 7-8 元单杂环烷基、取代或未取代的 、或者取代或未取代的 ；或者



选自取代或未取代的 ；

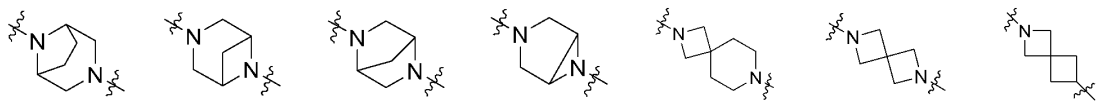
或者

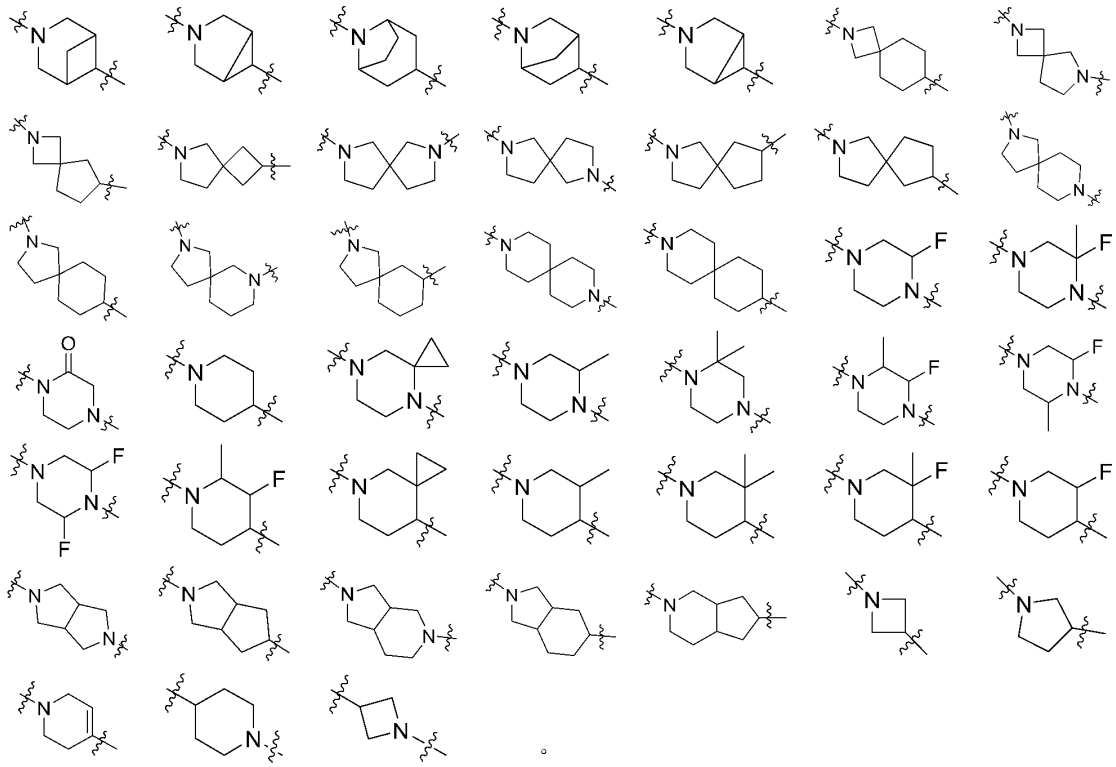
R_8 为 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOOC_{1-4}$ 烷基、$-OCONHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 亚烷基 OC_{1-4} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、R_{11}、$-NHR_{11}$、$-(CH_2)_rR_{11}$、$-OR_{11}$、$-COR_{11}$、$-(CH_2)_rNHR_{11}$、$-NH(CH_2)_rR_{11}$、$-(CH_2)_rOR_{11}$、$-O(CH_2)_rR_{11}$、$-CONHR_{11}$、$-NHCOR_{11}$、$-NHCONHR_{11}$、$-CONH(CH_2)_rR_{11}$、$-CONH(CH_2)_rOR_{11}$、$-COOR_{11}$、$-(CH_2)_rCONHR_{11}$、$-OCONHR_{11}$、或$-CO(CH_2)_rNHR_{11}$，所述烷基、亚烷基、烷氧基、烯基和炔基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代。

本发明的方案 8，如方案 6 所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，

其中，

环 A 选自





本发明的方案 9，如方案 7 或 8 所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，

其中，R_1 为 H、D、F、Cl、Br、I、C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基和环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

R_2 为 H、D、F、Cl、Br、I 或 C_{1-4} 烷基，所述烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、OH、CN 和 NH_2 的基团取代；

R_3 为 H、D、F、Cl、Br 或 I；

每个 R_4 独立地选自 H、D、F、Cl、Br 或 I；

可选地，两个 R_4 及其连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

n、m 为 0；

每个 R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$ 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、CN 和 NH_2 的基团取代；

可选地，一个 R_4 与 $R_{5'}$ 形成键；

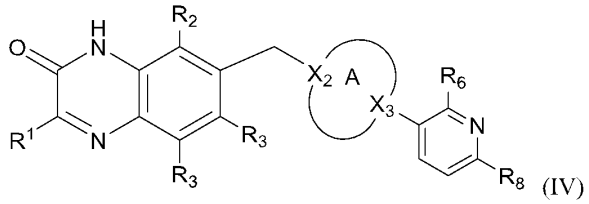
q 为 0、1 或 2；

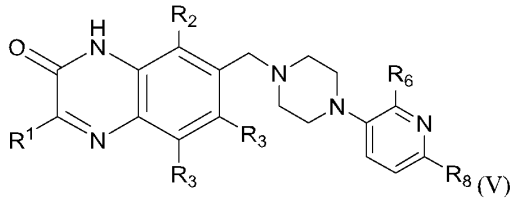
环 B 为含有 1-2 个 N 原子的六元杂芳基；

R_6、R_7、R_9、R_{10} 独立地为 H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基

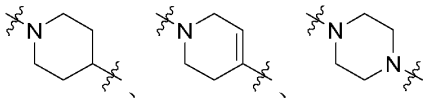
团取代。

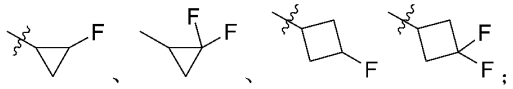
本发明的方案 10，式(IV)、(V)所示的化合物其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，


(IV)


(V)

其中，

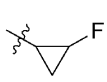
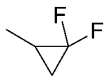
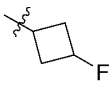
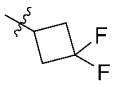
A 环选自 ；

R_1 为 C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基，所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_1 为 C_{1-2} 烷基、C_{3-4} 环烷基，所述烷基、环烷基任选地被 1、2、3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_1 为-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2F、-CH_2Cl、-CHF_2、-$CHCl_2$、-CF_3、-CCl_3、-$CHFCH_3$、-CF_2CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、环丙基、环丁基、；

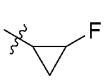
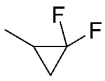
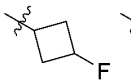
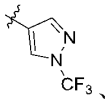
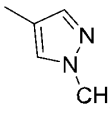
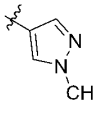
R_3 为 H、D；

R_2 各自独立地为F、Cl、CN、NH_2、C_{1-2}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基，所述的烷基任选进一步被 1-3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_2 为 F、Cl、CN、NH_2、-CH_3、-CD_3、-CH_2F、-CHF_2、-CH_2Cl、-CH_2CN、-CH_2NH_2、-CH_2CH_3、-CH_2CD_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CH_2Cl、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2CN、-$CH_2CH_2NH_2$、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基；

R_6 为 D、CN、OH、F、Cl、C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、C_{3-4} 环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-5 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_6 为 D、CN、OH、F、Cl、C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、C_{3-4} 环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_6 为 D、CN、OH、F、Cl、-CH_3、-CH_2D、-CD_3、-CH_2F、-CHF_2、-CH_2Cl、-CH_2CN、-CH_2NH_2、-CH_2CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CH_2Cl、-CH_2CH_2CN、-$CH_2CH_2NH_2$、-OCH_3、-OCD_3、-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2OH、-OCH_2CH_3、-OCH_2CH_2F、-OCH_2CH_2Cl、-OCH_2CH_2OH、-$OCH_2CH_2NH_2$、-OCH_2CH_2CN、环丙

基、环丁基、环丙基、环丁基、、、、；

R_8为-$CONHR_{11}$、-$NHCOR_{11}$；

每个R_{11}独立地为C_{3-6}环烷基、含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、-$CONHC_{1-4}$烷基、-$NHCOC_{1-4}$烷基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_{11}为C_{3-6}环烷基、含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基和杂芳基任选地被 1、2、3 个选自 D、=O、F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-4}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取；在一些实施方案中，R_{11}为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、噻唑基、噻吩基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、吡喃基、呋喃基、恶二唑、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或嘧啶基，所述基团任选地被 1、2、3 个选自 D、=O、F、Cl、甲基、乙基、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，R_{11}为环丙基、、、环丁基、、吡唑基、、、、。

本发明的方案 11，如方案 10 所述的式(IV)、(V)所示的化合物其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，

R_1为C_{1-2}烷基，所述烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl 的基团取代；

R_3为 H；

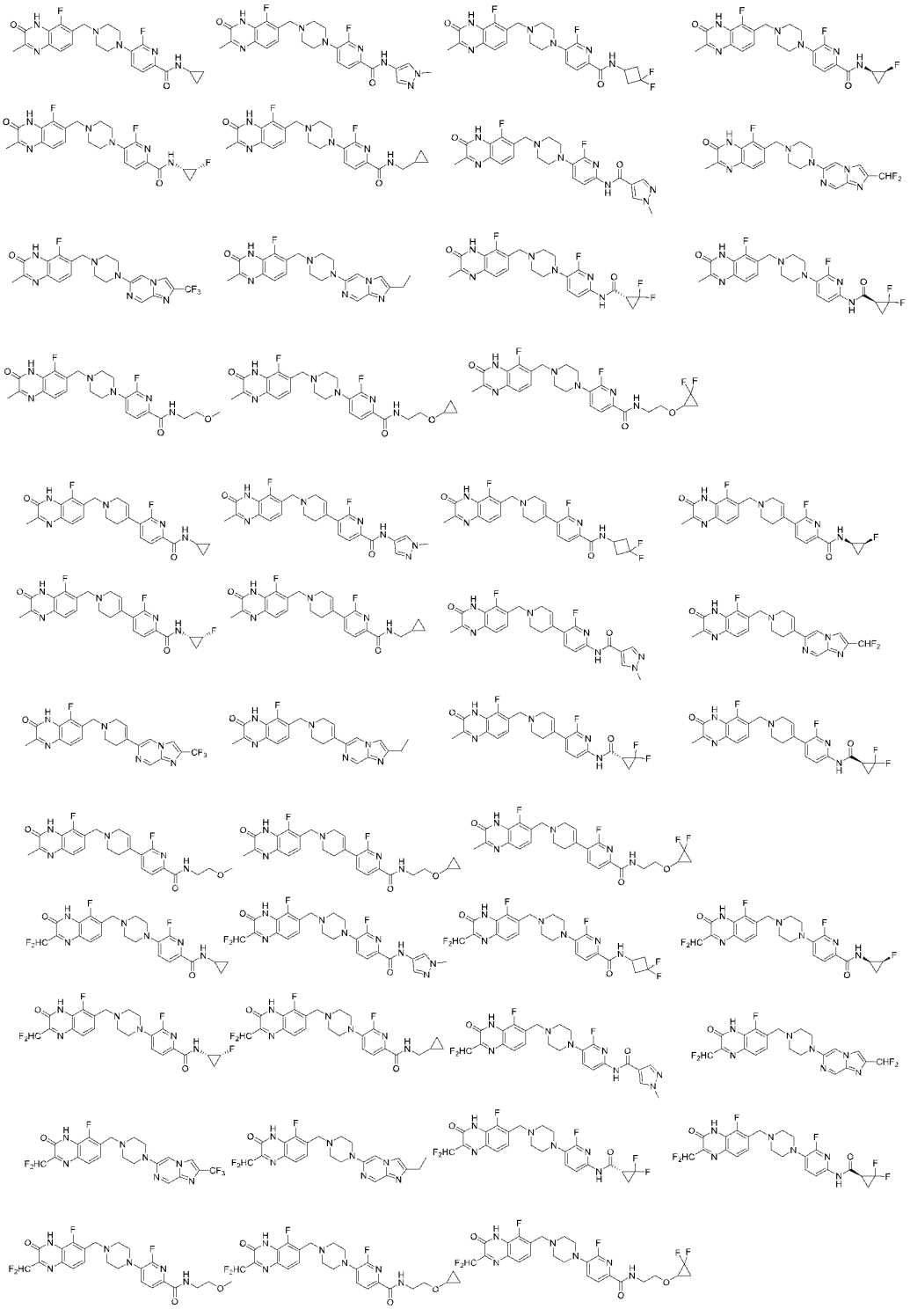
R_2为 F、Cl、C_{1-2}烷基，所述的烷基任选进一步被 1-3 个选自 D、F、Cl 的基团取代；

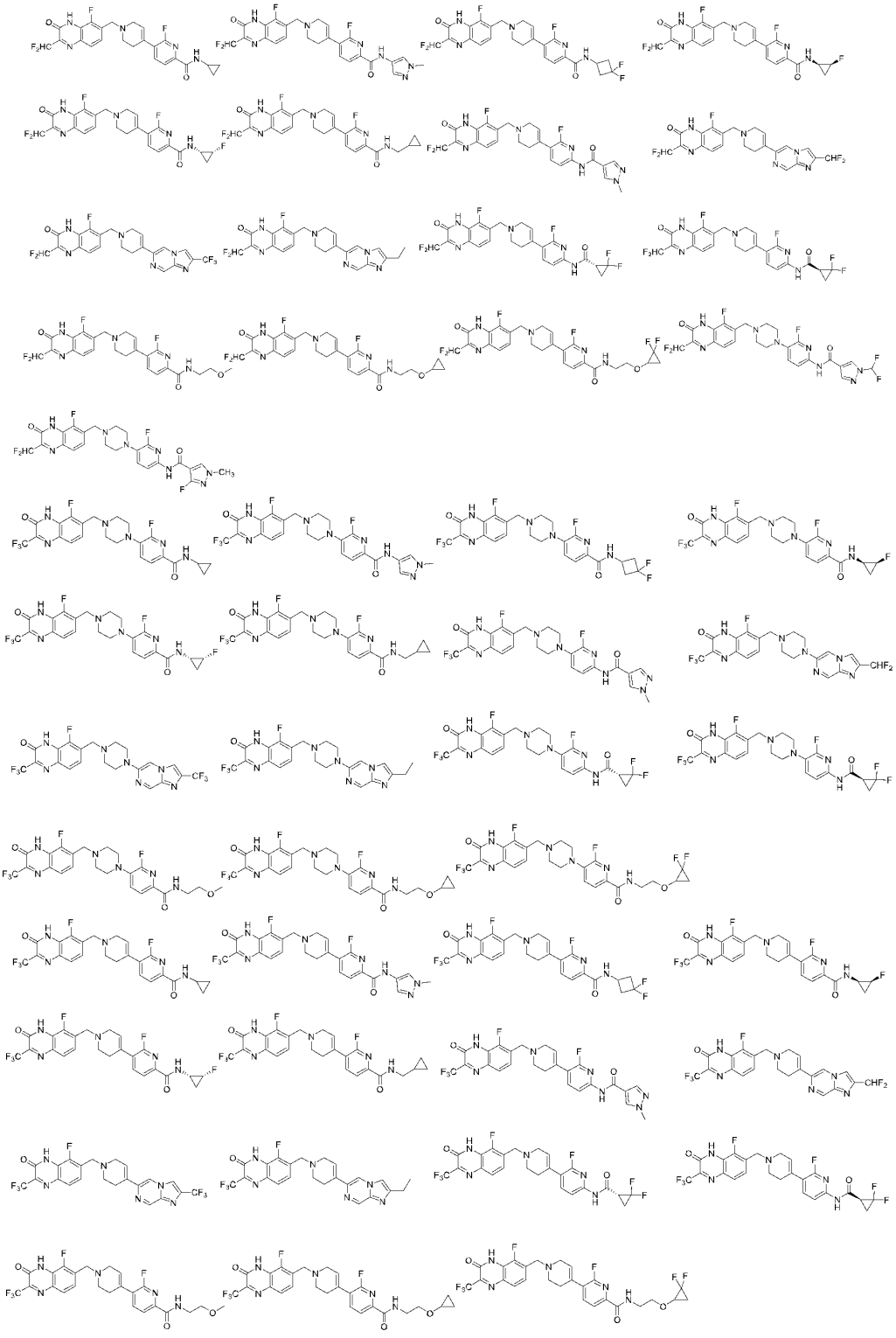
R_6为 D、F、Cl、C_{1-2}烷基，所述烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl 的基团取代；

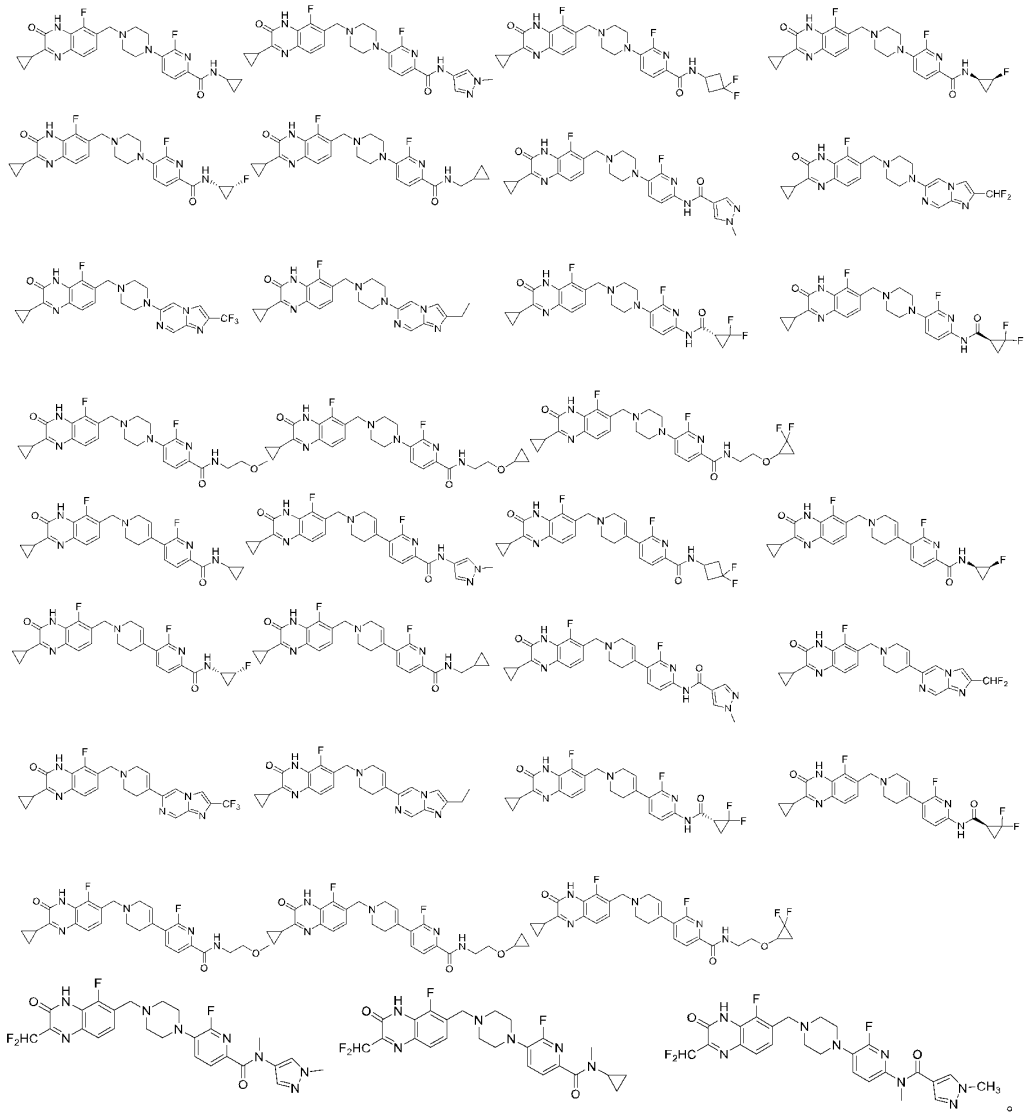
R_8为-$CONHR_{11}$、-$NHCOR_{11}$；

R_{11}为C_{3-6}环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、C_{1-2}烷基和C_{1-2}卤代烷基的基团取代。

本发明的方案 12，选自以下结构之一的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐：







本发明还提供了一种药物组合物，其含有前述任意技术方案所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料。本发明还提供了一种用途，即前述任意技术方案所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐或者前述的药物组合物在制备治疗/预防 PARP1 介导的疾病的药物中的用途。

本发明的所述的 PARP1 介导的疾病选自乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌和前列腺癌。

本发明还提供了一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的前述第 1 至第 11 方案任意一项所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料和/或载体，治疗有效量优选 1-1440mg，所述的疾病优选乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌和前列腺癌。

本发明还提供一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、氘代物、药学上可接受的盐或药物组

合物。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物包括人。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1440mg、1-1400mg、1-1300mg、1-1200mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、1-500mg、1-400mg、1-300mg、1-250mg、1-200mg、1-150mg、1-125mg、1-100mg、1-80mg、1-60mg、1-50mg、1-40mg、1-25mg、1-20mg、5-1000mg、5-900mg、5-800mg、5-700mg、5-600mg、5-500mg、5-400mg、5-300mg、5-250mg、5-200mg、5-150mg、5-125mg、5-100mg、5-90mg、5-70mg、5-80mg、5-60mg、5-50mg、5-40mg、5-30mg、5-25mg、5-20mg、10-1000mg、10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、10-450mg、10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、10-150mg、10-125mg、10-100mg、10-90mg、10-80mg、10-70mg、10-60mg、10-50mg、10-40mg、10-30mg、10-20mg；20-1000mg、20-900mg、20-800mg、20-700mg、20-600mg、20-500mg、20-400mg、20-350mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、20-150mg、20-125mg、20-100mg、20-90mg、20-80mg、20-70mg、20-60mg、20-50mg、20-40mg、20-30mg；50-1000mg、50-900mg、50-800mg、50-700mg、50-600mg、50-500mg、50-400mg、50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、50-125mg、50-100mg；100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、100-500mg、100-400mg、100-300mg、100-250mg、100-200mg。

本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、氘代物、药学上可接受的盐和辅料和/或载体。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1-1440mg、5-1000mg、10-800mg、20-600mg、25-500mg、40-200mg、50-100mg、1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1440mg 的本发明化合物或者其立体异构体、溶剂化物、氘代物、药学上可接受的盐。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料和/或载体，治疗有效量优选 1-1440mg，所述的疾病优选乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌和前列腺癌。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料和/或载体，以 1-1440mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日

剂量包括但不限于 10-1440mg/天、20-1440mg/天、25-1440mg/天、50-1440mg/天、75-1440mg/天、100-1440mg/天、200-1440mg/天、10-1000mg/天、20-1000mg/天、25-1000mg/天、50-1000mg/天、75-1000mg/天、100-1000mg/天、200-1000mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 1mg/天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1440mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明化合物或者其立体异构体、溶剂化物、氘代物、药学上可接受的盐，本发明化合物的或者其立体异构体、溶剂化物、氘代物、药学上可接受的盐量与上述药物组合物中其量相同。

本发明中本发明化合物或者其立体异构体、溶剂化物、氘代物、药学上可接受的盐的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

合成路线

WO2021013735A1 等专利文献中介绍了 PARP-1 抑制剂的制备方法，本领域技术人员可以结合该文献以及已知的有机合成技术制备本发明的化合物，其起始原料为市售化学品和（或）化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

本领域的参考书和专著，详细介绍了可用于制备本文所述化合物的反应物的合成，或提供了描述该制备方法的文章以供参考。通过美国化学会化学文摘社制备的已知化学物质的索引，可以选择性地识别特定和类似的反应物，这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆以及在线获得。已知但在目录中不可商购的化学品可选地由定制化学合成工厂制备，其中许多标准化学供应工厂（例如，上面列出的那些）提供定制合成服务。

术语

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素，即本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C、^{13}C 和 ^{14}C，氢的同位素包括氕(H)、氘(氘，又称为重氢)、氚(T，又称为超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O、^{17}O 和 ^{18}O，硫的同位素包括 ^{32}S、^{33}S、^{34}S 和 ^{36}S，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N，氟的同位素 ^{19}F，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br。

“卤素”在本文中是指 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素。

“卤代”或“卤素取代”是指被一个及以上选自 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素取代，卤素取代基数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代。通常包括 1-5 个卤素取代、1-3 卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代的情形。

“氘”是指氢(H)的同位素氘，与“D”同义。

“氘代”或“氘代物”是指烷基、环烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、巯基、杂环烷基、烯基、炔基等基团上的氢原子被至少一个氘原子取代的情形，氘代的数量上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，氘代数量为1至该上限之间的任意整数，例如1-20个氘原子取代、1-10个氘原子取代、1-6个氘原子取代、1-3个氘原子取代、1-2个氘原子取代或1个氘原子取代。

“C_{x-y}”基团是指包含 x 至 y 个碳原子的基团，比如“C_{1-6}烷基”指包含 1-6 个碳原子的烷基，“C_0”通常是指键。

“烷基”是指一价的直链或支链饱和脂肪族烃基。通常为1至20个碳原子的烷基，或者1至8个碳原子的烷基，或者1至6个碳原子的烷基，或者1至4个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等，烷基可以进一步被取代基取代。

“亚烷基”是指二价的直链和支链饱和烷基。亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基等。

“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢被一个或多个卤素原子(如氟、氯、溴、碘或其同位素)替代的情形，卤素取代基的数量的上限等于烷基中可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为1至该上限之间的任意整数。通常烷基被1-5个卤素取代、或者1-3卤素取代、或者1-2个卤素取代或1个卤素取代；当卤素取代基数量大于1时，可以是相同或不同的卤素进行取代；具体示例包括但不限于-CF_3、-CH_2Cl、-CH_2CF_3、-CCl_2、CF_3等。

“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。例如-O-C_{1-8}烷基、 -O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-2}烷基。具体的非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基等；所述的烷氧基可以任选被取代基取代。

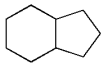
“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基。例如-O-卤代 C_{1-8}烷基、-O-卤代 C_{1-6}烷基、-O-卤代 C_{1-4}烷基或-O-卤代 C_{1-2}烷基；卤素取代基的数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为1至该上限之间的任意整数，优选1-5个卤素取代、1-3卤素取代、1-2个卤素取代、1个卤素取代；当卤素取代基数量大于1时，可以是相同或不同的卤素进行取代；非限制性实施例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙基氧基等。

“烯基”是指包含至少一个碳碳双键(C＝C)的直链烃基或支链烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，如2至8个碳原子，进一步如2至6个碳原子，再进一步如2至4个碳原子，其示例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等；所述的烯基可以任选进一步被取代基取代。

“亚烯基”是指直链或支链的、含有至少一个碳碳双键(C＝C)的二价不饱和烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，如 2 至 8 个碳原子，进一步如 2 至 6 个碳原子，再进一步如 2 至 4 个碳原子，非限制性实施例包括亚乙炔基，所述的亚烯基可以任选地被取代基取代。

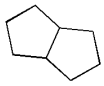
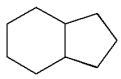
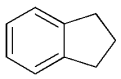
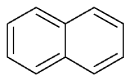
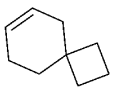
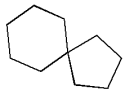
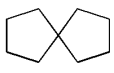
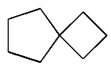
“炔基”是指含有至少一个碳碳三键(C≡C)的直链烃基或支链烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，进一步包含2至8个碳原子，进一步包含2至6个碳原子，再进一步包含2至4个的碳原子，其示例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基和4-癸炔基等；所述的炔基可以任选地被取代基取代。

“亚炔基”是指直链或支链的、含有碳碳三键(C≡C)的二价不饱和烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，进一步包含 2 至 8 个碳原子，进一步包含 2 至 6 个碳原子，进一步包含 2-4 个碳原子，非限制性实施例包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基，所述的亚炔基可以任选地被取代基取代。

“环烷基”是指饱和或部分不饱和的、不含环杂原子的、非芳香性的碳环烃基。环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是并环、螺环、桥环或其组合形式，双环或多环中可以包括一个及以上的芳环，但环系统整体不具有芳香性，连接位点在非芳香环上。通常环烷基含有 3 至 20 个碳原子，进一步含有 3-8 个碳原子，更进一步含有 3-6 个碳原子；当为单环环烷基时，含有3-15个碳原子，或者3-10个碳原子，或者3-8个碳原子，或者3-6个碳原子；当为双环或多环环烷基时，含有5-12个碳原子，或者含有5-11个碳原子，或者含有6-10个碳原子；非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、丁烯基、环戊烯基、环己烯基、、、、、、、、、、、、、等，环烷基可以任选地被取代基取代。

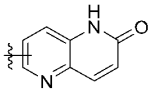
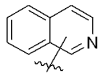
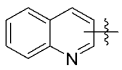
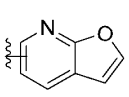
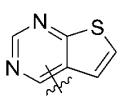
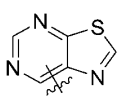
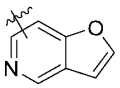
“亚环烷基”是指环烷基的二价基团。

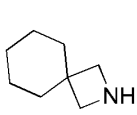
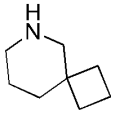
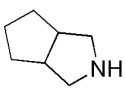
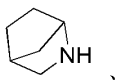
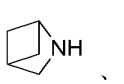
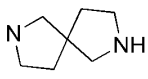
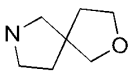
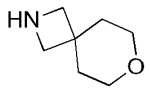
“芳基”是指具有芳香性不含有杂原子的碳环，包括单环芳基和稠环芳基。通常含有 6 至 14 个碳原子，进一步含有 6 至 10 个碳原子。非限制性实施例包含苯基、萘基、蒽基、菲基，芳基可以任选地被取代基取代。

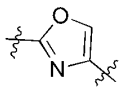
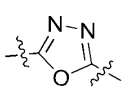
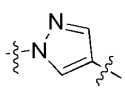
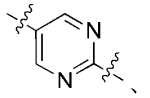
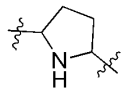
“碳环”或“碳环基”是指饱和的、部分不饱和的、或芳香的碳环，其含义包括芳基和环烷基。碳环可以是单环、双环或多环，双环或多环包括桥环、并环和螺环以及它们的组合形式。碳环通常有 3 至 12 个碳原子，或者 3-10 个碳原子，或者 3-6 个碳原子。非限制性实施例中，单环碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或苯基等，双环桥环包括、、等，双环并环包括、、、、和等，双环螺环包括、、、、和等，碳环可以任选被取代基所取代。

“杂环烷基”是指包含1、2、3、或4个选自N、S、O杂原子的饱和或部分不饱和的非芳香性碳环。杂环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环、螺环或其组合形式，双环或多环中可以包括一个及以上的芳环或杂芳环，但环系统整体不具有芳香性，连接位点在非芳香环上。通常杂环烷基为3至20元环，当为单环杂环烷基时，通常为3至15元环，或

者 3-10 元环，或者 3-8 元环，或者 3-6 元环；当为双环或多环环杂环烷基时，通常为 5-12 元环，或者 5-11 元环，或者 6-9 元环。其中的杂原子 N、S 包括其氧化态。杂环烷基的非限制性实施例包括氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氧杂环丁基、吡喃基、氮杂环戊烯基、氮杂环己烯基、氧杂环戊烯基、氧杂环己烯基等，杂环烷基可以任选地被取代基取代。

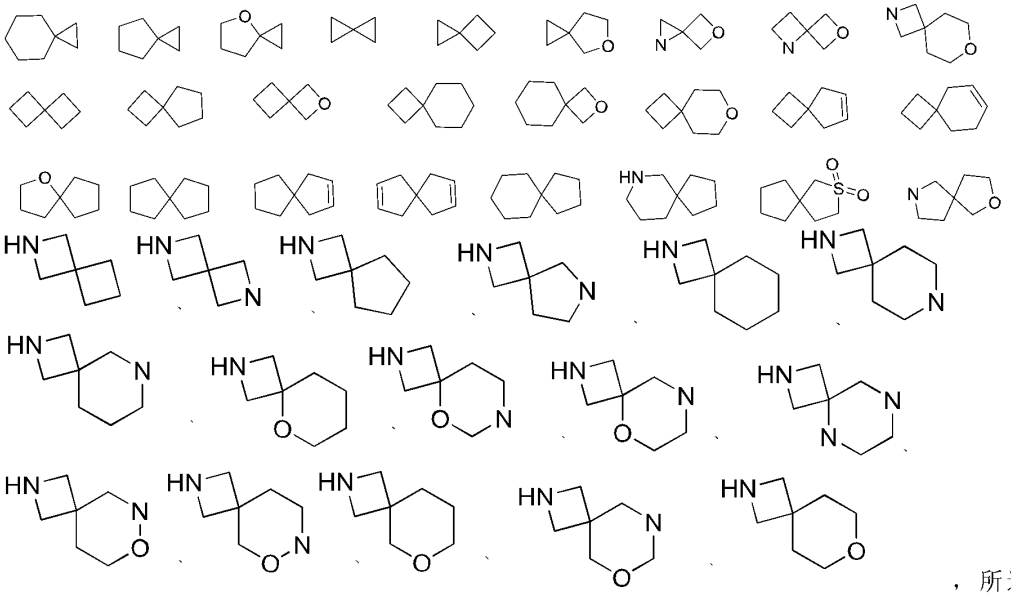
“杂芳环”或“杂芳基”未特殊说明时，是指包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 及其氧化态的杂原子且具有芳香性的环，可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环、螺环以及它们的组合形式；当为双环或多环时，可以是杂芳基与芳基稠和，也可以是杂芳基与杂芳基的稠和，其中杂芳基或芳基均可为连接位点。非限制性实施例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吲哚基、嘌呤基、、、、、、、、、等；所述的杂芳基可以任选被取代基所取代。

“杂环”或“杂环基”是指饱和或不饱和的、芳香或者非芳香的、包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 及其氧化态的杂原子的环，其含义包括杂芳基和杂环烷基。杂环包括单环杂环、双环桥杂环、双环并杂环和双环螺杂环或其组合形式。通常为 3 至 12 元杂环或者 5 至 12 元杂环，或者 5 至 7 元杂环。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、哌嗪基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、哌叮基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、噁唑基、二氢噁唑基、四氢噁唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基、、、、、、、、、等，杂环可以任选被取代基所取代。

“亚杂环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和、芳香或者非芳香的二价杂环基团。非限制性实施例包括、、、、等。

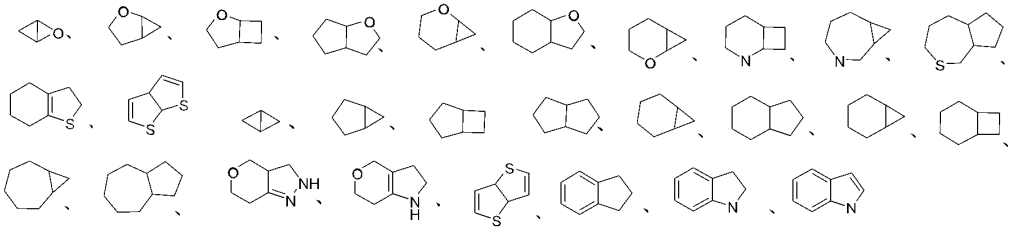
“螺环”是指环与环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以包含 0 或 1 个以上的双键或三键，可以含有 0 至 5 个选自 N、O、S、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常螺环为 6 至 14 元环，或者 6 至 12 元环，或者 6 至 10 元环。通常螺环为三螺三(表示三元环螺三元环)、三螺四、

三螺五、三螺六、四螺四、四螺五、四螺六、五螺五或者五螺六。螺环的其非限定性实例包括



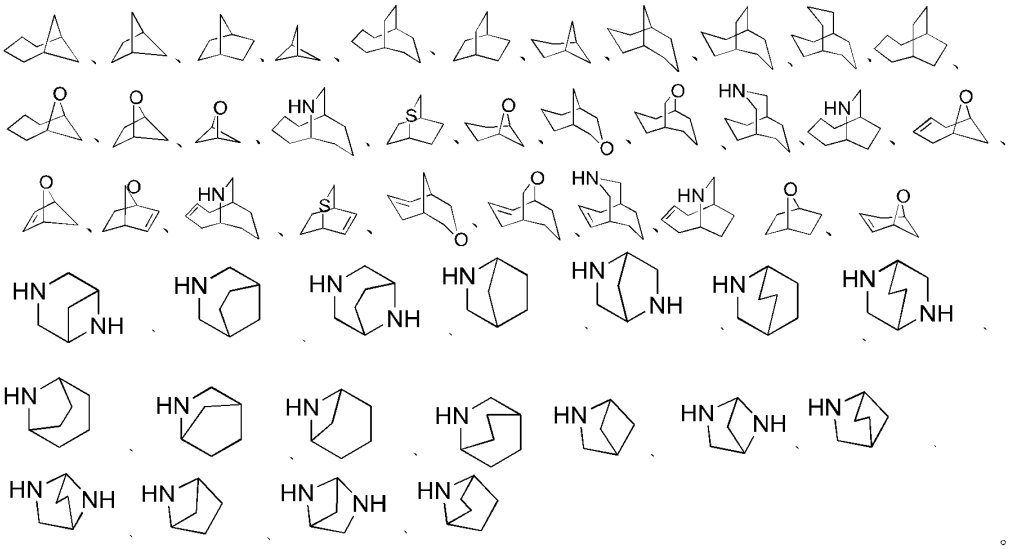
，所述的螺环可以任选被取代基所取代。

“并环”或“稠环”是指环与环共享毗邻的两个环原子和一个化学键的多环基团，可以含有一个或多个双键或三键，并环可以含 0 至 5 个选自N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常并环为 5 至 20 元环，或者 5 至 14 元环，或者 5 至 12 元环，或者 5 至 10 元环。通常并环为三并四环(表示三元环与四元环形成的并环，根据 IUPC 命名规则有可能是三元环作为基本环也可能是四元环作为基本环的并环，以下同理)、三并五环、三并六环，四并四环、四并五环、四并六环、五并五环、五并六环、六并六环。并环的非限定性实例包括嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并吡喃、苯并呋喃、苯并噻吩、



；所述的并环可以是芳香的或非芳香的，并任选被取代基所取代。

“桥环”是指两个环之间共享两个不相邻的环原子，可以含有 1 个或多个双键或三键。桥环可以含 0 至 5 个选自N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常桥环的环原子为 5 至 20 个，或者 5 至 14 个，或者 5 至 12 个，或者 5 至 10 个。桥环的非限定性实例包括金刚烷、



“取代”或“取代基”在未特殊说明时，是指在化学理论允许的位置发生任意取代，取代基个数符合化学键规则。示例性的取代基包括但不限于：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}杂烷基、C_{5-12}芳基、5-12元杂芳基、羟基、C_{1-6}烷氧基、C_{5-12}芳氧基、硫醇基、C_{1-6}烷硫基、氰基、卤素、C_{1-6}烷硫代羰基、C_{1-6}烷氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、硝基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、亚砜、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、氨基、膦酸、$-CO_2(C_{1-6}$烷基)，$-OC(=O)(C_{1-6}$烷基)，$-OCO_2(C_{1-6}$烷基)，$-C(=O)NH_2$，$-C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$，$-OC(=O)NH(C_{1-6}$烷基)，$-NHC(=O)(C_{1-6}$烷基)，$-N(C_{1-6}$烷基$)C(=O)(C_{1-6}$烷基)，$-NHCO_2(C_{1-6}$烷基)，$-NHC(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$，$-HC(=O)NH(C_{1-6}$烷基)，$-NHC(=O)NH_2$，$-NHSO_2(C_{1-6}$烷基)，$-SO_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$，$-SO_2NH(C_{1-6}$烷基)，$-SO_2NH_2$，$-SO_2C_{1-6}$烷基等。

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被F取代的烷基”指烷基可以但不必须被F取代，说明包括烷基被F取代的情形和烷基不被F取代的情形。

“药学上可接受的盐”是指本发明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。

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和/赋形剂。

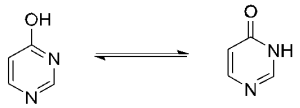
“载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜

味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3)纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4)黄蓍胶粉；(5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石；(8)赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9)油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15)海藻酸；(16)无热原水；(17)等渗盐水；(18)林格溶液(Ringer'ssolution)；(19)乙醇；(20)pH 缓冲溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22)其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

"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。

本发明的化合物还包括其互变异构体，例如当本发明阐述嘧啶环被 OH 取代的左侧化合物时，也同时包括右侧的互变异构体化合物。



"溶剂化物"指本发明化合物或其盐与分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂形成的物质。当溶剂为水时，则为水合物。

"共晶"是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

具体实施方式

以下结合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是不限于此。

检测方法

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10-6(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO-d_6)，氘代氯仿 ($CDCl_3$)，氘代甲醇 (CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 × 4.6 mm,3.5 μM)；

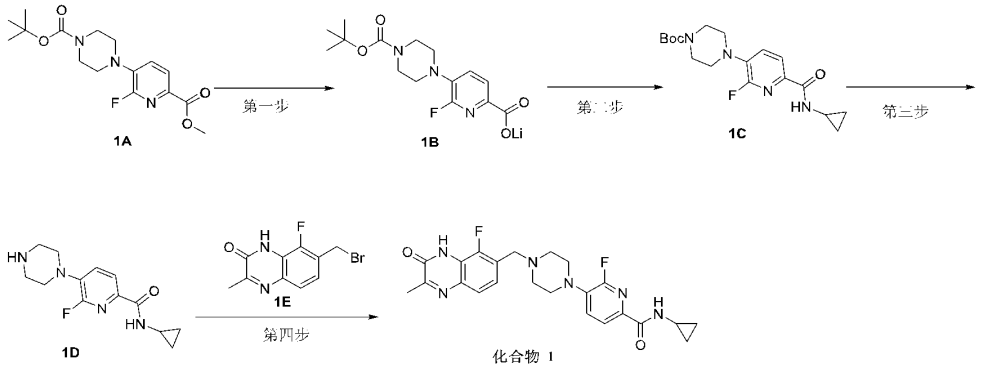
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

实施例 1：

N-环丙基-6-氟-5-(4-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶酰胺(化合物 1)

N-cyclopropyl-6-fluoro-5-(4-((5-fluoro-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinamide



第一步：将化合物 1A(按照专利 US2022/0009901 A1 合成)(3.39 g，10 mmol)溶解到四氢呋喃(100 mL)和水(10 mL)中，加入氢氧化锂(400 mg，16.7 mmol)，室温下搅拌反应 2 h，减压蒸馏除去溶剂，得到白色粉末状固体 1B(3.38 g，100%)，无需纯化即可直接用于下一步。

LC-MS (ESI): m/z= 324.2 $[M-H]^+$。

第二步：将化合物 1B(331 mg，1 mmol)溶解在 DMF(10 mL)中，搅拌下加入 HATU(565 mg，1.49 mmol)，室温搅拌，待固体完全溶解，加入 DIEPA(2 mL)，最后加入过量环丙胺，室温下搅拌反应 4 h，LCMS 监测反应完全后，向体系中加入乙酸乙酯(50 mL)，水洗(50 mL×4)，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后硅胶色谱柱分离(PE:EA=1:0~1:1)后得到标题化合物 1C(327 mg，89.8%)。

LC-MS (ESI): m/z= 365.2 $[M+H]^+$。

第三步：将 1C (327 mg，0.90 mmol)溶解于甲醇(10 mL)中，加入盐酸二氧六环溶液 (3 mL，4M)溶液，室温下反应 2 小时，旋干得到标题化合物 1D (276 mg，粗品)。

LC-MS (ESI): m/z= 265.1 $[M+H]^+$。

第四步：将 1E (按照专利 US2022/0009901 A1 合成)(200 mg，0.74 mmol)、1D (276 mg)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入碘化钾(8 mg，0.05 mmol)和 DIPEA (1 mL)，经氮气置换后，于 60℃下反应 4 小时，LCMS 检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化(DCM:MeOH=1:0~0:1)得到化合物 1(189 mg，63.5%)。

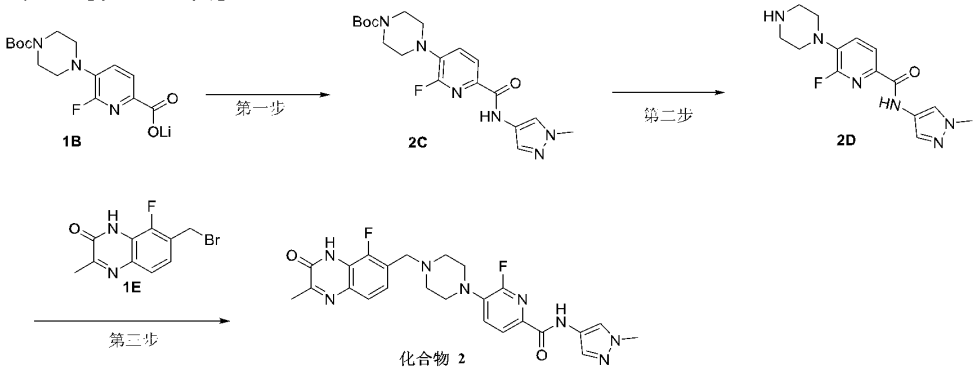
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 9.20 – 8.02 (m, 1H), 7.96 – 7.72 (m, 1H), 7.75 – 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.19 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.23 – 3.06 (m, 4H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.66 – 2.53 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 0.80 – 0.48 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): m/z= 455.2 $[M+H]^+$。

实施例 2

6-氟-5-(4-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基）吡啶酰胺(化合物 2)

6-fluoro-5-(4-((5-fluoro-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinamide



第一步：将化合物 1B(331 mg，1 mmol)溶解在 DMF(10 mL)中，搅拌下加入 HATU(565 mg，1.49 mmol)，室温搅拌，待固体完全溶解，加入 DIEPA(2 mL)，最后加入 1-甲基-1H-吡唑-4-胺盐酸盐(246 mg，1.84 mmol)，室温下搅拌反应 4 h，LCMS 监测反应完全后，向体系中加入乙酸乙酯(50 mL)，水洗(50 mL×4)，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后硅胶色谱柱分离(PE:EA=1:0~1:1)得到标题化合物 2C(352 mg，87.03%)。

LC-MS (ESI): m/z= 405.2 $[M+H]^+$。

第二步：将 2C(352 mg，0.88 mmol)溶解于甲醇(10 mL)中，加入盐酸二氧六环溶液(4 mL，4M)溶液，室温下反应 4 小时，旋干得到标题化合物 2D(313 mg，粗品)。

LC-MS (ESI): m/z= 305.2 $[M+H]^+$。

第三步：将 1E(200 mg，0.74 mmol)、2D(313 mg)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入碘化钾(8 mg， 0.05 mmol)和DIPEA(1 mL，5.74 mmol)，经氮气置换后，于60℃下反应过夜，LCMS检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱(DCM:MeOH=1:0~0:1)得到化合物 2(236 mg，64.48%)。

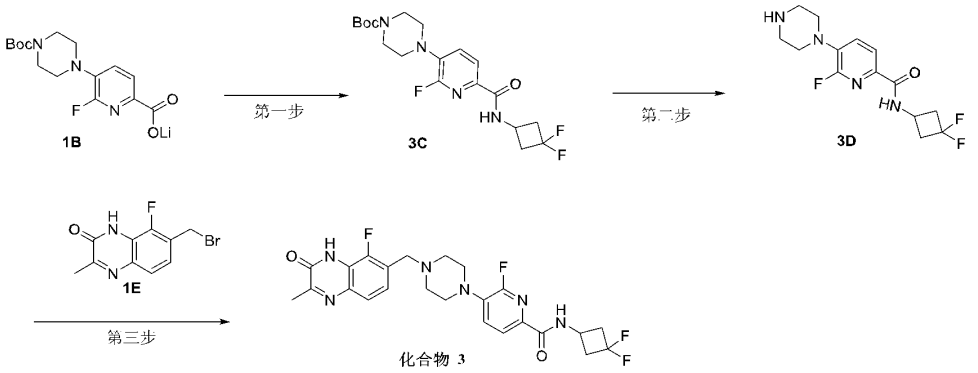
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 4H), 2.64 – 2.57 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z= 495.2 $[M+H]^+$。

实施例 3

N-(3,3-二氟环丁基)-6-氟-5-(4-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶酰胺(化合物 3)

N-(3,3-difluorocyclobutyl)-6-fluoro-5-(4-((5-fluoro-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinamide



第一步：将化合物 1B(331 mg，1 mmol)溶解在 DMF(10 mL)中，搅拌下加入 HATU(565 mg，1.5 mmol)，室温搅拌，待固体完全溶解，加入 DIEPA(2 mL)，最后加入 3,3-二氟环丁胺(214 mg，2 mmol)，室温下搅拌反应 4 h，LCMS 监测反应完全后，向体系中加入乙酸乙酯(50 mL)，水洗(50 mL×4)，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后硅胶色谱柱分离(PE:EA=1:0~1:1)得到标题化合物 3C(349 mg，84.30%)。

LC-MS (ESI): m/z= 415.2 $[M+H]^+$。

第二步：将 3C(349 mg，0.85 mmol)溶解于甲醇(10 mL)中，加入盐酸二氧六环溶液(4 mL，4M)溶液，室温下反应 4 小时，旋干得到标题化合物 3D(301 mg，粗品),。

LC-MS (ESI): m/z= 315.2 $[M+H]^+$。

第三步：将 1E(200 mg，0.74 mmol)、3D(301 mg)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入碘化钾(8 mg，0.05 mmol)和 DIPEA(1 mL，25.74mmol)，经氮气置换后，于 60℃下反应过夜，LCMS 检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化(DCM:MeOH=1:0~0:1)得到化合物 3(196 mg，52.5%)。

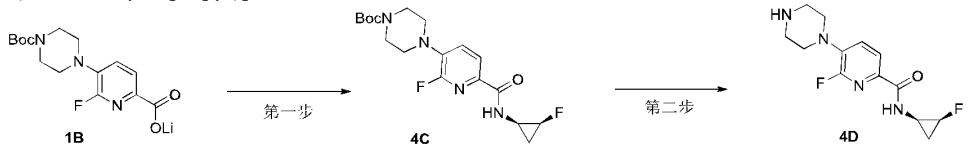
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 8.99 – 8.92 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 4H), 3.54 – 3.48 (m, 4H), 2.93 – 2.81 (m, 4H), 2.45 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z= 505.2 $[M+H]^+$。

实施例 4

6-氟-5-(4-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((1R,2S)-2-氟环丙基）吡啶酰胺(化合物 4)

6-fluoro-5-(4-((5-fluoro-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((1R,2S)-2-fluorocyclopropyl)picolinamide





第一步：将化合物 1B(331 mg，1 mmol)溶解在 DMF(10 mL)中，搅拌下加入 HATU(565 mg，1.5 mmol)，室温搅拌，待固体完全溶解，加入 DIEPA(2 mL)，最后加入(1R,2S)-2-氟环丙胺对甲苯磺酸盐 (494 mg，2 mmol)，室温下搅拌反应 4 h，LCMS 监测反应完全后，向体系中加入乙酸乙酯(50 mL)，水洗(50 mL×4)，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后硅胶色谱柱分离(PE:EA=1:0~1:1)得到标题化合物 4C(294 mg，76.8%)。

LC-MS (ESI): m/z= 383.2 $[M+H]^+$。

第二步：将 4C(294 mg，0.76 mmol)溶解于甲醇(10 mL)中，加入盐酸二氧六环(4 mL，4M)溶液，室温下反应 4 小时，旋干得到标题化合物 4D(241 mg，粗品),。

LC-MS (ESI): m/z= 283.2 $[M+H]^+$。

第三步：将 1E(200 mg，0.74 mmol)、4D(241 mg)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入碘化钾(8 mg，0.05 mmol)和 DIPEA(1 mL，25.74mmol)，经氮气置换后，于 60℃ 下反应过夜，LCMS 检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离(DCM:MeOH=1:0~0:1)得到化合物 4(197 mg，56.3%)。

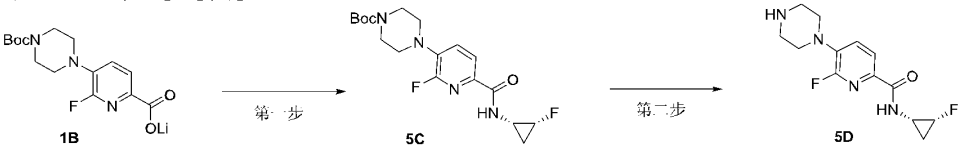
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.36 – 8.31 (m, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 4.87 – 4.61 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 4H), 2.94 – 2.72 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.37 – 1.23 (m, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): m/z= 473.2 $[M+H]^+$。

实施例 5

6-氟-5-(4-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((1S,2R) -2-氟环丙基)吡啶酰胺(化合物 5)

6-fluoro-5-(4-((5-fluoro-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((1S,2R)-2-fluorocyclopropyl)picolinamide





第一步：将化合物 1B(331 mg，1 mmol)溶解在 DMF(10 mL)中，搅拌下加入 HATU(565 mg，1.5 mmol)，室温搅拌，待固体完全溶解，加入 DIEPA(2 mL)，最后加入(1S,2R)-2-氟环丙胺

(150 mg，2 mmol)，室温下搅拌反应 4 h，LCMS 监测反应完全后，向体系中加入乙酸乙酯(50 mL)，水洗(50 mL×4)，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后硅胶色谱柱分离(PE:EA=1:0~1:1)得到标题化合物 5C(324 mg，84.6%)。

LC-MS (ESI): m/z= 383.2 $[M+H]^+$。

第二步：将 5C(324 mg，0.84 mmol)溶解于甲醇(10 mL)中，加入盐酸二氧六环(4 mL，4M)溶液，室温下反应 4 小时，旋干得到标题化合物 5D(292 mg，粗品)。

LC-MS (ESI): m/z= 283.2 $[M+H]^+$。

第三步：将 1E(200 mg，0.74 mmol)、5D(292 mg)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入碘化钾(8 mg，0.05 mmol)和 DIPEA(1 mL，25.74mmol)，经氮气置换后，于 60℃下反应过夜，LCMS 检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离(DCM:MeOH=1:0~0:1)得到化合物 5(197 mg，56.3%)。

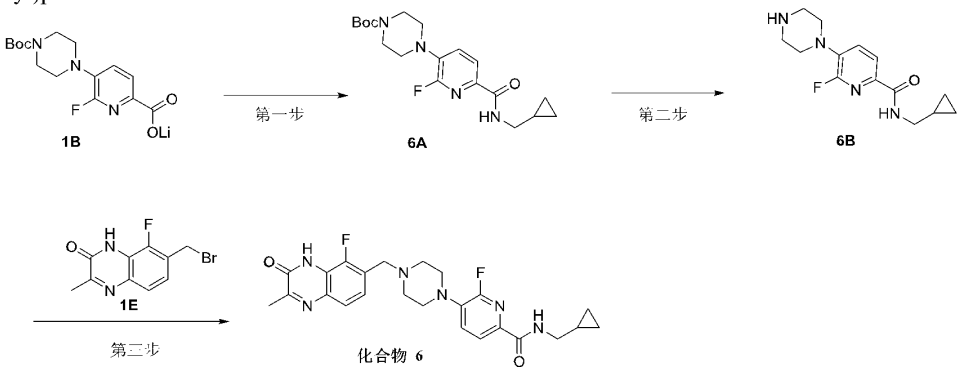
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.36 – 8.31 (m, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 4.86 – 4.63 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 4H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.38 – 1.24 (m, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): m/z= 473.2 $[M+H]^+$。

实施例 6

N-(环丙基甲基(-6-氟-5-(4-((2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶酰胺(化合物 6)

N-(cyclopropylmethyl)-6-fluoro-5-(4-((2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinamide



第一步：将 1B(626 mg，1.89 mmol)，环丙甲胺(0.16 g，2.25 mmol)，DIPEA(3.13 mL，18.9 mmol)和 HATU(1.44 g，3.78 mmol)溶于 DMF(20 mL)中，室温下反应过夜。原料消失后将体系倒入水(100 mL)中，有大量固体析出，抽滤取固体，干燥后得到化合物 6A(630mg，88%)。

LCMS m/z =379.1 $[M+1]^+$。

第二步：将 6A 溶于盐酸二氧六环溶液(10 mL，4N)，室温反应过夜，体系浓缩后得到 6B 的盐酸盐粗品，直接下一步。

LCMS m/z =279.1 $[M+1]^+$。

第三步：将 6B 粗品，1E(0.36 g，1.33 mmol)，DIPEA(2.2 mL，12.63 mmol)和碘化钾 (22

mg, 0.13 mmol)溶于 DMF(2 mL)和乙腈(20 mL)的混合溶剂，升温至 60℃反应过夜。浓缩除去体系中的乙腈，将残余物倒入水(20 mL)中，有大量固体析出，抽滤，滤饼干燥后经制备 HPLC 纯化(液相制备条件：C18 反相制备柱，流动相为含 0.1%氨水的去离子水(A)，乙腈 (B)，梯度洗脱，B 含量=5%~55%，洗脱时间 16 min，流速 12 mL/min，柱温：30℃)得到化合物 6(121mg，19%)。

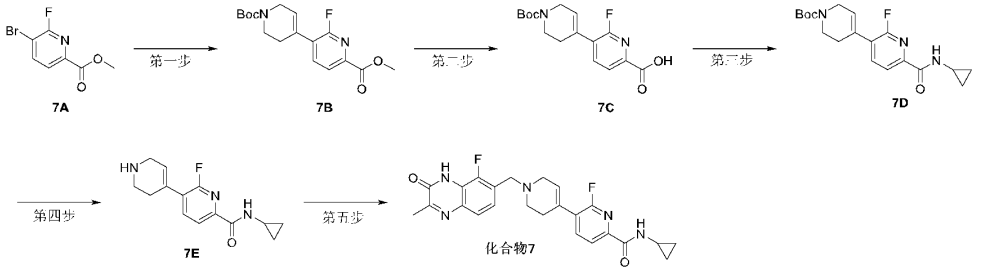
LCMS m/z =469.7 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.43 (s, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.38 – 3.16 (m, 6H), 2.70 (s, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.14 – 0.98 (m, 1H), 0.58 – 0.49 (m, 2H), 0.30 – 0.26 (m, 2H)。

实施例 7：

N-环丙基-2-氟-1'-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺 (化合物 7)

N-cyclopropyl-2-fluoro-1'-((5-fluoro-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridine]-6-carboxamide



第一步：将 7A(5.20 g，22.22 mmol)，N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(8.24 g，26.66 mmol)，碳酸钾(6.14 g，44.44 mmol)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)溶液中，氮气置换 3 次后，加入氯(2-二环已基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.86 g，1.11 mmol)和水(1.00 g，55.55 mmol)，再次氮气置换 3 次后，升温至 110℃反应 4 小时。反应完成后降温至室温，加入乙酸乙酯(200 mL)搅拌 15 分钟后，过滤。滤液用水(200 mL×3)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩至干，残余物经硅胶柱纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1)，得化合物 7B(7.20 g，收率 96.33%)。

LC-MS (ESI): m/z = 337.2 $[M+H]^+$。

第二步：将中间体 7B (4.00 g，11.89 mmol)加入到甲苯(20 mL)溶液中，并加入 20%的氢氧化锂水溶液(10 mL)和甲醇(2 mL)，温控在 25℃下搅拌过夜。反应完全后加入乙酸乙酯 (200 mL)和水(200 mL)，分液，收集水相后，用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至 pH=3-4，并用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩至干。得中间体 7C (3.70 g，收率 96.54%)。

LC-MS (ESI): m/z = 323.1 $[M+H]^+$。

第三步：将中间体 7C (1.50 g，4.65 mmol)，N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸酯(2.61 g，9.30 mmol)加入到二氯甲烷(50 mL)溶液中，缓慢加入 N-甲基咪唑(0.8 g，9.77 mmol)后搅拌 15 min；再加入和环丙胺 (0.32g，5.58 mmol)，保温再 25℃反应 3 小时。反应完全后，用水(50

mL×3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩至干，残余物经硅胶柱分离纯化(二氯甲烷：甲醇=100%-85%)得中间体 7D(1.60 g，收率 95.21%)。

LC-MS (ESI): m/z = 362.2 $[M+H]^+$。

第四步：将中间体 7D (1.60 g，4.43 mmol)加入到 4.0 mol/L 的盐酸二氧六环(20 mL)溶液中，室温反应 5 小时，反应液浓缩至干，加入异丙醇(5 mL)溶液和乙酸乙酯(20 mL)溶液，搅拌 1 小时后过滤得中间体 7E (1.35 g，收率 91.19%)。

LC-MS (ESI): m/z = 262.1 $[M+H]^+$。

第五步：将化合物 7E (180 mg，0.54 mmol)，1E(150 mg，0.49 mmol)加入到乙腈(20 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)的混合溶液中再加入碘化钾(81 mg，0.49 mmol)，N,N-二异丙基乙胺 (1.00 mL)升温至 80℃反应 2 小时。反应完成后浓缩至干，旋干后用液相制备柱分离提纯(液相制备条件：C18 反相制备柱，流动相为含 0.1%氨水的去离子水(A)，乙腈 (B)，梯度洗脱，B 含量=5%~50%，洗脱时间 15 min，流速 12 mL/min，柱温：30℃)；得到标题化合物 7 (50 mg，收率 22.60%，保留时间约为 2.821 min)。

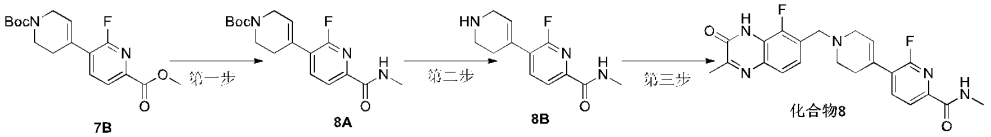
LC-MS (ESI): m/z = 452.20 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.17 (d, 2H), 2.93 – 2.41 (m, 8H), 0.74 – 0.61 (m, 4H)。

实施例 8：

2-氟-1'-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺(化合物 8)

2-fluoro-1'-((5-fluoro-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)-N-methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridine]-6-carboxamide



第一步：将中间体 7B(1.20 g，3.57mmol)加入到乙腈(10mL)溶液中，再加入 40%的甲胺水溶液(10mL)，室温搅拌 2 小时。反应完成后，浓缩至干，残余物经硅胶柱分离纯化(乙酸乙酯：石油醚=0-100%)得标题化合物 8A (1.00 g，83.52%)。

LC-MS (ESI): m/z = 336.20 $[M+H]^+$。

第二步：将中间体 8A(1.00 g，2.98 mmol)加入到 4.0 mol/L 的盐酸二氧六环(20 mL)溶液中，室温反应 5 小时，反应液浓缩至干，加入异丙醇(5 mL)溶液和乙酸乙酯(20 mL)溶液，搅拌 1 小时后过滤得中间体 8B (700 mg，收率 76.23%)。

LC-MS (ESI): m/z = 236.20 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 8B (170 mg，0.54 mmol)，1E(150 mg，0.49 mmol)加入到乙腈(20 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)的混合溶液中再加入碘化钾(81 mg，0.49 mmol)，N,N-二异丙基乙胺 (1.00 mL)升温至 80℃反应 2 小时。反应完成后浓缩至干，旋干后用液相制备柱分离提纯(液相制备条件：C18 反相制备柱，流动相为含 0.1%氨水的去离子水(A)，乙腈 (B)，梯度洗脱，B 含量=5%~50%，洗脱时间 15 min，流速 12 mL/min，柱温：30℃)；得到标题化合物 8 (165 mg，收率

79.15%，保留时间约为 2.592 min)。

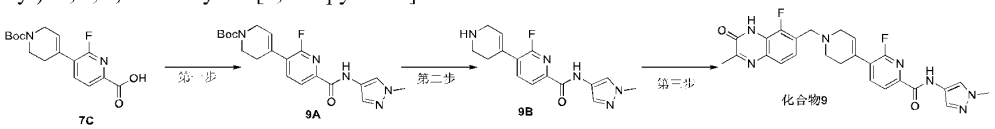
LC-MS (ESI): m/z = 426.20 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.25 – 6.23 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.70 – 2.42 (m, 7H)。

实施例 9：

2-氟-1'-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺 (化合物 9)

2-fluoro-1'-((5-fluoro-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridine]-6-carboxamide



第一步：将中间体 7C (1.00 g，3.10 mmol)，N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸酯(1.04 g，3.72 mmol)加入到二氯甲烷(50 mL)溶液中，缓慢加入 N-甲基咪唑(0.51 g，6.15 mmol)后搅拌 15 min；再加入和 1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (0.36g，3.71 mmol)，保温再 25℃反应 3 小时。反应完全后，用水(50 mL×3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩至干，残余物经硅胶柱分离纯化(二氯甲烷：甲醇=100%-85%)得中间体 9A(1.20 g，收率 96.43%)。

LC-MS (ESI): m/z = 402.30 $[M+H]^+$。

第二步：将中间体 9A (1.20 g，2.99 mmol)加入到 4.0 mol/L 的盐酸二氧六环(20 mL)溶液中，室温反应 5 小时，反应液浓缩至干，加入异丙醇(5 mL)溶液和乙酸乙酯(20 mL)溶液，搅拌 1 小时后过滤得中间体 9B (0.90 g，收率 80.43%)。

LC-MS (ESI): m/z = 302.40 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 9B (200 mg，0.54 mmol)，1E (150 mg，0.49 mmol)加入到乙腈(20 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)的混合溶液中再加入碘化钾(81 mg，0.49 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(1.00 mL)升温至 80℃反应 2 小时。反应完成后浓缩至干，旋干后用液相制备柱分离提纯(液相制备条件：C18 反相制备柱，流动相为含 0.1%氨水的去离子水(A)，乙腈 (B)，梯度洗脱，B 含量=5%~50%，洗脱时间 15 min，流速 12 mL/min，柱温：30℃)；得到标题化合物 9 (194 mg，收率 80.55%，保留时间约为 2.752 min)。

LC-MS (ESI): m/z = 492.20 $[M+H]^+$。

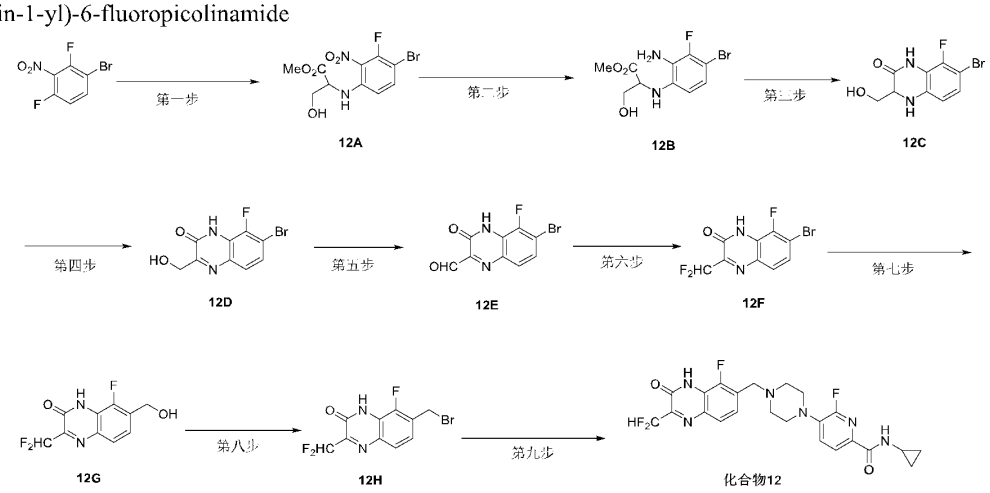
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.28 – 6.26 (m, 1H), 3.79 (d, 5H), 3.19 (d, 2H), 2.71 – 2.42 (m, 7H)。

实施例 12

N-环丙基-5-(4-((2-(二氟甲基)-5-氟-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟吡啶酰胺(化合物 12)

N-cyclopropyl-5-(4-((2-(difluoromethyl)-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)pipera

zin-1-yl)-6-fluoropicolinamide



第一步：将 1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯(23.8 g，0.1 mol)溶解到 1,4-二氧六环(240 mL)中，搅拌下加入丝氨酸甲酯盐酸盐(16.5 g，0.11 mol)和 DIPEA(40 mL)，40℃ 反应过夜，LCMS 监测反应完全后，旋干溶剂，经硅胶柱色谱(PE：EA=5:1~1:1)分离后得到目标产物 12A (19.4 g，57.55%)。

LC-MS (ESI): m/z= 337.2, 339.1 $[M+H]^+$。

第二步：将 12A (19.4 g，57.55 mmol)溶解于无水甲醇(250 mL)和水(25 mL)中，加入氯化铵(32.1 g，600 mmol)和锌粉(39 g，600 mmol)，室温下反应 2 小时。LCMS 监测原料反应完全，过滤除去锌粉，浓缩滤液，乙酸乙酯(200 mL)稀释，用水(200 mL)洗涤，并用乙酸乙酯(100 mL)再次萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后得到目标化合物 12B(14.5 g，82.06%)。

LC-MS (ESI): m/z= 307.2, 309.1 $[M+H]^+$。

第三步：将 12B (14.5 g, 47.2 mmol)溶解于无水甲醇(100 mL)中，加入 4 M 盐酸二氧六环溶液(4 mL)，室温下反应 2 小时。LCMS 监测原料反应完全，浓缩除去部分溶剂，过滤后即得到目标化合物 12C(10.7 g，82.3%)。

LC-MS (ESI): m/z= 275.2, 277.2 $[M+H]^+$。

第四步：将 12C (10.7 g，38.9 mmol)分散于二氯甲烷(200 mL)中，室温下加入 DDQ(9.72 g, 42.8 mmol)，室温下反应过夜。LCMS 监测原料反应完全，旋去溶剂，搅拌下加入饱和碳酸氢钠水溶液，待不再有气泡冒出时，过滤，水洗滤饼，干燥后即得到目标化合物 12D(8.4 g, 79.09%)。

LC-MS (ESI): m/z= 273.2, 275.2 $[M+H]^+$。

第五步：将 12D (8.4 g，30.76 mmol)分散于二氯甲烷(150 mL)中，室温下加入戴斯马丁氧化剂(25.8 g，61 mmol)，室温下反应 6 h。LCMS 监测原料反应完全，旋去溶剂，搅拌加入饱和碳酸氢钠水溶液，过滤，水洗滤饼，干燥后即得到目标化合物 12E(7.1 g，86.6%)。

LC-MS (ESI): m/z= 271.2, 273.2 $[M+H]^+$。

第六步：将 12E (7.1 g，26.19 mmol)分散于 1,4-二氧六环(100 mL)中，室温下缓慢加入 DAST(21.7 g，135 mmol)，室温下反应过夜。LCMS 监测原料反应完全，冰浴下搅拌加入水(200 mL)，乙酸乙酯萃取(200 mL × 3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。干燥后

经硅胶柱色谱(PE:EA=10:1~3:1)分离后得到目标化合物 12F(2.1 g，27.3%)。

LC-MS (ESI): m/z= 291.2, 293.2 $[M-H]^+$。

第七步：将 12F (2.1 g，7.2 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(40 mL)中，搅拌下加入(三丁基甲锡烷基)甲醇(2.54 g，7.92 mmol)和 X-phos Pd G2(556 mg，0.72 mmol)，80℃下反应过夜。LCMS 监测原料反应完全，经硅胶柱层析(PE:EA=1:1~0:1)分离后得到目标化合物 12G(1.65 g，94.6%)。

LC-MS (ESI): m/z= 245.2 $[M+H]^+$。

第八步：将化合物 12G (488 mg，2.00 mmol)溶解到二氯甲烷中，0℃下搅拌加入三苯基膦(1.57 g，6.0 mmol)和四溴化碳(1.98 g，6.0 mmol)，室温下搅拌反应 2 h，LCMS 监测反应完全后，经硅胶柱色谱(PE：EA=5:1~1:1)分离后得到目标产物 12H (512 mg，83.4%)。

LC-MS (ESI): m/z= 307.2, 309.2 $[M+H]^+$。

第九步：将 1D (264 mg，1 mmol)、12H (300 mg，0.97 mmol)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入碘化钾(8 mg，0.05 mmol)和 DIPEA (1 mL)，经氮气置换后，于 60℃下反应 4 小时，LCMS 检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱(DCM:MeOH=1:0~0:1)得到化合物 12(334 mg，70.21%)。

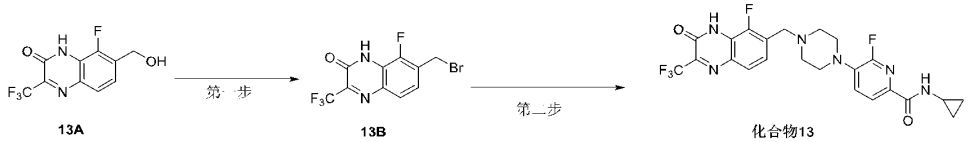
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 4H), 2.70 – 2.62 (m, 4H), 2.90 – 2.81 (m, 1H), 0.73 – 0.53 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): m/z= 491.2 $[M+H]^+$。

实施例 13

N-环丙级-6-氟-5-(4-((5-氟-3-氧代-2-(三氟甲基)-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶酰胺 (化合物 13)

N-cyclopropyl-6-fluoro-5-(4-((5-fluoro-3-oxo-2-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinamide



13A 13B 化合物13

第一步：将化合物 13A(按照专利 US2022/0009901 A1 合成)(524 mg，2.00 mmol)溶解到二氯甲烷中，0℃下搅拌加入三苯基膦(1.57 g，6.0 mmol)和四溴化碳(1.98 g，6.0 mmol)，室温下搅拌反应 2 h，LCMS 监测反应完全后，经硅胶柱色谱(PE：EA=5:1~1:1)分离后得到目标产物 13B (552 mg，84.9%)。

LC-MS (ESI): m/z= 325.2, 327.2 $[M+H]^+$。

第二步：将 1D (264 mg，1 mmol)、13B (300 mg, 0.92 mmol)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入碘化钾(8 mg，0.05 mmol)和 DIPEA (1 mL)，经氮气置换后，于 60℃下反应 4 小时，LCMS 检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离(DCM:MeOH=1:0~0:1)得到化合物 13(319 mg，68.3%)。

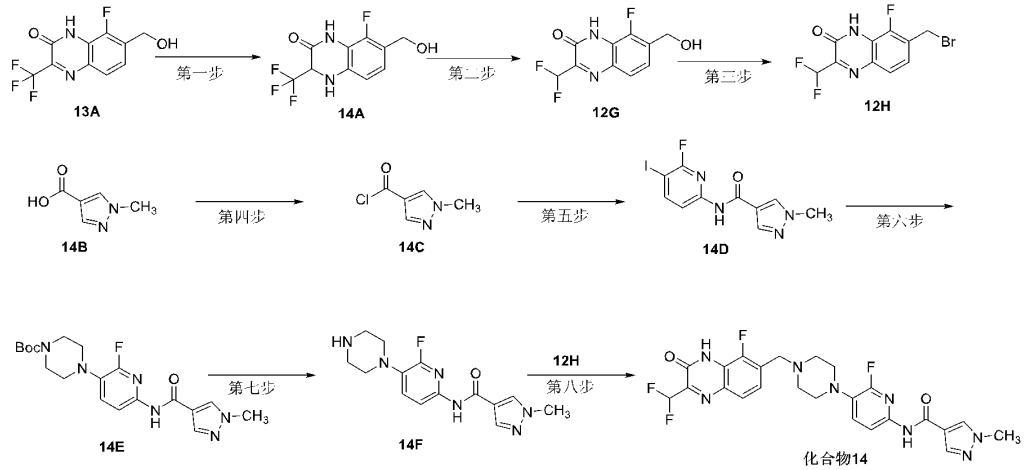
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 8.34 – 8.28 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.21 – 3.13 (m, 4H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 4H), 0.69 – 0.59 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): m/z= 509.2 $[M+H]^+$。

实施例 14

N-(5-(4-((2-(二氟甲基)-5-氟-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 14)

N-(5-(4-((2-(difluoromethyl)-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl) methyl)piperazin-1-yl)-6-fluoropyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide(化合物 14)



第一步：化合物 13A(按照专利 US2022/0009901 A1 合成)(1.3 g，4.96 mmol)溶于无水乙醇(26 mL)和水(2 mL)的混合溶液中，室温搅拌下依次加入氯化铵固体(3.18 g，59.47 mmol)和锌粉(3.24g，49.6mmol)，加入完毕后室温反应 90 min，LCMS 监控反应。反应完毕后往反应液中加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)，垫硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯(100 mL)洗涤。滤液再加入乙酸乙酯(100 mL)，分离出水相，有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤目标化合物 14A(1.30 g，收率：99.21%)。

LCMS m/z =265.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.63 – 6.61 (m, 1H), 5.01 – 4.98 (m, 1H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 4.39 – 4.40 (m, 2H)。

第二步：化合物 14A(1.0 g，3.79 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)，然后室温搅拌下往反应液中加入 25%(w/w)的氢氧化钠水溶液(5 mL)，加入完毕后加热 50℃下反应 2 h，TLC 监控反应(乙酸乙酯：石油醚=3:2)，反应完毕后往反应液中加入乙酸乙酯(40 mL)和水(20 mL)，分离出有机相，水相用盐酸(6N 盐酸)调 pH=6 后析出大量固体，过滤，滤饼干燥后得目标化合物 12G(0.7g，收率：75.64%)。

LCMS m/z =245.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.19 – 6.93 (m, 1H), 5.52 – 5.49 (m, 1H), 4.69 – 4.67 (m, 2H)。

^{19}FNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -122.41(s), -123.46(s)。

第三步：化合物 12G(488 mg，2.0 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中并降温至 0℃，然后依次加入三苯基膦(1.57 g，6.0 mmol)和四溴化碳(1.98 g，6.0 mmol)，加入完毕后撤去冰浴，自然升温至室温并在该温度下搅拌 2 h，LCMS 监控反应，反应完毕后直接浓缩，然后柱层层析纯化(洗脱剂，PE：EA=5:1~1:1)后得目标化合物 12H(530mg，收率：86.32%)。

LC-MS (ESI): m/z= 307.2, 309.2 $[M+H]^+$。

第四步：化合物 14B(2.52 g，19.98 mmol)于二氯甲烷(50 mL)中，然后加入二氯亚砜(2.5 mL)，加入完毕后加热回流反应 3 h，反应 3 h 后浓缩得目标化合物粗品 14C(2.89 g)，所得粗品直接用于下一步反应。

第五步：称取 5-碘-6-氟-吡啶-2-胺(4.76 g，19.99 mmol)溶于二氯甲烷(80 mL)中，然后加入吡啶(4.74 g，59.97 mmol)并将反应液降温至 0℃，称取化合物粗品 14C(2.89 g，19.99 mmol)溶于(20 mL)二氯甲烷中，然后将化合物 14C 的二氯甲烷溶液缓慢加入到上述反应液中，加入完毕后升温至室温并继续搅拌 1 h，反应完毕后往反应液中加二氯甲烷(50 mL)和水(100 mL)，搅拌 2 min 后分离出水相，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至析出固体，然后加入正己烷搅拌析晶，过滤干燥后得目标化合物 14D (3.1 g，收率：44.81%)。

LC-MS (ESI): m/z= 347.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)。

第六步：氮气保护下，依次称取化合物 14D (1.35 g，3.90 mmol)，N-Boc 哌嗪(1.45 g，7.80 mmol)于 1,4-二氧六环(30 mL)中，然后加入碳酸铯(3.81 g，11.7 mmol)，$Pd_2(dba)_3$ (0.71 g，0.78 mmol)和 RuPhos (0.73 g，1.56 mmol)，加入完毕后加热至 100℃下反应 3 h，反应完毕后将反应液浓缩，柱层层析纯化(乙酸乙酯：石油醚=2:1)后得目标化合物粗品 14E (0.55 g，收率：34.87%)，该粗品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z= 405.2 $[M+H]^+$。

第七步：将 14E(0.55 g，粗品)溶解于甲醇(10 mL)中，加入盐酸二氧六环(4 mL，4M)溶液，室温下反应 4 小时，旋干得到标题化合物 14F (460 mg，粗品)。该粗品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 305.2 $[M+H]^+$。

第八步：将 14F(200 mg，粗品)、12H(100 mg，0.33 mmol)溶解于无水乙腈(20 mL)中，DIPEA(1 mL，5.74 mmol)，经氮气置换后，于 60℃下反应 2 h，LCMS 监测原料已消失，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后经硅胶柱色谱分离(DCM:MeOH=1:0~10:1)得到化合物 14(26 mg，收率：14.86 %)。

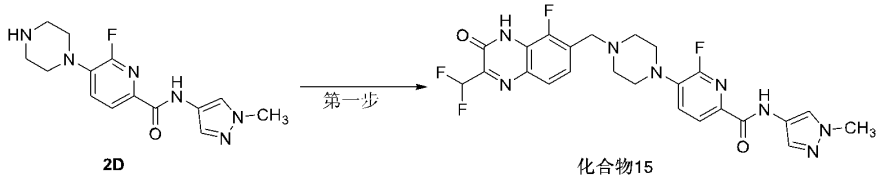
LC-MS (ESI): m/z= 531.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.09 – 2.98 (m, 4H), 2.65 – 2.56 (m, 4H)。

实施例 15

5-(4-((2-(二氟甲基)-5-氟-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-(1-甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺(化合物 15)

5-(4-((2-(difluoromethyl)-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl) piperazin-1-yl)-6-fluoro-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinamide(化合物 15)



2D 化合物15

第一步：将 2D(200 mg，粗品)、12H(100 mg，0.33 mmol)溶解于无水乙腈(20 mL)中，DIPEA(1 mL，5.74 mmol)，经氮气置换后，于 60℃下反应 2 h，LCMS 监测原料已消失，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后经硅胶柱色谱分离(DCM:MeOH=1:0~10:1)得到化合物 15(37 mg，收率：21.14%)。

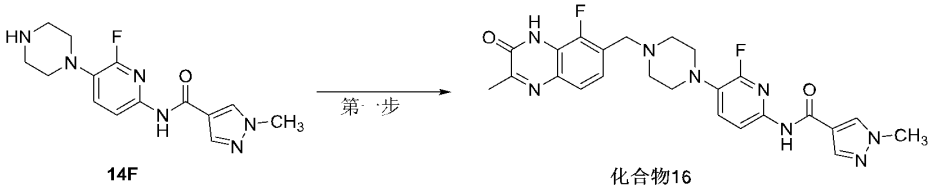
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 4H), 2.68 – 2.58 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): m/z= 531.2 $[M+H]^+$。

实施例 16

N-(6-氟-5-(4-((5-氟-2-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基) -1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 16)

N-(6-fluoro-5-(4-((5-fluoro-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl) piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide(化合物 16)



14F 化合物16

第一步：将 14F(200 mg，粗品)、1E(100 mg，0.37 mmol)溶解于无水乙腈(20 mL)中，DIPEA(1 mL，2.45 mmol)，经氮气置换后，于 60℃下反应 2 h，LCMS 监测原料已消失，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后经硅胶柱色谱分离(DCM:MeOH=1:0~10:1)得到化合物 16 (37 mg，21.14%)。

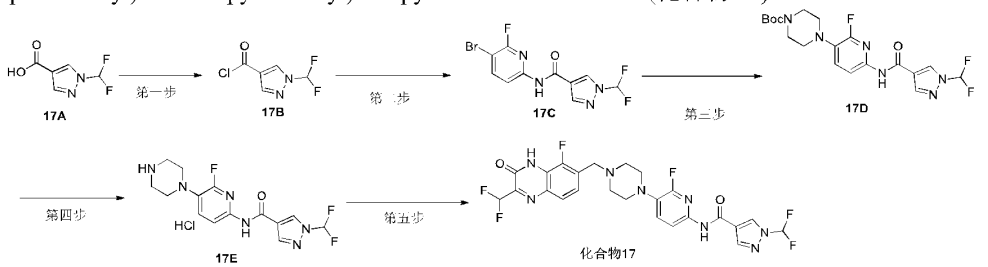
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.06 – 2.97(m, 4H), 2.62 – 2.53 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z= 495.2 $[M+H]^+$。

实施例 17

1-(二氟甲基)-N-(5-(4-((2-(二氟乙基(-5-氟-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 17)

1-(difluoromethyl)-N-(5-(4-((2-(difluoromethyl)-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-6-fluoropyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxamide (化合物 17)



第一步：将化合物 17A(按照专利 WO2016051193A1 合成)(9.62g, 59 mmol)溶解到 DCM(60 mL)中，加入二氯亚砜(10mL)，回流反应 2 h，待体系完全澄清后停止反应，浓缩体系溶剂后得到标题化合物 17B（10.6g，粗品）。无须进一步纯化，直接用于下一步。

第二步：取 500mL 茄形瓶，依次加入 5-溴-6-氟吡啶-2-胺(10.6g，55.49mmol)和吡啶（14.2g，180mmol）200mL 二氯甲烷溶解，冷却至 0℃。缓慢滴加 100mL 化合物 17B(10.6g，粗品)的二氯甲烷溶液。滴加完全后室温继续反应 1h。加入 200ml 半饱和食盐水，充分震荡后静置，分层，分离出水相，浓缩部分有机相至有大量固体析出，过滤，滤饼经石油醚洗涤，真空干燥后即得到标题化合物 17C(7.8g，41.95%)。

LC-MS (ESI): m/z= 335.2，337.2 $[M+H]^+$。

第三步：氮气保护下，依次称取化合物 17C(7.8g, 23mmol)，N-Boc 哌嗪(6.34, 34mmol)于 1,4-二氧六环(100mL)中，然后加入碳酸铯(15g, 46mmol)，$Pd_2(dba)_3$(4.2g, 4.6mmol)和 Xphos(2.2g, 4.6mmol)，加入完毕后加热至 100℃下反应过夜，反应完毕后将反应液浓缩，柱层层析纯化（乙酸乙酯：石油醚=1:1）后得目标化合物 17D(0.464g, 收率：4.8%)。

LC-MS (ESI): m/z= 441.2 $[M+H]^+$。

第四步：将 17D (0.464g, 1.05mmol)溶解于甲醇(10mL)中，加入盐酸二氧六环 (5mL, 4M)溶液，室温下反应 2h，浓缩后得到标题化合物 17E (388 mg, 粗品)。

LC-MS (ESI): m/z= 341.2 $[M+H]^+$。

第五步：将 12H (305 mg，1 mmol)、17E(388 mg, 粗品)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入 DIPEA (0.5 mL)，经氮气置换后，于 60℃ 下反应 3 小时，LCMS 检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL×3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后经硅胶柱层析分离(DCM:MeOH=1:0~10:1)得到化合物 17(181 mg，31.95%)。

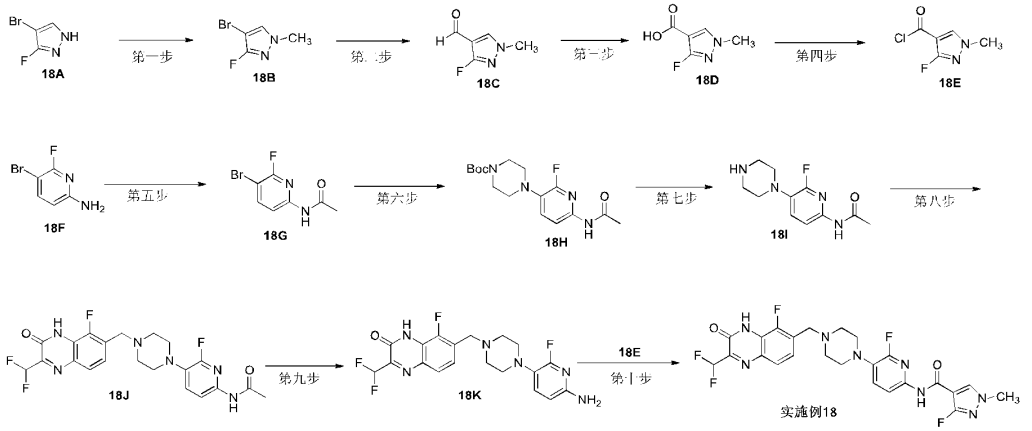
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 8.04 – 7.73(m, 1H) 7.71 (d, 1H), 8.62 – 7.55 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 4H), 2.65 – 2.55 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): m/z=567.2 $[M+H]^+$。

实施例 18

N-(5-(4-((2-(二氟甲基)-5-氟-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟吡啶-2-基)-3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺（化合物 18）

N-(5-(4-((2-(difluoromethyl)-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-6-fluoropyridin-2-yl)-3-fluoro-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide（化合物 18）



第一步：将化合物18A(1g，6.1 mmol)溶于THF(20 mL)，0℃下加入氢化钠500 mg(60%)并搅拌 30 min。加入碘甲烷(0.6 mL，9.6 mmol)，缓慢升至室温反应 2h 后加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，收集有机相浓缩柱层析分离(PE:EA=20:1 至 5:1)得到化合物 18B(601mg，56%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 – 7.21 (m, 1H), 3.77 – 3.75 (m, 3H)。

第二步：将化合物 18B (342 mg，1.9 mmol)溶于 THF (5 mL)，冷却至-78℃。加入正丁基锂(1.15 mL，2.5M in hexane)，在-78℃下搅拌 15 min。加入 DMF(0.3 mL，3.9 mmol)并保持在-78℃下反应 1 h。向体系中加入乙酸乙酯和水淬灭，之后乙酸乙酯萃取，收集有机相浓缩后柱层析分离(PE:EA=15:1 至 2:1)得到化合物 18C(84 mg，35%)。

LC-MS (ESI): m/z= 129.1 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 18C (40 mg，0.28 mmol)溶于 0.375M 的 $KMnO_4$ 溶液，升温至 75℃，反应 1 h。冷却至室温，加入 10%KOH 水溶液将体系调节成碱性，体系中出现固体。抽滤取滤液加入盐酸调节 pH 值=2，乙酸乙酯/甲醇=10/1 体系(50 mL)萃取 3 次，将所得有机相浓缩后得到化合物 18D 粗品 30mg。

LC-MS (ESI): m/z= 145.1 $[M+H]^+$。

第四步：向化合物 18D 粗品中加入 5mL 二氯甲烷和 1mL 二氯亚砜，氮气氛围下将体系升温至 50℃反应 1h。冷却至室温后浓缩至溶剂无残留，直接用于下一步反应。

第五步：将化合物 18F (4 g，21 mmol)溶于(50 mL)二氯甲烷，室温下加入吡啶(2.5 mL，32 mmol)和乙酰氯(1.7 mL，23 mmol)，TLC 检测原料消失后将体系浓缩，乙酸乙酯/石油醚=1/15(160mL)打浆得到化合物 18G (4 g，81.74%)。

LC-MS (ESI): m/z= 233.1 $[M+H]^+$。

第六步：将 18G (4 g，17 mmol)，N-Boc-哌嗪(3.8 g，21 mmol)，Pd_2dba_3(1.6 g，1.7 mmol)，RuPhos(1.4 g，3.2 mmol)和叔丁醇钾(4.8 g，43 mmol)加入圆底烧瓶，加入(100 mL)1,4-二氧六

环，置换氮气后升温至回流，搅拌过夜。冷却至室温后加入硅胶，溶剂浓缩至干，柱层析分离(PE:EA=5:1 至 1:3)，得到化合物 18H (1.1 g, 19%)。

LC-MS (ESI): m/z= 339.1 $[M+H]^+$。

第七步：将化合物 18H (400 mg，1.2 mmol)溶于 TFA/DCM=1:4(10 mL)中，室温反应至原料消失后将体系直接浓缩，得到化合物 18I 粗品三氟乙酸盐，直接下一步。

LC-MS (ESI): m/z= 239.2 $[M+H]^+$。

第八步：将化合物 18I 粗品和 12H (337 mg，1.1 mmol)溶于(15 mL)乙腈，加入(3 mL)DIPEA，升温至 60℃反应 2 h，冷却至室温后浓缩至干，反向柱层析分离（水/乙腈=1:1）得到化合物 18J(160 mg，27%)。

LC-MS (ESI): m/z= 465.1 $[M+H]^+$。

第九步：将化合物 18J (60 mg，0.13 mmol)溶于浓盐酸/乙醇=2:1 的混合溶剂(6 mL)，加热至 70℃反应 1 h。冷却至室温后直接将体系浓干，得到化合物 18K 盐酸盐粗品，直接下一步。

LC-MS (ESI): m/z= 423.2 $[M+H]^+$。

第十步：将化合物 18K 盐酸盐粗品，化合物 18E 溶于(10 mL)二氯甲烷，加入(1.5 mL)吡啶，室温反应 30 min。LCMS 检测反应完全后将体系浓缩的粗品，粗品制备 TLC 纯化(展开剂：EA)后得目标化合物 18(8 mg，11%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.60 (s, 4H)。

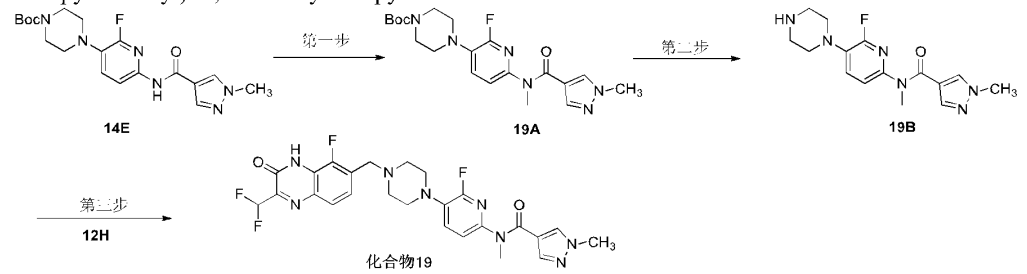
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -73.75, -122.05, -125.45, -132.16。

LC-MS (ESI): m/z= 549.1 $[M+H]^+$。

实施例 19

N-(5-(4-((2-(二氟甲基)-5-氟-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟吡啶-2-基)-N,1-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺（化合物 19）

N-(5-(4-((2-(difluoromethyl)-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-6-fluoropyridin-2-yl)-N,1-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide



第一步：准确称取化合物 14E（0.505g, 1.25mmol）于 DMF(10mL)中，然后氮气保护下降温至 0℃左右，然后称取 NaH(100mg, 2.5mmol, 60%)加入至反应液中，加入完毕后保持该温度下搅拌 30min，然后加入碘甲烷（0.27g, 1.9mmol），加入完毕后升温至室温反应 1h,TLC 点板反应完毕（展开剂：EA），反应完毕后往反应液中加入饱和氯化铵破坏反应，然后加入水（100mL），乙酸乙酯萃取（150mL×2），合并有机相，有机相用饱和食盐水（150mL×2）洗涤，无水硫酸

钠干燥，过滤，浓缩后的目标化合物 19A（0.44g, 收率：84.12%），该粗品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z= 419.5 $[M+H]^+$。

第二步：称取化合物 19A（0.44g, 1.05mmol）于二氯甲烷(10mL）中，然后加入盐酸二氧六环溶液（4M, 10mL）室温搅拌反应过夜，反应完毕后浓缩后得化合物 19B 粗品的盐酸盐（0.38g），该粗品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z= 319.1 $[M+H]^+$。

第三步：称取化合物 19B(0.38g, 粗品），化合物 12H(0.29g, 0.94mmol)溶于无水乙腈(20mL)中，然后加入二异丙基乙胺（1mL），加热至 75℃下搅拌反应 3h。LCMS 监控反应，反应完毕后降温至室温，然后浓缩后出乙腈和 DIPEA 得粗品，该粗品用 Pre-TLC 纯化（展开剂：二氯甲烷：甲醇=15:1）后得化合物 19（0.276，收率：53.90%）。

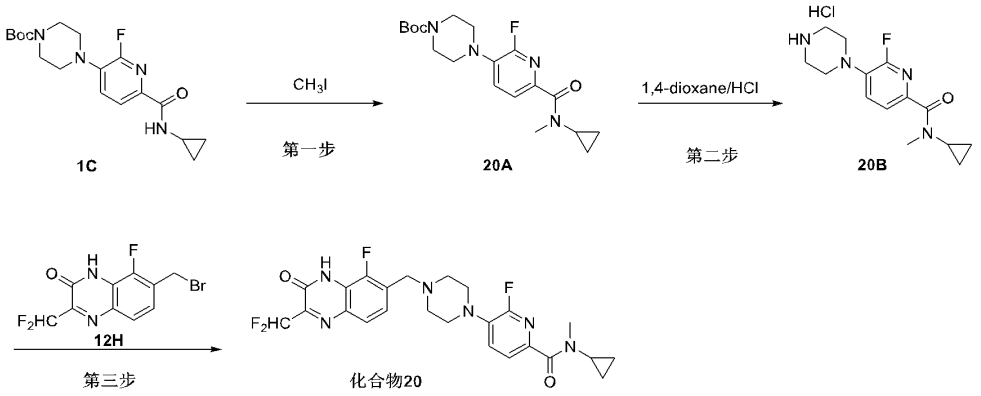
LC-MS (ESI): m/z= 545.6$[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.21 – 6.93 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.74 (s, 5H), 3.26 (s, 3H), 3.10 (s, 4H), 2.61 (s, 4H)。

实施例 20

N-环丙基-5-(4-((2-(二氟甲基)-5-氟-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶酰胺(化合物 20)

N-cyclopropyl-5-(4-((2-(difluoromethyl)-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-6-fluoro-N-methylpicolinamide (化合物 20)



第一步：称取化合物 1C（0.455 g, 1.25 mmol）于 DMF(10 mL)中，氮气保护下冷却至 0℃左右，然后称取 NaH(100 mg, 2.5 mmol, 60%)加入至反应液中，加入完毕后保持该温度下搅拌 30 min，然后加入碘甲烷（0.27 g, 1.9 mmol），加入完毕后升温至室温反应 1 h，TLC 监测反应完毕（展开剂：EA），反应完毕后往反应液中加入饱和氯化铵破坏反应，然后加入水（100 mL），乙酸乙酯萃取（150 mL×2），合并有机相，有机相用饱和食盐水（150 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到目标化合物 20A（0.39 g, 82.6%），无需进一步纯化。

LC-MS (ESI): m/z= 379.2 $[M+H]^+$。

第二步：将 20A (0.39 g, 粗品)溶解于甲醇(10 mL)中，加入 HCl/Dioxane (2mL, 4M)溶液，室

温下反应 2 h，浓缩后得到标题化合物 20B (283 mg, 粗品)。

LC-MS (ESI): m/z= 279.2 $[M+H]^+$。

第三步：将 12H (200 mg, 0.65 mmol)、20B(283 mg, 粗品)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入 DIPEA (0.5 mL)，60℃下反应 2 小时，LCMS 检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水硫酸钠干燥，浓缩后经硅胶柱层析分离(DCM:MeOH=1:0~10:1)得到化合物 20(172 mg，52.5%)。

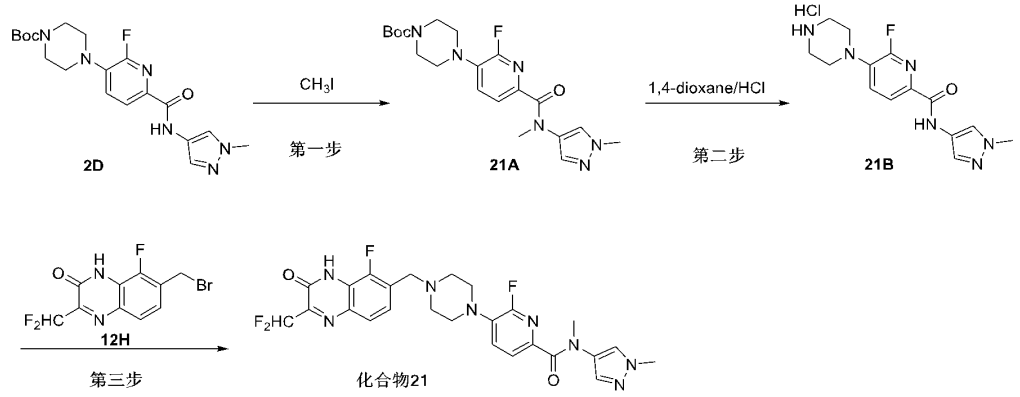
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.19 – 6.88 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 4H), 3.00 – 2.90 (m, 4H), 2.64 – 2.55 (m, 4H), 0.63– 0.19 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): m/z= 505.2 $[M+H]^+$。

实施例 21

5-(4-((2-(二氟甲基)-5-氟-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺(化合物 21)

5-(4-((2-(difluoromethyl)-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-6-fluoro-N-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinamide (化合物 21)



第一步：称取化合物 2D（0.404 g, 1 mmol）于 DMF(10 mL)中，氮气保护下冷却至 0℃左右，然后称取 NaH(100 mg, 2.5 mmol, 60%)加入至反应液中，加入完毕后保持该温度下搅拌 30 min，然后加入碘甲烷（0.27 g, 1.9 mmol），加入完毕后升温至室温反应 1 h，TLC 监测反应完毕（展开剂：EA），反应完毕后向反应液中加入饱和氯化铵溶液，然后加入水（100 mL），乙酸乙酯萃取（150 mL×2），合并有机相，饱和食盐水（150 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到目标化合物 21A（0.37 g, 88.3%），无需进一步纯化。

LC-MS (ESI): m/z= 419.2 $[M+H]^+$。

第二步：将 21A (0.37 g, 粗品)溶解于甲醇(10 mL)中，加入 HCl/Dioxane (2 mL, 4M)溶液，室温下反应 2 h，浓缩后得到标题化合物 21B (253 mg, 粗品)。

LC-MS (ESI): m/z= 319.2 $[M+H]^+$。

第三步：将 12H (100 mg, 0.33 mmol)、21B(150 mg, 粗品)溶解于无水乙腈(20 mL)中，加入 DIPEA (0.5 mL)，60℃下反应 2 小时，LCMS 检测原料反应完全，将体系浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液(20 mL)，使用 DCM:MeOH=10:1 的混合溶液(10 mL × 3)萃取，合并有机相，使用无水

硫酸钠干燥，浓缩后经硅胶柱层析分离(DCM:MeOH=1:0~10:1)得到化合物 21(59 mg，32.85%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 7.80 – 7.51 (m, 3H), 7.47 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 6.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.21 – 3.02 (m, 4H), 2.66 – 2.53 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): m/z= 545.2 $[M+H]^+$。

生物测试

1、PARP-1 酶活性测试实验

PARP-1 化学荧光检测试剂盒购自 BPS Bioscience。将试剂盒中的组蛋白溶液用 1X PBS 稀释 5 倍，取 25 μL 组蛋白稀释液至微孔板中，于 4 ℃ 孵育过夜。孵育结束后，PBST（0.05% Tween-20）洗板 3 次，取 100 μL 封闭液至微孔板中，于 25 ℃ 孵育 90 分钟；孵育结束后，PBST 洗板 3 次。取测试缓冲液稀释的不同浓度的化合物 2.5 μL 和 12.5 μL 底物混合溶液（1.25 μL10X PARP 测试缓冲液；1.25 μL10X PARP 测试混合液；2.5 μL Activated DNA，7.5 μL 双蒸水）至微孔板。将 PARP-1 酶稀释到 2 ng/μL，取 10 μL 至微孔板，反应体系于 25 ℃ 孵育 60 分钟；

孵育结束后，PBST 洗板 3 次。将 Streptavidin-HRP 用封闭液稀释 50 倍，然后取 25 μL 至微孔板，于 25 ℃ 孵育 30 分钟。孵育结束后，PBST 洗板 3 次，按照 1:1（v/v）混匀 ELISA ECL 底物 A 和底物 B，取 50 μL 至微孔板，读取化学发光值。

根据式 1 计算抑制率，其中 RLUsample 为化合物孔读值，RLUmax 为溶剂对照孔读值，RLUmin 为不含 PARP-1 酶对照孔读值，使用 GraphPad Prism 软件通过四参数（log(inhibitor) vs. response -- Variable slope）进行曲线拟合并计算 IC_{50} 值。

Inhibition% =(1-(RLUsample-RLUmin)/(RLUmax-RLUmin))×100%（式 1）

实验结果：本发明化合物在体外对 PARP-1 酶活性具有显著抑制作用，实施例化合物对 PARP-1 酶活的 IC_{50} 值小于 100μM。IC_{50} 值用 A、B、C、D 等级表示，A 表示 0<IC_{50}≤5nM，B 表示 5nM<IC_{50}≤10nM，C 表示 10nM<IC_{50}≤50nM，D 表示 50nM<IC_{50}≤100nM。其中，部分实施例的测试结果如表 1 所示。

表 1 PARP-1 酶活

化合物	IC_{50} (nM)
2	A
4	A
5	A
12	A
14	A
15	A
17	A
18	A

结论：本发明化合物，例如实施例化合物在体外对 PARP-1 酶活性具有显著抑制作用，尤其是化合物 2 对 PARP-1 的 IC_{50} 值为 0.79 nM。

2、MDA-MB-436 细胞活性测试实验

乳腺瘤细胞 MDA-MB-436，购置于 ATCC，培养基为 Leibovitz's L-15 +10%FBS，培养于 37℃，无 CO_2 孵箱中。第一天收集处于指数生长期的细胞，用培养基将细胞悬液调整到 4000 个/135 μL。每孔加 135 μL 细胞悬液于 96-孔细胞培养板，孵育过夜。第二天，加入不同浓度的化合物，置于孵箱中培养孵育 7 天。培养结束后，按照 CellTiter-Glo 试剂盒(Promega，G7573)操作说明，每孔加入 75 μL 预先融化并平衡到室温的 CTG 溶液，用微孔板震荡器混匀 2 分钟，于室温放置 10 分钟后用 Envision2104 读板仪(PerkinElmer)测定荧光信号值。抑制率使用式(1)计算，其中 $RLU_{compound}$ 为药物处理组的读数，$RLU_{control}$ 为溶剂对照组的平均值，RLU_{blank} 为无细胞孔平均值。应用 GraphPad Prism 软件，计算 IC_{50} 值。

$$Inh.\% = (1 - (RLU_{compound} - RLU_{blank}) / (RLU_{control} - RLU_{blank})) \times 100\% \text{ (式 1)}$$

测试结果：本发明化合物对 MDA-MB-436 细胞具有显著抑制作用，化合物对 MDA-MB-436 细胞的 IC50 值小于 100nM，部分优异的化合物对 MDA-MB-436 细胞的 IC50 值小于 10nM。化合物的对乳腺瘤细胞 MDA-MB-436 细胞的抑制率大于 70%，部分优异的化合物抑制率大于 85%。部分具体化合物结果如表 2 所示。

表 2 MDA-MB-436 细胞活性

化合物	IC_{50}(nM)	Max inh.% 10 μM
2	3.5	86.0
4	32.8	80.1
5	28.0	79.8
9	1.5	84.4
12	10.2	74.5
14	24.3	73.19
15	6.8	74.2
17	19.4	72.33

结论：本发明化合物，例如实施例化合物对乳腺瘤细胞 MDA-MB-436 具有较好的抑制活性。

3、大鼠药代动力学测试

3.1 试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

3.2 试验设计：试验当天，30 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 3. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	化合物 12	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3		10	1	10	血浆	灌胃
G3	3	化合物 14	2.5	0.5	5	血浆	静脉

G4	3		10	1	10	血浆	灌胃
G5	3	化合物 15	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G6	3		10	1	10	血浆	灌胃
G7	3	化合物 18	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G8	3		10	1	10	血浆	灌胃
G11	3	化合物 4	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G12	3		10	1	10	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：10%DMA+10%Solutol+80%Saline；灌胃给药溶媒：5%DMSO+30%PEG400+65%(20%SBE-CD)

（Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯；Saline：生理盐水）

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 ml，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 °C 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。给药后于 24h 取脑组织，脑组织用冷生理盐水冲净表面残留血液，吸干后匀浆处理。分析检测前，所有样品存于-80°C，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 4. 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)	Brain/Plasma Ratio (24h)
化合物 12	i.v. (2.5 mg/kg)	3.13±1.2	0.631±0.12	14517±4765	-	1.5
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	63275±19621	≥98	
化合物 14	i.v. (2.5 mg/kg)	0.859±0.090	0.148±0.010	48705±4795	-	/
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	138052±6646	70.9±3.4	
化合物 15	i.v. (2.5 mg/kg)	1.63±0.18	0.192±0.022	25750±2867	-	0.916
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	89822±14042	87.2±14	
化合物 18	i.v. (2.5 mg/kg)	1.90±0.071	0.294±0.011	21983±838	-	/
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	87649±11698	≥98	
化合物 4	i.v. (2.5 mg/kg)	5.36±0.068	1.13±0.071	7386±663	-	0.315
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	33396±2667	≥98	

-：不适用。

结论：本发明化合物，尤其是实施例化合物，例如化合物 4,12,14,15,18 具有良好的大鼠体内药代动力特征。

4、小鼠药代动力学测试

4.1 试验动物：雄性 Balb/c 小鼠，20~25 g，12 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

4.2 试验设计：试验当天，60 只 Balb/c 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 5. 给药信息

组别	数量	给药信息

	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	化合物 12	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	9		10	1	10	血浆	灌胃
G3	3	化合物 15	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G4	9		10	1	10	血浆	灌胃
G5	3	化合物 18	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G6	9		10	1	10	血浆	灌胃
G7	3	化合物 2	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G8	9		10	1	10	血浆	灌胃
G11	3	化合物 5	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G12	9		10	1	10	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：10%DMA+10%Solutol+80%Saline；灌胃给药溶媒：5%DMSO+30%PEG400+65%(20%SBE-CD)

（Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯；Saline：生理盐水）

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 °C 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为: 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。化合物 12,15,18 给药后分别于 30min, 2, 24h 取脑组织。化合物 2,5 于 24h 取脑组织，脑组织用冷生理盐水冲净表面残留血液，吸干后匀浆处理。分析检测前，所有样品存于-80°C，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 6. 测试化合物在小鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)	Brain/Plasma Ratio (24h)
化合物 12	i.v. (2.5 mg/kg)	2.16±0.31	0.420±0.017	18985±3590	-	/
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	80830	≥98	
化合物 15	i.v. (2.5 mg/kg)	2.57±0.29	0.342±0.040	16299±1739	-	/
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	67230	≥98	
化合物 18	i.v. (2.5 mg/kg)	5.14±0.53	0.582±0.029	8151±811	-	/
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	32332	≥98	
化合物 2	i.v. (2.5 mg/kg)	21.6±1.3	2.09±0.52	1867±154	-	5.23
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	7273±793	97.4	
化合物 5	i.v. (2.5 mg/kg)	15.2±1.1	2.85±0.23	2754±212	-	0.911
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	12662±817	≥98	

-：不适用。

结论：本发明化合物，尤其是实施例化合物，例如化合物 2, 5, 12, 15, 18 具有良好的小鼠体内药代动力特征。

5、比格犬药代动力学测试

5.1 试验动物：雄性比格犬，8~11 kg左右，6只/化合物，购于北京玛斯生物技术有限公司。

5.2 试验方法：试验当天，6只比格犬按体重随机分组。给药前1天禁食不禁水12~14h，给药后4h给食。按照表1给药。

表7. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量(mg/kg)	给药浓度(mg/mL)	给药体积(mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	化合物12	0.4	0.2	2	血浆	静脉
G2	3	化合物12	3	0.6	5	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：5%DMSO+5%Solutol+30%PEG400+60%(20%SBE-CD)

（DMA：二甲基乙酰胺；Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯； Saline：生理盐水；）

于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1 ml，置于 EDTAK2 离心管中。5000rpm，4 ℃离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为:0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表8. 测试化合物在比格犬血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vd_{ss}(L/kg)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
化合物12	i.v. (0.2 mg/kg)	3.47±0.98	1.52±0.45	1947±474	-
化合物12	i.g. (3 mg/kg)	-	-	18969±2893	≥98

-：不适用。

结论：本发明化合物，尤其是实施例化合物，例如化合物 12 具有良好的犬体内药代动力特征。

6、猴药代动力学测试

6.1 试验动物：雄性食蟹猴，3~5 kg，3~6年龄，4只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。

6.2 试验方法：试验当天，8只猴按体重随机分组。给药前1天禁食不禁水14~18 h，给药后4 h给食。

表9. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量(mg/kg)	给药浓度(mg/mL)	给药体积(mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	2	化合物12	0.5	0.25	2	血浆	静脉
G2	2	化合物12	3	0.6	5	血浆	灌胃
G3	2	化合物14	1	1	1	血浆	静脉
G4	2	化合物14	3	0.6	5	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：5%DMSO+5%Solutol+30%PEG400+60%(20%SBE-CD)

*剂量以游离碱计。

于给药前及给药后通过四肢静脉取血1.0 mL，置于EDTAK2离心管中。5000 rpm，4 °C离心10 min，收集血浆。静脉组采血时间点均为:0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 h。分析检测前，所有样品存于-80°C，用LC-MS/MS对样品进行定量分析。

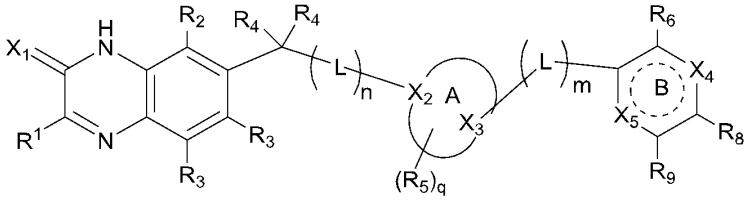
表10. 测试化合物在猴血浆中药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
化合物12	i.v. (0.5 mg/kg)	1.50±0.13	0.419±0.020	5467±422	-
化合物12	i.g. (3 mg/kg)	-	-	20716±1986	63.2±6.1
化合物14	i.v. (1 mg/kg)	0.348±0.057	0.151±0.022	47058±6264	-
化合物14	i.g. (3 mg/kg)	-	-	80131±6963	56.8±4.9

结论： 本发明化合物，尤其是实施例化合物，例如化合物12、14具有良好的猴体内药代动力特征。

权利要求书

1. 式 II 所示的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，



(II)

其中，X_1 为 O 或 S；

X_2 为 N、C 或 $CR_{5'}$；

X_3 为 N、C 或 $CR_{5''}$；

环 A 为含有 1-3 个 N 原子和 0-2 个选自 O、S 杂原子的 4-12 元杂环烷基；

R_1、R_2 和 R_3 独立地为 H、D、卤素、CN、NH_2、$-SF_5$、C_{1-4} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、$-O-C_{3-6}$ 环烷基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或$-(CH_2)_r-$杂环烷基，所述杂环烷基为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

每个 R_4 独立地选自 H、D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，所述烷基、烷氧基、环烷基、烯基和炔基任选地被 1-5 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

可选地，两个 R_4 及其连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

每个 L 独立地为-NH-、$-CH_2-$、-O-、-S-、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$或$-C(=O)-$；

n、m 独立地为 0、1、2 或 3；

每个 R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$独立地为 H、D、=O、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、CN 或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烷氧基和环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

可选地，一个 R_4 与 $R_{5'}$形成键；

q 为 0、1、2、3 或 4；

X_4 为 N、NR_7 或 CR_7；

X_5 为 N、NR_{10} 或 CR_{10}；

环 B 为六元杂芳基；

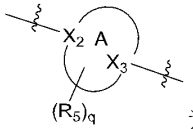
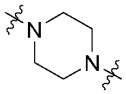
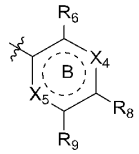
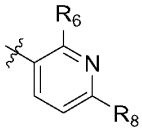
R_6、R_7、R_9、R_{10}独立地为H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；

R_8 为 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 亚烷基 OC_{1-4} 烷

基、-NHCOC$_{1-4}$烷基、-NHCOOC$_{1-4}$烷基、-OCONHC$_{1-4}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、R$_{11}$、-NHR$_{11}$、-(CH$_2$)$_r$R$_{11}$、-OR$_{11}$、-COR$_{11}$、-(CH$_2$)$_r$NHR$_{11}$、-NH(CH$_2$)$_r$R$_{11}$、-(CH$_2$)$_r$OR$_{11}$、-O(CH$_2$)$_r$R$_{11}$、-CONHR$_{11}$、-NHCOR$_{11}$、-NHCONHR$_{11}$、-CONH(CH$_2$)$_r$R$_{11}$、-CONH(CH$_2$)$_r$OR$_{11}$、-(CH$_2$)$_r$CONHR$_{11}$、-OCONHR$_{11}$、-COOR$_{11}$、或-CO(CH$_2$)$_r$NHR$_{11}$，所述烷基、亚烷基、烷氧基、烯基和炔基任选地被1-3个选自D、卤素、C$_{1-4}$烷基、C$_{1-4}$烷氧基、OH、CN、NH$_2$和C$_{1-4}$卤代烷基的基团取代；

每个R$_{11}$独立地为C$_{3-6}$环烷基、含1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基、含1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂芳基、或含1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被1-3个选自D、=O、卤素、C$_{1-4}$烷基、C$_{1-4}$烷氧基、-NHC$_{1-4}$烷基、-CONHC$_{1-4}$烷基、-NHCOC$_{1-4}$烷基、OH、CN、NH$_2$和C$_{1-4}$卤代烷基的基团取代；

每个r独立地为1、2或3；

条件是当  为 ，n、m为0， 为 ，R$_6$为H、卤素、C$_{1-4}$烷基或卤代C$_{1-4}$烷基时，R$_8$不是-CONHC$_{1-4}$烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，

其中，X$_1$为O；

X$_2$为N或CR$_{5'}$；

X$_3$为N、C或CR$_{5''}$；

环A为含有1-3个N原子和0-2个选自O、S杂原子的4-9元单杂环烷基、6-12元螺环杂环烷基、6-12元并环杂环烷基或6-12元桥环杂环烷基；

R$_1$为H、D、卤素、CN、C$_{1-4}$烷基、C$_{2-4}$烯基、C$_{2-4}$炔基、C$_{1-4}$烷氧基、C$_{3-6}$环烷基、-O-C$_{3-6}$环烷基、-(CH$_2$)$_r$-C$_{3-6}$环烷基、杂环烷基、-O-杂环烷基或-(CH$_2$)$_r$-杂环烷基，所述杂环烷基为含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被1-5个选自D、卤素、C$_{1-4}$烷基、C$_{1-4}$烷氧基和C$_{1-4}$卤代烷基的基团取代；

R$_2$、R$_3$独立地为H、D、卤素或C$_{1-4}$烷基，所述烷基任选地被1-5个选自D、卤素、OH、CN和NH$_2$的基团取代；

每个R$_4$独立地选自H、D、卤素、C$_{1-4}$烷基、C$_{3-6}$环烷基、OH、CN或NH$_2$，所述烷基和环烷基任选地被1-5个选自D、卤素、C$_{1-4}$烷基、C$_{1-4}$烷氧基、OH、CN、NH$_2$和C$_{1-4}$卤代烷基的基团取代；

可选地，两个R$_4$及其连接的碳原子一起形成C$_{3-6}$环烷基或含1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基，所述环烷基和杂环烷基任选地被1-3个选自D、卤素、C$_{1-4}$烷基、C$_{1-4}$烷氧基、OH、CN、NH$_2$和C$_{1-4}$卤代烷基的基团取代；

每个L独立地为-NH-、-CH$_2$-、-O-或-C(=O)-；

n、m独立地为0、1、2或3；

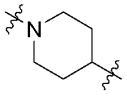
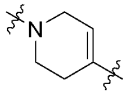
每个 R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$独立地为 H、D、=O、卤素、C_{1-4}烷基或 C_{1-4}烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、CN 和 NH_2的基团取代；

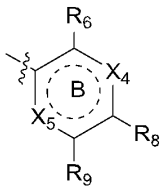
可选地，一个 R_4与 $R_{5'}$形成键；

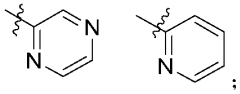
q 为 0、1 或 2；

R_6、R_7、R_9、R_{10}独立地为 H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4}烷基或 C_{1-4}烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和 C_{1-4}卤代烷基的基团取代。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，

其中，环 A 为取代或未取代的 6-10 元并环杂环烷基、取代或未取代的 6-11 元螺环杂环烷基、取代或未取代的6-10元桥环杂环烷基、取代或未取代的4-5元单杂环烷基、取代或未取代的7-8 元单杂环烷基、取代或未取代的 、或者取代或未取代的 ；或者



选自取代或未取代的 ；

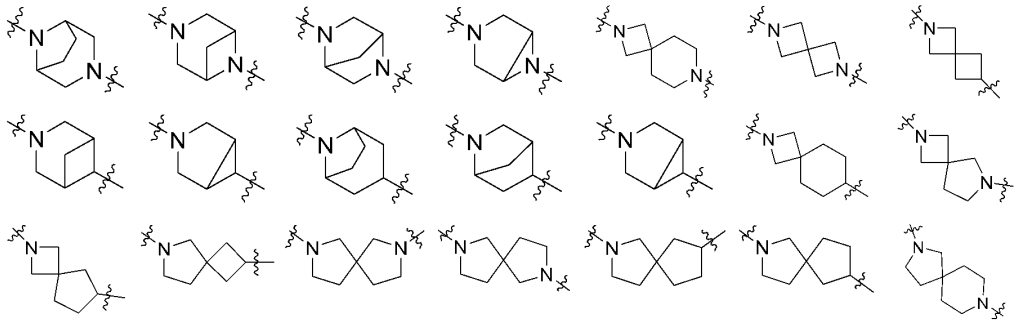
或者

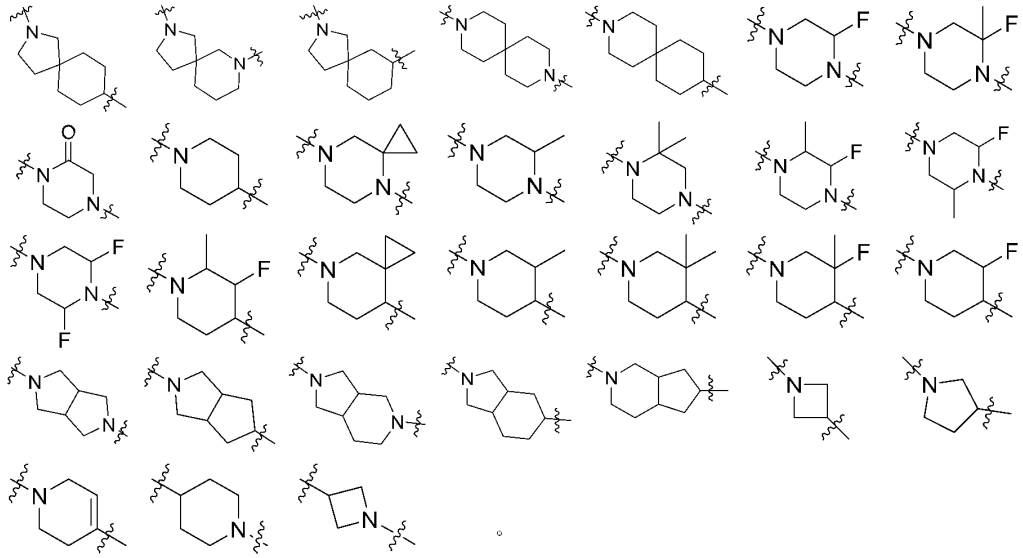
R_8为 C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-NHC_{1-4}烷基、-NHCOC_{1-4}烷基、-NHCOOC_{1-4}烷基、-OCONHC_{1-4}烷基、-CONHC_{1-4}亚烷基 OC_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、R_{11}、-NHR_{11}、-$(CH_2)_rR_{11}$、-OR_{11}、-COR_{11}、-$(CH_2)_r$NHR_{11}、-NH$(CH_2)_rR_{11}$、-$(CH_2)_r$OR_{11}、-O$(CH_2)_rR_{11}$、-CONHR_{11}、-NHCOR_{11}、-NHCONHR_{11}、-CONH$(CH_2)_rR_{11}$、-CONH$(CH_2)_r$OR_{11}、-COOR_{11}、-$(CH_2)_r$CONHR_{11}、-OCONHR_{11}、或-CO$(CH_2)_r$NHR_{11}，所述烷基、烷氧基、烯基和炔基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和 C_{1-4}卤代烷基的基团取代。

4. 根据权利要求 2 所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，

其中，

环 A 选自





5. 根据权利要求3或4所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，

R_1为H、D、F、Cl、Br、I、C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基，所述烷基和环烷基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；

R_2为H、D、F、Cl、Br、I或C_{1-4}烷基，所述烷基任选地被1-5个选自D、卤素、OH、CN和NH_2的基团取代；

R_3为H、D、F、Cl、Br或I；

每个R_4独立地选自H、D、F、Cl、Br或I；

可选地，两个R_4及其连接的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基或含1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基，所述环烷基和杂环烷基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代；

n、m为0；

每个R_5、$R_{5'}$、$R_{5''}$独立地为H、D、F、Cl、Br、I、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被1-3个选自D、卤素、OH、CN和NH_2的基团取代；

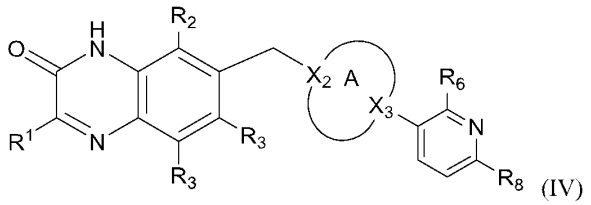
可选地，一个R_4与$R_{5'}$形成键；

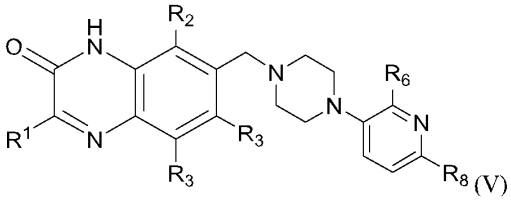
q为0、1或2；

环B为含有1-2个N原子的六元杂芳基；

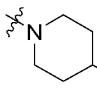
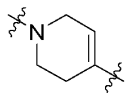
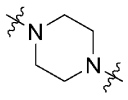
R_6、R_7、R_9、R_{10}独立地为H、D、CN、OH、卤素、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基，所述烷基和烷氧基任选地被1-3个选自D、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、OH、CN、NH_2和C_{1-4}卤代烷基的基团取代。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有式(IV)、(V)的结构:


(IV)


(V)

其中，

A 环选自 、、；

R_1 为 C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基，所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、CN、NH_2 的基团取代；

R_3 为 H、D；

R_2 各自独立地为F、Cl、CN、NH_2、C_{1-2} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基，所述的烷基任选进一步被 1-3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；

R_6 为 D、CN、OH、F、Cl、C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、C_{3-4} 环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-5 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；

R_8 为-$CONHR_{11}$、-$NHCOR_{11}$；

每个 R_{11} 独立地为 C_{3-6} 环烷基、含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、-NHC_{1-4} 烷基、-$CONHC_{1-4}$ 烷基、-$NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，

R_1 为 C_{1-2} 烷基，所述烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl 的基团取代；

R_3 为 H；

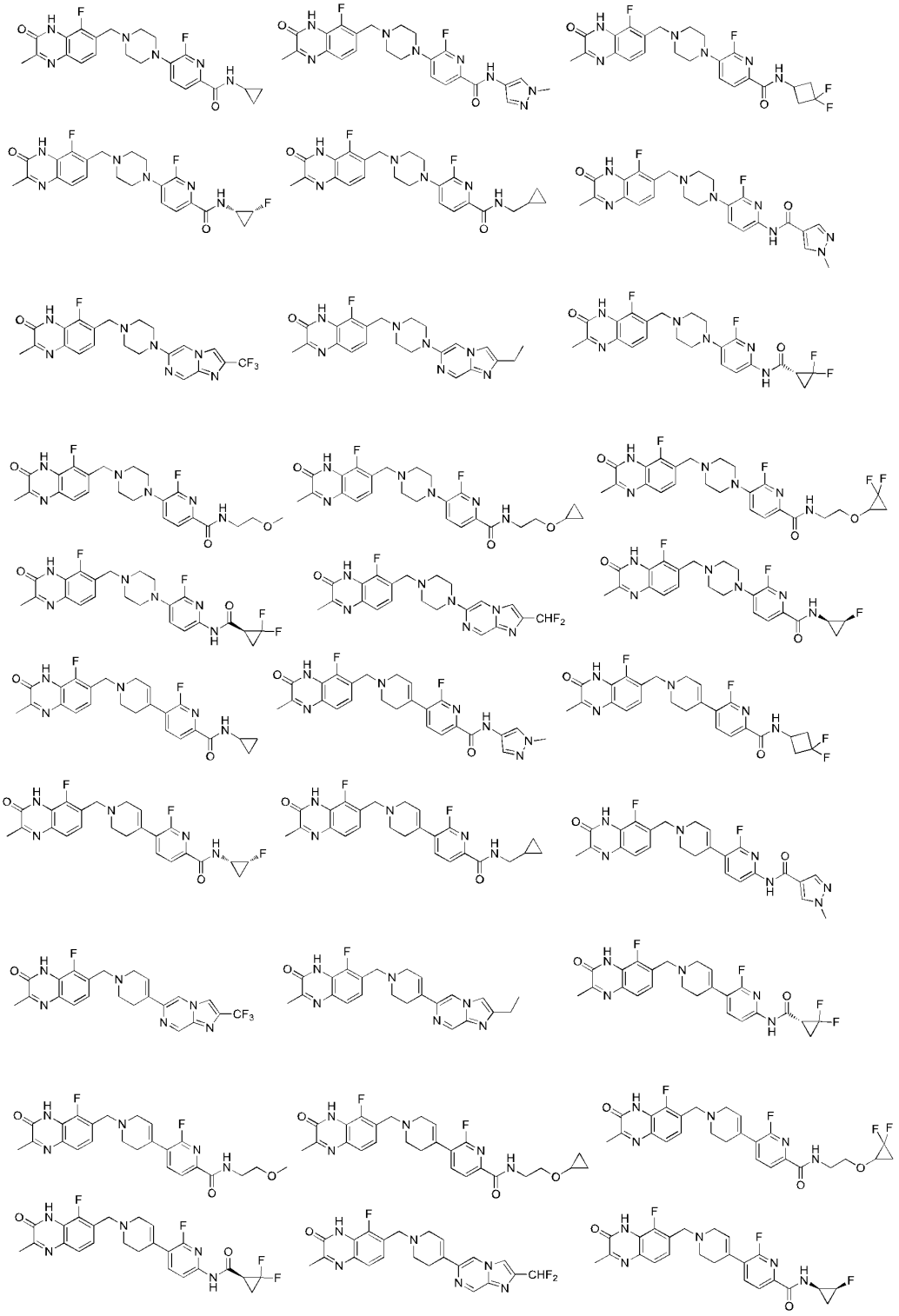
R_2 为 F、Cl、C_{1-2} 烷基，所述的烷基任选进一步被 1-3 个选自 D、F、Cl 的基团取代；

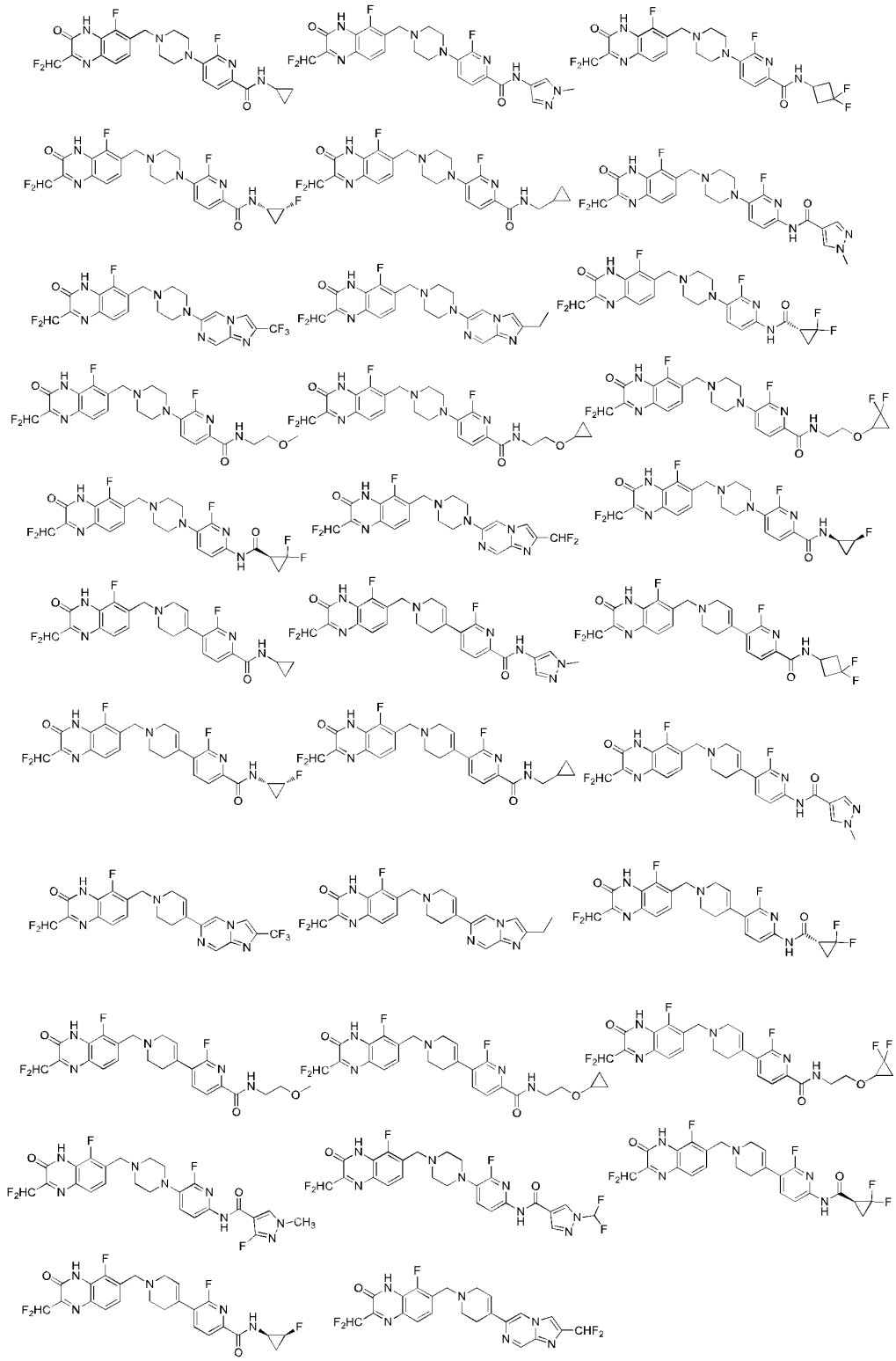
R_6 为 D、F、Cl、C_{1-2} 烷基，所述烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl 的基团取代；

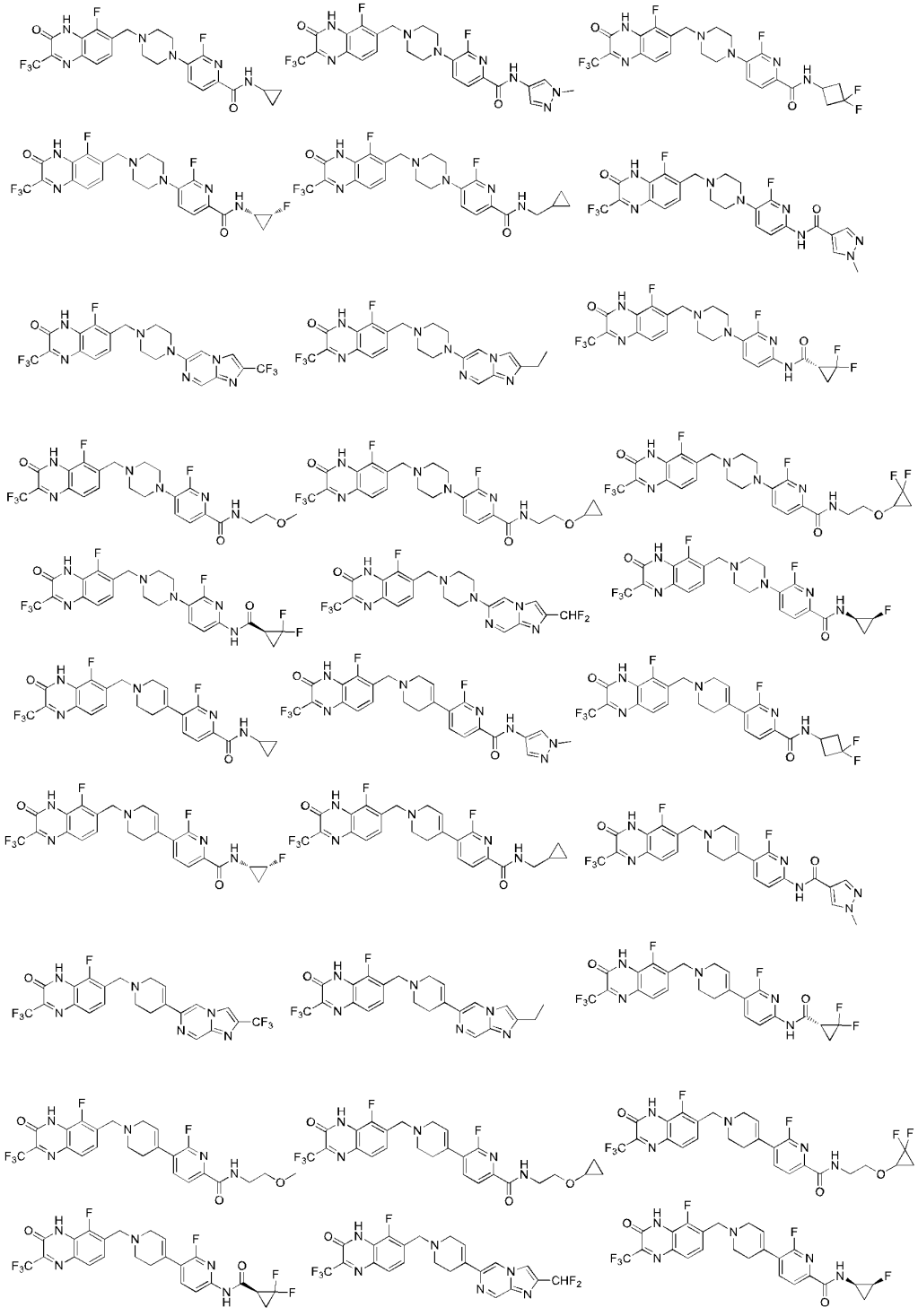
R_8 为-$CONHR_{11}$、-$NHCOR_{11}$；

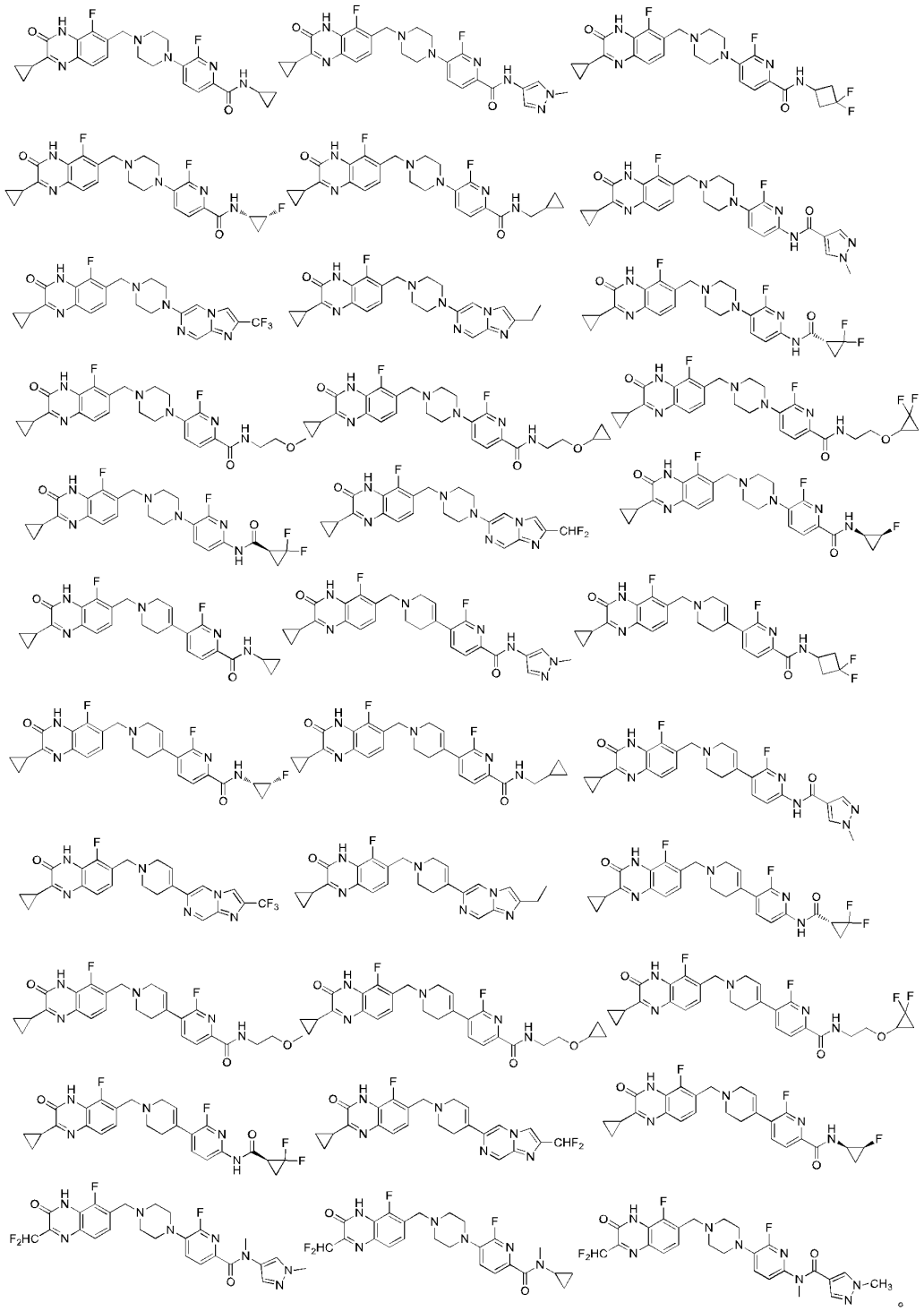
R_{11} 为 C_{3-6} 环烷基或含 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 卤代烷基的基团取代。

8. 一种式(II)、式(IV)、式(V)所示化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自以下结构之一：









9. 一种药物组合物，其含有权利要求1-8中任意一项所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料。

10. 权利要求 1-8 中任意一项所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐或者权利要求 9 所述的组合物在制备治疗/预防 PARP1 介导的疾病的药物中的用途。

11. 根据权利要求 10 所述的用途，所述 PARP1 介导的疾病选自乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌。

12. 一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含选 1-1440mg 的权利要求 1-8 任意一项所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料。

13. 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-8 任意一项所述的化合物，其立体异构体、溶剂化物、氘代物、药学上可接受的盐，治疗有效量优选 1-1440mg，所述的疾病优选乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌。