

(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
2023 年 7 月 6 日 (06.07.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/125841 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/143548

(22) 国际申请日: 2022 年 12 月 29 日 (29.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111639760.3 2021 年 12 月 29 日 (29.12.2021) CN
202210983608.5 2022 年 8 月 16 日 (16.08.2022) CN

(71) 申请人: 武汉人福创新药物研发中心有限公司 (WUHAN HUMANWELL INNOVATIVE DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTER LIMITED COMPANY) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。

(72) 发明人: 张学军 (ZHANG, Xuejun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。李金平 (LI, Jinping); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。陈浩民 (CHEN, Haomin); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。陈登辉 (CHEN, Denghui); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。宋小波 (SONG, Xiaobo); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。刘礼飞 (LIU, Lifei); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。赵心 (ZHAO, Xin); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。

室, Hubei 430075 (CN)。张辛 (ZHANG, Xin); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。程智远 (CHENG, Zhikui); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。杨俊 (YANG, Jun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。李莉娥 (LI, Li'e); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。

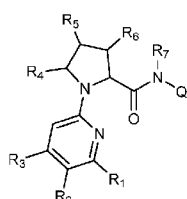
(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(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, 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, 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: HETEROCYCLIC COMPOUND AS POLθ INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THERE-OF

(54) 发明名称: 作为 Polθ 抑制剂的杂环化合物及其制备方法和用途



(I)

(57) Abstract: A compound of formula (I) as a Polθ inhibitor, a preparation method therefor, and a use thereof.

(57) 摘要: 一种作为 Polθ 抑制剂的式 (I) 化合物及其制备方法和用途。

根据细则4.17的声明：

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

作为 Polθ 抑制剂的杂环化合物及其制备方法和用途

本申请要求申请日为 2021 年 12 月 29 日的中国专利申请 2021116397603 的优先权和 2022 年 8 月 16 日的中国专利申请 2022109836085 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于医药领域，具体地，本发明涉及到一种作为 Polθ 抑制剂的杂环化合物及其制备方法和用途。

背景技术

合成致死是目前抗肿瘤领域中一个新兴的研究方向，其中针对 DNA 修复途径的治疗是本专利的重点。部分肿瘤细胞由于基因突变，会造成某一 DNA 修复途径缺失，从而使得它们对于尚存的 DNA 修复途径过度依赖，此时针对这一尚存的 DNA 修复途径进行针对性抑制，就可特异性地杀死该类肿瘤细胞，而对正常的体细胞不具有杀伤作用。近年来，通过聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂治疗乳腺卵巢癌易感基因(breast and ovarian cancer susceptibility gene, BRCA)突变肿瘤的方法正是利用了靶向 DNA 修复缺陷的合成致死作用机制。

DNA 双链断裂 (DNA double strand breaks, DSBs) 是最严重的 DNA 损伤之一。细胞中 DNA 双链断裂修复 (DNA double strand breaks repair, DSBRR) 可大致分为三种途径完成，一种是非同源末端连接 (non-homologous end-joining, NHEJ)，一种途径是同源重组 (homologous recombination, HR)，最后一种途径则是当 NHEJ 或 HR 受到损害时由 DNA 聚合酶 θ (Polymerase θ, Polθ, POLQ) 介导的末端连接 (alt-EJ)，也称为微同源介导的末端连接 (MMEJ)。Polθ 在微同源介导的末端连接过程中发挥核心作用。Polθ 具有 N 端解旋酶结构域和 C 端 DNA 聚合酶结构域 (S. Black *et al.* 2016. *Genes.*)。研究显示 Polθ 的解旋酶域可促进微同源性的退火，退火后，通过核酸酶去除所有突出的碱基，并通过 Polθ 填补缺口。因此 Polθ 作为 DNA 修复缺陷的重要靶点受到了越来越多的关注。Polθ 在正常组织中的几乎不表达，但在多种肿瘤类型（如乳腺癌、卵巢癌、HNSCC 和肺癌）中过度表达而且与不良预后结果相关。研究显示当同源重组介导的修复受到损害时 (HRD)，如 BRCA1 或 BRCA2 突变，Polθ 高度表达并引导 DSB 修复朝向微同源介导的末端连接 (MMEJ) 发展，开启 MMEJ 的 DNA 修复过程。

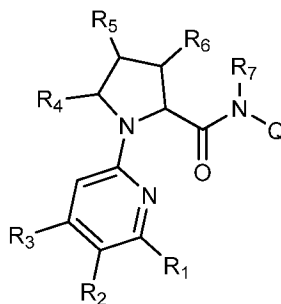
由于 Polθ 在同源重组修复缺陷 (HRD) 肿瘤中至关重要，因此抑制 Polθ 是一种有前途的新的合成致死治疗策略。

发明内容

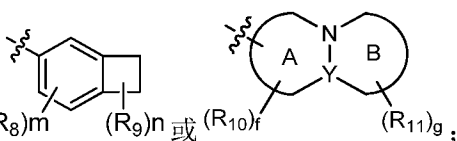
本发明的目的是提供一种作为 Polθ 抑制剂的杂环化合物及其制备方法和用途，所述杂环化合物具有如本发明第一方面所示结构，所述杂环化合物可用于抑制 Polθ 聚合酶的活性，预防或治疗由 Polθ

介导的疾病或病症。

本发明的第一方面提供了一种如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



I,



其中，基团 Q 为 $(R_8)_m$ 、 $(R_9)_n$ 或 $(R_{10})_f$ 或 $(R_{11})_g$ ；

环 A 为 5 或 6 元杂芳基，环 B 为 5-8 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基；

Y 表示 C；

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 $-O$ - C_1 - C_6 烷基或 $-NH$ - C_1 - C_6 烷基；

任选地，所述 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基和 C_1 - C_6 烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

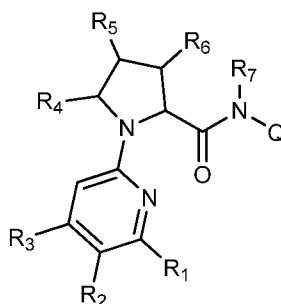
m 、 n 、 f 和 g 各自独立地为 0、1、2 或 3；当取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 为多个时，所述取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同；

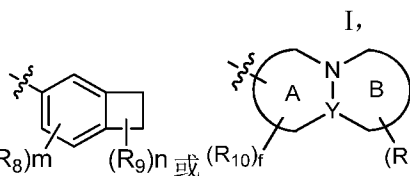
R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、3-6 元环烷基或 4-8 元杂环烷基；

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

R_7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

本发明提供了一种如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：





其中, 基团 Q 为 $(R_8)_m$ $(R_9)_n$ 或 $(R_{10})_f$ $(R_{11})_g$;

环 A 为 5 或 6 元杂芳基, 环 B 为 5-8 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基;

Y 表示 C;

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-O- C_1 - C_6 烷基或-NH- C_1 - C_6 烷基;

任选地, 所述 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基和 C_1 - C_6 烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同;

m、n、f 和 g 各自独立地为 0、1、2 或 3; 当取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 为多个时, 所述取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

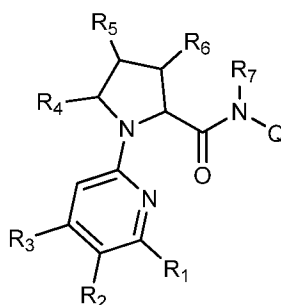
R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

R_7 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

在本发明中, 所述的如式 I 所示的杂环化合物中某些取代基的定义可如任一方案所述。

在本发明一优选实施方案中, 所述溶剂化物可为水合物。

本发明一优选实施方案中, 如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:



其中, 基团 Q 为 $(R_8)_m$ $(R_9)_n$ 或 $(R_{10})_f$ $(R_{11})_g$;

环 A 为 5 或 6 元杂芳基, 环 B 为 5-8 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基;

Y 表示 C;

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为氢或卤素;

m、n、f 和 g 各自独立地为 0、1 或 2; 当取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 为多个时, 所述取代基 R_8 、

R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 相同或不同；

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地为氢或 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基；

R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地为羟基或 $\text{-}\overset{\text{S}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-}$ ；

R₇ 为 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 氘代烷基。

在本发明一优选实施方案中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟或氯。

在本发明一优选实施方案中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 中，所述 C₁-C₆ 烷基独立地为 C₁₋₄ 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如为甲基。

在本发明一优选实施方案中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中，所述 C₁-C₆ 卤代烷基中卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在本发明一优选实施方案中，R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 中，所述-O-C₁-C₆ 烷基或-NH-C₁-C₆ 烷基中 C₁-C₆ 烷基独立地为 C₁₋₄ 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在本发明一优选实施方案中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中，所述 C₁-C₆ 卤代烷基独立地为 C₁-C₄ 卤代烷基，例如被 1 个、2 个或 3 个 F 取代的 C₁-C₄ 烷基，还例如，一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

在本发明一优选实施方案中，R₁、R₂ 和 R₃ 中，所述 3-6 元环烷基独立地为丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在本发明一优选实施方案中，R₁、R₂ 和 R₃ 中，所述 4-8 元杂环烷基中的杂原子数为 1 个，杂原子为 N、O 或 S（例如 N）。

在本发明一优选实施方案中，R₇ 中，所述 C₁-C₆ 氘代烷基为 C₁-C₄ 氘代烷基，例如被 1 个、2 个或 3 个氘取代的 C₁-C₄ 烷基，还例如 $\text{-}\overset{\text{S}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-CD}_3$ 。

在本发明一优选实施方案中，环 A 中，所述 5 或 6 元杂芳基中的杂原子数为 1 个，杂原子可为 N、O 或 S（例如 N）。

在本发明一优选实施方案中，环 B 中，所述 5-8 元杂环烷基中的杂原子数为 1 个，杂原子可为 N、O 或 S（例如 N）。

在本发明一优选实施方案中，环 B 中，所述 5 或 6 元杂芳基中的杂原子数为 1 个，杂原子可为 N、O 或 S（例如 N）。

在本发明一优选实施方案中，R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁-C₆ 烷基、-O-C₁-C₆ 烷基或-NH-C₁-C₆ 烷基。

在本发明一优选实施方案中，m、n、f 和 g 各自独立地为 0、1 或 2；当取代基 R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 为多个时，所述取代基 R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 相同或不同。

在本发明一优选实施方案中，R₁、R₂、R₃ 各自独立地为氢、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基。

在本发明一优选实施方案中, R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为羟基或 $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-}$ 。

在本发明一优选实施方案中, R_7 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟代烷基。

在本发明一优选实施方案中, R_1 为甲基或三氟甲基。

在本发明一优选实施方案中, R_2 为氢。

在本发明一优选实施方案中, R_3 为三氟甲基。

在本发明一优选实施方案中, R_4 为 $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-}$ 。

在本发明一优选实施方案中, R_5 为羟基。

在本发明一优选实施方案中, R_6 为羟基。

在本发明一优选实施方案中, R_7 为甲基或氟代甲基 ($-\text{CD}_3$)。

在本发明一优选实施方案中, R_8 为氢或卤素; 进一步地, R_8 为氢、氟或氯。

在本发明一优选实施方案中, R_9 为氢。

在本发明一优选实施方案中, R_{10} 为氢。

在本发明一优选实施方案中, R_{11} 为氢、氟或氯。

在一优选实施方式中, 所述 R_2 为氢; R_1 、 R_3 各自独立地为氟、氯、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 氟代烷基或 C_1 - C_3 氯代烷基。

在一优选实施方式中, R_1 为甲基或三氟甲基, R_2 为氢, R_3 为三氟甲基; 进一步地, R_1 为甲基, R_2 为氢, R_3 为三氟甲基。

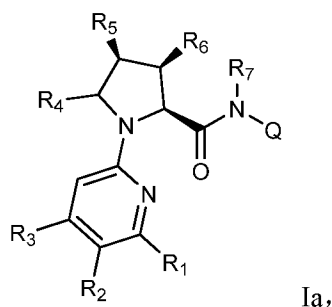
在一优选实施方式中, R_4 为 $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-}$, R_5 、 R_6 为羟基。

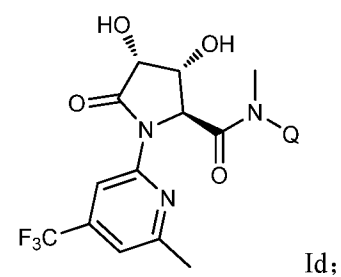
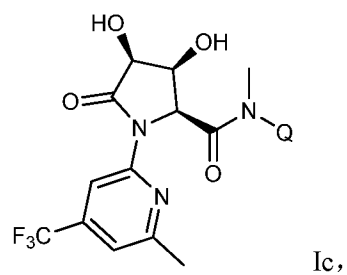
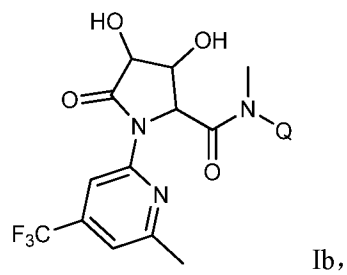
在一优选实施方式中, R_7 为甲基、乙基、丙基或 C_1 - C_3 氟代烷基; 较佳地, R_7 为甲基。

在一优选实施方式中, R_7 为 C_1 - C_3 氟代烷基; 较佳地, R_7 为氟代甲基 ($-\text{CD}_3$)。

在一优选实施方式中, R_1 为甲基, R_2 为氢, R_3 为 3-6 元环烷基; 较佳地, R_3 为环丙基。

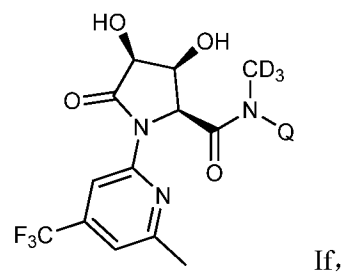
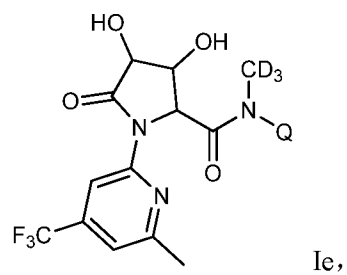
在一优选实施方式中, 所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 具有结构 Ia、Ib、Ic 或 Id;

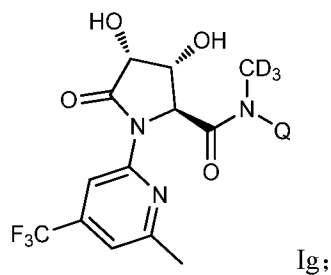




其中，Q 的定义如本发明第一方面中所述。

在一优选实施方式中，所述如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，具有结构 Ie、If 或 Ig；





其中，Q 的定义如本发明第一方面中所述。

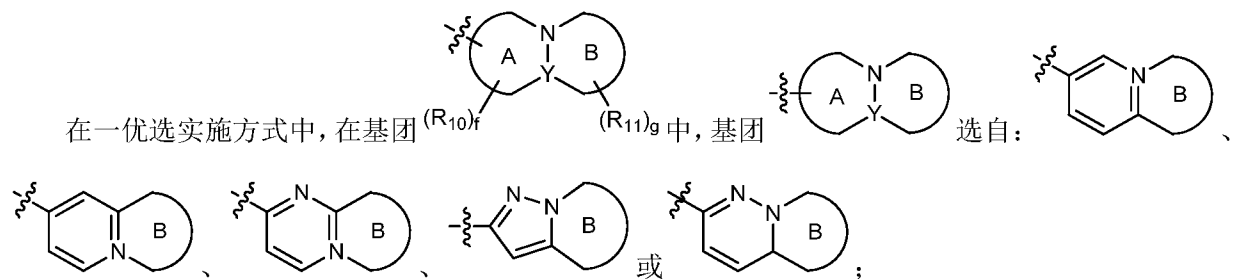
在一优选实施方式中，环 A、环 B 共同含有 1、2 或 3 个 N 杂原子；任选地还含有 1 个 O 或 S 杂原子。

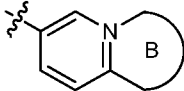
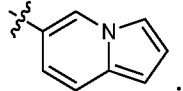
在一优选实施方式中，环 A 为 5 或 6 元杂芳基，环 B 为 5 或 6 元杂芳基，且环 A 和环 B 共同含有 1、2 或 3 个 N 杂原子。

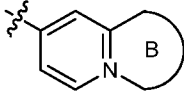
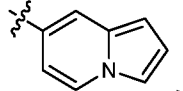
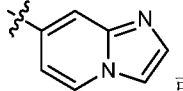
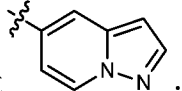
在一优选实施方式中，环 A 为 5 或 6 元杂芳基，环 B 为 5-8 元杂环烷基；其中，环 A、环 B 共同含有 1 或 2 个 N 杂原子；任选地，环 B 还含有 1 个 O 或 S 杂原子。

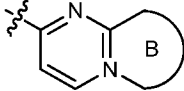
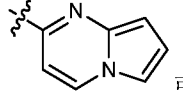
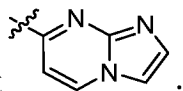
在一优选实施方式中，环 A 为 5 或 6 元杂芳基，环 B 为 5 或 6 元杂环烷基。

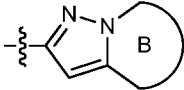
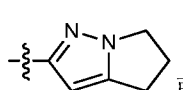
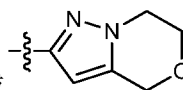
在一优选实施方式中，环 A 为 5 或 6 元含 N 杂芳基。

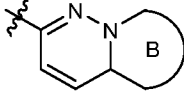
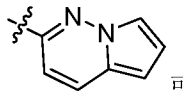
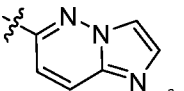


较佳地，基团  选自：；

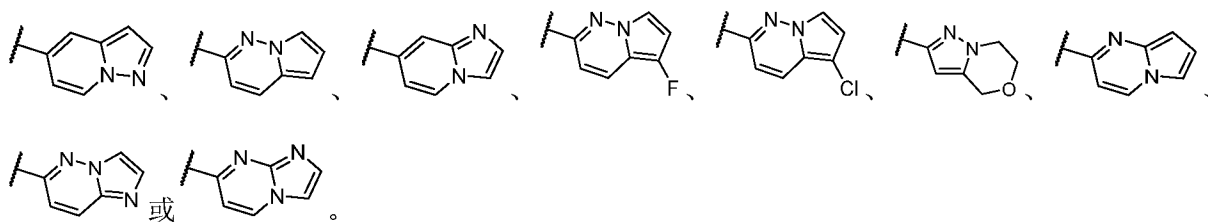
较佳地，基团  选自：、 或 ；

较佳地，基团  选自： 或 ；

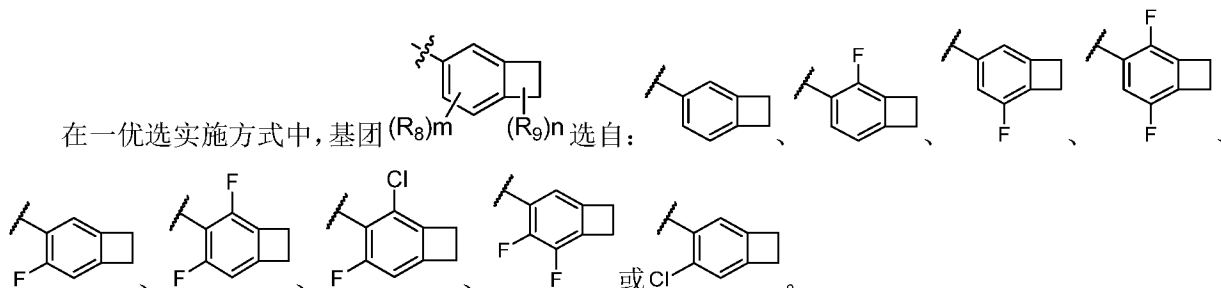
较佳地，基团  选自： 或 ；

较佳地，基团  选自： 或 。

在一优选实施方式中, 基团 $(R_{10})_f$ $(R_{11})_g$ 选自:



在一优选实施方式中, 基团 $(R_8)_m$ $(R_9)_n$ 选自:

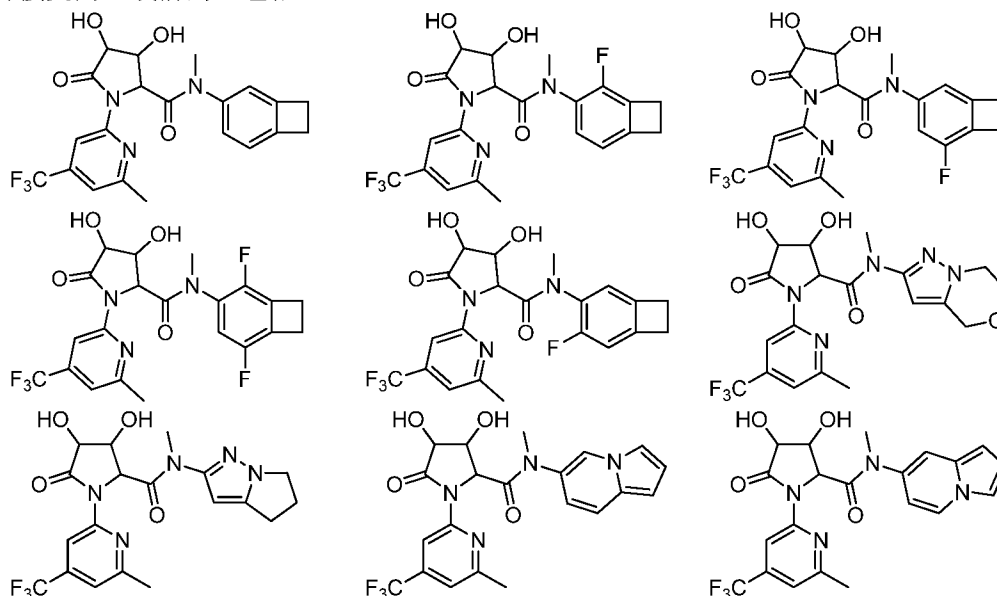


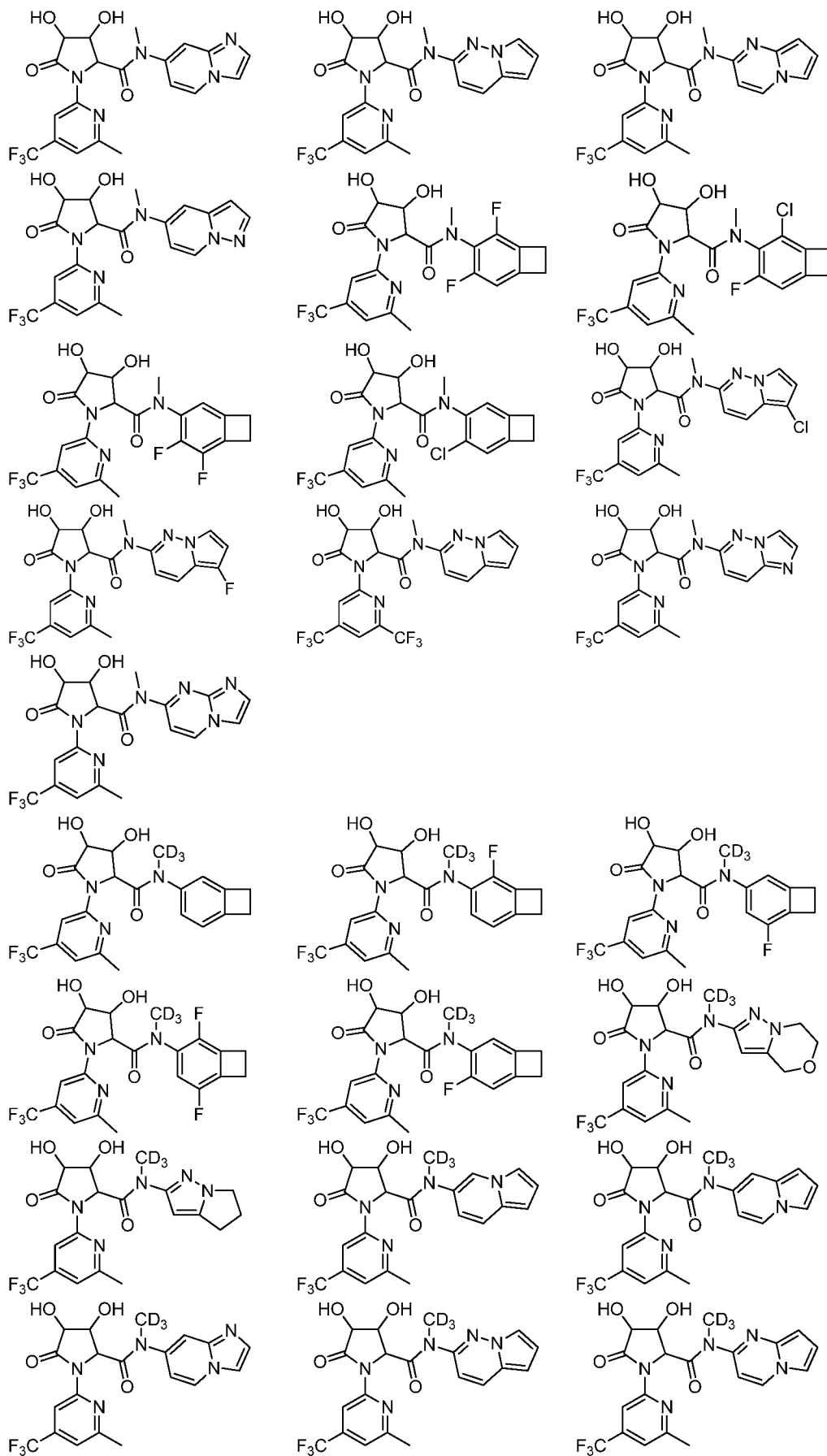
在一优选实施方式中, R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 各自独立地为氢、氟、氯、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH-C_1-C_6$ 烷基;

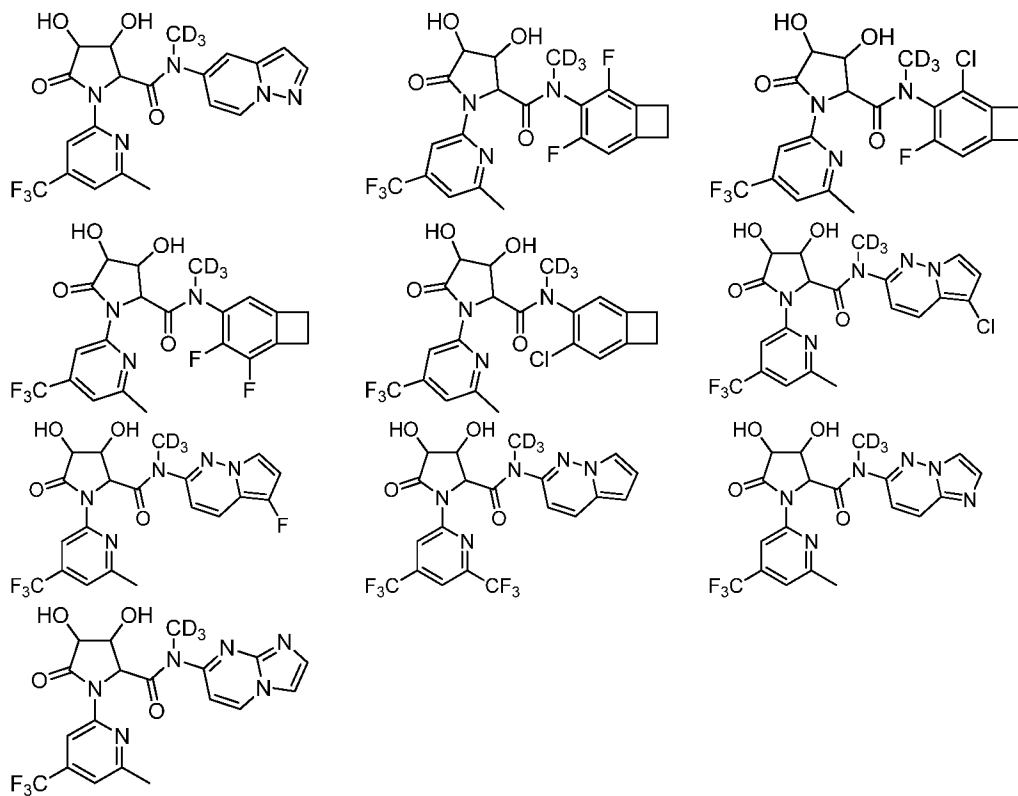
任选地, 所述 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 各自独立地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 氟、氯、 C_1 - C_6 烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同。

在一优选实施方式中, R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 各自独立地为氢、氟、氯、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 氟代烷基或 C_1 - C_3 氯代烷基; 较佳地, R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 各自独立地为氢、氟或氯。

在一优选实施方式中, 所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 包括:

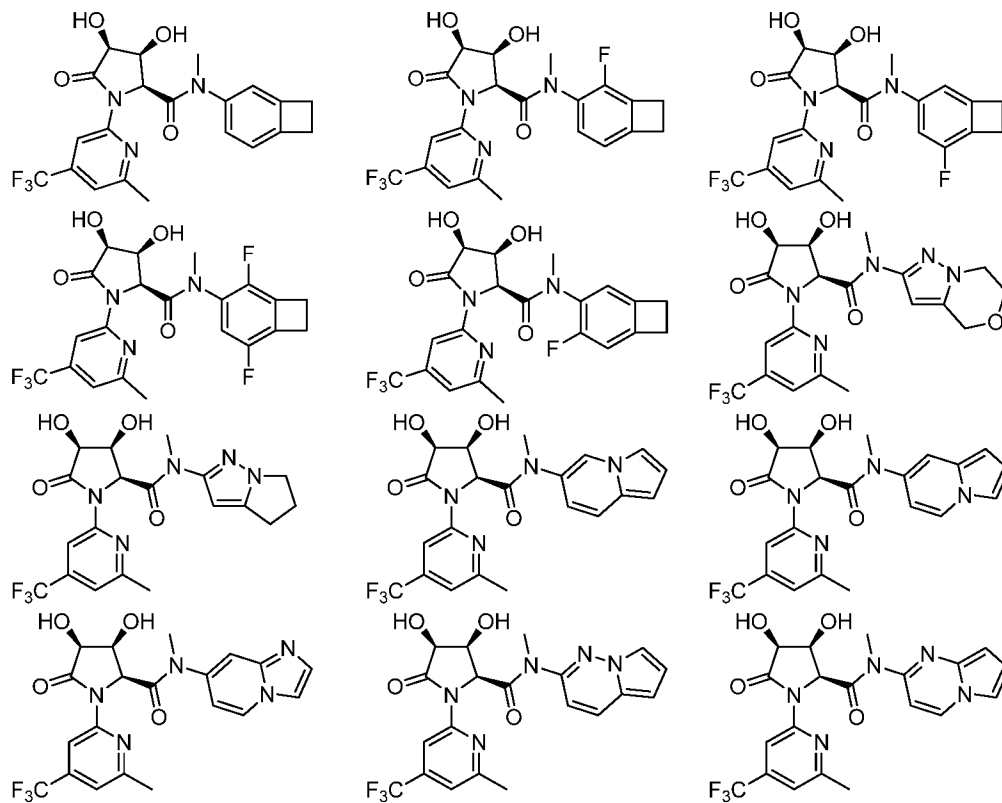


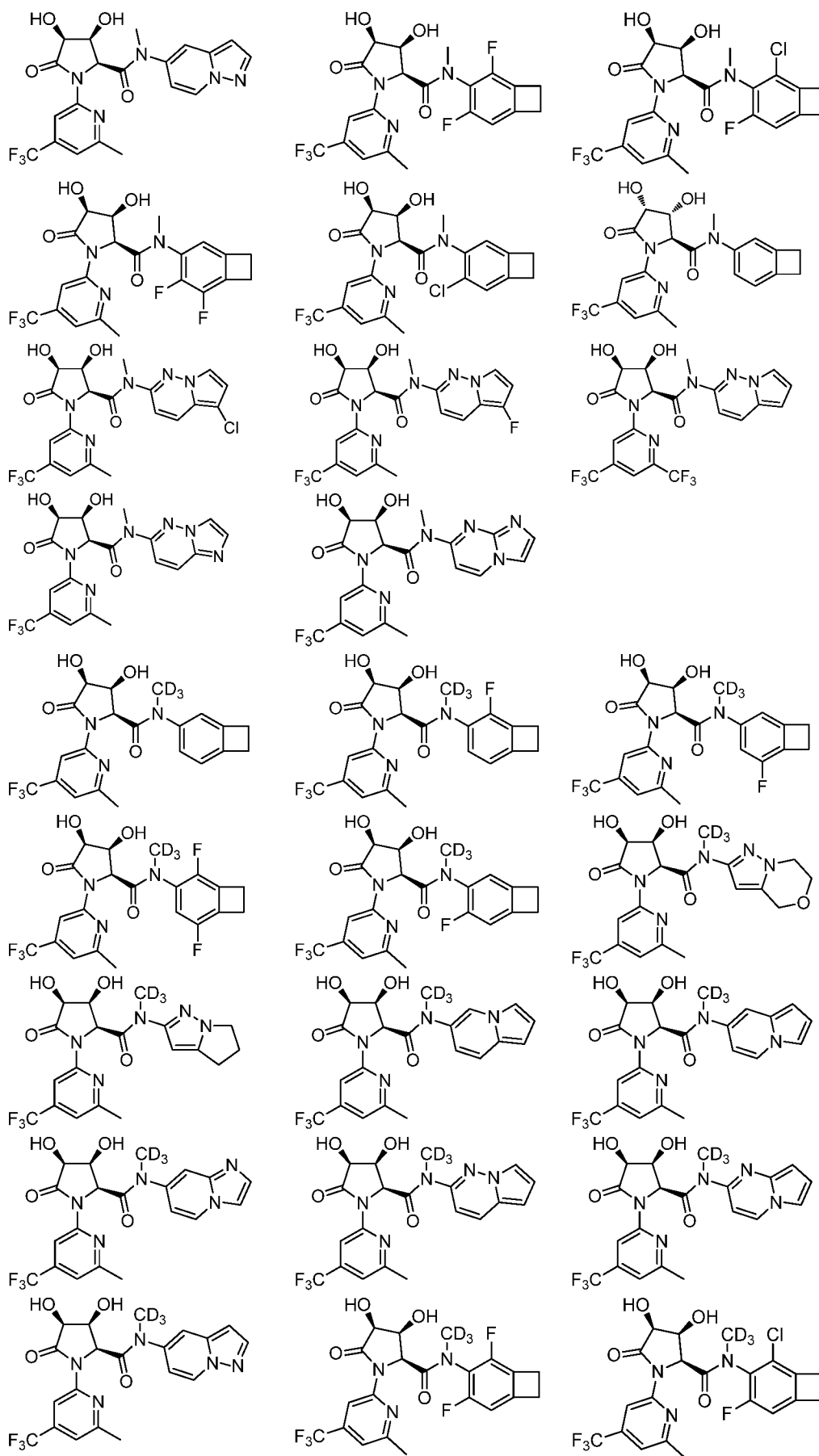


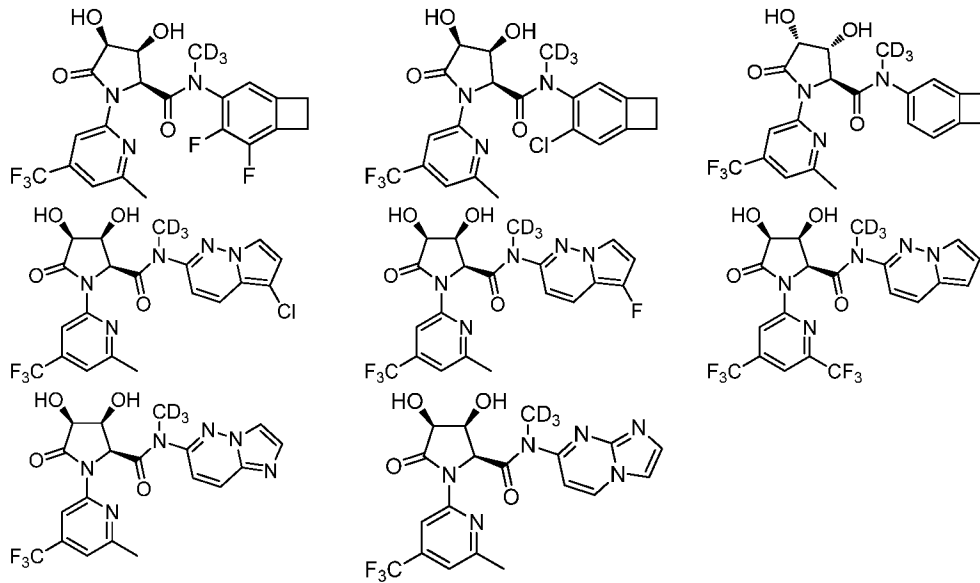


o

在一优选实施方式中，所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，包括：







。

在本发明第二方面,提供了一种药物组合物,包括如第一方面所述的杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药。

提供了一种药物组合物,包括如第一方面所述的杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药和

- i) 一种或多种活性药物; 和/或
- ii) 药学上可接受的载体。

在本发明第三方面,提供了如第一方面所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药,或如第二方面所述的药物组合物的用途,包括:

抑制 Polθ 活性;

和/或, 预防和/或治疗 Polθ 介导的疾病;

和/或, 制备用于抑制 Polθ, 和/或预防和/或治疗 Polθ 介导的疾病的药物、药物组合物或制剂。

在一优选实施方式中, 如第一方面所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药用于预防或治疗癌症。

在一优选实施方式中, 所述 Polθ 介导的疾病为癌症。

在本发明还提供了如第一方面所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 或如第二方面所述的药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗癌症。

本发明还提供了如第一方面所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 或如第二方面所述的药物组合物在制备预防和/或治疗疾病的药物中的应用, 所述疾病为细胞增殖性病症; 较佳地, 所述细胞增殖性病症为癌症。

本发明还提供一种治疗疾病的方法, 包括给与患者治疗有效量的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐、前药或如第二方面所述药物组合物中的至少一

种。

在本发明一优选实施方式中，所述疾病为与 Polθ 介导的疾病。

在本发明一优选实施方式中，所述疾病为细胞增殖性病症；较佳地，所述细胞增殖性病症为癌症。

在一些实施方案中，所述患者哺乳动物，优选是人。

在一优选实施方式中，所述如式 I 所示杂环化合物可以治疗（或抑制）的癌症（及其良性对应物）的实例包括但不限于：上皮来源的肿瘤（腺瘤和各种类型的癌，包括腺癌、鳞状癌、移行细胞癌和其他癌）如膀胱癌和泌尿道癌、乳腺癌、胃肠道癌（包括食道癌、胃癌（胃）、小肠癌、结肠癌、直肠癌和肛门癌）、肝癌（肝细胞癌）、胆囊和胆道系统癌、外分泌胰腺癌、肾、肺（例如腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、细支气管肺泡癌和间皮瘤）、头颈癌（例如舌癌、口腔癌、喉癌、咽癌、鼻咽癌、扁桃体癌、唾液腺癌、鼻腔和鼻窦）、生殖系统（如卵巢、输卵管、腹膜、阴道、外阴、阴茎、子宫颈、子宫肌层、子宫内膜）癌、甲状腺癌（例如甲状腺滤泡癌）、肾上腺癌、前列腺癌、皮肤癌（例如黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、角化棘皮瘤、发育不良痣）；血液系统恶性肿瘤（即白血病、淋巴瘤）和癌前血液系统疾病和交界性恶性肿瘤疾病，包括血液系统恶性肿瘤和相关淋巴系疾病（例如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤，例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、MALT 淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤和白血病、自然杀伤细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、毛细胞白血病、意义不明的单克隆丙种球蛋白病、浆细胞瘤、多发性骨髓瘤、和移植后淋巴组织增生性疾病），以及血液系统恶性肿瘤和骨髓系相关疾病（例如急性髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性粒单核细胞白血病、嗜酸性粒细胞增多症、骨髓增生性疾病，如真性红细胞增多症）、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化、骨髓增生综合征、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病）；间充质来源的肿瘤，例如软组织、骨或软骨的肉瘤，例如骨肉瘤、纤维肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、尤文氏肉瘤、胃肠道上皮肉瘤、上皮肉瘤、恶性上皮肉瘤组织细胞瘤和皮肤纤维肉瘤突起；中枢或外周神经系统肿瘤（例如星形细胞瘤、神经胶质瘤和胶质母细胞瘤、脑膜瘤、室管膜瘤、松果体瘤和神经鞘瘤）；内分泌肿瘤（例如垂体肿瘤、肾上腺肿瘤、胰岛细胞肿瘤、甲状旁腺肿瘤、类癌瘤和甲状腺髓样癌）；眼部和附件肿瘤（例如视网膜母细胞瘤）；生殖细胞和滋养细胞肿瘤（例如畸胎瘤、精原细胞瘤、无性细胞瘤、葡萄胎和绒毛膜癌）；以及儿科和胚胎肿瘤（例如髓母细胞瘤、神经母细胞瘤、Wilms 肿瘤和原始神经外胚层肿瘤）；或先天性或使患者易患恶性肿瘤的其他方面的综合征（例如色素性干皮病）。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

术语和定义



除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当属于本申请说明书记载的范围内。

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的

涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义，以本章的定义为准。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg" ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4THED."Vols. A(2000)and B(2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言， CH_2O 等同于 OCH_2 。如本文所用， 或  表示基团的连接位点。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被理解为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“1~6 的整数”应当理解为记载了 0、1、2、3、4、5 和 6 的每一个整数。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如 1 至 6 个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基，叔丁基，戊基，异戊基，新戊基和己基。烷基可以是未取代的或被一个或多个合适的取代基取代。烷基也可以是富含碳和/或氢的同位素（即氘或氚）的天然丰度烷基的同位素异构体。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“C₁-C₆ 烷基”应理解为表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或 1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地，所述基团具有 1、2 或 3 个碳原子(“C₁-C₃ 烷基”)，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”或“碳环基”是指一种环状烷基。术语“m-n 元环烷基”或者“C_m-C_n 环烷基”应理解为表示具有 m 至 n 个原子的饱和、不饱和或部分饱和的碳环。例如，“3-15 元环烷基”或者“C₃-C₁₅ 环烷基”是指含有 3 至 15，3 至 9，3 至 6 或 3 至 5 个碳原子的环状烷基，它可能包含 1 至 4 个环。“5-8 元环烷基”则含有 5-8 个碳原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。未取代的环烷基的实例包括但不限于环丙基，环丁基，环戊基，环己基和金刚烷基，或者是双环烷基如十氢化萘环。环烷基可以被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中，环烷基可以是与芳基或杂芳基稠合的环烷基。术语“C₃-C₆ 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环，其具有 3~6 个碳原子，包括稠合或桥接的多环系统。例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

在单独或作为其他取代基一部分时，“卤代烷基”指包括具有特定数目的碳原子、被一或多个卤素取代的支链和直链的饱和脂族烃基(如-C_vF_w，其中 v=1 至 3，w=1 至(2v+1))。卤代烷基的实例包括，但不限于三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。

术语“5-8 元杂环基”或“5-8 元杂环烷基”应理解为表示具有 5 至 8 个原子的单环、二环或三环，其中杂原子优选自 N、O 和 S，应该理解的是，当杂环基中 S 原子和 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子不彼此相邻。杂环烷基的实例包括但不限于：四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻喃基。

术语“5 或 6 元杂芳基”应理解为具有 5 或 6 个环原子——且包含 1-5 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的芳族环基团，优选 1-3 个——独立选自 N、O 和 S 的杂原子的芳族环基团。杂芳基的实例包括但不限于：噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等。

在本申请中，“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

在本申请中，术语“盐”或“药学上可接受的盐”，包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有

机酸所形成的盐。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

术语“胺盐”是指用酸中和烷基伯胺、仲胺或叔胺得到的产物。所述酸包括本申请中所述的无机酸或有机酸。

术语“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、非对应异构体和构象异构体。

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 D 和 L 或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或 L 表示化合物是左旋的。前缀为(+)或 D 的化合物是右旋的。

当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂，当溶剂为水时，则为水合物。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，

可用放射性同位素标记化合物，比如氘(^2H)，氚(^3H)，碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

(i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

(ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者

(iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

各步骤的反应，反应温度可因溶剂、起始原料、试剂等适宜选择，反应时间也可因反应温度、溶剂、起始原料、试剂等适宜选择。各步骤反应结束后，目标化合物可按常用方法自反应体系中进行分离、提纯等步骤，如过滤、萃取、重结晶、洗涤、硅胶柱层析等方法。在不影响下一步反应的情况下，目标化合物也可不经过分离、纯化直接进入下一步反应。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

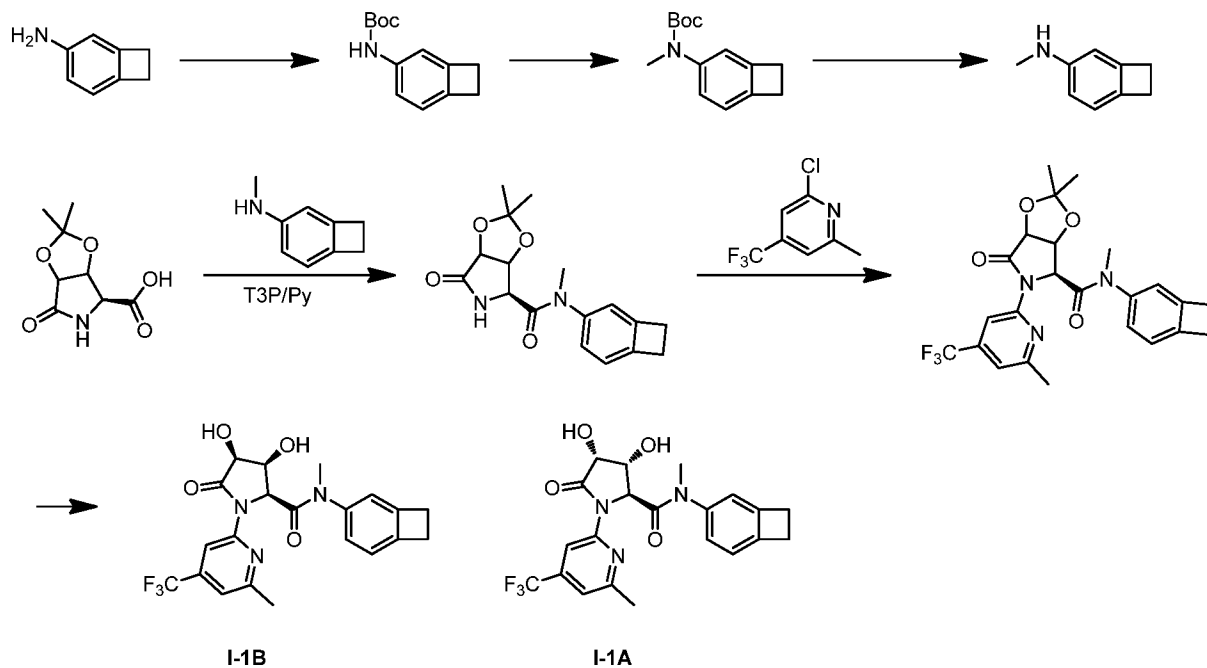
本发明的积极进步效果在于：本发明人经过广泛而深入地研究，意外地开发了一种作为 Polθ 抑制剂的杂环化合物，所述杂环化合物具有本发明中式 I 所示结构。本发明所述杂环化合物对 Polθ 蛋白聚合酶有良好的抑制作用，可以预防或治疗由 Polθ 介导的疾病或病症，表现出优良的药代动力学性质，具备较高的安全性和成药性质。

具体实施方式

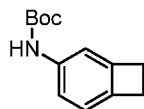
以下结合具体实施例，进一步说明本发明。需理解，以下的描述仅为本发明的最优选实施方式，而不应当被认为是对于本发明保护范围的限制。在充分理解本发明的基础上，下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件，本领域技术人员可以对本发明的技术方案作出非本质的改动，这样的改动应当被视为包括于本发明的保护范围之中的。

实施例 1：化合物 I-1A 和 I-1B 的制备

合成路线如下所示：

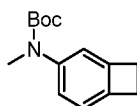


第一步：二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯的合成



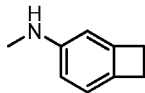
将 4-氨基苯并环丁烯(0.5 g, 4.2 mmol)和碳酸氢钠(1.41 g, 16.78 mmol)加入到二氧六环(5 mL)和水(2 mL)中, 在室温下加入(Boc)₂O(1.83 g, 8.39 mmol), 反应液在 25°C下反应 12 h, 薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 5:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 反应液用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得粗品, 粗品用(石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 100:1-1:1)过柱子纯化得到化合物二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.8 g, 产率 87%)。

第二步：二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



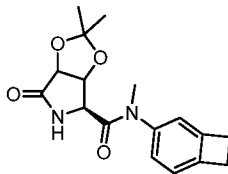
将二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.6 g, 2.74 mmol)加入到四氢呋喃(10 mL)中, 在 0°C下缓慢滴加 NaH(0.164 g, 4.1 mmol, 60%), 反应液在 0°C下反应 0.5 h, 再加入碘甲烷(0.47 g, 3.28 mmol), 反应液在室温下反应 4 h。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 3:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 反应液用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得粗品, 粗品用(石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 100:1-1:1)过柱子纯化得到化合物二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.4 g, 产率 62.7%)。

第三步：N-甲基二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-胺的合成



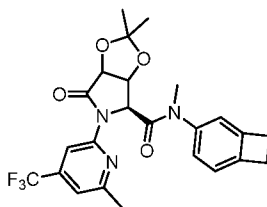
将二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.4 g, 1.71 mmol)加入到乙酸乙酯(5 mL)中, 在 0°C下缓慢滴加二氧六环/氯化氢中 (2 mL)。反应液在室温下反应 12 小时, 反应液旋干得到粗品。粗品用(石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 5:1, 10 mL)打浆得到化合物 N-甲基二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-胺 (0.2 g, 产率 88.0%)。

第四步：(4S)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-N,2,2-三甲基-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺的合成



将(4S)-2,2-二甲基-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酸 (0.2 g, 0.994 mmol) 和吡啶 (0.2 mL) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 在室温下加入丙基磷酸酐 (1.13 g, 1.49 mmol, 50% N,N-二甲基甲酰胺溶液) 中。反应液在室温下反应 0.5 小时, 再加入 N-甲基二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-胺 (0.16 g, 1.19 mmol), 反应液在室温下反应 15h, 原料反应完全。反应液中加水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL), 反应液用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并萃取液用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得粗品, 粗品用(石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 100:1-1:100)过柱子纯化得到化合物(4S)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-N,2,2-三甲基-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (0.1 g, 产率 31.8%)。

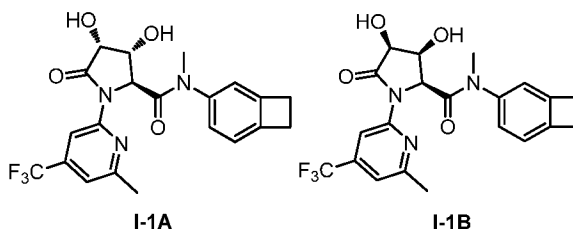
第五步：(4S)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-N,2,2-三甲基-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺的合成



将(4S)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-N,2,2-三甲基-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (0.1 g, 0.32 mmol), Cs₂CO₃ (0.154 g, 0.474 mmol), 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (0.074 g, 0.38 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.018 g, 0.032 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ 加入到二氧六环(10 mL)中, 反应液升温至 110°C反应 15 小时。薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 1:1)监测原料

反应完全。将反应混合物用水(50 mL)稀释,然后用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取,合并有机层,用饱和食盐水(50 mL)洗涤有机相,硫酸钠干燥,浓缩得到粗品。粗品用(石油醚:乙酸乙酯(V/V) = 100:1-1:100)过柱子纯化得到化合物(4S)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-N,2,2-三甲基-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(0.1 g, 产率 66.5%)。

第六步: (2S,3R,4R)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-羰基吡咯烷-2-甲酰胺 (**I-1A**)和 (2S,3S,4S)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-羰基吡咯烷-2-甲酰胺 (**I-1B**)合成



将 4S)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-N,2,2-三甲基-6-羰基四氢-4H-[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺(0.1 g, 0.21 mmol)加入到无水二氯甲烷(5 mL)中,在-20℃下加入三氯化硼(0.63 mL, 1.0 mmol/L)中。反应液在-20℃下反应2小时,原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和二氯甲烷(100 mL),反应液用二氯甲烷(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL)洗涤,硫酸钠干燥,过滤,旋干得粗品,粗品经反相制备(column: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm; 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈];B%: 18%-52%, 12min)分离得到(2S,3R,4R)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-羰基吡咯烷-2-甲酰胺 (**I-1A**)(10 mg, 产率 11%)和(2S,3S,4S)-N-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-羰基吡咯烷-2-甲酰胺 (**I-1B**)(4 mg, 产率 6.5%)。

化合物 **I-1A**:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.37 – 4.31 (m, 2H), 3.17 (s, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 436.5 [*M*+H]⁺。

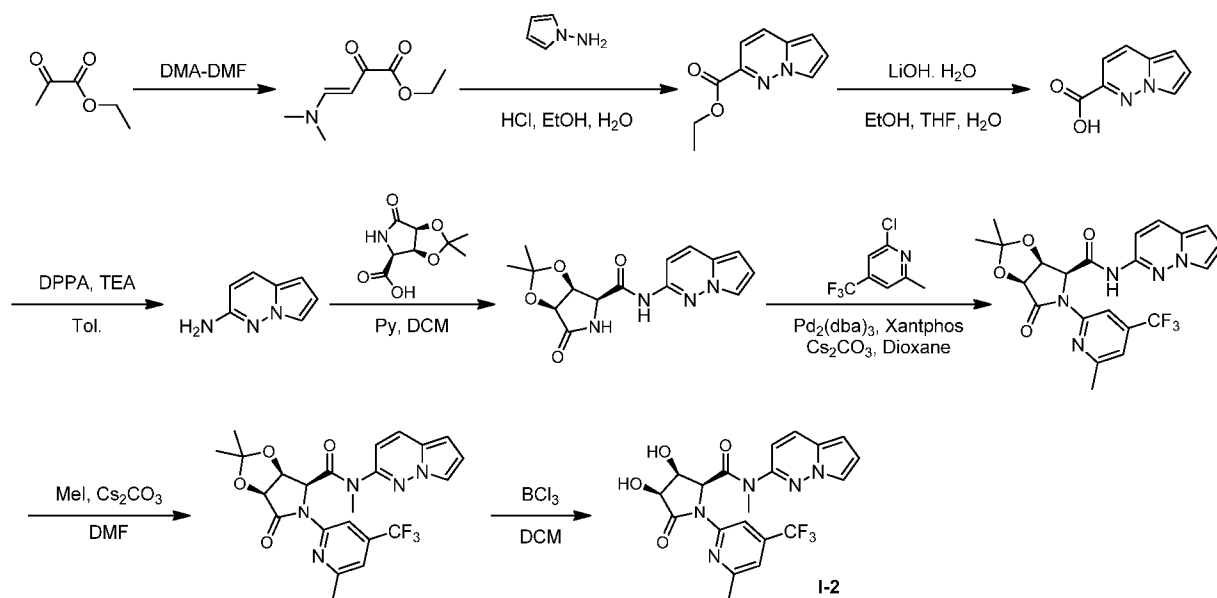
化合物 **I-1B**:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

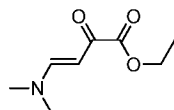
LC-MS, *M/Z* (ESI): 436.5 [*M*+H]⁺。

实施例 2

合成路线如下所示:

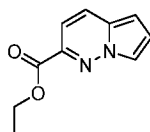


第一步: (E)-4-(二甲氨基)-2-氧亚基丁-3-烯酸乙酯



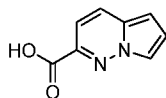
将 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (10.0 g, 83.9 mmol) 和丙酮酸乙酯 (9.94 g, 85.6 mmol) 混合, 反应液在 25°C 条件下搅拌 12 小时。反应完成后, 直接减压浓缩得到褐色液体粗品 (E)-4-(二甲氨基)-2-氧亚基丁-3-烯酸乙酯 (16.0 g, 粗品)。

第二步: 吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯



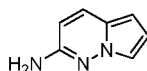
将 1-氨基吡咯 (2.50 g, 25.0 mmol) 和 (E)-4-(二甲氨基)-2-氧亚基丁-3-烯酸乙酯 (15.6 g, 91.3 mmol) 溶于乙醇 (25.0 mL) 中, 然后在 0°C 下缓慢加入浓盐酸 (23.50 g, 23.04 mL, 37.8% 纯度), 反应液在 0°C 条件下搅拌 30 分钟。反应完成后, 在 0°C 下慢慢加入饱和碳酸氢钠溶液 300 mL 进行淬灭, 直至气泡不再产生, 然后用乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到棕色液体的粗品, 粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化得到乙基吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸基酯 (1.50 g, 产率: 29.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.08 - 8.14 (m, 1H) 8.07 (dd, *J* = 2.38, 1.26 Hz, 1H) 7.16 (d, *J* = 9.38 Hz, 1H) 7.08 (dd, *J* = 4.26, 2.76 Hz, 1H) 6.69 (dd, *J* = 4.32, 1.44 Hz, 1H) 4.37 (q, *J* = 7.10 Hz, 2H) 1.34 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H)。

第三步: 吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸



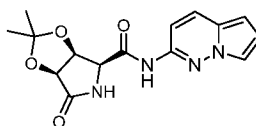
将乙基吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸基酯 (700 mg, 3.68 mmol) 溶于无水乙醇 (3.50 mL)、四氢呋喃 (7.00 mL) 和水 (3.50 mL) 中, 然后加入氢氧化锂的一水合物 (1.54 g, 36.80 mmol) 后, 反应液在 25°C 条件下搅拌 12 小时。反应完成后, 用盐酸 (1M) 调节反应液 pH 至 3~4 左右, 然后用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品: 吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸 (700 mg, 粗品)。

第四步: 吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-胺



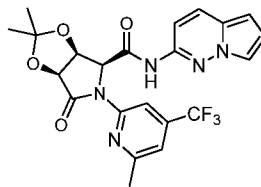
将吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸 (1.50 g, 18.5 mmol) 溶于甲苯 (30.0 mL) 中, 然后分别加入三乙胺 (3.75 g, 37.1 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (10.2 g, 37.1 mmol) 和水 (1.65 g, 92.5 mmol), 反应液在 90°C 条件下搅拌 2 小时。反应完成后, 直接浓缩得到粗品, 粗品经柱层析 (流动相为石油醚: 乙酸乙酯=10:1-3:1) 得到: 吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-胺 (750 mg, 产率: 24.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.57 (d, *J*=9.38 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.40 - 6.52 (m, 1H), 6.23 (d, *J*=3.26 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=9.38 Hz, 1H), 5.79 - 5.96 (m, 2H).

第五步: (3a*S*,4*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-6-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)四氢-4*H*-[1,3]二噁戊环并[4,5-*c*]吡咯-4-甲酰胺



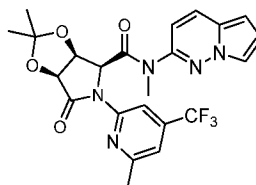
将(3a*S*,6*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-4-氧亚基-3a,5,6a-四氢-[1,3]二噁戊环并[4,5-*c*]吡咯-6-甲酸 (151 mg, 751 μ mol) 溶解在二氯甲烷 (3.00 mL) 中, 然后在 0°C 条件加入 1-氯-N,N,2-三甲基-丙-1-烯-1-胺 (301 mg, 2.25 mmol), 反应液在 0°C 下搅拌 30 分钟。然后在 0°C 条件下加入吡啶 (237 mg, 3.00 mmol) 和 N-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-胺 (100 mg, 751.03 μ mol)。最后, 反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 直接浓缩得到黄色油状物 (3a*S*,4*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-6-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)四氢-4*H*-[1,3]二噁戊环并[4,5-*c*]吡咯-4-甲酰胺 (160 mg, 粗品)。LCMS, *M/Z* (ESI): 317.2 [*M*+*H*]⁺。

第六步: (3a*S*,4*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)四氢-4*H*-[1,3]二噁戊环并[4,5-*c*]吡咯-4-甲酰胺



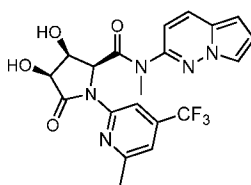
将(S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N,4,4-三甲基-5-氧亚基吡咯烷-2-甲酰胺 (160 mg, 505 μmol) 和 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (148 mg, 758 μmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (4.00 mL) 中, 然后在室温和氮气保护下分别加入碳酸钾 (209 mg, 1.52 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (69.5 mg, 75.8 μmol) 和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (87.8 mg, 151 μmol), 氮气置换三次后, 反应液在 95°C 搅拌 12 小时。反应完成后, 直接过滤浓缩得到棕色的油状物, 粗品经 Prep-TLC (流动相为石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 分离纯化得到黄色液体: (3aS,4S,6aS)-2,2-二甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)四氢-3aH-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (150 mg, 粗品)。LCMS, M/Z (ESI): 476.2 [M+H]⁺。

第七步: (3aS,4S,6aS)-N,2,2-三甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)四氢-3aH-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺



将(3aS,4S,6aS)-2,2-二甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)四氢-3aH-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 mL) 中, 然后加入碳酸铯 (68.53 mg, 210.34 μmol), 反应液在 25°C 下搅拌 30 分钟, 最后缓慢滴加碘甲烷 (44.7 mg, 315 μmol)。反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 加入水 (5 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (5.0 mL*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品: (3aS,4S,6aS)-N,2,2-三甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)四氢-3aH-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (20.0 mg, 粗品)。LCMS, M/Z (ESI): 490.1 [M+H]⁺。

第八步: (2S,3S,4S)-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (I-2)



I-2

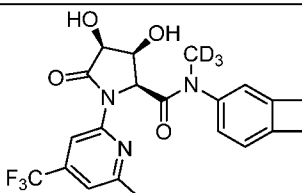
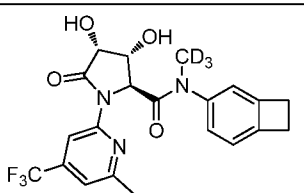
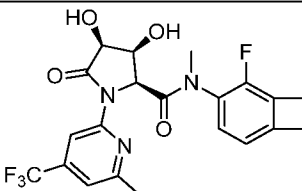
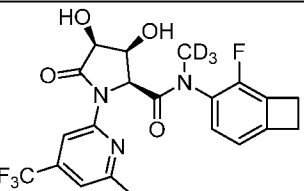
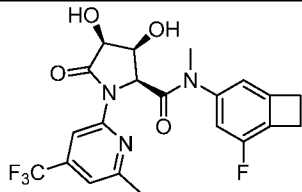
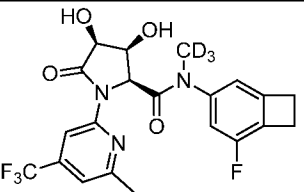
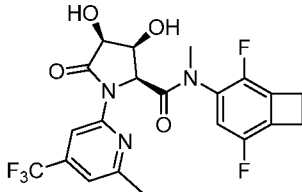
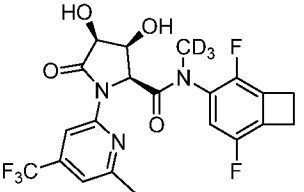
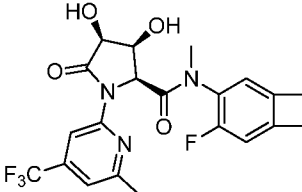
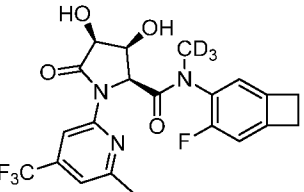
将(3aS,4S,6aS)-N,2,2-三甲基-5-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-

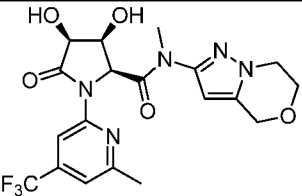
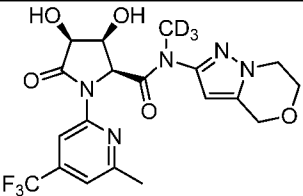
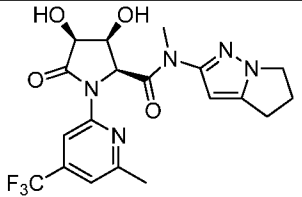
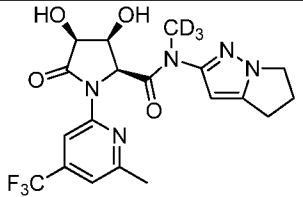
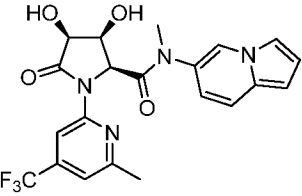
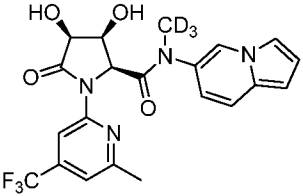
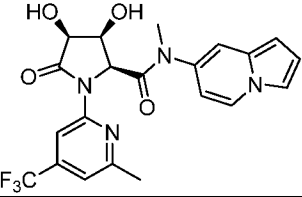
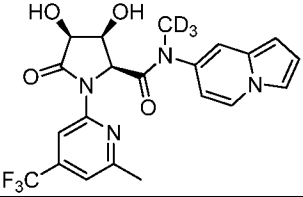
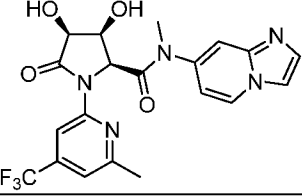
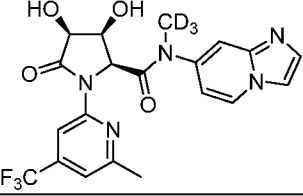
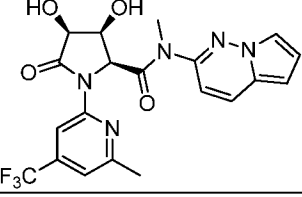
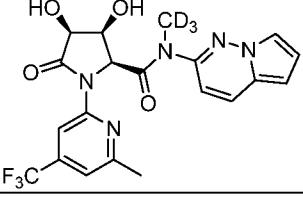
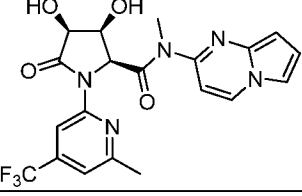
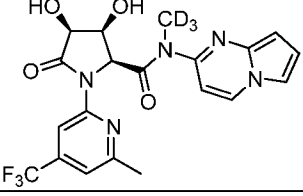
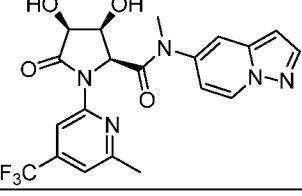
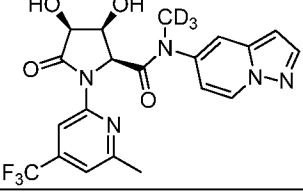
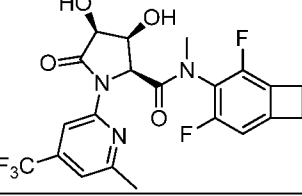
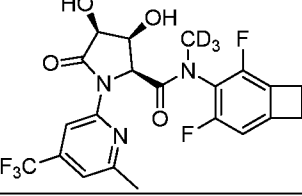
基)四氢-3aH-[1,3]二噁戊环并[4,5-c]吡咯-4-甲酰胺 (10.0 mg, 20.4 μmol) 溶解在二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 然后在 -20 °C 下缓慢滴加三氯化硼的二氯甲烷溶液 (1M, 61.3 μL), 最后, 反应液在 25 °C 搅拌 12 小时。反应完成后, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 为 9, 然后用二氯甲烷 (10.0 mL*3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20.0 mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化, 分离方法为: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; mobile phase: [water(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28%-58%, 8min, 纯化后得到 (2S,3S,4S)-3,4-二羟基-N-甲基-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧亚基-N-(吡咯并[1,2-b]哒嗪-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (3.00 mg, 产率 10.7%)。

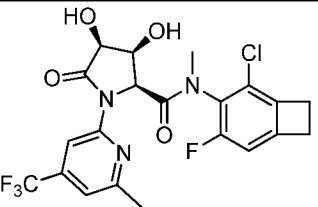
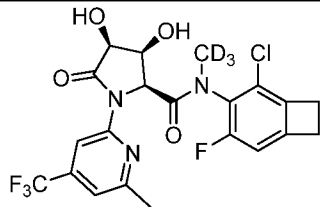
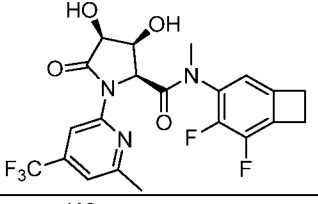
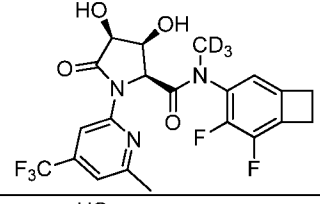
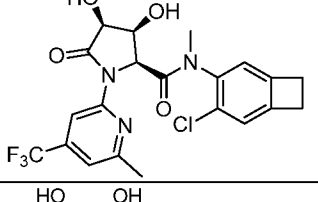
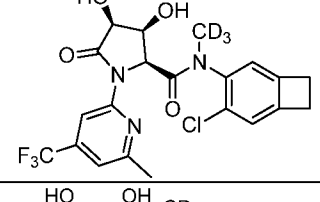
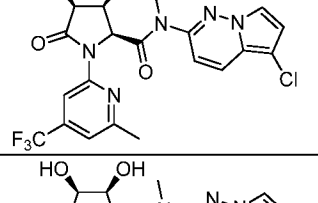
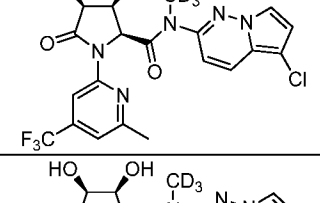
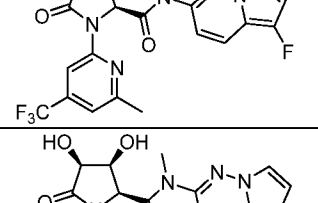
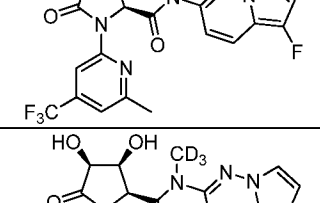
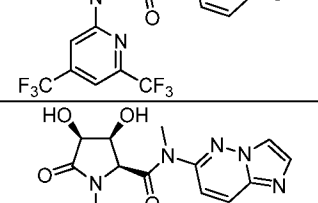
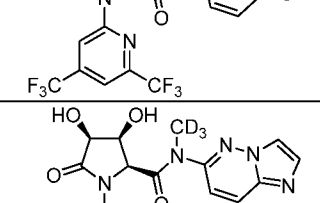
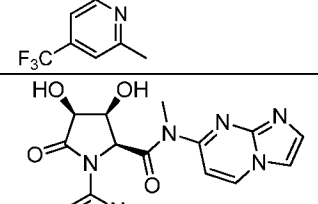
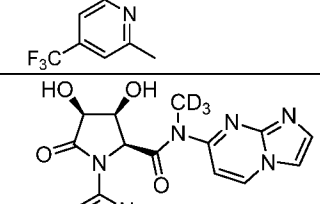
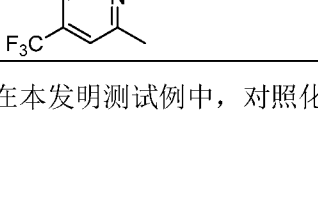
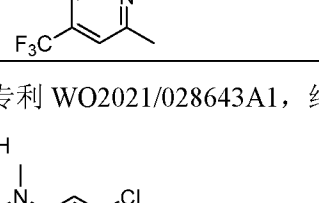
^1H NMR (400 MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ = 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.82 - 7.05 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.10 - 5.39, (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.35 (d, J =5.62 Hz, 1H), 3.40 (m, 3H), 2.59 (s, 3H).

实施例 3

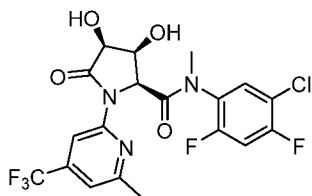
以下化合物的制备方法参考实施例 1 和 2,

结构	LC-MS	结构	LC-MS
	439.5		439.5
	454.1		457.1
	454.0		457.0
	472.1		475.1
	454.1		457.1

	456.1		459.1
	440.1		443.1
	449.1		452.1
	449.0		452.0
	450.0		453.0
	450.1		453.1
	450.1		453.1
	450.1		453.1
	472.1		475.1

	489.1		452.1
	472.0		475.0
	471.1		474.1
	484.09		487.09
	468.12		471.12
	504.10		507.10
	451.13		454.13
	451.13		454.13

在本发明测试例中，对照化合物 I 制备方法参考专利 WO2021/028643A1，结构如下所示，



对照化合物 I

测试例 1: 化合物对 Polθ 聚合酶活性抑制试验

本测试所使用的重组 Polθ 蛋白聚合酶结构域 (aa 1819-2590) 是通过 Invitrogen 公司的 Bac-to-Bac 杆状病毒表达系统表达和纯化得到 (Seki, M. et al. 2003 Nucleic Acids Res.)。测量 Polθ 聚合酶活性所使用的检测方法为 PicoGreen dsDNA 定量检测。

反应体系由溶解于 DMSO 的化合物、纯化的重组 Polθ (aa 1819-2590) 蛋白、退火混合物及 dNTPs 组成。其中所有化合物先用 DMSO 配制成 10mM 储备液, 使用前用实验缓冲液(25 mM Tris HCl pH 7.5, 12.5 mM NaCl, 0.5 mM MgCl₂, 5% 甘油, 0.01% Triton X-100, 0.01% BGG 和 1 mM DTT)进行梯度稀释; 重组蛋白溶液为终浓度 30nM 的重组 Polθ (aa 1819-2590) 蛋白溶解于实验缓冲液所得; 退火混合物为终浓度 150nM 的引物 (5' - GCG GCT GTC ATA AG - 3') 和终浓度 150nM 的模板 (5' - GCT ACA TTG ACA ATG GCA TCA AAT CTC AGA TTG CGT CTT ATG ACA GCC) 溶解于实验缓冲液中, 加热至 42°C 3min 后退火所得; dNTP 溶液为终浓度为 120μM 的 dNTP 溶解于实验缓冲液所得。

化合物筛选实验中, 先在 384 孔板(Perkin Elmer-Proxiplate)中加入 2μl/well 的重组蛋白溶液, 随后依次加入 0.06μl/well 的不同浓度化合物及阴性对照 (DMSO), 最后加入 2μl/well 的退火混合物和 2μl/well 的 dNTP。空白对照组仅含有退火混合物和 dNTP。将此 384 孔板用铝箔封口膜密封后, 置于 37°C 下孵育 30min, 然后通过向测试孔中加入 4μl 反应终止液 (25mM Tris-HCl, 10mM 阳 EDTA 以及 1:80 PicoGreen) 终止反应, 并于常温避光孵育 90min 后, 在酶标仪(PerkinElmer EnVision®2104; λ_{ex} = 485 nm λ_{em} = 520 nm)上读取荧光值。抑制率如下计算: 抑制率=(1-(化合物组-空白组)/(阴性对照组-空白组))×100%, 使用 GraphPad Prism8 软件计算各化合物的 IC₅₀ 值。

表 1. 化合物对 Polθ 聚合酶活性抑制结果

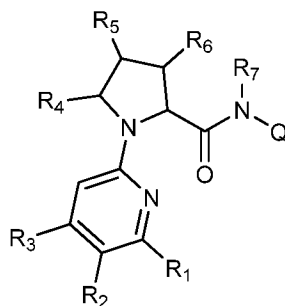
测试化合物	IC ₅₀ (nM)
对照化合物 I	30
I-1A	31
I-1B	6
I-2	48

实验结果表明: 本发明化合物对 Polθ 蛋白聚合酶有良好的抑制作用。

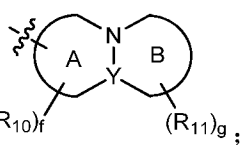
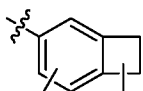
尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权利要求

1. 一种如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



I,



其中，基团 Q 为 $(R_8)_m(R_9)_n$ 或 $(R_{10})_f(R_{11})_g$ ；

环 A 为 5 或 6 元杂芳基，环 B 为 5-8 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基；

Y 表示 C；

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 $-O$ - C_1 - C_6 烷基或 $-NH$ - C_1 - C_6 烷基；

任选地，所述 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基和 C_1 - C_6 烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

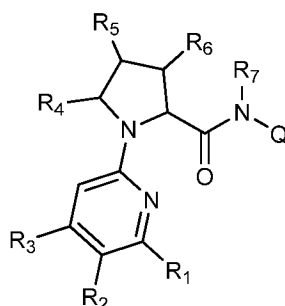
m 、 n 、 f 和 g 各自独立地为 0、1、2 或 3；当取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 为多个时，所述取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同；

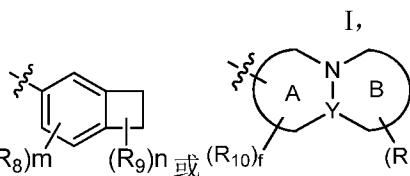
R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、3-6 元环烷基或 4-8 元杂环烷基；

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

R_7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

2. 根据权利要求 1 中所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：





其中, 基团 Q 为 $(R_8)_m$ $(R_9)_n$ 或 $(R_{10})_f$ $(R_{11})_g$;

环 A 为 5 或 6 元杂芳基, 环 B 为 5-8 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基;

Y 表示 C;

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-O- C_1 - C_6 烷基或-NH- C_1 - C_6 烷基;

任选地, 所述 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基和 C_1 - C_6 烷基; 当取代基为多个时, 所述取代基相同或不同;

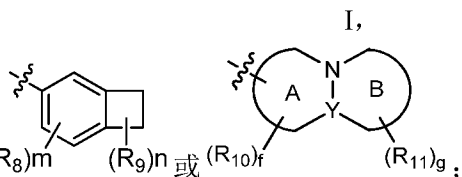
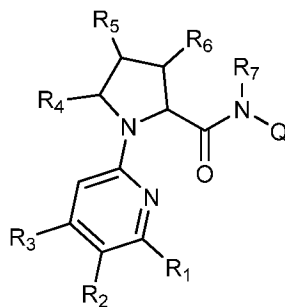
m、n、f 和 g 各自独立地为 0、1、2 或 3; 当取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 为多个时, 所述取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

R_7 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

3. 根据权利要求 1 中所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:



其中, 基团 Q 为 $(R_8)_m$ $(R_9)_n$ 或 $(R_{10})_f$ $(R_{11})_g$;

环 A 为 5 或 6 元杂芳基, 环 B 为 5-8 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基;

Y 表示 C;

R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为氢或卤素;

m、n、f 和 g 各自独立地为 0、1 或 2; 当取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 为多个时, 所述取代基 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 相同或不同;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基;

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为羟基或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--}$ ；

R_7 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

(1) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟或氯；

(2) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 中，所述 C_1 - C_6 烷基独立地为 C_{1-4} 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还例如为甲基；

(3) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中，所述 C_1 - C_6 卤代烷基中卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟；

(4) R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 中，所述 $\text{--O-}C_1$ - C_6 烷基或 $\text{--NH-}C_1$ - C_6 烷基中 C_1 - C_6 烷基独立地为 C_{1-4} 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

(5) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中，所述 C_1 - C_6 卤代烷基独立地为 C_1 - C_4 卤代烷基，例如被 1 个、2 个或 3 个 F 取代的 C_1 - C_4 烷基，还例如，一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

(6) R_1 、 R_2 和 R_3 中，所述 3-6 元环烷基独立地为丙基、环丁基、环戊基或环己基；

(7) R_1 、 R_2 和 R_3 中，所述 4-8 元杂环烷基中的杂原子数为 1 个；

(8) R_1 、 R_2 和 R_3 中，所述 4-8 元杂环烷基中的杂原子为 N、O 或 S，例如 N；

(9) R_7 中，所述 C_1 - C_6 氘代烷基为 C_1 - C_4 氘代烷基，例如被 1 个、2 个或 3 个氘取代的 C_1 - C_4 烷基，还例如 $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--CD}_3$ ；

(10) 环 A 中，所述 5 或 6 元杂芳基中的杂原子数为 1 个；

(11) 环 A 中，所述 5 或 6 元杂芳基中的杂原子为 N、O 或 S，例如 N；

(12) 环 B 中，所述 5-8 元杂环烷基中的杂原子数为 1 个；

(13) 环 B 中，所述 5-8 元杂环烷基中的杂原子为 N、O 或 S，例如 N；

(14) 环 B 中，所述 5 或 6 元杂芳基中的杂原子数为 1 个；和

(15) 环 B 中，所述 5 或 6 元杂芳基中的杂原子为 N、O 或 S，例如 N。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

(1) R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

(2) R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为羟基或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--}$ ；

(3) R_7 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；

(4) R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 $\text{--O-}C_1$ - C_6 烷基或 $\text{--NH-}C_1$ - C_6 烷基；

(5) m、n、f 和 g 各自独立地为 0、1 或 2；当取代基 R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 为多个时，所述取代基 R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 相同或不同；

(6) 环 A、环 B 共同含有 1、2 或 3 个 N 杂原子；任选地还含有 1 个 O 或 S 杂原子；

进一步地，

(7) R₁ 为甲基或三氟甲基；

(8) R₂ 为氢；

(9) R₃ 为三氟甲基；

(10) R₄ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ ；

(11) R₅ 为羟基；

(12) R₆ 为羟基；

(13) R₇ 为甲基或氘代甲基；

(14) R₈ 为氢或卤素；进一步地，R₈ 为氢、氟或氯；

(15) R₉ 为氢；

(16) R₁₀ 为氢；和

(17) R₁₁ 为氢、氟或氯。

6. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，环 A 为 5 或 6 元杂芳基，环 B 为 5 或 6 元杂芳基，且环 A 和环 B 共同含有 1、2 或 3 个 N 杂原子。

7. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，环 A 为 5 或 6 元杂芳基，环 B 为 5-8 元杂环烷基；其中，环 A、环 B 共同含有 1 或 2 个 N 杂原子；任选地，环 B 还含有 1 个 O 或 S 杂原子；进一步地，环 A 为 5 或 6 元杂芳基，优选环 A 为 5 或 6 元含 N 杂芳基，环 B 为 5 或 6 元杂环烷基。

8. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

(1) R₂ 为氢；R₁、R₃ 各自独立地为氟、氯、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 氟代烷基或 C₁-C₃ 氯代烷基；进一步地，R₁ 为甲基或三氟甲基，R₂ 为氢，R₃ 为三氟甲基；更进一步地，R₁ 为甲基，R₂ 为氢，R₃ 为三氟甲基；

(2) R₄ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ ，R₅、R₆ 为羟基；

(3) R₇ 为甲基、乙基、丙基或 C₁-C₃ 氟代烷基；较佳地，R₇ 为甲基；

(4) R₇ 为 C₁-C₃ 氘代烷基；较佳地，R₇ 为氘代甲基；

(5) R₁ 为甲基，R₂ 为氢，R₃ 为 3-6 元环烷基；较佳地，R₃ 为环丙基；

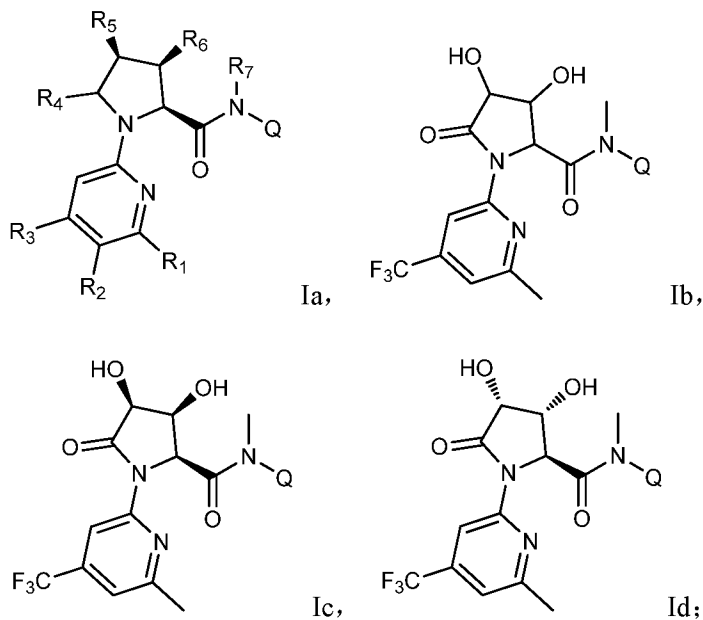
(6) R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 各自独立地为氢、氟、氯、羟基、氨基、氰基、C₁-C₆ 烷基、-O-C₁-C₆ 烷基或 -NH-C₁-C₆ 烷基；

(7) R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 各自独立地被 1、2、3 或 4 个选自下列的取代基取代：氟、氯、 C_1 - C_6 烷基；当取代基为多个时，所述取代基相同或不同；

进一步地，

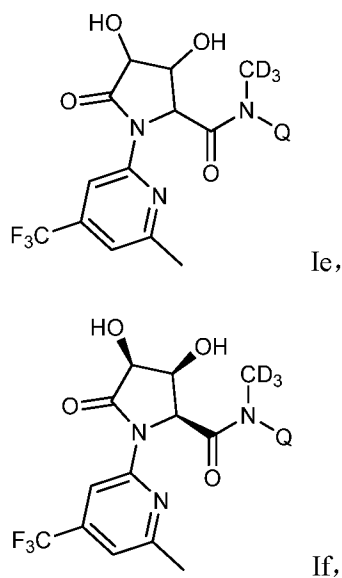
(8) R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 各自独立地为氢、氟、氯、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 氟代烷基或 C_1 - C_3 氯代烷基；
较佳地， R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 各自独立地为氢、氟或氯。

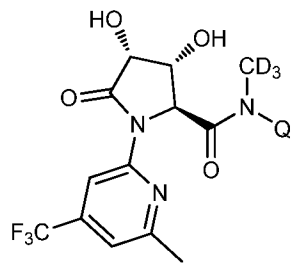
9. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，具有结构 Ia、Ib、Ic 或 Id；



其中，基团 Q 的定义如权利要求 1-3 中任一项所述。

10. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，具有结构 Ie、If 或 Ig；

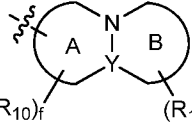
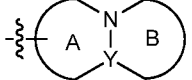


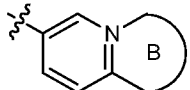
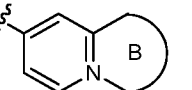
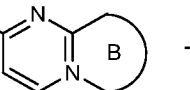
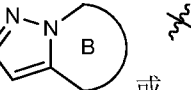
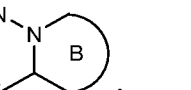


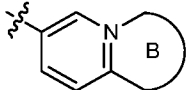
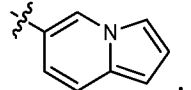
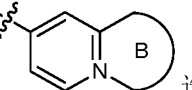
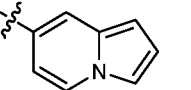
Ig;

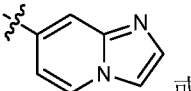
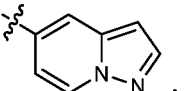
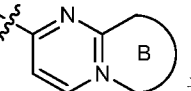
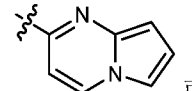
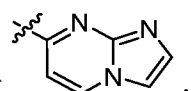
其中，基团 Q 的定义如权利要求 1-3 中任一项所述。

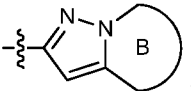
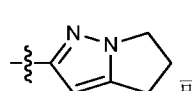
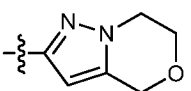
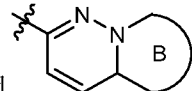
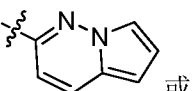
11. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶

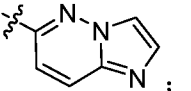
剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，在基团 $(R_{10})_f$  $(R_{11})_g$ 中，基团 

选自：、、、 或 ；

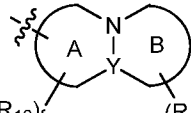
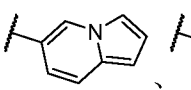
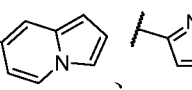
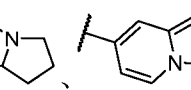
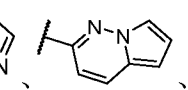
较佳地，基团  选自：；基团  选自：、

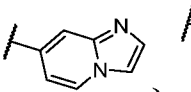
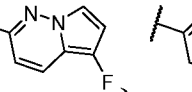
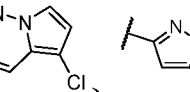
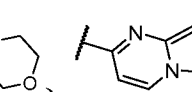
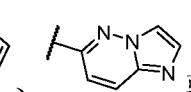
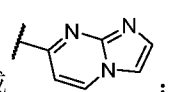
 或 ；基团  选自： 或 ；基团

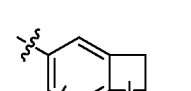
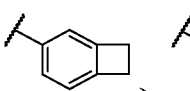
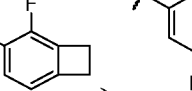
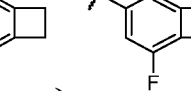
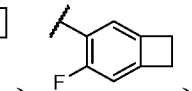
 选自： 或 ；基团  选自： 或

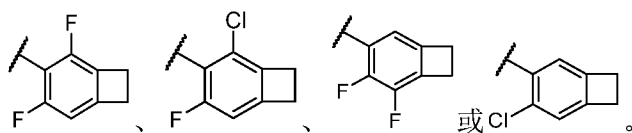
；

进一步地，

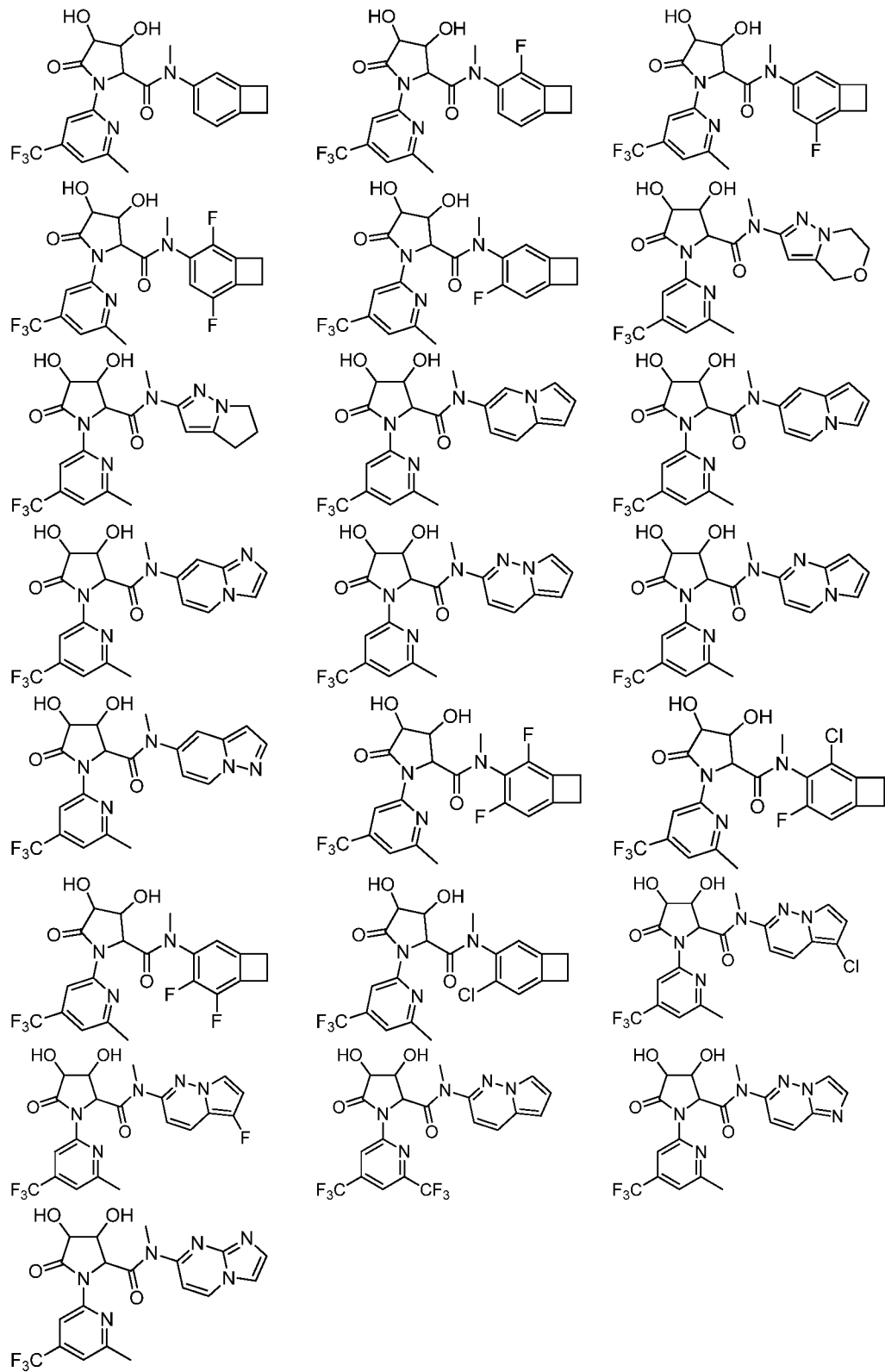
基团 $(R_{10})_f$  $(R_{11})_g$ 选自：、、、、

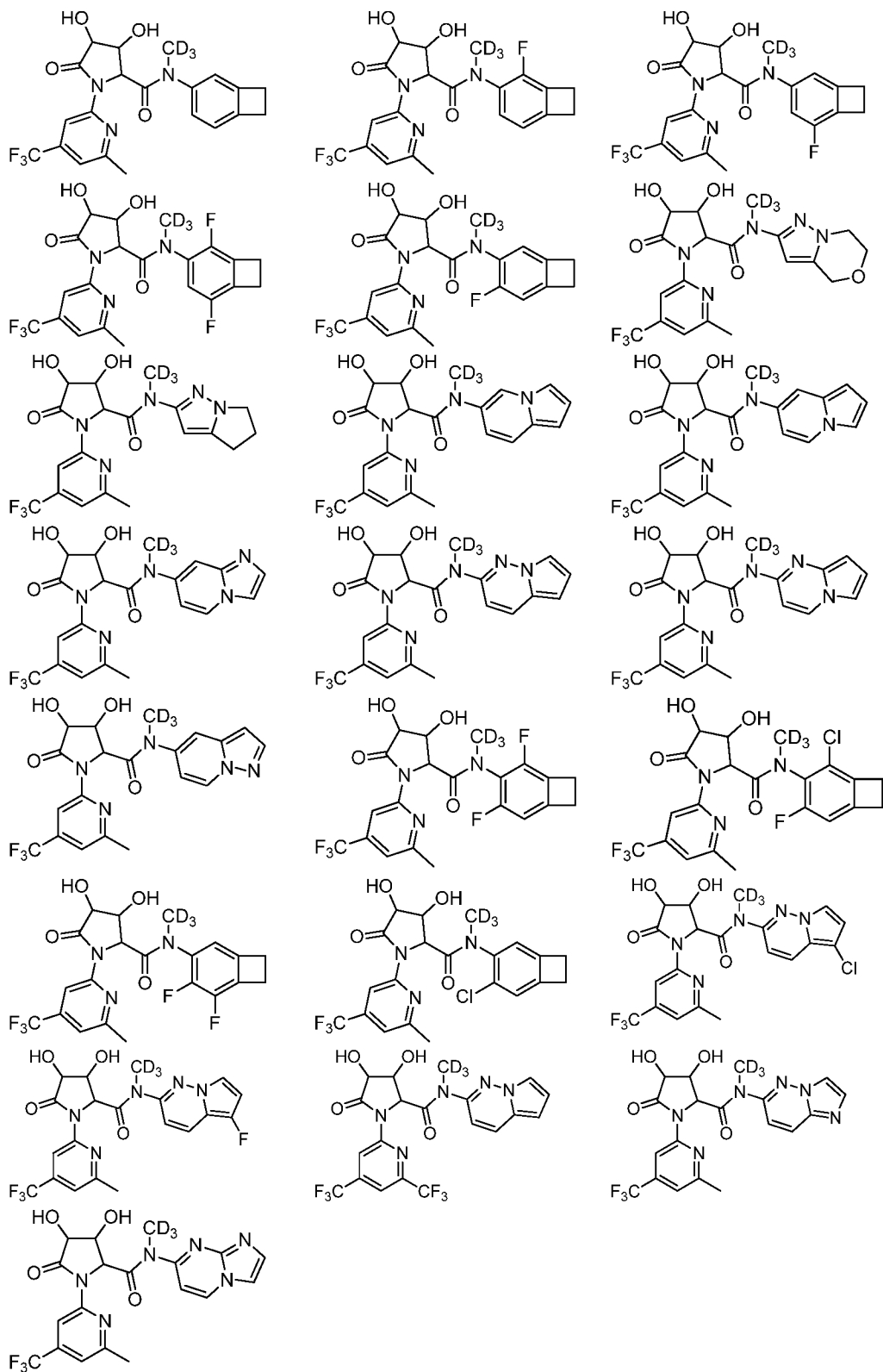
、、、、 或 ；

基团 $(R_8)_m$  $(R_9)_n$ 选自：、、、、

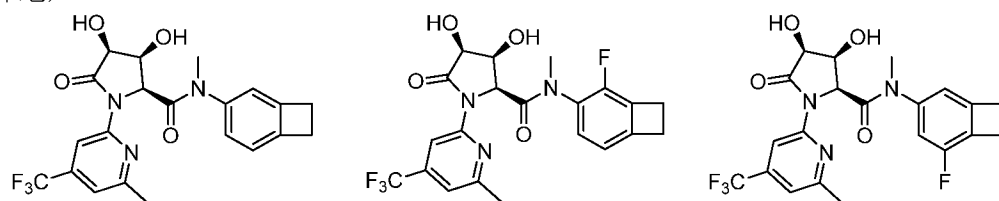


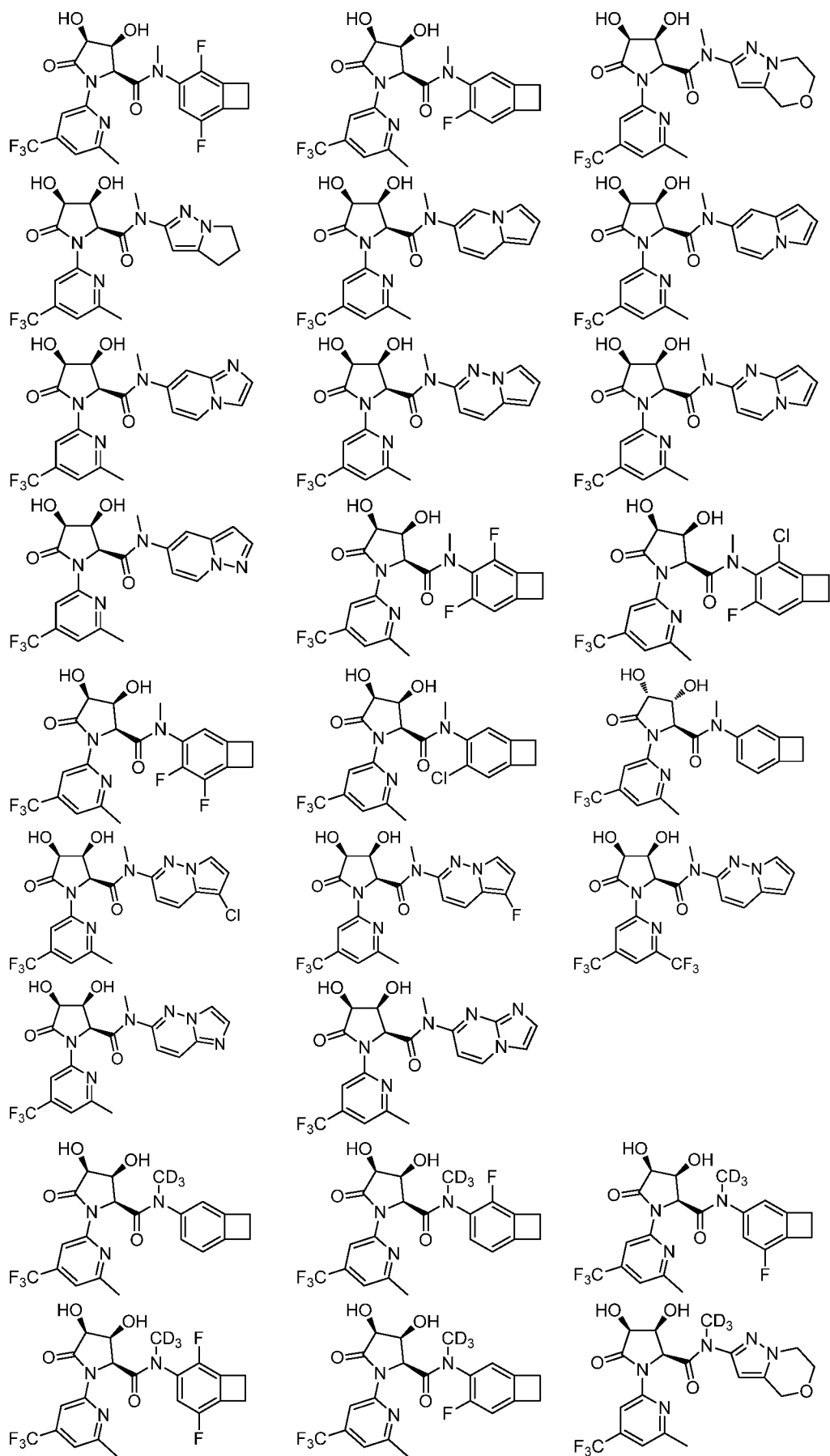
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

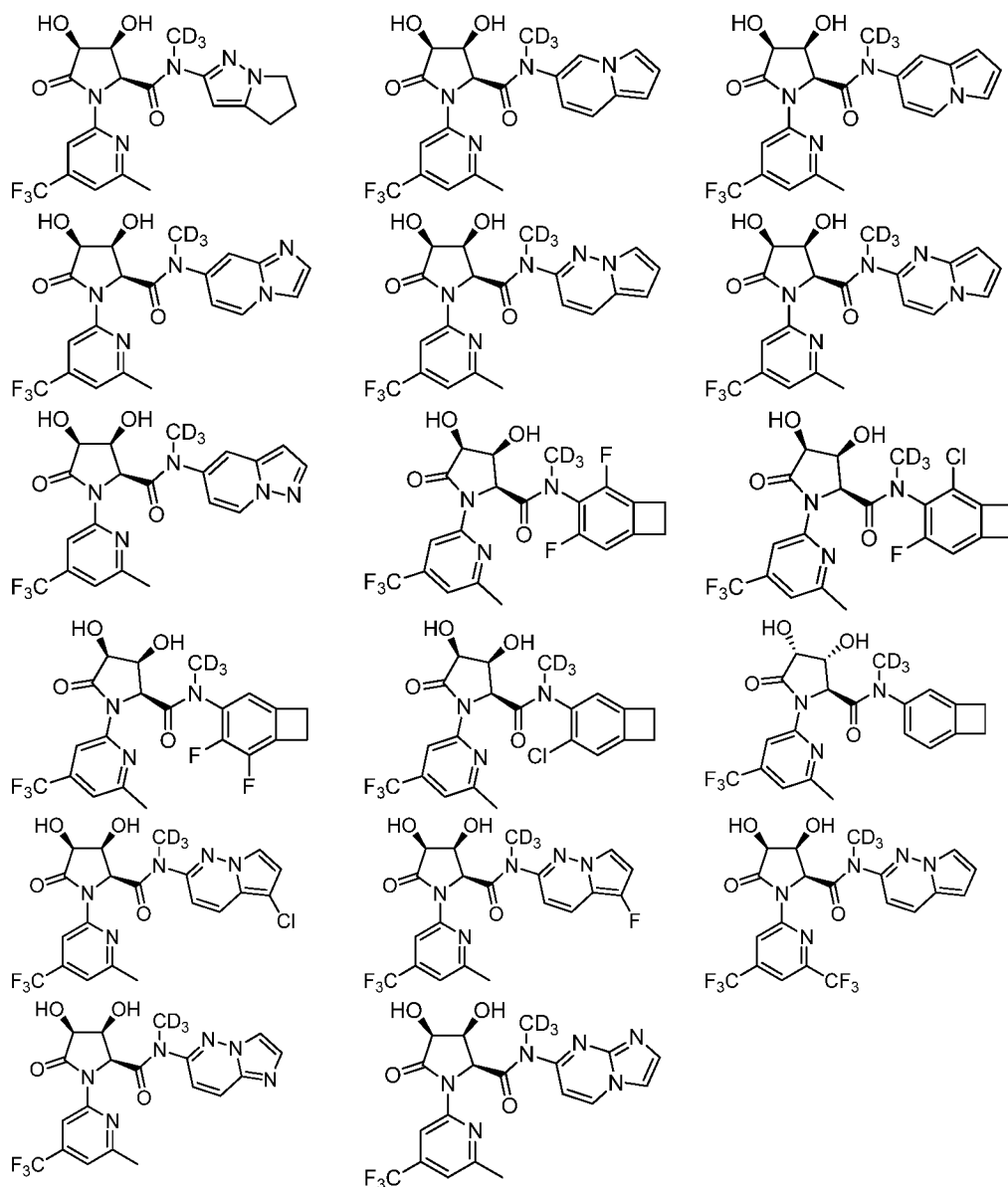




具体地，







○

13. 一种药物组合物, 其特征在于, 包括根据权利要求 1-12 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药。

14. 根据权利要求 13 中所述的药物组合物, 其特征在于, 包括根据权利要求 1-12 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药和

i) 一种或多种活性药物；和/或

ii) 药学上可接受的载体。

15. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或根据权利要求 13-14 中任一项所述的药物组合物的用途，其特征在于，包括：

抑制 Polθ 活性:

和/或，预防和/或治疗 Polθ 介导的疾病；

和/或，制备用于抑制 Polθ，和/或预防和/或治疗 Polθ 介导的疾病的药物、药物组合物或制剂。

16. 根据权利要求 15 所述的用途，其特征在于，所述 Polθ 介导的疾病为细胞增殖性病症；较佳地，所述细胞增殖性病症为癌症。

17. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的如式 I 所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或根据权利要求 13-14 中任一项所述的药物组合物在制备预防和/或治疗疾病的药物中的应用，所述的疾病为细胞增殖性病症；较佳地，所述细胞增殖性病症为癌症。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/143548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i;C07D401/04(2006.01)i;C07D491/048(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i;A61K31/4439(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)

C07D,A61P,A61K

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)

CNPAT, DWPI, CNKI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN): 武汉人福, 张学军, 陈登辉, 陈浩民, 程智远, 李金平, 刘礼飞, 宋小波, 聚合酶, 抑制, 肿瘤, 癌, ARTIOS PHARMA LTD, ART4215, DNA, theta, inhibit, POL, POLQ, 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 2021028643 A1 (ARTIOS PHARMA LTD.) 18 February 2021 (2021-02-18) description page 8 line 1 - page 20 line 24, page 41 line 34 - page 42 line 33, page 48 line 29 - page 49 line 7, embodiment section	1-17
A	US 2012142677 A1 (BERRY, A. et al.) 07 June 2012 (2012-06-07) description table 1 - table 3, embodiment section	1-17
A	WO 2021028670 A1 (ARTIOS PHARMA LTD.) 18 February 2021 (2021-02-18) claims 1-10	1-17



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

08 March 2023

Date of mailing of the international search report

16 March 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/143548

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.: **15-16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 15-16 comprises a method for treating a disease (PCT Rule 39.1(iv)). The search is carried out with regard to the subject matter of the pharmaceutical use corresponding to the treatment method.
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/CN2022/143548

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021028643	A1	18 February 2021	EP	4010080	A1	15 June 2022
				JP	2022548822	A	22 November 2022
				US	2022298134	A1	22 September 2022
US	2012142677	A1	07 June 2012	US	8629157	B2	14 January 2014
				EP	2384320	A2	09 November 2011
				EP	2384320	B1	04 March 2015
				JP	2012514598	A	28 June 2012
				JP	5583694	B2	03 September 2014
				WO	2010077836	A2	08 July 2010
				WO	2010077836	A3	16 September 2010
WO	2021028670	A1	18 February 2021	JP	2022544211	A	17 October 2022
				CA	3149119	A1	18 February 2021
				EP	4010329	A1	15 June 2022
				AU	2020327661	A1	24 February 2022
				US	2022259174	A1	18 August 2022
				BR	112022002496	A2	26 April 2022
				IL	290415	A	01 April 2022
				TW	202120486	A	01 June 2021
				KR	20220050148	A	22 April 2022

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/143548

A. 主题的分类

C07D471/04 (2006.01) i; C07D401/04 (2006.01) i; C07D491/048 (2006.01) i; A61P35/00 (2006.01) i; A61K31/4439 (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)

C07D, A61P, A61K

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))

CNPAT, DWPI, CNKI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN): 武汉人福, 张学军, 陈登辉, 陈浩民, 程智达, 李金平, 刘礼飞, 宋小波, 聚合酶, 抑制, 肿瘤, 癌, ARTIOS PHARMA LTD, ART4215, DNA, theta, inhibit, POL, POLQ, 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 2021028643 A1 (ARTIOS PHARMA LTD) 2021年2月18日 (2021 - 02 - 18) 说明书第8页第1行-第20页第24行, 第41页第34行-第42页第33行, 第48页第29行-第49页第7行, 实施例部分	1-17
A	US 2012142677 A1 (BERRY ANGELA 等) 2012年6月7日 (2012 - 06 - 07) 说明书表1-表3, 实施例部分	1-17
A	WO 2021028670 A1 (ARTIOS PHARMA LTD) 2021年2月18日 (2021 - 02 - 18) 权利要求1-10	1-17

☐ 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

2023年3月8日

国际检索报告邮寄日期

2023年3月16日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

授权官员

王超

电话号码 (+86) 010-53962337

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： 15-16
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求15-16请求保护的主体包括了属于PCT细则39.1(iv)规定的疾病治疗方法。检索针对的主题是该治疗方法对应的制药用途。
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/CN2022/143548

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	2021028643	A1	2021年2月18日	EP	4010080	A1	2022年6月15日		
				JP	2022548822	A	2022年11月22日		
				US	2022298134	A1	2022年9月22日		
US	2012142677	A1	2012年6月7日	US	8629157	B2	2014年1月14日		
				EP	2384320	A2	2011年11月9日		
				EP	2384320	B1	2015年3月4日		
				JP	2012514598	A	2012年6月28日		
				JP	5583694	B2	2014年9月3日		
				WO	2010077836	A2	2010年7月8日		
				WO	2010077836	A3	2010年9月16日		
WO	2021028670	A1	2021年2月18日	JP	2022544211	A	2022年10月17日		
				CA	3149119	A1	2021年2月18日		
				EP	4010329	A1	2022年6月15日		
				AU	2020327661	A1	2022年2月24日		
				US	2022259174	A1	2022年8月18日		
				BR	112022002496	A2	2022年4月26日		
				IL	290415	A	2022年4月1日		
				TW	202120486	A	2021年6月1日		
				KR	20220050148	A	2022年4月22日		