

选择性PARP1抑制剂及其应用

技术领域

5 本发明涉及一种选择性 PARP1 抑制剂或者其立体异构体及其在医药上的应用。

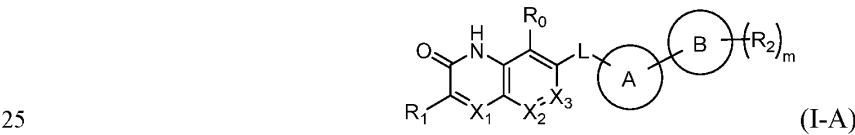
背景技术

PARPs (poly(ADP-ribose) polymerases)是一类聚 ADP-核糖聚合酶，催化多种蛋白聚二磷酸腺苷核糖基化(Poly-ADP-ribosylation)，该过程在 DNA 损伤修复、转录调控、染色质重组和重塑等许多细胞过程中发挥重要作用。目前，虽然有多个 PARP1/2 抑制剂成功上市，但在临床上无论单独用药还是联用用药，仍然普遍存在血液、胃肠道等副作用，导致临床应用受到限制。因此，开发更安全有效的 PARP 抑制剂依然是临床亟需解决的问题。一系列研究表明，与 PARP1/2 抑制剂相比，高选择性 PARP1 抑制剂具有更好的疗效和更低的毒性，有望减少目前临床上 PARP 类药物的潜在风险，拓宽临床应用范围，提高患者的生活质量。

发明内容

本发明提供了一种选择性 PARP1 抑制剂或者其立体异构体、其药物组合物，以及其在医药上的应用，其中，说明书中描述的化合物对 PARP1 具有高度的选择性和显著的抑制活性，因此具有更好的疗效和更低的毒性。此外，在研究中，申请人还发现，这些化合物能够穿透血脑屏障。因此，本文所述的化合物或者其立体异构体、其药物组合物也可用于脑部肿瘤的治疗。

本发明的一个或多个实施方式提供通式(I-A)的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物：



其中：

R₁ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基或者 C₃₋₈ 杂环烷基，所述 C₃₋₈ 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R₀ 选自 H、卤素或者 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自

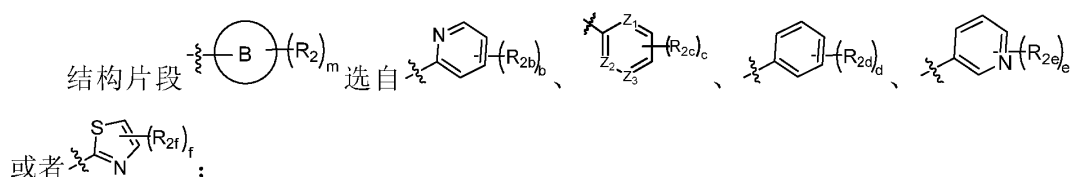
卤素的取代基取代；

X_1 、 X_2 、 X_3 各自独立地选自 N 或者 CR_X ，且 X_1 、 X_2 、 X_3 至少一个选自 N；

R_X 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{3-8} 环烷基；

L 选自 CH_2 ；

- 5 A 为 4 至 12 元杂环，所述 4 至 12 元杂环选自 4 至 12 元单环、5 至 12 元螺环、4 至 12 元并环或者 4 至 12 元桥环，所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；



- 10 R_{2b} 可以相同或者不同；
 R_{2c} 可以相同或者不同；
 R_{2d} 可以相同或者不同；
 R_{2e} 可以相同或者不同；
 R_{2f} 可以相同或者不同；
- 15 R_{2b} 、 R_{2c} 、 R_{2f} 各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 、 C_{1-6} 烷基、4 至 12 元杂环，所述 C_{1-6} 烷基、4 至 12 元杂环任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基的取代基取代，所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；
 R_{2d} 、 R_{2e} 各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 、 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素或 OH 的取代基取代；
- 20 R_{2a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基或者 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 杂环烷基，所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代；

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 各自独立地选自 N 或者 C，且 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 中至少两个选自 N；

n 选自 0、1、2 或者 3；

- 25 b 选自 1、2 或者 3；

c 选自 1、2 或者 3；

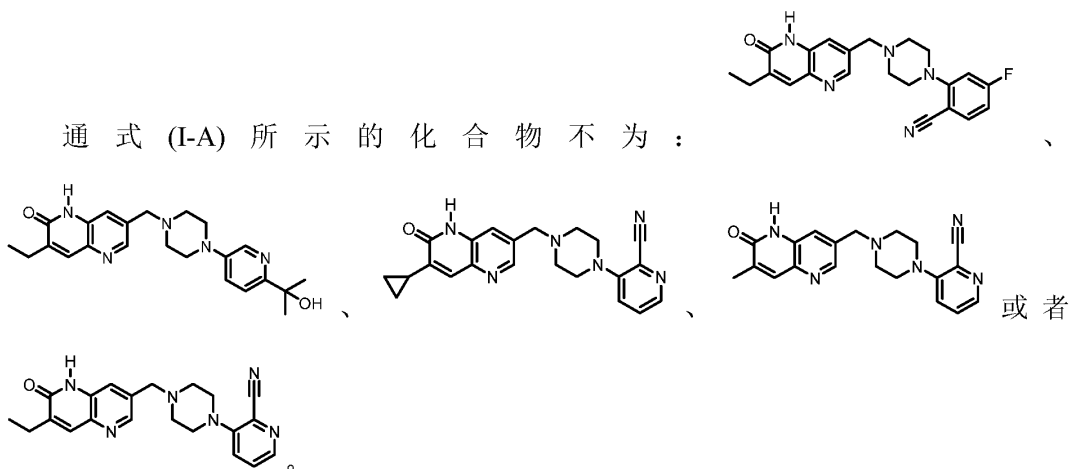
d 选自 2 或者 3；

e 选自 1、2 或者 3；

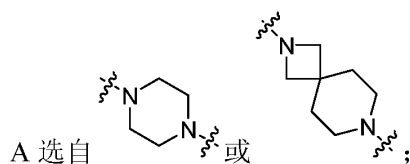
f 选自 1 或者 2；

条件是:

通式 (I-A) 所示的化合物不为:



- 5 在优选实施方式中, 结构单元 R_1 选自 R_1 或者 R_1 ;
 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{3-8} 环烷基;
 R_0 选自卤素;



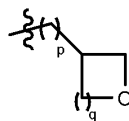
- R_{2b} 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CN、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、4 至 12 元杂环, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、4 至 12 元杂环任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基的取代基取代;

R_{2c} 为 CN;

R_{2d} 为 CN 或卤素;

R_{2f} 为 CN;

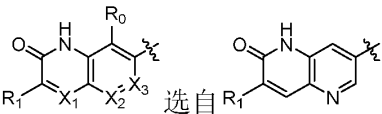
- 15 R_{2e} 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 、 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素、OH 的取代基取代;

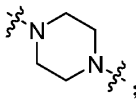


R_{2a} 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代;

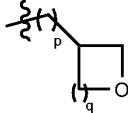
p 选自 0 或 1;

q 选自 1 或 2。

在进一步优选的实施方式中，结构单元 R_1 选自  ；
 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-8} 环烷基；

A 选自  ；

- 5 R_{2e} 可以相同或者不同，各自独立地选自 CN、 OR_{2a} 、 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素取代；

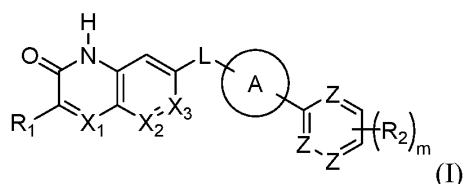
R_{2a} 选自 C_{1-3} 烷基、，所述 C_{1-3} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代。

- 在进一步优选的实施方式中， R_{2b} 选自 CN、卤素、 C_{1-3} 烷基、5 元杂环，所述 C_{1-3} 烷基、5 元杂环任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素、 C_{1-3} 烷基的取代基取代；

R_{2c} 选自 CN。

在进一步优选的实施方式中， R_{2b} 选自 CN。

本发明的一个或多个实施方式提供通式(I)的化合物，或者其立体异构体：



- 15 其中：

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或者 C_{3-8} 杂环烷基，所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

X_1 、 X_2 、 X_3 各自独立地选自 N 或者 CR_X ；

R_X 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{3-8} 环烷基；

- 20 L 选自 CH_2 ；

A 为 4 至 12 元杂环，所述 4 至 12 元杂环选自 4 至 12 元单环、5 至 12 元螺环、4 至 12 元并环或者 4 至 12 元桥环，所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R_2 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 或者 C_{1-6} 烷基;

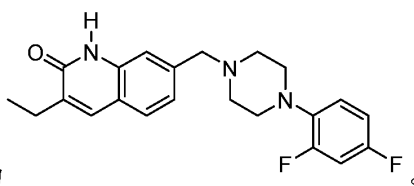
R_{2a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基或者 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 杂环烷基, 所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代;

5 Z 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CH 或者 N;

m 选自 1、2 或者 3;

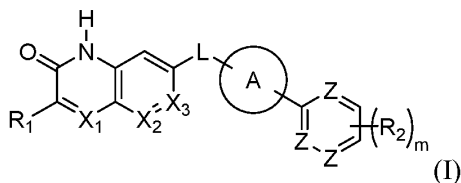
n 选自 0、1、2 或者 3;

条件是:



通式(I)所示的化合物不为

10 本发明的一个或多个实施方式提供通式(I)的化合物, 或者其立体异构体:



其中:

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或者 C_{3-8} 杂环烷基, 所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

15 X_1 、 X_2 、 X_3 各自独立地选自 N 或者 CR_X ;

R_X 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{3-8} 环烷基;

L 选自 CH_2 ;

A 为 4 至 12 元杂环, 所述 4 至 12 元杂环选自 4 至 12 元单环、5 至 12 元螺环、4 至 12 元并环或者 4 至 12 元桥环, 所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

20 R_2 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 或者 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素或者羟基的取代基取代;

R_{2a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基或者 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 杂环烷基, 所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代;

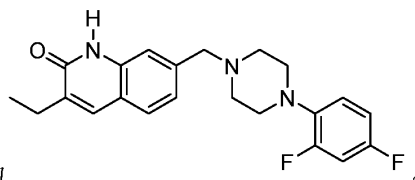
25

Z 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CH 或者 N;

m 选自 1、2 或者 3;

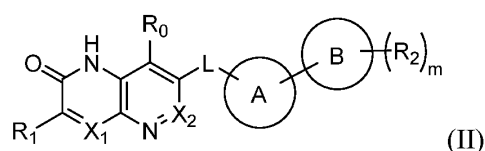
n 选自 0、1、2 或者 3;

条件是:



5 通式(I)所示的化合物不为

本发明的一个或多个实施方式提供通式(II)所示的化合物或者其立体异构体:



其中:

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或者 C_{3-8} 杂环烷基, 所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

R_0 选自 H、卤素或者 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素或者 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

X_1 、 X_2 各自独立地选自 N 或者 CR_X ;

R_X 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{3-8} 环烷基;

15 L 选自 CH_2 ;

A 为 4 至 12 元杂环, 所述 4 至 12 元杂环选自 4 至 12 元单环、5 至 12 元螺环、4 至 12 元并环或者 4 至 12 元桥环, 所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

B 选自 6 元芳基或者杂芳基, 所述杂芳基可以包含 1 至 4 个选自 N 的杂原子;

20 R_2 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 或者 C_{1-6} 烷基;

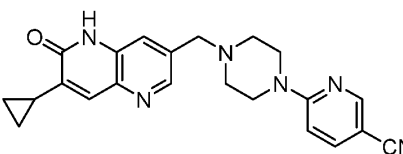
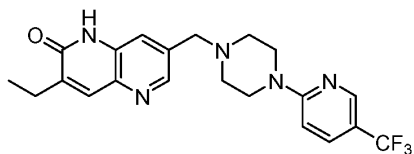
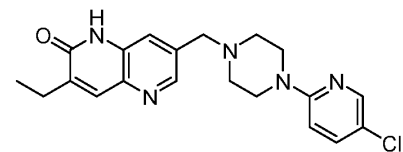
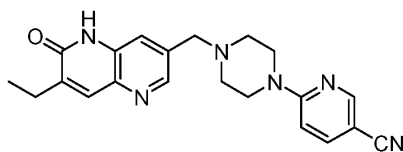
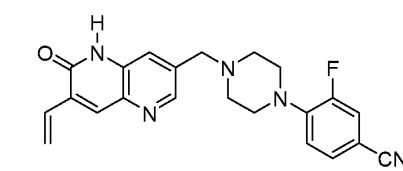
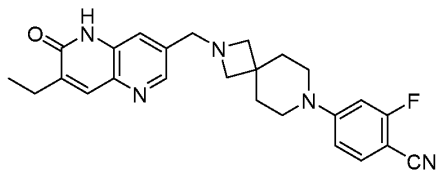
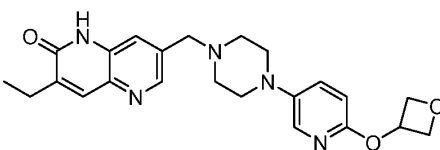
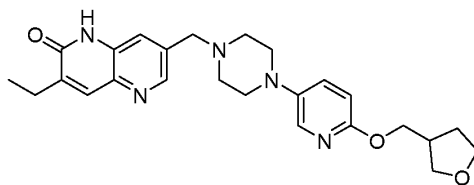
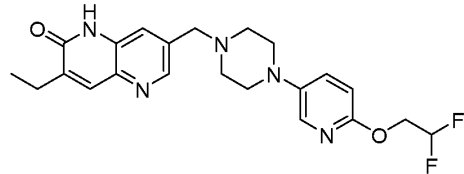
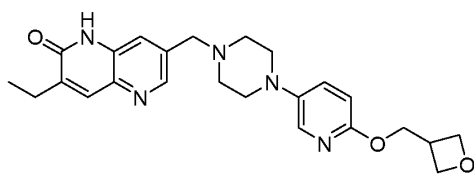
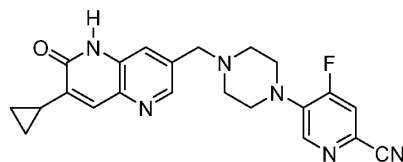
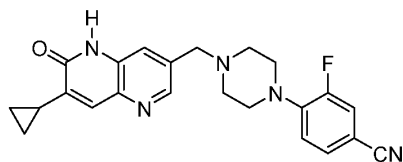
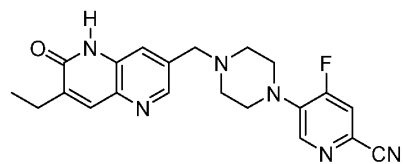
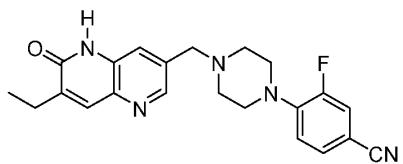
R_{2a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基或者 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 杂环烷基, 所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代;

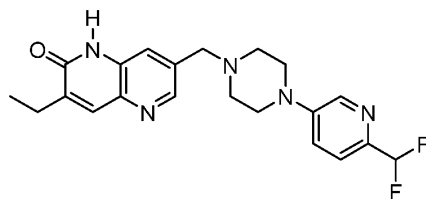
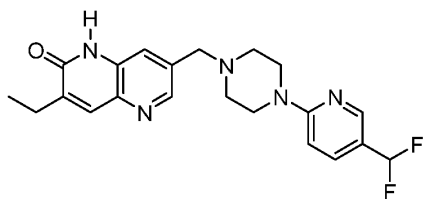
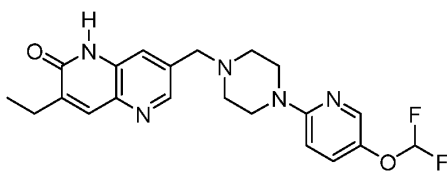
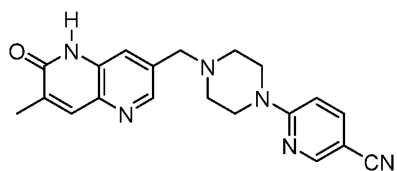
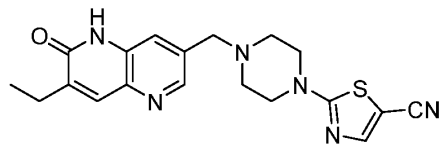
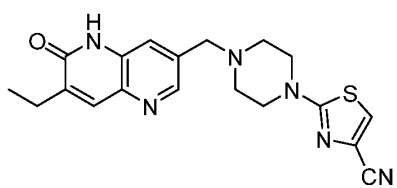
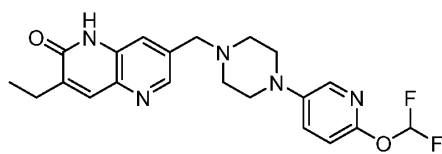
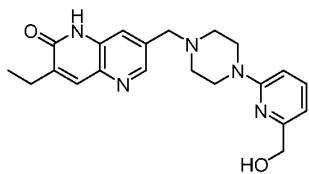
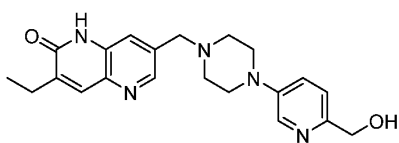
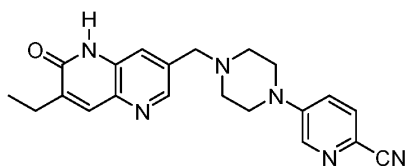
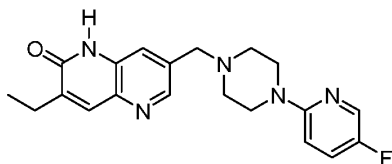
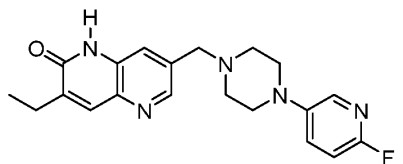
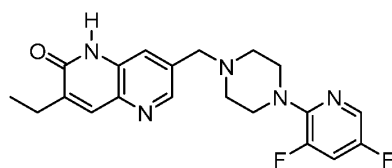
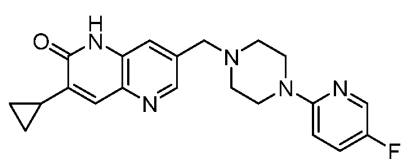
Z 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CH 或者 N;

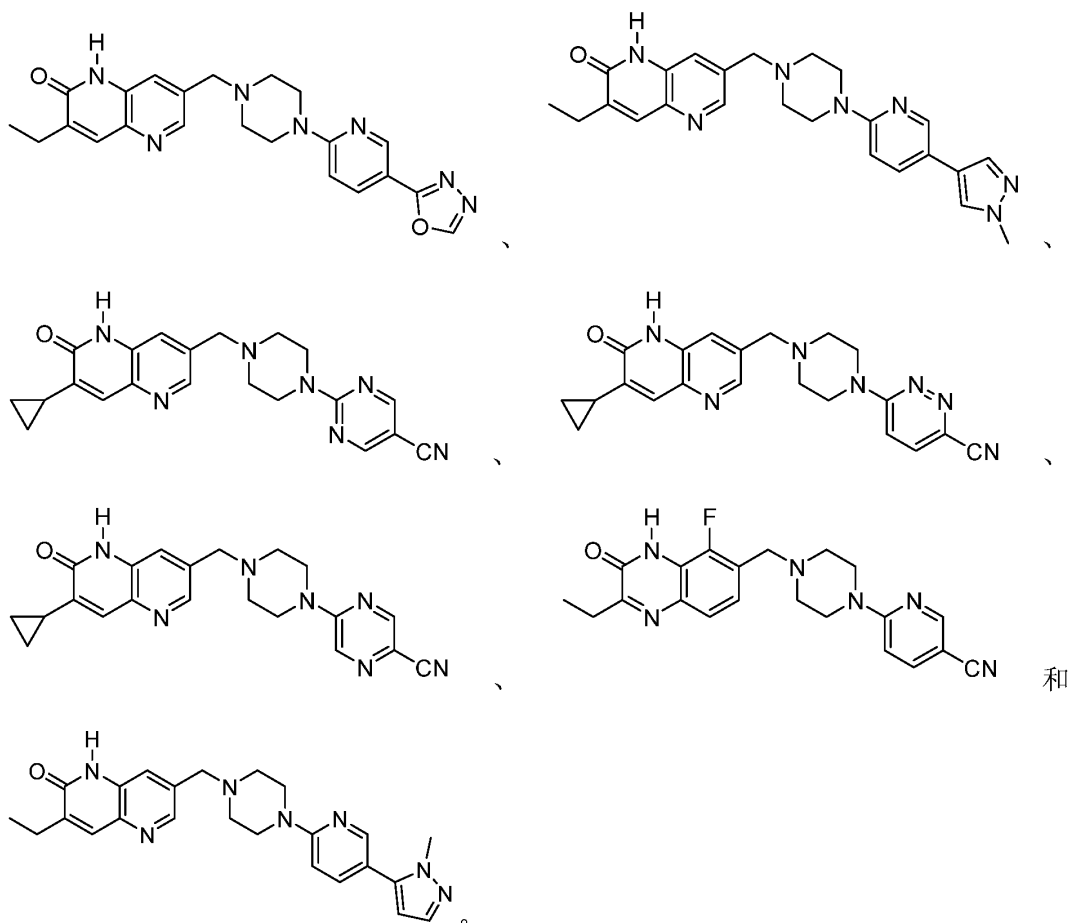
25 m 选自 1、2 或者 3;

n 选自 0、1、2 或者 3。

在本发明的一个或多个实施方式中，本发明的化合物选自：







5 本发明的一个或多个实施方式提供一种药物组合物，所述药物组合物包含：

- (1) 本发明的化合物或其立体异构体；
- (2) 任选的一种或者多种其他活性成分；以及
- (3) 药学上可接受的载体和/或赋形剂。

10 本发明的一个或多个实施方式提供本发明的化合物或其立体异构体或者本发明的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

在另一方面，本发明的一个或多个实施方式涉及本发明的化合物或其立体异构体或者本发明的药物组合物，其用于治疗癌症。

在另一方面，本发明的一个或多个实施方式涉及治疗癌症的方法，该方法包括施用治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体或者本发明的药物组合物。

15 除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选

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 (D，又叫重氢)、氚 (T，又叫超重氢)，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 ，氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{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 。

“烷基”是指 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 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、正己基及其各种支链异构体；当烷基被取代基时，可以任选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。

“环烷基”是指饱和的环烃基，其环可以为 3 至 10 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 20 元多环体系，环碳原子优选 3 至 10 个碳原子，进一步优选 3 至 8 个碳原子。“环烷基”非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,5-环辛二烯基、1,4-环己二烯基和环庚三烯基等。当被取代时，可以任选进一步被 0 个或者多个取代基所取代。

“杂环烷基”是指取代的或未取代的饱和非芳香环基，其可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，优选 3 至 8 元杂环基。“杂环烷基”的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态；“杂环烷基”可以连接在杂原子或者碳原子上；“杂环烷基”可以为桥环或者螺环。“杂环烷基”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、氮杂环庚基、哌啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、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。

“烯基”是指含有 1 至 10 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 个)碳-碳双键，由 2 至 20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选 2 至 12 个(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 个)碳原子的烯基，更优选 2 至 8 个碳原子的烯基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的烯基。非限制性实施例包括乙烯基、丙烯-2-基、丁烯-2-基、丁烯-2-基、戊烯-2-基、戊烯-4-基、己烯-2-基、己烯-3 基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、辛烯-3-基、壬烯-3-基、癸烯-4-基和十一烯-3-基。所述的烯基可以任

选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。

“炔基”是指含有 1 至 3 个碳-碳叁键，由 2 至 20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选 2 至 12 个碳原子的炔基，更优选 2 至 8 个碳原子的炔基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的炔基。非限制性实施例包括乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、
5 丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、己炔-1-基、1-庚炔-1-基、庚炔-3-基、庚炔-4-基、辛炔-3-基、壬炔-3-基、癸炔-4-基、十一炔-3-基、十二炔-4-基。所述的炔基可以任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、直链烯基、直链炔基、氨基、硝基、氰基、巯基、酰胺基、碳环基或者杂环基的取代基所取代。

10 “杂环”或“杂环基”是指饱和或不饱和的芳香性杂环或者非芳香性杂环，当为芳香性杂环时，其定义与上文“杂芳基”定义相同；当为非芳香性杂环时，其可以是 3 至 10 元(例如 3、4、5、6、7、8、9、10 元)的单环、4 至 12 元(例如 4、5、6、7、8、9、10、11、12 元)双环或者 10 至 15 元(例如 10、11、12、13、14、15 元)三环体系，且包含 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 N、O 或 S 的杂原子，优选 3 至 8 元杂环
15 基。“杂环基”或“杂环”的环中选择性取代的 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)N、S 可被氧化成各种氧化态；“杂环基”或“杂环”可以连接在杂原子或者碳原子上；“杂环基”或“杂环”可以为并环、桥环或者螺环。所述的“杂环基”或“杂环”可以任选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。

“芳基”是指是指取代的或未取代的芳香环，其可以是 5 至 8 元(例如 5、6、7、8
20 元)的单环、5 至 12 元(例如 5、6、7、8、9、10、11、12 元)双环或者 10 至 15 元(例如 10、11、12、13、14、15 元)三环体系，其可以是桥环或者螺环，非限制性实例包括苯基、萘基。所述的芳基可以任选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。

“杂芳基”是指取代的或未取代的芳香环，其可以是 3 至 8 元(例如 3、4、5、6、7、8 元)的单环，且包含 1 至 6 个(例如 1、2、3、4、5、6 个)选自 N、O 或 S 的杂原子，
25 优选 5 至 8 元杂芳基。杂芳基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂芳基可以是桥环或者螺环，非限制性实例包括环吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、吡咯基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基。杂芳基任选进一步被 1 个或多个取代基所取代。

当上文所述的“烷基”、“烯基”、“炔基”、“杂环”、“杂环基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”或者“杂芳基”被取代时，可以任选进一步被 0、1、
30 2、3、4、5、6、7、8、9 或者 10 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、

氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、=O、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NR^{q4}R^{q5}、
 =NR^{q6}、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C(=O)NR^{q4}R^{q5}、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 杂环
 烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、-C(=O)OC₆₋₁₀ 芳基、-OC(=O)C₆₋₁₀ 芳基、-OC(=O)C₅₋₁₀
 杂芳基、-C(=O)OC₅₋₁₀ 杂芳基、-OC(=O)C₃₋₈ 杂环烷基、-C(=O)OC₃₋₈ 杂环烷基、-
 5 OC(=O)C₃₋₈ 环烷基、-C(=O)OC₃₋₈ 环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈ 杂环烷基、-NHC(=O)C₆₋₁₀ 芳
 基、-NHC(=O)C₅₋₁₀ 杂芳基、-NHC(=O)C₃₋₈ 环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈ 杂环烷基、-
 NHC(=O)C₂₋₆ 烯基或者-NHC(=O)C₂₋₆ 炔基的取代基所取代，且其中所述的取代基 C₁₋₆
 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀
 杂芳基、-NHC(=O)C₆₋₁₀ 芳基、-NHC(=O)C₅₋₁₀ 杂芳基、-NHC(=O)C₃₋₈ 杂环烷基或者-
 10 NHC(=O)C₃₋₈ 环烷基任选进一步被 1 至 3 个选自 OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷
 氧基、-NR^{q4}R^{q5} 或者=O 的取代基所取代；R^{q1} 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或者 C₆₋₁₀ 芳
 基；R^{q2}、R^{q3} 选自 H 或者 C₁₋₆ 烷基；R^{q4}、R^{q5} 选自 H、C₁₋₆ 烷基、-
 NH(C=NR^{q1})NR^{q2}R^{q3}、-S(=O)₂NR^{q2}R^{q3}、-C(=O)R^{q1} 或者-C(=O)NR^{q2}R^{q3}，其中所述的 C₁₋₆
 6 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₆₋₁₀
 15 10 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₈ 环烷基或者 C₃₋₈ 杂环烷基的取代基所取代；或者 R^{q4} 与 R^{q5}
 及 N 原子形成一个 3 至 8 元杂环，所述的环可以含有 1 个或者多个选自 N、O 或者 S
 的杂原子。

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、其药学上可接受的盐或前药和
 其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形
 20 剂和/或一种或多种其它治疗剂。

“载体”是指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
 性的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施
 例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物（包括微晶纤维素）、明胶、植物
 25 油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“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。

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

取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

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砷(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)；

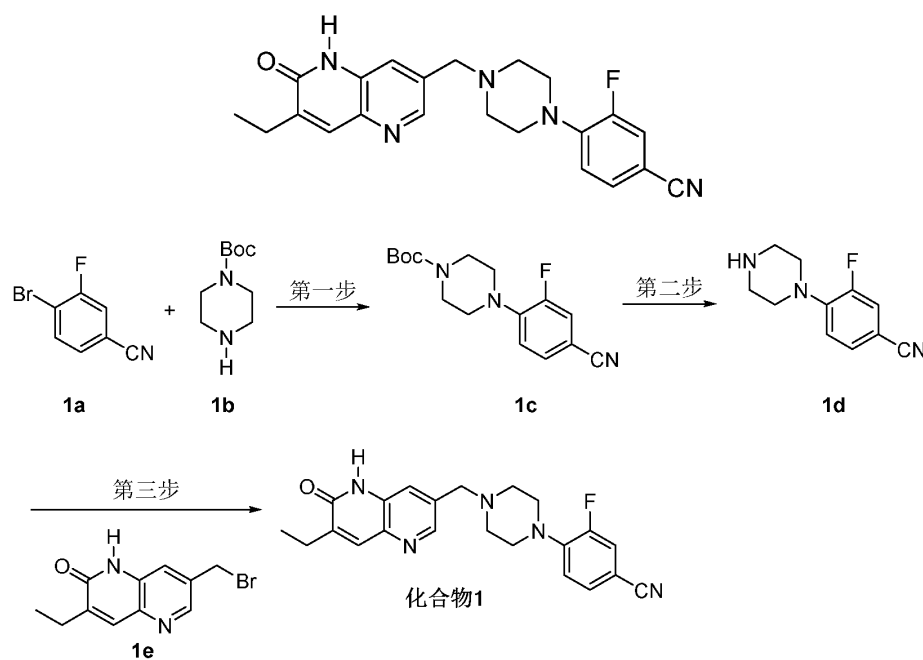
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm-0.5 mm；

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

4-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈 (化合物1)

4-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluorobenzonitrile



第一步

4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**1c**)

tert-butyl 4-(4-cyano-2-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate

将 4-溴-3-氟苯腈化合物 **1a** (1 g, 5.00 mmol)、叔丁基哌嗪-1-羧酸酯化合物 **1b**
5 (838 mg, 4.5 mmol) 溶于甲苯 (15 mL) 中, 加入醋酸钯 (112 mg, 0.5 mmol)、1,1'-
联萘-2,2'-双二苯膦 (311 mg, 0.5 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 120 °C 油浴锅中反
应, 反应 16 h 后加入水 (20 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相
并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (PE:EA=5:1), 得到化合物 **1c** (黄色固体, 1.4 g,
产率 92%)。

10 LCMS m/s=306.15[M+1].

第二步:

3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲腈 (**1d**)

3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)benzonitrile

向化合物**1c** (1.4 g, 4.60 mmol) 中加入盐酸的1,4二氧六环溶液 (4 M, 15
15 mL), 室温下搅拌反应16 h, 过滤反应液并收集滤饼, 得到化合物**1d** (黄色固体, 880
mg, 产率94%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58(s, 1H), 7.69 (dd, J = 13.4, 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.54
(m, 2H), 3.53-3.51 (m, 4H), 3.15-3.12 (m, 4H).

LCMS m/s=205.10[M+1].

20 第三步:

4-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈 (化合物**1**)4-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-
fluorobenzonitrile

化合物**1e**根据专利WO2021013735中中间体**14**的合成方法制备得到(白色固体5g,
25 收率76%), LCMS m/s=267 [M+1]。

将化合物 **1d** (100 mg, 0.49 mmol) 和化合物 **1e** (130 mg, 0.49 mmol) 溶解于乙
腈 (5 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (316 mg, 2.45 mmol), 反应体系置换氮气后
置于 70 °C 油浴锅中反应 3 h, 减压浓缩反应液得到粗品, 再经柱层析纯化 (MeOH:
DCM=1:60 到 1:15), 得到化合物 **1** (白色固体, 139 mg, 产率: 73%)。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.67 (m,
2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.21-3.17(m, 4H), 2.57-2.53 (m,
6H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

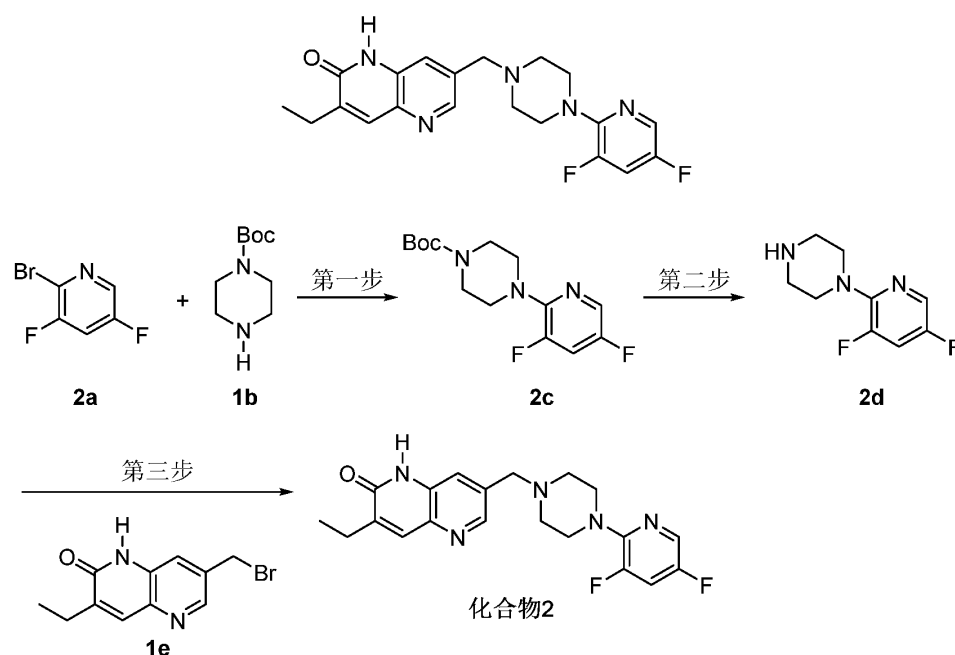
LCMS $m/z=392.2[M+1]$.

实施例 2

7-((4-(3,5-二氟吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物2)

7-((4-(3,5-difluoropyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-

5 one



第一步

4-(3,5-二氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2c)

10 tert-butyl 4-(3,5-difluoropyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体1c的方法, 制备得到中间体2c (黄色固体, 1.8 g, 产率85%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, 1H), 7.82 (ddd, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 4H), 3.26 - 3.23 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

LCMS $m/z=300.10[M+1]$.

15 第二步

1-(3,5-二氟吡啶-2-基)哌嗪 (2d)

1-(3,5-difluoropyridin-2-yl)piperazine

按照中间体1d的方法, 制备得到中间体2d (黄色固体, 1.1 g, 产率92%)。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (dr, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 (ddd, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 4H), 3.20 - 3.16 (m, 4H).

LCMS $m/z=200.10[M+1]$.

第三步

7-((4-(3,5-二氟吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物2)

7-((4-(3,5-difluoropyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-one

5 按照化合物1的方法，制备得到化合物2（白色固体，40 mg，产率40%）。

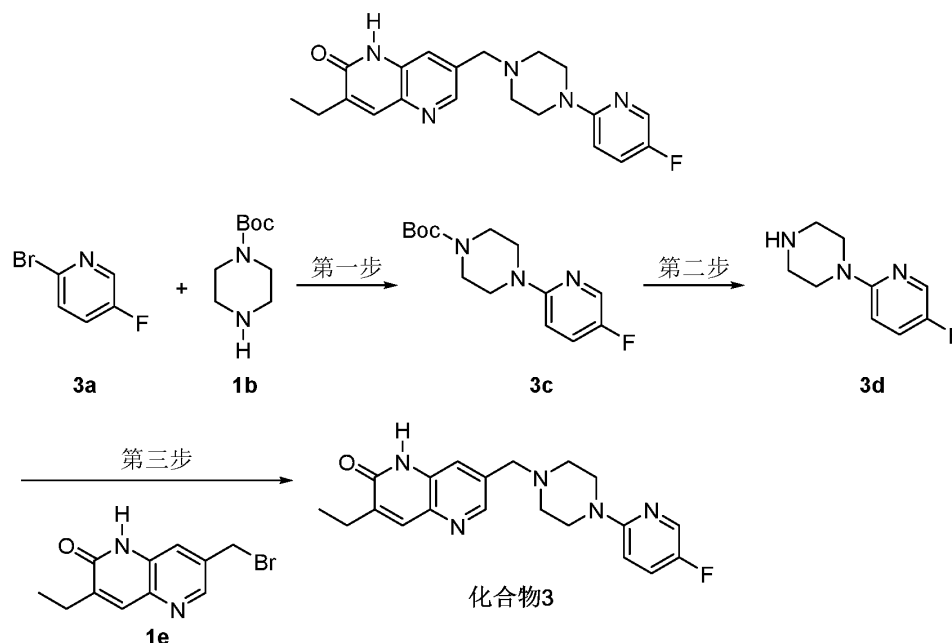
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 4H), 2.57 - 2.52 (m, 6H), 1.18 (t, 3H).

LCMS m/z =386.20[M+1].

10 实施例 3

3-乙基-7-((4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物3)

3-ethyl-7-((4-(5-fluoropyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one



15 第一步

4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (3c)

tert-butyl 4-(5-fluoropyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体1c的方法，制备得到中间体3c（黄色固体，2 g，产率90%）。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 3.41 (s, 8H), 1.41 (s, 9H).

LCMS m/z =282.20[M+1].

第二步

1-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪 (**3d**)

1-(5-fluoropyridin-2-yl)piperazine

按照中间体**1d**的方法, 制备得到中间体**3d** (黄色固体, 1.2 g, 产率92%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (dr, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.02 (dd, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 4H), 3.21 – 3.01 (m, 4H).

LCMS m/s=182.20[M+1].

第三步

3-乙基-7-((4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物**3**)

3-ethyl-7-((4-(5-fluoropyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one

按照化合物**1**的方法, 制备得到化合物**3** (白色固体, 50 mg, 产率45%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 – 3.38 (m, 4H), 2.53 (q, 2H), 2.50 – 2.46 (m, 4H), 1.17 (t, 3H).

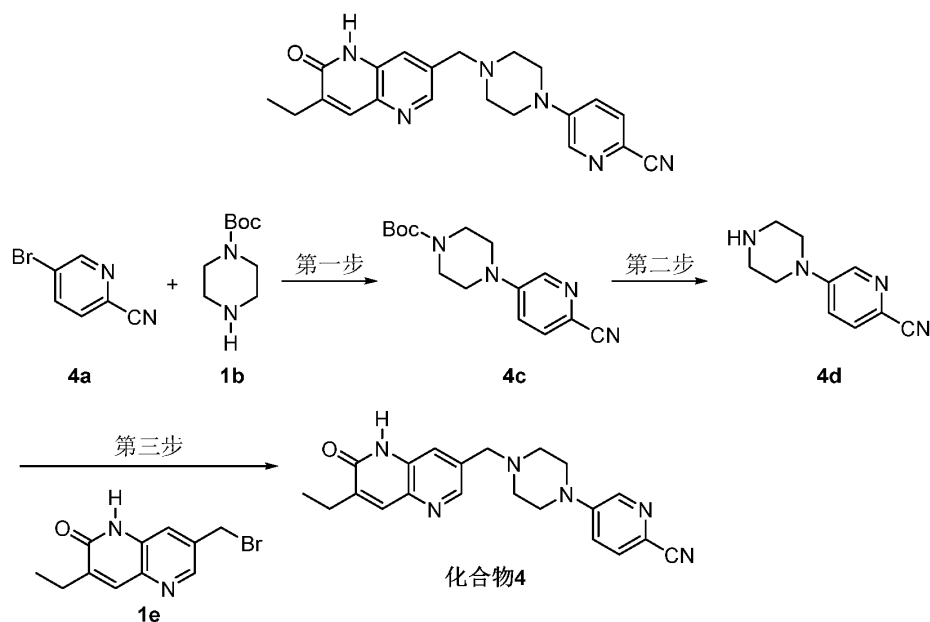
LCMS m/s=368.20[M+1].

实施例 4

5-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲腈 (化合物**4**)

5-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinonitrile

20



第一步

4-(6-氰基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**4c**)

tert-butyl 4-(6-cyanopyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体**1c**的方法, 制备得到中间体**4c** (黄色固体, 1.3 g, 产率88%)。

LCMS m/s=289.16[M+1].

5 第二步

5-(哌嗪-1-基)吡啶甲腈 (**4d**)

5-(piperazin-1-yl)picolinonitrile

按照中间体**1d**的方法, 制备得到中间体**4d** (黄色固体, 1.0 g, 产率91%)。

LCMS m/s=189.10[M+1].

10 第三步

5-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲腈 (化合物**4**)

5-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinonitrile

按照化合物**1**的方法, 制备得到化合物**4** (白色固体, 47 mg, 产率51%)。

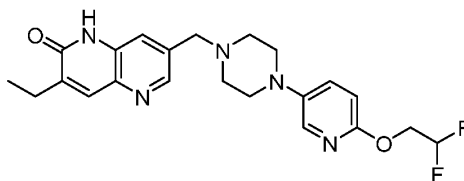
15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.42 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 4H), 2.58 – 2.51 (m, 6H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

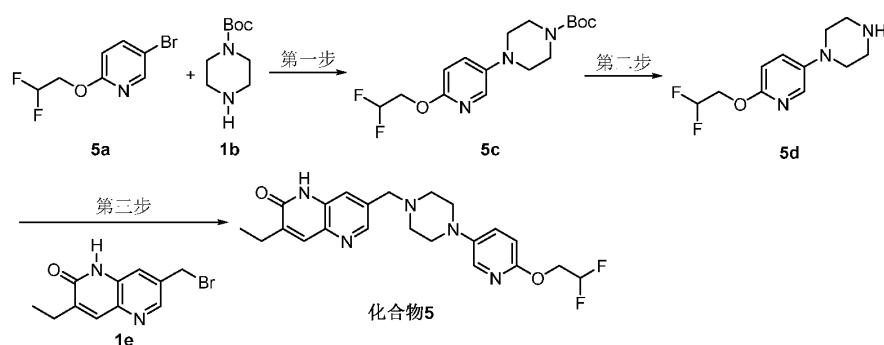
LCMS m/s=375.16[M+1].

实施例 5

20 7-((4-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物**5**)

7-((4-(6-(2,2-difluoroethoxy)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-one





第一步

4-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**5c**)

tert-butyl 4-(6-(2,2-difluoroethoxy)pyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate

5 按照中间体**1c**的方法, 制备得到中间体**5c**(黄色固体, 1.4 g, 产率84%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.35 (tt, $J = 54.9, 3.6$ Hz, 1H), 4.47 (td, $J = 15.0, 3.7$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.01 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 1.41 (s, 9H).

LCMS $m/z = 344.37$ [M+1].

10 第二步

1-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)哌嗪 (**5d**)

1-(6-(2,2-difluoroethoxy)pyridin-3-yl)piperazine

按照中间体**1d**的方法, 制备得到中间体**5d**(黄色固体, 1.2 g, 产率93%)。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.51-6.22 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 3.31 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 4H), 3.21-3.17 (m, 4H).

LCMS $m/z = 244.26$ [M+1].

第三步

7-(4-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化

20 合物**5**)

7-((4-(6-(2,2-difluoroethoxy)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-

naphthyridin-2(1H)-one

按照化合物**1**的方法, 制备得到化合物**5**(白色固体, 63 mg, 产率64%)。

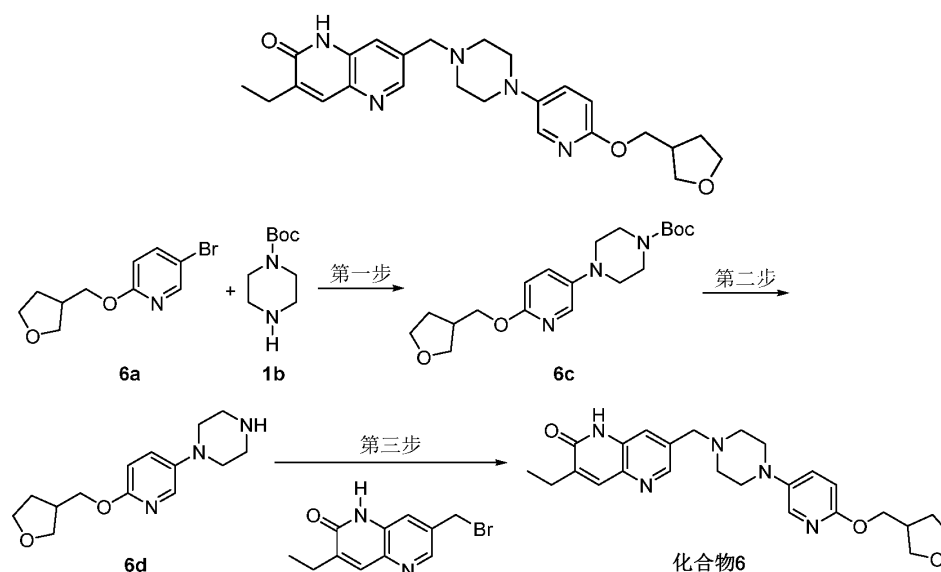
25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.35 (tt, $J = 55.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.46 (td, $J = 15.0, 3.7$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.08 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.58-2.52 (m, 6H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

LCMS $m/s=430.47[M+1]$.

实施例 6

3-乙基-7-((4-(6-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物 6)

5 3-ethyl-7-((4-(6-((tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one



第一步

10 4-(6-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (6c)
tert-butyl 4-(6-((tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate
按照中间体1c的方法, 制备得到中间体6c (黄色固体, 1.1 g, 产率87%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 6.5, 4.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.36 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

LCMS $m/s=364.46[M+1]$.

第二步

1-(6-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪 (6d)

20 1-(6-((tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)piperazine

按照中间体1d的方法, 制备得到中间体6d (黄色固体, 904 mg, 产率90%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 7.78 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H),

3.89 (dd, $J = 6.5, 4.8$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.36 (dd, $J = 7.9, 6.4$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.94-1.87 (m, 2H).

LCMS $m/z = 264.34[M+1]$.

第三步

5 3-乙基-7-((4-(6-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物 6)

3-ethyl-7-((4-(6-((tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one

按照化合物1的方法, 制备得到化合物6 (白色固体, 41 mg, 产率59%)。

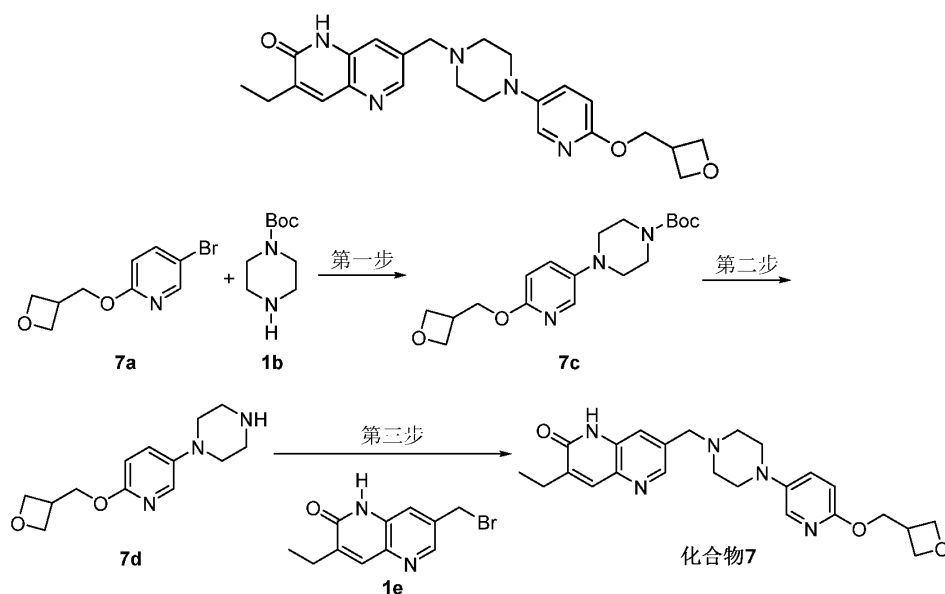
10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.94(s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.25 – 4.00 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 6H), 3.44 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.67 – 2.51 (m, 4H), 1.99 (ddd, $J = 15.3, 7.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.61 (dq, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

15 LCMS $m/z = 450.56[M+1]$.

实施例 7

3-乙基-7-((4-(6-(oxetan-3-基甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物 7)

20 3-ethyl-7-((4-(6-(oxetan-3-ylmethoxy)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one



第一步

4-(6-(氧杂-3-基甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**7c**)

tert-butyl 4-(6-(oxetan-3-ylmethoxy)pyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体**1c**的方法, 制备得到中间体**7c** (黄色固体, 1.9 g, 产率89%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H),
 5 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 6.5, 4.8 Hz, 4H), 3.45 (t,
 J = 5.0 Hz, 4H), 3.36 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.41 (s, 9H).

LCMS m/s=350.43[M+1].

第二步

1-(6-(氧杂-3-基甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪 (**7d**)

10 1-(6-(oxetan-3-ylmethoxy)pyridin-3-yl)piperazine

按照中间体**1d**的方法, 制备得到中间体**7d** (黄色固体, 1.4 g, 产率86%)。

LCMS m/s=250.31[M+1].

第三步

3-乙基-7-((4-(6-(氧杂-3-基甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化
 15 合物**7**)

3-ethyl-7-((4-(6-(oxetan-3-ylmethoxy)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-
 naphthyridin-2(1H)-one

按照化合物**1**的方法, 制备得到化合物**7** (白色固体, 37mg, 产率63%)。

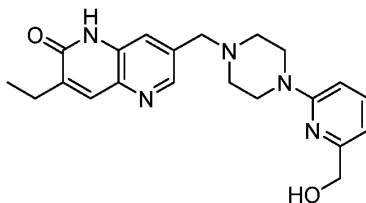
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.94(s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.87 (s, 1H),
 20 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 6.5,
 4.8 Hz, 4H), 3.67-3.56 (m, 6H), 3.44 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.67-2.51 (m, 4H),
 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

LCMS m/s=436.53[M+1].

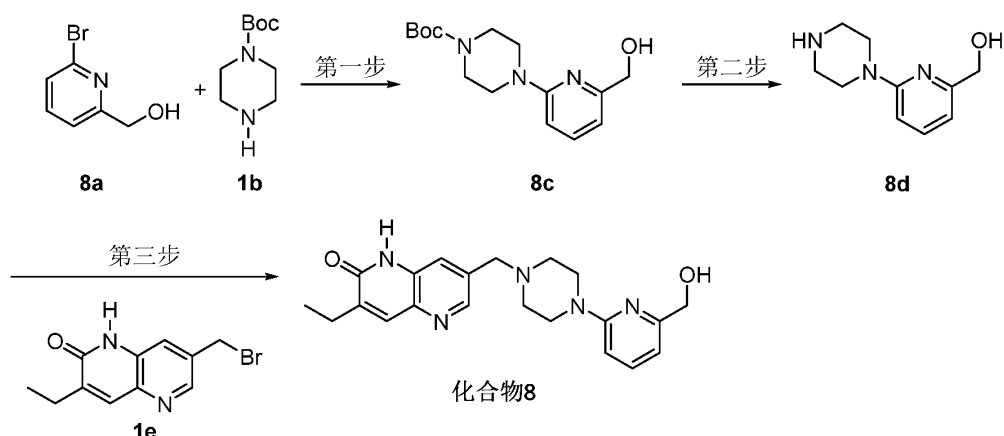
实施例 8

25 3-乙基-7-((4-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-
 酮 (化合物**8**)

3-ethyl-7-((4-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-
 2(1H)-one



23



第一步

4-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (8c)

tert-butyl 4-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

5 按照中间体1c的方法, 制备得到中间体8c (黄色固体, 1.7 g, 产率82%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.74 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.33 (t, 1H), 4.68 (dd, 2H), 3.45 (t, 4H), 2.98 (t, 4H), 1.41 (s, 9H).

LCMS m/z =294.17[M+1].

第二步

10 (6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基) 甲醇 (8d)

(6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methanol

按照中间体1d的方法, 制备得到中间体8d (黄色固体, 1.2 g, 产率87%)。

LCMS m/z =194.12[M+1].

第三步

15 3-乙基-7-((4-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物8)

3-ethyl-7-((4-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one

按照化合物1的方法, 制备得到化合物8 (白色固体, 27mg, 产率55%)。

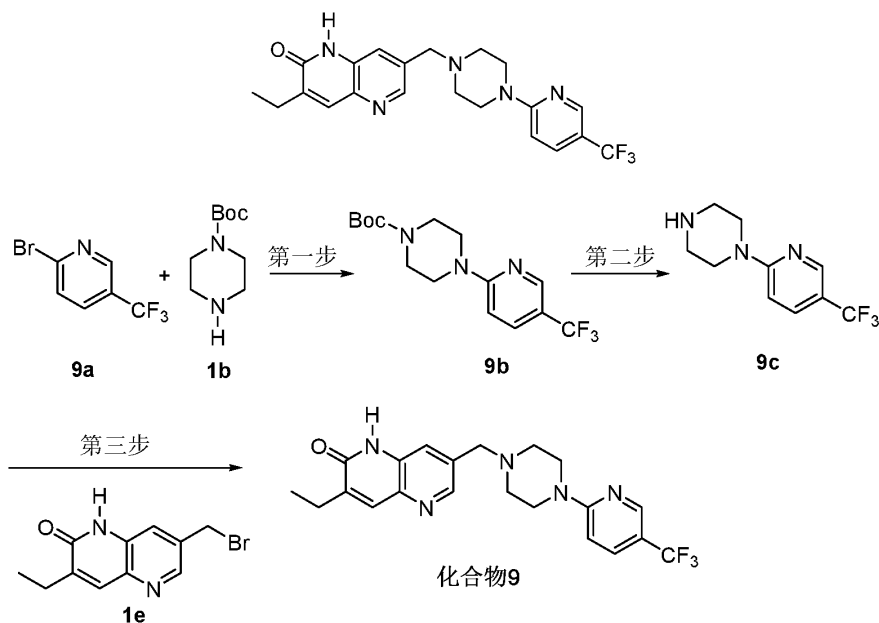
20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.64 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.64 (t, 1H), 4.68 (dd, 2H), 3.45 (t, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.98 (t, 4H), 2.43 (dd, 2H), 1.19 (t, 3H).

LCMS m/z =436.53[M+1].

实施例 9

3-乙基-7-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物9)

3-ethyl-7-((4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one



5

第一步

4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**9b**)

tert-butyl 4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体**1c**的方法, 制备得到中间体**9b**(黄色固体, 1.3 g, 产率82%)。

10 LCMS m/s=332.34[M+1].

第二步

1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪 (**9c**)

1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazine

按照中间体**1d**的方法, 制备得到中间体**9c**(黄色固体, 900 mg, 产率89%)。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.91 (t, 4H), 3.14 (p, 4H).

LCMS m/s=232.22[M+1].

第三步

3-乙基-7-((4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物9)

20 3-ethyl-7-((4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one

按照化合物**1**的方法, 制备得到化合物**9**(白色固体, 23 mg, 产率71%)。

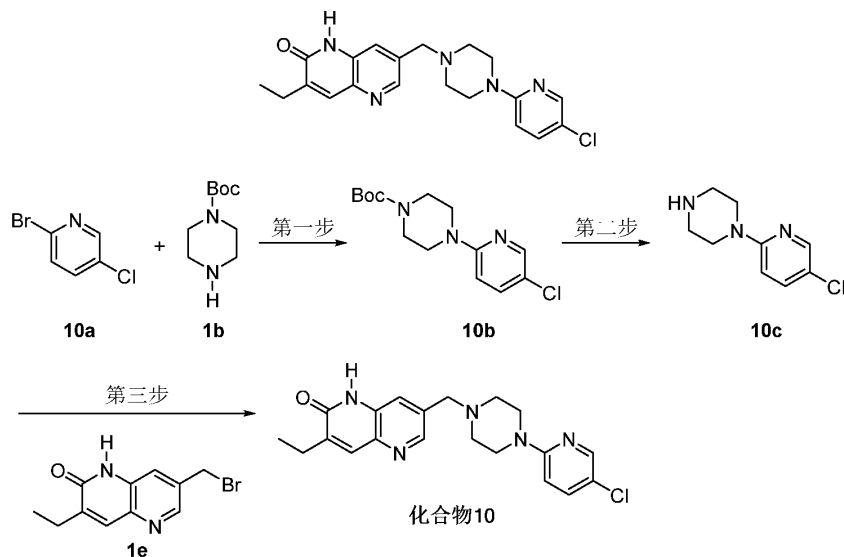
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.87 (s, 1H), 8.40 (d, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.64 (d, 6H), 2.55 (td, 2H), 2.48 (t, 4H), 1.18 (t, 3H).

LCMS m/z =418.44[M+1].

实施例 10

5 7-((4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物10)

7-((4-(5-chloropyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-one



第一步

10 4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (10b)

tert-butyl 4-(5-chloropyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体1c的方法, 制备得到中间体10b (黄色固体, 1.2 g, 产率80%)。

LCMS m/z =298.78[M+1].

第二步

15 1-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪 (10c)

1-(5-chloropyridin-2-yl)piperazine

按照中间体1d的方法, 制备得到中间体10c (黄色固体, 930 mg, 产率82%)。

LCMS m/z =198.67[M+1].

第三步

20 7-((4-(5-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物10)

7-((4-(5-chloropyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-one

按照化合物1的方法, 制备得到化合物10 (白色固体, 46 mg, 产率74%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.87 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (t, 4H), 2.55 (td, 2H), 2.48 (t, 4H), 1.18 (t, 3H).

LCMS $m/z=384.88[\text{M}+1]$.

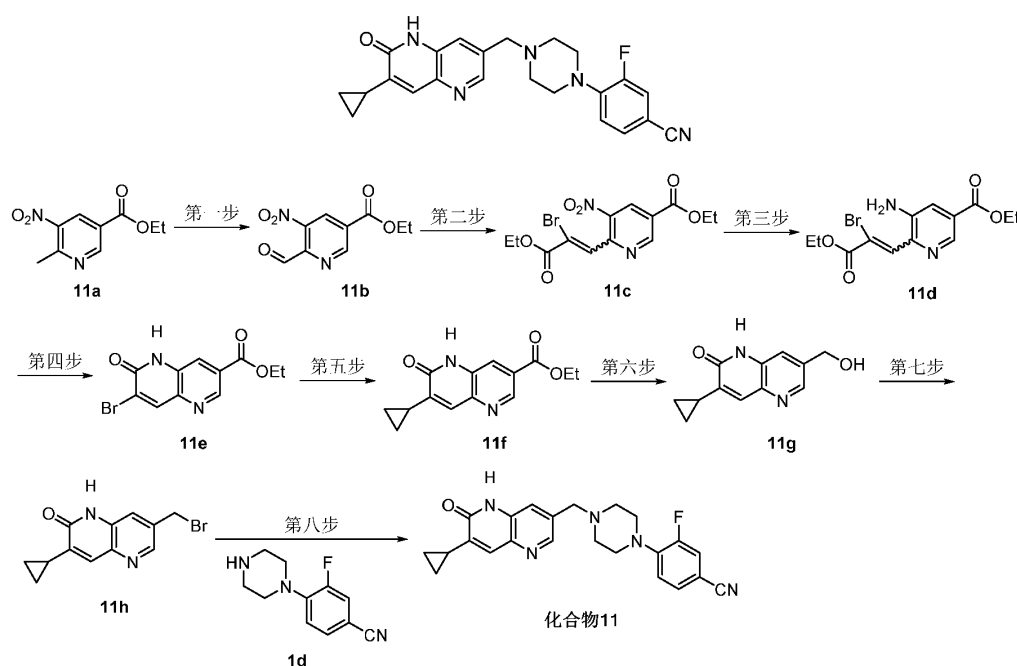
5 实施例11

4-(4-((7-环丙基-6-氧代-5, 6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈

(化合物11)

4-(4-((7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluorobenzonitrile

10



第一步

6-甲酰基-5-硝基烟酸乙酯 (11b)

ethyl 6-formyl-5-nitronicotinate

15 将 6-甲基-5-硝基烟酸乙酯 11a (购自江苏艾康生物医药研发有限公司, 10 g, 45.6 mmol), 二氧化硒(7.6 g, 68.4 mmol)溶于二氧六环(100 mL), 在 110 °C 下回流 4 小时, 反应完后热过滤, 将滤液减压浓缩, 柱层析得到化合物 11b (黄色固体, 9.7 g, 产率 90%)。

LC-MS m/z (ESI) = 225.10 [M+1].

20

第二步

6-(2-溴-3-乙氧基-3-氧丙烷-1-烯-1-基)-5-硝基烟酸乙酯 (11c)

ethyl 6-(2-bromo-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-5-nitronicotinate

将 2-溴-2-(二乙氧基磷酰)乙酸乙酯(购自上海迈瑞尔化学技术有限公司, 20 g, 66.6 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL), -78 °C下缓慢加入氢化钠(1.6 g, 66.6 mmol), 缓慢升温至 40 °C反应 10 分钟, 再降温到-78 °C下缓慢滴加 **11b**(9.7 g, 44.4 mmol)的四氢呋喃溶液, 反应 15 分钟后加入饱和氯化铵水溶液(100 mL)淬灭, 乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相减压浓缩, 柱层析得到 **11c** (黄色固体, 13 g, 产率 81%, *E/Z*=10 : 3)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (d, 1H), 9.23 (d, 0.3H), 8.86 (d, 1H), 8.80 (d, 0.3H), 8.61 (s, 1H), 7.89 (s, 0.3H), 4.46-4.38 (m, 2.6H), 4.34 (q, 2H), 4.16 (q, 0.6H), 1.39-1.34 (m, 3.9H), 1.32 (t, 3H), 1.08 (t, 0.9H).

10 LC-MS *m/z* (ESI) = 373.00 [M+1].

第三步

5-氨基-6-(2-溴-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)烟酸乙酯 (**11d**)

ethyl 5-amino-6-(2-bromo-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)nicotinate

化合物 **11c** (13 g, 34.8 mmol)溶于醋酸(130 mL)中, 加入铁粉(5.8 g, 104.5 mmol), 室温反应 2 小时后加入蒸馏水(100 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相减压浓缩, 得到化合物 **11d** (黄色固体, 10 g, 产率 83 %)。

LC-MS *m/z* (ESI) = 343.00 [M+1].

第四步

7-溴-6-氧-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯 (**11e**)

20 ethyl 7-bromo-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridine-3-carboxylate

将化合物 **11d** (10 g, 29.1 mmol)置于反应瓶中, 氮气保护下加入溴化氢的醋酸溶液(100 mL), 50 °C下反应 4 小时后减压浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL), 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 减压浓缩, 柱层析得到化合物 **11e** (黄色固体, 2 g, 产率 23%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 4.37 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

25 LC-MS *m/z* (ESI) = 297.00 [M+1].

第五步

7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯 (**11f**)

ethyl 7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridine-3-carboxylate

30 将化合物 **11e** (400 mg, 1.3 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(购自成都叮当时代医药科技有限公司, 328 mg, 0.40 mmol), 碳酸钾(745 mg, 5.4 mmol), 环丙基硼酸(杭州艾康生物技术有限公司, 231 mg, 2.7 mmol)溶于二氧六环

(4 mL), 110 °C下回流 8 小时后加水(5 mL)淬灭, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 减压浓缩, 柱层析纯化, 得到化合物 **11f** (黄色固体, 270 mg, 产率 77 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.36 (q, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.34 (t, 3H), 1.02 (dt, 2H), 0.90 (dt, 2H).

5 LC-MS m/z (ESI) = 259.10 [M+1].

第六步

3-环丙基-7-(羟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (**11g**)

3-cyclopropyl-7-(hydroxymethyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one

将化合物 **11f** (270 mg, 1 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL), 在冰水浴下缓慢滴加四氢铝
10 锂的四氢呋喃溶液(购自安耐吉化学, 2 mL, 2 mmol), 滴加完搅拌 10 分钟, 加入乙酸
乙酯(1 mL), 减压浓缩, 柱层析分离得到化合物 **11g** (黄色固体, 100 mg, 产率
44%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.45 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 0.96 (dt, 2H), 0.82 (dt, 2H).

15 LC-MS m/z (ESI) = 217.10 [M+1].

第七步

7-(溴甲基)-3-环丙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (**11h**)

7-(bromomethyl)-3-cyclopropyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-one

将化合物 **11g** (100 mg, 0.46 mmol)和三苯基膦(购自上海阿达玛斯试剂有限公司,
20 242 mg, 0.92 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL), 在冰水浴下加入四溴化碳(购自安耐吉化学,
306 mg, 0.92 mmol)的二氯甲烷(0.5 mL)溶液, 反应 0.5 小时, 反应液减压浓缩后经柱
层析得到化合物 **11h** (黄色固体, 100 mg, 产率 78%)。

LC-MS m/z (ESI) = 279.00 [M+1].

第八步

25 5-(4-((7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈
(化合物**11**)

5-(4-((7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluorobenzonitrile

将化合物 **11h** (100 mg, 0.36 mmol), 化合物 **1d** (86 mg, 0.39 mmol), *N,N*-二异丙
30 基乙胺(230 mg, 1.8 mmol)溶解在乙腈(4 mL)中, 80 °C下反应 4 小时, 反应液减压浓
缩, 使用 Prep-HPLC 分离得到化合物 **11** (白色固体, 40 mg, 产率 27%)。

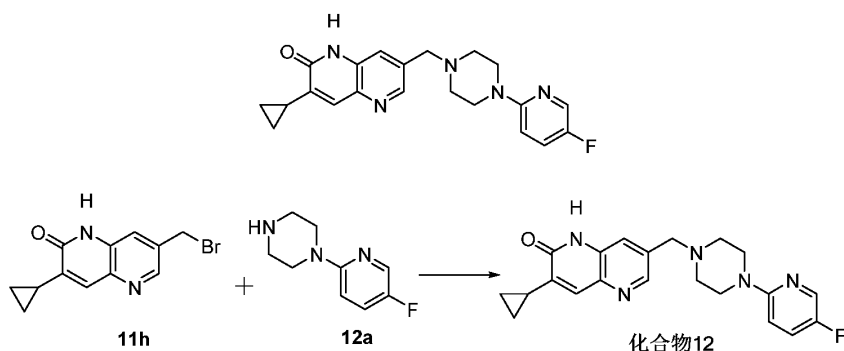
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.89 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.18 (t, 4H), 2.54 (t, 4H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.85 – 0.80 (m, 2H).

LC-MS m/z (ESI) = 404.46 [M+1].

5 实施例12

3-环丙基-7-((4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物12)

3-cyclopropyl-7-((4-(5-fluoropyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one



10

化合物12的合成方法同化合物11，反应液减压浓缩使用 Prep-HPLC 分离得到化合物12(白色固体，12 mg，产率24%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.89 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (td, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.42 (t, 4H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.14 (tt, 1H), 1.01 – 0.91 (m, 2H), 0.82 (dd, 2H).

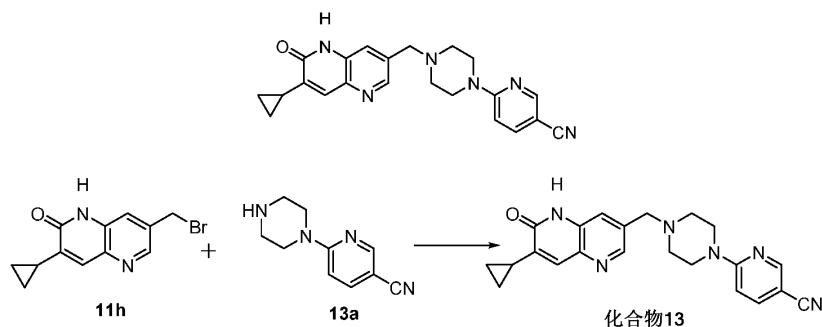
15

LC-MS m/z (ESI) = 380.44 [M+1].

实施例13

6-(4-((7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)烟腈 (化合物13)

6-(4-((7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile



20

化合物13的合成方法同化合物11，反应液减压浓缩使用 Prep-HPLC 分离

得到化合物**13** (白色固体, 16 mg, 产率22%)。

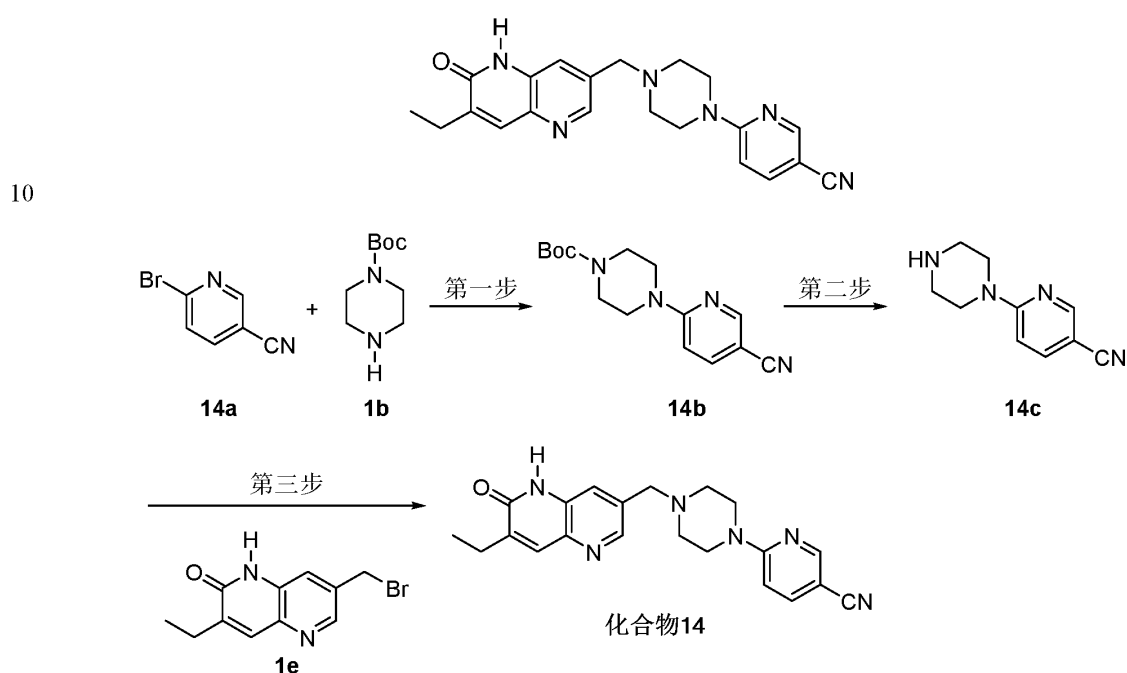
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.66 (t, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.46 (t, 4H), 2.13 (ddt, 1H), 1.00 – 0.91 (m, 2H), 0.86 – 0.76 (m, 2H).

5 LC-MS m/z (ESI) = 387.46 $[\text{M}+1]$.

实施例 14

6-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲腈 (化合物**14**)

6-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinonitrile



第一步

4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**14b**)

$\text{tert-butyl 4-(5-cyanopyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate}$

15 按照中间体**1c**的方法, 制备得到中间体**14b** (黄色固体, 1.2 g, 产率85%)。

LCMS m/s =289.16 $[\text{M}+1]$.

第二步

6-(哌嗪-1-基)吡啶甲腈 (**14c**)

6-(piperazin-1-yl)picolinonitrile

20 按照中间体**1d**的方法, 制备得到中间体**14c** (黄色固体, 1.1 g, 产率90%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.91 (t, 4H), 3.15 (t, 4H).

LCMS m/z =189.10[M+1].

第三步

- 5 6-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲腈 (化合物14)
6-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinonitrile

按照化合物1的方法，制备得到化合物14（白色固体，43 mg，产率65%）。

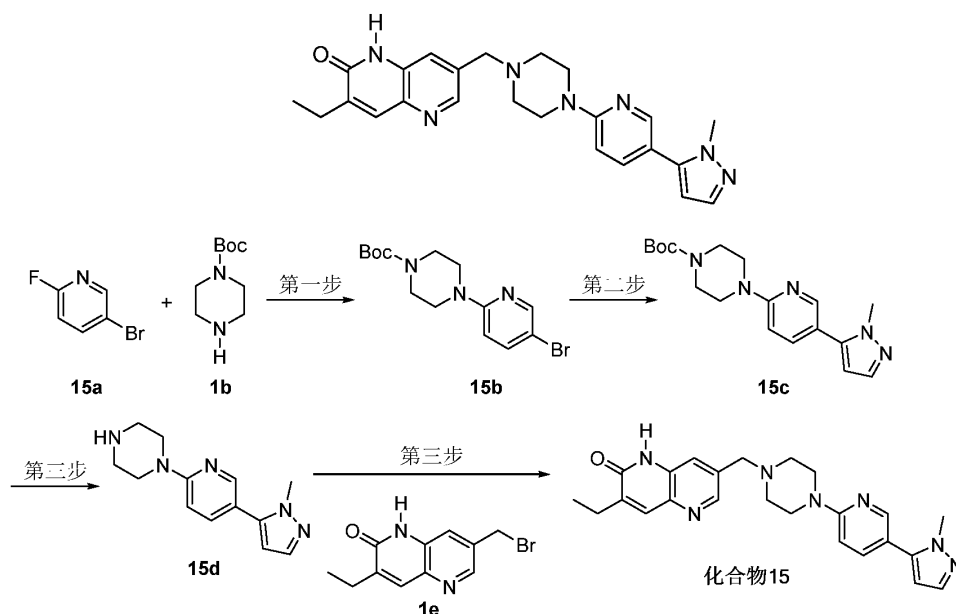
- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.88 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H),
10 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.67-3.65 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H),
2.48 – 2.44 (m, 4H), 1.17 (t, 3H).

LCMS m/z =375.19 [M+1].

实施例15

- 3-乙基-7-((4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮
15 (化合物15)

3-ethyl-7-((4-(5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one



- 20 第一步

4-(5-溴吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (15b)

tert-butyl 4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

将 5-溴-2-氟吡啶化合物 **15a** (1 g, 5.71 mmol)、叔丁基哌嗪-1-羧酸酯化合物 **1b** (1.17 g, 4.5 mmol) 溶于二甲基亚砜 (20 mL) 中, 加入碳酸钾 (1.18 g, 8.57 mmol), 反应瓶 120 °C 油浴锅中反应, 反应 8 小时后加入水 (60 mL) 淬灭, 析出固体, 过滤并用水 (3 mL*2) 洗涤滤饼, 干燥后得到化合物 **15b** (黄色固体, 1.7 g, 产率 87%)。

5 LCMS m/s=342.07 [M+1].

第二步

4-(5-(1-甲基-1*H*)叔丁基吡唑-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐 (**15c**)

tert-butyl 4-(5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

将 4-(5-溴吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯化合物 **15b** (1.7 g, 5.00 mmol)、1-甲基-
10 1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (1.14 g, 5.50 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入 (甲磺酸(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-甲氨-1,1'-联苯-2-基)铯(II) (430.25 mg, 0.5 mmol)、碳酸铯 (3.26 g, 10.0 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 120 °C 油浴锅中反应, 反应 16 小时后加入水 (50 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (PE:EA=3:1), 得到化合物
15 **15c** (黄色固体, 1.5 g, 产率 88%)。

LCMS m/s=344.20[M+1].

第三步

1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-2-基)哌嗪 (**15d**)

1-(5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperazine

20 向化合物 **15c** (1.5 g, 4.37 mmol) 中加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 15 mL), 室温下搅拌反应 2 小时, 过滤反应液并收集滤饼, 得到化合物 **15d** (黄色固体, 902.62 mg, 产率 85%)。

LCMS m/s=244.15 [M+1].

第四步

25 3-乙基-7-((4-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮 (化合物**15**)

3-ethyl-7-((4-(5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1*H*)-one

30 将化合物 **15d** (121.50 mg, 0.50 mmol) 和化合物 **1e** (133.00 mg, 0.50 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (316 mg, 2.50 mmol), 反应体系置换氮气后置于 70°C 油浴锅中反应 3 小时, 减压浓缩反应液得到粗品, 再经柱层析纯化

(MeOH:DCM=1:60 到 1:15), 得到**化合物 15** (白色固体, 160.96 mg, 产率: 75%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.59-3.52 (m, 4H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.56 (d, 2H), 1.18 (t, 3H).

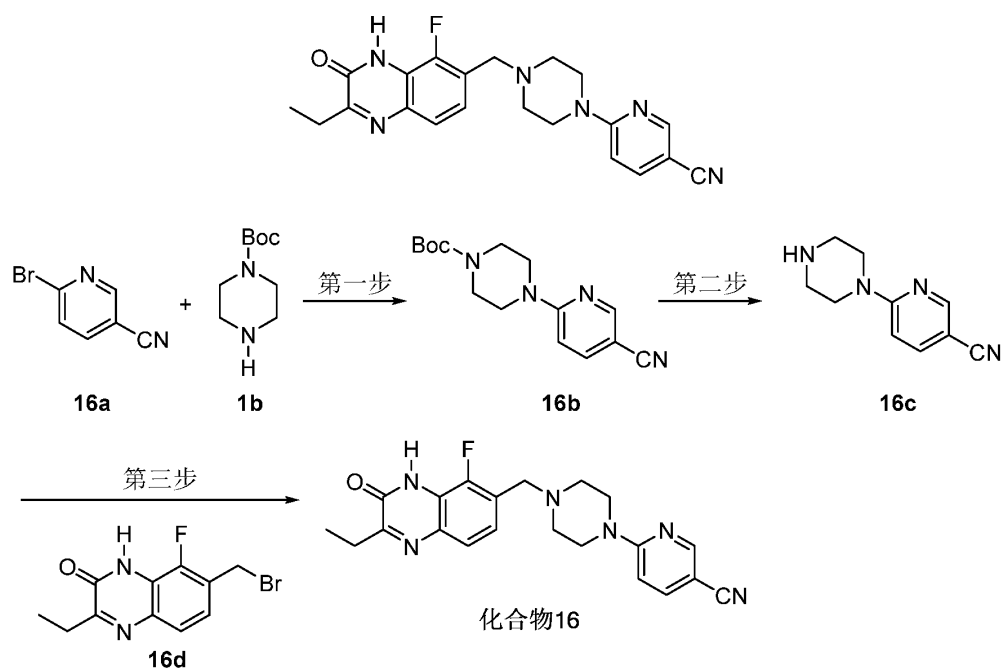
5 LCMS m/z =430.23 [M+1].

实施例16

6-(4-((2-乙基-5-氟-3-氧-3,4-二氢喹啉-6-基)甲基)哌嗪-1-基)烟腈

(**化合物16**)

6-(4-((2-ethyl-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile
10



第一步

4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**16b**)

15 tert-butyl 4-(5-cyanopyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体**1c**的方法, 制备得到中间体**6b** (黄色固体, 1.2 g, 产率85%)。

LCMS m/z =289.16 [M+1].

第二步

6-(哌嗪-1-基)吡啶甲腈 (**16c**)

20 6-(piperazin-1-yl)nicotinonitrile

按照中间体**1d**的方法, 制备得到中间体**16c** (黄色固体, 1.1 g, 产率90%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.91 (t, 4H), 3.15 (t, 4H).

LCMS m/z =189.10[M+1].

第三步

- 5 6- (4- ((2-乙基-5-氟-3-氧-3,4-二氢喹啉-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 烟腈
(化合物16)

6-(4-((2-ethyl-5-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile

- 10 化合物16d根据专利WO2021260092中中间体66的合成方法制备得到(白色固体5g, 收率76%), LCMS m/z =286.00 [M+1]。

按照化合物1的方法, 制备得到化合物16 (白色固体, 52 mg, 产率63%)。

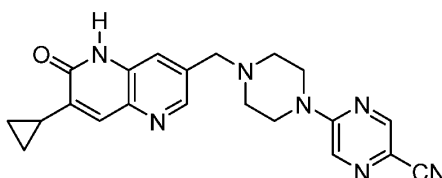
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.58-4.39 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.33 – 2.99 (m, 4H), 2.84 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

- 15 LCMS m/z =394.17[M+1].

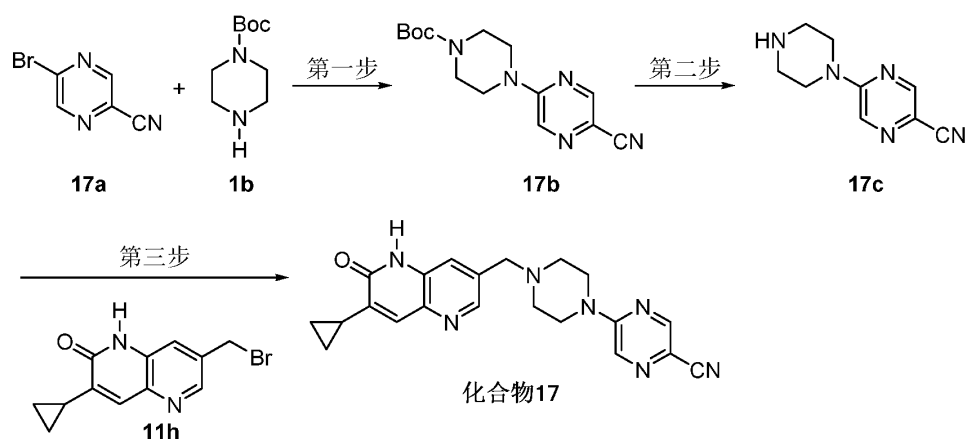
实施例 17

5- (4- ((7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 吡啶-2-腈
(化合物 17)

- 20 5-(4-((7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile



35



第一步

4-(5-氰基吡嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**17b**)

tert-butyl-4-(5-cyanopyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体**1c**的方法，制备得到中间体**17b**（黄色固体，1.3 g，产率75%）。

LCMS m/z =290.15 $[M+1]$.

第二步

5-(哌嗪-1-基)吡嗪-2-腈 (**17c**)

5-(piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile

按照中间体**1d**的方法，制备得到中间体**17c**（黄色固体，0.9 g，产率90%）。

LCMS m/z =190.10 $[M+1]$.

第三步

5-(4-((7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-腈
(化合物 **17**)

5-(4-((7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile

按照化合物**1**的方法，制备得到化合物**17**（白色固体，23 mg，产率61%）。

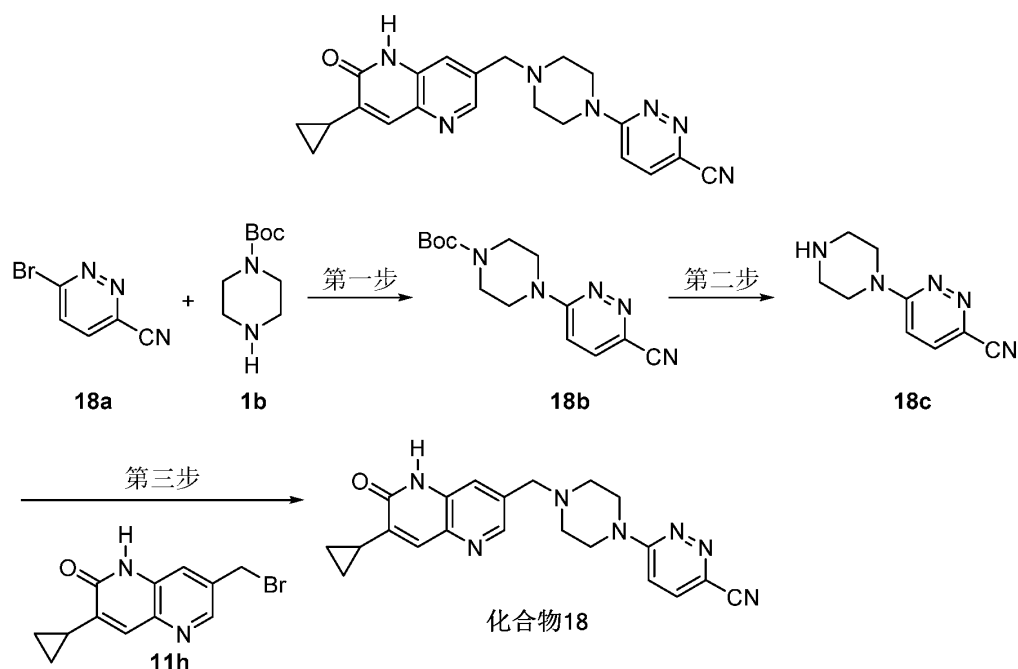
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.89 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.37 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.84 (t, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.46 (t, 4H), 1.22 (dt, 1H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.82 (dt, 2H).

LCMS m/z =388.19 $[M+1]$.

实施例 18

6-(4-((7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-腈
(化合物 **18**)

6-(4-((7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridazine-3-carbonitrile



5 第一步

4-(6-氰基哒嗪-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (18b)

tert-butyl-4-(6-cyanopyridazin-3-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体1c的方法，制备得到中间体18b（黄色固体，1.5 g，产率80%）。

LCMS m/z =290.15 [M+1].

10 第二步

6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-腈 (18c)

6-(piperazin-1-yl)pyridazine-3-carbonitrile

按照中间体1d的方法，制备得到中间体18c（黄色固体，1.1 g，产率88%）。

LCMS m/z =190.10[M+1].

15 第三步

6-(4-((7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-腈
(化合物 18)

6-(4-((7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridazine-3-carbonitrile

20 按照化合物1的方法，制备得到化合物18（白色固体，23 mg，产率61%）。

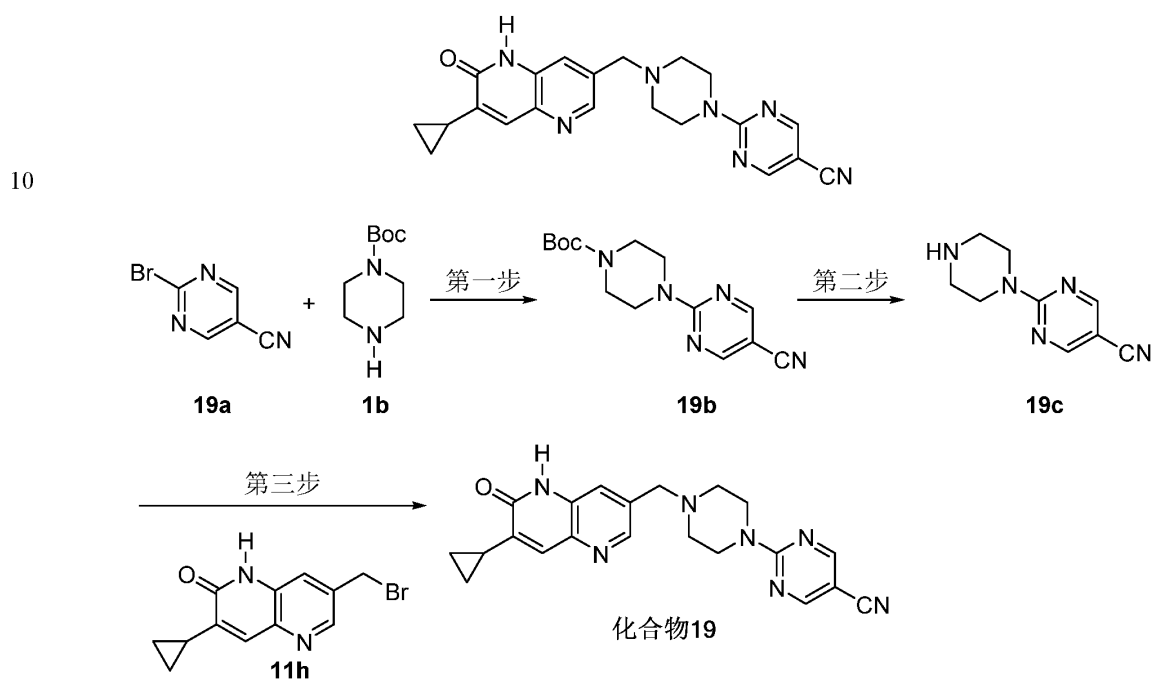
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.89 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.53 (dd, 4H), 2.54 (d, 4H), 1.34 (t, 1H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 0.91 – 0.81 (m, 2H).

LCMS m/z =388.19 [M+1].

5 实施例 19

2- (4- ((7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 嘧啶-5-腈
(化合物 19)

2-((4-((7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyrimidine-5-carbonitrile



第一步

4- (5-氰基嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (19b)

15 *tert*-butyl-4-(5-cyanopyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体1c的方法, 制备得到中间体19b (黄色固体, 1.1 g, 产率74%)。

LCMS m/z =290.15 [M+1].

第二步

2- (哌嗪-1-基) 嘧啶-5-腈 (19c)

20 2-(piperazin-1-yl)pyrimidine-5-carbonitrile

按照中间体1d的方法, 制备得到中间体19c (黄色固体, 0.8 g, 产率89%)。

LCMS m/s=190.10[M+1].

第三步

2-(4-(7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-腈
(化合物 19)

5 2-(4-((7-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyrimidine-5-carbonitrile

按照化合物1的方法，制备得到化合物19（白色固体，23 mg，产率61%）。

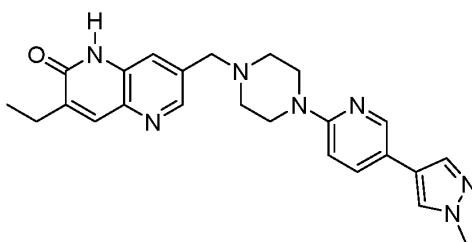
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.89 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.34 (d, 1H), 7.57 (d, 1H),
7.43 (s, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 4H), 1.21 (dt, 1H), 1.01 – 0.94
10 (m, 2H), 0.83 – 0.79 (m, 2H).

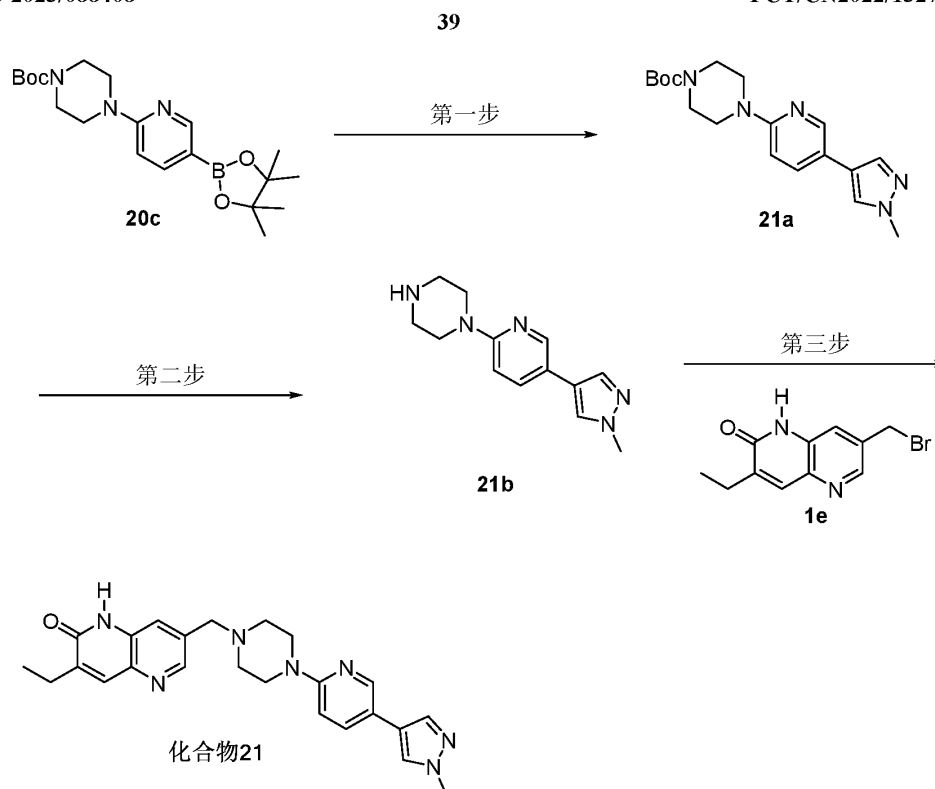
LCMS m/s=388.19 [M+1].

实施例 21

3-乙基-7-(4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物21)

15 3-ethyl-7-((4-(5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1H)-one





第一步

4-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**21a**)

tert-butyl-4-(5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

5 按照中间体**20d**的方法, 制备得到中间体**21a** (黄色固体, 330 mg, 产率64%)

LCMS m/z =345.20[M+1].

第二步

1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌嗪 (**21b**)

1-(5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazine

10 按照中间体**1d**的方法, 制备得到中间体**21b** (黄色固体, 120 mg, 产率61%)。

LCMS m/z =244.15[M+1].

第三步

3-乙基-7-(4-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮 (化合物**21**)

15 3-ethyl-7-((4-(5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-naphthyridin-2(1*H*)-one

按照化合物**1**的方法, 制备得到化合物**21** (白色固体, 30 mg, 产率71%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 – 3.47 (m, 6H), 2.68 – 2.62 (m, 4H), 1.99 (t, 2H), 1.23 (s, 3H).

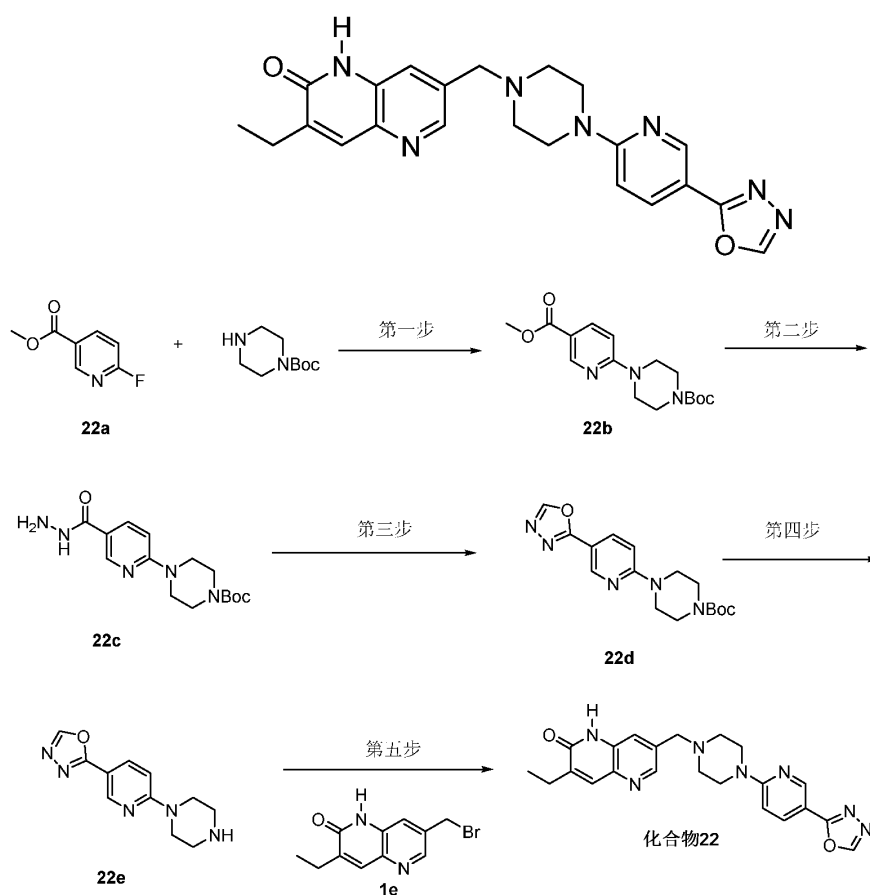
LCMS m/z =429.24 [M+1]

5 实施例 22

7-((4-(5-(1,3,4-恶二唑-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物22)

7-((4-(5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-one

10



第一步

4-(5-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (22b)

15

tert-butyl 4-(5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体4c的方法, 制备得到中间体22b (白色固体, 8.4g, 产率76%)

LCMS m/z =322.17[M+1].

第二步

4- (5- (肼羰基) 吡啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**22c**)

tert-butyl 4-(5-(hydrazinecarbonyl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

将中间体 **22b** (2.0 g, 6.2 mmol) 加入到水合联氨中 (3.2 g, 62 mmol), 然后置于 80°C 下油浴反应 24 h, 反应完毕后减压浓缩, 加入 50 ml 乙酸乙酯溶解, 再用水洗涤有机相, 再用 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发溶剂, 得粗品 **22c** (黄色固体, 820 mg, 产率 83%)。

LCMS m/s=322.18[M+1].

第三步

10 4- (5- (1,3,4-恶二唑-2-基) 吡啶-2-甲基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**22d**)

tert-butyl 4-(5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

将中间体 **22c** (500 mg, 1.6 mmol) 加入至 50 ml 原甲酸三乙酯中, 加热至 150°C 反应 48 h, 反应完毕后, 通过硅胶层析纯化粗产物 (PE/EA=3/1)。得中间体 **22d** (无色油状, 210 mg, 产率 39%)。

15 第四步

2- (6- (哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) -1,3,4-恶二唑 (**22e**)

2-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazole

按照中间体**1d**的方法, 制备得到中间体 **22e** (黄色固体, 82 mg, 产率86%)。

第五步

20 7- (4- (5- (1,3,4-恶二唑-2-基) 吡啶-2-甲基) 哌嗪-1-基) 甲基) -3-乙基-1,5-萘啶-2 (1*H*) -酮 (化合物**22**)

7-((4-(5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1*H*)-one

按照化合物**1**的方法, 制备得到化合物**22** (白色固体, 42 mg, 产率81%)。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.65 (d, 6H), 3.32 (s, 4H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)..

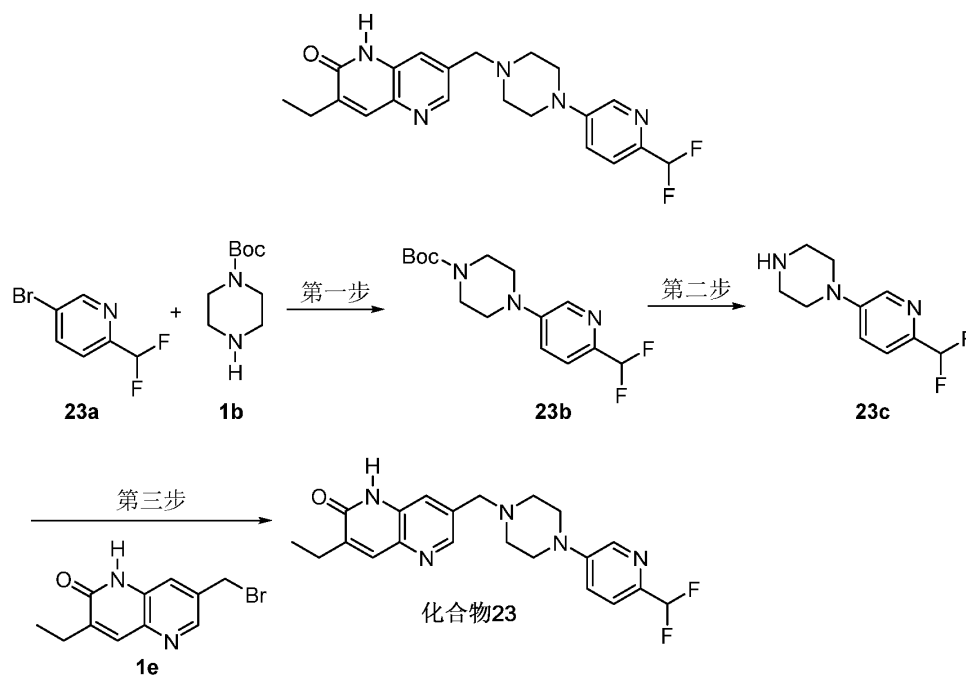
LCMS m/s=418.19 [M+1]

实施例 23

30 7-((4-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮 (化合物**23**)

7-((4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-

2(1H)-one



第一步

5 4-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**23b**)

tert-butyl 4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate

将 5-溴-2-氟甲基吡啶化合物 **23a** (2 g, 9.61 mmol)、叔丁基哌嗪-1-羧酸酯化合物 **1b** (1.79 mg, 9.61 mmol) 溶于甲苯 (30 mL) 中, 加入醋酸钨 (215 mg, 0.96 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (598 mg, 0.96 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 120 °C 油浴锅中反应, 反应 16 小时后加入水 (40 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (6×30 mL) 萃取, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (PE:EA=5:1), 得到化合物 **23b** (黄色固体, 1.89 g, 产率 63%)。

LCMS m/s=314.16[M+1].

第二步:

15 1-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪 (**23c**)

1-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)piperazine

向化合物 **23b** (1.89 g, 6.03 mmol) 中加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (4M, 63.3mL), 室温下搅拌反应 16 小时, 过滤反应液并收集滤饼, 得到化合物 **23c** (黄色固体, 1.96 g, 产率 94%)。

20 LCMS m/s=214.11[M+1].

第三步:

7-((4-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

(化合物 23)

7-((4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-

5 2(1H)-one

化合物 1e 根据专利 WO2021013735 中中间体 14 的合成方法制备得到 (白色固体 5g, 收率 76%), LCMS m/s=267 [M+1]。

将化合物 23c (100 mg, 0.46 mmol) 和化合物 1e (83 mg, 0.37 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (181 mg, 1.40 mmol), 反应体系置换氮气后
10 置于 70°C 油浴锅中反应 3 小时, 减压浓缩反应液得到粗品, 再经柱层析纯化 (MeOH:DCM=1:60 到 1:15), 得到化合物 23 (白色固体, 65 mg, 产率: 34%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.35 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 6.95 - 6.65 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 2.59 - 2.51 (m, 6H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz,
15 3H).

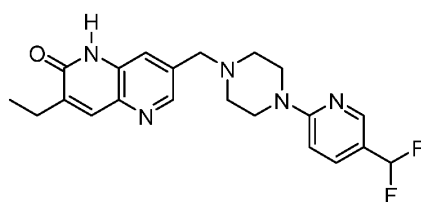
LCMS m/s=400.02[M+1].

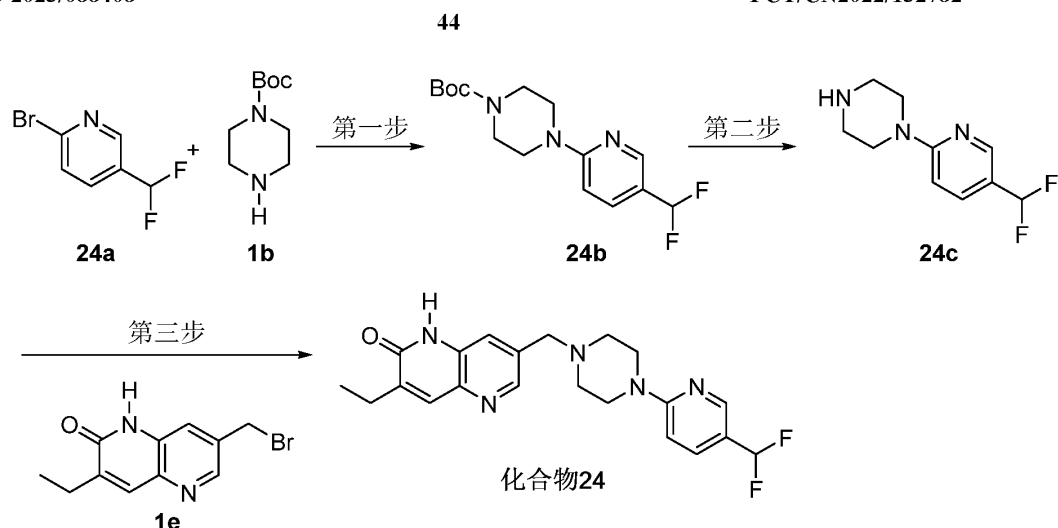
实施例 24

7-((4-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-

2(1H)-酮 (化合物24)

20 7-((4-(5-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-one





第一步

4-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (24b)

5 tert-butyl 4-(5-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体1c的方法，制备得到中间体24b（黄色固体，1.8 g，产率85%）。

LCMS m/s=314.16[M+1].

第二步

1-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪 (24c)

10 1-(5-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazine

2-按照中间体1d的方法，制备得到中间体24d（黄色固体，1.1 g，产率92%）。

LCMS m/s=214.11[M+1].

第三步

7-((4-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

15 (化合物24)

7-((4-(5-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-

2(1H)-one

按照化合物1的方法，制备得到化合物24（白色固体，30 mg，产率43%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.34 (d, J = 2.7

20 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 6.97 - 6.67

(m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 4H), 2.60 - 2.52 (m, 6H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

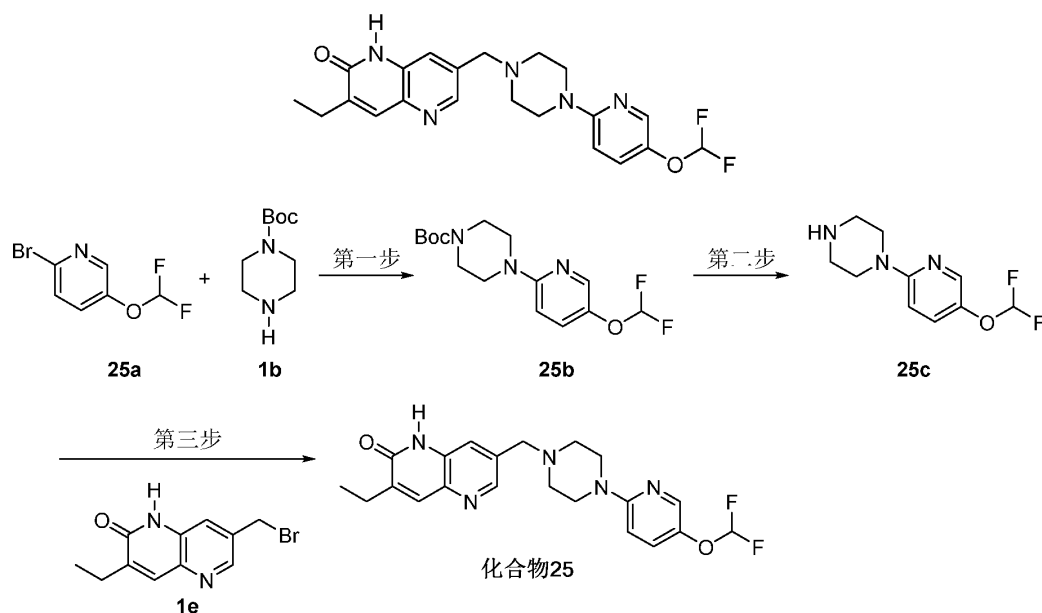
LCMS m/s=400.19[M+1].

实施例 25

7-((4-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮
(化合物25)

7-((4-(5-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1*H*)-one

5



第一步

4-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (25b)

10 tert-butyl 4-(5-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体1c的方法，制备得到中间体25b（红褐色固体，2.35 g，产率79%）。

LCMS m/s=330.16[M+1].

第二步

1-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪 (25c)

15 1-(5-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl)piperazine

按照中间体1d的方法，制备得到中间体25c（黄色固体，2.2 g，产率95%）。

LCMS m/s=230.10[M+1].

第三步

7-((4-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮

20 (化合物25)

7-((4-(5-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1*H*)-one

按照化合物1的方法，制备得到化合物25（褐色固体，75 mg，产率41%）。

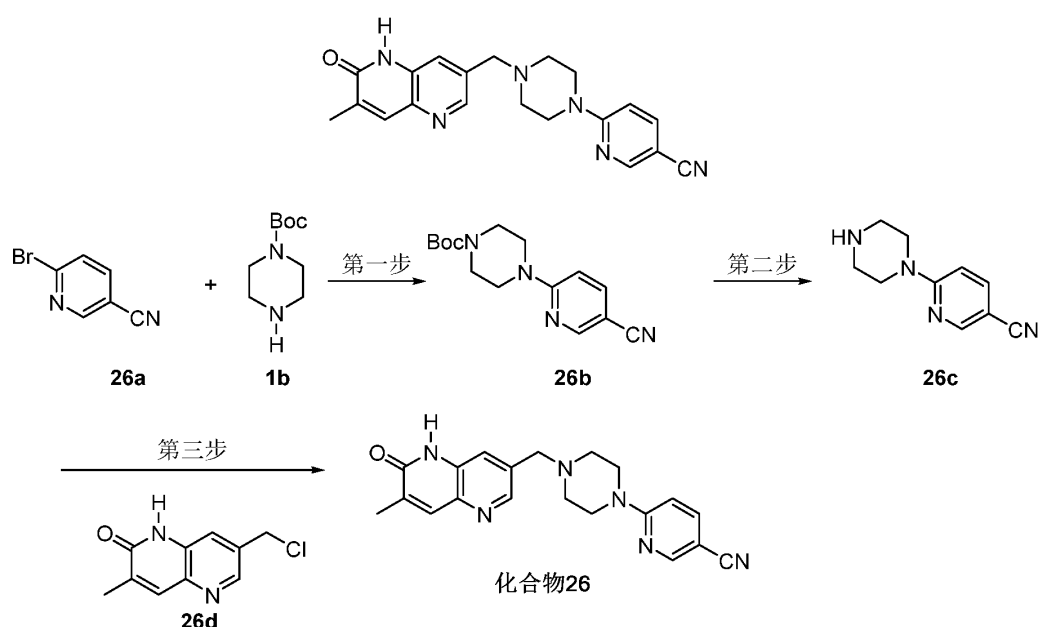
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 74.3$ Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 4H), 2.57 - 2.50 (m, 4H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

LCMS m/z =416.18[M+1].

实施例 26

6-(4-((7-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)烟腈 (化合物26)

6-(4-((7-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile



第一步

4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**26b**)

tert-butyl 4-(5-cyanopyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

按照中间体1c的方法，制备得到中间体26b（褐色固体，2.47 g，产率75%）。

LCMS m/z =289.16[M+1].

第二步

6-(哌嗪-1-基)烟腈 (**26c**)

6-(piperazin-1-yl)nicotinonitrile

按照中间体1d的方法，制备得到中间体26c（黄色固体，2.1 g，产率92%）。

LCMS m/s=189.11[M+1].

第三步

6-(4-((7-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)烟腈 (化合物26)

6-(4-((7-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-

5-yl)nicotinonitrile

化合物26d按专利WO2021013735A1制备

按照化合物1的方法，制备得到化合物26（白色固体，88 mg，产率33%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).

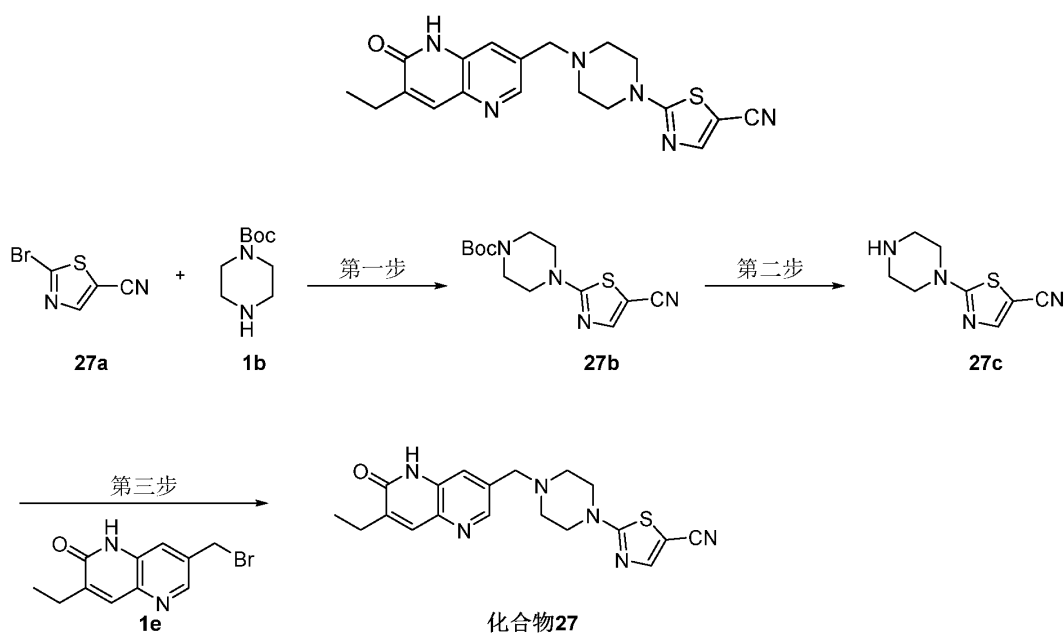
LCMS m/s=361.17[M+1].

实施例 27

2-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑-5-腈

(化合物27)

2-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)thiazole-5-carbonitrile



第一步

4-(5-氰基噻唑-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (27b)

tert-butyl 4-(5-cyanothiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate

将 2-溴噻唑-5-腈化合物 27a (1 g, 5.30 mmol)、叔丁基哌嗪-1-羧酸酯化合物 1b

(1.08 g, 5.82 mmol) 溶于甲苯 (15 mL) 中, 加入醋酸钨 (119 mg, 0.53 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (330 mg, 0.53 mmol), 碳酸铯 (6.9 g, 21.3 mmol)。反应瓶置换氮气后置于 120 °C 油浴锅中反应, 反应 16 小时后加入水 (20 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (PE:EA=5:1), 得到化合物 **27b** (黄色固体, 1.5 g, 产率 96%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 4H), 3.50 – 3.43 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

LCMS m/s=294.10[M+1].

第二步

10 2-(哌嗪-1-基)噻唑-5-腈 (化合物**27c**)

2-(piperazin-1-yl)thiazole-5-carbonitrile

向化合物 **27b** (1.5 g, 5 mmol) 中加入盐酸的 1,4 二氧六环溶液 (4 M, 15 mL), 室温下搅拌反应 2 小时, 过滤反应液并收集滤饼, 得到化合物 **27c** (黄色固体, 900 mg, 产率 91%)。

15 LCMS m/s=194.10[M+1].

第三步

2-(4-((7-乙基-6-氧代-5, 6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑-5-腈

(化合物**27**)

20 2-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)thiazole-5-carbonitrile

化合物 **1e** 根据专利 WO2021013735 中中间体 **14** 的合成方法制备得到 (白色固体 5g, 收率 76%), LCMS m/s=267 [M+1]。

将化合物 **27c** (100 mg, 0.51 mmol) 和化合物 **1e** (123 mg, 0.46 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (297 mg, 2.3 mmol), 反应体系置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 3 小时, 减压浓缩反应液得到粗品, 再经柱层析纯化 (MeOH:DCM=1:60 到 1:15), 得到化合物 **27** (白色固体, 100 mg, 产率 57%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 4H), 2.54 – 2.52 (m, 6H), 1.17 (t, 3H).

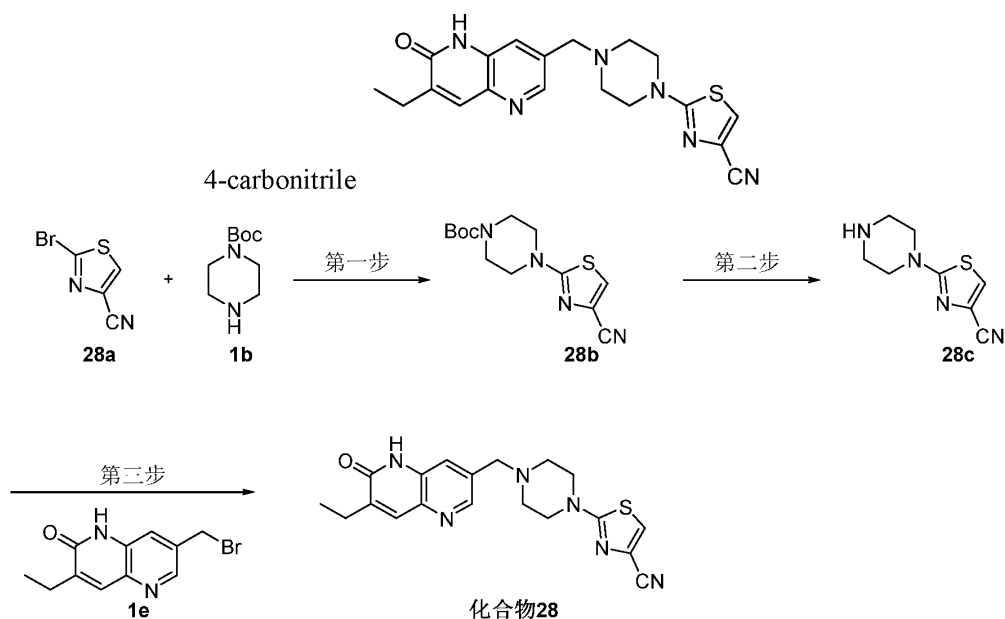
LCMS m/s=381.20 [M+1].

30 实施例 **28**

2-(4-((7-乙基-6-氧代-5, 6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑-4-腈

(化合物**28**)

2-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)thiazole-



第一步

5 4-(4-氰基噻唑-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (化合物28b)

tert-butyl 4-(4-cyanothiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate

将 2-溴噻唑-4-腈化合物 **28a** (1 g, 5.30 mmol)、叔丁基哌嗪-1-羧酸酯化合物 **1b** (1.08 g, 5.82 mmol) 溶于甲苯 (15 mL) 中, 加入醋酸钯 (119 mg, 0.53 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (330 mg, 0.53 mmol), 碳酸铯 (6.9 g, 21.3 mmol)。反应瓶置换
10 氮气后置于 120 °C 油浴锅中反应, 反应 16 小时后加入水 (20 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (PE:EA=5:1), 得到化合物 **28b** (黄色固体, 100 mg, 产率 6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 1H), 3.44 (s, 8H), 1.42 (s, 10H).

LCMS m/s=294.10[M+1].

15 第二步

2-(哌嗪-1-基)噻唑-4-腈 (化合物28c)

2-(piperazin-1-yl)thiazole-4-carbonitrile

向化合物**28b** (100 mg, 0.33 mmol) 中加入盐酸的1,4-二氧六环溶液 (4 M, 2 mL), 室温下搅拌反应2小时, 过滤反应液并收集滤饼, 得到化合物**28c** (黄色固体,
20 60 mg, 产率92%)。

LCMS m/s=194.10[M+1].

第三步

2-(4-((7-乙基-6-氧代-5, 6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑-4-腈2-(4-((3-乙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)噻唑-4-腈 (化合物28)

2-(4-((7-ethyl-6-oxo-5,6-dihydro-1,5-naphthyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)thiazole-4-carbonitrile将化合物28c (60 mg, 0.31 mmol) 和化合物1e (91 mg, 0.34 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 中, 加入*N,N*-二异丙基乙胺 (219 mg, 1.7 mmol), 反应体系置换氮气后置于90 °C油浴锅中反应3小时, 减压浓缩反应液得到粗品, 再经柱层析纯化 (MeOH:DCM=1:60到1:15), 得到化合物28 (白色固体, 50 mg, 产率38%)。

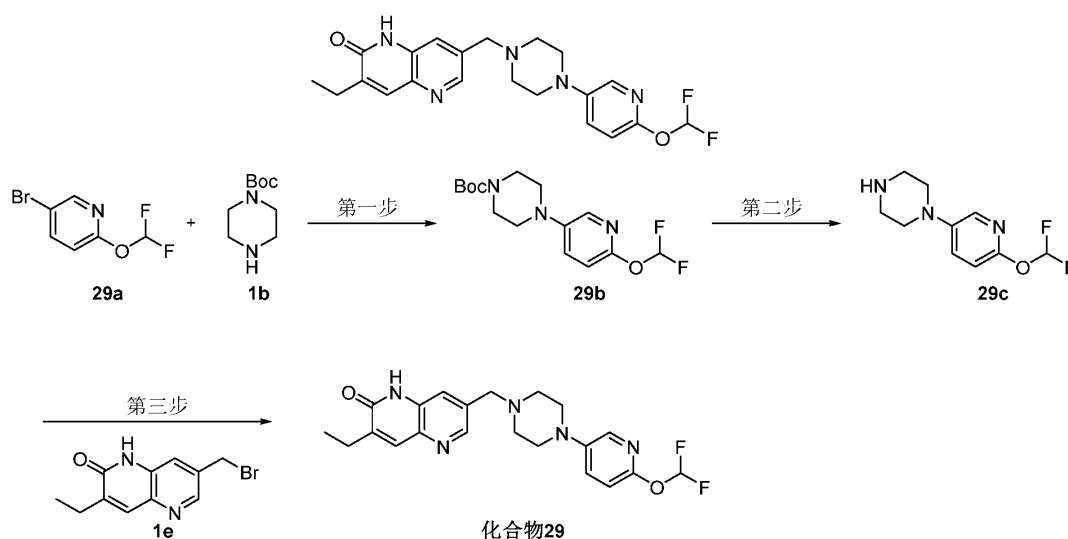
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.55 – 3.39 (m, 4H), 2.54 – 2.52 (m, 6H), 1.17 (t, 3H).

LCMS *m/z*=381.20 [M+1].

实施例 29

7-((4-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物29)

7-((4-(6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-one



第一步

4-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (化合物29b)

tert-butyl 4-(6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate

将 5-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶 化合物 29a (500 mg, 2.23 mmol)、叔丁基哌嗪-1-羧酸酯化合物 1b (457 mg, 2.45 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入醋酸钯 (50 mg,

0.22 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(137 mg, 0.22 mmol), 碳酸铯(2.9 g, 8.92mmol)。反应瓶置换氮气后置于 120°C 油浴锅中反应, 反应 16 小时后加入水(10 mL)淬灭, 加入乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(PE:EA=5:1), 得到化合物 **29b**(黄色固体, 700 mg, 产率 95%)。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 4H), 3.14 – 3.03 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

LCMS m/s=329.20 [M+1].

第二步

1- (6- (二氟甲氧基) 吡啶-3-基) 哌嗪 (化合物**29c**)

10 1-(6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)piperazine

向化合物**29b**(700 mg, 2.13 mmol) 中加入盐酸的1,4-二氧六环溶液(4 M, 4 mL), 室温下搅拌反应2小时, 过滤反应液并收集滤饼, 得到化合物**29c**(黄色固体, 450 mg, 产率92%)。

LCMS m/s=229.10 [M+1].

15 第三步

7-((4-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (化合物**29**)

7-((4-(6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-1,5-naphthyridin-2(1H)-one 将化合物 **29c** (50 mg, 0.22 mmol) 和化合物 **1e** (52 mg, 0.20 mmol) 溶解于乙腈(5 mL)中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(129 mg, 1.0 mmol), 反应体系置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 3 小时, 减压浓缩反应液得到粗品, 再经柱层析纯化(MeOH:DCM=1:60 到 1:15), 得到化合物 **29**(白色固体, 20 mg, 产率 25%)。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 4H), 2.56 – 2.53 (m, 6H), 1.18 (t, 3H).

LCMS m/s=416.20 [M+1].

生物学试验

1. PARP1和PARP2酶活抑制实验

本实验使用 PARP1 Chemiluminescent assay (BPS, Cat No.:80551) 和 PARP2
30 Chemiluminescent assay (BPS, Cat No.:80552) 分别检测受试化合物对 PARP1 和 PARP2 酶活的抑制情况, 具体实验方法为: 使用组蛋白混合物包被 96 孔板过夜, 再加入封闭

缓冲液室温孵育 90 分钟。随后加入受试化合物、PARP 酶以及生物素标记的底物室温孵育 1 小时。孵育结束后，加入链霉亲和素标记的 HRP，室温孵育 30 分钟。最后加入 ELISA ECL 底物 A/B 混合液立即使用利用酶标仪进行生物发光检测。利用 GraphPad Prism 8 软件计算 IC₅₀。

5 结果表明, 本发明化合物对 PARP1 具有显著的生物抑制活性, 且相对于 PARP2 具备良好的选择性。

2. PARP1 和 PARP2 trapping 实验

2.1 PARP1 trapping 实验

先将 PARP1 (BPS, Cat No.:80501)和 Mab anti GST-Tb cryptate (cibio, Cat No.:61GSTTL)加入到 384 孔板中,再加入 DSB DNA probe-1 (Generay)以及受试化合物,室温孵育 45 分钟。随后加入 NAD (Sigma, Cat No.: 10127965001)室温孵育 10 分钟后,使用 Envision 2105 (PerkinElmer)进行 TR-FRET 检测。利用 GraphPad Prism 8 软件计算 IC₅₀, 结果如表 1 所示。

2.2 PARP2 trapping 实验

15 先将 PARP2 (BPS, Cat No.:80502)和 Mab anti GST-Tb cryptate (cisbio, Cat No.:61GSTTL) 加入到 384 孔板中, 再加入 PARP2 probe2 (Generay)以及受试化合物, 室温孵育 45 分钟。随后加入 NAD (Sigma, Cat No.: 10127965001)室温孵育 10 分钟。最后使用 Envision 2105 (PerkinElmer)进行 TR-FRET 检测。利用 GraphPad Prism 8 软件计算 IC₅₀, 结果如表 1 所示。

20 表1. PARP1和PARP2 trapping实验结果

化合物	PARP1 trapping IC ₅₀ (nM)	PARP2 trapping IC ₅₀ (nM)	PARP2/PARP1
对照例1	1.9	1158	619
1	1.0	2558	2479
3	1.2	3052	2554
4	1.1	2878	2586
13	0.8	682	801
14	0.8	1676	2028

注：对照例 1 为 J. Med. Chem (2021), 64(19), 14498 - 14512 的化合物 25，其按照化合物 25 的制备方法得到。

结果表明，本发明化合物对 PARP1 捕获(trapping)具有显著抑制活性，且相对于 PARP2 捕获(trapping)具有良好的选择性。

3. 细胞增殖抑制实验

3.1 DLD-1 BRCA2^{-/-}细胞增殖抑制实验

5 人结直肠腺癌上皮细胞系DLD-1 BRCA2^{-/-} (Horizon Discovery Ltd., Cat No.:HD105-007)培养于含10%FBS，1%双抗，1%L-G和0.1mg/mL潮霉素的RPMI-1640培养基中，培养条件为37℃, 5%CO₂。通过细胞计数，按照每孔1000个DLD-1 BRCA2^{-/-}细胞接种于96孔板，过夜培养。次日加入受试化合物，由最高剂量10 μM开始，2倍梯度稀释，共设置9个梯度浓度，同时设置含相同DMSO浓度的空白对照孔。在37℃, 5%浓度的CO₂下
10 培养7天后，加入CellTiter-Glo®Reagent，使用酶标仪测定化学发光值。用GraphPad Prism 8软件计算IC₅₀，结果如表2所示。

表2. 本发明化合物对DLD-1 BRCA2^{-/-}细胞增殖抑制实验

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	1.7
3	3.3
4	5.4

结果表明，本发明化合物对DLD1 BRCA2^{-/-}细胞增殖具有明显抑制作用。

3.2 MDA-MB-436细胞增殖抑制实验

15 人乳腺癌细胞系MDA-MB-436 (供应商ATCC, Cat#HTB-130)培养于含10% FBS，1%双抗的L15培养基中，培养条件为37℃, 5%CO₂。通过细胞计数，按照每孔400个MDA-MB-436细胞接种于384孔板，过夜培养。次日加入受试化合物，由最高剂量10 μM开始，3倍梯度稀释，共设置10个梯度浓度，同时设置含0.1%DMSO浓度的空白对照孔。在37℃ 5%浓度的CO₂下培养7天后，加入Celltiter Glo assay kit检测液，使用
20 酶标仪测定化学发光值。用GraphPad Prism 8软件计算IC₅₀，结果如表3所示。

表3. 本发明化合物对MDA-MB-436细胞增殖抑制实验

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
对照例2	29.2
1	12.2
3	11.1
10	12.1

14	1.9
21	27.8
24	8.3

注：对照例 2 为专利 WO2009053373 的化合物 17，其按照化合物 17 的制备方法得到。
结果表明，本发明化合物对MDA-MB-436细胞增殖具有明显抑制作用。

4. MDCK-MDR1细胞模型评估双向渗透性

5 本实验采用单层MDCK-MDR1细胞，在96孔板Transwell板进行孵育。将含有1 μM
受试化合物的转运缓冲溶液加入顶端侧或基底侧的适当给药端孔中，适当接收端孔中
加入含DMSO的转运缓冲溶液。在37℃条件下孵育2小时后，取出细胞板并从顶端和底
端各取出50 μL样品至新的96孔板中，随后加入乙腈沉淀蛋白。使用LC-MS/MS分析样
品并测定受试化合物的浓度，浓度数据用于计算从单层细胞顶端侧向基底侧和基底侧
10 向顶端转运的表观渗透系数，从而计算外排率。用荧光黄的渗漏评价孵育2小时后单层
细胞的完整性。受试化合物在单层MDCK-MDR1细胞中的渗透结果如表4所示。

表4. 本发明化合物在单层MDCK-MDR1细胞中的渗透结果

化合物编号	MDCK-MDR1 Papp (A-B) (10 ⁻⁶ , cm/s)	MDCK-MDR1 Papp (B-A) (10 ⁻⁶ , cm/s)	Efflux Ratio
对照例1	3.38	43.78	13.06
化合物14	16.43	37.33	2.3

注：对照例 1 为 J. Med. Chem (2021), 64(19), 14498-14512 的化合物 25，其按照化
合物 25 的制备方法得到。

15 结果表明：本发明化合物相比于对照例，具有更高的细胞膜渗透性和更低外排
率。

5. 小鼠药代动力学检测

精密称取适量药物，使用 30% DMSO和 30% HP-β-CD将受试化合物配制成 0.1
mg/mL的溶液用于静脉注射给药，使用 0.5% MC将受试化合物配制成 0.1 mg/mL的溶液
20 用于灌胃给药。健康成年雄性ICR小鼠禁食过夜后，静脉注射（0.5mg/kg）和灌胃（1
mg/kg）给予受试化合物，于给药后不同时间点（0.083 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h,
24 h），经前肢静脉采血（肝素钠抗凝）。血液样本经 4℃ 6800 g离心 10 分钟分离得
到血浆，所有样本于-80℃保存待测。采用LC-MS/MS法测定血浆内原型药物浓度，运
用Phoenix WinNonlin7.0 计算主要药代动力学参数，结果如表 5 所示。

表5. 本发明化合物在ICR小鼠体内的药代动力学性质

化合物编号	口服给药 (1 mg/kg)		
	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)
对照例1	5.41	47.56	6.25
化合物14	13.2	183.33	20.36

注：对照例 1 为 J. Med. Chem (2021), 64(19), 14498-14512 的化合物 **25**，其按照化合物 25 的制备方法得到。

结果表明：本申请化合物在小鼠体内显示出明显优于对照例的药代动力学特征。

5 **6. 化合物在大鼠脑组织分布检测**

精密称取适量药物，使用 0.5% MC 将受试物配制成 0.2 mg/mL 的溶液。健康成年雄性 SD 大鼠禁食过夜后，灌胃给予受试物(1 mg/kg) 或空白溶剂，于给药后不同时间点，经眼眶静脉丛采血(EDTA-K₂ 抗凝)，随后处死动物，收集脑组织样本。血液样本经 4 °C 6000 g 离心 5 min 分离得到血浆，所有样本于-80 °C 保存待测。采用 LC-MS/MS 法测定脑组织中化合物的药物浓度，脑组织样本检测前进行匀浆处理。使用 Winnolin 8.3 非房室模型计算主要药动学参数。

结果表明：本申请化合物具有良好的血脑屏障穿透能力。

7. DLD-1 BRCA2 -/-移植瘤药效试验

人结直肠腺癌上皮细胞 DLD-1 BRCA2-/-培养于含 10%FBS 和 1%双抗的 RPMI-1640 培养基中。待细胞融合度达 80-90%时，消化离心计数后按照基质胶和细胞悬液 1:1 的比例混合均匀，接种于 BALB/c Nude 裸小鼠右肋部皮下，接种细胞量为 5×10⁶/只，接种体积为 0.2 mL。待肿瘤生长至 160 mm³左右时，依据瘤体体积大小按照 S 型进行分组，共分为 6 组，组别设置分别为 Vehicle, 对照例 1 (0.1, 1, 10 mpk) 和化合物 14 (1 和 10 mpk)，每组 8 只。使用 0.5%MC 配制受试化合物，按照给药体积 10mL/kg 进行灌胃给药，每天 1 次，共 28 天。给药期间，按照每周 2 次的频率测量肿瘤体积和小鼠体重，并绘制肿瘤生长曲线和小鼠体重变化曲线。末次给药时，分别于不同时间点 (0h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h) 从小鼠眼眶静脉丛采集血样，离心后收集血浆进行药物浓度检测。此外，在末次给药期间，同时进行小鼠给药 1h、6h 和 24h 的肿瘤剥取，研磨后进行肿瘤中药物浓度的检测。

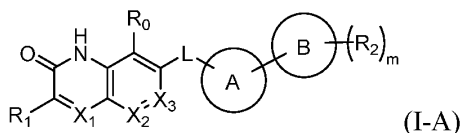
结果表明：与对照例相比，本申请化合物在肿瘤组织中具有更高的浓度，且本申请化合物在移植模型中显示出明显优于对照例的药效。

本发明说明书对具体实施方案进行了详细描述，本领域技术人员应认识到，上述

实施方案是示例性的，不能理解为对本发明的限制，对于本领域技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，通过对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰获得技术方案也落在本发明的权利要求书的保护范围内。

权利要求书

1、一种通式(I-A)所示的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物：



5 其中：

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或者 C_{3-8} 杂环烷基，所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R_0 选自 H、卤素或者 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代；

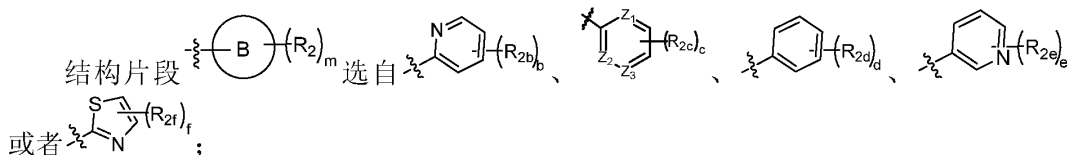
10 X_1 、 X_2 、 X_3 各自独立地选自 N 或者 CR_X ，且 X_1 、 X_2 、 X_3 至少一个选自 N；

R_X 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{3-8} 环烷基；

L 选自 CH_2 ；

A 为 4 至 12 元杂环，所述 4 至 12 元杂环选自 4 至 12 元单环、5 至 12 元螺环、4 至 12 元并环或者 4 至 12 元桥环，所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或

15 S 的杂原子；



R_{2b} 可以相同或者不同；

R_{2c} 可以相同或者不同；

20 R_{2d} 可以相同或者不同；

R_{2e} 可以相同或者不同；

R_{2f} 可以相同或者不同；

R_{2b} 、 R_{2c} 、 R_{2f} 各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 、 C_{1-6} 烷基、4 至 12 元杂环，所述 C_{1-6} 烷基、4 至 12 元杂环任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基的取代基取代，所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R_{2d} 、 R_{2e} 各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 、 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素或 OH 的取代基取代；

R_{2a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基或者 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 杂环烷基，所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个

或者多个选自卤素的取代基取代；

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 各自独立地选自 N 或者 C，且 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 中至少两个选自 N；

n 选自 0、1、2 或者 3；

b 选自 1、2 或者 3；

5 c 选自 1、2 或者 3；

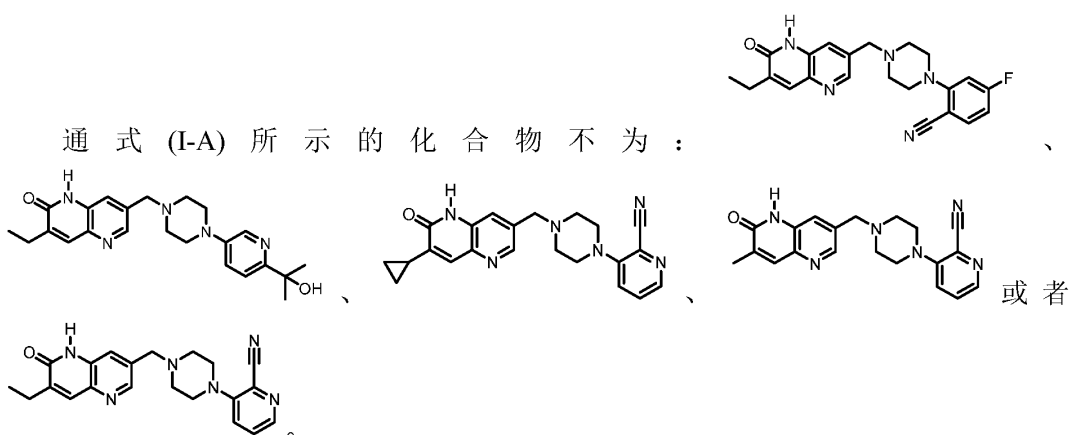
d 选自 2 或者 3；

e 选自 1、2 或者 3；

f 选自 1 或者 2；

条件是：

10 通式 (I-A) 所示的化合物不为：

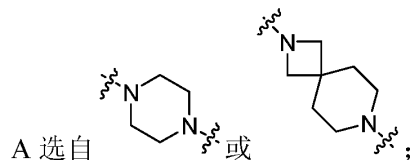


2、根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物，其中：

15 结构单元 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{3-8} 环烷基；

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{3-8} 环烷基；

R_0 选自卤素；



A 选自

R_{2b} 可以相同或者不同，各自独立地选自 CN、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、4 至

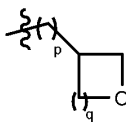
20 12 元杂环，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、4 至 12 元杂环任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基的取代基取代，所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R_{2c} 为 CN；

R_{2d} 为 CN 或卤素；

R_{2f} 为 CN；

R_{2e} 可以相同或者不同，各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 、 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素、OH 的取代基取代；



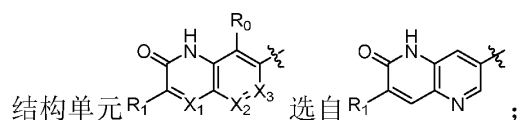
5 R_{2a} 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代；

p 选自 0 或 1；

q 选自 1 或 2。

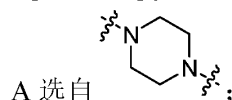
3、根据权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物，

10 其中：



结构单元 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-8} 环烷基；

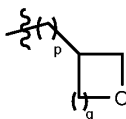
R_1 选自 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-8} 环烷基；



A 选自

R_{2e} 可以相同或者不同，各自独立地选自 CN、 OR_{2a} 、 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任

15 选地进一步被 1 个或者多个选自卤素取代；



R_{2a} 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代。

4、根据权利要求 3 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物，

其中：

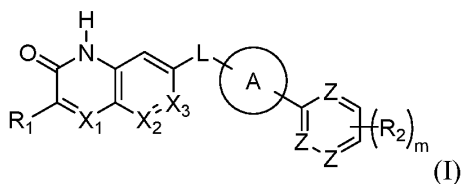
20 R_{2b} 选自 CN、卤素、 C_{1-3} 烷基、5 元杂环，所述 C_{1-3} 烷基、5 元杂环任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素、 C_{1-3} 烷基的取代基取代，所述 5 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R_{2c} 选自 CN。

5、根据权利要求 4 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物，

25 其中： R_{2b} 选自 CN。

6、一种通式(I)所示的化合物或者其立体异构体：



其中:

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或者 C_{3-8} 杂环烷基, 所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

5 X_1 、 X_2 、 X_3 各自独立地选自 N 或者 CR_X ;

R_X 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{3-8} 环烷基;

L 选自 CH_2 ;

A 为 4 至 12 元杂环, 所述 4 至 12 元杂环选自 4 至 12 元单环、5 至 12 元螺环、4 至 12 元并环或者 4 至 12 元桥环, 所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

10

R_2 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 或者 C_{1-6} 烷基;

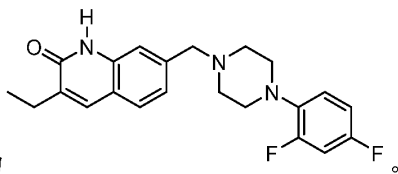
R_{2a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基或者 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 杂环烷基, 所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代;

15 Z 可以相同或者不同, 各自独立地选自 CH 或者 N;

m 选自 1、2 或者 3;

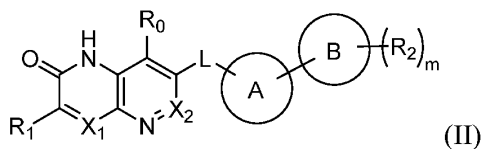
n 选自 0、1、2 或者 3;

条件是:



通式(I)所示的化合物不为

20 7、一种通式(II)所示的化合物或者其立体异构体:



其中:

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或者 C_{3-8} 杂环烷基, 所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

25 R_0 选自 H、卤素或者 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自

卤素或者 C_{1-6} 烷基的取代基取代；

X_1 、 X_2 各自独立地选自 N 或者 CR_X ；

R_X 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{3-8} 环烷基；

L 选自 CH_2 ；

- 5 A 为 4 至 12 元杂环，所述 4 至 12 元杂环选自 4 至 12 元单环、5 至 12 元螺环、4 至 12 元并环或者 4 至 12 元桥环，所述 4 至 12 元杂环可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

B 选自 6 元芳基或者杂芳基，所述杂芳基可以包含 1 至 4 个选自 N 的杂原子；

R_2 可以相同或者不同，各自独立地选自 CN、卤素、 OR_{2a} 或者 C_{1-6} 烷基；

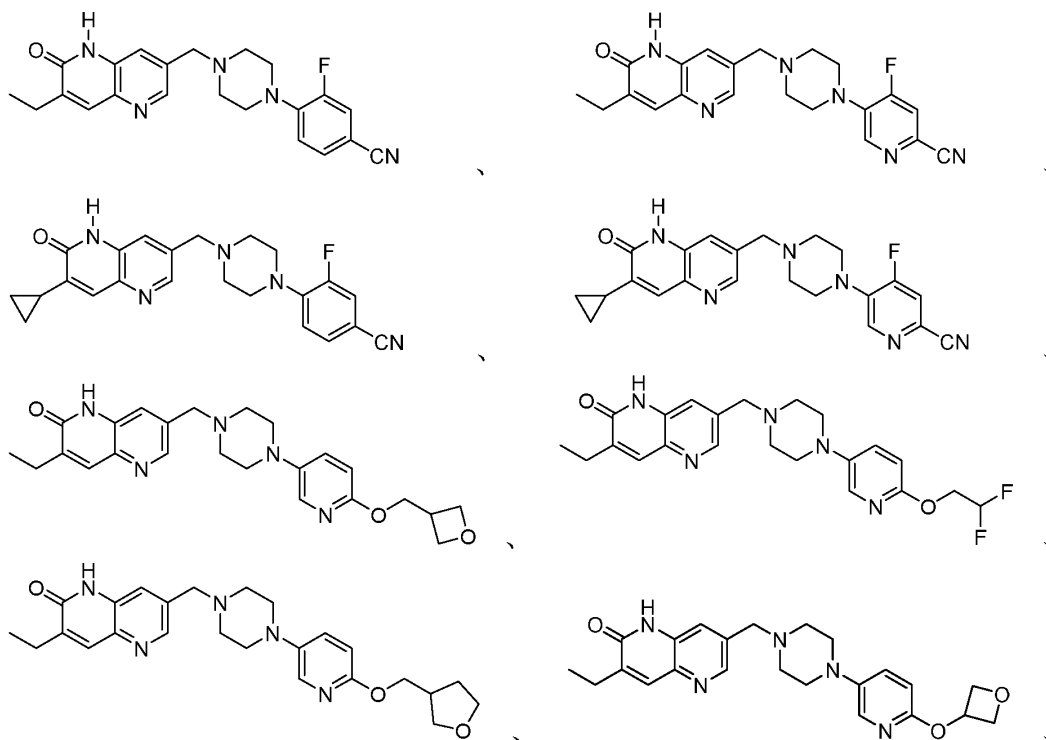
- 10 R_{2a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基或者 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 杂环烷基，所述 C_{3-8} 杂环烷基可以包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素的取代基取代；

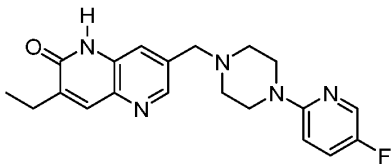
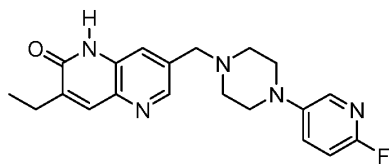
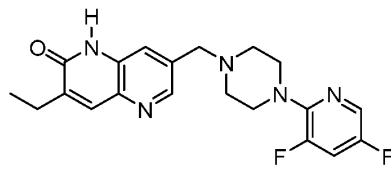
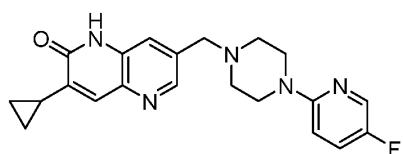
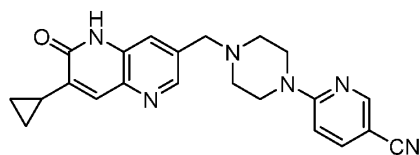
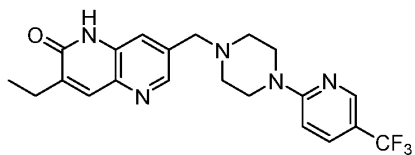
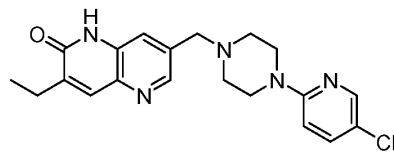
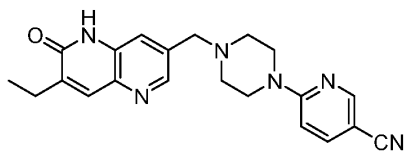
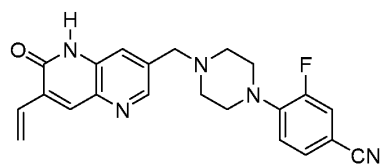
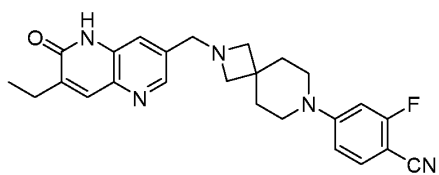
Z 可以相同或者不同，各自独立地选自 CH 或者 N；

m 选自 1、2 或者 3；

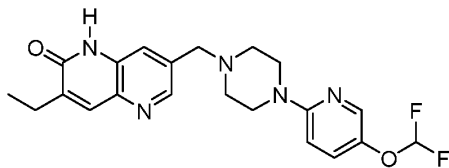
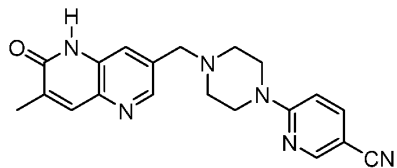
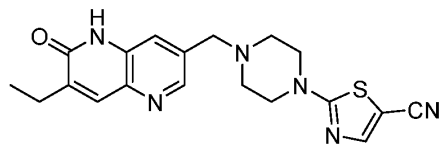
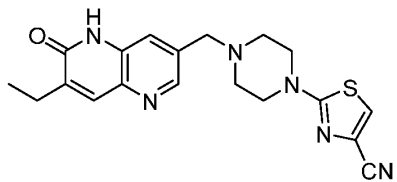
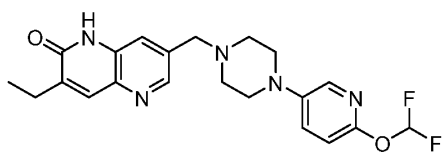
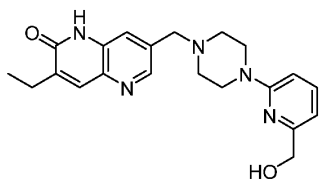
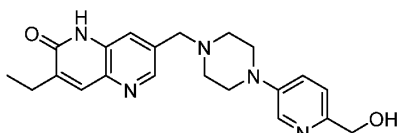
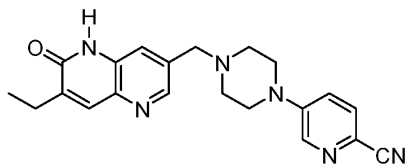
- 15 n 选自 0、1、2 或者 3。

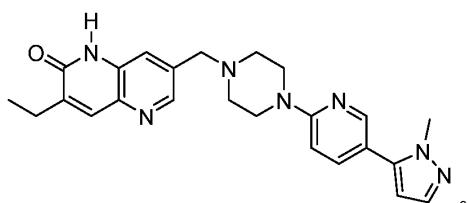
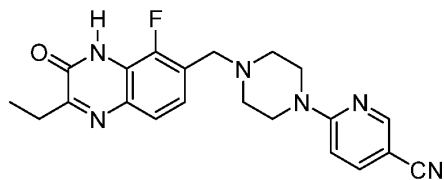
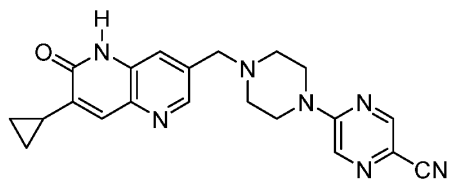
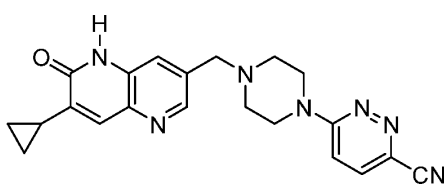
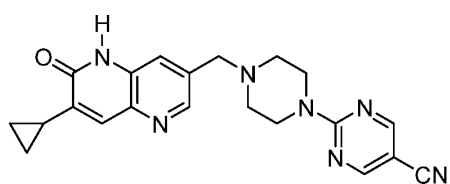
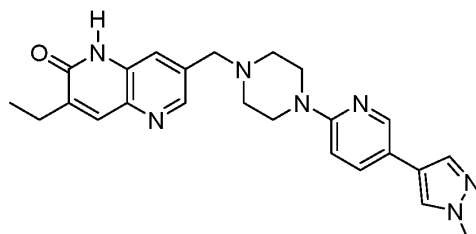
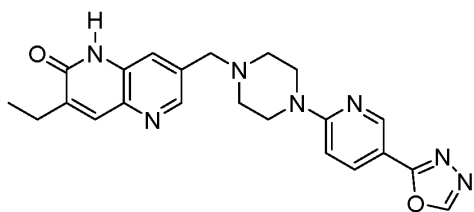
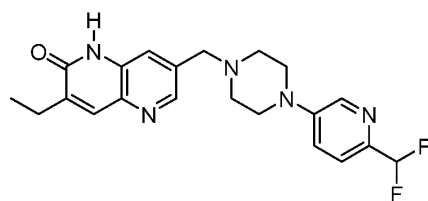
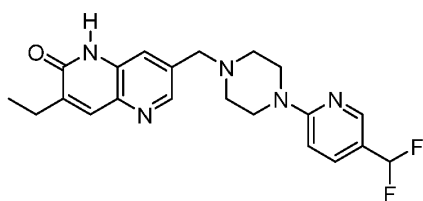
8、根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或者其立体异构体，其中，所述化合物选自：





5





5

9、一种药物组合物，所述药物组合物包括：

- (1) 权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其立体异构体；
- (2) 任选的一种或者多种其他活性成分；以及
- (3) 药学上可接受的载体和/或赋形剂。

10 10、权利要求 9 所述的药物组合物或者权利要求 1 至 8 任一项所述的化合物或其立体异构体在制备抗肿瘤药物中的用途。