



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103923088 B

(45)授权公告日 2016.09.07

(21)申请号 201310011711.4

A61P 25/00(2006.01)

(22)申请日 2013.01.11

A61P 29/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103923088 A

(56)对比文件

(43)申请公布日 2014.07.16

CN 1446218 A,2003.10.01,

CN 101415686 A,2009.04.22,

(73)专利权人 上海汇伦生命科技有限公司

WO 2010085570 A1,2010.07.29,

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技

CN 101998959 A,2011.03.30,

园区郭守敬路351号2号楼650-10室

US 20020049212 A1,2002.04.25,

(72)发明人 樊兴 秦继红

审查员 李军勇

(51)Int.Cl.

C07D 487/08(2006.01)

A61K 31/4184(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

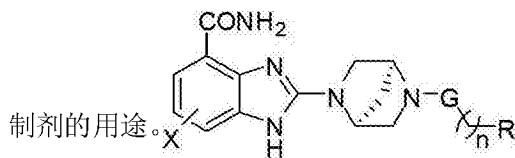
权利要求书4页 说明书24页

(54)发明名称

2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物和制备方法、其药用组合物及其在医药上的应用

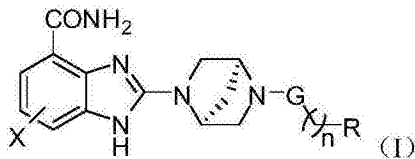
(57)摘要

本发明涉及一类2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体的,本发明涉及一种通式(I)所示的新的2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂的用途。



(I)


1. 2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物,为通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐;



通式(I)中,X为氢或者卤素;

G为不存在,或为-CO-、-CONH-、-SO₂-;

n为0~4;


R为H、C₁-C₆烷基、环丙基、, 或者为未取代的或被取代基取代的下列基团:苯基、吡啶基、嘧啶基;所述的取代基选自下列原子或基团:甲基、甲氧基、卤素、OH、CF₃、NO₂、NH₂、NHAc。

2. 如权利要求1所述的2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物,其特征在于,

所述通式(I)中,X为氢或者氟;

G为不存在,或为-CO-、-CONH-、-SO₂-;

n为0~2;


R为H、C₁-C₆烷基、环丙基、, 或者为未取代的或被取代基取代的下列基团:苯基、吡啶基、嘧啶基,所述的取代基选自下列原子或基团:甲基、甲氧基、卤素、羟基、CF₃、NO₂、NH₂、NHAc。

3. 如权利要求1所述的2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物,其特征在于,

所述通式(I)中,X为氢;

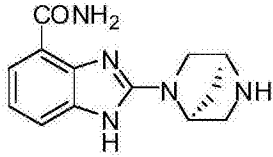
G为不存在,或为-CO-、-CONH-、-SO₂-;

n为0或1;

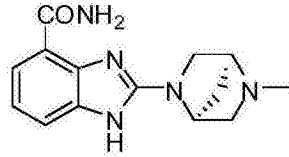
R为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、环丙基、, 或者为未取代的或被取代基取代的下列基团:苯基、吡啶基、嘧啶基,所述的取代基选自下列原子或基团:甲基、甲氧基、氟、OH、CF₃、NO₂、NH₂、NHAc。

4. 如权利要求1所述的2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物,其特征在于,

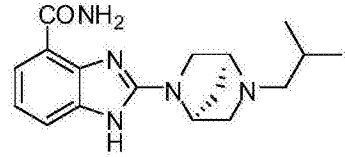
通式(I)所示的化合物为以下结构式(1)至(29)的化合物:



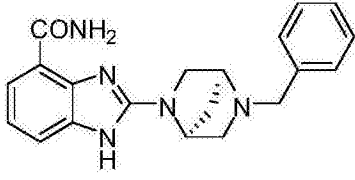
(1)



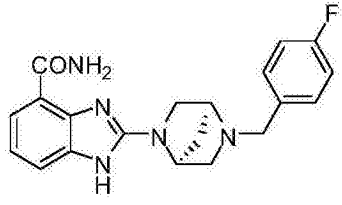
(2)



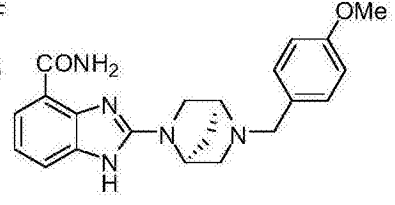
(3)



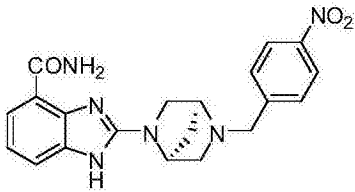
(4)



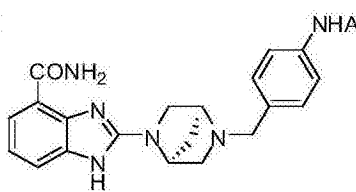
(5)



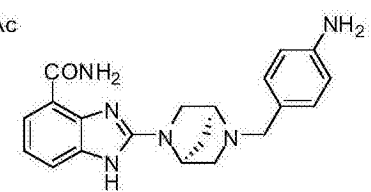
(6)



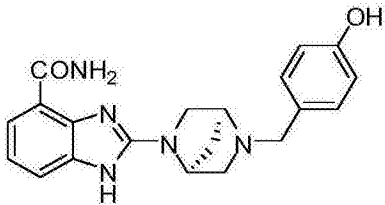
(7)



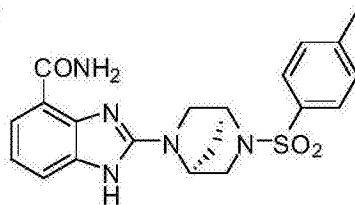
(8)



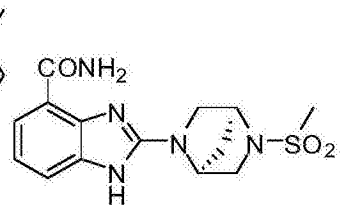
(9)



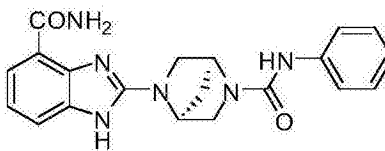
(10)



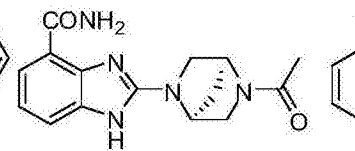
(11)



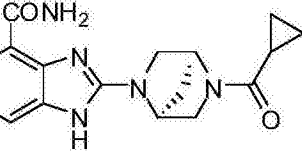
(12)



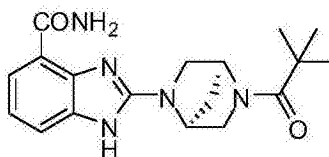
(13)



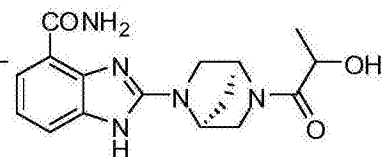
(14)



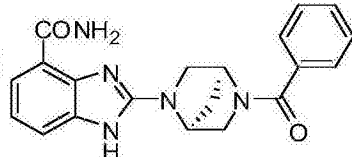
(15)



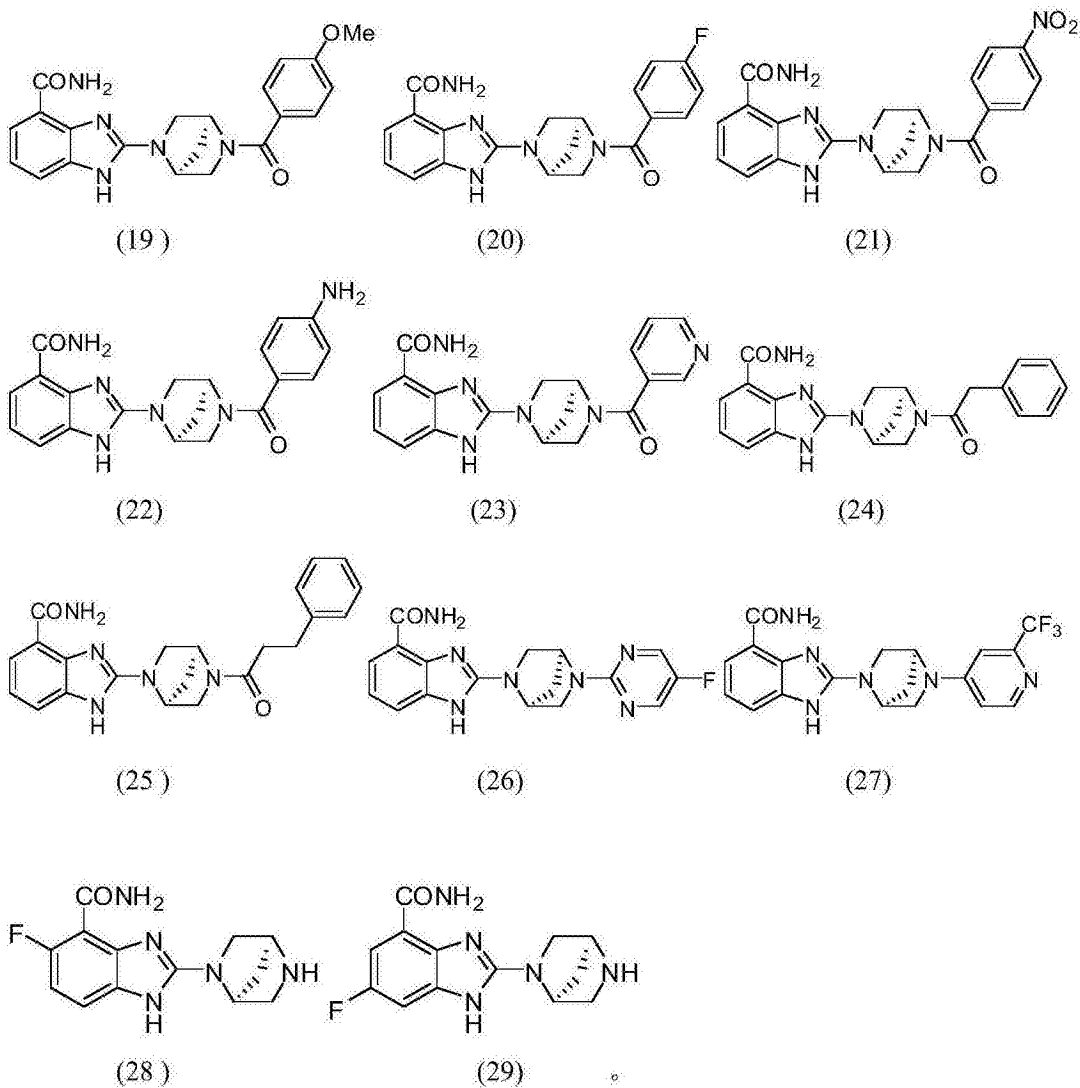
(16)



(17)

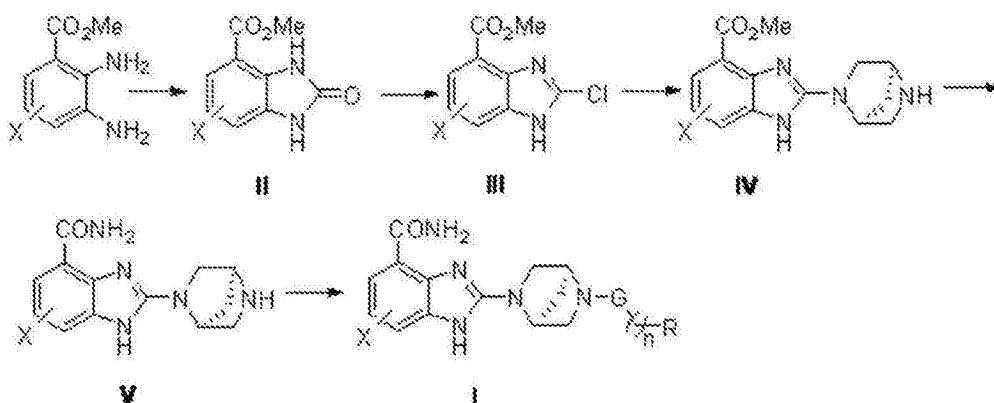


(18)



5. 如权利要求1所述的2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物,其特征在于,所述药学上可接受的盐为通式(I)化合物的盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐或苹果酸盐。

6. 权利要求1所述通式(I)所示的化合物的制备方法,其反应式如下:



其中,X、G、n和R的定义如权利要求1所述;具体步骤如下:

步骤1): 取代的2,3-二氨基苯甲酸甲酯与羰基咪唑环合反应,得到取代的2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(II);

步骤2):步骤1)得到的取代的2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(II)与三氯氧磷进行氯化反应,得到取代的2-氯-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(III);

步骤3):在碱存在下,将步骤2)得到的取代的2-氯-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(III)与(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷进行亲核取代反应,得到取代的2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(IV);

步骤4):将步骤3)得到的取代的2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(IV)在氨甲醇溶液中发生酯基德胺解反应,得到取代的2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺(V);

步骤5):将步骤4)得到的取代的2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺(V)与酸发生偶联反应、或与酰氯发生取代反应、或与异氰酸酯发生加成反应、或与卤代烃发生亲核取代反应,生成通式(I)所示的化合物。

7. 药用组合物,包含构成活性成分的治疗有效量的权利要求1所示通式(I)化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药用载体物质和/或稀释剂。

8. 如权利要求7所述的药物组合物,其所述的药物组合物制成片剂、胶囊剂、水性混悬剂、油性混悬剂、可分散的粉剂、颗粒剂、锭剂、乳剂、糖浆剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂或注射剂。

9. 药用组合物,包含构成活性成分的治疗有效量的权利要求1所示通式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

10. 如权利要求9所述的药物组合物,其所述的药物组合物制成片剂、胶囊剂、水性混悬剂、油性混悬剂、可分散的粉剂、颗粒剂、锭剂、乳剂、糖浆剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂或注射剂。

11. 权利要求1所述通式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗因PARP活性抑制而改善的疾病药物中的应用。

12. 如权利要求11所述的应用,所述因PARP活性抑制而改善的疾病为血管疾病、脓毒性休克、缺血损伤、神经毒性、出血性休克、炎症疾病或多发性硬化症。

13. 权利要求1所述通式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于肿瘤治疗的辅助药物中的应用。

14. 权利要求1所述通式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于肿瘤强化放疗的药物中的应用。

15. 权利要求1所述通式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于肿瘤化疗的药物中的应用。

16. 权利要求1所述通式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备缺乏同源重组(HR)依赖性的DNA双链断裂(DSB)修复的个体化癌症治疗的药物中的应用。

17. 如权利要求16所述的应用,其中所述癌症为含有一种或多种通过HR修复DNA的DSB的能力相对于正常细胞而减低或丧失的癌细胞的癌症。

18. 如权利要求16所述的应用,其中所述癌症为具有BRCA-1或BRCA-2缺陷、突变表型的癌症。

19. 如权利要求16所述的应用,所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或者前列腺癌。

2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物和制备方法、其药用组合物及其在医药上的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物、其制备方法以及含有该化合物的药物组合物、以及其作为治疗剂和作为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂的用途。

背景技术

[0002] 化疗药物和电离辐射治疗是治疗癌症的两种常用方法。这两种治疗方法均会诱发DNA单链和/或双链断裂进而产生细胞毒性作用,目标肿瘤细胞由于染色体损伤从而死亡。作为响应DNA损伤信号的一个重要结果是细胞周期调控位点信号被激活,其目的在于保护细胞在DNA损伤的情况下不进行有丝分裂从而避免细胞损伤。在大多数情况下,肿瘤细胞在表现出细胞周期调控位点信号缺损的同时具有很高的增值率。因此可以推断,肿瘤细胞中存在特定的DNA修复机制,可以快速响应并修复与增殖调节相关的染色体损伤,从而使其自身幸免于一些治疗药物的细胞毒性作用并保持继续存活。

[0003] 在临床应用中,化疗药物的有效浓度或治疗辐射强度可以对抗肿瘤细胞这些DNA修复机制,保证对目标肿瘤细胞的杀伤效果。然而,肿瘤细胞通过增强其DNA损伤修复机制能够对治疗产生耐受作用,使之从致命的DNA损伤中存活下来。为了克服产生的耐受性,通常需要增加治疗药物的剂量或提高辐射强度,这一做法将对病灶附近的正常组织产生的不利影响,从而使治疗过程中伴有严重的不良反应,进而加大了治疗风险。同时,不断增加的耐受性将会降低治疗效果,因此可以推断,通过对DNA损伤信号修复机制的调节,能够以肿瘤细胞特异性的方式实现对DNA损伤药剂的细胞毒性的提高。

[0004] 以聚腺苷二磷酸-核糖基化活性为特征的PARPs(Poly(ADP-ribose) polymerases),构成了18种细胞核酶和细胞质酶的超家族。这种聚腺苷二磷酸-核糖基化作用可以调节蛋白的催化活性和蛋白质间相互作用,并且对许多基本生物过程进行调控,包括DNA修复,细胞死亡,基因组稳定性也与之相关。

[0005] PARP-1活性约占总的细胞PARP活性的80%,它和与其最相近的PARP-2共同成为PARP家族中具备修复DNA损伤能力的成员。作为DNA损伤的感应器和信号蛋白,PARP-1可以快速检测并直接结合至DNA损伤位点,之后诱导聚集DNA修复所需的多种蛋白,进而使DNA损伤得以修复。当细胞中的PARP-1缺乏时,PARP-2可以替代PARP-1实现DNA损伤的修复。研究表明,与正常细胞相比,PARPs蛋白在实体瘤中的表达普遍增强。此外,对于DNA修复相关基因缺失(如BRCA-1或BRCA-2)的肿瘤(如乳腺肿瘤和卵巢癌),表现出对PARP-1抑制剂的极端敏感,这表明PARP抑制剂作为单剂在治疗这种被称为三阴性乳腺癌方面的潜在用途。同时,由于DNA损伤修复机制是肿瘤细胞应对化疗药物和电离辐射治疗产生耐受作用的主要机制,因此PARP-1被认为是探索新的癌症治疗方法的一个有效靶点。

[0006] 早期开发设计的PARP抑制剂是以作为PARP催化底物的NAD的烟酰胺作为模板,开发其类似物。这些抑制剂作为NAD的竞争性抑制剂,与NAD竞争PARP的催化位点,进而阻止聚

(ADP-核糖)链的合成。没有聚(ADP-核糖基化)修饰下的PARP无法从DNA损伤位点解离下来,将导致其他参与修复的蛋白质无法进入损伤位点,进而不能执行修复过程。因此,在细胞毒性药物或辐射的作用下,PARP抑制剂的存在使DNA受损的肿瘤细胞最终死亡。

[0007] 此外,作为PARP催化底物而被消耗的NAD,是细胞合成ATP过程中必不可少的。因此,在高PARP活性水平下,细胞内的NAD水平会显著下降,进而影响胞内的ATP水平。由于胞内的ATP含量不足,细胞无法实现ATP依赖的程序化死亡过程,只能转向坏死这一特殊凋亡过程。在坏死的过程中,大量的炎症因子会被释放出来,从而对其他器官和组织产生毒性作用。因此,PARP抑制剂也可以用于治疗与这一机制有关的多种疾病,包括神经退行性疾病(如老年痴呆症,亨廷顿舞蹈症,帕金森病),糖尿病,缺血或缺血再灌注过程中的并发症,如心肌梗死和急性肾衰竭,循环系统疾病,如感染性休克,及炎症性疾病,如慢性风湿病等。

发明内容

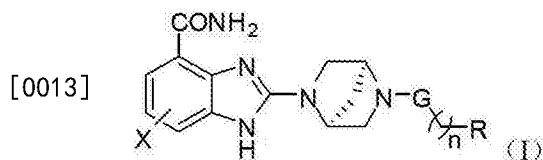
[0008] 本发明所要解决技术问题之一在于提供一种2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物,以及它们的互变异构体、对映体、非对映体、消旋体和可药用的盐,以及代谢产物和代谢产物前体或前药。

[0009] 本发明所要解决的技术问题之二在于提供上述2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物的制备方法。

[0010] 本发明所要解决的技术问题之三在于提供含有上述2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物的药用组合物。

[0011] 本发明所要解决的技术问题之四在于提供上述2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物在医药中的用途。

[0012] 作为本发明第一方面的2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物,是为通式(I)所示的化合物:



[0014] 通式(I)中,X为氢或者卤素;

[0015] G为不存在,或为-CO-、-CONH-、SO₂;

[0016] n为0~4;

[0017] R为H,或者为未取代的或被1-3个取代基取代的下列基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈环烷氧基、NH₂、苯基、萘基、C₅-C₁₀芳香性杂环基、C₄-C₇饱和杂环基;所述的杂环包括1-3个选自N、O和S中的杂原子;所述的取代基选自下列原子或基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈环烷基、卤素、SH、OH、CF₃、CN、NO₂、NR₁R₂、NR₁COR₂、NR₁COOR₂、NR₁SO₂R₂、COOR₂、COR₂、CONR₁R₂、SO₂R₂、SO₂NR₁R₂、OR₂和OCOR₂;

[0018] R₁为H、OH或者C₁-C₆烷基;

[0019] R₂为H或者未取代的或被1-3个取代基取代的下列基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、苯基、萘基、萘基、C₅-C₁₀芳香性杂环基、C₄-C₇饱和杂环基,所述的杂环包括1-3个选自N、O和S中的杂原子,所述的取代基选自下列原子或基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、NH₂、NO₂、SH、OH、CN和CF₃。

[0020] 进一步优选地,

[0021] 所述通式(I)中,X为氢或者氟;

[0022] G为不存在,或为-CO-、-CONH-、SO₂;

[0023] n为0~2;

[0024] R为H,或者为未取代的或被1-3个取代基取代的下列基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈环烷基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、吡喃基、嘧啶基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、苯并吡喃基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡咯基、高哌嗪基、NH₂,所述的取代基选自下列原子或基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈环烷基、卤素、巯基、羟基、CF₃、CN、NO₂、NR₁R₂、NR₁COR₂、NR₁COOR₂、NR₁SO₂R₂、COOR₂、COR₂、CONR₁R₂、SO₂R₂、SO₂NR₁R₂、OR₂和OCOR₂;

[0025] R₁为H、OH或者C₁-C₆烷基;

[0026] R₂为H或者未取代的或被1-3个取代基取代的下列基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、苯基、苄基、萘基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、吡喃基、嘧啶基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、苯并吡喃基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡咯基、高哌嗪基、NH₂,所述的取代基选自下列原子或基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、NH₂、NO₂、SH、OH、CN和CF₃。

[0027] 更进一步优选地,

[0028] 所述通式(I)中,X为氢;

[0029] G为不存在,或为-CO-、-CONH-、SO₂;

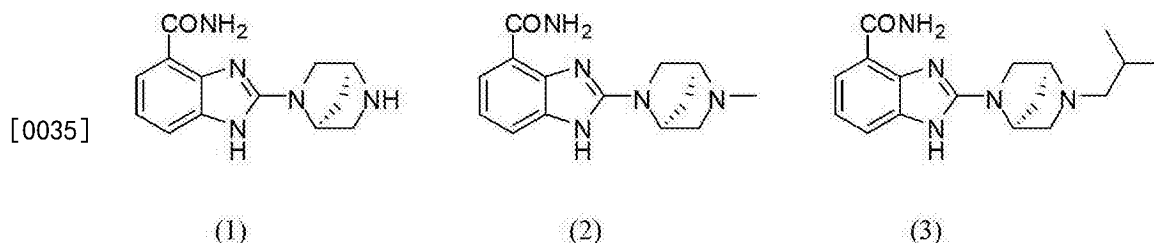
[0030] n为0或1;

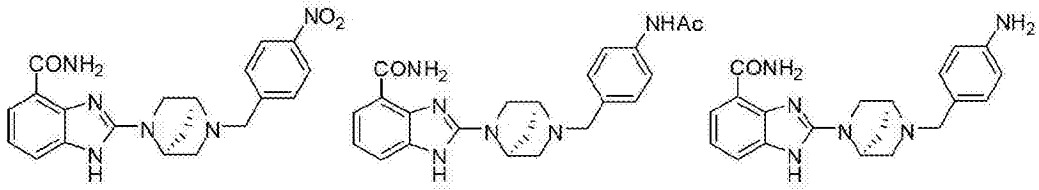
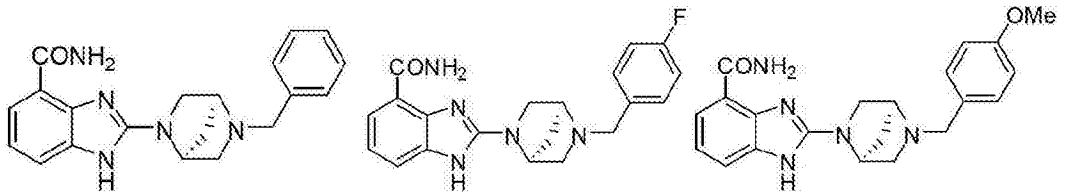
[0031] R为H,或者为未取代的或被1-3个取代基取代的下列基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈环烷基、胺基、嘧啶基、吡啶基、哌啶基、四氢吡咯基、NH₂,所述的取代基选自下列原子或基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈环烷基、卤素、SH、OH、CF₃、CN、NO₂、NR₁R₂、NR₁COR₂、NR₁COOR₂、NR₁SO₂R₂、COOR₂、COR₂、CONR₁R₂、SO₂R₂、SO₂NR₁R₂、OR₂和OCOR₂;

[0032] R₁为H、OH或者C₁-C₆烷基;

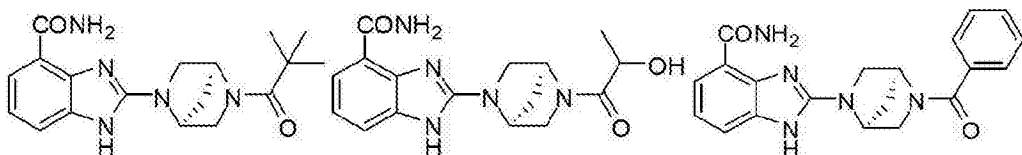
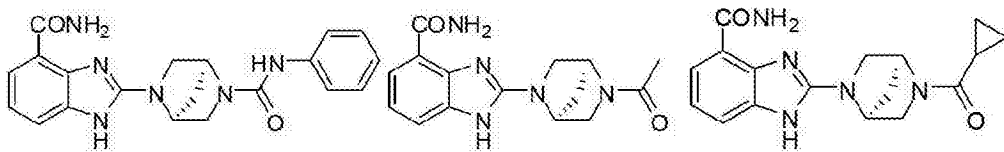
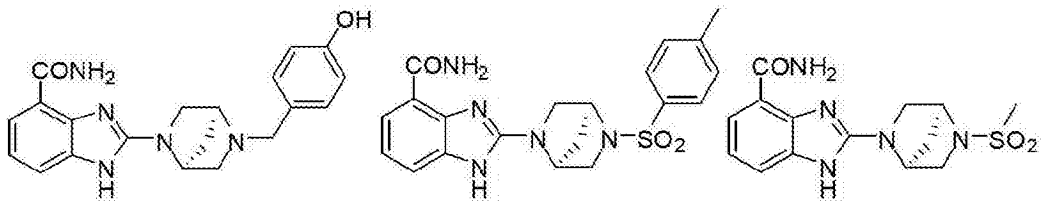
[0033] R₂为H或者未取代的或被1-3个取代基取代的下列基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、苯基、吡啶基,所述的取代基选自下列原子或基团:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、NH₂、NO₂、SH、OH、CN和CF₃。

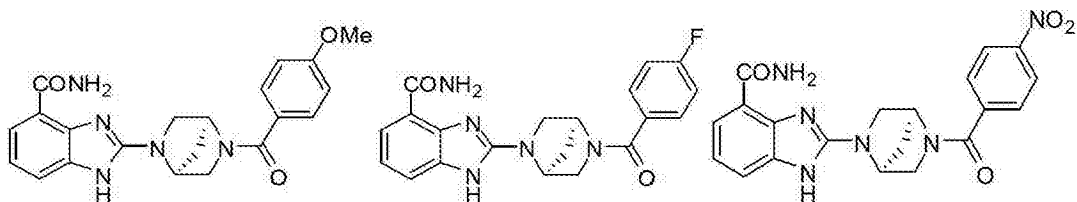
[0034] 最优选地,本发明通式(I)所示的化合物为以下结构式(1)至(29)包括但不限于:





[0036]

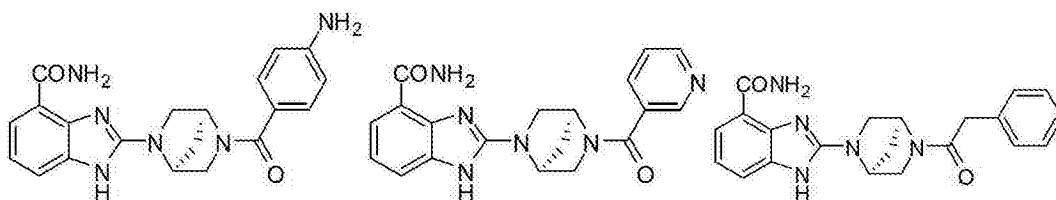




(19)

(20)

(21)

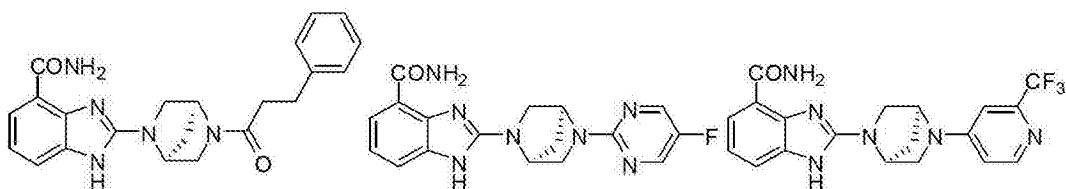


(22)

(23)

(24)

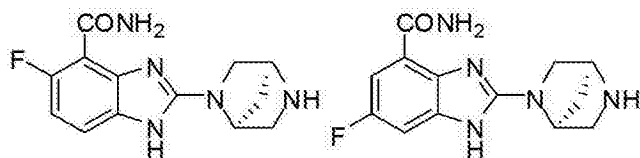
[0037]



(25)

(26)

(27)



(28)

(29)

[0038] 所述的通式(I)化合物为对映异构体、非对映异构体、构象异构体中的任意一种或任意两者或三者的混合物。

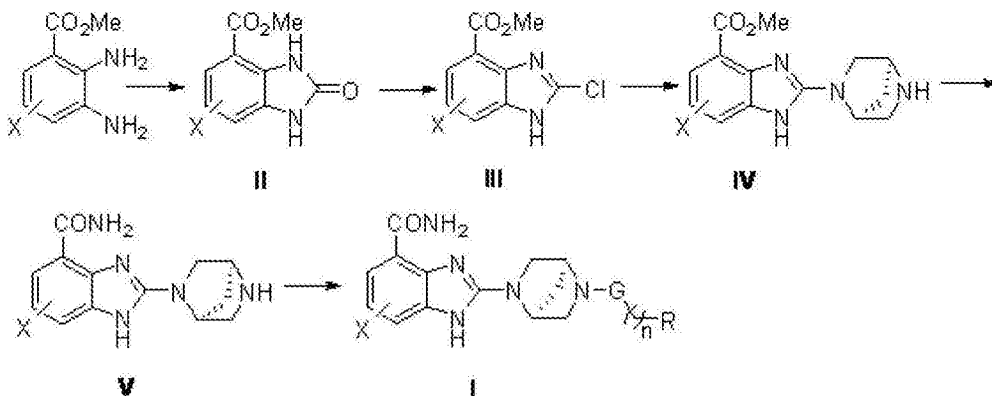
[0039] 所述通式(I)化合物为药学可接受的衍生物。

[0040] 本发明所述通式(I)化合物可以以药学上可接受的盐的形式存在。

[0041] 本发明所述药学上可接受的盐为通式(I)化合物的盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐或苹果酸盐。

[0042] 在本发明的一个优选实施例中,所述通式(I)的2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷类化合物为2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基-1-氢-苯并咪唑-4-甲酰胺类化合物及其可药用盐。

[0043] 作为本发明第二方面的通式(I)所示的化合物的制备方法,其反应式如下:



[0044]

[0045] 其中,X、G、n和R的定义如上所述;具体步骤如下:

[0046] 步骤1):取代的2,3-二氨基苯甲酸甲酯与羰基二咪唑环合反应,得到取代的2-氧代-2,3-二氢-1氢-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(II);

[0047] 步骤2):步骤1)得到的取代的2-氧代-2,3-二氢-1氢-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(II)与三氯氧磷进行氯化反应,得到取代的2-氯-1氢-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(III);

[0048] 步骤3):在碱存在下,将步骤2)得到的取代的2-氯-1氢-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(III)与(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷进行亲核取代反应,得到取代的2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(IV);

[0049] 步骤4):将步骤3)得到的取代的2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酸甲酯(IV)在氨甲醇溶液中发生酯基德胺解反应,得到取代的2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺(V);

[0050] 步骤5):将步骤4)得到的取代的2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺(V)与酸发生偶联反应、或与酰氯发生取代反应、或与异氰酸酯发生加成反应、或与卤代烃发生亲核取代反应,生成通式(I)所示的化合物。

[0051] 作为本发明第三方面的药用组合物,包含构成活性成分的治疗有效量的通式(I)化合物和一种或多种药用载体物质和/或稀释剂。或者包含构成活性成分的治疗有效量的通式(I)化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0052] 作为本发明第三方面的药用组合物,包含构成活性成分的治疗有效量的通式(I)化合物的药学可接受的衍生物和一种或多种药用载体物质和/或稀释剂。或者包含构成活性成分的治疗有效量的通式(I)化合物的药学可接受的衍生物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0053] 作为本发明第三方面的药用组合物,包含构成活性成分的治疗有效量的通式(I)化合物的药学上可接受的盐和一种或多种药用载体物质和/或稀释剂。或者包含构成活性成分的治疗有效量的通式(I)化合物的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0054] 所述的药物组合物制成片剂、胶囊剂、水性混悬剂、油性混悬剂、可分散的粉剂、颗粒剂、锭剂、乳剂、糖浆剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂或注射剂。

[0055] 所述的药物组合物中,所述通式(I)化合物以游离形式存在。

[0056] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物在制备治疗因PARP活性抑制而改善的疾病药物中的应用。

[0057] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的药学可接受的衍生物

在制备治疗因PARP活性抑制而改善的疾病药物中的应用。

[0058] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的可药用的盐在制备治疗因PARP活性抑制而改善的疾病药物中的应用。

[0059] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述药物组合物在制备治疗因PARP活性抑制而改善的疾病药物中的应用。

[0060] 所述因PARP活性抑制而改善的疾病为血管疾病、脓毒性休克、缺血损伤、神经毒性、出血性休克、炎性疾病或多发性硬化症。

[0061] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物在制备用于肿瘤治疗的辅助药物中的应用。

[0062] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的药学可接受的衍生物在制备用于肿瘤治疗的辅助药物中的应用。

[0063] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的可药用的盐在制备用于肿瘤治疗的辅助药物中的应用。

[0064] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述药物组合物在制备用于肿瘤治疗的辅助药物中的应用。

[0065] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物在制备用于肿瘤强化放疗的药物中的应用。

[0066] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的药学可接受的衍生物在制备用于肿瘤强化放疗的药物中的应用。

[0067] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的可药用的盐在制备用于肿瘤强化放疗的药物中的应用。

[0068] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述药物组合物在制备用于肿瘤强化放疗的药物中的应用。

[0069] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物在制备用于肿瘤化疗的药物中的应用。

[0070] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的药学可接受的衍生物在制备用于肿瘤化疗的药物中的应用。

[0071] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的可药用的盐在制备用于肿瘤化疗的药物中的应用。

[0072] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述药物组合物在制备用于肿瘤化疗的药物中的应用。

[0073] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物在制备缺乏同源重组(HR)依赖性的DNA双链断裂(DSB)修复的个体化癌症治疗的药物中的应用。

[0074] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的药学可接受的衍生物在制备缺乏同源重组(HR)依赖性的DNA双链断裂(DSB)修复的个体化癌症治疗的药物中的应用。

[0075] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述通式(I)化合物的可药用的盐在制备缺乏同源重组(HR)依赖性的DNA双链断裂(DSB)修复的个体化癌症治疗的药物中的应用。

[0076] 作为本发明第四方面的应用,其中是所述药物组合物在制备缺乏同源重组(HR)依

赖性的DNA双链断裂(DSB)修复的个体化癌症治疗的药物中的应用。

[0077] 作为优选地,所述癌症为含有一种或多种通过HR修复DNA的DSB的能力相对于正常细胞而减低或丧失的癌细胞的癌症。

[0078] 作为优选地,所述癌症为具有BRCA-1或BRCA-2缺陷、突变表型的癌症。

[0079] 作为优选地,所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或者前列腺癌。

[0080] 为了检验本发明提供的化合物对于PARP酶的作用水平,采用生化水平酶活性测试来确定本发明的各种化合物对PARP酶的活性。

[0081] PARP是一种转录后修饰酶,DNA损伤可以激活该酶,PARP在体内的催化过程主要是一种NAD依赖的poly(ADP-ribose)过程,其底物主要是包括PARP在内的一些核蛋白,histone为其中一种,本发明通过测定PARP在NAD作用下对包被于96孔板中Histone poly(ADP-ribose)程度,测定PARP活性,相应地测定PARP抑制剂作用后PARP活性,从而评价该类化合物对PARP活性的抑制程度。

具体实施方式

[0082] 除非有相反陈述,下列用在说明书和权利要求中的术语具有下述含义。

[0083] 本发明中,术语“C₁-C₆烷基”是指具有直链或支链部分并含有1至6个碳原子的饱和一价烃基。此类基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0084] 术语“C₃-C₈烷基”是指具有总共3至8个碳环原子的饱和的环结构。此类基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0085] 术语“C₅-C₁₀杂芳基”是指在其环中含有5至10个碳原子并含有1至4个各自独立地选自O、S和N的杂原子的芳族杂环基团。条件是所述基团的环上不含两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。该杂环基团包括苯并稠环体系。C₅-C₁₀杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、嘧啶基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻吩基、恶唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氮杂萘基、异吲哚基、嘌呤基、苯并噻吩基、苯并噻唑基。所述C₅-C₁₀杂芳基在可能的情况下可以为C-连接的或N连接的。

[0086] 术语“C₄-C₇饱和杂环基”是指非芳族的、单环或多环或螺环基团,该基团在其环体系中具有4至7个碳原子与1至4个各自独立地选自O、S和N的杂原子,条件是所述基团的环不含两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。C₄-C₇饱和杂环基含有硫原子时,所述硫原子可以被一个或两个氧原子氧化。C₄-C₇饱和杂环基的实例包括但不限于哌嗪基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基。

[0087] 术语“卤素”和“卤代”是指F、Cl、Br、I。

[0088] “药学上可接受的盐”表示保留母体化合物的生物有效性和性质的那些盐。这类盐包括:

[0089] (1)与酸成盐,通过母体化合物的游离碱与无机酸或有机酸的反应而得,无机酸包括盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、偏磷酸、硫酸、亚硫酸和高氯酸等,有机酸包括乙酸、丙酸、丙烯酸、草酸、(D)或(L)苹果酸、富马酸、马来酸、羟基苯甲酸、 γ -羟基丁酸、甲氧基苯甲酸、邻苯二甲酸、甲磺酸、乙磺酸、萘-1-磺酸、萘-2-磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、乳

酸、扁桃酸、琥珀酸或丙二酸等。

[0090] (2)存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子代替或者与有机碱配位化合所生成的盐,金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子,有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等。

[0091] “药物组合物”指将本发明中的化合物中的一个或多个或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与别的化学成分,例如药学上可接受的载体,混合。药物组合物的目的是促进给药给动物的过程。

[0092] “药用载体”指的是对有机体不引起明显的刺激性和不干扰所给予化合物的生物活性和性质的药物组合物中的非活性成分,例如但不限于:碳酸钙、磷酸钙、各种糖(例如乳糖、甘露醇等)、淀粉、环糊精、硬脂酸镁、纤维素、碳酸镁、丙烯酸聚合物或甲基丙烯酸聚合物、凝胶、水、聚乙二醇、丙二醇、乙二醇、蓖麻油或氢化蓖麻油或多乙氧基氢化蓖麻油、芝麻油、玉米油、花生油等。

[0093] 前述的药物组合物中,除了包括药学上可接受的载体外,还可以包括在药(剂)学上常用的辅剂,例如:抗细菌剂、抗真菌剂、抗微生物剂、保质剂、调色剂、增溶剂、增稠剂、表面活性剂、络合剂、蛋白质、氨基酸、脂肪、糖类、维生素、矿物质、微量元素、甜味剂、色素、香精或它们的结合等。

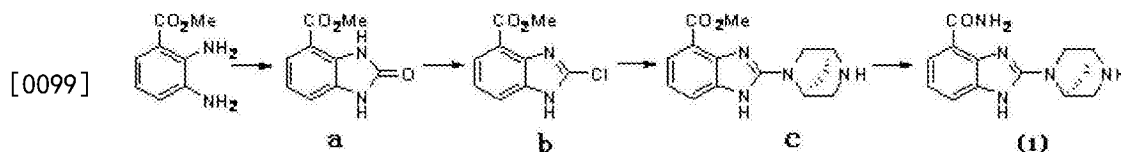
[0094] 本发明公开了一种化合物及该化合物作为聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂的应用,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0095] 下面结合实施例,进一步阐述本发明:

[0096] 制备实施例

[0097] 实施例1

[0098] 化合物(1):2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备:



[0100] 步骤1:2-氧代-2,3-二氢-1氢-苯并咪唑-4-甲酸甲酯的制备

[0101] 在一个溶有2,3-二氨基苯甲酸甲酯(0.8g,4.8mmol)的无水四氢呋喃溶液(20mL)中加入羰基二咪唑(1.56g,9.6mmol),升温至回流,反应8小时后冷却,减压除去溶剂,残余物经快速柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到淡黄色固体化合物a(0.3g,收率33%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=193。

[0102] 步骤2:2-氯-1氢-苯并咪唑-4-甲酸甲酯的制备

[0103] 将化合物a(1.1g,5.7mmol)加入三氯氧磷(8mL),升温至回流,反应8小时后冷却,减压除去溶剂,残余物经快速柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到白色固体化合物b(1.5g,收率100%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=211。

[0104] 步骤3:2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酸甲酯的制备

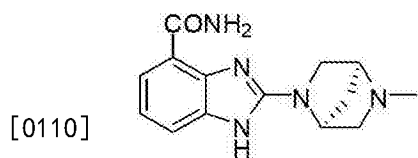
[0105] 将溶有化合物b(59mg,0.28mmol)的二甲基甲酰胺(5mL)中加入(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷(110mg,1.12mmol),升温至100℃,反应8小时后冷却,减压除去溶剂,残余物经快速柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到白色固体化合物c(100mg,收率100%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=273。

[0106] 步骤4:2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

[0107] 将溶有化合物c(100mg,0.28mmol)的四氢呋喃溶液(5mL)中加入氨水(5mL),升温至70℃,封管反应8小时后冷却,减压除去溶剂,残余物经快速柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到白色固体化合物(1)(20mg,收率28%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=258。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ12.05(br,1H),9.10(br,1H),7.61(d,1H,J=7.5Hz),7.52(br,1H),7.33(d,1H,J=7.5Hz),6.98(t,1H,J=7.5Hz),3.98-3.89(m,2H),3.08-3.00(m,4H),1.20-1.18(m,2H)。

[0108] 实施例2

[0109] 化合物(2):2-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备:

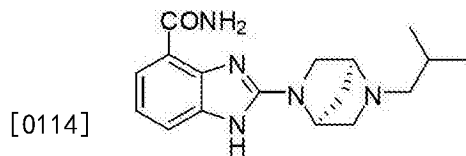


(2)

[0111] 将溶有实施例1制备的化合物(1)(50mg,0.2mmol)的二甲基甲酰胺溶液(5mL)中加入碘甲烷(30mg,0.21mmol)和碳酸钾(40mg,0.3mmol),室温下搅拌8小时,减压除去溶剂,残余物经快速柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到白色固体化合物(2)(20mg,收率36%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=272。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ12.02(br,1H),9.11(br,1H),7.63(d,1H,J=7.5Hz),7.50(br,1H),7.32(d,1H,J=7.5Hz),6.99(t,1H,J=7.5Hz),3.97-3.88(m,2H),3.35(s,3H),3.06-3.00(m,4H),1.21-1.18(m,2H)。

[0112] 实施例3

[0113] 化合物(3):2-((1S,4S)-5-异丁基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备



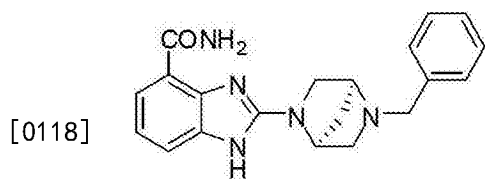
(3)

[0115] 采用实施例2制备化合物(2)类似的方法,用1-溴异丁烷代替碘甲烷,通过亲核取代反应制得化合物(3)(25mg,收率38%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=314。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ12.09(br,1H),9.12(br,1H),7.64(d,1H,J=7.5Hz),7.50(br,1H),7.31(d,1H,J=7.5Hz),6.96(t,1H,J=7.5Hz),3.99-3.87(m,2H),3.07-3.00(m,4H),1.93-1.87(m,2H),

1.22-1.16(m,2H),0.87-0.84(m,7H)。

[0116] 实施例4

[0117] 化合物(4):2-((1S,4S)-5-苄基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

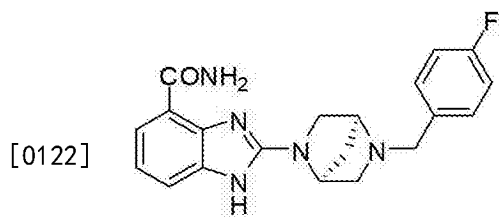


(4)

[0119] 将溶有实施例1制备的化合物(1)(50mg,0.2mmol)的甲醇溶液(5mL)中加入苯甲醛(24mg,0.22mmol)和氰基硼氢化钠(19mg,0.3mmol),室温下搅拌8小时,减压除去溶剂,残余物经快速柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到白色固体化合物(4)(57mg,收率82%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=348。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.05(br,1H),9.10(br,1H),7.61(d,1H,J=7.5Hz),7.52(br,1H),7.33(d,1H,J=7.5Hz),7.24-7.22(m,5H),6.98(t,1H,J=7.5Hz),3.98-3.89(m,2H),3.70(br,2H),3.08-3.00(m,4H),1.20-1.18(m,2H)。

[0120] 实施例5

[0121] 化合物(5):2-((1S,4S)-5-(4-氟苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

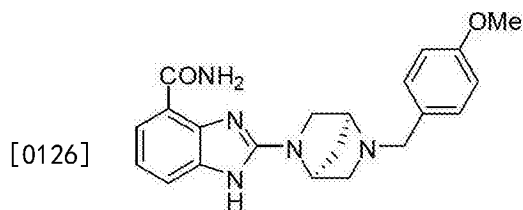


(5)

[0123] 采用实施例4制备化合物(4)类似的方法,用4-氟苯甲醛代替苯甲醛,通过还原胺化反应制得化合物(5)(31mg,收率78%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=366。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.09(br,1H),9.14(br,1H),7.63(d,1H,J=7.5Hz),7.51(br,1H),7.32(d,1H,J=7.5Hz),7.27-7.07(m,4H),6.99(t,1H,J=7.5Hz),3.99-3.89(m,2H),3.60(s,2H),3.09-3.02(m,4H),1.21-1.17(m,2H)。

[0124] 实施例6

[0125] 化合物(6):2-((1S,4S)-5-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

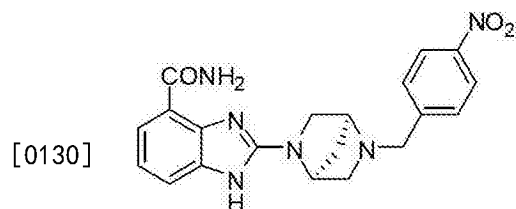


(6)

[0127] 采用实施例4制备化合物(4)类似的方法,用4-甲氧基苯甲醛代替苯甲醛,通过还原胺化反应制得化合物(6)(37mg,收率75%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=378。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 12.11(br, 1H), 9.08(br, 1H), 7.60(d, 1H, J=7.5Hz), 7.54(br, 1H), 7.34(d, 1H, J=7.5Hz), 7.27-7.22(m, 2H), 6.99(t, 1H, J=7.5Hz), 6.94-6.84(m, 2H), 3.97-3.88(m, 2H), 3.65(s, 2H), 3.60(s, 3H), 3.07-3.01(m, 4H), 1.22-1.16(m, 2H)。

[0128] 实施例7

[0129] 化合物(7):2-((1S,4S)-5-(4-硝基苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

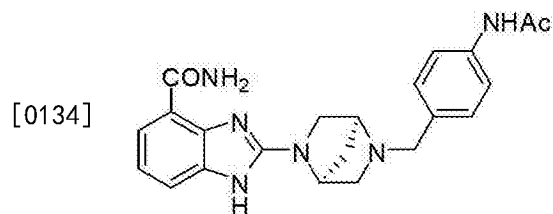


(7)

[0131] 采用实施例4制备化合物(4)类似的方法,用4-硝基苯甲醛代替苯甲醛,通过还原胺化反应制得化合物(7)(29mg,收率82%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=393。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 12.08(br, 1H), 9.11(br, 1H), 8.14(d, 2H, J=8.4Hz), 7.63(d, 1H, J=7.5Hz), 7.58(d, 2H, J=8.4Hz), 7.53(br, 1H), 7.34(d, 1H, J=7.5Hz), 6.99(t, 1H, J=7.5Hz), 3.97-3.89(m, 2H), 3.75(s, 2H), 3.08-3.02(m, 4H), 1.20-1.16(m, 2H)。

[0132] 实施例8

[0133] 化合物(8):2-((1S,4S)-5-(4-乙酰胺基苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

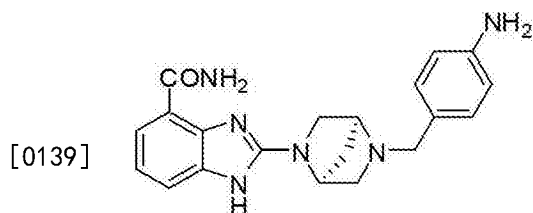


[0135] (8)

[0136] 采用实施例4制备化合物(4)类似的方法,用4-乙酰氨基苯甲醛代替苯甲醛,通过还原胺化反应制得化合物(8)(34mg,收率81%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=405。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 12.11(br, 1H), 9.20(br, 1H), 9.13(br, 1H), 7.62(d, 1H, J=7.5Hz), 7.53(br, 1H), 7.31(d, 1H, J=7.5Hz), 7.27-7.19(m, 2H), 6.99(t, 1H, J=7.5Hz), 6.92-6.87(m, 2H), 3.97-3.89(m, 2H), 3.70(s, 2H), 3.08-3.02(m, 4H), 2.01(s, 3H), 1.23-1.18(m, 2H)。

[0137] 实施例9

[0138] 化合物(9):2-((1S,4S)-5-(4-氨基苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

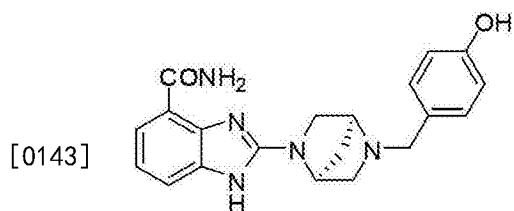


(9)

[0140] 采用实施例4制备化合物(4)类似的方法,用4-氨基苯甲醛代替苯甲醛,通过还原胺化反应制得化合物(9)(18mg,收率41%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=363。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.09(br,1H),9.13(br,1H),7.62(d,1H,J=7.5Hz),7.53(br,1H),7.34(d,1H,J=7.5Hz),6.99(t,1H,J=7.5Hz),6.95-6.87(m,2H),6.49-6.47(m,2H),5.01(br,2H),3.97-3.89(m,2H),3.65(s,2H),3.08-3.01(m,4H),1.20-1.17(m,2H)。

[0141] 实施例10

[0142] 化合物(10):2-((1S,4S)-5-(4-羟基苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

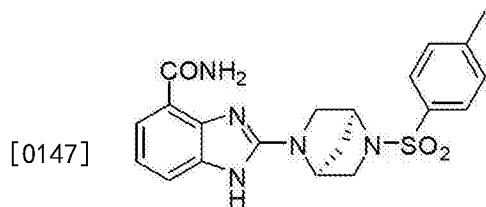


(10)

[0144] 采用实施例4制备化合物(4)类似的方法,用4-羟基苯甲醛代替苯甲醛,通过还原胺化反应制得化合物(10)(16mg,收率32%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=364。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.12(br,1H),9.09(br,1H),7.61(d,1H,J=7.5Hz),7.56(br,1H),7.33(d,1H,J=7.5Hz),7.28-7.23(m,2H),7.17(d,2H),6.98(t,1H,J=7.5Hz),6.96-6.87(m,2H),3.98-3.89(m,2H),3.64(s,2H),3.08-3.01(m,4H),1.22-1.15(m,2H)。

[0145] 实施例11

[0146] 化合物(11):2-((1S,4S)-5-甲苯磺酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备



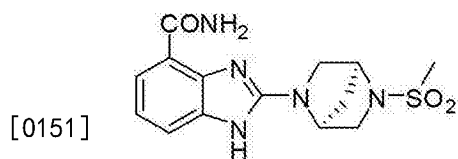
(11)

[0148] 采用实施例2制备化合物(2)类似的方法,用对甲基苯磺酰氯代替碘甲烷,通过亲核取代反应制得化合物(11)(45mg,收率95%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=412。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.03(br,1H),9.10(br,1H),7.62(d,1H,J=7.5Hz),7.59-7.56(m,2H),7.52(br,1H),7.34(d,1H,J=7.5Hz),6.99(t,1H,J=7.5Hz),3.98-3.90(m,2H),3.08-3.02(m,

4H), 2.22(s, 3H), 1.21-1.18(m, 2H)。

[0149] 实施例12

[0150] 化合物(12): 2-((1S, 4S)-5-甲磺酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

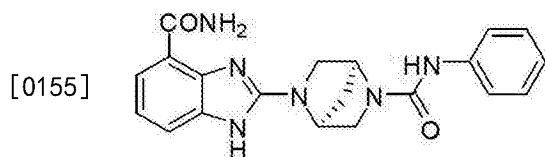


(12)

[0152] 采用实施例2制备化合物(2)类似的方法, 用对甲基磺酰氯代替碘甲烷, 通过亲核取代反应制得化合物(12)(48mg, 收率98%)。MS(ESI)m/z: [M+H]⁺=336. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.04(br, 1H), 9.11(br, 1H), 7.61(d, 1H, J=7.5Hz), 7.53(br, 1H), 7.34(d, 1H, J=7.5Hz), 6.98(t, 1H, J=7.5Hz), 3.97-3.89(m, 2H), 3.07-3.00(m, 4H), 2.84(s, 3H), 1.20-1.17(m, 2H)。

[0153] 实施例13

[0154] 化合物(13): 2-((1S, 4S)-5-苯胺羰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

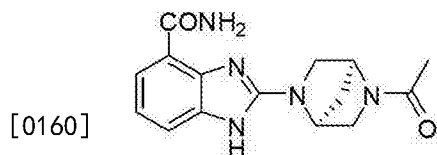


[0156] (13)

[0157] 将溶有化合物(1)(50mg, 0.2mmol)的二氯甲烷溶液(5mL)中加入苯基异氰酸酯(26mg, 0.22mmol), 室温下搅拌8小时, 减压除去溶剂, 残余物经快速柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=10:1)得到白色固体化合物(13)(64mg, 收率85%)。MS(ESI)m/z: [M+H]⁺=377. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.04(br, 1H), 9.11(br, 1H), 8.31(s, 1H), 7.62(d, 1H, J=7.5Hz), 7.53(br, 1H), 7.39-7.36(m, 2H), 7.34(d, 1H, J=7.5Hz), 7.18-7.12(m, 3H), 6.99(t, 1H, J=7.5Hz), 3.97-3.89(m, 2H), 3.08-3.01(m, 4H), 1.21-1.18(m, 2H)。

[0158] 实施例14

[0159] 化合物(14): 2-((1S, 4S)-5-乙酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备



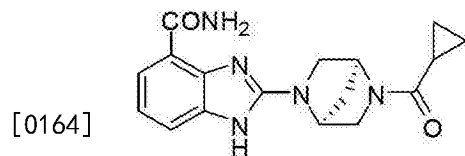
(14)

[0161] 采用实施例2制备化合物(2)类似的方法, 用乙酰氯代替碘甲烷, 通过亲核取代反应制得化合物(14)(43mg, 收率96%)。MS(ESI)m/z: [M+H]⁺=300. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.03(br, 1H), 9.10(br, 1H), 7.62(d, 1H, J=7.5Hz), 7.53(br, 1H), 7.33(d, 1H, J=7.5Hz),

6.99(t, 1H, J=7.5Hz), 3.98-3.88(m, 2H), 3.08-3.01(m, 4H), 1.89(s, 3H), 1.21-1.18(m, 2H)。

[0162] 实施例15

[0163] 化合物(15): 2-((1S, 4S)-5-环丙基甲酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

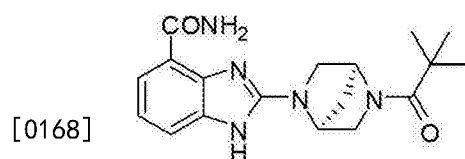


(15)

[0165] 将溶有实施例1制备的化合物(1)(50mg, 0.2mmol)的二甲基甲酰胺溶液(5mL)中加入环丙基甲酸(19mg, 0.22mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(114mg, 0.3mmol)和三乙胺(41mg, 0.4mmol), 室温下搅拌8小时, 减压除去溶剂, 残余物经快速柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=10:1)得到白色固体化合物(15)(29mg, 收率45%)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺=326. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.03(br, 1H), 9.11(br, 1H), 7.61(d, 1H, J=7.5Hz), 7.51(br, 1H), 7.33(d, 1H, J=7.5Hz), 6.97(t, 1H, J=7.5Hz), 3.97-3.89(m, 3H), 3.45-3.41(m, 2H), 3.08-3.01(m, 4H), 2.00-1.76(m, 2H), 1.22-1.18(m, 2H)。

[0166] 实施例16

[0167] 化合物(16): 2-((1S, 4S)-5-新戊酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

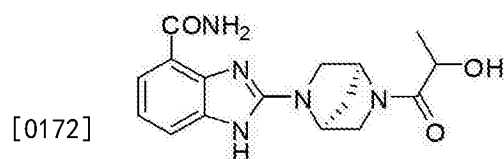


(16)

[0169] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法, 用特戊酸代替环丙基甲酸, 通过缩合反应可制得化合物(16)(29mg, 收率36%)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺=342. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.05(br, 1H), 9.11(br, 1H), 7.62(d, 1H, J=7.5Hz), 7.52(br, 1H), 7.32(d, 1H, J=7.5Hz), 6.99(t, 1H, J=7.5Hz), 3.98-3.89(m, 2H), 3.08-3.01(m, 4H), 1.21-1.18(m, 2H), 1.07(s, 9H)。

[0170] 实施例17

[0171] 化合物(17): 2-((1S, 4S)-5-(2-羟基丙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备



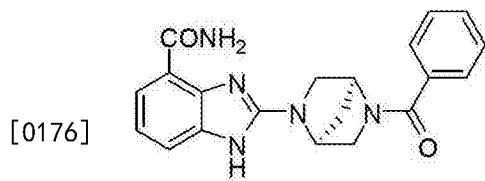
(17)

[0173] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法, 用2-羟基丙酸代替环丙基甲酸, 通过

缩合反应制得化合物(17)(23mg,收率29%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=330。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.01(br,1H),9.08(br,1H),7.61(d,1H,J=7.5Hz),7.54(br,1H),7.33(d,1H,J=7.5Hz),6.97(t,1H,J=7.5Hz),5.02-4.95(m,1H),4.38-4.33(m,1H),3.97-3.89(m,2H),3.08-3.01(m,4H),1.23-1.18(m,5H)。

[0174] 实施例18

[0175] 化合物(18):2-((1S,4S)-5-苯甲酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

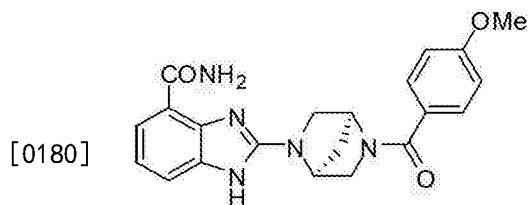


(18)

[0177] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法,用苯甲酸代替环丙基甲酸,通过缩合反应制得化合物(18)(30mg,收率41%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=362。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.05(br,1H),9.10(br,1H),7.61(d,1H,J=7.5Hz),7.52(br,1H),7.33(d,1H,J=7.5Hz),7.23-7.19(m,3H),6.98(t,1H,J=7.5Hz),6.94-6.91(m,2H),3.98-3.89(m,2H),3.08-3.00(m,4H),1.20-1.18(m,2H)。

[0178] 实施例19

[0179] 化合物(19):2-((1S,4S)-5-(4-甲基苯甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

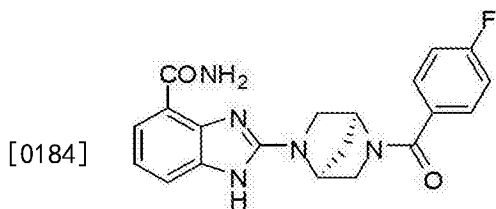


(19)

[0181] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法,用4-甲氧基苯甲酸代替环丙基甲酸,通过缩合反应制得化合物(19)(27mg,收率37%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=392。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.03(br,1H),9.10(br,1H),7.63(d,1H,J=7.5Hz),7.53(br,1H),7.33(d,1H,J=7.5Hz),6.99(t,1H,J=7.5Hz),6.92-6.87(m,2H),6.75-6.70(m,2H),3.97-3.89(m,2H),3.74(s,3H),3.08-3.01(m,4H),1.24-1.18(m,2H)。

[0182] 实施例20

[0183] 化合物(20):2-((1S,4S)-5-(4-氟苯甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

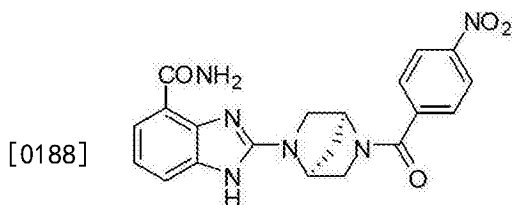


(20)

[0185] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法,用4-氟苯甲酸代替环丙基甲酸,通过缩合反应制得化合物(20)(31mg,收率44%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=380。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.03(br,1H),9.11(br,1H),7.63(d,1H,J=7.5Hz),7.52(br,1H),7.36-7.17(m,3H),7.02-6.93(m,3H),3.98-3.87(m,2H),3.07-3.00(m,4H),1.22-1.18(m,2H)。

[0186] 实施例21

[0187] 化合物(21):2-((1S,4S)-5-(4-硝基苯甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

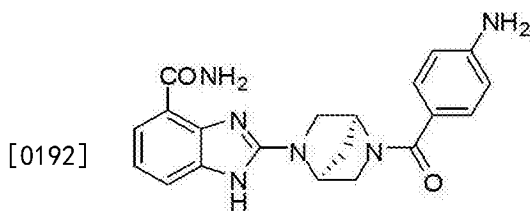


(21)

[0189] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法,用4-硝基苯甲酸代替环丙基甲酸,通过缩合反应制得化合物(21)(35mg,收率56%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=407。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.04(br,1H),9.11(br,1H),8.23(d,2H,J=8.1Hz),7.60(d,1H,J=7.5Hz),7.51(br,1H),7.32(d,1H,J=7.5Hz),7.28-7.26(m,2H),6.98(t,1H,J=7.5Hz),3.97-3.89(m,2H),3.06-3.00(m,4H),1.21-1.18(m,2H)。

[0190] 实施例22

[0191] 化合物(22):2-((1S,4S)-5-(4-氨基苯甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

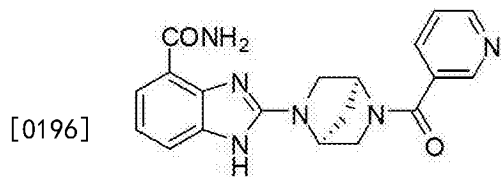


(22)

[0193] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法,用4-氨基苯甲酸代替环丙基甲酸,通过缩合反应制得化合物(22)(18mg,收率26%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=377。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.06(br,1H),9.10(br,1H),7.60(d,1H,J=7.5Hz),7.51(br,1H),7.33(d,1H,J=7.5Hz),6.99(t,1H,J=7.5Hz),6.96-6.93(m,2H),6.47(d,2H,J=8.4Hz),5.42(s,2H),3.98-3.88(m,2H),3.08-3.01(m,4H),1.21-1.18(m,2H)。

[0194] 实施例23

[0195] 化合物(23):2-((1S,4S)-5-烟酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

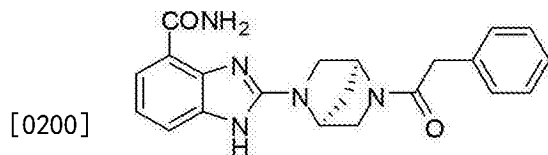


(23)

[0197] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法,用烟酸代替环丙基甲酸,通过缩合反应可制得化合物(23)(38mg,收率76%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=363。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ12.04(br,1H),9.11(br,1H),8.28(s,1H),7.61(d,1H,J=7.5Hz),7.58-7.56(m,1H),7.51(br,1H),7.45-7.40(m,1H),7.33(d,1H,J=7.5Hz),7.30-7.21(m,1H),6.99(t,1H,J=7.5Hz),3.95-3.89(m,2H),3.08-3.02(m,4H),1.22-1.18(m,2H)。

[0198] 实施例24

[0199] 化合物(24):2-((1S,4S)-5-(2-苯基乙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

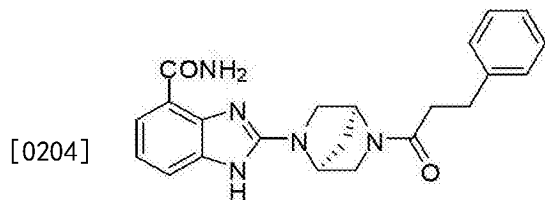


(24)

[0201] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法,用苯乙酸代替环丙基甲酸,通过缩合反应制得化合物(24)(22mg,收率36%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=376。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ12.07(br,1H),9.11(br,1H),7.60(d,1H,J=7.5Hz),7.52(br,1H),7.34(d,1H,J=7.5Hz),7.10-6.93(m,6H),3.98-3.88(m,2H),3.76(s,2H),3.08-3.01(m,4H),1.22-1.18(m,2H)。

[0202] 实施例25

[0203] 化合物(25):2-((1S,4S)-5-(3-苯基丙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备



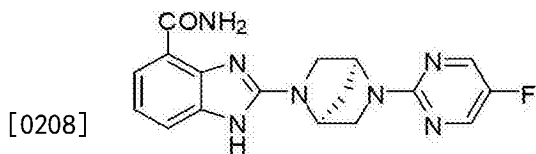
(25)

[0205] 采用实施例15制备化合物(15)类似的方法,用苯丙酸代替环丙基甲酸,通过缩合反应制得化合物(25)(19mg,收率31%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=390。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ12.06(br,1H),9.09(br,1H),7.61(d,1H,J=7.5Hz),7.53(br,1H),7.32(d,1H,J=7.5Hz),7.17-7.13(m,5H),6.99(t,1H,J=7.5Hz),3.97-3.89(m,2H),3.08-3.01(m,4H),2.75-2.71

(m, 4H), 1.22-1.18(m, 2H).

[0206] 实施例26

[0207] 化合物(26): 2-((1S, 4S)-5-(5-氟嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备

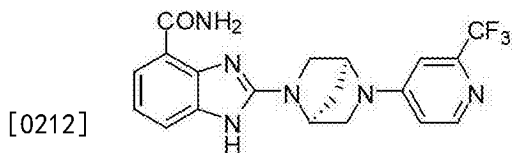


(26)

[0209] 将溶有实施例1制备的化合物(1)(50mg, 0.2mmol)的二甲基甲酰胺溶液(5mL)中加入2-氯-5-氟嘧啶(29mg, 0.22mmol)和三乙胺(41mg, 0.4mmol), 室温下搅拌8小时, 减压除去溶剂, 残余物经快速柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=10:1)得到白色固体化合物29(39mg, 收率55%)。MS(ESI)m/z: [M+H]⁺=354. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.02(br, 1H), 9.11(br, 1H), 7.62(d, 1H, J=7.5Hz), 7.52(br, 1H), 7.36-7.17(m, 3H), 7.02-6.93(m, 3H), 3.96-3.89(m, 2H), 3.07-3.00(m, 4H), 1.21-1.18(m, 2H).

[0210] 实施例27

[0211] 化合物(27): 2-((1S, 4S)-5-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺

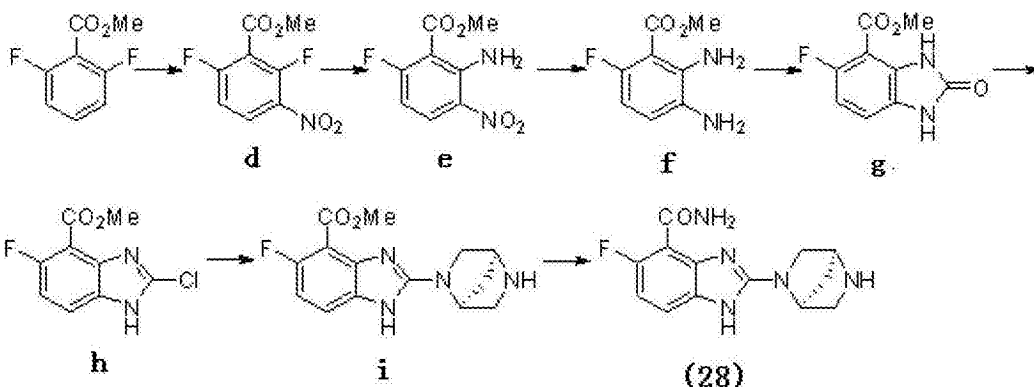


(27)

[0213] 采用实施例26制备化合物(26)类似的方法, 用2-三氟甲基-4-氯吡啶代替2-氯-5-氟嘧啶, 通过芳香亲核取代反应制得化合物(27)(28mg, 收率47%)。MS(ESI)m/z: [M+H]⁺=403. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.05(br, 1H), 9.11(br, 1H), 8.34-8.29(m, 1H), 7.61(d, 1H, J=7.5Hz), 7.53(br, 1H), 7.33(d, 1H, J=7.5Hz), 7.12-7.09(m, 1H), 7.03-6.97(m, 1H), 6.97(t, 1H, J=7.5Hz), 3.97-3.89(m, 2H), 3.08-3.01(m, 4H), 1.21-1.18(m, 2H).

[0214] 实施例28

[0215] 化合物(28): 2-((1S, 4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-氟-1氢-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备



[0216]

[0217] 步骤1:2,6-二氟-3-硝基苯甲酸甲酯

[0218] 冰浴下,将硫酸(37mL)缓慢加入硝酸(20mL),加入2,6-二氟苯甲酸甲酯(25.7g, 149mmol),反应逐渐升至室温,继续搅拌1小时,将上述反应体系倒入冰水中,过滤得白色固体化合物d(20.7g,收率64%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=218。

[0219] 步骤2:2-氨基-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯

[0220] 将氨水(13mL)加入溶有化合物d(32.55g, 150mmol)的乙醇(300mL)溶液中,室温搅拌过夜,过滤得黄色固体化合物e(18.31g,收率57%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=215。

[0221] 步骤3:2,3-二氨基-6-氟苯甲酸甲酯

[0222] 将10%钨碳(0.7g)加入溶有化合物e(7g, 32.7mmol)的甲醇(50mL)溶液中,常温下氢化7小时,过滤,残余物经快速柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到黄色固体化合物f(2.16g,收率36%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=185。

[0223] 步骤4:5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

[0224] 采用实施例1制备化合物a类似的方法,用化合物f代替2,3-二氨基苯甲酸甲酯,通过环合反应制得化合物g(726mg,收率39%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=211。

[0225] 步骤5:2-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

[0226] 采用实施例1制备化合物b类似的方法,用化合物g代替化合物a,通过卤代反应制得化合物h(688mg,收率96%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=229。

[0227] 步骤6:2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

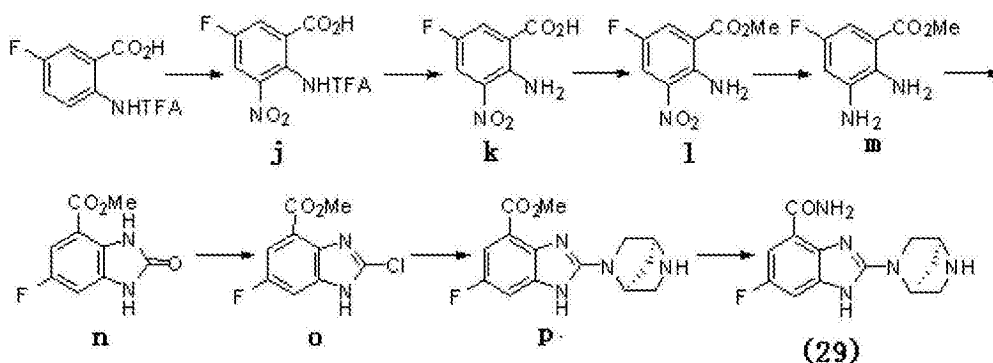
[0228] 采用实施例1制备化合物c类似的方法用化合物h代替化合物b,通过亲核取代反应可制得化合物i(550mg,收率78%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=291。

[0229] 步骤7:2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-5-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酸胺

[0230] 采用实施例1制备化合物(1)类似的方法用化合物i代替化合物c,通过酯的胺解反应可制得化合物(28)(35mg,收率38%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=276。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ11.94(br, 1H), 8.96(br, 1H), 7.48-7.41(m, 1H), 7.26-7.21(m, 1H), 6.79-6.73(m, 1H), 3.97-3.89(m, 2H), 3.08-3.01(m, 4H), 1.21-1.18(m, 2H)。

[0231] 实施例29

[0232] 化合物(29):2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺的制备



[0234] 步骤1:5-氟-3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙酰胺)苯甲酸

[0235] 冰浴下,将2-三氟乙酰胺-5-氟-苯甲酸(2.5g,10mmol)缓慢的加入发烟硝酸(14mL)中,反应在冰浴下继续搅拌1小时后倒入冰水中,过滤得到白色固体化合物j(1.9g,收率65%)。MS(ESI)m/z:[M-H]⁻=295。

[0236] 步骤2:2-氨基-5-氟-3-硝基苯甲酸

[0237] 将10%氢氧化钠水溶液(20mL)加入溶有化合物j(1.18g,4mmol)的乙醇溶液(20mL)中,反应升温至80℃搅拌3小时。减压除去乙醇,残余物用盐酸调节pH至4,过滤,得黄色固体化合物k(0.72g,收率90%)MS(ESI)m/z:[M-H]⁻=199。

[0238] 步骤3:2-氨基-5-氟-3-硝基苯甲酸甲酯

[0239] 冰浴下,将二氯亚砷(2.38g)缓慢滴加入溶有化合物k(0.8g,4mmol)的甲醇溶液(20mL)中,加热至回流,反应8小时后冷却,减压除去溶剂,残余物经快速柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到黄色固体化合物l(0.5g,收率58%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=215。

[0240] 步骤4:2,3-二氨基-5-氟苯甲酸甲酯

[0241] 采用实施例28制备化合物f类似的方法,用化合物l代替化合物e,通过催化氢化反应制得化合物m(812mg,收率46%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=185。

[0242] 步骤5:6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

[0243] 采用实施例1制备制备化合物a类似的方法,用化合物m代替2,3-二氨基苯甲酸甲酯,通过环合反应制得化合物n(711mg,收率37%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=211。

[0244] 步骤6:2-氯-6-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

[0245] 采用实施例1制备化合物b类似的方法,用化合物n代替化合物a,通过卤代反应制得化合物o(681mg,收率94%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=229。

[0246] 步骤7:2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

[0247] 采用实施例1制备化合物c类似的方法用化合物o代替化合物b,通过亲核取代反应可制得化合物p(430mg,收率65%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=291。

[0248] 步骤8:2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺

[0249] 采用实施例1制备化合物(1)类似的方法用化合物p代替化合物c,通过酯的胺解反应可制得化合物(29)(25mg,收率34%)。MS(ESI)m/z:[M+H]⁺=276。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.36(br,1H),9.32(br,1H),7.67-7.53(m,1H),7.36-7.14(m,2H),3.98-3.89(m,2H),3.08-3.00(m,4H),1.20-1.18(m,2H)。

[0250] 生物学评价

[0251] 实验原理:

[0252] 核蛋白的多聚ADP核糖化是发生在DNA损伤应答时的翻译后。PARP, 全称是聚腺苷二磷酸核糖聚合酶, 在有NAD存在时, 催化多聚(ADP-核糖)连接到临近的核蛋白上, 从而引发经由碱基切补修复通路的DNA修复机制。Trevigen公司生产的HT Universal Chemiluminescent PARP Assay Kit能够测量出这种被生物素标记的ADP-核糖与组蛋白的结合水平。

[0253] 试剂与耗材

[0254] 1. HT Universal Chemiluminescent PARP Assay Kit with Histone-coated Strip Wells, 美国 Trevigen, 货号: 4676-096-K

[0255] 2. 读板仪, 美国Perkin Elmer, EnVision Multilabel Plate Reader

[0256] 溶液与缓冲液

[0257] 1. 洗液含有0.1% Triton X-100的PBS溶液

[0258] 2. 20X PARP缓冲液用去离子水将20X PARP缓冲液稀释20倍即得到1X缓冲液, 该缓冲液被用来稀释重组PARP酶, PARP Cocktail和被测试化合物。

[0259] 3. 10X PARP Cocktail按照以下方法配制1X PARP Cocktail: 10X PARP Cocktail 2.5 μ l/well, 10X活化DNA 2.5 μ l/well, 1X PARP缓冲液 20 μ l/well。

[0260] 4. PARP Enzyme仅在使用前, 用1X PARP缓冲液小心稀释重组酶, 稀释好的酶溶液要尽快使用, 未用完的要废弃掉。

[0261] 5. Strep-HRP仅在使用前, 用1X Strep稀释液稀释Strep-HRP 500倍得到1X溶液。

[0262] 6. 化学发光底物仅在使用前, 将相同体积的PeroxyGlow A和B溶液混合均匀得到辣根过氧化物酶的底物。

[0263] 实验方法

[0264] 化合物配制

[0265] 1. 用DMSO将10mM各被测化合物母液稀释至10 μ M, 1 μ M。

[0266] 2. 仅在实验开始前, 将溶解在DMSO中的每个化合物的梯度浓度溶液用1X PARP缓冲液稀释20倍, 得到5X的化合物溶液, 即可用来进行检测, 阳性对照(POSITIVE)和阴性对照(NEGATIVE)孔为1X PARP缓冲液(DMSO含量5%)

[0267] 操作步骤

[0268] 1. 每孔加入50 μ l 1X PARP缓冲液润湿组蛋白, 在室温孵育孔板30分钟, 然后将孔里的1X PARP缓冲液吸出, 并在纸巾上将残留液体拍干净。

[0269] 2. 根据结构式(1)至(29), 将稀释好的5X化合物溶液加入对应的孔中, 每孔10 μ l, 阳性对照(POSITIVE)和阴性对照(NEGATIVE)孔为1X PARP缓冲液(DMSO含量5%)

[0270] 3. 用1X PARP缓冲液将PARP酶稀释至每15 μ l溶液含有0.5 Unit, 然后在除了阴性对照孔以外的其他孔加入15 μ l酶溶液, 阴性对照孔只加入1X PARP缓冲液, 室温孵育孔板10分钟。

[0271] 4. 继续加入25 μ l的1X PARP Cocktail到每个孔中。

[0272] 5. 27 $^{\circ}$ C孵育孔板60分钟。

[0273] 6. 孵育结束后, 将孔里的反应液吸出, 并在纸巾上将残留液体拍干净。接着用含有

0.1%Triton X-100的PBS溶液冲洗孔板4遍,每次每孔用200 μ l,并在纸巾上将残留液体拍干净。

[0274] 7.接下来,在每孔中加入稀释好的1X Strep-HRP溶液,然后在27 $^{\circ}$ C孵育孔板60分钟。

[0275] 8.孵育结束后,将孔里的反应液吸出,并在纸巾上将残留液体拍干净。接着用含有0.1%Triton X-100的PBS溶液冲洗孔板4遍,每次每孔用200 μ l,并在纸巾上将残留液体拍干净。

[0276] 9.洗板结束后,将相同体积的PeroxyGlow A和B溶液混合均匀,每孔加入100 μ l,立即放入读板仪记录化学发光信号。

[0277] 数据处理

[0278] 每孔中的读数需要被转换成抑制率。化合物的抑制率可以使用下列公式计算得出:

$$[0279] \text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{阳性对照孔读数} - X}{\text{阳性对照孔读数} - \text{阴性对照孔读数}} \times 100\%$$

[0280] 阳性对照孔读数 - 阴性对照孔读数

[0281] 注:阳性对照孔读数为positive孔读数,意义为酶100%活性;阴性对照孔读数为negative孔读数,意义为酶0%;活性X为每个样品各个浓度的读数。

[0282] 表1 化合物对PARP-1酶活性1 μ M的抑制率

[0283]

化合物编号	10 μ M浓度的抑制率(%)	1 μ M浓度的抑制率(%)
(1)	99	92
(2)	91	84
(3)	84	79
(4)	65	43
(5)	52	26
(6)	61	38
(7)	77	47
(8)	53	33
(9)	51	26
(10)	59	35
(11)	41	21
(12)	38	19
(13)	81	68
(14)	74	41

[0284]

(15)	69	38
(16)	66	47
(17)	38	12
(18)	61	34
(19)	52	28

(20)	62	47
(21)	59	34
(22)	67	43
(23)	51	33
(24)	81	58
(25)	75	47
(26)	61	45
(27)	52	24
(28)	33	12
(29)	93	88

[0285] 表1中列出的活性数据充分显示,本发明的化合物都是PARP-1的抑制剂,其中实施例中,化合物(1),(2),(3),(13),(24),(29)的 IC_{50} 值不大于 $1\mu M$,化合物(4),(5),(6),(7),(8),(9),(10),(14),(15),(16),(18),(19),(20),(21),(22),(23),(25),(26),(27)的 IC_{50} 值不大于 $10\mu M$ 。