

哒嗪酮类 PARP 抑制剂及其制备方法、药物组合物和应用

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种哒嗪酮类化合物及其制备方法、药物组合物和应用。

背景技术

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase-1, PARP1]存在于真核细胞中催化聚ADP核糖化，包括众多的家族成员。其中PARP1是最早发现的具有催化多聚腺苷二磷酸核糖基功能的细胞核酶，后来陆续分离出了PARP2、PARP3、PARP4(VPARP)、PARP5a(tankyrase1)、PARP5b(tankyrase2)、PARP7(TiPARP)和PARP1等亚型。

PARP7是一个由AHR调控的基因，是PARP家族的重要成员。PARP7仅能够转移一个单ADP-核糖(MAR)，属于MonoPARP。PARP7的PARP催化结构域中含有一个可赋予DNA结合的锌指基序，以及一个可介导蛋白质相互作用的WWE结构域，其介导的单ADP核糖基化是一种涉及多种重要生物过程的可逆翻译后修饰，如免疫细胞功能、转录调节、蛋白质表达和DNA修复。

此外，PARP7是调节AHR活动的负反馈回路的一部分，而AHR可调节免疫功能、炎症和茎分化，并在癌症中发挥作用。PARP7被证明在肿瘤中过度活跃，在癌细胞生存中起着关键作用。更重要的是，许多癌细胞都依赖PARP7来实现内在的细胞存活，且有研究表明PARP7可使癌细胞能够“躲藏”在免疫系统之外；抑制PARP7可有效抑制癌细胞的生长、恢复干扰素信号传导和抑制先天和适应性免疫机制的“刹车”。在几种癌症模型中，PARP7抑制剂表现出持久的肿瘤生长抑制作用、有效的抗增殖活性以及干扰素信号传导恢复作用。

脑卒中主要分为出血性脑卒中和缺血性脑卒中两类，前者主要包括脑出血和蛛网膜下腔出血等；后者主要包括短暂性脑缺血发作、脑血栓形成及脑栓塞等。有研究表明环状RNA(circRNAs)在中枢神经系统中高度表达，并参与生理和病理生理过程的调节。使用circRNA微阵列，研究发现在短暂性大脑中动脉闭塞(tMCAO)小鼠中风模型中，缺血性脑组织中的circRNA Hect1(circHect1)水平显著增加，并进一步在急性缺血性中风(AIS)患者血浆样本中验证了这一发现。circHect1表达的降低显著减少了tMCAO小鼠的梗死面积，减轻了神经元缺陷，并改善了星形胶质细胞的活化。在机制上，circHect1作为内源性MIR142(microRNA 142)海绵发挥作用，抑制MIR142活性，从而抑制PARP7的表达，随后通过大自噬/自噬抑制星形胶质细胞活化。由此结果可知，circHect1及其偶联机制参与了脑缺血，抑制PARP7表达也能够用于治疗脑卒中。

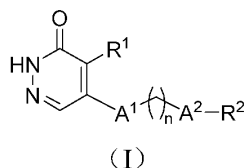
脑卒中是中、老年人的常见疾病，存活者中仍有患者在不同程度上出现残疾，甚至严重致残。已有药物治疗脑卒中旨在阻断缺血导致的神经元坏死、延长耐受性缺血时间和治疗时间窗，增强神经元生存能力，逆转缺血半暗带，减少梗死体积，促进神经功能恢复，但是目前尚未有一种药物取得公认的确切疗效。

RBN-2397是首个对PARP7具有较强抑制活性和选择性的化合物，然而该化合物仅适用于抗肿瘤，且其分子量较大，不易透过血脑屏障，因而难以应用于脑卒中等中枢神经系统疾病。

发明内容

发明目的：本发明的第一目的是提供一种具有PARP抑制活性的哒嗪酮类化合物，第二目的是提供所述化合物的制备方法，第三目的是提供含有所述化合物的药物组合物，第四目的是提供所述化合物及其药物组合物的应用。

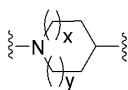
技术方案：为改善现有技术中存在的技术问题，本发明提供了如式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：



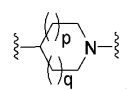
其中：

n 选自0、1、2、3或4；

R^1 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、 $C_1\sim C_{12}$ 卤代烷基、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基氧基、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基硫基、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基磺酰基或 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ； R^{11} 或 R^{12} 相同或不同，彼此独立地选自H、氘、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

A^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-N(R^3)-$ ，其中 x 、 y 各自独立地选自0、1或2； R^3 选自H、氘、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基、 $C_3\sim C_{14}$ 环烷基；

A^2 不存在或选自亚甲基、亚乙烯基、亚乙炔基、、、、、、

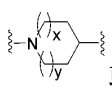
无取代或任选被一个、两个或更多个（优选为一个） R_{a2} 取代的下列基团：、 $C_6\sim C_{14}$ 芳基或5-14元杂芳基（优选为含有一个氮原子的5-14元杂芳基）；其中 p 、 q 各自独立地选自0、1或2；每个 R_{a2} 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、硝基、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基氧基、 $C_1\sim C_{12}$ 卤代烷基、 $C_1\sim C_{12}$ 卤代烷基氧基、 $-C(O)OR_{a21}$ 、 $-C(O)R_{a22}$ 、 $-N(R_{a23})(R_{a24})$ 、 $-S(O)_2R_{a25}$ 、 $-S(O)R_{a26}$ ；每个 R_{a21} 、 R_{a22} 、 R_{a23} 、 R_{a24} 、 R_{a25} 、 R_{a26} 相同或不同，彼此独立地选自H、氘、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基- $C(O)-$ ；

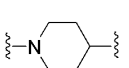
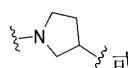
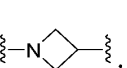
R^2 选自无取代或任选被一个、两个或更多个（优选为一个或两个） R^{21} 取代的下列基团： $C_6\sim C_{14}$ 芳基、5-14元杂芳基（优选为含有一个或两个氮或硫原子的5-14元杂芳基）、3-8元杂环基（优选为含有一个氮原子的3-8元杂环基）、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基- $S(O)_2-NH-$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $NH_2-S(O)_2-NH-$ ；每个 R^{21} 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、硝基、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基、 $C_1\sim C_{12}$ 卤代烷基、 $C_6\sim C_{14}$ 芳基、5-14元杂芳基（优选为含有一个或两个氮或硫原子的5-14元杂芳基）、3-8元杂环基（优选为含有一个氮原子的3-8元杂环基）、 $R_{21}-O-$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-N(R_{24})(R_{25})$ 、 $-S(O)_2R_{26}$ 、 $-S(O)R_{27}$ ；每个 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 相同或不同，彼此独立地选自H、氘、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、3-14元环烷基、3-14元环烷基- $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_6\sim C_{14}$ 芳基、5-14元杂芳基、3-8元杂环基。

根据本发明的实施方案， n 选自0、1或2。

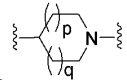
根据本发明的实施方案， R^1 选自卤素、氰基或三氟甲基；

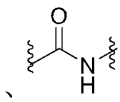
根据本发明的实施方案， R^1 为三氟甲基。

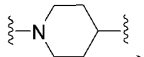
根据本发明的实施方案， A^1 选自或 $-N(R^3)-$ ，其中 x 、 y 各自独立地选自0、1或2； R^3 选自H、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

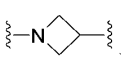
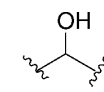
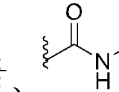
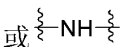
根据本发明的实施方案， A^1 选自 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、、或；

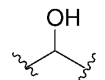
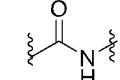
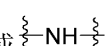
根据本发明的实施方案, A^1 选自-NH-。

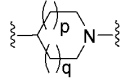
根据本发明的实施方案, A^2 不存在或选自亚乙烯基、亚乙炔基、、、、

、、、 $C_6\sim C_{10}$ 亚芳基或5-10元亚杂芳基(优选为含有一个含氮原子的5-10元杂芳基); 其中p、q各自独立地选自0、1或2;

根据本发明的实施方案, A^2 不存在或选自亚乙烯基、亚乙炔基、亚苯基、、

、、、、或;

根据本发明的实施方案, A^2 选自亚乙炔基、、、或。

根据本发明的实施方案, 无取代或任选被一个、两个或更多个(优选为一个)

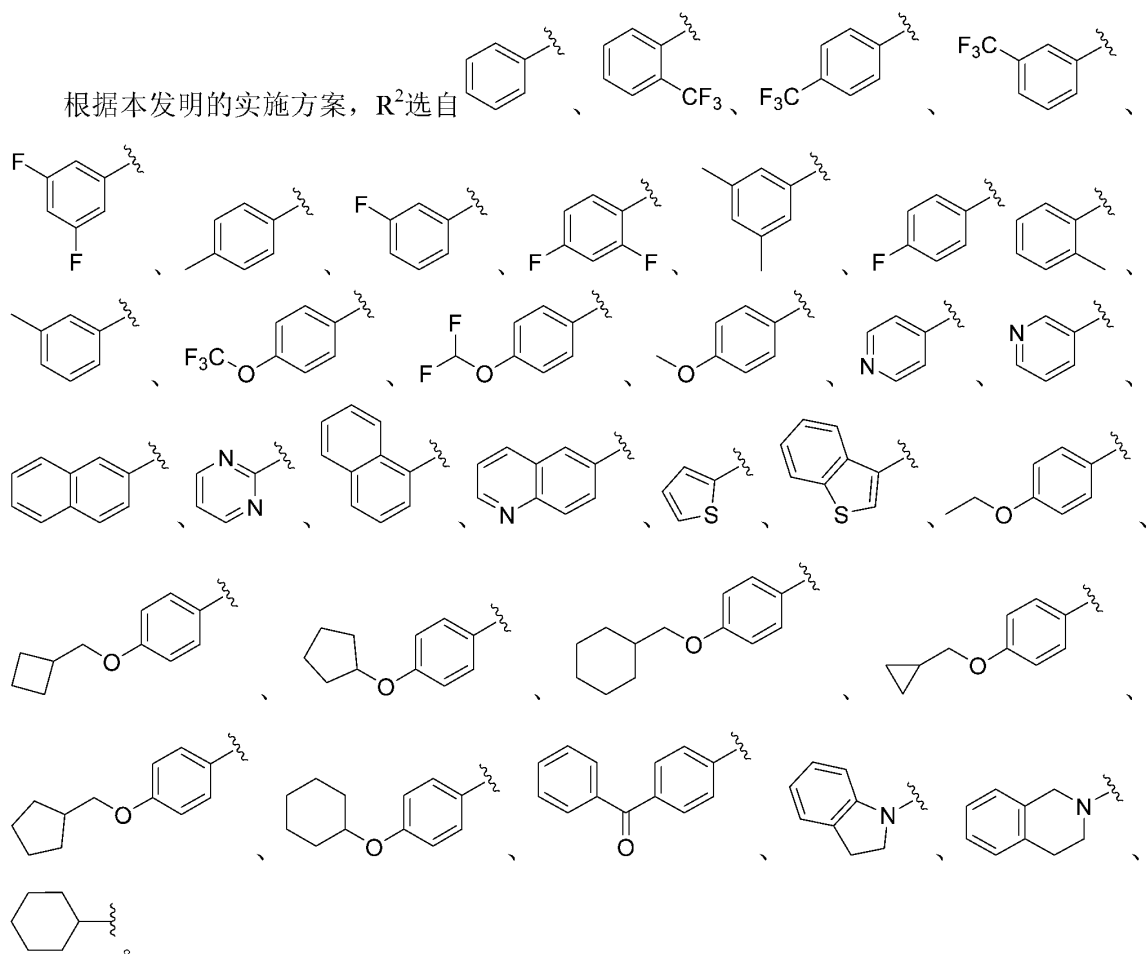
R_{a2} 取代, 每个 R_{a2} 相同或不同, 彼此独立地选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基氧基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、甲氧基、羟基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羧基、甲氧羰基、甲磺酰基、硝基。

根据本发明的实施方案, R^2 选自无取代或任选被一个、两个或更多个(优选为一个) R^{21} 取代的下列基团: $C_6\sim C_{10}$ 芳基、5-10元杂芳基(优选为含有一个或两个氮或硫原子的5-10元杂芳基)、3-8元杂环基(优选为含有一个氮原子的3-8元杂环基); 每个 R^{21} 相同或不同, 彼此独立地选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基氧基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基氧基、3-8元环烷基氧基、3-8元环烷基- $C_1\sim C_6$ 烷基氧基、 $C_6\sim C_{10}$ 芳基- $C(O)-$ 。

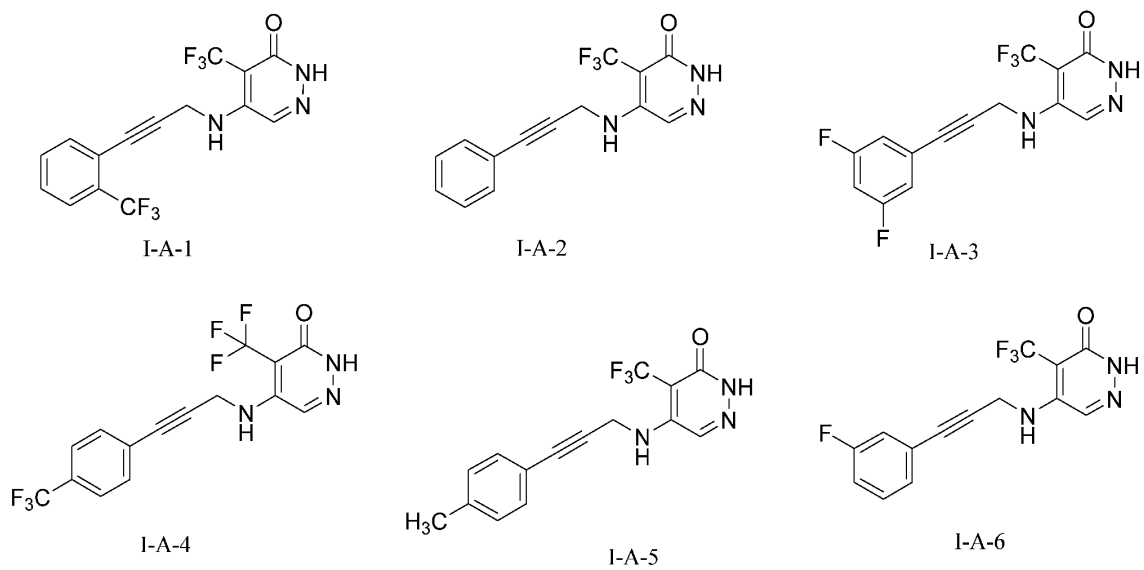
根据本发明的实施方案, R^2 选自取代的 $C_6\sim C_{14}$ 芳基或取代的5-14元杂芳基(优选为含有一个或两个氮或硫原子的5-14元杂芳基); 所述 $C_6\sim C_{14}$ 芳基或5-14元杂芳基为单环或稠合的环; 所述的取代基选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷基氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、 $C_3\sim C_6$ 氮杂环烷基(优选为含有一个氮原子的 $C_3\sim C_6$ 氮杂环烷基)、甲酰基、乙酰基、乙酰氨基、氨甲酰基或氨磺酰基; 所述取代基为单取代或双取代。

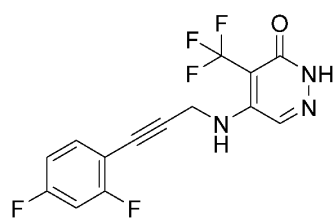
根据本发明的实施方案, R^2 选自取代的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基或取代的5-10元杂芳基(优选为含有一个或两个氮或硫原子的5-10元杂芳基), 所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基为苯基、萘基、蒽基、茚满基、茚基、1,2,3,4-四氢萘基; 所述的5-10元杂芳基选自吡啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、吲哚啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、吲唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基或苯并咪唑基; 所述的取代基选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、甲基、乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、氮杂环丁烷基、四氢吡咯-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、乙酰基、乙酰氨基、氨甲酰基或氨磺酰基; 所述取代基为单取代或双取代。

根据本发明的实施方案， R^2 选自

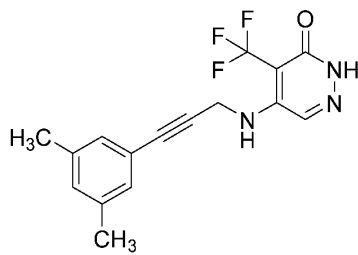


根据本发明的实施方案，式 (I) 所示的化合物选自以下化合物：

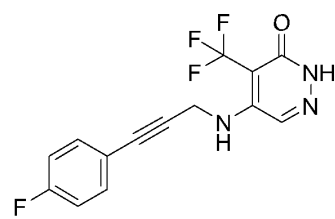




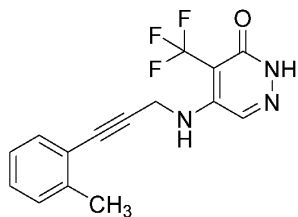
I-A-7



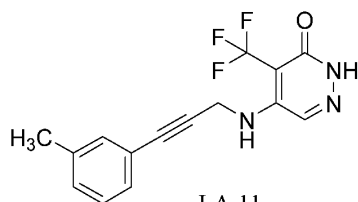
I-A-8



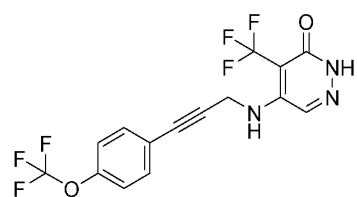
I-A-9



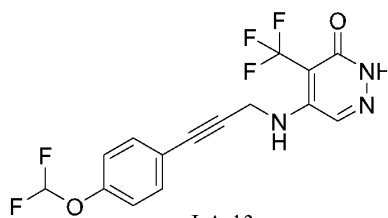
I-A-10



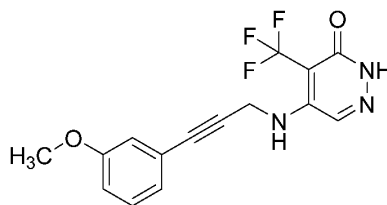
I-A-11



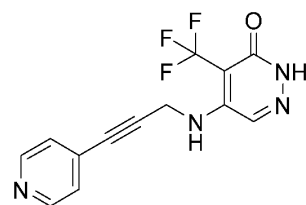
I-A-12



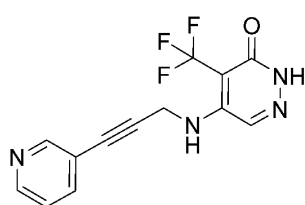
I-A-13



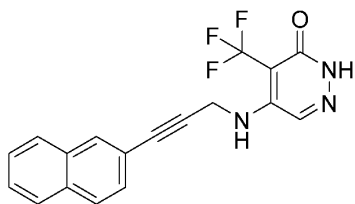
I-A-14



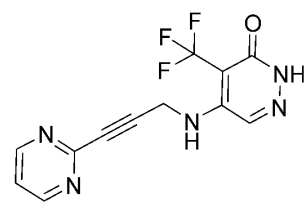
I-A-15



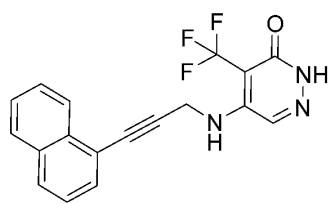
I-A-16



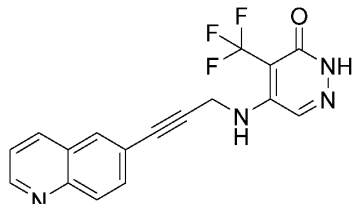
I-A-17



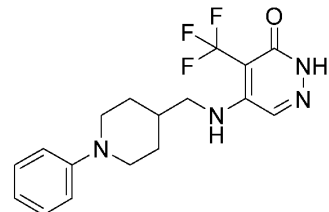
I-A-18



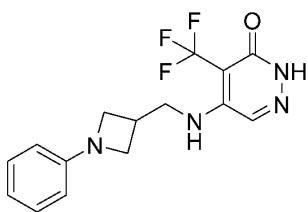
I-A-19



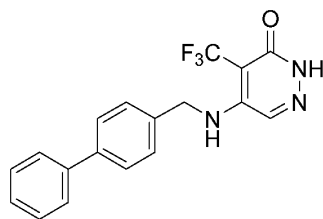
I-A-20



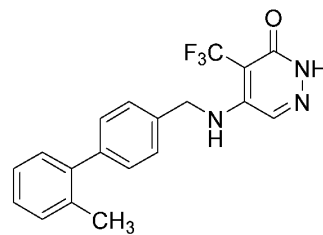
I-B-1



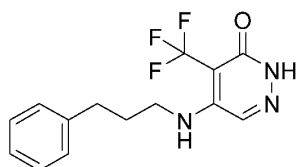
I-B-2



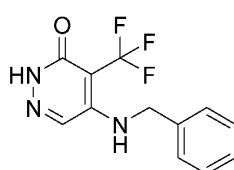
I-C-1



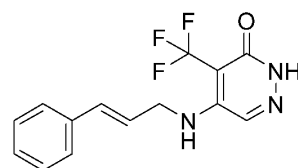
I-C-2



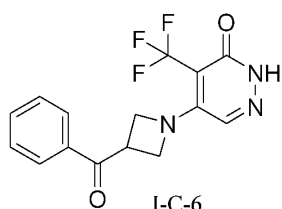
I-C-3



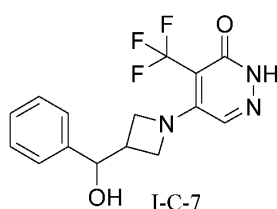
I-C-4



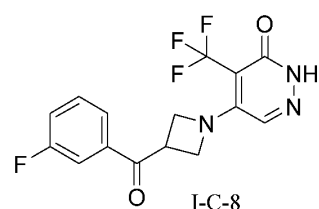
I-C-5



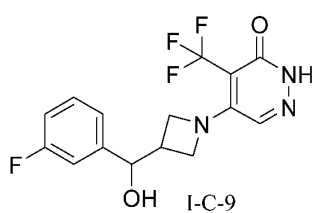
I-C-6



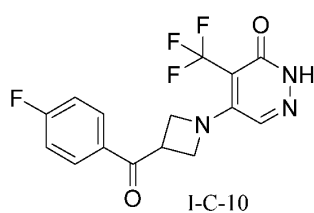
I-C-7



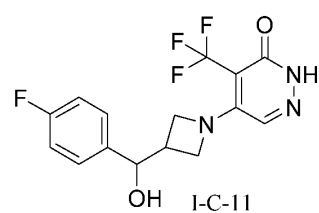
I-C-8



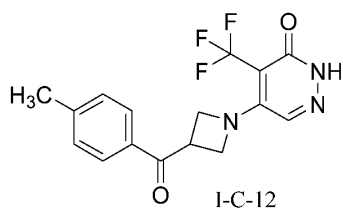
I-C-9



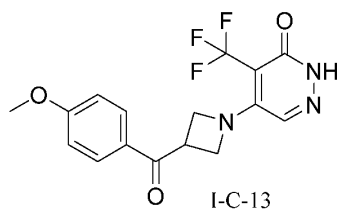
I-C-10



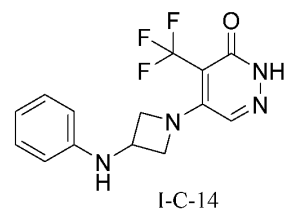
I-C-11



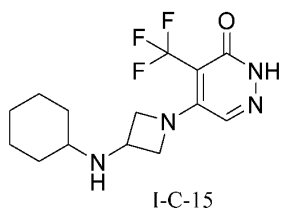
I-C-12



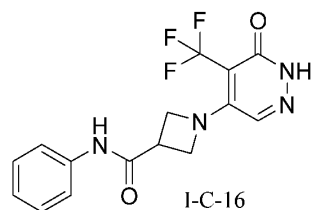
I-C-13



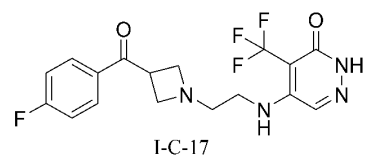
I-C-14



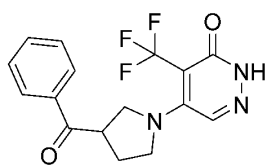
I-C-15



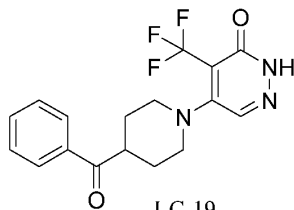
I-C-16



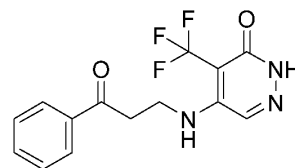
I-C-17



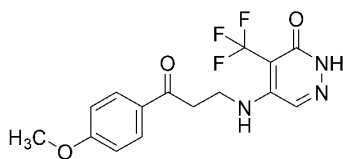
I-C-18



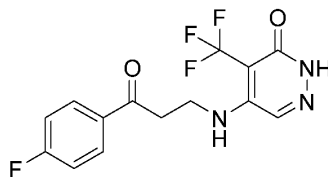
I-C-19



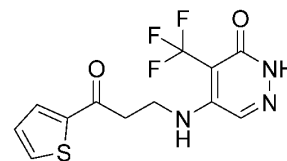
I-D-1



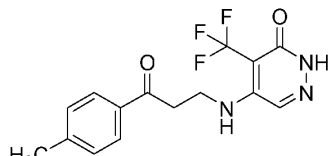
I-D-2



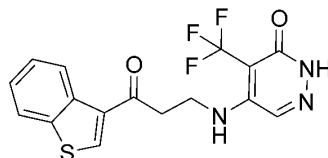
I-D-3



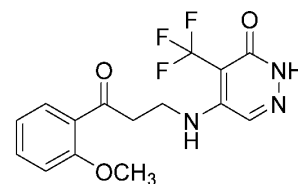
I-D-4



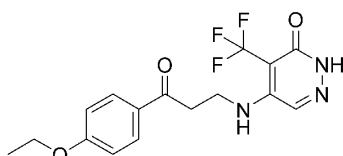
I-D-5



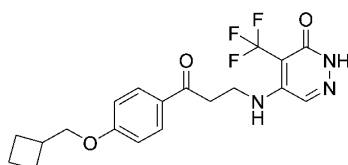
I-D-6



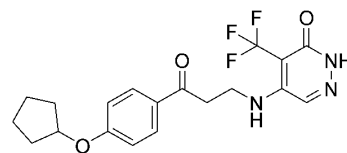
I-D-7



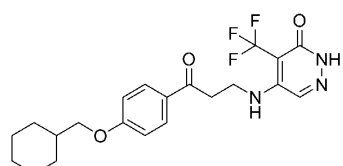
I-D-8



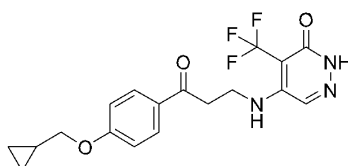
I-D-9



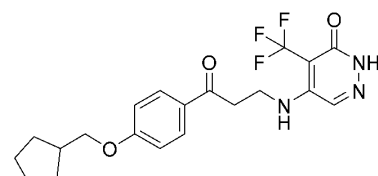
I-D-10



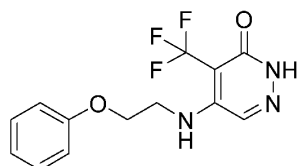
I-D-11



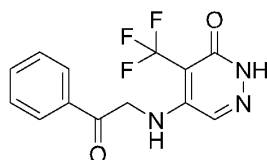
I-D-12



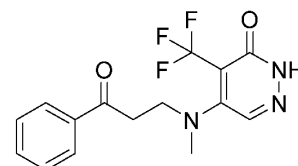
I-D-13



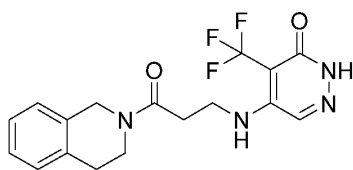
I-D-14



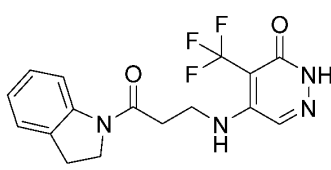
I-D-15



I-D-16



I-D-17



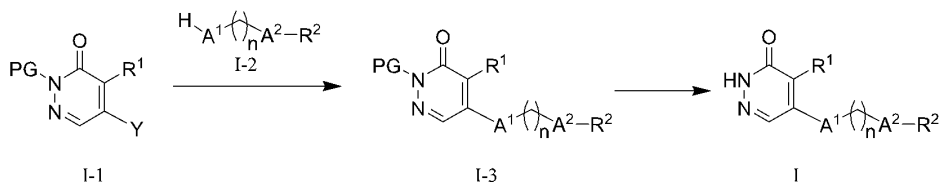
I-D-18

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的盐为所述化合物与酸形成的盐，所述酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、碳酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸、杏仁酸或阿魏酸中的至少一种。

根据本发明的实施方案，所述的同位素标记优选为氘(D或²H)取代氢(¹H)。

本发明还提供所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐的制备方法，包括以下步骤：

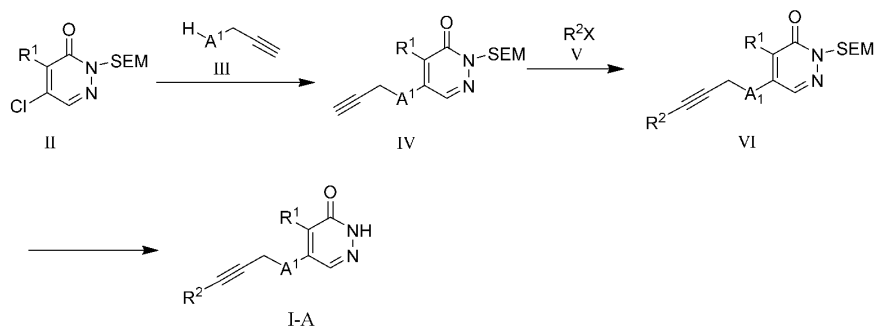
- (1) 化合物I-1与化合物I-2反应得到化合物I-3；
- (2) 化合物I-3脱除PG得到式(I)所示化合物；



其中，Y选自离去基团，例如卤素，如Cl、Br；PG选自保护基，例如选自(三甲基硅)乙氧基甲基(SEM)、对甲氧基苄基(PMB)。

根据本发明的实施方案，所述制备方法还包括以下方案中的至少一种：

方案一：当R¹选自三氟甲基、氰基或卤素，A¹代表-NH-或-N(CH₃)-，A²为亚乙炔基时，n=1时，式(I)化合物的结构如式(I-A)所示，其制备方法包括以下步骤：



其中，各基团具有本文所述的定义，X为Cl、Br或I，SEM为(三甲基硅)乙氧基甲基；

- (1-1) 化合物II与化合物III反应得到化合物IV；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在溶剂存在下进行，所述溶剂为乙醇、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃(THF)、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚或乙腈，优选1,4-二氧六环或乙醇；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在缚酸剂存在下进行，所述缚酸剂为碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)，优选DIPEA或三乙胺。

- (1-2) 化合物IV与化合物V反应得到化合物VI；

根据本发明的实施方案,所述反应可以在溶剂存在下进行,所述溶剂为DMF、*N,N*-二甲基乙酰胺、THF、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚或乙腈,优选THF;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在缚酸剂存在下进行,所述缚酸剂为碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或DIPEA,优选三乙胺;

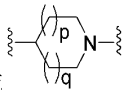
根据本发明的实施方案,所述反应可以在催化剂存在下进行,所述催化剂可以选自铜催化剂或钯催化剂;所述铜催化剂为碘化亚铜或溴化亚铜,优选碘化亚铜;所述钯催化剂为醋酸钯、双三苯基膦二氯化钯、四(三苯基膦)钯或1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯,优选双三苯基膦二氯化钯。

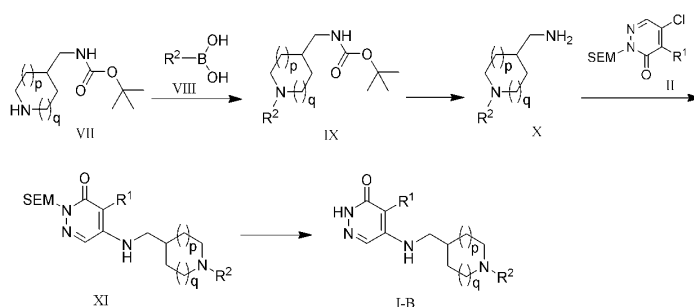
(1-3) 化合物VI脱除保护基SEM反应得到化合物I-A;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在溶剂存在下进行,所述溶剂为THF、乙腈或二氯甲烷,优选二氯甲烷;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在酸存在下进行,所述酸为盐酸或三氟乙酸或三氟甲磺酸,优选三氟乙酸或三氟甲磺酸。

方案二: 当 R^1 选自三氟甲基、氰基或卤素, A^1 代表-NH-、 ---N--- 或-N(CH₃)-, $n=1$ 或0,

A^2 为-NH-或, 其中 p 、 q 各自独立地选自0、1或2时, 式(I)化合物的结构如式(I-B)所示, 其制备方法包括以下步骤:



其中, 各基团具有本文中所述的定义, SEM为(三甲基硅)乙基氧甲基;

(2-1) 化合物VII与化合物VIII反应得到化合物IX;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在溶剂存在下进行,所述溶剂为二氯甲烷、甲苯、DMF、*N,N*-二甲基乙酰胺、THF、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚或乙腈,优选二氯甲烷;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在缚酸剂存在下进行,所述缚酸剂为碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或DIPEA,优选三乙胺;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在催化剂存在下进行,所述催化剂可以选自铜催化剂,例如为醋酸铜。

(2-2) 化合物IX脱除叔丁氧羰基反应得到化合物X;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在溶剂存在下进行,所述溶剂为THF、乙腈或二氯甲烷,优选二氯甲烷;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在酸存在下进行,所述酸为盐酸或三氟乙酸或三氟甲磺酸,优选三氟乙酸。

(2-3) 化合物X与化合物II反应得到化合物XI;

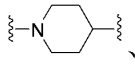
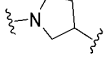
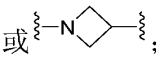
根据本发明的实施方案,所述反应可以在溶剂存在下进行,所述溶剂为乙醇、DMF、*N,N*-二甲基乙酰胺、THF、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚或乙腈,优选1,4-二氧六环或乙醇;

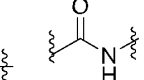
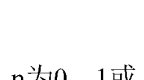
根据本发明的实施方案,所述反应可以在缚酸剂存在下进行,所述缚酸剂为碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或DIPEA,优选DIPEA或三乙胺。

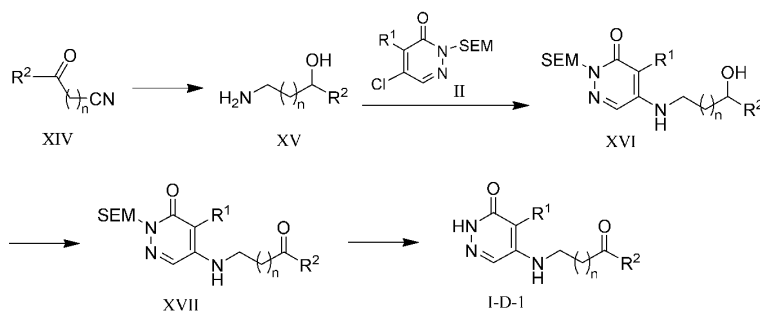
(2-4) 化合物XI脱除保护基SEM反应得到化合物I-B;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在溶剂存在下进行,所述溶剂为THF、乙腈或二氯甲烷,优选二氯甲烷;

根据本发明的实施方案,所述反应可以在酸存在下进行,所述酸为盐酸或三氟乙酸或三氟甲磺酸,优选三氟乙酸。

方案三: 当 R^1 选自三氟甲基、氰基或卤素, A^1 代表-NH-、-N(CH₃)-、、或,

A^2 为-CH=CH-、苯环、-CH₂-、、、、、、、、、、、、、、



其中，各基团具有本文中所述的定义，SEM为(三甲基硅)乙基氧甲基；

(4-1) 化合物XIV在氢气气氛条件下发生还原反应得到化合物XV；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在溶剂存在下进行，所述溶剂为THF、乙醇或甲醇，优选甲醇；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在催化剂存在下进行，所述催化剂为钨碳或氢氧化钨，优选钨碳。

(4-2) 化合物XV与化合物II反应得到化合物XVI；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在溶剂存在下进行，所述溶剂为乙醇、DMF、*N,N*-二甲基乙酰胺、THF、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚或乙腈，优选1,4-二氧六环或乙醇；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在缚酸剂存在下进行，所述缚酸剂为碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或DIPEA，优选DIPEA或三乙胺。

(4-3) 化合物XVI发生氧化反应得到化合物XVII；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在溶剂存在下进行，所述溶剂为THF或二氯甲烷，优选二氯甲烷；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在氧化剂存在下进行，所述氧化剂为戴斯马丁试剂、双氧水或氯铬酸吡啶盐(PCC)，优选PCC。

(4-4) 化合物XVII脱除保护基SEM反应得到化合物I-D；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在溶剂存在下进行，所述溶剂为THF、乙腈或二氯甲烷，优选二氯甲烷；

根据本发明的实施方案，所述反应可以在酸存在下进行，所述酸为盐酸或三氟乙酸或三氟甲磺酸，优选三氟乙酸或三氟甲磺酸。

根据本发明的实施方案，将相应的酸与式(I)所示化合物成盐，式(I)所示化合物药学上可接受的盐。

本发明还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐的至少一种以及一种或多种药学上可接受的辅料。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物可以添加药学上可接受的载体制成常见的药用制剂，如片剂、胶囊、糖浆、悬浮剂或注射剂，制剂可以加入香料、甜味剂、液体/固体填料、稀释剂等常用药用辅料。

本发明还提供式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备预防和/或治疗PARP介导的疾病的药物中的应用，如在制备PARP抑制剂药物中的应用。

根据本发明的实施方案，所述PARP的亚型可以选自PARP2、PARP3、PARP4(VPARP)、PARP5a(tankyrase1)、PARP5b(tankyrase2)、PARP7(TiPARP)和/或sPARP1；优选为PARP7。

根据本发明的实施方案，所述PARP介导的疾病可以为中枢神经系统疾病、癌症、感染、免

疫性疾病、心血管疾病或代谢性疾病；所述中枢神经系统疾病例如为脑卒中，如缺血性脑卒中；所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内膜瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌。

本发明还提供式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备预防和/或治疗中枢神经系统疾病、脑缺血相关的疾病、癌症、感染、免疫性疾病、心血管疾病或代谢性疾病的药物中的用途；

根据本发明的实施方案，所述中枢神经系统疾病例如为脑卒中，如缺血性脑卒中；所述脑缺血相关的疾病可以为短暂性脑缺血发作、脑血栓或脑栓塞；所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内膜瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌。

本发明还提供了一种预防和/或治疗PARP介导的疾病的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐中的至少一种，或者给予患者预防或治疗有效量的上述药物组合物。

本发明还提供用于预防和/或治疗PARP介导的疾病的式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐中的至少一种，或其药物组合物。

根据本发明的实施方案，所述疾病可以为中枢神经系统疾病、癌症、感染、免疫性疾病、心血管疾病或代谢性疾病；所述中枢神经系统疾病例如为脑卒中，如缺血性脑卒中；所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内膜瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌。

本发明还提供了一种预防和/或治疗脑缺血相关的疾病的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐中的至少一种，或者给予患者预防或治疗有效量的上述药物组合物。

本发明还提供用于预防和/或治疗脑缺血相关的疾病的式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐中的至少一种，或其药物组合物。

根据本发明的实施方案，所述脑缺血相关的疾病可以为短暂性脑缺血发作、脑血栓或脑栓塞。

有益效果：与现有技术相比，本发明具有如下显著优点：

(1) 本发明所述的化合物具有良好的透膜性且通过计算得到的理化参数符合Clark和Lobell规则（透过血脑屏障药物的理化性质原则：氮原子和氧原子（N+O）的总数少于6个、极性表面积（PSA）小于60~70、分子量小于450）；

(2) 本发明所述的化合物及其药物组合物还具有抗肿瘤作用，在分子水平表现出良好的药效，其对PARP7酶抑制达到纳摩尔浓度水平；

(3) 化合物制备方法简便易行。

术语定义与说明

除非有相反陈述，否则在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子的烷基，更优选含有1至6个碳原子的烷基(C₁₋₆烷基)。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、

异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的。

术语“烷基氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如本文中所述。优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子的烷基氧基(C₁₋₁₂烷基氧基)，更优选含有1至6个碳原子的烷基氧基(C₁₋₆烷基氧基)。烷基氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。烷基氧基可以是取代的或未取代的。

术语“亚烷基”指从饱和的直链或支链烃基中去掉两个H后所得到的饱和的二价烃基基团，其可包含1-12个碳原子。非限制性实施例包括亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)等。所述亚烷基可以是取代的或未取代的。

术语“烯基”应理解为优选表示直连或支链的烃基，其包含一个或多个双键并且具有2~12个碳原子，优选“C₂₋₁₀烯基”。“C₂₋₁₀烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基，其包含一个或多个双键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子，例如，具有2、3、4、5或6个碳原子(即，C₂₋₆烯基)，具有2或3个碳原子(即，C₂₋₃烯基)。应理解，在所述烯基包含多于一个双键的情况下，所述双键可相互分离或者共轭。所述烯基是例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、(E)-2-甲基丁-2-烯基、(Z)-2-甲基丁-2-烯基、(E)-1-甲基丁-2-烯基、(Z)-1-甲基丁-2-烯基、(E)-3-甲基丁-1-烯基、(Z)-3-甲基丁-1-烯基、(E)-2-甲基丁-1-烯基、(Z)-2-甲基丁-1-烯基、(E)-1-甲基丁-1-烯基、(Z)-1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基。所述烯基可以是取代的或未取代的。

术语“炔基”应理解为表示直连或支链的一价烃基，其包含一个或多个三键并且具有2~12个碳原子，优选“C₂₋₁₀炔基”。术语“C₂₋₁₀炔基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基，其包含一个或多个三键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子，例如，具有2、3、4、5或6个碳原子(即“C₂₋₆炔基”)，具有2或3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。所述炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特别地，所述炔基是乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。所述炔基可以是取代的或未取代的。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至14个碳原子，优选包含3至8个(例如3、4、5、6、7和8个)碳原子，更优选包含3至6个碳原子，所述的环原子可任选被氧代，环上的氧代基(=O)属于环的一部分。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“杂环基”是指饱和的或不饱和的具有3至14元的非芳族的环或环系，例如，其是3-、4-、5-、6-或7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者10-、11-、12-、13-或14-元的三环环系，并且含有至少一个，例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S、N的杂原子，其中N和S还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-S(O)₂-的状态。除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。在一些实施方案中，杂环基为5-12个原子组成的杂环基；在另一些实施方案中，杂环基为5-8个原子组成的杂环基；在又一些实施方案中，杂环基为5-7个原子组成的杂环基；还在一些实施方案中，杂环基为5-6个原子组成的杂环基。杂环基还可以是双环杂环基；在一些实施方案中，杂环基是7-12个原子组成的双环杂环基；在另一些实施方案中，杂环基是7-10个原子组成的双环杂环基；在又一些实施方案中，杂环基是8-10个原子组成的双环杂环基。

术语“芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环或三环烃环（“C₆₋₁₄芳基”），特别是具有6个碳原子的环（“C₆芳基”），例如苯基；或联苯基，或者是具有9个碳原子的环（“C₉芳基”），例如茚满基或茚基，或者是具有10个碳原子的环（“C₁₀芳基”），例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基，或者是具有13个碳原子的环（“C₁₃芳基”），例如茈基，或者是具有14个碳原子的环（“C₁₄芳基”），例如蒽基。当所述C₆₋₂₀芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。所述芳基基团包括芳香环与芳香环、或芳香环与非芳香性的碳环稠合而成的环体系。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基、蒽基、1,2,3,4-四氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、二环[4,2,0]辛-1(6),2,4-三烯基。所述芳基基团可以是取代或非取代的，其中取代基包括但不限于，氟、氯、溴、氧代(=O)、氰基、硝基、羧基、羟基、氨基、氨基甲基、氨基酰基、甲氨基、苯氨基、羟基甲基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、乙酰基、甲氧基、苯氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡咯基、咪唑基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、吡咯基、苯基、吡啶基、嘧啶基、-C(=NH)NH₂或三氟甲基等。

术语“杂芳基”应理解为包括5~14个环原子的一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环环系；其具有5~14个环原子且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子，其中至少一个环（或者整体上的环）是芳香族的。其中所述杂芳基中有一个或多个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基包括杂芳环与芳香环、杂芳环与杂芳环、或杂芳环与非芳香性的碳环或杂环稠合而成的环体系。在一些实施方案中，5-10个原子组成的杂芳基包含1、2、3或4个独立选自氧、硫和氮的杂原子。在一些实施方案中，杂芳基为7-12个原子组成的杂芳基，其包含1、2、3或4个独立选自O、S、N的杂原子；7-12个原子组成的杂芳基可以是单环体系，也可以是包含两个环的双环体系。在另一些实施方案中，杂芳基为7-10个原子组成的杂芳基，其包含1、2、3或4个独立选自氧、硫和氮的杂原子；7-10个原子组成的杂芳基可以是单环体系，也可以是包含两个环的双环体系。

术语“卤素”指F、Cl、Br或I。

术语“羟基”指-OH。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”或“氧代”指“=O”。

术语“羰基”指C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“患者”是指包括哺乳动物在内的任何动物，优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、

狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，最优选人。

术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床医师正在组织、系统、动物、个体或人中寻找的引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量，它包括以下一项或多项：

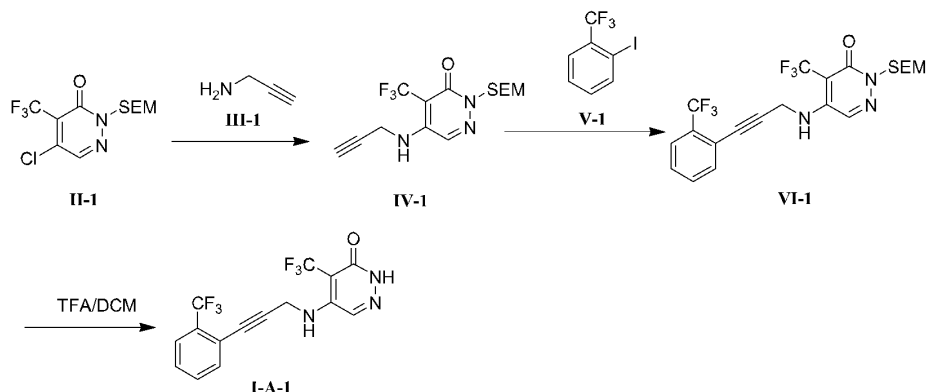
(1) 预防疾病：例如在易感染疾病、紊乱或病症但尚未经历或出现疾病病理或症状的个体中预防疾病、紊乱或病症。(2) 抑制疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、紊乱或病症（即阻止病理和/或症状的进一步发展）。(3) 缓解疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中缓解疾病、紊乱或病症（即逆转病理和/或症状）。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本公开的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本公开，而不应被解释为对本公开保护范围的限制。凡基于本公开上述内容所实现的技术均涵盖在本公开旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

实施例1：4-三氟甲基-5-((3-(2-(三氟甲基)苯基)丙-2-炔-1-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮 (**I-A-1**) 的合成



5-(丙-2-炔-1-基氨基)-4-三氟甲基-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮 (**IV-1**) 的合成

将化合物5-氯-4-三氟甲基-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮 (**II-1**) (7.0 g, 22.0 mmol) 溶于20 mL 1,4-二氧六环中，加入炔丙胺 (**III-1**) (1.3 g, 24.2 mmol) 和DIPEA (8.5 g, 66.0 mmol)，升温至70°C反应0.5 h，薄层色谱 (*V*石油醚：*V*乙酸乙酯 = 4:1) 监测反应完全。加入15 mL水，乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩。粗品通过硅胶柱层析 (*V*石油醚：*V*乙酸乙酯 = 8:1) 纯化得4.1 g棕色油状物(**IV-1**)，收率53.7%。ESI-MS $[M+H]^+$ 348.1。

4-三氟甲基-5-((3-(2-(三氟甲基)苯基)丙-2-炔-1-基)氨基)-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮 (**VI-1**) 的合成

将化合物**IV-1** (365.4 mg, 1.0 mmol) 溶于3 mL 无水四氢呋喃中，加入邻碘三氟甲苯 (**V-1**) (299.2 mg, 1.1 mmol)，再加入碘化亚铜 (38.1 mg, 0.2 mmol)，双三苯基膦二氯化钯 (70.2 mg, 0.1 mmol)，三乙胺 (303.0 mg, 3.0 mmol)，氮气置换，升温至70°C反应0.5 h，薄层色谱 (*V*石油醚：*V*乙酸乙酯 = 2:1) 监测反应完全。加入10 mL水，乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩。粗品通过硅胶柱层析 (*V*石油醚：*V*乙酸乙酯 = 8:1) 纯化得0.4 g黄色固体(**VI-1**)，收率81.5%。ESI-MS $[M+H]^+$ 492.1。

4-三氟甲基-5-((3-(2-(三氟甲基)苯基)丙-2-炔-1-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮 (**I-A-1**) 的合成

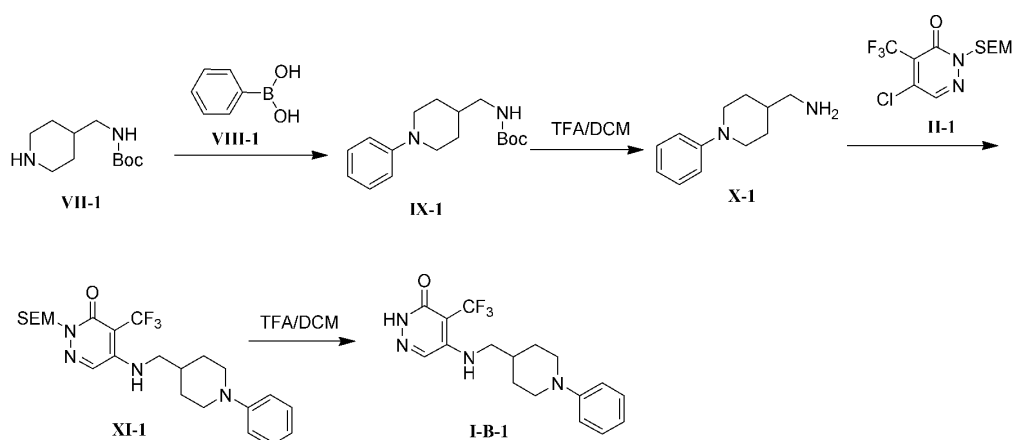
将化合物VI-1 (245.5 mg, 0.5 mmol) 溶于3 mL二氯甲烷, 加入3 mL三氟乙酸, 在室温下反应3h。薄层色谱 (V二氯甲烷: V甲醇 = 15 : 1) 监测反应完全, 减压蒸除溶剂, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调pH至8, 加入10 mL水, 二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩。粗品通过硅胶柱层析 (V二氯甲烷: V甲醇 = 50 : 1) 纯化得白色固体 (I-A-1) 124.0 mg, 收率68.9%。ESI-MS $[M+H]^+$ 362.1; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H)。

参照化合物I-A-1的制备方法, 制备得到以下化合物:

化合物编号	1H -NMR	MS
实施例 2 (I-A-2)	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 294.1
实施例 3 (I-A-3)	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 330.1
实施例 4 (I-A-4)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 362.1
实施例 5 (I-A-5)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 308.1
实施例 6 (I-A-6)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 312.2
实施例 7 (I-A-7)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 330.1
实施例 8 (I-A-8)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.02 (s, 3H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 322.1
实施例 9 (I-A-9)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 312.2
实施例 10 (I-A-10)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 308.1
实施例 11 (I-A-11)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 4H), 4.44 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 308.1
实施例 12 (I-A-12)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 378.1
实施例 13 (I-A-13)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 3H), 7.30-7.00 (m, 3H), 4.45-4.43 (m, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 360.1
实施例 14 (I-A-14)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 4.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 324.1
实施例 15 (I-A-15)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 4.51 (s, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 295.1
实施例 16 (I-A-16)	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 295.1

实施例 17 (I-A-17)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4.7 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] $^+$ 344.1
实施例 18 (I-A-18)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.72 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.51 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] $^+$ 296.1
实施例 19 (I-A-19)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] $^+$ 344.1
实施例 20 (I-A-20)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 8.94-8.89 (m, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.47-8.10 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] $^+$ 345.1

实施例21：5-(((1-苯基哌啶-4-基)甲基)氨基)-4-三氟甲基吡嗪-3(2H)-酮 (I-B-1) 的合成



(1-苯基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (IX-1) 的合成

将4-叔丁基氧羰基氨基甲基哌啶 (VII-1) (500.0 mg, 2.5 mmol) 加到25 mL茄形瓶中, 用10 mL 二氯甲烷溶解, 加入苯硼酸 (VIII-1) (1.5 g, 12.2 mmol), 加入 $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ (978.0 mg, 4.9 mmol), Et_3N (2.5 g, 24.5 mmol), 室温反应48 h, 加入10 mL水, 分出有机层, 水层用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水溶液 (10 mL $\times$ 3) 洗三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品通过硅胶柱层析 (V 石油醚 : V 乙酸乙酯 = 8 : 1) 纯化得638 mg黄色油状物 (IX-1), 收率90%。ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.2.

(1-苯基哌啶-4-基)甲胺 (X-1) 的合成

将化合物IX-1 (520.0 mg, 1.8 mmol) 加到50 mL茄形瓶中, 用5 mL 二氯甲烷溶解, 加入三氟乙酸 4 mL, 室温反应10 min, 薄层色谱 (V 石油醚 : V 乙酸乙酯 = 4 : 1) 监测反应完全, 减压蒸馏除去溶剂和剩余三氟乙酸, 加入10 mL水, DCM (5 mL $\times$ 3) 反萃, 水层用NaOH溶液调pH至9~10, 二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸馏除去溶剂得265 mg黄色油状物 (X-1), 收率78%。ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 191.2.

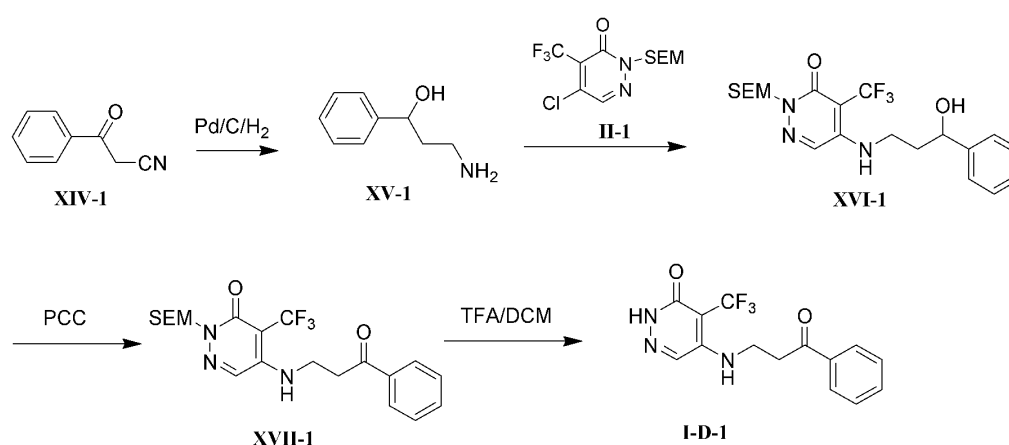
5-(((1-苯基哌啶-4-基)甲基)氨基)-4-三氟甲基-2-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)吡嗪-3(2H)-酮 (XI-1) 的合成

将化合物X-1 (234.0 mg, 1.23 mmol) 加到25 mL茄形瓶中, 用6 mL 1,4-二氧六环溶解, 依次加入DIPEA (477.0 mg, 3.7 mmol) 和化合物II-1 (470.0 mg, 1.5 mmol), 室温反应40 min, 薄层色谱 (V 石油醚 : V 乙酸乙酯 = 2 : 1) 监测反应完全, 加入20 mL水, 乙酸乙酯 (10 mL

化合物编号	¹ H-NMR	MS
实施例 24 (I-C-2)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.64 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H) 7.77 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 360.1
实施例 25 (I-C-3)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 298.1
实施例 26 (I-C-4)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.49 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 4.62 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 270.1
实施例 27 (I-C-5)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.35-7.21(m, 3H), 6.53 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 6.37-6.28 (m, 1H), 4.18 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 296.1
实施例 28 (I-C-6)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.66-4.52 (m, 3H), 4.48-4.38 (m, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 324.1
实施例 29 (I-C-7)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 5H), 5.78-5.69 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 4H), 3.03-2.86 (m, 1H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 326.1
实施例 30 (I-C-8)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.63-4.52 (m, 3H), 4.46-4.40 (m, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 342.1
实施例 31 (I-C-9)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 5.88(d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.03-2.92 (m, 1H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 344.1
实施例 32 (I-C-10)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.63-4.53 (m, 3H), 4.46-4.39 (m, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 342.1
实施例 33 (I-C-11)	¹ H NMR (400 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.78 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 4.10-4.03 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 344.1
实施例 34 (I-C-12)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.63-4.48 (m, 3H), 4.45-4.36 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 338.1
实施例 35 (I-C-13)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.63-4.54 (m, 2H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 354.1
实施例 36 (I-C-14)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.54-6.49 (m, 2H), 6.36 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 4.34-4.23 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 311.1
实施例 37 (I-C-15)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.30-0.88 (m, 6H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 317.2
实施例 38 (I-C-16)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.50-4.34 (m, 4H), 3.71-3.60 (m, 1H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 339.1

实施例 39 (I-C-17)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.80 (m, 1H), 4.31-4.17 (m, 1H), 3.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] $^+$ 385.1
实施例 40 (I-C-18)	^1H NMR (400 Hz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H).	ESI-MS: [M+H] $^+$ 338.1
实施例 41 (I-C-19)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.82-3.64 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H).	ESI-MS: [M+H] $^+$ 352.1

实施例42: 5-((3-氧代-3-苯基丙基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮 (I-D-1) 的合成



3-氨基-1-苯基丙基-1-醇 (XV-1) 的合成

将3-氧代-3-苯基丙腈 (XIV-1) (1.0 g, 6.89 mmol) 加到100 mL三颈烧瓶中, 用12 mL 甲醇溶解, 加入10%钯碳100 mg, 反应体系用氢气置换3次, 氢化反应8 h, TLC (V二氯甲烷 : V甲醇 = 10 : 1) 监测反应完全, 抽滤, 滤饼用甲醇洗4次, 减压蒸馏除去溶剂得黄色油状物 0.9 g (XV-1), 不经纯化, 直接投下一步。

5-((3-羟基-3-苯基丙基)氨基)-4-三氟甲基-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮 (XVI-1) 的合成

将XV-1 (0.9 g, 5.96 mmol) 加到100 mL茄形瓶中, 用16 mL乙醇溶解, 加入Et₃N (1.8 g, 18.00 mmol) 和II-1 (2.0 g, 6.55 mmol), 室温反1 h, TLC (V二氯甲烷 : V甲醇 = 10 : 1) 监测反应完全, 减压蒸除溶剂, 加入20 mL水, 乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸馏除去溶剂, 粗品通过硅胶柱层析 (V石油醚 : V乙酸乙酯 = 100 : 1) 纯化得900 mg浅黄色固体 (XVI-1), 收率78%。ESI-MS: [M+H] $^+$ 434.2。

5-((3-氧代-3-苯基丙基)氨基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2H)-酮 (XVII-1) 的合成

将XVI-1 (0.9 g, 2.08 mmol) 加到100 mL茄形瓶中, 用10 mL DCM溶解, 加入PCC (1.3 g, 6.23 mmol), 室温反1 h, 薄层色谱 (V二氯甲烷 : V甲醇 = 10 : 1) 监测反应完全, 加入20 mL水, 分出有机层, 水层用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸馏除去溶剂, 粗品通过硅胶柱层析 (V石油醚 : V乙酸乙酯 = 5 : 1) 纯化

得643 mg黄色油状物 (**XVII-1**), 收率72%。ESI-MS: $[M+H]^+$ 432.2.

5-(3-氧代-3-苯丙基氨基)-4-三氟甲基哒嗪-3(2*H*)-酮 (**I-D-1**) 的合成

将**XVII-1** (0.6 g, 1.49 mmol) 加到50 mL茄形瓶中, 加入二氯甲烷 (5 mL) 和三氟乙酸 (5 mL), 室温反应30 min, 薄层色谱 (V 二氯甲烷 : V 甲醇 = 1 : 1) 监测反应完全, 减压蒸除溶剂和多余三氟乙酸, 再用饱和碳酸氢钠溶液调pH至8, 加入10 mL水, 乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸馏除去溶剂, 粗品通过硅胶柱层析 (V 石油醚 : V 乙酸乙酯 = 2 : 1) 纯化得343 mg黄色固体 (**I-D-1**), 收率74%。ESI-MS: $[M+H]^+$ 312.1; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 3.74 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

参照化合物**I-D-1**的制备方法, 制备得到以下化合物:

化合物编号	^1H -NMR	MS
实施例 43 (I-D-2)	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 324.1
实施例 44 (I-D-3)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 330.1
实施例 45 (I-D-4)	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 3.73 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 300.0
实施例 46 (I-D-5)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 3.73 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 326.1
实施例 47 (I-D-6)	^1H NMR (400 Hz, DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 3.79 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 368.1
实施例 48 (I-D-7)	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.17-7.16 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.42-3.20 (m, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 324.1
实施例 49 (I-D-8)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 356.1
实施例 50 (I-D-9)	^1H NMR (400 Hz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-6.94 (m, 1H), 4.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 4H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 396.1
实施例 51 (I-D-10)	^1H NMR (300 Hz, DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02-6.97 (m, 3H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.72 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 6H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 356.1
实施例 52 (I-D-11)	^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 12.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00-6.92 (m, 1H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.85-1.64 (m, 5H), 1.33-1.12 (m, 4H), 1.10-0.95 (m, 2H).	ESI-MS: $[M+H]^+$ 424.2

实施例 53 (I-D-12)	¹ H NMR (400 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.30 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.28-1.20 (m, 1H), 0.58 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 0.34 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 382.1
实施例 54 (I-D-13)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.00-6.94 (m, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.30 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 410.2
实施例 55 (I-D-14)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.47 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.20-7.07 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 4.11 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 300.1
实施例 56 (I-D-15)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.57 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.11-7.02 (m, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 298.1
实施例 57 (I-D-16)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 326.1
实施例 58 (I-D-17)	¹ H NMR (300 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.47 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 4H), 7.12-7.04 (m, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 3.69-3.59 (m, 4H), 2.85 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 3H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 367.1
实施例 59 (I-D-18)	¹ H NMR (400 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.70 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.13 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H).	ESI-MS: [M+H] ⁺ 353.1

实施例60：化合物对PARP7的酶抑制活性

实验材料：PARP7 Chemiluminescent Assay Kit, BPS Bioscience; DMSO, 国药, Nivo, PerkinElmer。

实验方法：

(1) 溶液与缓冲液的配置

10X PBS配制：分别称取720 mg KH₂PO₄, 45g NaCl和5.311 g Na₂HPO₄·12H₂O溶解在500 mL去离子水中，将体系的pH调为7.4，在121℃下灭菌30 min，冷却后放置于4℃备用。

1X PBS配制：将10X PBS用去离子水稀释10倍，即1份10X PBS加入9份去离子水稀释。

Wash buffer配制：1X PBS含有0.05% Tween-20。

1X PARP buffer配制：（现用现配）使用去离子水将10X PARP buffer进行10倍稀释，放置在冰上备用。

(2) 化合物工作液浓度的配制

根据检测要求，将待测化合物用100% DMSO稀释至所需浓度，然后用1X PARP buffer进行10倍稀释，配制成10X的化合物工作液。

(3) 实验步骤

a. 实验前一天，冰上解冻5X histone mixture；

b. 1X histone mixture配制，使用1X PBS将5X histone mixture配制成1X histone mixture；每孔取25 μL 1X histone mixture到测试板中，在4℃下孵育过夜；

- c. 每孔取100 μL Blocking buffer加入到测试板中, 在25 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育90 min;
- d. 结束孵育后, 甩干测试板中液体, 重复洗板3次;
- e. 每孔取2.5 μL 的化合物工作液,按照实验排布图加入到测试板中;阳性对照孔中(Positive control)加入相应体积含有10% DMSO的1X PARP buffer, 空白对照(Blank)中加入相应体积的1X PARP buffer;
- f. 酶完全溶解后, 用1X PARP buffer将酶原液稀释到6 ng/ μL ;
- g. 取10 μL 每孔酶溶液加入到测试孔板中, 空白对照孔加入对应体积的1X PARP buffer, 此时酶量为60 ng每孔。注意: 此步骤需要在冰上操作;
- h. 向测试板的各个孔中加入12.5 μL master mixture(12.5 μL master mixture包括1.25 μL 10X PARP buffer, 1.25 μL Opti-PARP 10X Assay mixture和10 μL 水); 将测试板封膜置于25 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育60 min;
- i. 孵育结束后, 甩干测试板中的液体, 重复洗板3次;
- j. 将试剂盒中的Streptavidin-HRP用Blocking buffer溶液稀释50倍, 每孔各25 μL 加入到测试板中, 在25 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育30 min;
- k. 孵育结束后, 甩干测试板中的液体, 重复洗板3次;
- l. 按照1:1混合试剂盒中的ELISA ECL Substrate A和ELISA ECL Substrate B, 向测试板中加入每孔50 μL 混合液, 并且马上使用Nivo进行Luminescence检测, 读取发光值(RLU);
- m. 酶抑制率计算:

$$\% \text{ Enzyme Activity} = (\text{RLU}(\text{Sample}) - \text{RLU}(\text{Blank})) / (\text{RLU}(\text{Pos. Ctrl}) - \text{RLU}(\text{Blank})) \times 100\%;$$
 酶抑制率=1-% Enzyme Activity; 采用GraphPad Prism 8计算IC₅₀。
 具体结果如下表1和表2所示。

表1. 受试化合物在100 nM浓度下对PARP7的抑制活性

化合物编号	100 nM 抑制率	化合物编号	100 nM 抑制率
I-A-1	+++	I-C-14	+++
I-A-2	+++	I-C-17	++
I-A-3	++	I-C-18	+++
I-A-5	+++	I-C-19	++
I-A-6	++	I-D-1	+++
I-A-9	++	I-D-2	+++
I-A-18	++	I-D-3	+++
I-A-20	+++	I-D-5	+++
I-C-3	++	I-D-6	+++
I-C-6	+++	I-D-7	+++
I-C-7	+++	I-D-8	+++
I-C-8	+++	I-D-9	++
I-C-9	+++	I-D-10	+++
I-C-10	+++	I-D-11	+++
I-C-11	+++	I-D-12	++
I-C-12	+++	I-D-13	+++
I-C-13	+++	I-D-14	+++

注: “+++”为100 nM时的抑制率 $\geq 50\%$; “++”为100 nM时的抑制率 $50\% >$ 抑制率 $\geq 25\%$ 。

表2. 受试化合物对PARP7酶的抑制活性 (IC₅₀)

化合物编号	IC ₅₀	化合物编号	IC ₅₀
I-A-1	+++	I-C-14	+++
I-A-2	+++	I-C-18	+++
I-A-3	++	I-D-1	+++
I-A-5	++	I-C-12	+++
I-A-6	++	I-C-13	+++
I-A-9	++	I-D-2	+++
I-A-18	++	I-D-3	+++
I-A-20	+++	I-D-5	+++
I-C-3	++	I-D-6	+++
I-C-6	+++	I-D-7	+++
I-C-7	+++	I-D-8	+++
I-C-8	+++	I-D-10	+++
I-C-9	+++	I-D-11	+++
I-C-10	+++	I-D-13	+++
I-C-11	+++	I-D-14	+++

注：“+++”为IC₅₀<0.1 μM；“++”为0.1 μM≤IC₅₀<0.5 μM。

如表1~表2所示，本发明的所有测试化合物均对PARP7具有良好的酶抑制活性，多个化合物的IC₅₀值小于100 nM。

实施例61：化合物的理化性质（表3，其中tPSA采用ChemDraw Professional 17软件计算）。

实验材料：受试化合物I-A-1、I-A-2、RBN-2397。

实验方法：

（1）Caco-2细胞铺板

1. 在Transwell插片和储液器的每孔中分别加入600 μL和100 μL细胞培养基；
2. 细胞接种前，将Transwell平铺在37 °C、5% CO₂下预培养1 h；
3. 将100 μL细胞悬浮液（4×10⁵个细胞/mL）接种到培养基中，并在37 °C、5% CO₂、95%相对湿度下培养14-21天；
4. 7天内每隔一天更换一次细胞培养基，7天后每天更换一次；
5. 使用EVOM3测量单层膜的跨上皮电阻（TEER）。

（2）ABBA过程

1. 用预热过的HBSS（10 mM HEPES，pH 7.4）清洗跨孔板两次，然后在37 °C下培养30 min。
2. 在1 mM DMSO中制备试验化合物，并用HBSS（10 mM HEPES，pH 7.4）和HBSS（100 μM Lucifer Yellow，10 mM HEPES，pH 7.4）稀释200倍至5 μM。
3. 顶端至基底侧方向：向顶端室加入200 μL 5 μM浓度的工作液（100 μM Lucifer Yellow），向基底侧室加入600 μL HBSS（10 mM HEPES，pH 7.4）。
4. 基底侧至顶端方向：向基底侧室加入600 μL 5 μM浓度的工作液，向顶端室加入200 μL HBSS（100 μM Lucifer Yellow，10 mM HEPES，pH 7.4）。
5. 将100 μL 5 μM浓度的工作溶液转移到含有400 μL冷甲醇的样品板上，IS*为C₀。
6. 将细胞板在37 °C、5% CO₂、95%相对湿度下培养2 h。
7. 从顶端室和基底侧室转移5 μL工作液至平板，孵育0.5 h后，读取Lucifer Yellow泄漏检测器的427 nm激发数值和536 nm发射数值。
8. 培养2 h后，用IS*将100 μL从顶端室和基底侧室转移到含有400 μL冷甲醇的样品板。
9. 在3220 g下离心样品板40 min。

10. 将100 μL上清液转移到含有适当体积水的分析板上，以进行LC-MS/MS分析。

(3) 计算

使用Microsoft Excel计算表观渗透系数（ P_{app} ，cm/s）和流出比（Efflux Ratio）。

$$P_{app} = \frac{V_A \times C_{acceptor} \times 100}{Area \times Time \times C_{initial,donor}}$$

$$Efflux\ Ratio = \frac{P_{app(B-A)}}{P_{app(A-B)}}$$

表3. 受试化合物的理化性质

化合物编号	$P_{app\ A \rightarrow B}$ (1E-6 cm/s)	$P_{app\ B \rightarrow A}$ (1E-6 cm/s)	Efflux Ratio	N+O 数目	分子量	tPSA
RBN-2397	4.1	24	5.9	10	523.4	110.99
I-A-1	39.86	20.92	0.52	4	361.2	53.49
I-A-2	39.27	25.16	0.64	4	293.2	53.49

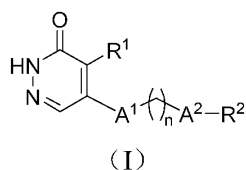
注：tPSA为预测值。

如表3所示，本发明的化合物I-A-1和I-A-2具有更好的透膜性及较低的外排率，且更符合Clark和Lobell规则，理论上能很好地透过血脑屏障，进而治疗脑卒中；而现有化合物RBN-2397透膜性较差且不符合Clark和Lobell规则，较难透过血脑屏障。

以上对本公开技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解，本公开的保护范围并非拘囿于上述实施方式。凡在本公开的精神和原则之内，本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

权 利 要 求 书

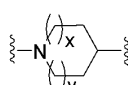
1、如式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

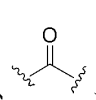
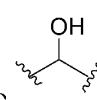
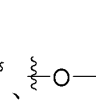
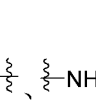
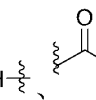


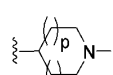
其中：

n选自0、1、2、3或4；

R¹选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₂卤代烷基、C₁~C₁₂烷基、C₁~C₁₂烷基氧基、C₁~C₁₂烷基硫基、C₁~C₁₂烷基磺酰基或-C(O)N(R¹¹)(R¹²)；R¹¹或R¹²相同或不同，彼此独立地选自H、C₁~C₆烷基；

A¹选自-O-、-S-、或-N(R³)-，其中x、y各自独立地选自0、1或2；R³选自H、C₁~C₁₂烷基、C₃~C₁₄环烷基；

A²不存在或选自亚甲基、亚乙烯基、亚乙炔基、、、、、、

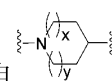
、C₆~C₁₄芳基或5-14元杂芳基；其中p、q各自独立地选自0、1或2；每个R_{a2}相同或不同，彼此独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁~C₁₂烷基、C₁~C₁₂烷基氧基、C₁~C₁₂卤代烷基、C₁~C₁₂卤代烷基氧基、-C(O)OR_{a21}、-C(O)R_{a22}、-N(R_{a23})(R_{a24})、-S(O)₂R_{a25}、-S(O)R_{a26}；每个R_{a21}、R_{a22}、R_{a23}、R_{a24}、R_{a25}、R_{a26}相同或不同，彼此独立地选自H、C₁~C₁₂烷基、C₁~C₁₂烷基-C(O)-；

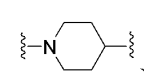
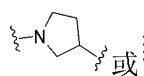
R²选自无取代或任选被一个、两个或更多个R²¹取代的下列基团：C₆~C₁₄芳基、5-14元杂芳基、3-8元杂环基、C₁~C₁₂烷基、-S(O)₂-NH-、-C(O)NH₂、NH₂-S(O)₂-NH-；每个R²¹相同或不同，彼此独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁~C₁₂烷基、C₁~C₁₂卤代烷基、C₆~C₁₄芳基、5-14元杂芳基、3-8元杂环基、R₂₁-O-、-C(O)OR₂₂、-C(O)R₂₃、-N(R₂₄)(R₂₅)、-S(O)₂R₂₆、-S(O)R₂₇；每个R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇相同或不同，彼此独立地选自H、C₁~C₆烷基、C₁~C₆卤代烷基、3-14元环烷基、3-14元环烷基-C₁~C₆烷基、C₆~C₁₄芳基、5-14元杂芳基、3-8元杂环基。

2、根据权利要求1所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其特征在于，n选自0、1或2；

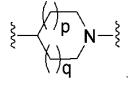
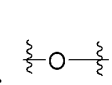
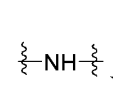
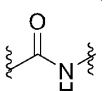
R¹选自卤素、氰基或三氟甲基。

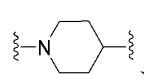
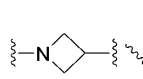
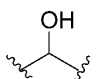
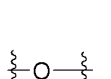
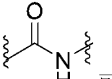
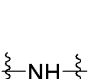
3、根据权利要求1所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其特征在于，A¹选自

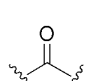
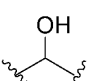
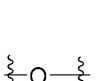
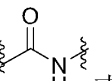
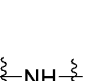
或-N(R³)-，其中x、y各自独立地选自0、1或2；R³选自H、C₁~C₆烷基；

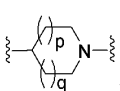
A¹选自-NH-、-N(CH₃)-、、或；

优选地, A^1 选自-NH-;

A^2 不存在或选自亚乙烯基、亚乙炔基、, , , , , , $C_6\sim C_{10}$ 亚芳基或5-10元亚杂芳基; 其中p、q各自独立地选自0、1或2;

优选地, A^2 不存在或选自亚乙烯基、亚乙炔基、亚苯基、, , , , , , 或 ;

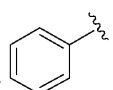
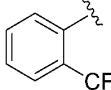
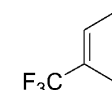
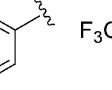
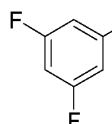
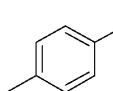
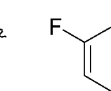
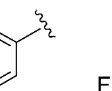
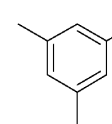
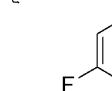
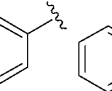
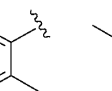
更优选地, A^2 选自亚乙炔基、, , , , 或 ;

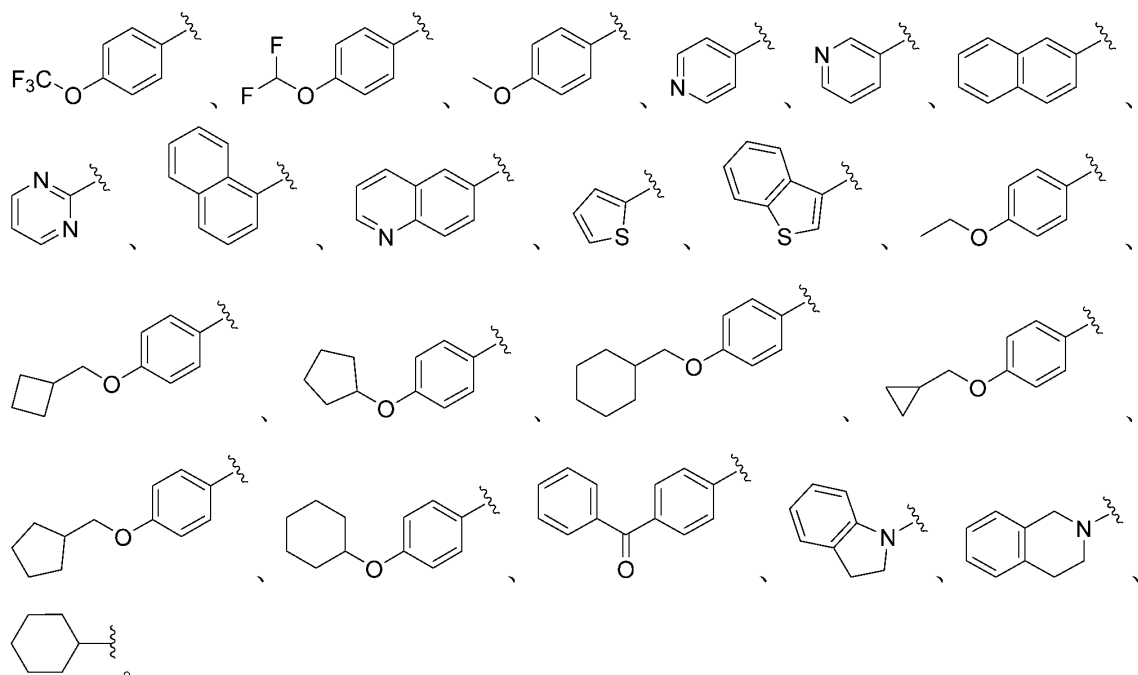
 无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{a2} 取代, 每个 R_{a2} 相同或不同, 彼此独立地选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基氧基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、甲氧基、羟基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羧基、甲氧羰基、甲磺酰基、硝基。

4、根据权利要求1所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, R^2 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R^{21} 取代的下列基团: $C_6\sim C_{10}$ 芳基、5-10元杂芳基、3-8元杂环基; 每个 R^{21} 相同或不同, 彼此独立地选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基氧基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基氧基、3-8元环烷基氧基、3-8元环烷基- $C_1\sim C_6$ 烷基氧基、 $C_6\sim C_{10}$ 芳基- $C(O)-$;

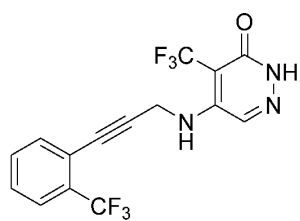
进一步优选地, R^2 选自取代的 $C_6\sim C_{14}$ 芳基或取代的5-14元杂芳基; 所述的取代基选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷基氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、 $C_3\sim C_6$ 氮杂环烷基、甲酰基、乙酰基、乙酰氨基、氨甲酰基或氨磺酰基; 所述取代基为单取代或双取代;

更进一步优选地, R^2 选自取代的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基或取代的5-10元杂芳基, 所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基为苯基或萘基; 所述的5-10元杂芳基选自吡啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基或苯并咪唑基; 所述的取代基选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、甲基、乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、氮杂环丁烷基、四氢吡咯-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、乙酰基、乙酰氨基、氨甲酰基或氨磺酰基; 所述取代基为单取代或双取代;

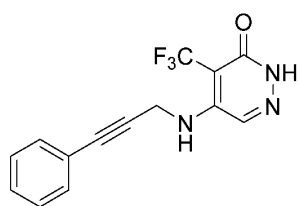
再进一步优选地, R^2 选自 , , , , , , , , , , , ;



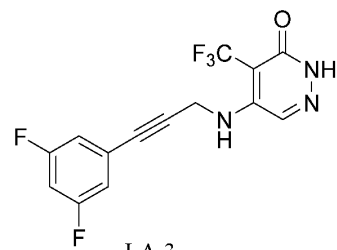
5、根据权利要求1-4任一项所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其特征在于，式(I)所示的化合物选自以下化合物：



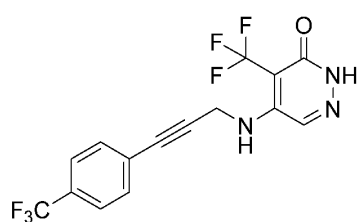
I-A-1



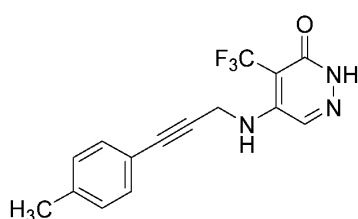
I-A-2



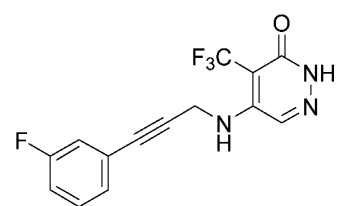
I-A-3



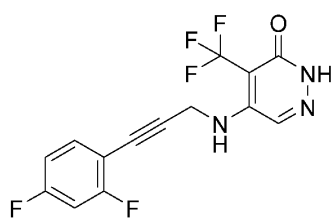
I-A-4



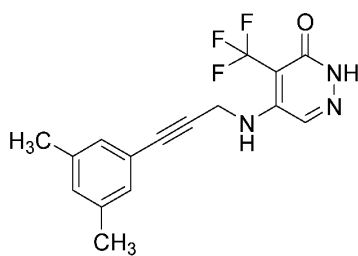
I-A-5



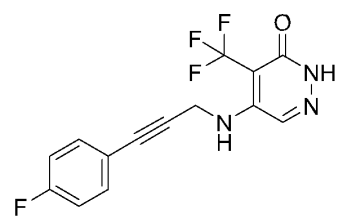
I-A-6



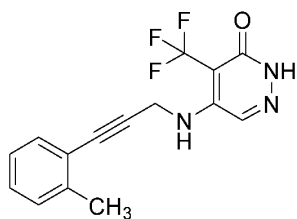
I-A-7



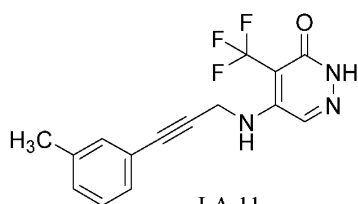
I-A-8



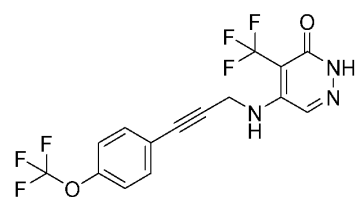
I-A-9



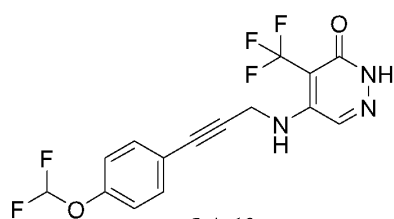
I-A-10



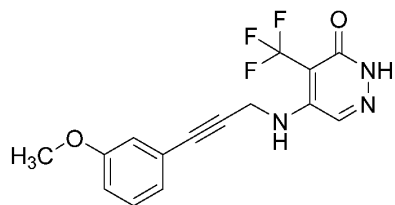
I-A-11



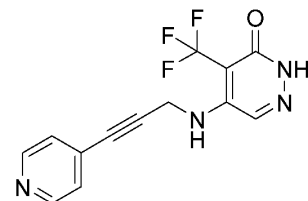
I-A-12



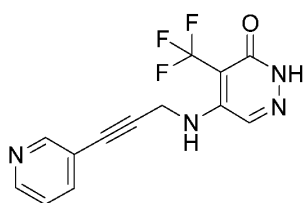
I-A-13



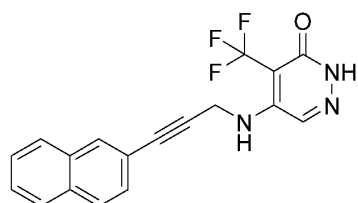
I-A-14



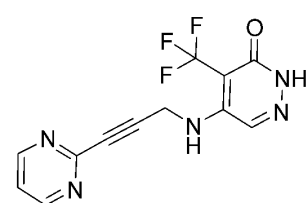
I-A-15



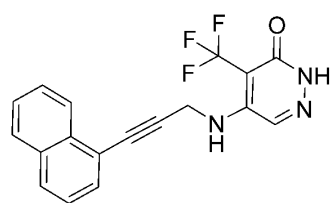
I-A-16



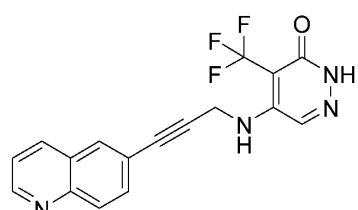
I-A-17



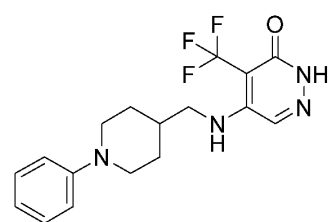
I-A-18



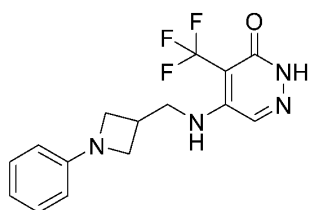
I-A-19



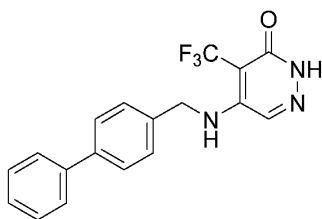
I-A-20



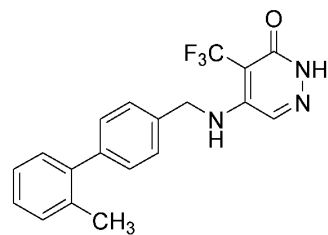
I-B-1



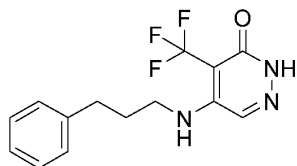
I-B-2



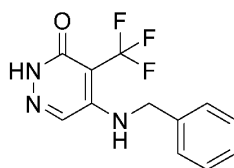
I-C-1



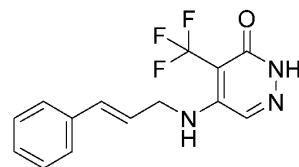
I-C-2



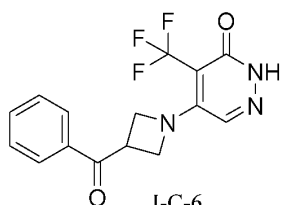
I-C-3



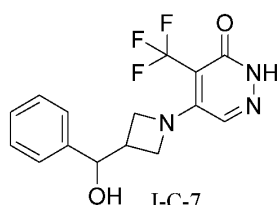
I-C-4



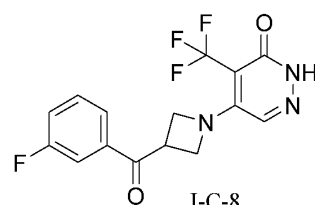
I-C-5



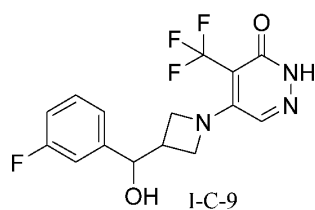
I-C-6



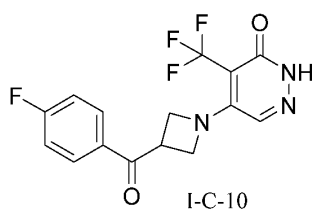
I-C-7



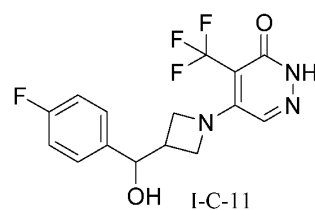
I-C-8



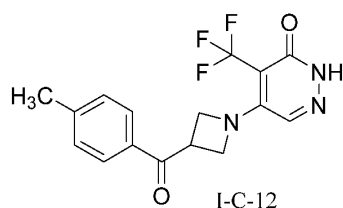
I-C-9



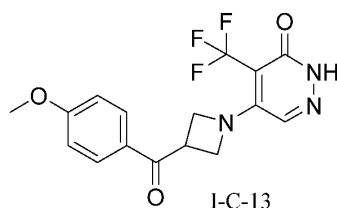
I-C-10



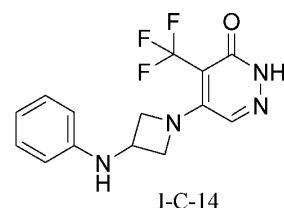
I-C-11



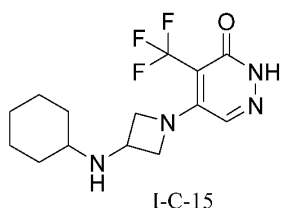
I-C-12



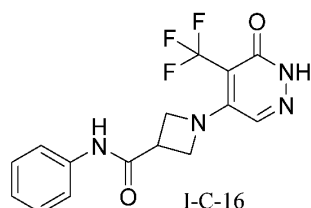
I-C-13



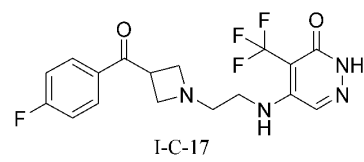
I-C-14



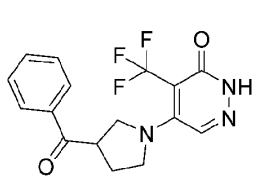
I-C-15



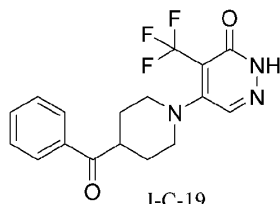
I-C-16



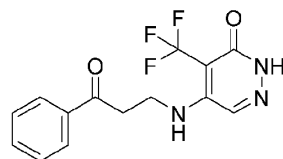
I-C-17



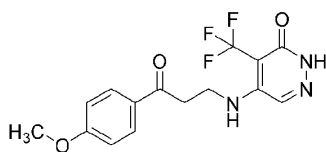
I-C-18



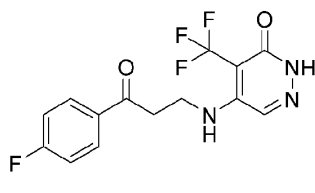
I-C-19



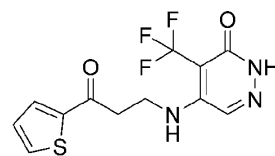
I-D-1



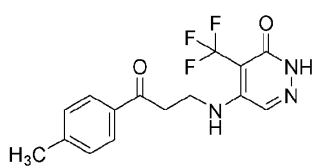
I-D-2



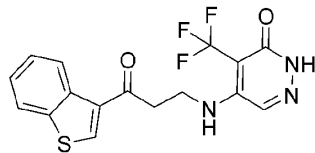
I-D-3



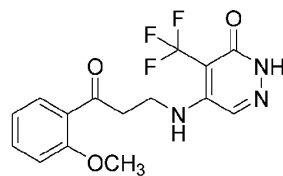
I-D-4



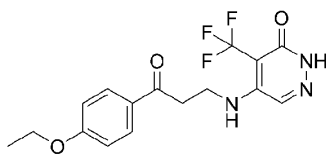
I-D-5



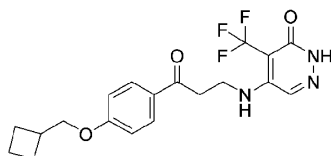
I-D-6



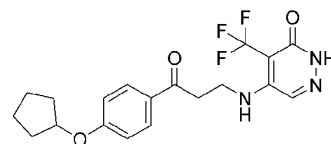
I-D-7



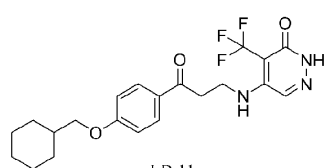
I-D-8



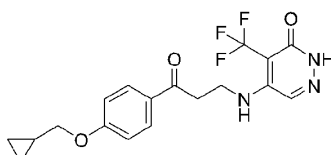
I-D-9



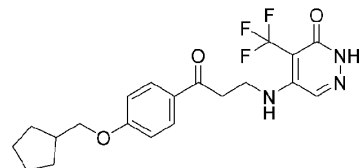
I-D-10



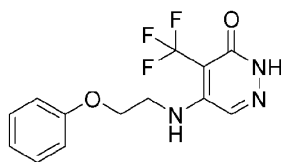
I-D-11



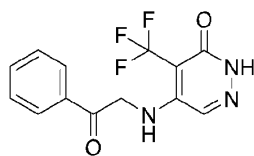
I-D-12



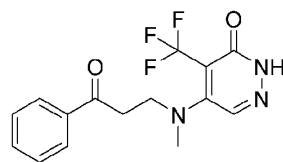
I-D-13



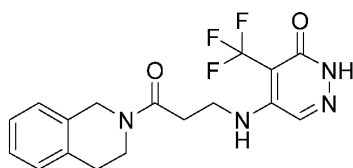
I-D-14



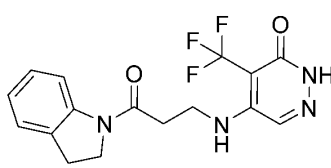
I-D-15



I-D-16



I-D-17

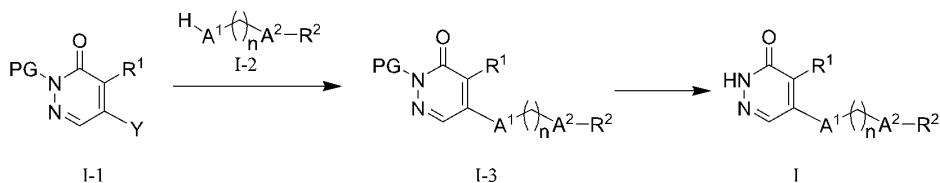


I-D-18

6、根据权利要求1所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述药学上可接受的盐为所述化合物与酸形成的盐，所述酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、碳酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸、杏仁酸或阿魏酸中的至少一种。

7、权利要求1-6任一项所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐的制备方法，包括以下步骤：

- (1) 化合物I-1与化合物I-2反应得到化合物I-3；
- (2) 化合物I-3脱除PG得到式(I)所示化合物；



其中，Y选自离去基团，优选为卤素，更优选为Cl、Br；PG选自保护基，优选为(三甲基硅)乙氧基甲基(SEM)、对甲氧基苄基(PMB)。

8、一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求1-6任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐的至少一种以及一种或多种药学上可接受的辅料。

9、权利要求1-6任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，或权利要求8所述药物组合物在制备预防和/或治疗PARP介导的疾病的药物中的应用，优选在制备PARP抑制剂药物中的应用；

更优选地，所述PARP的亚型选自PARP2、PARP3、PARP4、PARP5a、PARP5b、PARP7和/或PARP1。

10、权利要求1-6任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，或权利要求8所述药物组合物在制备预防和/或治疗中枢神经系统疾病、脑缺血相关的疾病、癌症、感染、免疫性疾病、心血管疾病或代谢性疾病；所述中枢神经系统疾病选自脑卒中，优选为缺血性脑卒中；所述脑缺血相关的疾病选自短暂性脑缺血发作、脑血栓或脑栓塞；所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内膜瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、膀胱癌。