(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 19 日 (19.12.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/255782 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/498* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/098857

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 13 日 (13.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310702257.0	2023年6月14日 (14.06.2023)	CN
202310990357.8	2023年8月8日 (08.08.2023)	CN
202311155643.9	2023年9月8日 (08.09.2023)	CN
202311529189.9	2023年11月16日 (16.11.2023)	CN
202311633802.1	2023年12月1日 (01.12.2023)	CN
202410095352.3	2024年1月24日 (24.01.2024)	CN
202410351664.6	2024年3月26日 (26.03.2024)	CN

(71) 申请人: 西藏海思科制药有限公司 (**XIZANG HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国西藏自治区山南市乃东区结巴乡幸福家园经济开发区, Tibet 856099 (CN)。

(72) 发明人: 李瑶 (**LI, Yao**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 陈雷 (**CHEN, Lei**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 张浩亮 (**ZHANG, Haoliang**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 王建成 (**WANG, Jiancheng**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 亢鹏 (**KANG, Peng**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 付超 (**FU, Chao**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 赵竞争 (**ZHAO, Jingzheng**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 唐平明 (**TANG, Pingming**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 张晨 (**ZHANG, Chen**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 严庞科 (**YAN, Pangke**); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

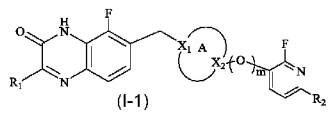
(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (**BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.**); 中国北京市西城区金融街35号国际企业大厦A座16层, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) **Title:** BICYCLIC DERIVATIVE PARP INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 双环衍生物PARP抑制剂及其用途


(I-1)

(57) **Abstract:** A compound as represented by formula I-1, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition containing same, and the use thereof as a PARP-1 inhibitor in the preparation of a drug for treating related diseases. Each group in formula I-1 is as defined in the description.

(57) 摘要: 一种式I-1所示的化合物，其立体异构体、药学上可接受的盐，或含它们的药物组合物，及其作为PARP-1抑制剂在制备治疗相关疾病的药物中的用途，式I-1所示中各基团如说明书之定义。

WO 2024/255782 A1

[见续页]

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

双环衍生物 PARP 抑制剂及其用途

技术领域

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

背景技术

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

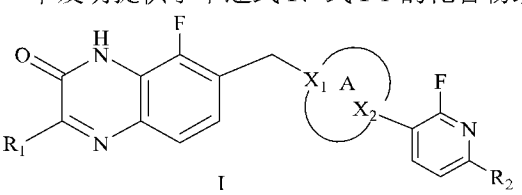
聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)是一种 DNA 修复酶，在 DNA 修复通路中起关键作用。DNA 损伤断裂时会激活 PARP，它作为 DNA 损伤的一种分子感受器，具有识别、结合到 DNA 断裂位置的功能，进而激活、催化受体蛋白的聚 ADP 核糖基化作用，参与 DNA 的修复过程。PARP 在 DNA 单链碱基切除、修复过程中发挥关键作用。在 HRD 肿瘤细胞中 DNA 双链无法修复，PARP 抑制剂又阻断单链修复，从而形成“合成致死”效应，导致肿瘤细胞死亡。

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

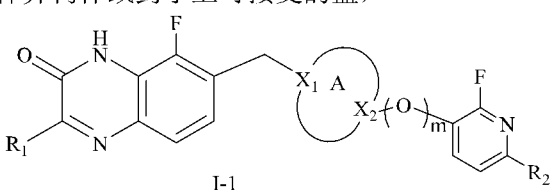
发明内容

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

本发明提供了下述式 I、式 I-1 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，

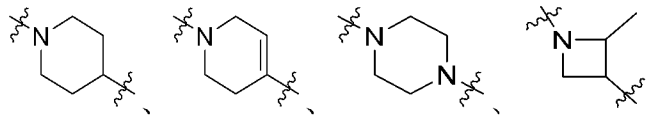
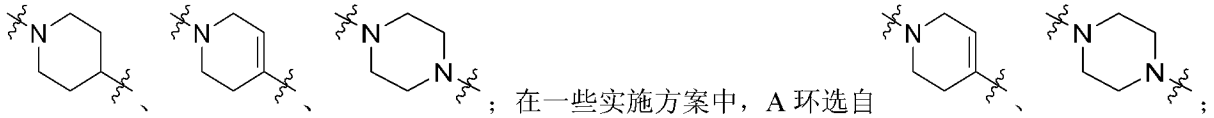
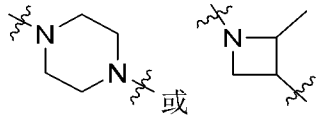
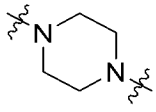
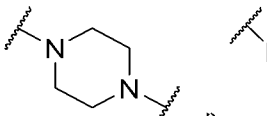
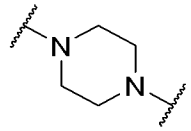


I



I-1

其中，

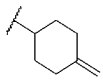
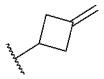
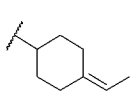
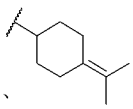
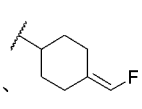
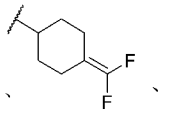
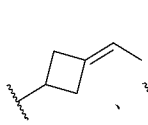
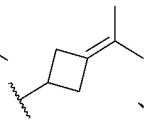
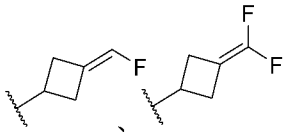
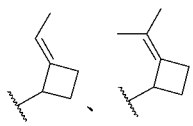
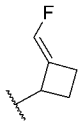
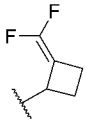
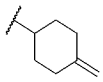
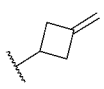
A 环选自 ；在一些实施方案中，A 环选自 ；在一些实施方案中，A 环选自 ；在一些实施方案中，A 环选自 ；在一些实施方案中，A 环选自 ；在一些实施方案中，A 环选自 ；在一些实施方案中，A 环选自 ；在一些实施方案中，A 环选自 ，“ ”端左边相连，“ * ”端与右边相连；

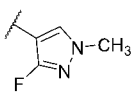
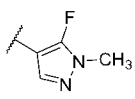
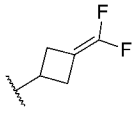
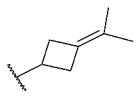
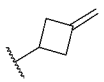
R_1 为 C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基，所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_1 为 C_{1-2} 烷基、C_{3-6} 环烷基，所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_1 为 C_{1-2} 烷基、C_{3-4} 环烷基，所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_1 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，R_1 为甲基、乙基、环丙基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCH_2F$、$-CHFCHF_2$、$-CHFCF_3$、$-CF_2CH_2F$、$-CF_2CHF_2$、$-CF_2CF_3$；

在一些实施方案中，R_1 选自甲基、乙基，所述甲基、乙基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、F、Cl 的基团取代；在一些实施方案中，R_1 选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$；

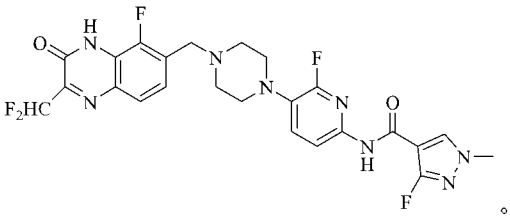
R_2 为$-CONHR_A$、$-NHCOR_A$；在一些实施方案中，R_2 为$-CONHR_A$；在一些实施方案中，R_2 为$-NHCOR_A$；

每个 R_A 独立地为 C_{3-6} 环烷基、被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基、环烷基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；所述环烷基至少被 1 个$=CH_2$、$=CF_2$、=CHF、$=CH(C_{1-6}$ 烷基)、$=C(C_{1-6}$ 烷基)$_2$ 取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为 C_{3-6} 环烷基、被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；所述环烷基至少被 1 个$=CH_2$、$=CF_2$、=CHF、$=CH(C_{1-6}$ 烷基)、$=C(C_{1-6}$ 烷基)$_2$ 取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基、C_{3-6} 环烷基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；所述环烷基至少被 1 个$=CH_2$ 或$=CF_2$ 取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基、C_{3-6} 环烷基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-2} 卤代烷基的基团取代；所述环烷基被 1 个$=CH_2$、$=CF_2$、=CHF、$=CH(C_{1-2}$ 烷基)、$=C(C_{1-2}$ 烷基)$_2$

取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 5 元杂芳基、、、、、、、、、、、、、、，所述杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、=O、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)CH_3$、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基、、或，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1-3 个卤素取代的 5 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 5 元杂芳基，所述杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、$-NHC_{1-4}$ 烷基、$-CONHC_{1-4}$ 烷基、$-NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 5 元杂芳基，所述杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、=O、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)CH_3$、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1、2 或 3 个 F 取代的 5 元杂芳基，所述杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、=O、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)CH_3$、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1 个 F 取代的 5 元杂芳基，所述杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、=O、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)CH_3$、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$、OH、CN、NH_2 的基团取代；

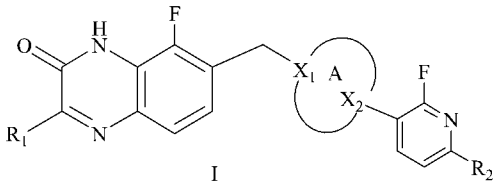
在一些实施方案中，R_A 各自独立地选自 、、、或；

m 为 0 或 1；在一些实施方案中，m 为 0；在一些实施方案中，m 为 1；



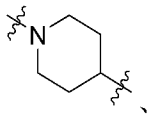
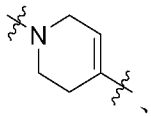
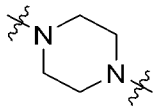
其中，所述化合物不为 。

具体而言，本发明第一技术方案，提供式 I 所示的化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，



I

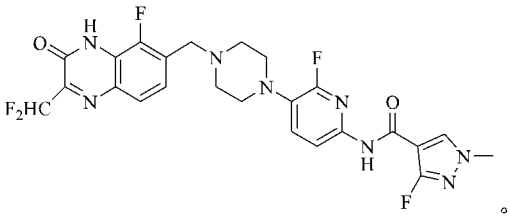
其中，

A 环选自 、、；

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

R_2 为-$CONHR_A$、-$NHCOR_A$；

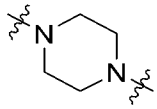
每个 R_A 独立地为被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、-NHC_{1-4} 烷基、-$CONHC_{1-4}$ 烷基、-$NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；



其中，所述化合物不为 。

本发明第二技术方案，所述式(I)化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

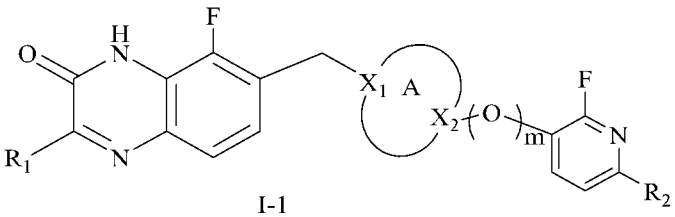
其中，

A 环选自 ；

R_1 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；

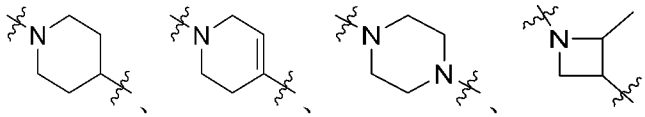
每个 R_A 独立地为被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 5 元杂芳基，所述杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、=O、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)CH_3$、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$、OH、CN、NH_2 的基团取代。

本发明第三技术方案，式 I-1 所示的化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，



I-1

其中，

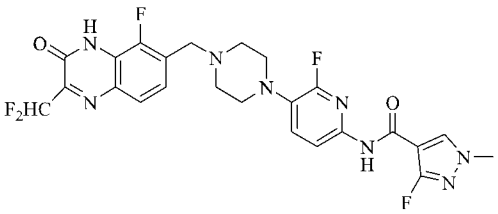
A 环选自 ；

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

R_2 为-$CONHR_A$、-$NHCOR_A$；

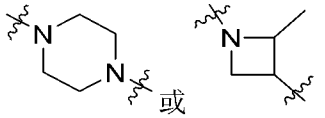
每个 R_A 独立地为 C_{3-6} 环烷基、被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、-NHC_{1-4} 烷基、-$CONHC_{1-4}$ 烷基、-$NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；所述环烷基至少被 1 个=CH_2、=CF_2、=CHF、=CH(C_{1-6} 烷基)、=C(C_{1-6} 烷基)$_2$ 取代；在一些具体实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基、C_{3-6} 环烷基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、-NHC_{1-4} 烷基、-$CONHC_{1-4}$ 烷基、-$NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；所述环烷基至少被 1 个=CH_2 或=CF_2 取代；

m 为 0 或 1；

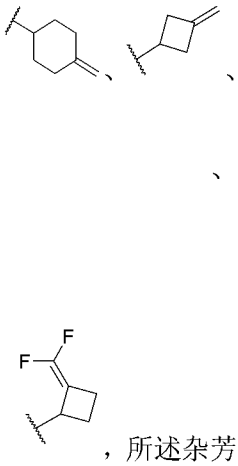


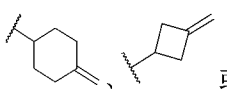
其中，所述化合物不为 。

本发明第四技术方案，所述式(I-1)化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

其中，A 环选自 ；

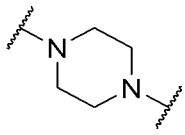
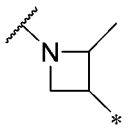
R_1 为 C_{1-2} 烷基、C_{3-4} 环烷基，所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些具体实施方案，R_1 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；

每个 R_A 独立地为被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基、C_{3-6} 环烷基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-2} 卤代烷基的基团取代；所述环烷基被 1 个=CH_2、=CF_2、=CHF、=CH(C_{1-2} 烷基)、=C(C_{1-2} 烷基)$_2$ 取代；在一些具体实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 5 元杂芳基、，所述杂芳

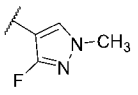
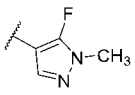
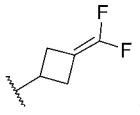
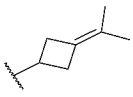
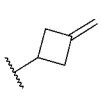
基含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、=O、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)CH_3$、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$、OH、CN、NH_2 的基团取代；在一些具体实施方案中，每个 R_A 独立地为被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 5 元杂芳基、、或，所述杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、=O、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)CH_3$、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$、OH、CN、NH_2 的基团取代。

本发明第五技术方案，所述式(I)、式(I-1)化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

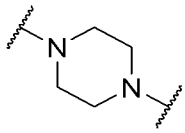
其中，

A 环选自或，“”端左边相连，“ * ”端与右边相连；

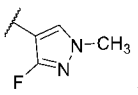
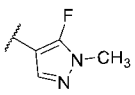
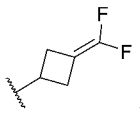
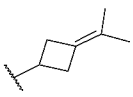
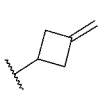
R_1 选自-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2；

R_A 各自独立地选自、、、或。

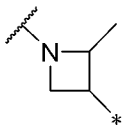
本发明第六技术方案，所述的式 I 化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

A 环选自，“”端左边相连，“ * ”端与右边相连；

R_1 选自-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2；

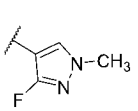
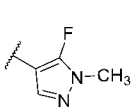
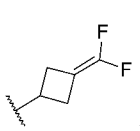
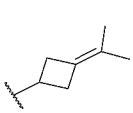
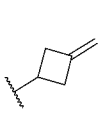
R_A 各自独立地选自、、、或。

本发明第七技术方案，所述的式 I-1 化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

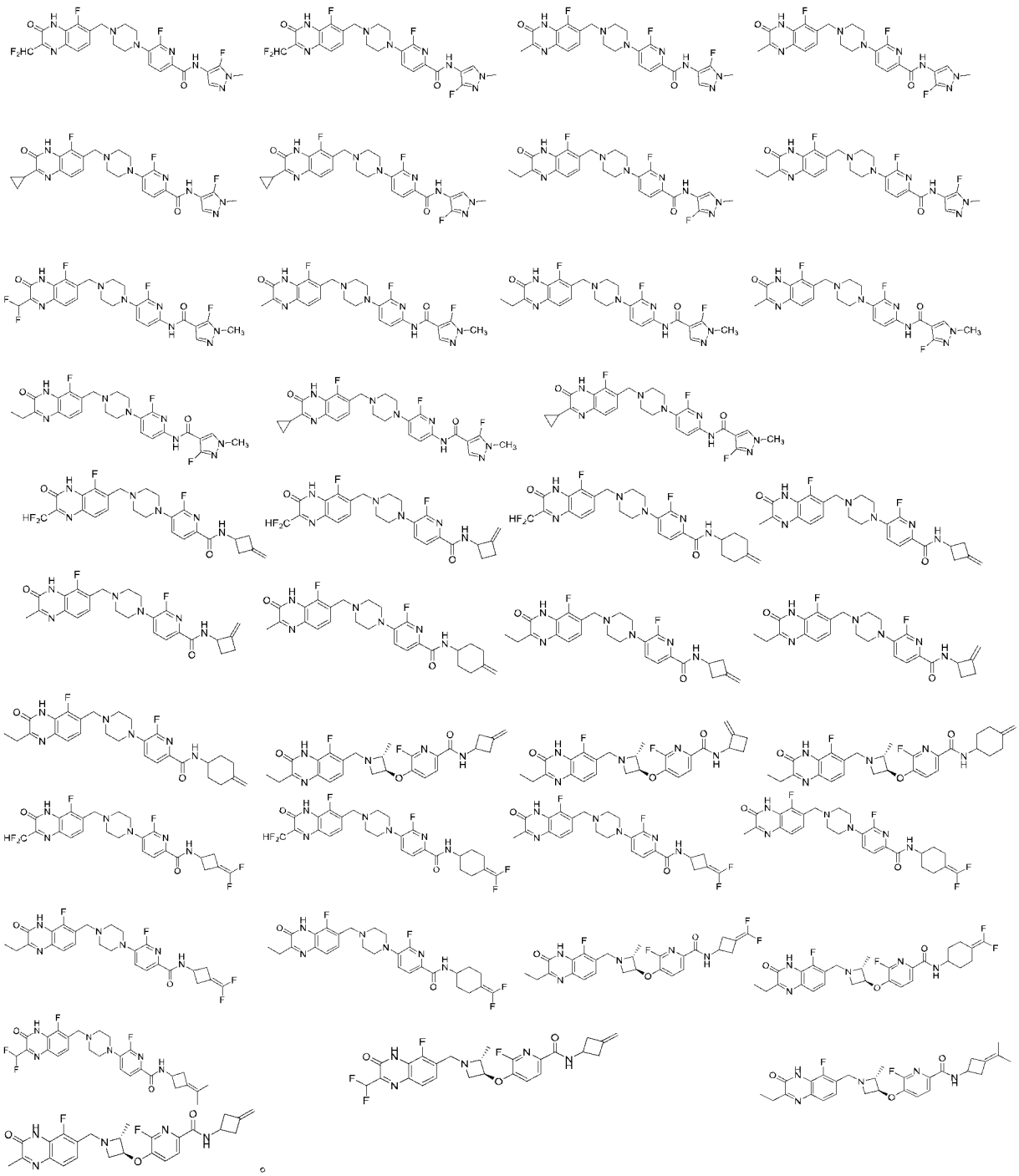
A 环选自，“”端左边相连，“ * ”端与右边相连；

R_1 选自-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2；

m 选自 1；

R_A 各自独立地选自、、、或。

本发明所述的化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，其中所述化合物的结构选自如下结构之一：



。

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

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

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

本发明还提供一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体或药学上可接受的盐或药物组合物。一些实施方案中，本发

明中所述哺乳动物包括人。

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

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

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

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料和/或载体，以 1-1440mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10-1440mg/天、20-1440mg/天、25-1440mg/天、50-1440mg/天、75-1440mg/天、100-1440mg/天、200-1440mg/天、10-1000mg/天、20-1000mg/天、25-1000mg/天、50-1000mg/天、75-1000mg/天、100-1000mg/天、200-1000mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 1mg/天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/

天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1440mg/天。

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

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

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

合成路线

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

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

术语

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

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

“卤素”在本文中是指 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素。

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

“氘”是指氢(H)的同位素氘，与“D”同义。

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

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

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

基等，烷基可以进一步被取代基取代。

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

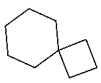
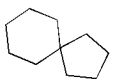
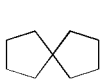
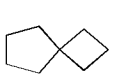
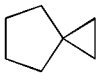
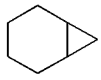
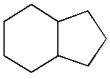
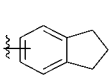
“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢被一个或多个卤素原子(如氟、氯、溴、碘或其同位素)替代的情形，卤素取代基的数量的上限等于烷基中可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数。通常烷基被 1-5 个卤素取代、或者 1-3 卤素取代、或者 1-2 个卤素取代或 1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代；具体示例包括但不限于-CF_3、-CH_2Cl、-CH_2CF_3、-CCl_2、CF_3 等。

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

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

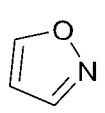
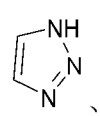
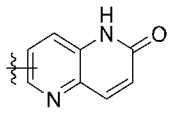
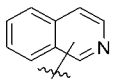
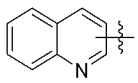
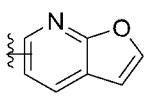
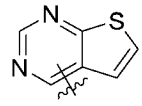
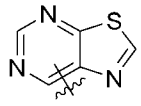
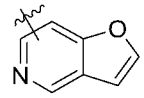
“烯基”是指包含至少一个碳碳双键(C＝C)的直链烃基或支链烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，如 2 至 8 个碳原子，进一步如 2 至 6 个碳原子，再进一步如 2 至 4 个碳原子，其示例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-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

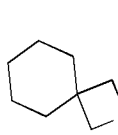
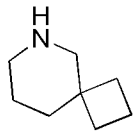
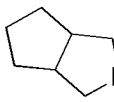
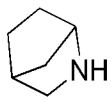
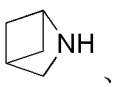
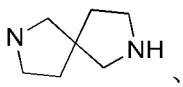
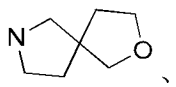
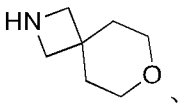
“炔基”是指含有至少一个碳碳三键(C≡C)的直链烃基或支链烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，进一步包含 2 至 8 个碳原子，进一步包含 2 至 6 个碳原子，再进一步包含 2 至 4 个的碳原子，其示例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基和 4-癸炔基等；所述的炔基可以任选地被取代基取代。

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

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

地被取代基取代。

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

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

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

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

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

盐。

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

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

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3)纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4)黄蓍胶粉；(5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石；(8)赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9)油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15)海藻酸；(16)无热原水；(17)等渗盐水；(18)林格溶液(Ringer’ssolution)；(19)乙醇；(20)pH 缓冲溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22)其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

异构体”包括“立体异构体”和“互变异构体”。“立体异构体”是指分子中原子或原子团互相连接次序相同，但在空间上排列方式不同所产生的异构体。立体异构体包括顺反异构体、旋光异构体、构象异构体。“互变异构体”指可以通过被称为互变异构化的可逆化学反应相互转变，通常由氢原子和π 键(双键或叁键)的伴行迁移引起的一种官能团向另一种官能团的转变。例如下述成对化合物：醛/酮 - 烯醇、亚胺 - 烯胺。

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

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

具体实施方式

以下结合实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但是不限于此。化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10-6(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO-d_6)，氘代氯仿 ($CDCl_3$)，氘代甲醇 (CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

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

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

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

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

简写说明：

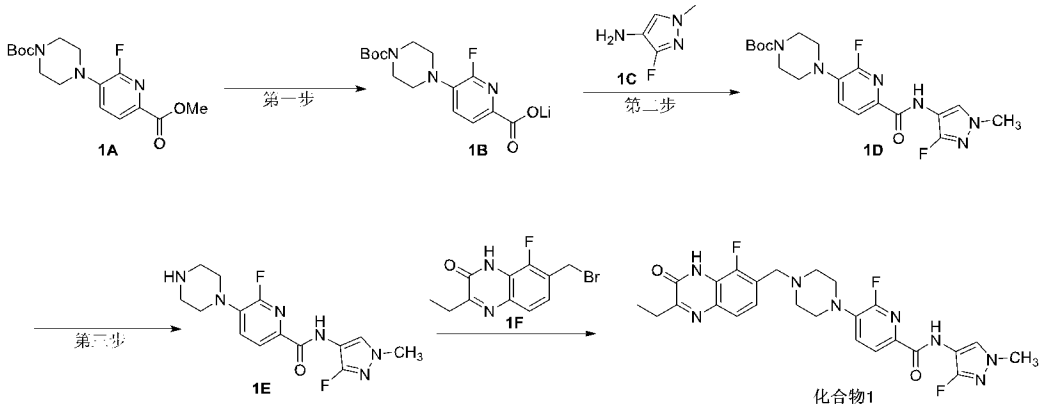
DIPEA：N,N-二异丙基乙胺

HATU：2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

DCM：二氯甲烷

实施例 1



第一步：将化合物 **1A**(按照专利 US2022009901 A1 合成)(3.39 g，10 mmol)溶解到四氢呋喃(100 mL)和水(10 mL)中，加入氢氧化锂(400 mg，10 mmol)，室温下搅拌反应 2 h，减压蒸馏除去溶剂，得到白色粉末状固体 **1B**(3.38 g，100%)，无需纯化即可直接用于下一步。

LC-MS (ESI): m/z= 324.2 $[M-H]^-$.

第二步：将化合物 **1B**(324mg，1mmol)与化合物 **1C**(115mg，1mmol；按照专利 WO 2022/212538 Al 合成)溶于 DMF (5mL)中，加入 HATU(380mg，1mmol)，室温反应 16h。将反应体系倒入水 (50mL)中，大量产物固体析出，抽滤干燥得到化合物 **1D** 粗品(450mg)。

LC-MS (ESI): m/z= 421.4 $[M-H]^-$

第三步：将化合物 **1D** 粗品 450mg 溶于 DCM/TFA=10/1 的混合溶剂，室温下搅拌反应 16h。将反应体系浓缩得到化合物 **1E** 粗品的三氟乙酸盐(360mg)。

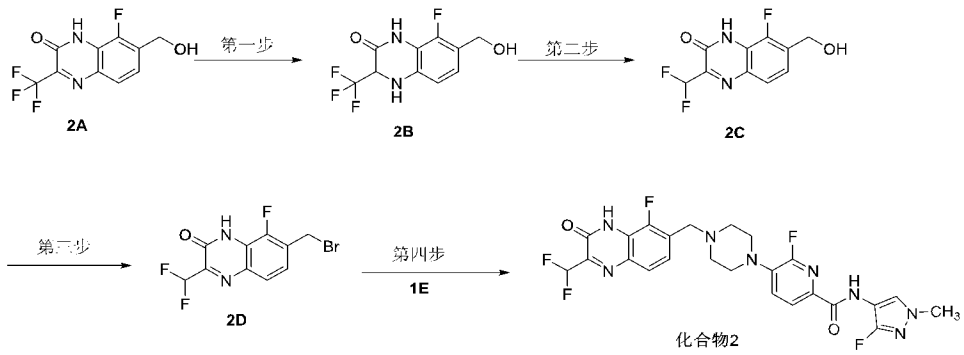
LC-MS (ESI): m/z= 323.4 $[M+H]^+$

第四步：化合物 **1E** 粗品的三氟乙酸盐(180mg)与化合物 **1F** (143mg, 0.5mmol;按照专利 WO 2021/260092 Al 合成)溶于乙腈(10mL)中，加入 DIPEA(1mL)，将反应体系升温至 65℃反应 16h。将反应体系浓缩后经柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯(v:v)=1:2）得到**化合物 1**（77mg，29%）

LC-MS (ESI): m/z= 527.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.42 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 3.71 (s, 5H), 3.25 – 3.17 (m, 4H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 4H), 1.25 – 1.19 (m, 3H).

实施例 2



第一步：化合物 **2A**(按照专利 US2022009901 A1 合成)(1.3 g，4.96 mmol)溶于无水乙醇(26 mL)和水(2 mL)的混合溶液中，室温搅拌下依次加入氯化铵固体(3.18 g，59.47 mmol)和锌粉(3.24g，49.6mmol)，加入完毕后室温反应 90 min，LCMS 监控反应。反应完毕后往反应液中加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)，垫硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯(100 mL)洗涤。滤液再加入乙酸乙酯(100 mL)，分离出水相，有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后得目标化合物 **2B**(1.30 g，收率：99.21%)。

LCMS m/z =265.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.96 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.63 – 6.61 (m, 1H), 5.01 – 4.98 (m, 1H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 4.39 – 4.40 (m, 2H).

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

LCMS m/z =245.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.97 (s, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.19 – 6.93 (m, 1H), 5.52 – 5.49 (m, 1H), 4.69 – 4.67 (m, 2H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ -122.41(s), -123.46(s).

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

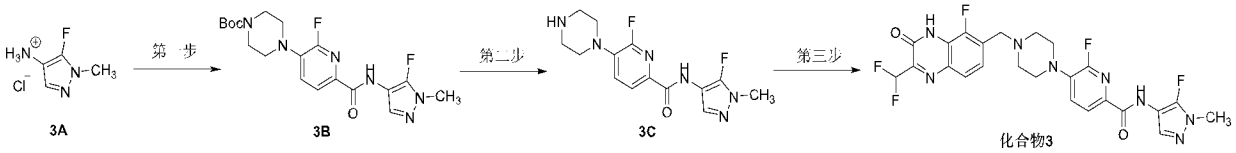
LC-MS (ESI): m/z= 307.2, 309.2 $[M+H]^+$.

第四步：化合物 **1E** 粗品的三氟乙酸盐(180mg)与化合物 2D(154mg,0.5mmol)溶于乙腈(10mL)中，加入 DIPEA(1mL)，将反应体系升温至 65℃反应 16h。将反应体系浓缩后经柱层析分离（石油醚:乙酸乙酯(v:v)=1:2）得到**化合物 2**（80mg，29%）

LC-MS (ESI): m/z= 549.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.22 – 6.91 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.25 – 3.17 (m, 4H), 2.65 – 2.59 (m, 4H).

实施例 3



第一步：将化合物 **1B**(3.01 g，9.24 mmol)加入反应瓶，用 DMF(30 ml)溶解，然后加入 DIPEA(21 ml，121.6 mmol)和 HATU(5.6 g，14.73 mmol)，室温搅拌 20min；最后加入化合物 **3A** (1.4 g，9.24 mmol) (按照专利 WO2020249664A1 合成)，室温反应 1 小时。TLC 监测反应完成后，通过硅胶柱色谱纯化(PE:EA(v:v)=2:1),得到化合物 **3B**(1.1 g，产率：28.20%)。

LC-MS(ESI):m/z=423.7$[M+H]^+$.

第二步：将化合物 **3B**(1.1 g, 2.60 mmol)加入反应瓶，用 DCM(30 ml)溶解，然后加入三氟乙酸(10 ml)，室温反应 1 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，残渣用 PE:EA(v:v)=10:1 洗涤两次(100 ml ×2)，干燥残渣，得到粗品化合物 **3C**(800 mg)的三氟乙酸盐，直接进行下一步。

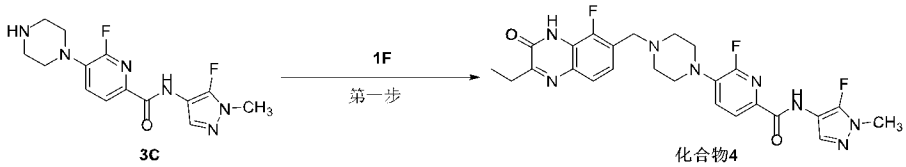
LC-MS(ESI):m/z=323.3$[M+H]^+$.

第三步：将化合物 **3C**(400 mg, 1.24 mmol)的三氟乙酸盐、**2D**(380 mg, 1.24 mmol)和 DIPEA(0.9 ml, 5.0 mmol)加入反应瓶，用 ACN(20 ml)溶解，然后再 70℃下反应 2 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，通过硅胶柱色谱纯化(DCM:MeOH(v:v)=10:1),得到化合物 3(142 mg，产率：20.88%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.91 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.20 - 6.94 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 4H), 2.65 - 2.61 (m, 4H).

LC-MS(ESI):m/z=549.1$[M+H]^+$.

实施例 4

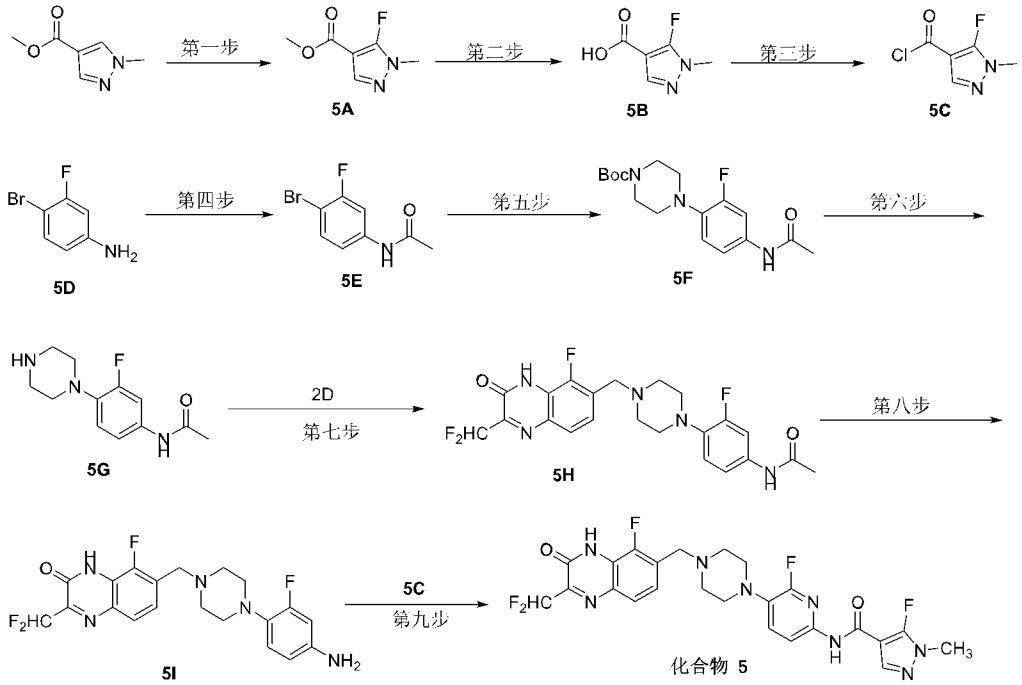


第一步：将化合物 **3C**(400 mg, 1.24 mmol)的三氟乙酸盐、**1F**(350 mg, 1.24 mmol)和 DIPEA(0.9 ml, 5.0 mmol)加入反应瓶，用乙腈(20 ml)溶解，然后再 70℃下反应 2 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，通过硅胶柱色谱纯化(DCM:MeOH(v:v)=10:1),得到化合物 4(57 mg，产率：8.73%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.91 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 5H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 1.24 -1.20 (m, 3H).

LC-MS(ESI):m/z=527.2$[M+H]^+$.

实施例 5



第一步：取 100mL 茄形瓶，依次加入 1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯（5.2g，30mmol）和 AgF_2（17.5g，120mmol），然后加入乙腈（40mL），N_2 保护下室温反应过夜。垫硅藻土过滤，乙酸乙酯洗涤滤渣，浓缩滤液。所得残余物经硅胶柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=10:1)后得到目标化合物 **5A**（3.9g，82.3%）

LC-MS (ESI): m/z= 159.2 $[M+H]^+$.

第二步：称取化合物 **5A**(1 g，6.3mmol)，四氢呋喃（20mL）溶解，搅拌下加入 2M 氢氧化锂溶液（4mL），室温下反应过夜。LCMS 检测原料完全转化后，用 1M 盐酸调节 pH 至 5~6，分离有机相，水相用乙酸乙酯（30mL）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩。所得残余物经重结晶（石油醚：乙酸乙酯(v:v)=4:1）后得到目标化合物 **5B**（624mg，68.1%）

LC-MS (ESI): m/z= 143.2 $[M-H]^-$.

第三步：称取化合物 **5B**(144 mg, 1mmol)于 25 mL 茄形瓶中，加入二氯亚砜（5 mL），60℃下回流 2 h，浓缩后即得到目标化合物 **5C**（142mg，粗品），无须进一步纯化，直接用于下一步反应。

第四步：将化合物 **5D**(4 g，21 mmol)溶于二氯甲烷(50mL)，室温下加入吡啶（2.5mL，32mmol）和乙酰氯（1.7mL，23mmol），TLC 检测原料消失后将体系浓缩，乙酸乙酯/石油醚(v:v)=1/15(160mL)打浆得到化合物 **5E**（4g，90%)

LC-MS (ESI): m/z= 233.1 $[M+H]^+$

第五步：将 **5E**(4g，17mmol)，N-Boc-哌嗪（3.8g，21mmol），$Pd_{2(}dba)_3$（1.6g，1.7mmol），RuPhos（1.4g，3.2mmol）和 t-BuOK(4.8g，43mmol)加入圆底烧瓶，加入 100mL1,4-二氧六环，置换氮气后升温至回流，搅拌过夜。冷却至室温后加入硅胶，浓缩，柱层析分离（PE:EA(v:v)=5:1 至 1:3），得到化合物 **5F**(1.1g,19%)

LC-MS (ESI): m/z= 338.1 $[M+H]^+$

第六步：将化合物 **5F**(800mg，2.4mmol)溶于 TFA/DCM=1:4(20mL)中，室温反应至原料消失后将体系直接浓缩，得到化合物 **5G** 粗品三氟乙酸盐（744mg），直接下一步。

LC-MS (ESI): m/z= 238.2 $[M+H]^+$

第七步：将化合物 **5G** 粗品（744mg）和 **2D**(675mg，2.2mmol)溶于 30mL 乙腈，加入 6mL DIPEA,

升温至 60℃反应 2h，冷却至室温后将大部乙腈浓干，反向柱层析分离（水/乙腈(v:v)=1:1）得到化合物 **5H**（320mg，27%，2 步）。

LC-MS (ESI): m/z= 464.1 $[M+H]^+$

第八步：将化合物 **5H**(320mg，0.76 mmol)溶于浓盐酸/乙醇=2:1 的混合溶剂 12mL，加热至 70℃反应 1h。冷却至室温后直接将体系浓干，得到化合物 **5I** 盐酸盐粗品（410mg），直接下一步。

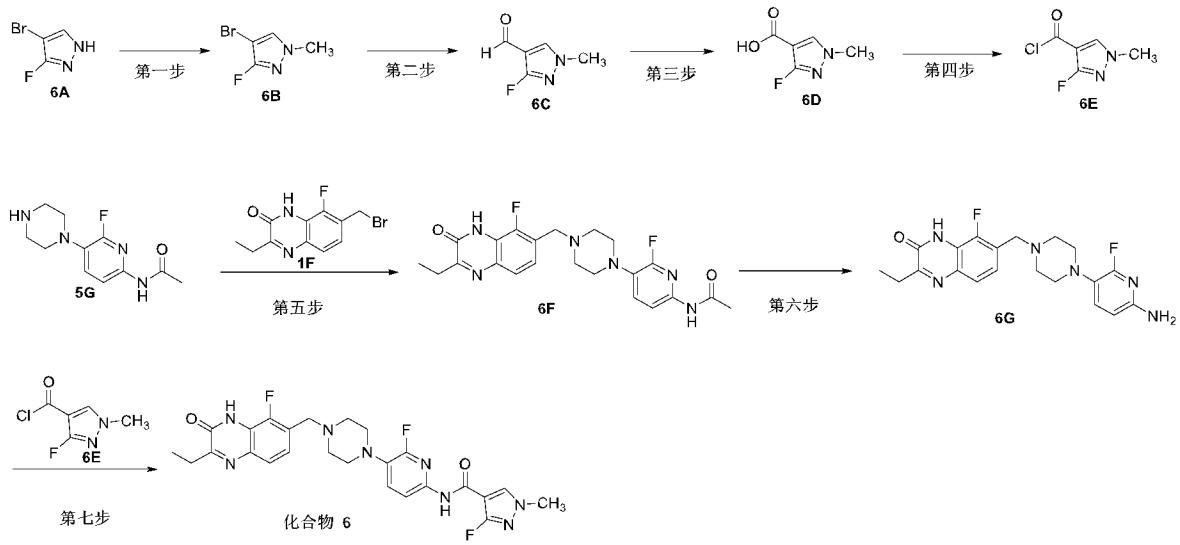
LC-MS (ESI): m/z= 422.2 $[M+H]^+$

第九步：将 **5I** 粗品（410mg）分散于二氯甲烷(10mL)中，加入吡啶（2mL），搅拌下逐滴加入 **5C**(142mg，粗品)的二氯甲烷溶液（5mL），室温下反应 2 h。浓缩，所得残余物经硅胶柱层析分离(二氯甲烷:甲醇(v:v)=20:1)得到化合物 **5** (147 mg, 35.3%，2 步)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.17 – 8.14 (m, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.23 – 6.91 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.07 – 3.00 (m, 4H), 2.64 – 2.56 (m, 4H).

LC-MS (ESI): m/z= 549.2 $[M+H]^+$.

实施例 6



第一步：将化合物 **6A**(10g，61 mmol)溶于 THF(200 mL)，0℃下加入氢化钠 5g(60%)并搅拌 30 min。加入碘甲烷(6 mL，96 mmol)，缓慢升至室温反应 2 h 后加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，收集有机相浓缩柱层析分离(PE:EA=20:1 至 5:1)得到化合物 **6B**(6.01 g，56%)。

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

第二步：将化合物 **6B** (3.42 g，19 mmol)溶于 THF (50 mL)，冷却至-78℃。加入正丁基锂(11.5 mL，2.5M in hexane)，在-78℃下搅拌 15 min。加入 DMF(3 mL，39 mmol)并保持在-78℃下反应 1 h。向体系中加入乙酸乙酯和水淬灭，之后乙酸乙酯萃取，收集有机相浓缩后柱层析分离(PE:EA=15:1 至 2:1)得到化合物 **6C**(840 mg，35%)。

LC-MS (ESI): m/z= 129.1 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **6C** (400 mg，2.8 mmol)溶于 0.375M 的 $KMnO_4$ 溶液，升温至 75℃，反应 1 h。冷却至室温，加入 10%KOH 水溶液将体系调节成碱性，体系中出现固体。过滤，滤液加入盐酸调节 pH 值=2，乙酸乙酯/甲醇=10/1 体系(200 mL)萃取 3 次，将所得有机相浓缩后得到化合物 **6D** 粗品（300 mg）。

LC-MS (ESI): m/z= 145.1 $[M+H]^+$。

第四步：向化合物 **6D** 粗品中加入 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 二氯亚砜，氮气氛围下将体系升温至 50℃反应 1 h。冷却至室温后浓缩至溶剂无残留，得到目标化合物 **6E** 直接用于下一步反应。

第五步：将化合物 **5G** 粗品（1.6g）和 **1F**(1.2 g，4.2mmol)溶于 50 mL 乙腈，加入 6 mL DIPEA，升温至 60℃反应 2 h，浓缩除去溶剂，加入水（20 mL）,充分震荡后过滤，滤饼干燥后即得到目标化合物 **6F**（768 mg）。

LC-MS (ESI): m/z= 443.2 $[M+H]^+$。

第六步：将化合物 **6F**(768 mg，1.73 mmol)溶于浓盐酸/乙醇=2:1 的混合溶剂 12 mL，加热至 70℃反应 1 h，缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液至不再有气泡产生，过滤，水洗滤饼，干燥后即得到目标化合物 **6G**（577 mg，83.8%）。

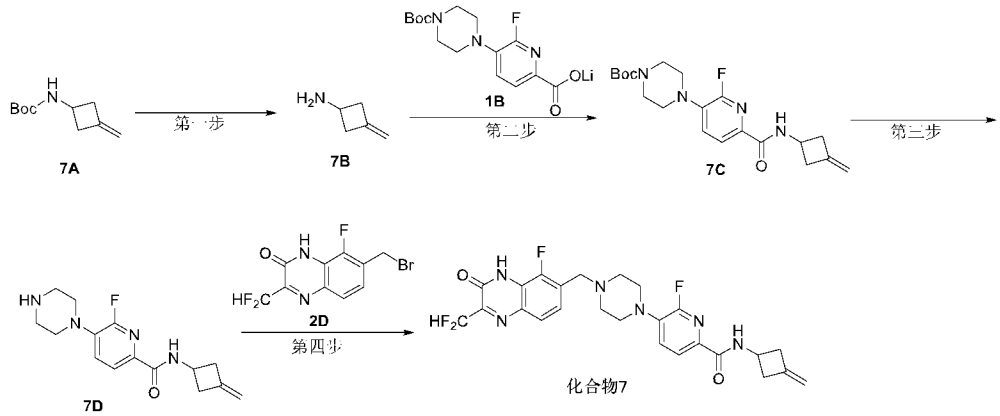
LC-MS (ESI): m/z= 401.2 $[M+H]^+$。

第七步：将 **6G**（577 mg，1.44 mmol）分散于二氯甲烷(20mL)中，加入吡啶（4 mL），搅拌下逐滴加入 **6E**(142mg，粗品)的二氯甲烷溶液（5mL），室温下反应 2 h。浓缩，所得残余物经硅胶柱层析分离(二氯甲烷:甲醇(v:v)=20:1)得到化合物 **6** (174 mg, 22.9%)。

LC-MS (ESI): m/z= 527.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 – 10.27 (m, 2H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.08 – 3.00 (m, 4H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 4H), 1.25 – 1.15 (m, 3H)。

实施例 7



第一步：将化合物 **7A**（1g，5.46 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL）和三氟乙酸（5 mL）的混合溶剂，室温下搅拌反应 4h。将反应体系浓缩得到化合物 **7B** 粗品的三氟乙酸盐(800 mg)。

LC-MS (ESI): m/z= 84.3 $[M+H]^+$

第二步：将化合物 **7B** 粗品的三氟乙酸盐(700 mg，5.46 mmol)与化合物 **1B**(1.8 g，1mmol) 溶于 DMF (30 mL)中，加入 HATU(2.28 g，6 mmol)，室温反应 16h。将反应液倒入水 (100 mL)中，乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 1:1)，到化合物 **7C** (1.5 g, 65.7%)。

LC-MS (ESI): m/z= 391.4 $[M+H]^+$

第三步：将化合物 **7C**（300 mg，0.77 mmol）溶于二氯甲烷（6 mL）和三氟乙酸（1.5 mL）的混合溶剂，室温下搅拌反应 4h。将反应体系浓缩得到化合物 **7D** 粗品的三氟乙酸盐(250 mg)。

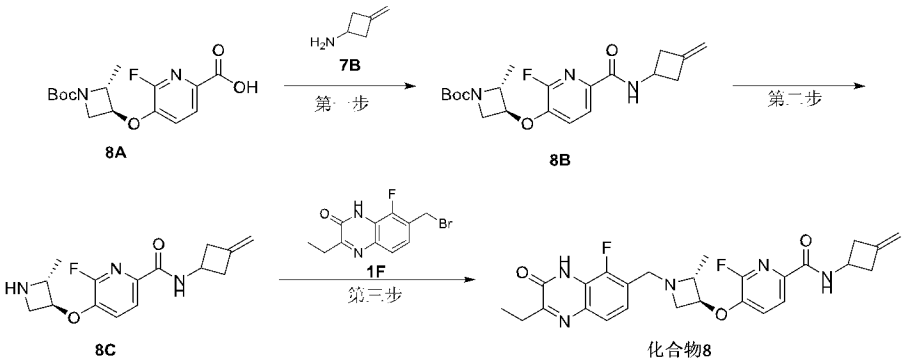
LC-MS (ESI): m/z= 291.1 $[M+H]^+$

第四步：化合物 **7D** 粗品的三氟乙酸盐(250 mg)与化合物 **2D** (212 mg, 0.69 mmol)溶于乙腈(10 mL)中，加入 DIPEA(298 mg，2.31 mmol)，将反应体系升温至 50℃反应 16 h。将反应体系浓缩后经柱层析分离（二氯甲烷：甲醇(v:v)=20:1）得到化合物 **7**（30 mg，8.4%）

LC-MS (ESI): m/z= 517.2 $[M+H]^+$

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.00 (s, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.21-6.94 (m, 1H), 5.07-4.61 (m, 2H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.19-3.17 (m, 4H), 2.99-2.81 (m, 4H), 2.65-2.63 (m, 4H)

实施例 8



第一步：将 **8A**(0.5 g，1.53 mmol，按照 WO2023056039 A1 合成)， **7B**(0.25 g，3.06 mmol)，2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(0.87 g，2.29 mmol)，二异丙基乙胺(0.59 g，4.56 mmol)溶于 DMF(8 mL)中，然后室温反应 2 小时。反应完成后旋干，正相纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=4:1)得到产品 **8B**(0.3 g，50%)。

LC-MS (ESI): m/z=336.2$[M-56+H]^+$。

第二步：将 **8B**(0.25 g，0.64 mmol)溶二氯甲烷(4 mL)中，加入三氟乙酸(1.53 g，13.42 mmol)，室温反应 2 小时。反应完成后直接旋干得到粗品 **8C**(0.18 g，粗品)。

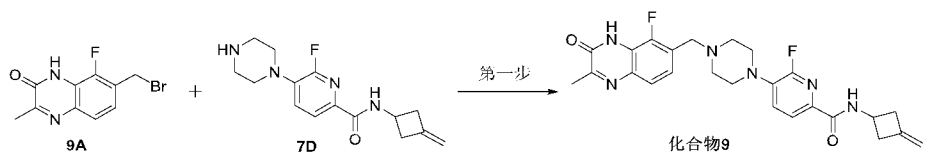
LC-MS (ESI): m/z=292.2$[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **8C**(0.15 g，0.51 mmol)，化合物 **1F**(0.16 g，0.56 mmol)和二异丙基乙胺(0.33 g，2.55 mmol)溶于乙腈(8 mL)中，然后 55℃反应 3 小时。反应完成后浓干直接旋干 HPLC 制备。方法仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 5%的乙酸铵)；梯度：10%-50% 乙腈梯度，得到化合物 **8**(50 mg，19%)。

LC-MS (ESI): m/z=496.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 4.85 – 4.77 (m, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 4H), 2.85 – 2.77 (m, 3H), 1.24 – 1.19 (m, 6H).

实施例 9



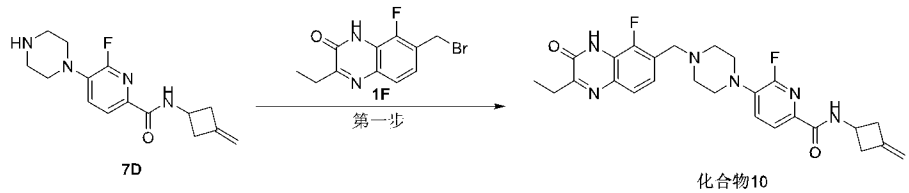
第一步：将化合物 **9A**(200 mg，0.74 mmol，按照专利 US20220009901A1 合成)、**7D**(215 mg，0.74 mmol)和 DIPEA(0.4 ml，2.22 mmol)加入反应瓶，然后用乙腈(5 ml)溶解，在 50℃反应 2 小时。TLC 监测反应完成后，冷却到室温，过滤，滤饼用乙腈(5 ml)洗涤一次，再用乙酸乙酯(10 ml)洗涤一次，

收集滤饼，干燥，得到化合物 9(140 mg，产率 39.44%)。

LC-MS(ESI):m/z = 481.3$[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.74 – 8.67 (m, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.83 – 4.78 (m, 2H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 2.94 – 2.84 (m, 4H), 2.62 – 2.55 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

实施例 10

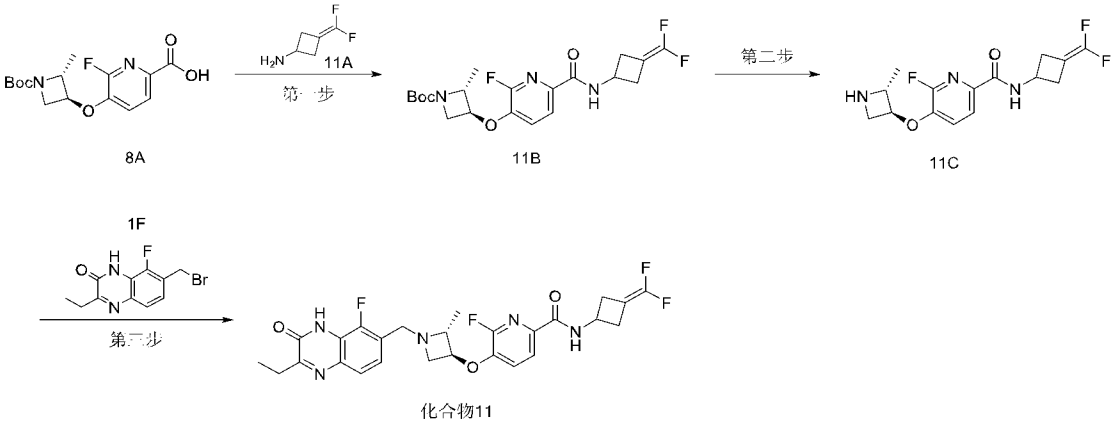


第一步：化合物 **7D** 粗品的三氟乙酸盐(300mg)与化合物 **1F**(250mg, 0.88mmol;)溶于乙腈(10mL)中，加入 DIPEA(1mL)，将反应体系升温至 50℃反应 2h。将反应体系浓缩后经柱层析分离（DCM：MeOH(v:v)=15:1）得到**化合物 10**（105mg，24.14%）

LC-MS (ESI): m/z= 495.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.73 – 8.71 (m, 1H), 8.03 – 7.77 (m, 1H), 7.70 – 7.45 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 5.14 – 4.75 (m, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.16 – 3.18 (m, 4H), 2.88 – 2.94 (m, 4H), 2.824 – 2.79(m, 2H), 2.60 – 2.58 (m, 4H), 1.24 – 1.20(m, 3H).

实施例 11



第一步：将 **8A**(0.15 g，0.46 mmol)(按照 WO2023056039A1 合成)， 11A(0.077 g，0.64 mmol)(按照 WO2023025324 A1 合成)， 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(0.26 g，0.69 mmol)，二异丙基乙胺(0.18 g，1.38 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)中，室温反应 2 小时。反应完成后加水稀释，乙酸乙酯萃取 3 次合并有机相旋干拌样正相纯化(石油醚:乙酸乙酯=4:1)得到产品 **11B**(0.18 g，91.6%)。

LC-MS (ESI): m/z=372.0$[M-56+H]^+$.

第二步：将 **11B**(0.040 g，0.094 mmol)溶二氯甲烷(2 mL)中，加入三氟乙酸(0.77 g，6.71 mmol)，室温反应 1 小时。反应完成后直接旋干得到粗品 **11C** (0.027 g，粗品)。

LC-MS (ESI): m/z=328.2$[M+H]^+$.

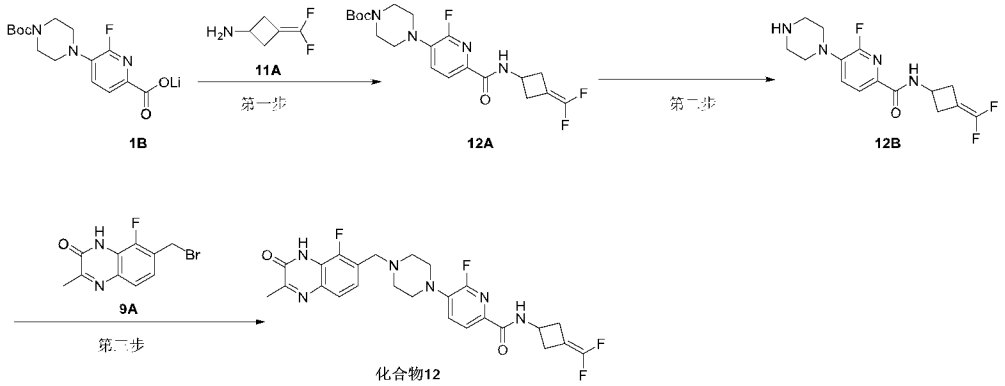
第三步：将 **11C**(0.027 g，0.082 mmol)，**1F**(0.028 g，0.098 mmol)和二异丙基乙胺(0.042 g，0.33 mmol)溶于乙腈(5 mL)中，然后 50℃反应 3 小时。反应完成后浓缩至干后制备 HPLC 纯化。方法仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱： SunFire@ Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动

相 B：水(含 5%的乙酸铵)；梯度：10%-50% 乙腈梯度，得到化合物 **11**(11 mg，25%)。

LC-MS (ESI): m/z=532.7 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 4.64 – 4.47 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.44 – 3.36(m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 4H), 2.85 – 2.78 (m, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.21 – 1.19 (m, 3H).

实施例 12



第一步：将化合物 **1B** (950 mg，2.86 mmol)溶于 DMF (10 mL)中，然后依次加入 HATU(1.53 g，4.03 mmol)，二异丙基乙胺（2mL）和化合物 11A（400 mg, 3.36mmol），加入完毕后室温反应 16h。将反应液倒入水 (100 mL)中，乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后得粗品，粗品用乙酸乙酯石油醚（EA：石油醚=1:2）混合溶剂打浆后过滤，干燥后得目标化合物 **12A** (826mg, 56.98%)。

LC-MS (ESI): m/z=427.2$[M+H]^+$.

第二步：称取化合物 **12A**（213mg, 0.5mmol）于二氯甲烷（5mL）中，然后加入三氟乙酸(1mL)，加入完毕后室温搅拌 2h,减压浓缩出二氯甲烷和过量的三氟乙酸得化合物 **12B** 的三氟乙酸盐（160mg），该粗品直接用于下一步反应。

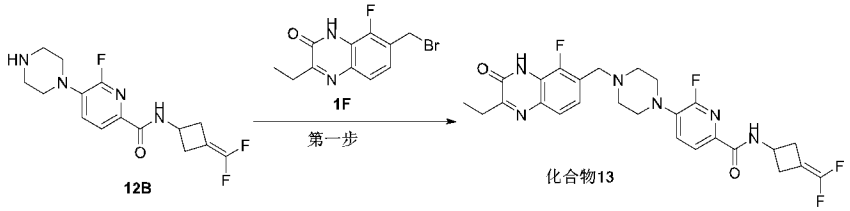
LC-MS (ESI): m/z=327.1$[M+H]^+$.

第三步：称取化合物 **12B** 的三氟乙酸盐（160mg）溶于乙腈（20mL）中，然后加入二异丙基乙胺（2mL）和化合物 **9A**（140 mg, 0.5mmol），加入完毕后加热至 65℃反应 3h，反应完毕后直接热过滤，滤饼用乙腈洗涤后干燥后得目标化合物 **12**（160mg, 62.01%）。

LC-MS (ESI): m/z=517.2$[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.99 – 8.97 (m, 1H), 7.85 – 7.83 (m, 1H), 7.62 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.15 (m, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.18 – 3.16 (m, 4H), 3.01 – 2.81 (m, 4H), 2.60 – 2.61 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

实施例 13



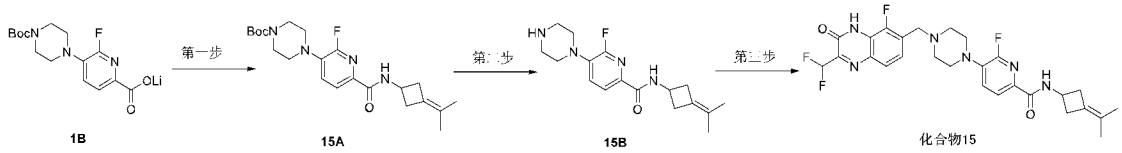
第一步：化合物 **12B** 粗品的三氟乙酸盐(250 mg)与化合物 **1F** (142 mg, 0.5 mmol)溶于乙腈(10 mL)中，加入 DIPEA(322 mg，2.5 mmol)，将反应体系升温至 65℃反应 2 h。将反应体系浓缩后经柱层析

分离（二氯甲烷：甲醇(v:v)=20:1）得到**化合物 13**（140 mg，52.8%）

LC-MS (ESI): m/z= 531.3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.43 (s, 1H), 8.90 – 8.88 (m, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 2.95 – 2.90 (m, 4H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.59 (s, 4H), 1.23 – 1.20 (m, 3H)

实施例 15



第一步：将化合物 **1B**(170 mg，0.51 mmol)、3-(二氟亚甲基)环丁胺三氟乙酸盐(180 mg，0.76 mmol，按照专利 WO2023025324A1 合成)和 DIPEA(0.9 ml，5.10 mmol)加入反应瓶，用 DMF(10 ml)溶解，然后加入 HATU(230 mg，0.61 mmol)，室温反应 2 小时。TLC 监测反应完成后，加水(50 ml)稀释。然后用乙酸乙酯萃取两次(40 ml×2)，合并有机相并干燥，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1)，得到化合物 **15A**(180 mg，产率：84.51%)。

LC-MS(ESI):m/z=419.1$[M+H]^+$.

第二步：将化合物 **15A**(180 mg，0.43 mmol)加入反应瓶，用 DCM(10 ml)溶解，然后加入三氟乙酸(1 ml)，室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，得到化合物 **15B**(200 mg，三氟乙酸盐，直接下一步)。

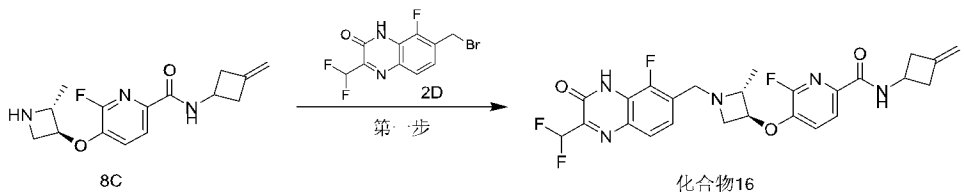
LC-MS(ESI):m/z=319.1$[M+H]^+$.

第三步：将化合物 **15B**(200 mg，0.46 mmol)和化合物 **2D**(140 mg，0.46 mmol)加入反应瓶，用乙腈(10 ml)溶解，然后加入 DIPEA(0.4 ml，2.30 mmol)，在 80℃反应 3 小时。TLC 监测反应完成后，冷却到室温，减压浓缩，所得残余物经 C18 柱纯化(A/B=0.1% $AcONH_4$ in H2O/ACN，B:10% 到 60%)，得到化合物 **15**(52 mg，产率：20.80%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.65 – 8.55 (m, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.20 – 6.90 (m, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.19 – 3.15 (m, 4H), 2.92 – 2.82 (m, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 2H), 2.64 – 2.57(m, 4H), 1.50 (s, 6H).

LC-MS(ESI):m/z=545.4$[M+H]^+$.

实施例 16



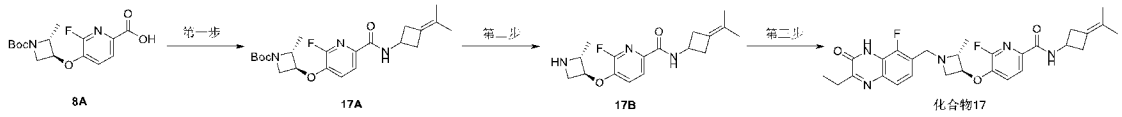
第一步：将 **8C**(0.15 g,0.51 mmol)，**2D**(0.17 g,0.56 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.2 g，1.53 mmol)溶于乙腈中(8 mL)，然后在 55 度反应 3 小时，反应完成后直接旋干送 HPLC 纯化。方法仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱： SunFire@ Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 5%的乙酸铵)；梯度：10%-50% 乙腈梯度，得到化合物 **16**(70 mg，26%)。

LC-MS (ESI): m/z=518.3 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.00 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.43 (s,

1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.07 – 6.74 (m, 1H), 4.92-4.86 (m, 2H), 4.60 – 4.41 (m, 2H), 4.11 – 3.78 (m, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 1.29 (d, 3H).

实施例 17



第一步：将化合物 **8A**(150 mg，0.46 mmol)、3-(二氟亚甲基)环丁胺三氟乙酸盐(160 mg，0.69 mmol，按照专利 WO2023025324A1 合成)和 DIPEA(0.8 ml，4.60 mmol)加入反应瓶，用 DMF(10 ml)溶解，然后加入 HATU(210 mg，0.55 mmol)，室温反应 2 小时。TLC 监测反应完成后，加水(50 ml)稀释。然后用乙酸乙酯萃取两次(40 ml×2)，合并有机相并干燥，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1)，得到化合物 **17A**(80 mg)。

LC-MS(ESI):m/z=364.1[M-56+H]$^+$.

第二步：将化合物 **17A**(80 mg，0.19 mmol)加入反应瓶，用 DCM(5 ml)溶解，然后加入三氟乙酸(0.5 ml)，室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，得到化合物 **15B**(100 mg，三氟乙酸盐，直接下一步)。

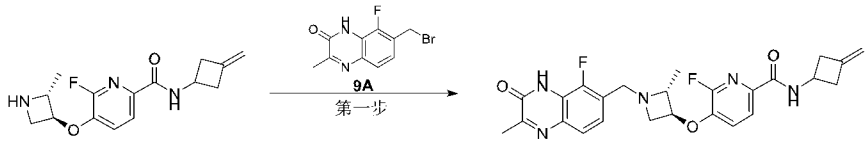
LC-MS(ESI):m/z=320.3[M+H]$^+$.

第三步：将化合物 **17B**(100 mg，0.23 mmol)和化合物 **1F**(65 mg，0.23 mmol)加入反应瓶，用乙腈(10 ml)溶解，然后加入 DIPEA(0.2 ml，1.15 mmol)，在 80℃反应 3 小时。TLC 监测反应完成后，冷却到室温，减压浓缩，所得残余物经 C18 柱纯化(A/B=0.1% $AcONH_4$ in H2O/ACN，B:10% 到 60%)，得到化合物 **17**(5 mg，产率：4.17%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.40 (s, 1H), 8.72 – 8.67 (m, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.42 – 3.37 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 5H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.23 – 1.17 (m, 6H).

LC-MS(ESI):m/z=524.3[M+H]$^+$.

实施例 18



第一步：将化合物 **8C**(0.15 g，0.51 mmol)，化合物 **9A**(0.14 g, 0.51 mmol)和二异丙基乙胺(0.26 g, 2.04 mmol)溶于乙腈(5 mL)中，然后 70℃反应 16 小时。反应完成后浓干直接旋干 HPLC 制备。方法仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱： SunFire@ Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 5%的乙酸铵)；梯度：10%-50% 乙腈梯度，得到化合物 **18**(0.12 g, 收率：48.40 %)。

LC-MS (ESI): m/z=482.4[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 2H), 4.62 – 4.57 (m, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.83 – 3.80 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 2.92 – 2.81(m, 5H), 2.41 (s, 3H), 1.20 (d, 3H).

生物测试

1、PARP1 酶活性测试实验

用 FP 方法测试化合物对 PARP1/2 的酶活性抑制实验。在反应缓冲液（50 mM Tris（pH 8.0）、10 mM MgCl2、150 mM NaCl、0.001%Triox-100）中制备反应中的底物示踪剂荧光探针（来自爱思益普生物）。将 PARP1/2（BPS，Cat #80501/80502）加到反应 Buffer 中并轻轻混合。反应混合物中 PARP1/2 和荧光探针的最终浓度分别为 5/10nM 和 2.5nM。阳性参照品 Olaparib 起始为 1 μM,3 倍稀释，10 个浓度。通过声学液体输送器（Echo 655）将 100% DMSO 中的化合物 0.1 μL 输送到 384 孔板（Corning, 4514）中，1000 rpm 离心 1 分钟；转移 5 μL PARP 酶溶液到 384 反应板中并 1000 rpm 离心 1 分钟，于 25℃孵育 10min；转移 5 μL 底物溶液到 384 反应板中，1000 rpm 离心 1 分钟，于 25℃ 孵育 60 min；最后用 BMG PHERAstar FSX 的荧光偏振模块读取 FP(ex/em:485nm/520nm)的 mP 信号值。之后使用 GraphPad Prism8 的软件进行非线性回归曲线四参数拟合 IC50 值。根据式 1 计算抑制率，其中 RLUsample 为化合物孔读值，RLUmax 为溶剂对照孔读值，RLUmin 为不含 PARP1/2 酶对照孔读值，使用 GraphPad Prism 软件通过四参数(log(inhibitor) vs. response -- Variable slope)进行曲线拟合并计算 IC_{50} 值。

$$Inhibition\% = (1-(RLUsample-RLUmin)/(RLUmax-RLUmin)) \times 100\% \quad (式\ 1)$$

表 1 PARP-1 酶活

化合物	IC_{50} (nM)
1	2.74
2	10.80
3	10.51
4	3.38
5	17.07
6	10.5
7	12.54
8	5.42
9	3.25
10	4.55
11	5.63
12	3.14
13	6.39
18	7.94

结论：本发明化合物，例如实施例化合物在体外对 PARP-1 酶活性具有显著抑制作用。

2、DLD-1 细胞活性测试实验

将 DLD-1（150 cells/well/100 μL）(ATCC，CCL-221），DLD-1 BRCA2 KO （1500 cells/well/100 μL）（来自爱思益普生物）以适宜的细胞密度接种到 96 孔板（Greiner, 655090）中，并在 37℃细胞培养箱中过夜培养。将待测化合物用对应的细胞培养基稀释后加入到孔板中孵育 7 天，在第四天更换新鲜的培养基并添加相同浓度的化合物。将 CellTiter-Glo 试剂（CTG, Vazyme, DD1101-03）和培养板拿出恢复至室温后，往细胞中加入 60 μL 的 CTG 试剂，并震荡 2 分钟以充分裂解细胞，室温放

置 30 分钟后，用酶标仪（PHERAstar FSX）读取荧光信号值。设定培养基孔为阴性对照，DMSO 孔为阳性对照，并通过阴性和阳性对照的读值标准化化合物的抑制活性百分比。抑制率计算公式为：

抑制率（%）=（阳性对照组荧光值-实验组荧光值）/（阳性对照组荧光值-阴性对照组荧光值）*100% (式 2)

表 2 DLD-1 细胞活性

化合物	IC_{50}(nM)	Max inh.% 10 μM
1	3.64	93.99
2	4.67	93.07
3	4.67	91.59
4	3.10	91.67
8	16.80	86.72
9	7.99	81.75
10	6.96	87.64

结论：本发明化合物，例如实施例化合物具有较好的抑制活性。

3、PARP 选择性实验

将 A549WT、A549 PARP1 KO 和 A549 PARP2 KO 细胞系以 2500/40 μL/孔接种至 384 孔板中，在 37℃，5% CO_2 培养过夜。第二天，加入系列梯度稀释化合物 40 nL，在 37℃，5% CO_2 孵育 1 小时。每孔加入 5μL H_2O_2 刺激，A549 WT 和 A549 PARP2 KO 终浓度为 200 μM 刺激 5 分钟，A549 PARP1 KO 终浓度为 20 mM 刺激 45 分钟。刺激结束后，弃上清，加入 40 μL 的预冷甲醇，在 4℃冰箱中固定 20 分钟。PBS 洗两次，加入 20 μL 封闭液，封闭 1 小时。加入一抗混合液（将 pADPr Antibody (10H): sc-56198 抗体加在封闭液中，1:500 稀释），4℃孵育过夜。PBST 洗三次，加入二抗混合液（将 Goat anti-Mouse IgG (H+L) Highly Cross-Adsorbed Secondary Antibody，Alexa Fluor™ 488 抗体加在封闭液中，1:500 稀释）室温孵育 1 小时。PBST 洗三次，加入 20 μL DAPI 溶液（1:5000 稀释），室温孵育 10 分钟后进行扫描。

数据分析方法

用 DMSO 和 Talazoparib 数据检查测定的稳定性：

H=Ave (DMSO)；L= Ave (Talazoparib 5μM)；SD (H) =STDEV (DMSO)；SD (L) =STDEV (Talazoparib 5μM)；CV% (H) =100* (SD_H/Ave_H)；CV% (L) =100* (SD_L/Ave_L)；Z'=1-3*(SD_H+SD_L)/ (Ave_H - Ave_L)；Inhibition % = (Ave_H-Sample) /(Ave_H-Ave_L)*100

根据非线性回归方程拟合化合物的 IC_{50}：Y=底部+（顶部-底部）/（1+10^（（LogIC50-X）*Hil 斜率））

X：化合物浓度；Y：抑制率%；顶部和底部均为以 Y 轴为单位的稳定段。Hill 斜率描述了曲线的陡度。

表 3 A549 PARP 选择性

化合物	A549 PARP2 KO IC_{50} (nM)	A549 PARP1 KO IC_{50} (nM)
2	0.63	>5000

结论：本发明化合物特别是实施例化合物例如化合物 2 对 PARP1 有较好的选择性。

4、大鼠药代动力学测试

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

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

表 4. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	化合物 2	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3		10	1	10	血浆	灌胃
G3	3	化合物 8	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G4	3		10	1	10	血浆	灌胃

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

表 5. 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)	Brain/Plasma Ratio (24h)
化合物 2	i.v. (2.5 mg/kg)	2.22±0.11	0.348±0.027	18739±972	-	1.03
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	50042±11526	66.8±15	
化合物 8	i.v. (2.5 mg/kg)	4.36±0.74	0.855±0.16	5722±298	-	0.242
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	31816±8480	81.9±22	

结论：本发明化合物，例如实施例化合物 2，8 具有良好的大鼠体内药代动力特征。

5、小鼠药代动力学测试

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

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

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

结论：本发明化合物，例如实施例化合物具有良好的小鼠体内药代动力特征。

6、比格犬药代动力学测试

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

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

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

结论：本发明化合物，例如实施例化合物具有良好的犬体内药代动力特征。

7、猴药代动力学测试

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

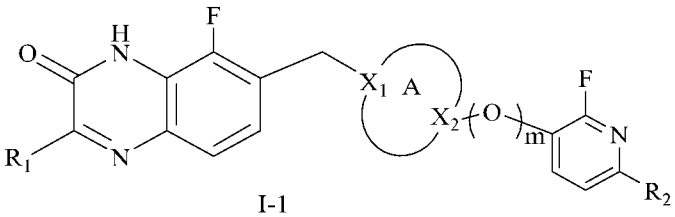
7.2 试验方法：试验当天，将猴按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

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

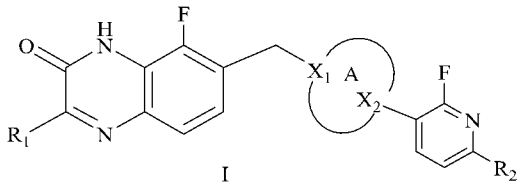
结论：本发明化合物，例如实施例化合物具有良好的猴体内药代动力特征。

权利要求书

1. 式 I-1、式 I 所示的化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

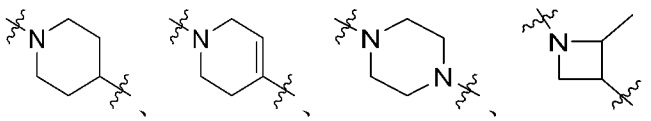


I-1



I

其中，

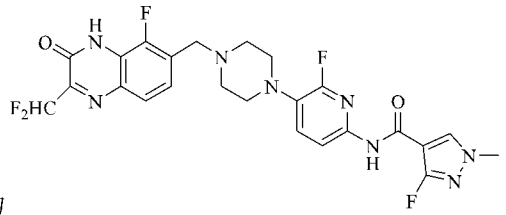
A 环选自 ；

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

R_2 为-$CONHR_A$、-$NHCOR_A$；

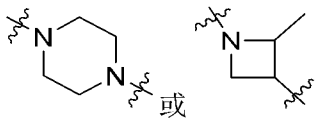
每个 R_A 独立地为 C_{3-6} 环烷基、被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基、环烷基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、-NHC_{1-4} 烷基、-$CONHC_{1-4}$ 烷基、-$NHCOC_{1-4}$ 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-4} 卤代烷基的基团取代；所述环烷基至少被 1 个=CH_2、=CF_2、=CHF、=$CH(C_{1-6}$ 烷基)、=$C(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 取代；

m 为 0 或 1；

其中，所述化合物不为 。

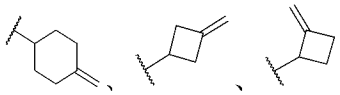
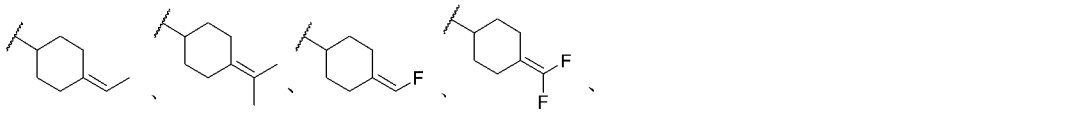
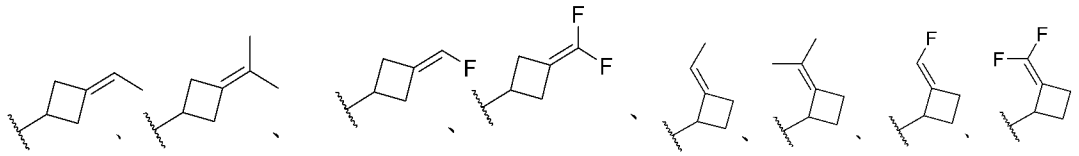
2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

其中，

A 环选自 ；

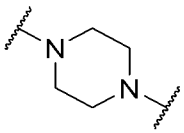
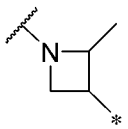
R_1 为 C_{1-2} 烷基、C_{3-4} 环烷基，所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；优选，R_1 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、F、Cl、OH、CN、NH_2 的基团取代；

每个 R_A 独立地为 C_{3-6} 环烷基、被 1-3 个卤素取代的 5-6 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1-3 个选自 D、=O、C_{1-4} 烷基、OH、CN、NH_2 和 C_{1-2} 卤代烷基的基团取代；所述环烷基被 1 个=CH_2、=CF_2、=CHF、=$CH(C_{1-2}$ 烷基)、=$C(C_{1-2}$ 烷基$)_2$ 取代；

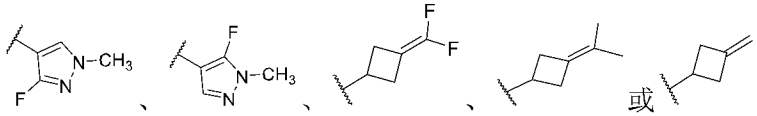
优选，每个 R_A 独立地为被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 5 元杂芳基、、、，所述杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自 D、=O、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)CH_3$、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$、OH、CN、NH_2 的基团取代。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

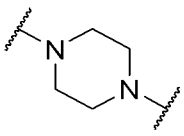
其中，

A 环选自  或 *，“ ～～～ ”端左边相连，“ * ”端与右边相连；

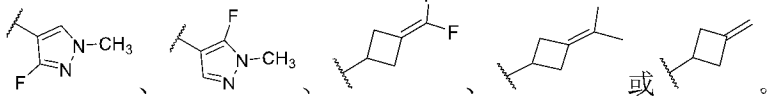
R_1 选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$；

R_A 各自独立地选自 。

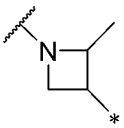
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

A 环选自 ，“ ～～～ ”端左边相连，“ * ”端与右边相连；

R_1 选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$；

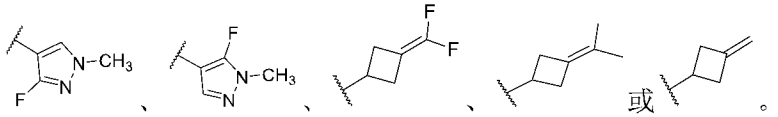
R_A 各自独立地选自 。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 I-1 化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，

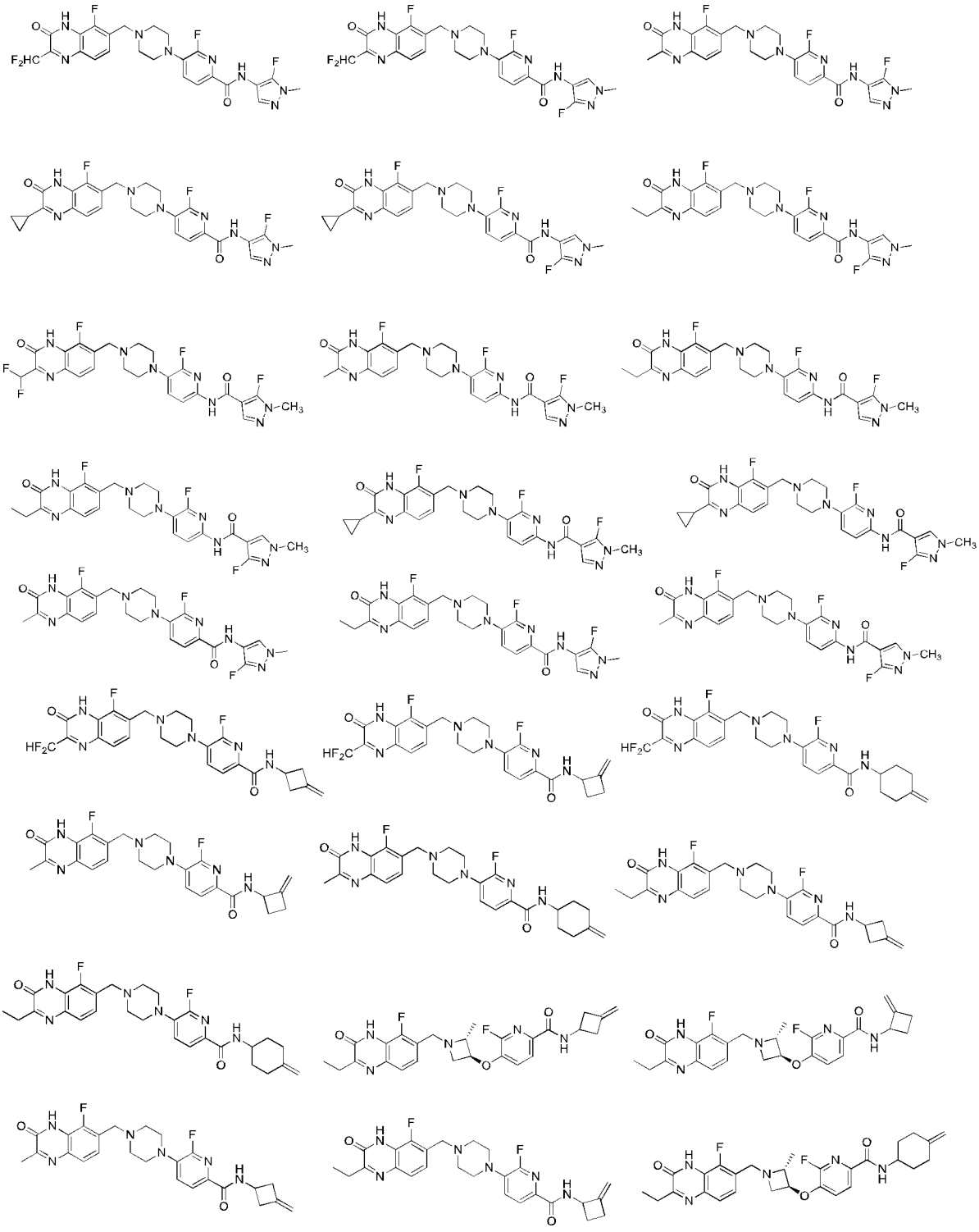
A 环选自 *，“ ～～～ ”端左边相连，“ * ”端与右边相连；

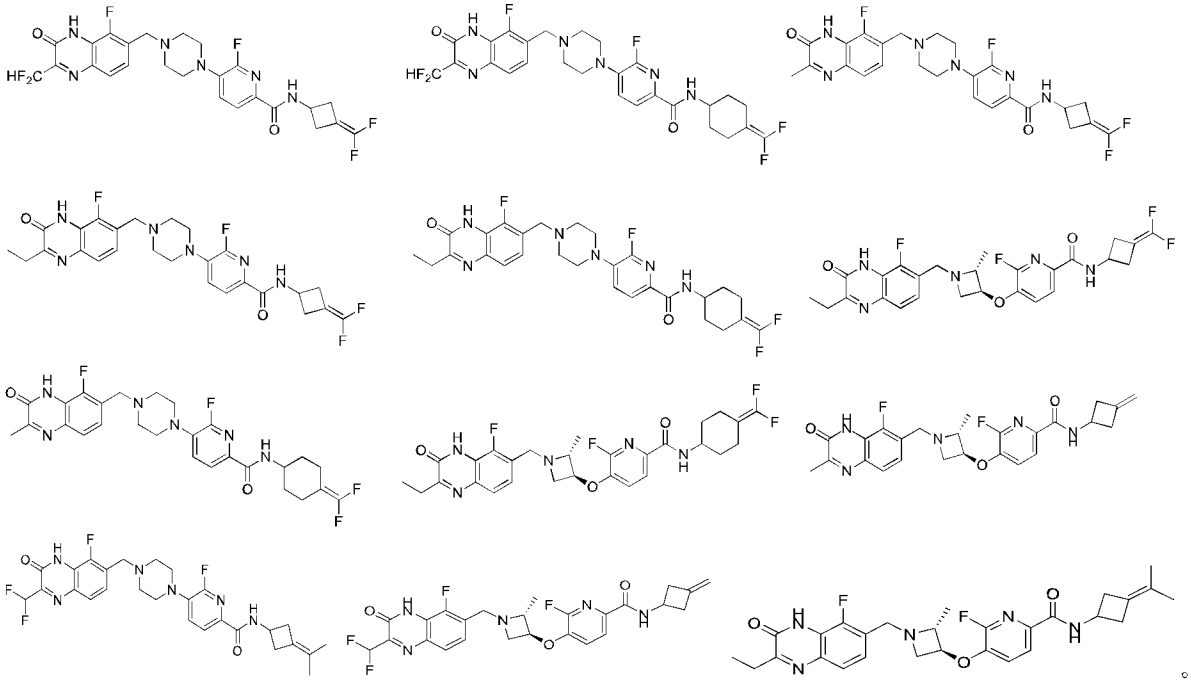
R_1 选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$；

m 选自 1；

R_A 各自独立地选自 。

6. 一种式 I-1、式 I 所示化合物，其立体异构体或药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自以下结构之一：





7. 一种药物组合物，其含有权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料。

8. 权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐或者权利要求 7 所述的组合物在制备治疗/预防 PARP1 介导的疾病的药物中的用途。

9. 根据权利要求 8 所述的用途，所述 PARP1 介导的疾病选自乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌。

10. 一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含选 1-1440mg 的权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料。

11. 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，治疗有效量优选 1-1440mg，所述的疾病优选乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/098857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; C07D403/14(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61K31/495(2006.01)i; A61K31/498(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:C07D,A61K,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, ENTXT, CNKI, ISI Web of science, Registry(STN), Caplus(STN), MARPAT(STN): 海思科, PARP, BRCA, 喹喔啉, 含氮杂环, 抑制剂, 聚合酶, haisco, quinoxaline, nitrogen-containing heterocyclic, inhibitor, polymerase, 结构式检索, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022228387 A1 (FOCHON BIOSCIENCES, LTD.) 03 November 2022 (2022-11-03) claims 1, 6, 8, 12 and 20-23, and description, embodiment 378	1-11
X	WO 2023056039 A1 (XINTHERA, INC.) 06 April 2023 (2023-04-06) claims 1 and 81-85, and description, page 43	1-11
PX	WO 2023227052 A1 (TIBET HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 November 2023 (2023-11-30) claims 1, 3, 4 and 8-13	1-11
PX	CN 116891456 A (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 17 October 2023 (2023-10-17) claims 1, 3 and 9-13	1-11
A	WO 2023046034 A1 (MINGHUI PHARMACEUTICAL (HANGZHOU) LIMITED et al.) 30 March 2023 (2023-03-30) claims 1-16	1-11

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 August 2024	**26 August 2024**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2023066363 A1 (HAISCO PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 27 April 2023 (2023-04-27) claims 1-12	1-11
A	WO 2023046149 A1 (ZHANG, Wenyan) 30 March 2023 (2023-03-30) claims 1-11	1-11
A	WO 2023046158 A1 (ZHANG, Wenyan) 30 March 2023 (2023-03-30) claims 1-14	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/098857

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **11**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 11 falls within disease treatment methods as defined in PCT Rule 39.1(iv). The present search report is provided on the basis of the use of a compound in the preparation of a drug for treating related diseases.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/098857

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022228387	A1	03 November 2022	TW	202309027	A	01 March 2023
				CN	117321051	A	29 December 2023
WO	2023056039	A1	06 April 2023	US	2023203033	A1	29 June 2023
				US	11802128	B2	31 October 2023
				DOP	2024000060	A	15 May 2024
				CO	2024003949	A2	18 April 2024
				IL	311376	A	01 May 2024
				TW	202322807	A	16 June 2023
				KR	20240069791	A	20 May 2024
				AU	2022356286	A1	16 May 2024
				US	2023159525	A1	25 May 2023
				CA	3232775	A1	06 April 2023
WO	2023227052	A1	30 November 2023	TW	202400171	A	01 January 2024
CN	116891456	A	17 October 2023		None		
WO	2023046034	A1	30 March 2023		None		
WO	2023066363	A1	27 April 2023	CA	3235698	A1	27 April 2023
				TW	202322811	A	16 June 2023
				AU	2022373697	A1	30 May 2024
				CN	118139860	A	04 June 2024
WO	2023046149	A1	30 March 2023		None		
WO	2023046158	A1	30 March 2023		None		

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/098857

A. 主题的分类

C07D401/14(2006.01)i；C07D471/04(2006.01)i；C07D403/14(2006.01)i；A61K31/4353(2006.01)i；A61K31/495(2006.01)i；A61K31/498(2006.01)i；A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:C07D,A61K,A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT,ENTXT,CNKI,ISI Web of science,Registry(STN),Caplus(STN),MARPAT(STN):海思科，PARP，BRCA，喹喔啉，含氮杂环，抑制剂，聚合酶，haisco，quinoxaline，nitrogen−containing heterocyclic,inhibitor,polymerase,结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2022228387 A1 (FOCHON BIOSCIENCES, LTD.) 2022年11月3日 (2022 - 11 - 03) 权利要求1、6、8、12、20−23，说明书实施例378	1−11
X	WO 2023056039 A1 (XINTHERA, INC.) 2023年4月6日 (2023 - 04 - 06) 权利要求1、81−85，说明书第43页	1−11
PX	WO 2023227052 A1 (TIBET HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2023年11月30日 (2023 - 11 - 30) 权利要求1、3、4、8−13	1−11
PX	CN 116891456 A (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2023年10月17日 (2023 - 10 - 17) 权利要求1、3、9−13	1−11
A	WO 2023046034 A1 (MINGHUI PHARMACEUTICAL (HANGZHOU) LIMITED等) 2023年3月30日 (2023 - 03 - 30) 权利要求1−16	1−11
A	WO 2023066363 A1 (HAISCO PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 2023年4月27日 (2023 - 04 - 27) 权利要求1−12	1−11

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2024年8月5日	2024年8月26日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	侯锡爱 电话号码 (+86) 010−53962664

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2023046149 A1 (ZHANG, Wenyan) 2023年3月30日 (2023 - 03 - 30) 权利要求1-11	1-11
A	WO 2023046158 A1 (ZHANG, Wenyan) 2023年3月30日 (2023 - 03 - 30) 权利要求1-14	1-11

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/098857

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项）

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 11
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求11属于PCT细则39.1（iv）所述的疾病的治疗方法，本检索报告是以化合物在制备治疗相关疾病的药物中的用途为基础作出的。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/098857

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022228387	A1	2022年11月3日	TW	202309027	A	2023年3月1日
				CN	117321051	A	2023年12月29日
WO	2023056039	A1	2023年4月6日	US	2023203033	A1	2023年6月29日
				US	11802128	B2	2023年10月31日
				DOP	2024000060	A	2024年5月15日
				CO	2024003949	A2	2024年4月18日
				IL	311376	A	2024年5月1日
				TW	202322807	A	2023年6月16日
				KR	20240069791	A	2024年5月20日
				AU	2022356286	A1	2024年5月16日
				US	2023159525	A1	2023年5月25日
				CA	3232775	A1	2023年4月6日
WO	2023227052	A1	2023年11月30日	TW	202400171	A	2024年1月1日
CN	116891456	A	2023年10月17日		无		
WO	2023046034	A1	2023年3月30日		无		
WO	2023066363	A1	2023年4月27日	CA	3235698	A1	2023年4月27日
				TW	202322811	A	2023年6月16日
				AU	2022373697	A1	2024年5月30日
				CN	118139860	A	2024年6月4日
WO	2023046149	A1	2023年3月30日		无		
WO	2023046158	A1	2023年3月30日		无		