



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113549044 B

(45) 授权公告日 2024.01.23

(21) 申请号 202110836499.X

A61P 9/10 (2006.01)

(22) 申请日 2021.07.23

A61P 9/12 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113549044 A

A61P 3/10 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.10.26

(73) 专利权人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道639号

(56) 对比文件

CN 102161647 A, 2011.08.24

CN 102731459 A, 2012.10.17

CN 104274455 A, 2015.01.14

CN 104292199 A, 2015.01.21

CN 107674056 A, 2018.02.09

CN 110483465 A, 2019.11.22

CN 101333205 A, 2008.12.31

CN 105198872 A, 2015.12.30

CN 106117189 A, 2016.11.16

CN 107235947 A, 2017.10.10

CN 103570695 A, 2014.02.12

CN 110950828 A, 2020.04.03

CN 108017608 A, 2018.05.11

US 4780469 A, 1988.10.25

CN 101337957 A, 2009.01.07

CN 101066961 A, 2007.11.07

KR 20110048216 A, 2011.05.11

WO 2004004632 A2, 2004.01.15

CN 102438986 A, 2012.05.02

US 2013237582 A1, 2013.09.12

Li Gao等.《3D QSAR and docking study of flavone derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase》.Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.2011, (第21期), 第5965-5966页表1. (续)

(72) 发明人 汪豪 龙桓 胡晓龙 熊非 叶文才

(74) 专利代理机构 南京苏高专利商标事务所 (普通合伙) 32204

专利代理师 杨晓莉

审查员 杨谔

(51) Int. Cl.

C07D 311/30 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/453 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书21页 附图2页

(54) 发明名称

8-氮杂环取代色酮类衍生物及其制备方法
与制药用途

生物及其制备方法与制药用途,属于药物化学领域。本发明提供了一种具有选择性PARP1/2抑制活性的8-氮杂环取代色酮类化合物,可用于制备预防或治疗PARP1/2缺陷型肿瘤的药物,具有广泛的市场应用和开发前景。

(57) 摘要

本发明公开了一种8-氮杂环取代色酮类衍

[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

Izabela Hartman等.《Application of Screening Methods, Shape Signatures and Engineered Biosensors in Early Drug Discovery Process》.Pharmaceutical Research.2009,第26卷(第10期),第2252页图2.

А.В. Микурова等.《ПРЕДСКАЗАНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО ТОРМОЖЕНИЯ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ВИРУСА ГРИППА РАЗЛИЧНЫХ ШТАММОВ ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ》.Биомедицинская химия.2016,第62卷(第6期),第696-697页表1.

Jian Xin等.《Design, synthesis, and biological evaluation of novel iso-flavones derivatives as H3R antagonists》.JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY.2018,第33卷(第1期),第1550页表2.

CHEMICAL ABSTRACTS.《CAS RN》.DATABASE REGISTRY[Online].2012,全文.

Wisam A. Radhi等.《Quantitative Structure-activity Relationship Studies of Flavonoids Substituted as Anticancer Agents Activity against the Growth of the

Hepatic Cancer Cell lines HepG2》.International Journal of Chemistry.2017,第9卷(第2期),全文.

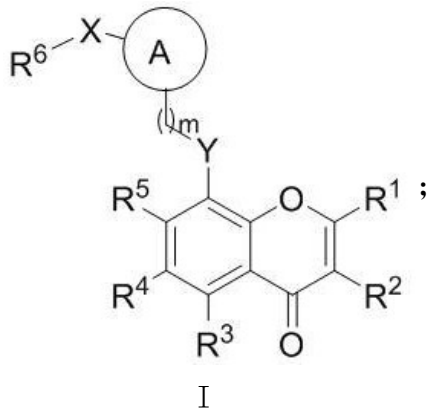
Xiao-Bing Wang等.《Investigation on the substitution effects of the flavonoids as potent anticancer agents: a structure-activity relationships study》.Med Chem Res.2011,(第21期),全文.

Mohammed et al..《Facile Synthesis of Chrysin-derivatives with Promising Activities as Aromatase Inhibitors》.Natural Product Communications.2010,第6卷(第1期),全文.

WANG ET AL..《Puerarin protects against high-fat high-sucrose diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by modulating PARP-1/PI3K/ AKT signaling pathway and facilitating mitochondrial homeostasis》.Phytotherapy Research.2019,(第33期),全文.

Natalia Z'urek等.《Polyphenolic Compounds of Crataegus Berry, Leaf, and Flower Extracts Affect Viability and Invasive Potential of Human Glioblastoma Cells》.Molecules.2021,(第26期),全文.

1. 如式I所示的8-氮杂环取代色酮类衍生物,或其药学上可接受的盐:



其中, R^1 为取代的苯基, 所述取代的苯基被1个如下取代基所取代: OH、F、Cl、Br、I;

R^2 和 R^4 独立地选自: H、F、Cl、Br、I;

R^3 、 R^5 独立地选自: H、F、Cl、Br、I、OH;

R^6 选自: 开链的 C_2 - C_8 饱和烷基、 C_3 - C_8 环烷基、取代的苯基, 其中, 所述取代的苯基被1至2个如下取代基所取代: H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基;

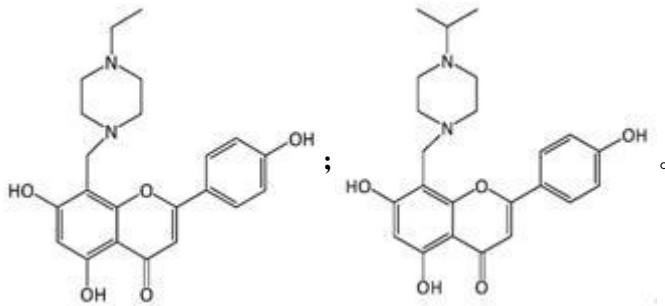
A 选自: 哌啶、哌嗪、四氢吡啶;

X 选自: $-C(O)-$ 或 $-(CH_2)_n-$; $n = 0, 1$ 或 2 ;

Y 选自: 0个N或C;

其中, $m = 1$;

所述8-氮杂环取代色酮类衍生物不为如下结构的化合物:

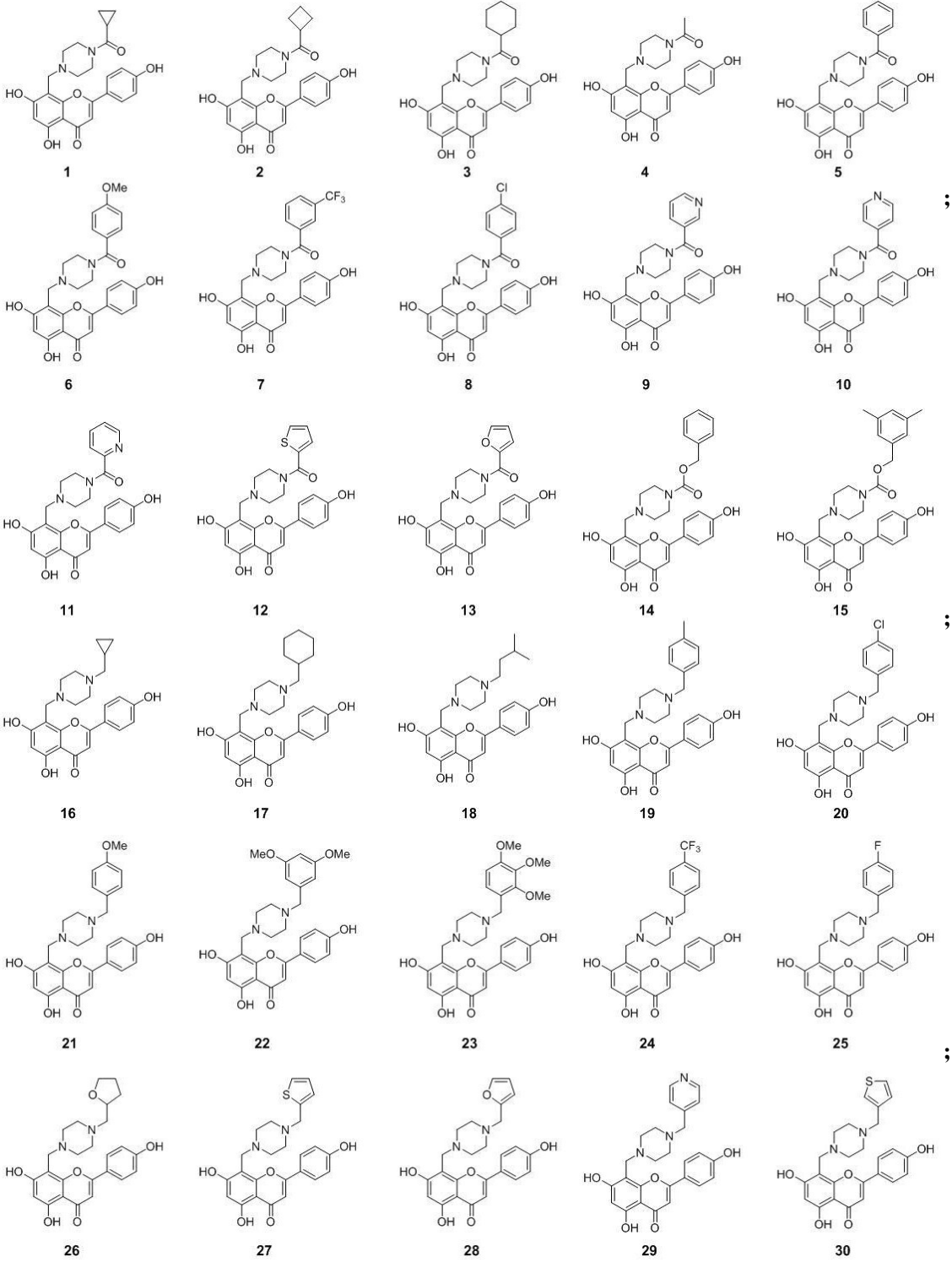


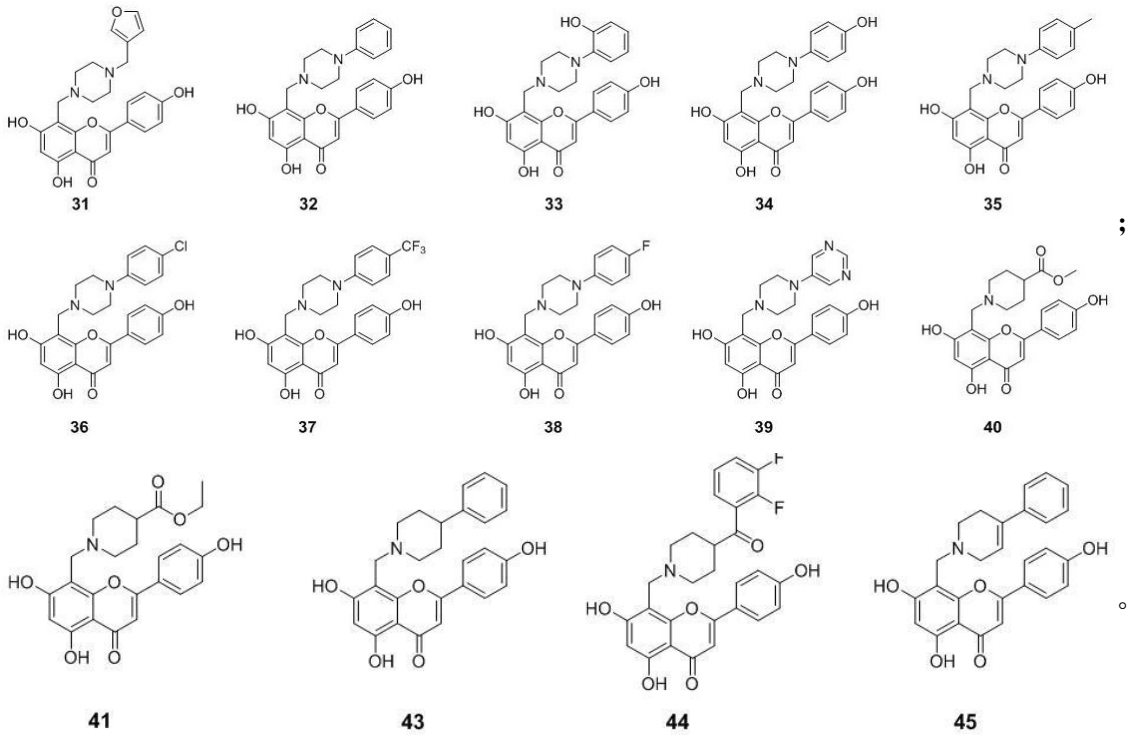
2. 根据权利要求1所述的8-氮杂环取代色酮类衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于:

R^6 选自: 开链的 C_2 - C_8 饱和烷基、 C_3 - C_8 环烷基、取代的苯基, 其中, 所述取代的苯基被1至2个如下取代基所取代: H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 ;

X 是 $-C(O)-$ 或 $-(CH_2)_n-$; $n = 1$ 。

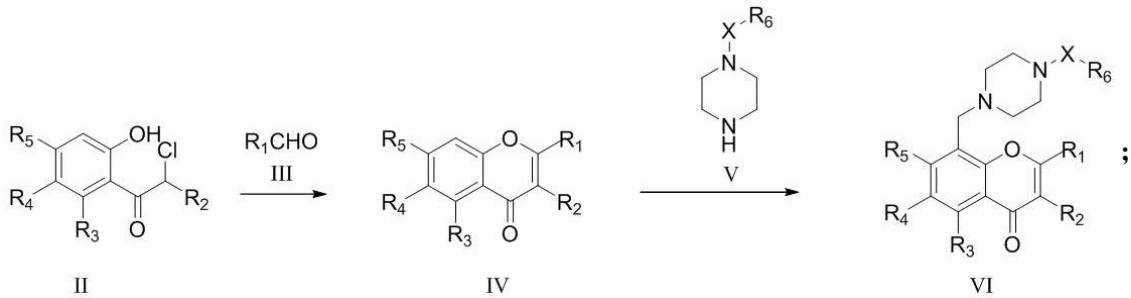
3. 一种8-氮杂环取代色酮类衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 选自如下化合物:



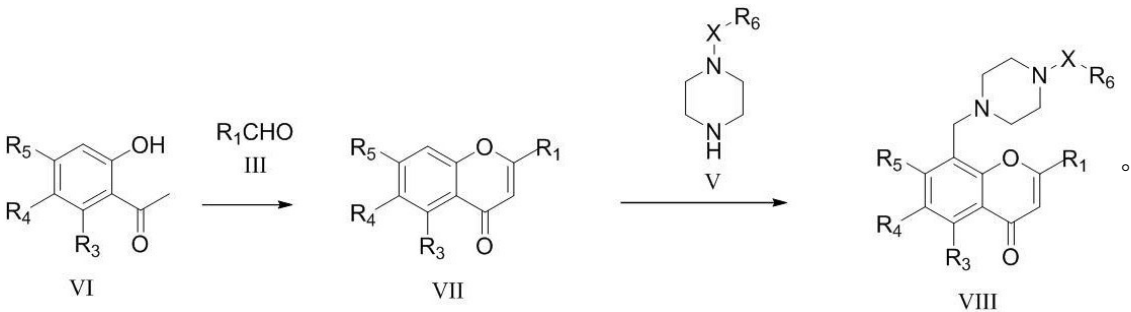


4. 权利要求1-3任一所述的化合物的制备方法,其特征在于,反应路线选自以下任意一种:

方法一:



方法二:



5. 一种药物组合物,其特征在于,包括权利要求1~3中任一所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分,和药学上可接受的辅料。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物的剂型为胶囊剂、散剂、片剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、霜剂、软膏剂、栓剂或贴剂。

7. 权利要求1-3中任一所述的衍生物或其药学上可接受的盐、权利要求5所述的药物组

合物在制备抗PARP相关疾病的药物中的应用。

8. 根据权利要求7所述的应用,其特征在于,所述的PARP相关疾病为肿瘤、中风、心肌梗塞、炎症、高血压、动脉粥样硬化或糖尿病。

9. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于,所述肿瘤为PARP-1/2介导的BRCA1基因缺陷型肿瘤。

10. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于,所述肿瘤为卵巢癌、乳腺癌以及输卵管癌、恶性腹膜肿瘤、转移性乳腺癌、卵巢上皮癌、原发性腹膜癌、晚期有害生殖系或体细胞BRCA-变异的晚期上皮性卵巢癌、晚期有害生殖系或体细胞BRCA-突变的输卵管癌、晚期有害生殖系或体细胞BRCA突变的腹膜癌难治性晚期卵巢癌。

8-氮杂环取代色酮类衍生物及其制备方法与制药用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学技术,具体涉及8-氮杂环取代色酮类衍生物及其制备方法与制药用途。

背景技术

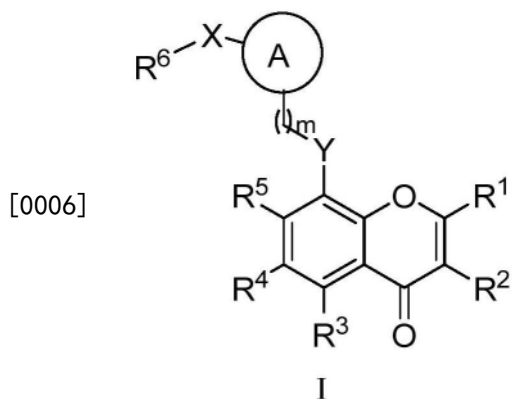
[0002] 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (PARP-1) 是真核细胞中催化聚核糖化的细胞核酶,在介导碱基切除修复途径、修复细胞内异常DNA损伤和维持基因组完整性方面起重要作用。目前PARP-1对DNA单链损伤的修复机制已有较为透彻的研究:当DNA出现断裂损伤时,PARP-1以迅速识别并结合损伤缺口,激活聚腺苷二磷酸核糖 (PAR) 合成通路,进而修复损伤DNA。(Science 2016,353,45-50) 多项研究显示,抑制PARP-1可使DNA修复功能降低,增强对多种肿瘤的化疗治疗效果。与此同时,细胞内修复异常DNA的系统并不是唯一的,正常情况下剔除或者抑制细胞PARP-1的活性,虽然可以在一定程度上导致细胞内单链DNA断裂的积聚,但此时细胞内的另外一套修复系统,即乳腺癌易感基因BRCA-1和BRCA-2介导的同源重组 (HR) 途径,可以修复双链DNA损伤,维持染色体的稳定。(Nature reviews.Molecular cell biology 2017,18,610-621) 乳腺癌是女性患者中最常见的癌症,患者的死亡率极高,研究发现,BRCA-1基因相关性乳腺癌患者约占乳腺恶性肿瘤病因的60%~80%。在修复异常DNA的细胞中,抑癌基因BRCA-1/2缺陷或突变的乳腺癌和卵巢癌细胞,对PARP-1抑制剂的敏感性是正常细胞的1000倍,抑制PARP-1的活性可靶向杀伤肿瘤细胞,(Nature 2005,434,917-21;European journal of medicinal chemistry 2018,145,389-403) 导致合成致死,并且PARP-1与BRCA-1/2之间的这种合成致死作用得到了临床试验的验证。综上,PARP-1抑制剂是治疗肿瘤相关疾病的关键点,尤其是对于BRCA-1缺陷型肿瘤。

[0003] 目前已经上市的PARP-1抑制剂奥拉帕(Olaparib)、瑞卡帕布樟脑磺酸盐(Rucaparib)无论是与化疗联合应用,还是单独用于BRCA缺陷型乳腺癌、卵巢癌都取得了良好效果。尽管PARP-1抑制剂在肿瘤治疗及化疗增敏方面具有重要意义,但目前仍存在一些不足,(Precision clinical medicine 2020,3,187-201) 如:1) 选择性较差,大多数PARP-1抑制剂对于PARP-2也具有一定抑制作用,PARP-2缺陷或受到抑制后,增加脑中风、胚胎畸形及贫血风险;2) 半衰期均很短,需频繁给药,患者顺从性较差;3) 副作用发生较高,如血液和淋巴系统紊乱和胃肠道反应,少有停药后出现肺炎和胚胎毒性等;4) 给药剂量较大,是否存在隐匿毒性还需进一步考察。因此,结构新颖、作用效果更佳、毒性更小和药物动力学属性更好的新型PARP-1抑制剂仍然备受期待。

发明内容

[0004] 发明目的:针对上述现有技术,本发明提供了一种具有选择性PARP-1抑制活性的8-氮杂环取代色酮类衍生物及其制备方法与制药用途。

[0005] 技术方案:本发明所述的8-氮杂环取代色酮类衍生物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物,结构如式I所示:



[0007] 其中, R^1 选自: H、OH、 N_3 、F、 C_1 - C_8 烷基、羧基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 烷基羰基、 C_1 - C_8 烷氧基羰基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 烷硫基、 C_1 - C_5 烷基羰基氨基、 C_1 - C_8 烷基氨基羰基、二(C_1 - C_3) 烷基氨基羰基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烷基氧基、 C_3 - C_8 杂环烷基、 C_3 - C_8 杂环烷基氧基、苯基、苯基氧基、苯基(C_1 - C_2) 烷基、苯基(C_1 - C_2) 烷氧基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基、 C_5 - C_6 杂芳基、 C_5 - C_6 杂芳基氧基、 C_5 - C_6 杂芳基(C_1 - C_3) 烷基、 C_5 - C_6 杂芳基(C_1 - C_3) 烷氧基、 C_3 - C_8 环烷基(C_1 - C_2) 烷基、 C_3 - C_8 环烷基(C_1 - C_2) 烷氧基、 C_3 - C_8 杂环烷基(C_1 - C_2) 烷基、杂环烷基(C_1 - C_2) 烷基氧基、稠环芳基或取代的稠环芳基, 其中 R^1 中的每个基团可以是未取代的或被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、羟基、氰基、未取代的或卤化的 C_1 - C_8 烷基和未取代或卤化的 C_1 - C_8 烷氧基;

[0008] R^2 选自: H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、 N_3 、开链的 C_2 - C_8 饱和或不饱和烷基、取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的 C_3 - C_8 杂环烷基、 C_1 - C_9 烯基、 C_1 - C_9 烷基, 其中 R^2 中的每个基团可以是未取代的或被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、羟基、氰基、未取代的或卤化的 C_1 - C_8 烷基和未取代或卤化的 C_1 - C_8 烷氧基;

[0009] R^3 、 R^4 、 R^5 独立地选自: H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、 N_3 、Me、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷硫基、 C_1 - C_5 烷基羰基氨基、 C_1 - C_8 烷氧羰基;

[0010] R^6 选自: 开链的 C_2 - C_8 饱和或不饱和烷基、取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的 C_3 - C_8 杂环烷基、取代的苯基、杂芳基、取代的杂芳基、稠环芳基或取代的稠环芳基, 其中, 所述取代的苯基、取代的杂芳基或取代的稠环芳基可独立地被 1 至 3 个如下取代基所取代: H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 N_3 、OH、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC(O)CH_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、1H-四唑-5-基、3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮-5-基、3H-[1,3,4]噁二唑-2-硫酮-5-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮-3-基、3H-[1,2,3,5]氧杂噻二唑-2-氧化物-4-基, 其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素和未取代或氟化的 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基;

[0011] A 选自: 呋喃、噻吩、哌啶、吡啶、吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、哌嗪、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡啶、咪唑啉、噻唑啉、噁唑啉, C_1 - C_6 二氮唑、 C_1 - C_6 三氮唑、吡嗪、哒嗪, 前述杂环均可独立地被 2~4 个 C_1 - C_3 烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、羟基烷基或烷氧基烷基取代;

[0012] X 选自: $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-(CH_2)_n-$; $n=0, 1$ 或 2 ;

[0013] Y 选自: 0~1 个 N 或 C;

[0014] 其中, $m=0$ 或 1 。

[0015] 在某些优选的实施方案中, 本发明的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或酯

或溶剂化物中:

[0016] R^1 优选自: H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、苯基、取代的苯基、杂芳基、取代的杂芳基, 其中, 所述取代的苯基或取代的杂芳基可独自地被 1 至 3 个如下取代基所取代: F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、 C_1-C_3 烷基。

[0017] R^2 优选自: H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、 N_3 、取代的 C_3-C_8 杂环烷基。

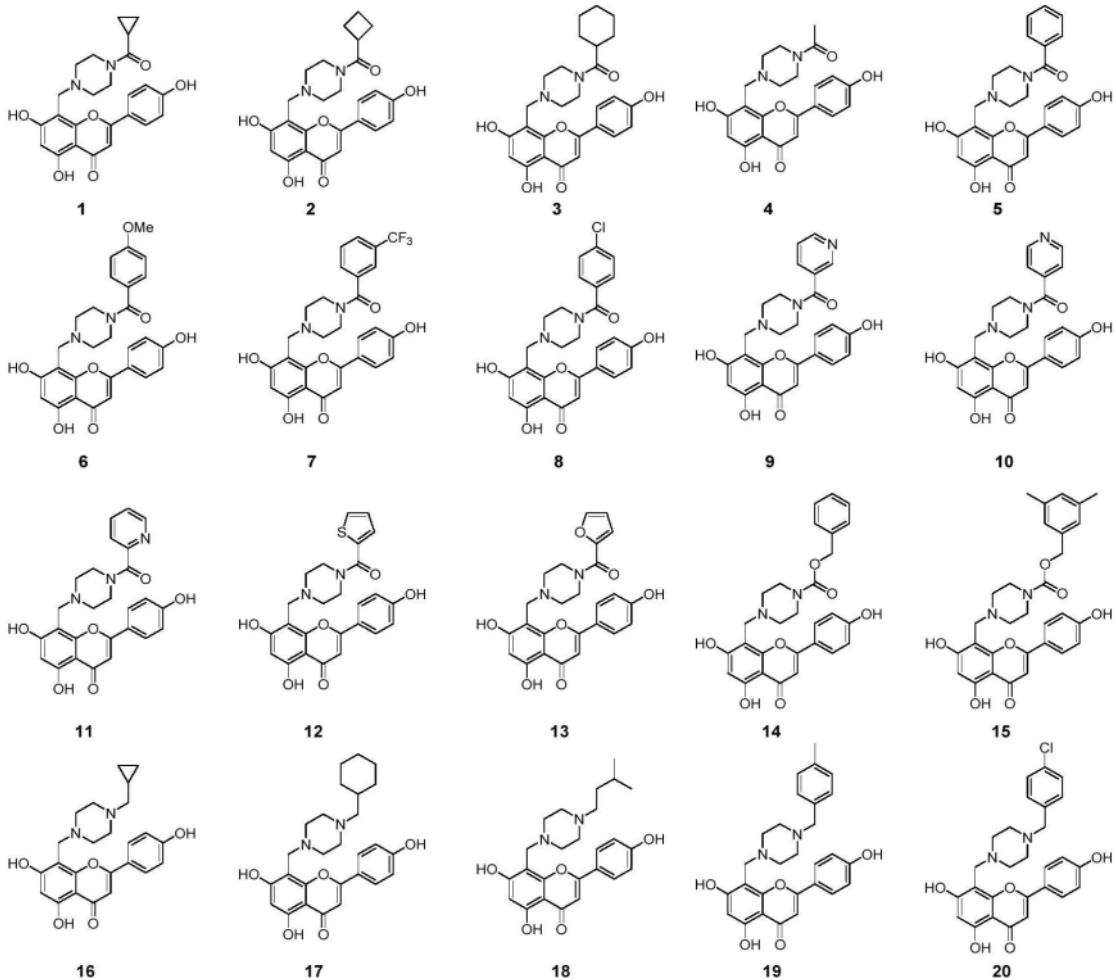
[0018] R^3 、 R^4 、 R^5 独立地优选自: H、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_5 烷基羰基氨基、 C_1-C_8 烷氧羰基。

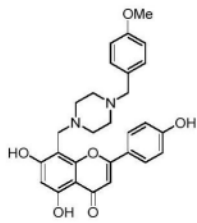
[0019] R^6 优选自: 开链的 C_2-C_8 饱和或不饱和烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 杂环烷基、取代的苯基、杂芳基、取代的杂芳基、稠环芳基或取代的稠环芳基, 其中, 所述取代的苯基、取代的杂芳基或取代的稠环芳基可独自地被 1 至 3 个如下取代基所取代: H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 N_3 。

[0020] A 优选自: 哌啶、吡啶、吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、哌嗪、四氢吡啶、咪唑啉、噻唑啉、噁唑啉, 可独立被 2-4 个 C_1-C_3 烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、羟基烷基或烷氧基烷基取代。

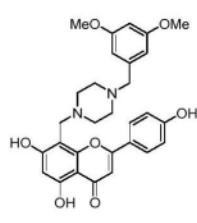
[0021] X 是 -C(O)- 或 - $(CH_2)_n-$; $n=1$; Y 选自: 0~1 个 N 或 C; 其中, $m=0$ 或 1。

[0022] 进一步优选的, 本发明衍生物选自如下化合物 1-90:

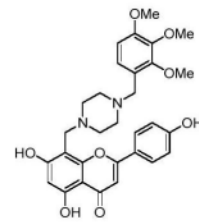




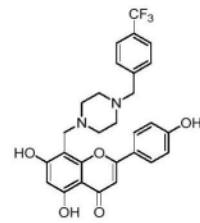
21



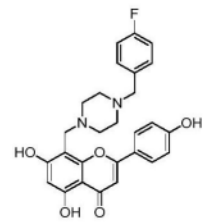
22



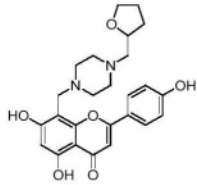
23



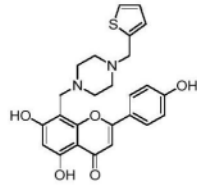
24



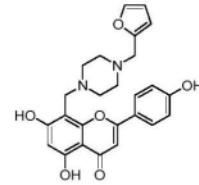
25



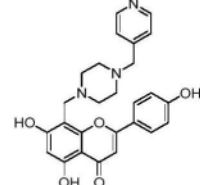
26



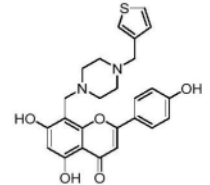
27



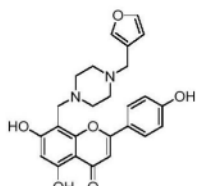
28



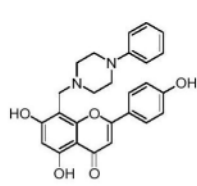
29



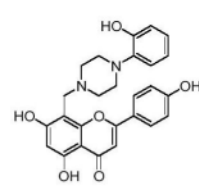
30



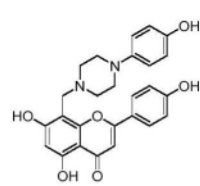
31



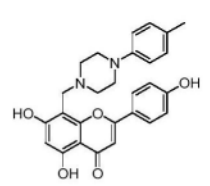
32



33

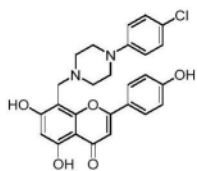


34

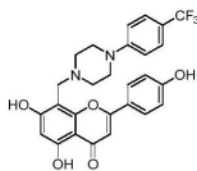


35

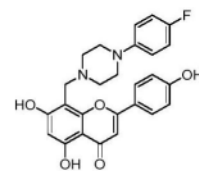
[0024]



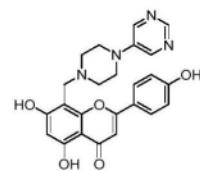
36



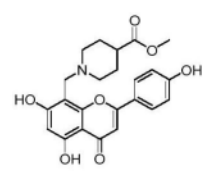
37



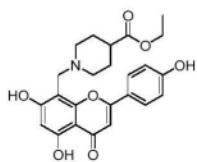
38



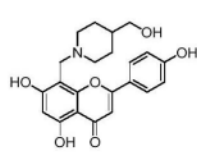
39



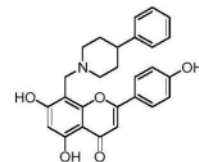
40



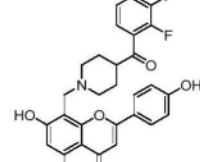
41



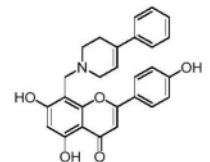
42



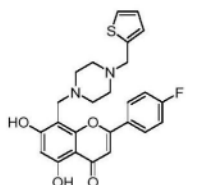
43



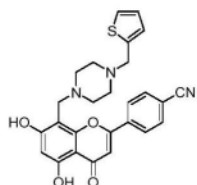
44



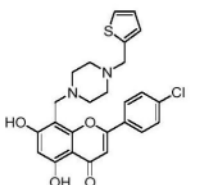
45



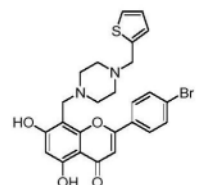
46



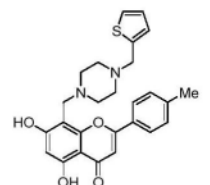
47



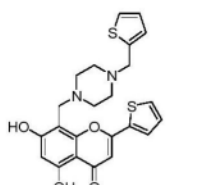
48



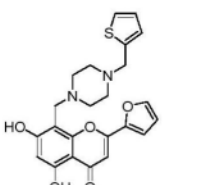
49



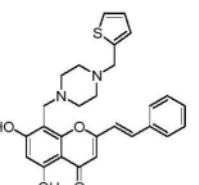
50



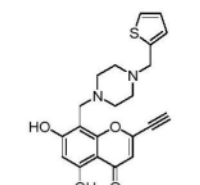
51



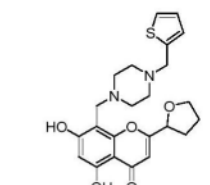
52



53



54



55

酸、乳酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、磷酸、丙酸、盐酸、硫酸、酒石酸、琥珀酸、甲酸、氢碘酸、氢溴酸、甲烷磺酸、烟酸、硝酸、乳酸、草酸、苦味酸、L-焦谷氨酸、糖精酸、水杨酸、龙胆酸、对甲苯磺酸、戊酸、棕榈酸、癸二酸、硬脂酸、月桂酸、乙酸、己二酸、碳酸、4-苯磺酸、乙烷二磺酸、乙基琥珀酸、富马酸、3-羟基萘-2-甲酸、1-羟基萘-2-甲酸、油酸、十一碳烯酸、抗坏血酸、樟脑酸、樟脑磺酸、二氯乙酸、乙烷磺酸。另一方面,该盐也可以是本发明的化合物与金属(包括但不限于:钠、钾、钙等)离子或药学上可接受的胺(包括但不限于:乙二胺、氨丁三醇等)、铵离子或胆碱形成的盐。

[0027] 本发明的化合物也可以按酯、前药形式、N-氧化物或其溶剂化物作为活性成分组成药物组合物。所述药物组合物的剂型为胶囊剂、散剂、片剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、霜剂、软膏剂、栓剂或贴剂。

[0028] 所述式I化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备预防或治疗PARP1/2介导的BRCA1缺陷型肿瘤的药物中的用途也在本发明的保护范围内。

[0029] 如上式I化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物是新型PARP1/2抑制剂,因而可用于制备预防或治疗PARP1/2介导的BRCA1缺陷型肿瘤。所述的PARP相关的疾病为癌症、中风、心肌梗塞、炎症、高血压、动脉粥样硬化或糖尿病。所述PARP1/2介导的BRCA-1缺陷型肿瘤为卵巢癌、乳腺癌以及输卵管癌、恶性腹膜肿瘤、转移性乳腺癌、卵巢上皮癌、原发性腹膜癌、晚期有害生殖系或体细胞BRCA-变异的晚期上皮性卵巢癌、晚期有害生殖系或体细胞BRCA-突变的输卵管癌、晚期有害生殖系或体细胞BRCA突变的腹膜癌难治性晚期卵巢癌。

[0030] 优选化合物与以下化合物中的至少一种组合:基于铂的抗肿瘤药剂(包括顺铂、卡铂、双环铂、奈达铂、奥沙利铂、吡铂、赛特铂)、核苷类似物和抗代谢药(包括阿糖胞苷、氟达拉滨、吉西他滨、5FU)、DNA嵌入剂(包括道诺霉素、多柔比星、表柔比星和伊达比星、喜树碱)、烷基化的肿瘤药剂(包括环磷酰胺、美法仑、苯达莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、异环磷酰胺)、拓扑异构酶抑制剂(包括依托泊苷、拓扑替康)、PARP抑制剂(包括奥拉帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼)、干扰微管动力学的物质(包括康布瑞汀、艾瑞布林、多西他赛、紫杉烷、长春花碱、长春新碱)、阻断p53和MDM2或MDM4之间相互作用的物质(包括努林、达萨努林、HDM-201、DS3032b、AMG-232、ALRN-6924)、激酶抑制剂(包括BRAF抑制剂维莫非尼、达拉菲尼)、PI3K和/或mTOR抑制剂(包括LY294002、达克利司、雷帕霉素和雷帕霉素类似物西罗莫司脂化物、依维莫司、地磷莫司)、MRP1抑制剂(包括吡喹美辛、美洛昔康、舒林酸硫化物、GSK1904529A、MK571、维拉帕米)、低甲基化药剂(包括阿扎胞苷、地西他滨)、组蛋白脱乙酰化酶抑制剂(包括色诺芬、异羟肟酸类(包括伏立诺他、贝利司他、达西司他、帕比司他)、丙戊酸、苯甲酰胺(包括恩替诺特、莫赛替诺特)、蛋白酶体抑制剂(包括硼替佐米、利托那韦、卡非佐米)、抗血管或抗血管生成药剂(包括2aG4、贝伐单抗)、酪氨酸激酶抑制剂(包括拉帕替尼)、EGFR抑制剂(包括吉非替尼)、CDK抑制剂、PLK抑制剂、MEK抑制剂(包括匹马司替尼)、免疫检查点抑制剂(包括针对PD-1的抗体(包括纳武单抗、派姆单抗)、PD-L1(阿维单抗、阿特珠单抗)、PDL2、CTLA-4(包括伊匹单抗、曲美目单抗)、GITR、IL-40、CD-40、LAG3/CD-223(包括BMS-986016、REGN3767)、OX-40(包括保利珠单抗、PF-04518600))、抗体结合蛋白酪氨酸激酶受体、NFE2L2抑制剂(包括ML385、鸦胆子苦醇、葫芦巴碱、木樨草素、抗坏血酸、ATRA)、经基因工程化以表达识别细胞外癌症靶标(包括CD19、PSMA或间皮素)的嵌合抗原受体(CAR)的自体T细胞、糖皮质激素受体激动剂(包括地塞米松)、丁硫氨酸亚砷胺、叶酸、二

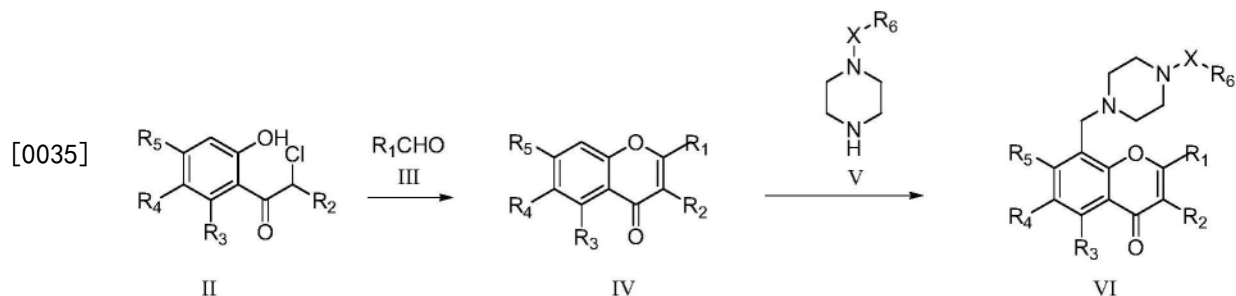
甲双胍、索拉非尼、柳氮磺胺吡啶、博莱霉素、厄洛替尼、衣霉素、渥曼青霉素、匹地利珠单抗、德瓦鲁单抗、GSK3174998、泰沃利西单抗、去氮腺嘌呤A或萜拔酰胺。

[0031] 优选化合物是单独施用或与其他活性药物成分组合施用,并且其中该施用还任选地与以下疗法组合:通过 γ 辐射或中子辐射进行的外部束辐射;或用标记有发射 β 或 α 的放射性核素的抗体进行的靶向疗法,该放射性核素包括I-131、Y-90、Lu-177、Bi-213、Ac-225、Th-227;或用Ra-223进行的放射疗法。

[0032] 在本发明的药物组合物中可任意混合的辅料根据剂型、给药形式等可以改变。辅料包括赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、香味剂、着色剂和甜味剂等。所述药物组合物的给药途径可以为口服、舌下、经皮、经肌肉或皮下、皮肤粘膜或静脉等。所述药物组合物可以是胶囊剂、散剂、片剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、霜剂、软膏剂、栓剂或贴剂等制剂学上常规的制剂形式。

[0033] 本发明的化合物的制备可参照以下合成路线或改进的方法进行。

[0034] 合成路线1.

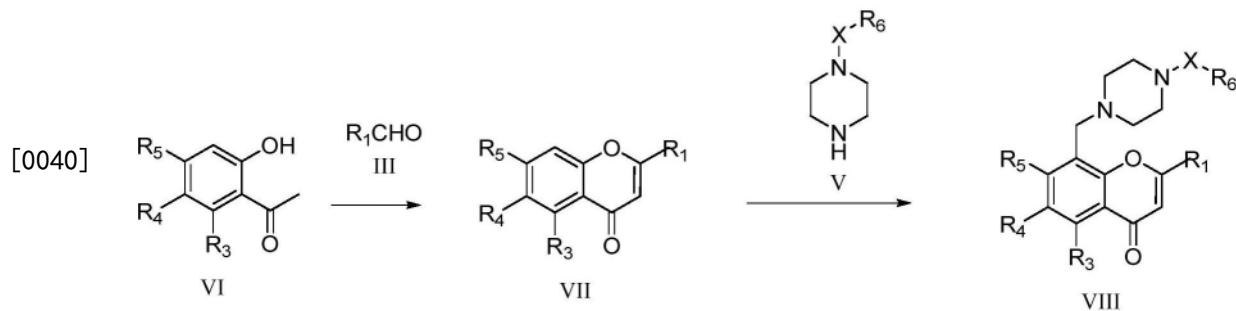


[0036] 其中 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 定义同前。

[0037] 首先,以取代的 α 氯代苯乙酮(II)为原料,在碱性条件下与醛进行加成环合反应得到相应的各取代类型的色酮中间体IV,随后与甲醛和取代仲醇V发生Mannich反应得到相应的Mannich碱VI。其中,由化合物II与III反应制备IV,所用的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、氢化钠,优选氢氧化钠。反应溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇和全氟异丙醇,优选甲醇;反应温度为10-60 $^{\circ}\text{C}$,优选30-50 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0038] 由化合物IV制备化合物VI,所用甲醛选自浓度为10-50%水溶液,优选37%-40%甲醛水溶液,选用的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃和乙腈,优选四氢呋喃。

[0039] 合成路线2.



[0041] 其中 R^1, R^3, R^4, R^5 和 R^6 定义同前。

[0042] 首先,以取代的苯乙酮(VI)为原料,在碱性条件下与醛发生Claisen缩合反应,粗产物在碘单质作为催化剂条件下关环产生VII,其余步骤与路线I相似。

[0043] 由化合物VI制备化合物VII,所用碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、氢化钠,优选氢氧化钾。反应溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇和叔丁醇,优选乙醇;反应温度为10-50℃,优选10-30℃;关环步骤所用溶剂选自:二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯,优选二甲基亚砜。反应温度为60-120℃,优选80-110℃。

[0044] 在本发明的预防或治疗PARP1/2介导的疾病的药物中,式I化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物的量可根据患者年龄、体重、症状和给药途径等而适当改变。当给成人(约60kg)口服给药时,式I化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物的给药剂量优选是1mg~500mg/次,更优选5mg~60mg/次,每天给药1~3次。也可根据疾病程度的不同和剂型的不同而偏离此剂量范围。

[0045] 有益效果:本发明提供了一种具有选择性PARP1/2抑制活性的8-氮杂环取代色酮类化合物,可用于制备预防或治疗PARP1/2缺陷型肿瘤的药物,具有广泛的应用和开发前景。

附图说明

[0046] 图1是化合物抗SK-OV-3细胞增殖实验结果;

[0047] 图2是化合物体内抗肿瘤作用结果;

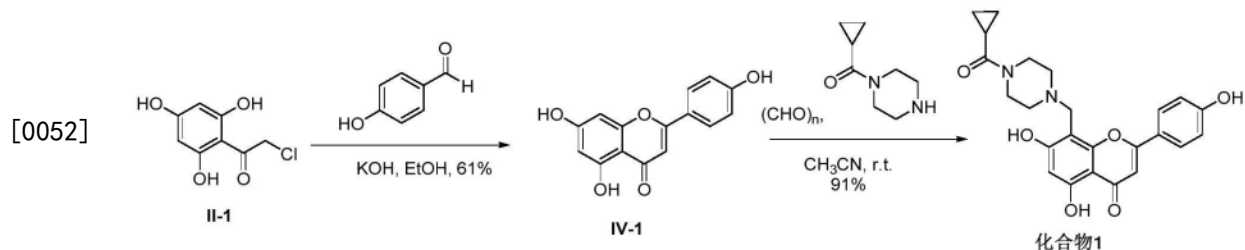
[0048] 图3是化合物体内化疗增敏作用结果;

[0049] 图4是化合物体内抗肿瘤及化疗增敏作用结果。

具体实施方式

[0050] 下面通过实施例具体说明本发明的内容。

[0051] 实施例1 8-((4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物1)



[0053] 将II-1粉末(1.01g,5mmol)溶于甲醇(20mL)形成溶液,将氢氧化钾(2.52g,15mmol)对羟基苯甲醛(0.62g,5.05mmol)投入上述溶液中。将混合物置于室温并搅拌18h。用薄层色谱法监控II-1完全消失后,将混合物用冰冷却的水(50mL)稀释,并用2M盐酸酸化至pH=5。用旋转蒸发器除去多余甲醇。残余物用二氯甲烷和水萃取三次。取合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,用旋转蒸发器除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷和甲醇,从99:1至93:7)纯化,得到化合物IV纯品(0.82g,61%)。

[0054] 将1-环丙甲酰基哌嗪(142μL,1mmol)溶于乙腈(10mL)中的溶液,在室温下逐滴添加到含有多聚甲醛(94.6mg,1.05mmol)和化合物IV-1(0.27g,1.0mmol)的乙腈(5mL)溶液中。搅拌反应混合物直到化合物IV-1完全消失。随后使用旋转蒸发器除去反应溶剂。残余物以DCM和MeOH为洗脱剂,以硅胶作为柱材,使用快速柱层析法纯化得到化合物1;¹H NMR

(300MHz, DMSO- d_6) δ 13.04(bs, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 2H), 6.95(d, J=8.8Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 6.25(s, 1H), 3.85(bs, 2H), 3.68(bs, 2H), 3.48(s, 2H), 2.63-2.50(m, 4H), 2.04-1.85(m, 1H), 0.94-0.52(m, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 182.3, 171.3, 164.2, 163.9, 161.6, 160.7, 155.6, 128.8(C \times 2), 121.7, 116.4(C \times 2), 103.9, 103.0, 101.5, 99.0, 54.5(C \times 2), 52.6(C \times 2), 50.7, 10.6, 7.3(C \times 2).

[0055] 实施例2 8-((4-(环丁烷羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物2)

[0056] 参照化合物1方法制得化合物2; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.03(s, 1H), 10.33(bs, 1H), 7.94(d, J=8.7Hz, 2H), 6.94(d, J=8.7Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 6.24(s, 1H), 3.83(s, 2H), 3.50(bs, 2H), 3.39-3.25(m, 3H), 2.51(bs, 4H), 2.24-1.98(m, 4H), 1.97-1.81(m, 1H), 1.81-1.65(m, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 182.4, 172.3, 164.1, 164.0, 161.6, 160.8, 155.6, 128.8(C \times 2), 121.8, 116.4(C \times 2), 104.0, 103.1, 101.4, 99.0, 52.9, 52.5, 50.9, 44.7, 40.8, 36.6, 24.9(C \times 2), 17.8.

[0057] 实施例3 8-((4-(环己烷羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物3)

[0058] 参照化合物1方法制得化合物3; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.00(bs, 1H), 7.92(d, J=8.7Hz, 2H), 6.94(d, J=8.8Hz, 2H), 6.77(s, 1H), 6.23(s, 1H), 3.83(bs, 2H), 3.47(bs, 4H), 2.65-2.38(m, 5H), 1.75-1.52(m, 5H), 1.40-1.12(m, 5H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 182.0, 173.3, 163.7, 163.5, 161.2, 160.4, 155.2, 128.4(C \times 2), 121.4, 116.0(C \times 2), 103.6, 102.7, 101.0, 98.6, 52.8, 52.2, 50.4(C \times 2), 44.7, 40.9, 29.1(C \times 2), 25.6, 25.1(C \times 2).

[0059] 实施例4 8-((4-乙酰哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物4)

[0060] 参照化合物1方法制得化合物4; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.04(s, 1H), 10.34(bs, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 2H), 6.95(d, J=8.8Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 6.25(s, 1H), 3.84(s, 2H), 3.44(bs, 4H), 2.53(bs, 4H), 1.98(s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 168.0, 163.6, 163.5, 161.1, 160.3, 155.1, 128.4(C \times 2), 121.4, 115.9(C \times 2), 103.6, 102.6, 101.0, 98.5, 52.3, 51.9, 50.3, 45.5, 40.7, 21.0.

[0061] 实施例5 8-((4-苯甲酰哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物5)

[0062] 参照化合物1方法制得化合物5; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.03(bs, 1H), 7.94(d, J=7.9Hz, 2H), 7.66-7.22(m, 5H), 6.95(d, J=8.0Hz, 2H), 6.79(s, 1H), 6.24(s, 1H), 3.84(s, 2H), 3.72-3.26(m, 4H), 2.57(bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 182.0, 168.9, 163.6, 163.5, 161.2, 160.4, 155.2, 135.8, 129.5, 128.4(C \times 2), 128.4(C \times 2), 126.9(C \times 2), 121.4, 116.0(C \times 2), 103.6, 102.6, 101.1, 98.5, 52.2(C \times 2), 50.3, 47.3, 41.5.

[0063] 实施例6 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(4-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物6)

[0064] 参照化合物1方法制得化合物6; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.01(s, 1H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.33(d, J=8.2Hz, 2H), 7.02-6.89(m, 4H), 6.69(s, 1H), 6.20(s, 1H), 3.81(s,

2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (bs, 4H), 2.55 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 168.9, 165.3, 163.4, 161.7, 160.4, 160.2, 155.5, 129.0 (C \times 2), 128.3 (C \times 2), 127.8, 121.2, 116.2 (C \times 2), 113.6 (C \times 2), 103.1, 102.4, 101.4, 98.9, 55.2, 52.4, 50.3 (C \times 2), 47.0, 41.6.

[0065] 实施例7 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(3-(三氟甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物7)

[0066] 参照化合物1方法制得化合物7; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.04 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.81 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.77-7.63 (m, 3H), 6.95 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.46-3.27 (m, 2H), 2.61 (s, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 182.0, 167.4, 163.6 (C \times 2), 161.2, 160.4, 155.3, 136.9, 130.9, 130.0 (q, J_{CF} =31.7Hz), 129.6, 128.4 (C \times 2), 129.2 (q, J_{CF} =271.0Hz), 126.2 (q, J_{CF} =3.6Hz), 123.7 (q, J_{CF} =3.5Hz), 121.4, 116.0 (C \times 2), 103.7, 102.7, 101.0, 98.5, 52.0, 50.2 (C \times 2), 47.0, 41.4; ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -62.7.

[0067] 实施例8 8-((4-(4-氯苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物8)

[0068] 参照化合物1方法制得化合物8; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.61-7.34 (m, 4H), 6.95 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74-3.19 (m, 4H), 2.58 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 167.9, 163.6, 163.6, 161.20, 160.5, 155.3, 134.6, 134.3, 128.9 (C \times 2), 128.5 (C \times 2), 128.4 (C \times 2), 121.5, 116.1 (C \times 2), 103.7, 102.7, 101.0, 98.6, 52.2 (C \times 2), 50.3, 46.6, 41.4.

[0069] 实施例9 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-烟酰基哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物9)

[0070] 参照化合物1方法制得化合物9; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 8.70-8.55 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.81 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.6, 4.8Hz, 1H), 6.93 (t, J=8.2Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.68 (bs, 2H), 3.36 (bs, 2H), 2.57 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 166.7, 164.1, 163.6, 161.1, 160.4, 155.2, 150.4, 147.6, 134.7, 131.6, 128.4 (C \times 2), 123.4, 121.4, 116.0 (C \times 2), 103.6, 102.6, 101.1, 98.5, 52.1 (C \times 2), 50.2, 47.1, 41.6.

[0071] 实施例10 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-异烟酰基哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物10)

[0072] 参照化合物1方法制得化合物10; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.28 (bs, 2H), 2.62 (bs, 2H), 2.51 (bs, 2H); ^{13}C NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 182.3, 167.0, 163.9, 161.5, 161.1, 160.7, 155.6, 150.4 (C \times 2), 143.7, 128.8 (C \times 2), 121.5, 121.4 (C \times 2), 116.4 (C \times 2), 104.0, 103.0, 101.5, 98.9, 52.2, 50.5, 47.3, 47.2, 41.6.

[0073] 实施例11 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-吡啶啉基哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物11)

[0074] 参照化合物1方法制得化合物11; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (bs, 1H), 10.28 (bs, 1H), 8.56 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.03-7.82 (m, 3H), 7.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (bs, 2H), 3.41 (bs,

2H), 2.63 (bs, 2H), 2.54 (bs, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 182.3, 167.0, 165.0, 164.1, 161.6, 160.8, 155.6, 154.4, 148.7, 137.6, 128.8 (C \times 2), 124.9, 123.5, 121.9, 116.4 (C \times 2), 104.1, 103.1, 101.5, 99.0, 52.9, 52.4, 50.7, 46.8, 41.9.

[0075] 实施例12 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-(((4-(噻吩-2-羰基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物12)

[0076] 参照化合物1方法制得化合物12; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.71 (dd, J=4.9, 0.6Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.09 (dd, J=4.8, 3.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (bs, 4H), 2.59 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 182.0, 163.7, 163.6, 162.3, 161.2, 160.4, 155.2, 137.1, 129.4, 129.1, 128.4 (C \times 2), 127.1, 121.4, 116.1 (C \times 2), 103.7, 102.7, 101.1, 98.6, 52.6 (C \times 2), 50.6, 46.8, 41.9.

[0077] 实施例13 8-(((4-(呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物13)

[0078] 参照化合物1方法制得化合物13; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.06-6.90 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.70 (bs, 4H), 2.62 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 163.5, 163.4, 162.1, 161.0, 160.3, 155.1, 136.9, 129.0, 128.8, 128.2 (C \times 2), 126.8, 121.3, 115.9 (C \times 2), 103.6, 102.6, 100.9, 98.4, 52.1 (C \times 2), 50.2, 44.6, 40.3.

[0079] 实施例14 4-(((5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-8-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(化合物14)

[0080] 参照化合物1方法制得化合物14; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.04 (bs, 1H), 10.04 (bs, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.34 (bs, 5H), 6.95 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.42 (s, 4H), 2.53 (s, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 163.6, 163.5, 161.1, 160.3, 155.1, 154.3, 136.8, 128.3 (C \times 2), 128.3 (C \times 2), 127.7, 127.4 (C \times 2), 121.3, 115.9 (C \times 2), 103.6, 102.6, 100.9, 98.5, 66.1, 51.9 (C \times 2), 50.4, 43.4 (C \times 2).

[0081] 实施例15 3,5-二甲基苄基4-((5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-8-基)甲基)哌嗪-1-甲酸(化合物15)

[0082] 参照化合物1方法制得化合物15; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (bs, 1H), 9.80 (bs, 1H), 7.99-7.85 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.42 (bs, 4H), 2.53 (bs, 4H); ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 163.6, 163.5, 161.1, 160.5 (C \times 2), 160.4, 155.2, 154.2, 139.2, 128.4 (C \times 2), 121.4, 116.0 (C \times 2), 105.1 (C \times 2), 103.6, 102.6, 100.9, 99.4, 98.5, 65.9, 55.1 (C \times 2), 51.9 (C \times 2), 50.4, 43.4 (C \times 2).

[0083] 实施例16 8-(((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物16)

[0084] 参照化合物1方法制得化合物16; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (bs, 1H), 7.91 (bs, 2H), 6.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.61 (bs, 4H), 2.51 (bs, 4H), 2.17 (d, J=6.1Hz, 2H), 0.79 (s, 1H), 0.51-0.34 (m, 2H), 0.12-0.01 (m, 2H); ^{13}C NMR

(300MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 164.8, 163.4, 161.2, 160.4, 154.8, 128.4(C \times 2), 121.4, 116.0(C \times 2), 103.4, 102.6, 100.2, 98.8, 62.5, 52.4(C \times 2), 52.0(C \times 2), 51.4, 8.1, 3.6(C \times 2)

[0085] 实施例17 8-((4-(环己基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物17)

[0086] 参照化合物1方法制得化合物17; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.98 (bs, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.60 (bs, 4H), 2.36 (bs, 4H), 2.06 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.78-1.52 (m, 5H), 1.44 (bs, 1H), 1.23-1.07 (m, 3H), 0.89-0.69 (m, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.7, 163.3, 161.1, 160.3, 154.7, 128.4(C \times 2), 121.3, 115.9(C \times 2), 103.3, 102.6, 100.1, 98.7, 64.5, 52.9(C \times 2), 52.1(C \times 2), 51.4, 34.3, 31.1(C \times 2), 26.3, 25.4(C \times 2).

[0087] 实施例18 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-异戊基哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物18)

[0088] 参照化合物1方法制得化合物18; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 8.11-7.76 (m, 2H), 7.08-6.84 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.78-2.50 (m, 4H), 2.51-2.29 (m, 4H), 2.25 (s, 2H), 1.69-1.42 (m, 1H), 1.40-1.19 (m, 2H), 1.04-0.64 (m, 6H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.8, 163.3, 161.2, 160.4, 154.7, 128.3(C \times 2), 121.3, 115.9(C \times 2), 103.3, 102.6, 100.1, 98.8, 55.7, 52.6(C \times 2), 52.0(C \times 2), 51.4, 35.2, 25.7, 22.5(C \times 2).

[0089] 实施例19 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(4-甲基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物19)

[0090] 参照化合物1方法制得化合物20; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.00 (bs, 1H), 7.91 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.22-7.07 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.61 (bs, 4H), 2.40 (bs, 4H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.7, 163.3, 161.1, 160.3, 154.7, 135.9, 134.8, 128.7(C \times 2), 128.6(C \times 2), 128.3(C \times 2), 121.3, 115.9(C \times 2), 103.4, 102.6, 100.1, 98.7, 61.5, 52.2(C \times 2), 52.0(C \times 2), 51.4, 20.6.

[0091] 实施例20 8-((4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物20)

[0092] 参照化合物1方法制得化合物20; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.00 (bs, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.41-7.26 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.61 (bs, 4H), 2.41 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.5, 163.4, 161.1, 160.3, 154.7, 137.1, 131.4, 130.5(C \times 2), 128.4(C \times 2), 128.1(C \times 2), 121.3, 115.9(C \times 2), 103.4, 102.6, 100.2, 98.7, 60.8, 52.3(C \times 2), 52.0(C \times 2), 51.2.

[0093] 实施例21 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物21)

[0094] 参照化合物1方法制得化合物21; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.98 (bs, 1H), 7.91 (d, J=5.8Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.89 (dd, J=26.2, 7.9Hz, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.59 (bs, 4H), 2.38 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.7, 163.3, 161.1, 160.3, 158.3, 154.7, 129.9(C \times 2), 129.7, 128.3(C

×2), 121.3, 115.9 (C×2), 113.5 (C×2), 103.4, 102.6, 100.1, 98.7, 61.1, 54.9, 52.2 (C×2), 52.0 (C×2), 51.4.

[0095] 实施例22 8-(((4-(3,5-二甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物22)

[0096] 参照化合物1方法制得化合物22; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.00 (bs, 1H), 7.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (d, J=2.2Hz, 2H), 6.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.41 (s, 2H), 2.63 (bs, 4H), 2.42 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.6, 163.4, 161.1, 160.3 (2C), 160.3, 154.7, 140.5, 128.4 (2C), 121.3, 115.9 (2C), 106.5 (2C), 106.5, 103.4, 102.6, 100.1, 98.7, 61.8, 55.0 (2C), 52.3 (2C), 52.0 (2C), 51.4.

[0097] 实施例23 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物23)

[0098] 参照化合物1方法制得化合物23; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.00 (bs, 1H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.02-6.87 (m, 3H), 6.83-6.67 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.61 (bs, 4H), 2.43 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.6, 163.4, 161.1, 160.3, 154.7, 152.5, 151.9, 141.8, 128.3 (2C), 124.6, 123.4, 121.3, 115.9 (2C), 107.5, 103.3, 102.6, 100.1, 98.7, 60.8, 60.2, 55.7, 55.6, 52.2 (2C), 52.1 (2C), 51.3

[0099] 实施例24 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物24)

[0100] 参照化合物1方法制得化合物24; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.62 (bs, 4H), 2.43 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.5, 163.4, 161.1, 160.3, 154.8, 143.2, 130.1 (q, $J_{\text{CF}}=270.5\text{Hz}$), 129.2 (2C), 128.4 (q, $J_{\text{CF}}=31.2\text{Hz}$, 2C), 128.2, 124.9 (q, $J_{\text{CF}}=3.1\text{Hz}$, 2C), 121.3, 116.0 (2C), 103.4, 102.6, 100.3, 98.7, 61.0, 52.4 (2C), 52.0 (2C), 51.2; ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -62.4.

[0101] 实施例25 8-(4-(4-氟苄基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物25)

[0102] 参照化合物1方法制得化合物25; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.00 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.37-7.23 (m, 2H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.60 (bs, 4H), 2.40 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 164.8 (d, $J_{\text{CF}}=249.5\text{Hz}$), 164.5, 163.4, 161.1, 160.3, 154.7, 134.2, 130.6 (d, $J_{\text{CF}}=7.7\text{Hz}$, 2C), 128.4 (2C), 121.3, 116.0 (2C), 115.0 (d, $J_{\text{CF}}=20.8\text{Hz}$, 2C), 103.4, 102.6, 100.2, 98.7, 60.8, 52.2 (2C), 52.0 (2C), 51.3; ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -115.93.

[0103] 实施例26 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物26)

[0104] 参照化合物1方法制得化合物26; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 8.20-7.70 (m, 2H), 7.09-6.82 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.00 (bs, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.63

(s, 2H), 3.37 (bs, 4H), 2.50 (bs, 4H), 1.70 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 163.7, 161.2, 160.4, 155.1, 154.4, 128.4 (2C), 121.4, 116.0 (2C), 103.6, 102.6, 101.0, 98.6, 64.1, 51.9 (2C), 50.5, 45.0, 43.3, 28.7, 26.0;

[0105] 实施例27 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(噻吩-2-基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物27)

[0106] 参照化合物1方法制得化合物27; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.98 (bs, 1H), 9.16 (bs, 2H), 7.92 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.31 (m, 1H), 7.03-6.85 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.62 (bs, 4H), 2.46 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.5, 163.4, 161.1, 160.3, 154.7, 141.4, 128.4 (2C), 126.4, 126.0, 125.4, 121.3, 116.0 (2C), 103.4, 102.6, 100.2, 98.7, 56.0, 52.0 (2C), 51.2.

[0107] 实施例28 8-(((4-(呋喃-2-基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物28)

[0108] 参照化合物1方法制得化合物28; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (bs, 1H), 10.00 (bs, 1H), 7.88 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.37 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.59 (bs, 4H), 2.43 (bs, 4H); ^{13}C NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.6, 163.4, 161.1, 160.4, 154.7, 151.6, 142.3, 128.3 (2C), 121.4, 116.0 (2C), 110.2, 108.6, 103.4, 102.6, 100.2, 98.7, 53.6, 52.0 (2C), 51.9 (2C), 51.3.

[0109] 实施例29 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物29)

[0110] 参照化合物1方法制得化合物29; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.62 (bs, 4H), 2.43 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 164.4, 163.4, 161.2, 160.3, 154.8, 149.8 (2C), 147.2, 128.4 (2C), 123.6 (2C), 121.4, 116.0 (2C), 103.5, 102.7, 100.3, 98.7, 60.3, 52.4 (2C), 52.0 (2C), 51.2.

[0111] 实施例30 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(噻吩-3-基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物30)

[0112] 参照化合物1方法制得化合物30; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.61 (bs, 4H), 2.42 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 182.2, 165.1, 163.8, 161.6, 160.8, 155.1, 139.3, 128.8, 128.7 (2C), 126.1, 123.2, 121.8, 116.4 (2C), 103.9, 103.1, 100.5, 99.2, 56.9, 52.6 (2C), 52.5 (2C), 51.9.

[0113] 实施例31 8-(((4-(呋喃-3-基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物31)

[0114] 参照化合物1方法制得化合物31; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 (bs, 1H), 7.91 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.61 (bs, 4H), 2.41 (bs, 4H); ^{13}C NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.7, 163.4, 161.1, 160.4, 154.7, 143.2, 140.8, 128.3 (2C), 121.4, 121.3, 116.0 (2C), 111.4, 103.4, 102.6, 100.1, 98.8, 52.1 (2C), 52.0 (2C), 51.8, 51.3.

[0115] 实施例32 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-苯基哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物32)

[0116] 参照化合物1方法制得化合物32; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (bs, 1H), 8.52 (bs, 2H), 7.94 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.12 (m, 2H), 7.01-6.83 (m, 4H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.71 (s, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 164.0, 163.5, 161.1, 160.3, 155.0, 150.7, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 121.4, 118.9, 115.9 (2C), 115.4 (2C), 103.5, 102.6, 100.7, 98.6, 52.1 (2C), 50.8, 48.2 (2C).

[0117] 实施例33 5,7-二羟基-2-(2-羟基苯基)-8-((4-(2-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物33)

[0118] 参照化合物1方法制得化合物33; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (bs, 1H), 7.96 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.85-6.71 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.98 (s, 4H), 2.76 (s, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 182.3, 164.8, 163.9, 161.6, 160.8, 155.3, 150.5, 139.9, 128.8 (2C), 123.3, 121.8, 119.7, 119.1, 116.4 (2C), 115.9, 103.9, 103.1, 100.9, 99.1, 52.7 (2C), 51.7, 50.4 (2C).

[0119] 实施例34 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物34)

[0120] 参照化合物1方法制得化合物34; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (bs, 1H), 7.94 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.82-6.69 (m, 3H), 6.70-6.55 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.98 (s, 4H), 2.70 (s, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 164.3, 163.5, 161.2, 160.4, 154.9, 151.0, 143.9, 128.4 (2C), 121.4, 117.9 (2C), 116.0 (2C), 115.5 (2C), 103.5, 102.7, 100.7, 98.7, 52.3 (2C), 51.0, 50.0 (2C).

[0121] 实施例35 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-(((4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物35)

[0122] 参照化合物1方法制得化合物35; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (bs, 1H), 9.83 (bs, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 6.99 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.85-6.72 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 164.1, 163.5, 161.1, 160.4, 154.9, 148.7, 129.3 (2C), 128.4 (2C), 127.7, 121.4, 115.9 (2C), 115.7 (2C), 103.5, 102.6, 100.7, 98.6, 52.1 (2C), 50.9, 48.7 (2C), 19.9.

[0123] 实施例36 8-(((4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物36)

[0124] 参照化合物1方法制得化合物36; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (bs, 1H), 10.23 (bs, 1H), 7.95 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.02-6.85 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.16 (bs, 4H), 2.69 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 163.8, 163.5, 161.1, 160.3, 155.0, 149.5, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 122.4, 121.3, 116.8 (2C), 115.9 (2C), 103.5, 102.6, 100.9, 98.6, 51.9 (2C), 50.6, 48.0 (2C).

[0125] 实施例37 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物37)

[0126] 参照化合物1方法制得化合物37; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.04 (bs, 1H), 7.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H),

6.78 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.29 (bs, 4H), 2.69 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 163.8, 163.5, 161.1, 160.4, 155.1, 153.0, 128.4 (2C), 126.7 (q, J=268.0Hz), 126.1 (q, J=3.1Hz, 2C), 121.4, 118.1 (q, J=31.9Hz), 116.0 (2C), 114.2 (2C), 103.6, 102.6, 100.9, 98.6, 51.8 (2C), 50.5, 46.9 (2C).

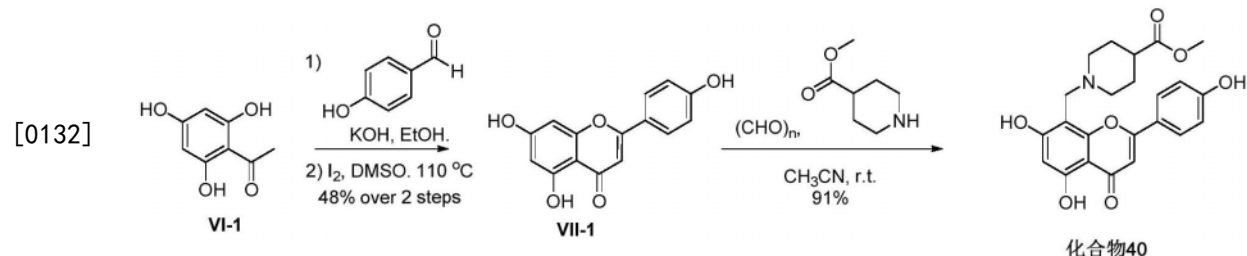
[0127] 实施例38 8-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物38)

[0128] 参照化合物1方法制得化合物38; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.71 (s, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 164.0, 163.1 (d, J=272.2Hz), 161.1, 160.3, 157.6, 155.0, 147.7, 128.4 (2C), 121.4, 117.3, 117.2, 116.0 (2C), 115.3 (d, J=21.7Hz, 2C), 103.5, 102.6, 100.8, 98.6, 52.1 (2C), 50.7, 49.0 (2C); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -124.4.

[0129] 实施例39 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-(嘧啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物39)

[0130] 参照化合物1方法制得化合物39; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (bs, 1H), 9.99 (bs, 2H), 8.34 (d, J=4.3Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.69-6.50 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.75 (bs, 4H), 2.61 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 163.9, 163.5, 161.1, 161.1, 160.4, 157.8 (2C), 155.1, 128.4 (2C), 121.4, 116.0 (2C), 110.1, 103.6, 102.7, 100.9, 98.6, 52.0 (2C), 50.8, 43.2 (2C).

[0131] 实施例40 1-((5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-氧代-4H-铬基-8-基)甲基)哌啶-4-羧酸甲酯(化合物40)



[0133] 将VI-1 (1.6g, 0.01mol) 溶于无水乙醇中,并在室温剧烈搅拌下加入氢氧化钾固体 (2.8g, 0.05mol), 反应体系颜色逐渐变红。4h后用2M盐酸调节PH=5, 过程中逐渐析出黄色固体, 加入水 (200mL) 稀释后, 过滤取固体, 干燥后直接使用。将上一步反应得到的中间体溶于无水二甲基亚砜 (30mL), 加入碘单质 (0.13g, 0.5mmol) 作为催化剂, 随后在110°C条件下反应8h, 反应结束后将反应冷却至室温, 加入10%硫代硫酸钠溶液 (50mL), 10min后, 并将混合物用乙酸乙酯/水体系萃取, 取有机相, 干燥后旋干, 残余物通过硅胶色谱法纯化得到VII-1 (1.3g, 两步收率48%)。并参照反应路线1制得化合物40; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (bs, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.92 (d, J=11.7Hz, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.31 (t, J=10.5Hz, 2H), 1.87 (d, J=11.1Hz, 2H), 1.70-1.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 174.4, 164.8, 163.3, 161.1, 160.3, 154.8, 128.3 (2C), 121.4, 115.9 (2C), 103.3, 102.7, 100.2, 98.8, 51.6, 51.5 (2C), 51.4, 51.4, 27.7 (2C).

[0134] 实施例41 1-(((5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-8-基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯(化合物41)

[0135] 参照化合物40方法制得化合物41; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.00 (bs, 1H), 8.96 (bs, 2H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.06 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.92 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 2.45-2.22 (m, 3H), 1.86 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 1.58 (dd, $J=21.4, 10.8\text{Hz}$, 2H), 1.17 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 173.9, 164.8, 163.3, 161.1, 160.3, 154.7, 128.3 (2C), 121.4, 115.9 (2C), 103.3, 102.6, 100.1, 98.8, 59.8, 51.6, 51.5 (2C), 39.6, 27.7 (2C), 13.9

[0136] 实施例42 5,7-二羟基-8-(((4-(羟甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-(4-羟苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物42)

[0137] 参照化合物40方法制得化合物42; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (bs, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.27 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.02 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 2.30 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 1.73 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.30-1.08 (m, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.6, 166.1, 163.1, 161.1, 160.4, 154.5, 128.3 (2C), 121.4, 115.9 (2C), 102.9, 102.6, 99.41, 99.0, 65.4, 52.3, 52.1 (2C), 37.6, 28.2 (2C).

[0138] 实施例43 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-苯基哌啶-1-基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物43)

[0139] 参照化合物40方法制得化合物43; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.12 (m, 5H), 6.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.11 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 2.40 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 1.83 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 1.75-1.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.9, 165.4, 163.3, 161.2, 160.4, 154.7, 145.6, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 126.6 (2C), 126.1, 121.4, 116.0 (2C), 103.2, 102.7, 100.0, 98.9, 52.9 (2C), 51.9, 41.1, 32.6 (2C).

[0140] 实施例44 8-(((4-(2,3-二氟苯甲酰基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物44)

[0141] 参照化合物40方法制得化合物44; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 (bs, 1H), 8.11-7.78 (m, 3H), 7.50-7.32 (m, 1H), 7.32-7.13 (m, 1H), 6.94 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.33-3.07 (m, 1H), 3.01 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.87 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 199.3 (d, $J_{\text{CF}}=3.7\text{Hz}$), 181.8, 167.7 (dd, $J_{\text{CF}}=258.8\text{Hz}$, 14.2Hz), 166.4 (dd, $J_{\text{CF}}=254.2\text{Hz}$, 13.0Hz), 164.8, 163.3, 162.9, 161.1, 160.3, 132.6 (m), 128.4 (2C), 124.3 (m), 122.0 (m), 121.4, 116.0 (2C), 112.6 (dd, $J_{\text{CF}}=22.8\text{Hz}$, 3.6Hz), 103.3, 102.7, 100.2, 98.8, 51.8 (2C), 51.5, 46.2 (d, $J_{\text{CF}}=3.8\text{Hz}$), 27.5 (2C); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -136.9, -137.0.

[0142] 实施例45 5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)-8-((4-苯基-3,6-二氢吡啶-1(2H)基)甲基)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物45)

[0143] 参照化合物40方法制得化合物45; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.31 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.17 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.31 (s, 2H),

2.88 (s, 2H), 2.51 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ 181.8, 164.7, 161.1, 160.4, 159.1, 154.8, 136.4, 133.9, 128.3 (2C), 128.3 (2C), 127.0, 124.5 (2C), 121.3, 120.9, 115.9 (2C), 103.3, 102.6, 100.4, 98.8, 51.7, 50.5, 48.9, 26.7.

[0144] 实施例46检测化合物在酶水平抑制PARP-1/2的 IC_{50} 值

[0145] 实验方法

[0146] 将化合物样品用无水二甲基亚砷溶解, 配制10mM母液, 然后把化合物加到筛选体系中, 化合物检测浓度范围是0.5nM ~ 10 μM , 按照3倍梯度进行稀释, 每个浓度做两个复孔。实验结果换算成活性百分率, 将药物浓度作为横坐标, 各浓度对应的酶活性百分率作为纵坐标, 计算得到受试化合物对PARP-1/2酶抑制的 IC_{50} 值。具体操作步骤如下: 在96孔板中测试目标化合物对PARP-1/2酶的抑制活性。各孔预涂稀释在100 μL PBS缓冲液 (10mM磷酸二氢钠, 10mM磷酸氢二钠, 150mM氯化钠, pH 7.4) 中的组蛋白 (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 4 $^{\circ}\text{C}$ 下培养过夜。之后, 每孔加入稀释在30 μL 缓冲液 (50mM Tris, 2mM氯化镁, pH 8.0) 中的100 μM 的NAD $^{+}$, 25 μM 生物素化的NAD $^{+}$ 和200nM siDNA, 然后加入不同浓度的5 μL 受试化合物或溶剂对照。30 $^{\circ}\text{C}$ 下每孔加入20 μL (5ng) PARP-1, 1h后加入50 μL HRP, 培养30min后再加100 μL 缓冲液 (0.1M H_2O_2 柠檬酸盐缓冲液, pH 5.4) 终止反应, 在SpectraMax M5仪器上检测化学发光值。

[0147] 实验结果: 实验结果显示, 化合物11-13, 27, 28的PARP-1抑制率 IC_{50} 值小于25nM, 其中优选化合物27的PARP-1抑制率 IC_{50} 值为效15nM, 效果略弱于上市药Olaparib ($\text{IC}_{50}=5.1\text{nM}$)。但其选择性为60, 远远大于上市药Olaparib (选择性0.2), 临床意义更大。

[0148] 表1化合物在酶水平的PARP-1 IC_{50} 值

[0149]

| 化合物编号 | PARP-1 IC ₅₀ 值 (nM) ^a | PARP-2 IC ₅₀ 值 (μ M) ^b | 选择性 |
|--------|--|--|-------|
| 化合物 1 | 38 \pm 2.4 | 2.5 \pm 0.3 | 65.00 |
| 化合物 2 | 45 \pm 5.2 | 2.6 \pm 0.4 | 57.65 |
| 化合物 3 | 42 \pm 3.9 | 2.3 \pm 0.2 | 55.34 |
| 化合物 4 | 48 \pm 4.7 | 3.0 \pm 0.5 | 63.21 |
| 化合物 5 | 52 \pm 6.1 | 2.9 \pm 0.6 | 56.13 |
| 化合物 6 | 44 \pm 6.2 | 2.5 \pm 0.2 | 57.30 |
| 化合物 7 | 48 \pm 3.2 | 2.9 \pm 0.4 | 60.09 |
| 化合物 8 | 51 \pm 4.9 | 3.0 \pm 0.7 | 58.90 |
| 化合物 9 | 28 \pm 2.1 | 1.5 \pm 0.1 | 55.30 |
| 化合物 10 | 29 \pm 3.8 | 1.4 \pm 0.1 | 49.70 |
| 化合物 11 | 24 \pm 3.4 | 1.3 \pm 0.2 | 51.00 |
| 化合物 12 | 16 \pm 2.9 | 1.1 \pm 0.3 | 69.78 |
| 化合物 13 | 12 \pm 1.5 | 0.8 \pm 0.1 | 64.34 |
| 化合物 14 | 41 \pm 2.9 | 2.1 \pm 0.2 | 51.95 |
| 化合物 15 | 37 \pm 3.6 | 2.0 \pm 0.4 | 53.89 |
| 化合物 16 | 52 \pm 4.3 | 2.9 \pm 0.2 | 56.49 |
| 化合物 17 | 57 \pm 6.1 | 3.2 \pm 0.4 | 55.55 |
| 化合物 18 | 65 \pm 5.2 | 3.7 \pm 0.5 | 57.43 |

| 化合物编号 | PARP-1 IC ₅₀ 值 (nM) ^a | PARP-2 IC ₅₀ 值 (μM) ^b | 选择性 |
|---------------|--|--|-------|
| 化合物 19 | 32 ± 3.8 | 1.8 ± 0.1 | 56.87 |
| 化合物 20 | 33 ± 2.9 | 1.8 ± 0.2 | 55.44 |
| 化合物 21 | 34 ± 4.1 | 2.0 ± 0.3 | 59.21 |
| 化合物 22 | 29 ± 3.8 | 1.7 ± 0.2 | 60.01 |
| 化合物 23 | 23 ± 2.6 | 1.2 ± 0.1 | 51.74 |
| 化合物 24 | 34 ± 3.1 | 1.9 ± 0.3 | 54.42 |
| 化合物 25 | 38 ± 4.8 | 2.0 ± 0.3 | 52.23 |
| 化合物 26 | 43 ± 5.1 | 2.5 ± 0.4 | 57.35 |
| 化合物 27 | 15 ± 1.1 | 0.9 ± 0.1 | 60.01 |
| 化合物 28 | 19 ± 1.6 | 1.3 ± 0.1 | 67.54 |
| 化合物 29 | 20 ± 1.4 | 1.1 ± 0.2 | 56.36 |
| 化合物 30 | 47 ± 2.6 | 2.8 ± 0.3 | 59.32 |
| [0150] 化合物 31 | 45 ± 4.3 | 2.6 ± 0.5 | 57.81 |
| 化合物 32 | 37 ± 4.3 | 2.1 ± 0.2 | 55.99 |
| 化合物 33 | 36 ± 3.1 | 2.0 ± 0.3 | 55.03 |
| 化合物 34 | 35 ± 4.3 | 2.9 ± 0.2 | 54.33 |
| 化合物 35 | 46 ± 5.1 | 2.8 ± 0.4 | 60.56 |
| 化合物 36 | 60 ± 4.4 | 3.7 ± 0.6 | 62.08 |
| 化合物 37 | 50 ± 4.8 | 2.8 ± 0.2 | 56.77 |
| 化合物 38 | 53 ± 5.4 | 2.9 ± 0.1 | 54.29 |
| 化合物 39 | 30 ± 2.1 | 1.8 ± 0.1 | 61.07 |
| 化合物 40 | 100 ± 8.4 | 6.7 ± 1.1 | 67.10 |
| 化合物 41 | 90 ± 6.8 | 5.6 ± 0.6 | 62.01 |
| 化合物 42 | 80 ± 9.1 | 4.8 ± 0.5 | 59.89 |
| 化合物 43 | 70 ± 5.3 | 4.0 ± 0.4 | 57.65 |
| 化合物 44 | 75 ± 6.9 | 4.5 ± 0.7 | 59.67 |
| 化合物 45 | 125 ± 10.9 | 7.9 ± 0.6 | 63.21 |

[0151] 实施例47检测优选化合物27的细胞抗增值实验

[0152] 所有的细胞按照ATCC推荐标准进行培养,以01arparib作为阳性对照药物。取对数

生长期的SK-OV-3肿瘤细胞接种于96孔板,接种密度为5000个细胞/孔,24h后用不同浓度(0.1,1,10 μ M)的化合物进行处理,设置空白对照组,平行设置3个复孔。48h后,每孔加入MTT溶液(5mg \cdot mL⁻¹)20 μ L。在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂培养箱中继续培养4h后,吸弃上清液,每孔加入150 μ L DMSO,摇床上振荡10min使甲臜晶体溶解完全,在490nm处测量吸光度,计算细胞存活率。

[0153] 实验结果如图1所示,*p<0.05,**p<0.01或***p<0.001与空白组比较,结果显示,在较低浓度下优选化合物27就可明显抑制SK-OV-3细胞增殖,效果优于上市药奥拉帕尼。

[0154] 实施例48检测优选化合物27的体内抗肿瘤实验

[0155] 将SK-OV-3细胞复苏后,按照常规细胞培养方法扩增细胞。当细胞涨到指数期时,收集细胞,制备成5 \times 10⁸cells/mL的细胞悬液,肿瘤细胞混悬液的制备均在无菌条件下(超净工作台)完成。吸取上述制备的肿瘤细胞混悬液0.3mL接种于小鼠右侧腋窝皮下,接种完毕在60min内完成。当瘤体积达到100mm³,进行分组及给药。

[0156] 动物分组:空白组,奥拉帕尼组(Olaparib,10mg/kg)、化合物27低剂量组(25mg/kg)及化合物27高剂量组(50mg/kg)。每隔两天测一次瘤直径,用游标卡尺测量瘤体短径a及长径b(包括皮肤厚度在内),计算瘤体体积 $V=a^2\times b/2$,并绘制肿瘤生长曲线。在实验的最后一天,剥离肿瘤,拍照记录。

[0157] 实验结果如图2所示,结果显示,在较低剂量下优选化合物27就可明显抑制荷瘤小鼠皮下SK-OV-3肿瘤细胞生长,等剂量下效果优于上市药物药奥拉帕尼。

[0158] 实施例49优选化合物27的体内化疗增敏药效试验

[0159] 将A549细胞复苏后,按照常规细胞培养方法扩增细胞。当细胞涨到指数期时,收集细胞,制备成5 \times 10⁸cells/mL的细胞悬液,肿瘤细胞混悬液的制备均在无菌条件下(超净工作台)完成。吸取上述制备的肿瘤细胞混悬液0.3mL接种于小鼠右侧腋窝皮下,接种完毕在60min内完成。当瘤体积达到100mm³,进行分组及给药。

[0160] 动物分组:空白组,卡铂组、卡铂+奥拉帕尼组(Olaparib,10mg/kg)、卡铂+化合物27低剂量组(25mg/kg)及卡铂+化合物27高剂量组(50mg/kg)。每隔两天测一次瘤直径,用游标卡尺测量瘤体短径a及长径b(包括皮肤厚度在内),计算瘤体体积 $V=a^2\times b/2$,并绘制肿瘤生长曲线。在实验的最后一天,剥离肿瘤,拍照记录。

[0161] 实验结果如图3所示,结果显示,在较低剂量下优选化合物27就可明显增加卡铂对肿瘤的抑制作用,等剂量下效果优于上市药物药奥拉帕尼。

[0162] 实施例50化合物25的体内抗肿瘤药效及化疗增敏药效试验

[0163] 细胞接种及动物分组同实施例48及实施例49。

[0164] 实验结果如图4所示,结果显示,在较低剂量下化合物25亦可明显增加卡铂对肿瘤生长的抑制作用,但等剂量下效果弱于优选化合物27,强于上市药奥拉帕尼。

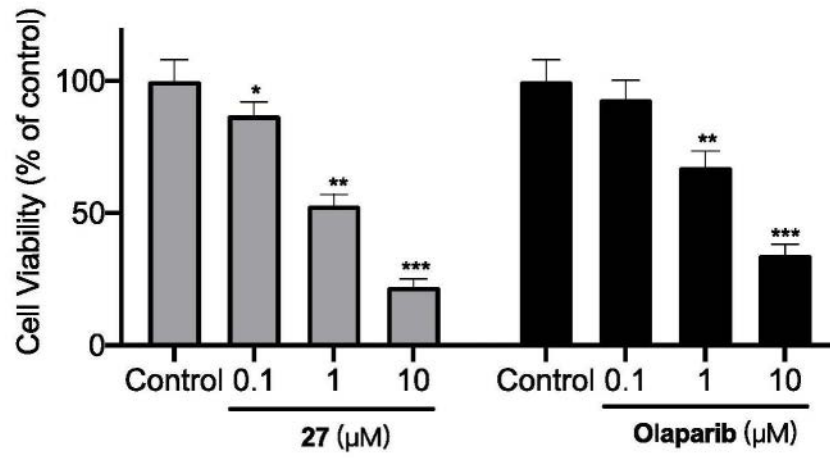


图1

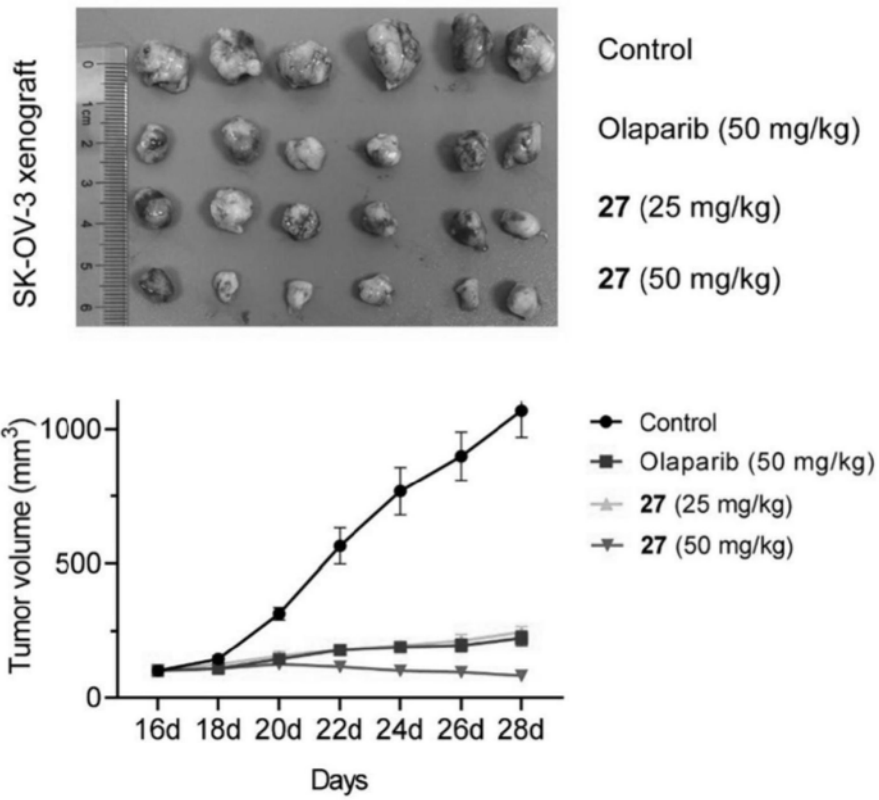


图2

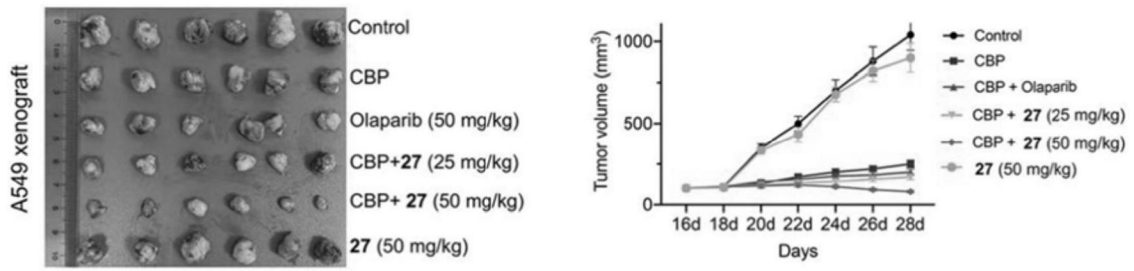


图3

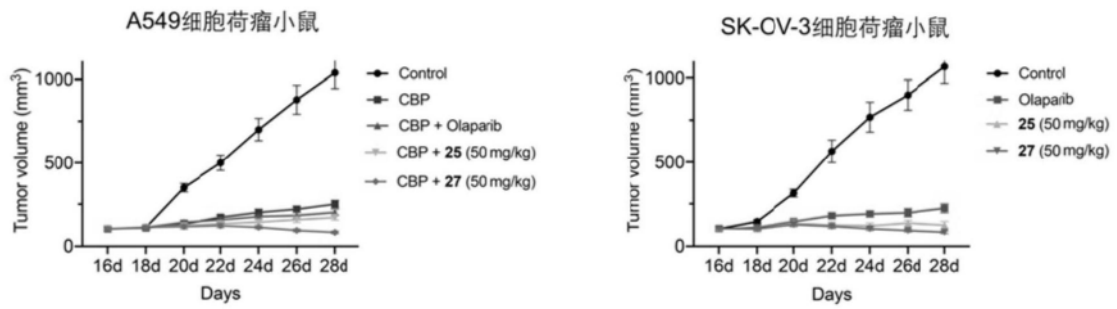


图4