



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104918917 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 16

(21) 申请号 201380069025. 0

(22) 申请日 2013. 12. 23

(30) 优先权数据

3742/MUM/2012 2012. 12. 31 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 06. 30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2013/000794 2013. 12. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/102817 EN 2014. 07. 03

(71) 申请人 卡迪拉保健有限公司

地址 印度古吉拉特

(72) 发明人 布里杰什·K·斯里瓦斯塔瓦

兰吉特·C·德赛

潘卡杰·R·帕特尔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 张英 宫传芝

(51) Int. Cl.

C07D 237/32(2006. 01)

C07D 487/04(2006. 01)

C07D 491/048(2006. 01)

C07D 495/04(2006. 01)

C07D 498/04(2006. 01)

C07D 513/04(2006. 01)

A61K 31/502(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

权利要求书13页 说明书40页

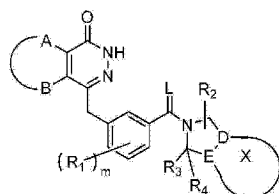
(54) 发明名称

作为聚(ADP-核糖)聚合酶-1的选择性抑制剂的取代的嘞嗪-1(2H)-酮衍生物

(57) 摘要

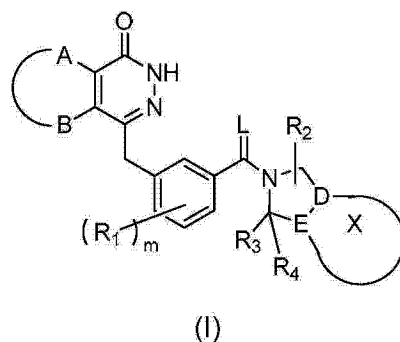
本发明涉及通式(I)的新化合物、其立体异构体、区域异构体、互变异构形式及其合成中涉及的新中间体、其药用盐、药用溶剂化物和含有它们的药物组合物。本发明也涉及制备通式(I)的新化合物、其立体异构体、区域异构体、其互变异构形式、其药用盐、药用溶剂化物、含有它们的药物组合物及其合成中涉及的新中间体的方法。式(I)的化合物可用作治疗例如癌症的PARP-1抑制

剂。



(I)

1. 结构为以下通式 (I) 的化合物：



其中 ‘A’ 和 ‘B’ 独立地选自氢、烷基或者一起连接至碳原子以形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团， R^1 在每次出现时独立地选自 H、卤素，或者选自 (C_1-C_{12}) 烷基、卤代烷基、环烷基、烷硫基或基团 (OSO_2) 烷基的基团，其中这些基团中的每一个进一步用合适的取代基可取代；

$m = 1-4$; $L = -O, -S, -NH$;

R^2 选自由氢原子、羟基、烷基、环烷基、氧代、 $C(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 组成的取代基组，其中所述烷基和环烷基基团进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基或烷氧基基团的取代基取代；

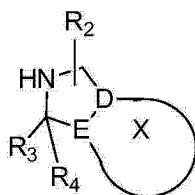
R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ ，或者可替代地， R^3 和 R^4 一起形成氧代基团；

环原子 ‘D’ 和 ‘E’ 中的每一个独立地选自 C 或 N 原子；

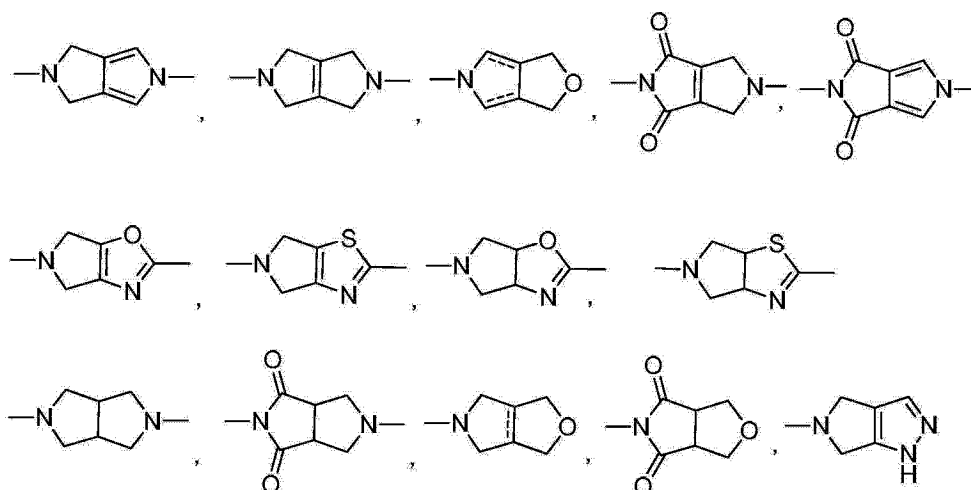
‘D’ 和 ‘E’ 相互连接以形成 5 元环 ‘X’，其中 ‘X’ 选自环烷基、杂环基、杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、杂芳基进一步用一个或多个合适的取代基取代；

R^5 在每次出现时独立选自氢原子，选自烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团的可选取代的基团； R^6 或 R^7 中的每一个在每次出现时独立地选自 H，选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的可选取代的基团。可替代地， R^6 和 R^7 与氮原子连到一起以形成杂环基环；其中所述杂环基环含有一个或多个选自 N、O、 $S(O)_n$ 的杂原子， n 为 0、1 或 2，并且 p 为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中杂环表示：



所述杂环选自下面提及的以下双环：



3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中由 A 和 B 一起形成的环上的取代基独立地选自一个或多个选自以下的取代基团: 烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个在权利要求 1 中定义。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 上的取代基单独或与其它基团组合而选自羟基、氧代、卤代、硫基、硝基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基基团。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R⁵上的取代基选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯取代基。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中R⁶和R⁷上的取代基在每次出现时独立选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯取代基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中环 X 上的取代基选自卤素, 羟基, 氧代, 选自烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、苄基、 OR^5 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 NR^6R^7 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{C}(\text{ONR}^6\text{R}^7)$ 的可选取代的基团, 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个在权利要求 1 中定义, 以及其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或苄基基团各自独立地进一步用一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 NR^6R^7 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 基团。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中“芳基”基团选自苯基、萘基、四氢萘基、茚基、二氢茚基、联苯基基团。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中芳基基团上的取代基独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硫代烷基、环烷基基团。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述杂芳基或杂芳族基团选自吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、二氢吲哚基、吲哚基、吡啶并呋喃基、吡啶并噻吩基、噻吩并嘧啶基、喹啉基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、咕嗪基、嘌呤基基团。

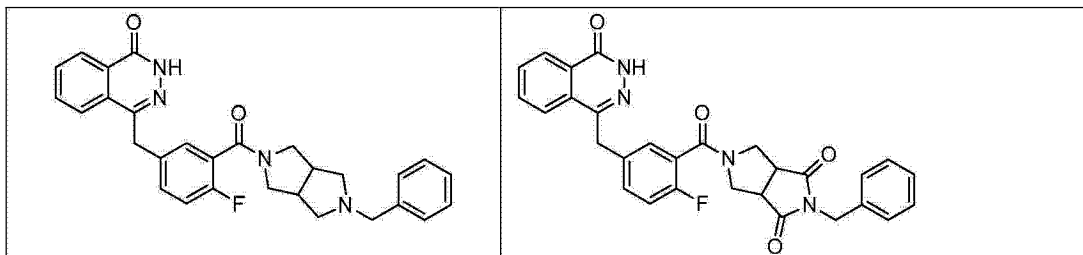
11. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中杂芳基或杂芳族基团上的取代选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、芳烷基、氰基、烷硫基、硫代烷基基团。

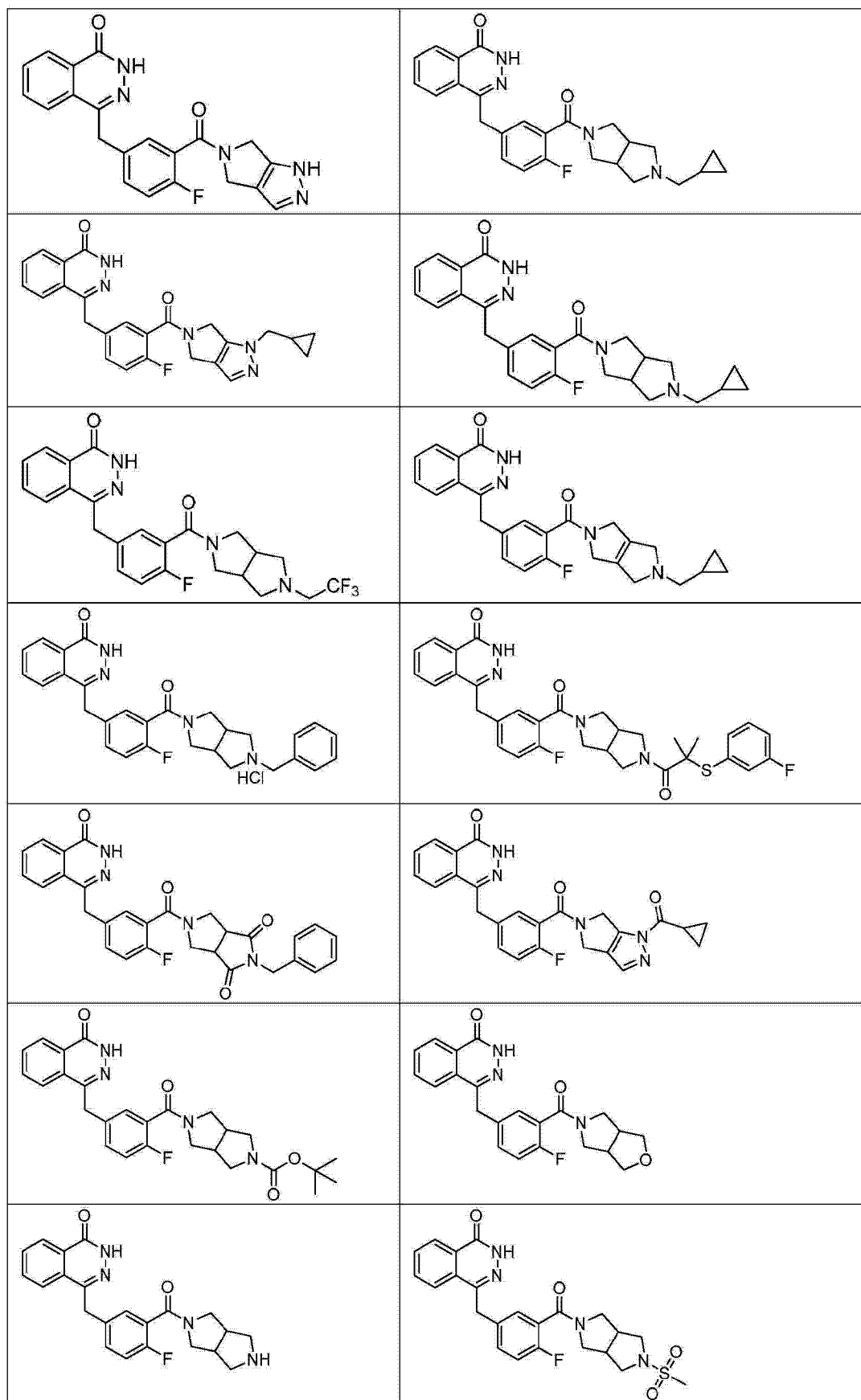
12. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述杂环基基团选自氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌啶基、4-氧代哌啶基、2-氧代哌嗪基、

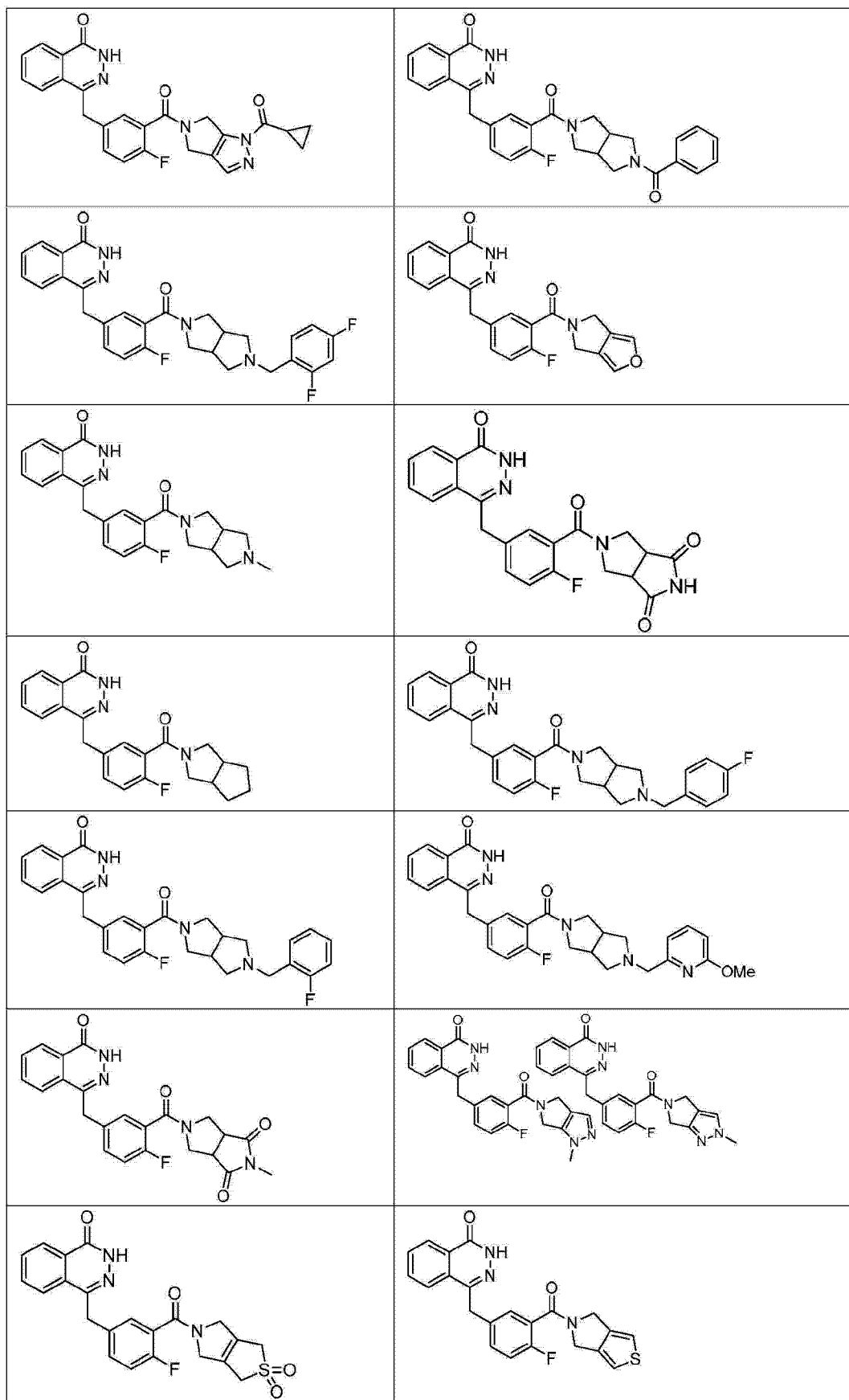
3- 氧代哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、2- 氧代吗啉基、吡庚因基、二吡庚因基、噁庚因基、噻庚因基、噁唑烷基、噻唑烷基、二氢噁吩、二氢吡喃、二氢呋喃、二氢噻唑、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并二氢呋喃基、苯并二氢噻吩基、吡唑并嘧啶酮基、氮杂喹唑啉基、噻吩并嘧啶酮基、喹唑啉酮基、嘧啶酮基、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基、苯并噻嗪基、苯并噻嗪酮基、噻吩并哌啶基基团。

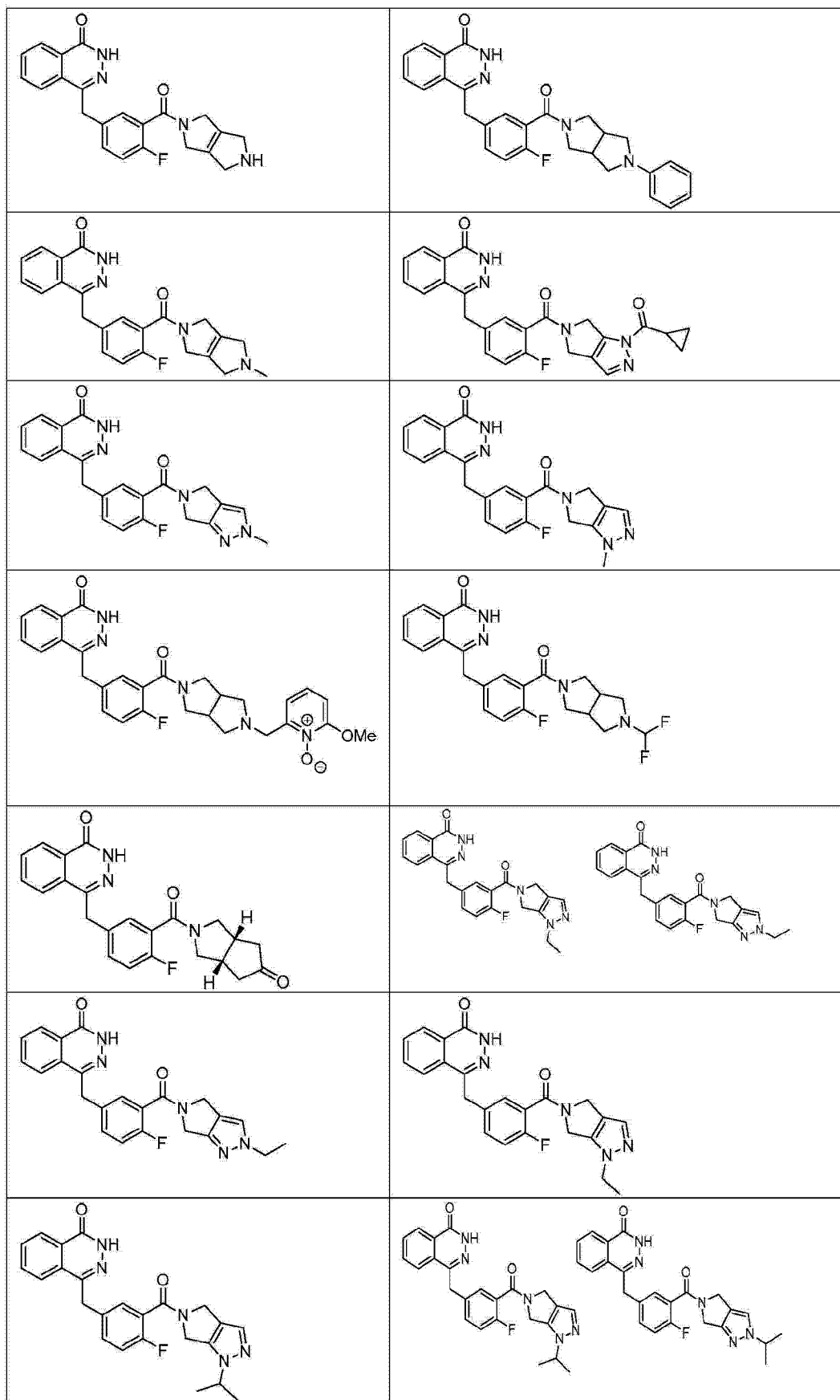
13. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中杂环基基团上的取代基选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、芳烷基、氰基、烷硫基、硫代烷基基团。

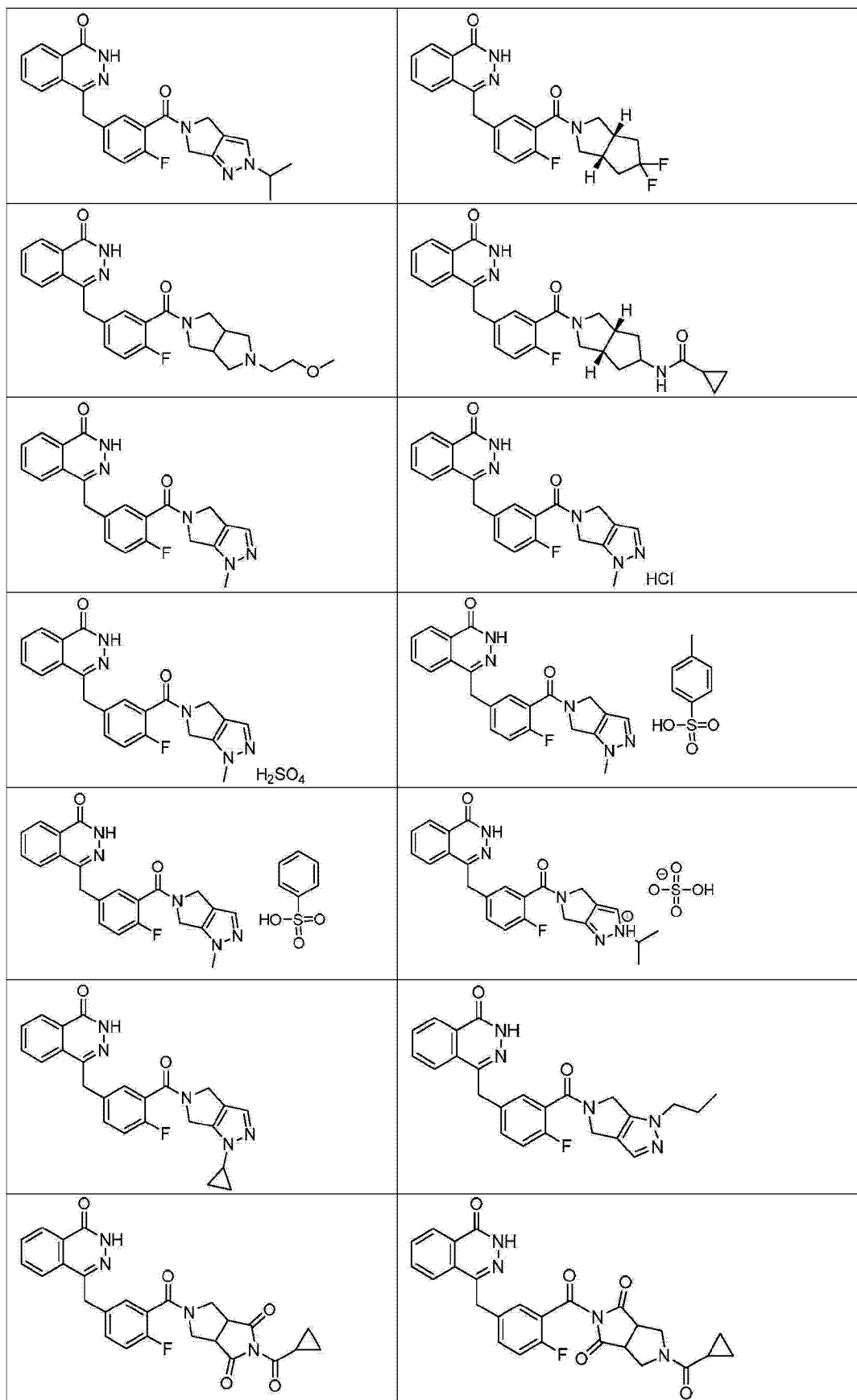
14. 一种权利要求 1 所述的化合物, 选自由以下化合物组成的组中:

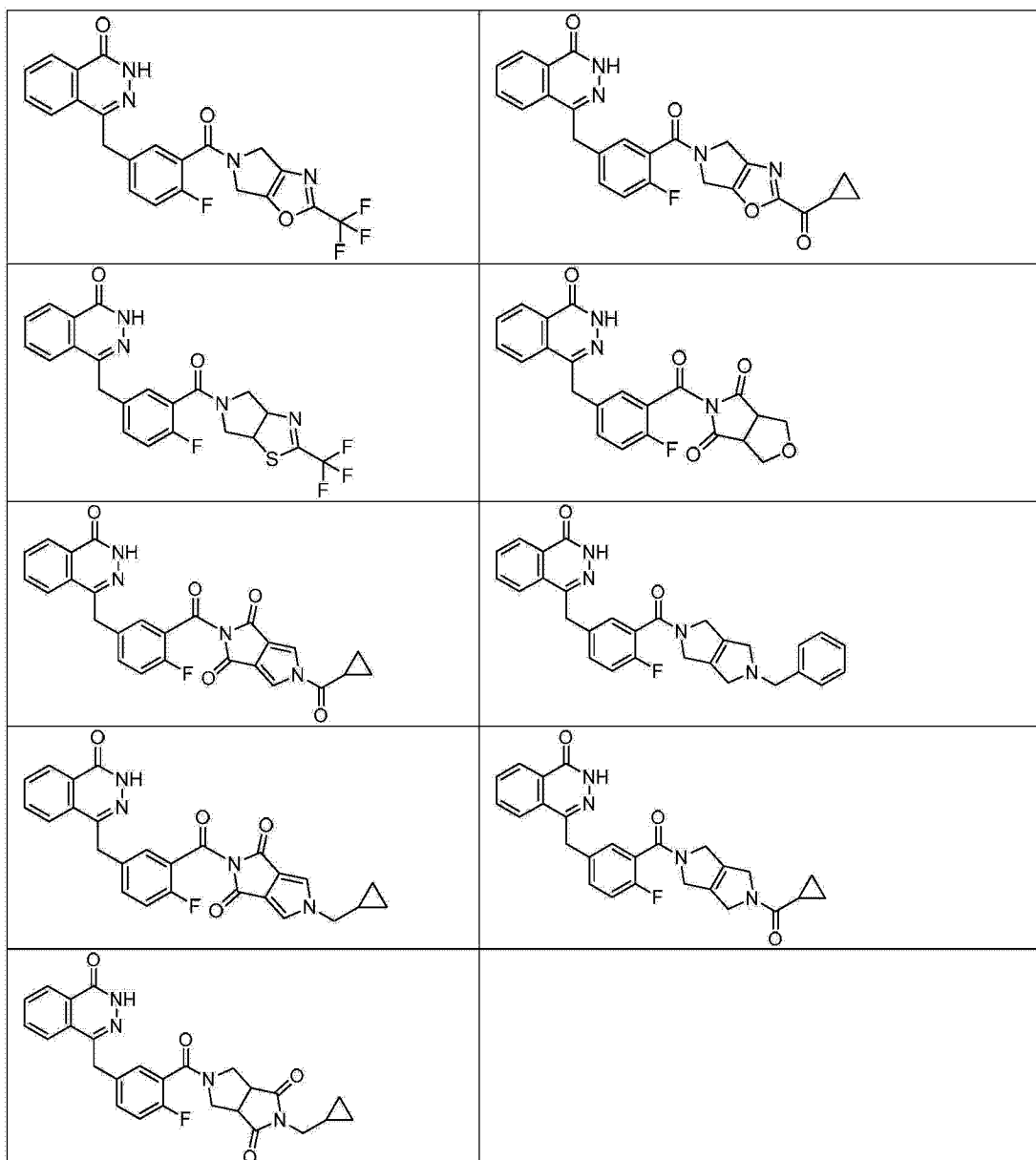




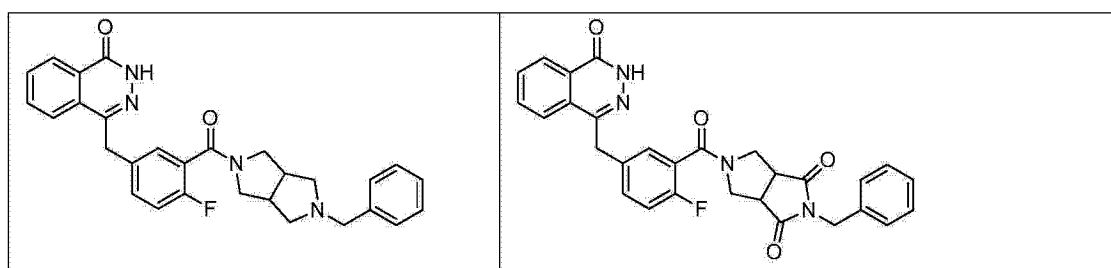


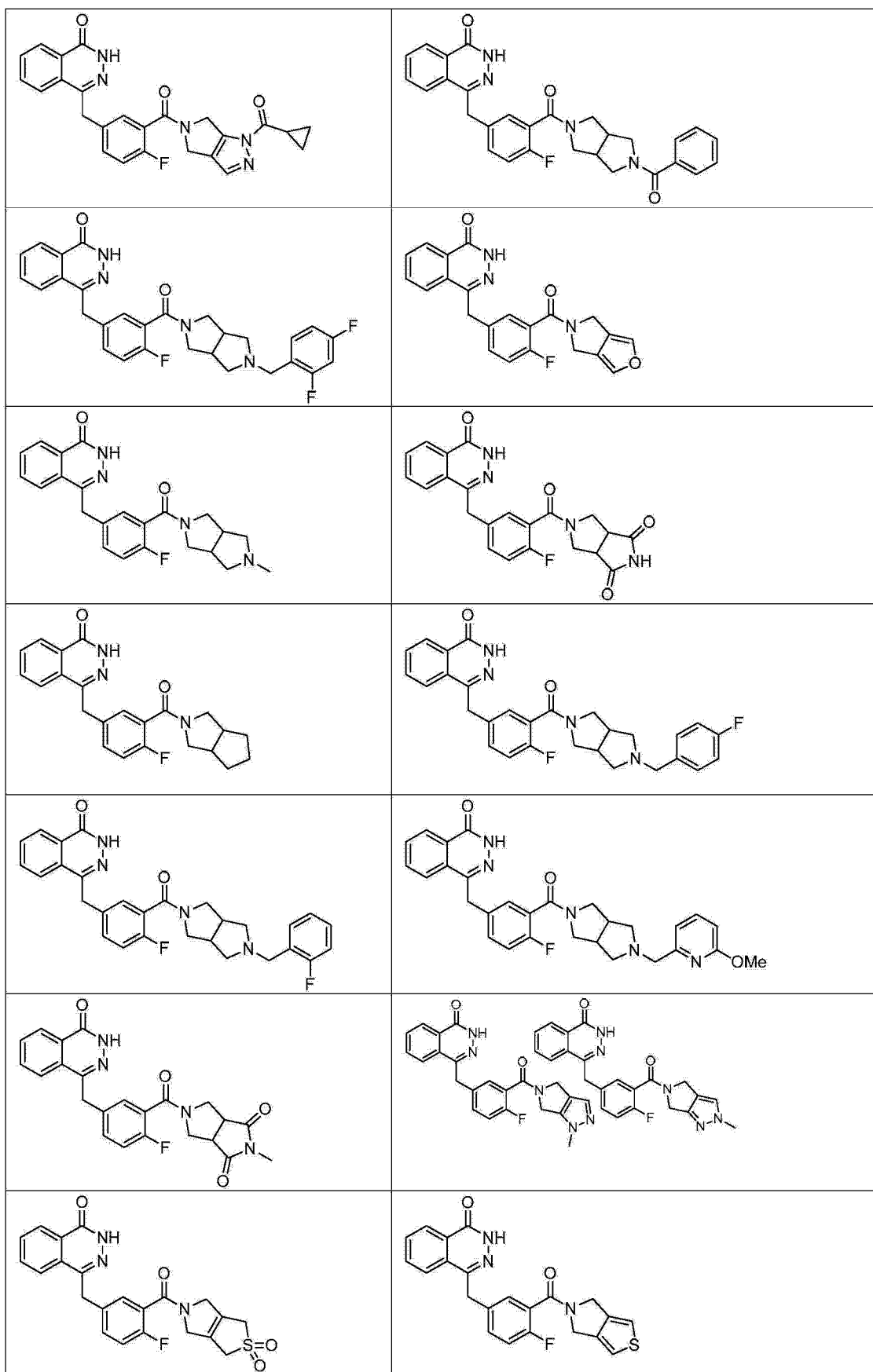


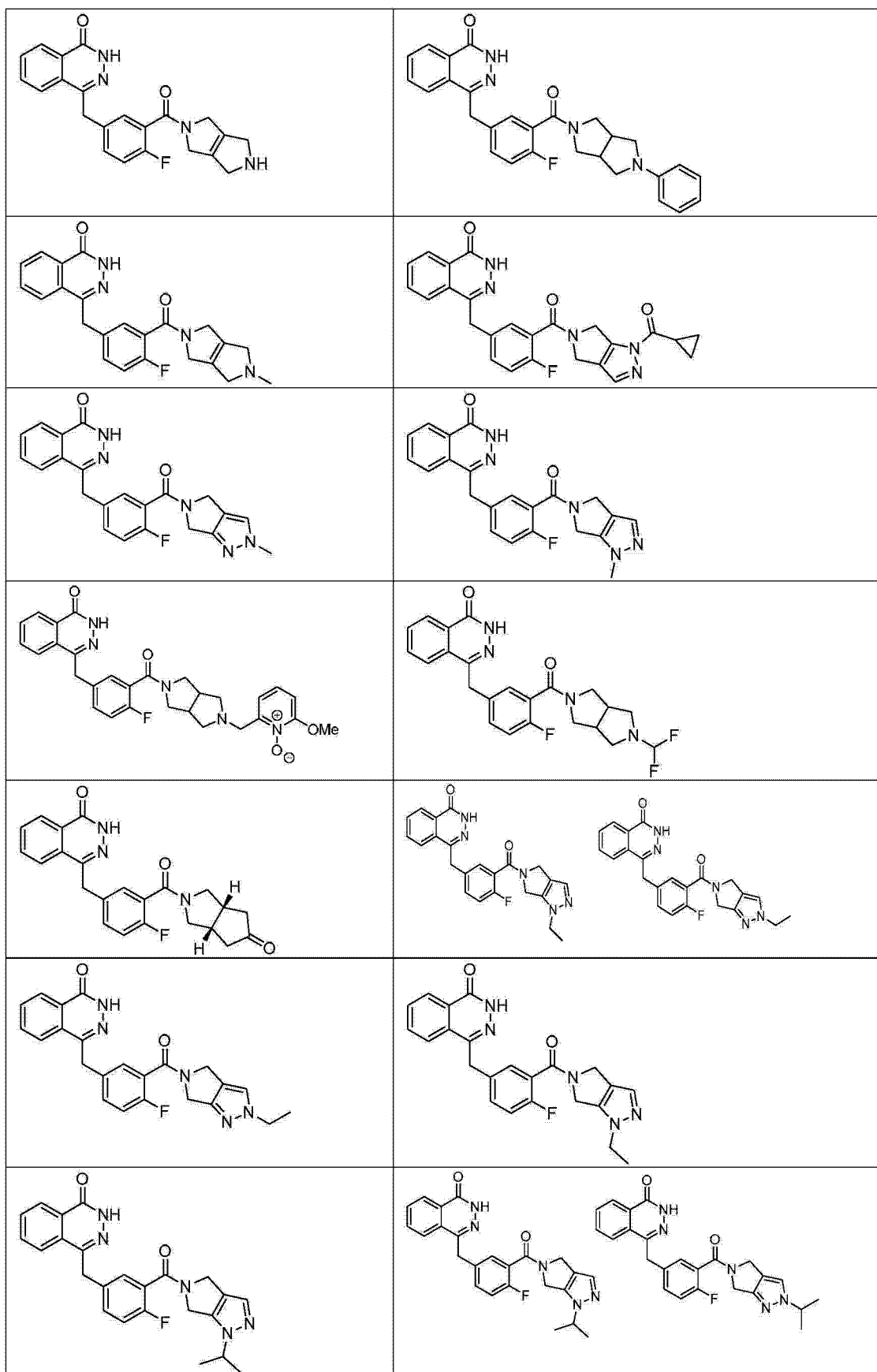


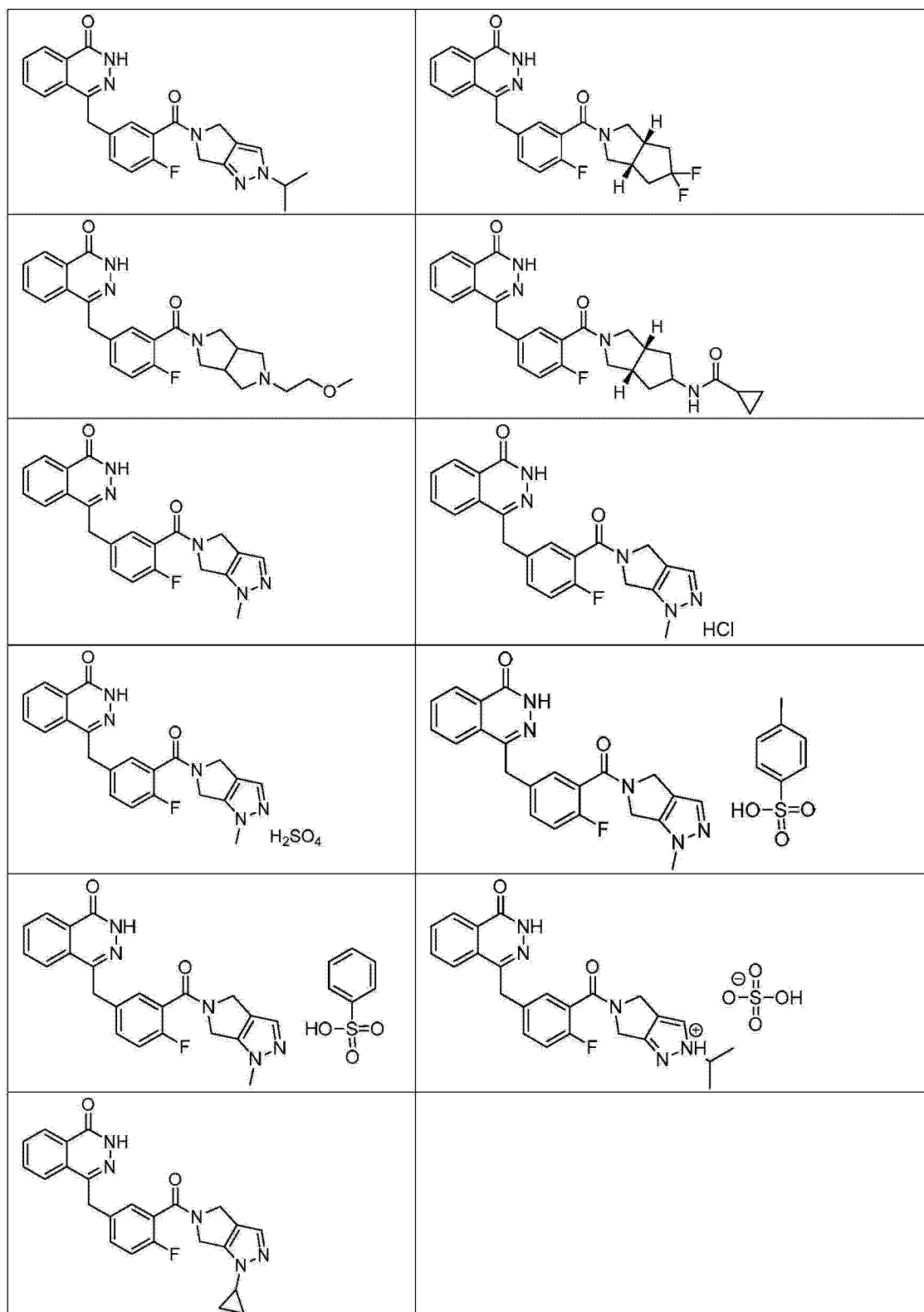


8. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 优先选自由以下组成的组中:









15. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的前述权利要求中任一项所述的式 (I) 的化合物和可选的一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂。

16. 一种治疗由 PARP-1 蛋白介导的疾病的方法, 包括向需要其的患者给予有效量的前述权利要求中任一项所述的式 (I) 的化合物或其合适的药物组合物。

17. 一种药物组合物, 包含连同合适的赋形剂一起的式 (I) 的化合物, 所述药物组合物

适用于通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶-1 治疗疾病。

18. 一种用于治疗由 PARP-1 蛋白介导的疾病的医疗方法,包括向需要其的患者或受试者给予治疗有效量的前述权利要求中任一项所限定的式(I)的化合物或其药物组合物。

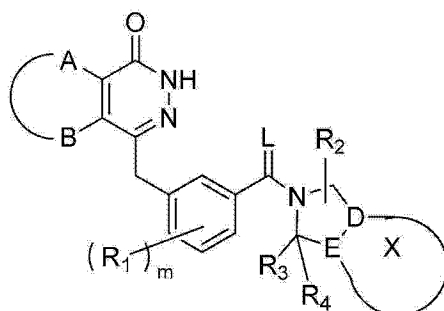
19. 前述权利要求中任一项所述的式(I)的化合物或其药物组合物用于制备抑制聚(ADP-核糖)聚合酶-1 的药物的用途。

作为聚 (ADP-核糖) 聚合酶 -1 的选择性抑制剂的取代的酞 嗪 -1 (2H) - 酮衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及通式 (I) 的新化合物、其立体异构体、区域异构体 (位置异构体, regioisomer)、互变异构形式及其合成中涉及的新中间体、其药用盐、药用溶剂化物和含有它们的药物组合物。本发明也涉及制备通式 (I) 的新化合物、其立体异构体、区域异构体、其互变异构形式、其药用盐、药用溶剂化物、含有它们的药物组合物、及其合成中涉及的新中间体的方法。

[0002]



(I)

[0003] 本发明进一步涉及导致聚 (ADP-核糖) 聚合酶 -1 受到选择性抑制作用的化合物。

背景技术

[0004] 开发合成致死的关系是一种靶向肿瘤和正常细胞之间遗传差异的值得信赖的治疗策略,其最终会为癌症治疗提供大的治疗窗口。聚 (ADP-核糖) 聚合酶 -1 (PARP-1, 113kDa) 是 17 个成员的 PARP 蛋白超家族的原型成员。PARP-1 是一种其锌指 DNA 结合域将 PARP-1 定位于 DNA 损伤位点的核蛋白。这种 NAD 依赖性酶会催化蛋白质的聚 (ADP-核糖基化),涉及于 DNA 损伤的检测和修复中。它在决定细胞在应力环境中是存活或是死亡中扮演了正面作用 [Senthil kumar B., Rajmohan, et al., Mol. Cell. Biol. 2009, 29(15), 4116-4129]。酶的一级结构在具有与小鼠酶在氨基酸序列水平下 92% 的同源性的人酶和在脊椎动物之间显示出 100% 同源性的 50 个氨基酸区块 (block) 的真核生物中是高度保守的 [Virag Laszlo and Szabo Csaba, Pharmacol. Reviews 2002, 54(3), 375-429]。关于 PARP-1 的分子机理的研究表明,它参与了各种 DNA 相关的功能,包括基因扩增、细胞分裂、分化、凋亡、DNA 碱基切除修复并也对端粒长度和染色体稳定性产生影响 [d'Adda di Fagogna et al., Nature Gen. 1999, 23(10), 76-80]。

[0005] 据报道, PARP-1 调节 DNA 修复和其它过程,并能够在以其活性为中心的细胞核中产生长链的聚 (ADP-核糖) [Althaus, F. R.; Richter, C. Mol. Biol., Biochem. Biophys. 1987, 37, 1-237]。关于敲除小鼠模型的不同研究报道认为,删除 PARP-1 会损伤 DNA 修复,但不是胚胎性致命的。在早期胚胎生成期间双敲除 PARP-1 和 PARP-2 的小鼠会死亡,这表明作为 PARP-1 最接近同源物 (在其催化域中与 PARP-1 具有 62% 的同一性) 的

PARP-2 在不存在 PARP-1 酶期间的 DNA 修复中同样起着关键作用 [Ratnam Kapil and Law Jenifer A. Clin. Cancer Res. 2007, 17(5), 1383-1388]。来自纽卡斯尔大学和康斯坦茨大学的科学家小组,在 British Journal of Cancer 2009, 101(2), 256-26 中,声称首次以系统的方式直接比较了 PARP-1 基因多态性、PARP-1 蛋白的细胞水平和 PARP 活性并表明 PARP 活性除了蛋白的水平和活性位点 SNP 之外还取决于其它因素。

[0006] 在根据 Free Radical Biology & Medicine 2009, 47, 13-26 的近期综述中表明, PARP 抑制剂能够不仅用作化疗 / 放疗敏化剂,也可作为单药以选择性杀死在 DNA 修复中的缺陷而导致的癌,特别是具有乳腺癌相关基因中的突变 (BRCA1 和 BRCA2) 的癌。PARP 响应氧化性 DNA 损伤而被活化并且耗尽细胞能量池 (pool),从而导致各种组织中的细胞功能障碍。PARP 的活化也可以诱发各种细胞死亡过程,并促进与多器官功能衰竭相关的炎症反应。

[0007] 最近一些研究者已经在 Biochem. Pharmacol. 2009, 77, 1348-1357 中证明, PARP 抑制剂结合 DNA 损伤诱导细胞生长抑制剂比如紫杉醇能够通过活化 PI-3- 激酶 -Akt 途径而导致有效的肿瘤治疗。

[0008] 美国临床肿瘤学学会 (American Society of Clinical Oncology) 在佛罗里达州奥兰多举行了其年度会议 (2009 年 5 月 29 日至 6 月 2 日),并在 Eur. J. Cancer 2009, 45, 1897-1901 中报道认为,来自新类型的称之为聚 (ADP- 核糖) 聚合酶 (PARP) 抑制剂的靶向药物的两种药物 Olaparib (奥拉帕尼) 和 BSI-201 根据两个单独的 II 期临床试验的结果已经证明对难以治疗的乳腺癌具有显著活性。

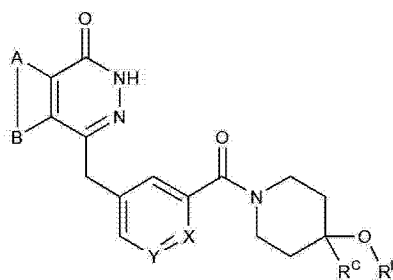
[0009] 几个特异性地靶向 PARP-1 酶的小分子作为抑制剂正在接受研究,并且其中 BSI 201 (BiPar) 已处于临床 III 期试验中而 AG 14699 (Cancer Res. UK)、AZD 2281 (KuDOS)、ABT 888 (Abbott) 都处于临床 II 期试验中,都具有很有前景的初步结果。然而,必须特别注意,增强治疗功效的可能性或许伴随着更大的脱靶效应 (off-target effect),因为在正常组织中也会对 DNA 修复机理产生作用。

[0010] 最近的研究结果已经将聚 (ADP- 核糖) 聚合酶 (PARP) 推到了作为如 Nature Reviews Cancer 4 2010 年 3 月, 1-9 中描述的潜在化疗靶的风头上。人 PARP2 在具有 PARP 抑制剂 ABT-888 的复合物中的催化域的晶体结构由 [Herwig Schuler et al., Pharmacol. Biochemistry 2010, 49, 1056-1058] 进行报道。

[0011] 属于选择性 PARP-1 抑制剂的新化合物、其制备方法和其在医药中的用途已经报道于 WO 2002036576、WO 2006039545、WO 2007062413、WO 2004080976、WO 2009093032、WO 2008047082、WO 2001042219、WO 2005066163、WO 2006106326、WO 2008146035、WO 2006021801、US 20090192156、WO 2012019427、WO 2012071684、WO 2012019426、WO 2012072033 中,这些文献以其全部内容结合于本文中作为参考。

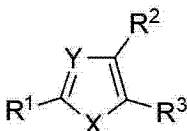
[0012] 以下通式的对于治疗癌症或者电离辐射或化学治疗剂的肿瘤细胞增强具有抑制 PARP 潜力的酞嗪酮衍生物的合成已经公开于 US2009/0192156 A1 和 WO 2009/093032 A1 中。

[0013]



[0014] 作为 CHK 和 PARP 抑制剂的组合用于治疗癌症的噻吩羧酰胺类化合物的合成公开于 WO 2008146035 A1 和 WO 2005066163 A2 中。代表性化合物具有以下通式，

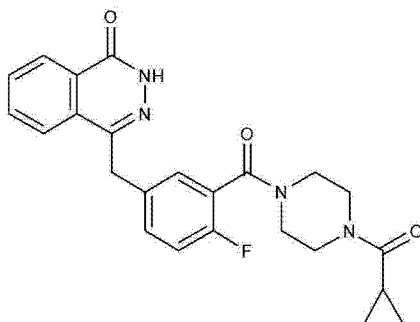
[0015]



[0016] 其中 X 选自 NH、S 和 O。Y 选自 CH 或 N。

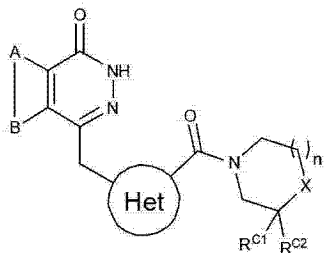
[0017] 合成具体的酞嗪酮衍生物的结晶形式和改进的方法以及所述结晶形式作为 PARP-1 抑制剂的用途已经报道于 WO 2008047082 中。代表性化合物在具有以下结构：

[0018]



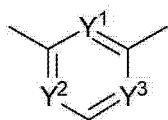
[0019] 4-杂芳基甲基取代的酞嗪酮衍生物的合成已经公开于 WO2006021801 A1 和 WO 2004080976 A1 中而适用于治疗癌症或由 PARP 抑制作用改善的其他疾病。

[0020]



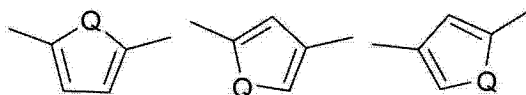
[0021] 其中，A 和 B 一起表示可选取代的稠合芳环；X 可以是 NR^X 或 CR^XR^Y ；如果 $X = \text{NR}^X$ 则 n 为 1 或 2 而如果 $X = \text{CR}^X\text{R}^Y$ 则 n 为 1； R^X 选自由 H、可选取代的 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 芳基、 $\text{C}_{(3-20)}$ 杂环基、硫代酰胺基、酯、酰基和磺基基团组成的组中； R^Y 选自由 H、羟基、氨基； R^X 和 R^Y 可以一起形成螺 C_{3-7} 环烷基或杂环基基团； $\text{R}^{\text{C}1}$ 和 $\text{R}^{\text{C}2}$ 独立选自由 H 和 C_{1-4} 烷基组成的组中； R^1 选自由 H 和卤代基；而 Het 选自：

[0022]



[0023] 其中 Y^1 选自 CH 和 N, Y^2 选自 CH 和 N, Y^3 选自 CH、CF 和 N, 其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中的一个或两个可以是 N; 和

[0024]



[0025] 其中 Q 是 O 或 S。

[0026] 苯基-取代的苯并咪唑羧酰胺聚(ADP-核糖)的优化

[0027] 5-苯甲酰胺异喹啉-1-酮和 5-(ω -羧基烷基)异喹啉-1-酮作为聚(ADP-核糖)聚合酶 2 (PARP-2) 的异形选择性抑制剂已经公开于 Peter T. Sunderland 等的 J. Med. Chem. 2011, 54, 2049-2059。

[0028] Olaparib (奥拉帕尼) 在 BRCA2 胚系突变的患者衍生卵巢癌组织异种移植植物中的肿瘤生长抑制作用 (Tumor Growth Inhibition by Olaparib in BRCA2 Germline-Mutated Patient-Derived Ovarian Cancer Tissue Xenografts) 近来已经发表于 Clin Cancer Res 2011, 17, 783-791。

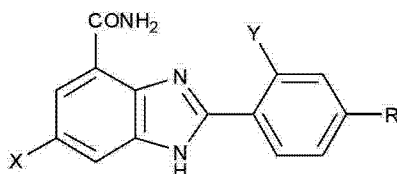
[0029] 通过液相色谱/串联质谱法同时测定 ABT-888、聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂及其在人血浆中的代谢物已经介绍于 Journal of Chromatography B, 2011, 878, 333-339 中。

[0030] Dana V. Ferraris 的一篇综述文章“Evolution of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) inhibitors, From Concept to Clinic”已经发表于 J. Med. Chem. 2010, 53, 4561-4584, 其详细介绍了不同制药工业和学术机构对于 PARP1 抑制剂的开发所作出的努力。

[0031] Federica Ferrigno 等的“Development of substituted 6-[4-fluoro-3-(piperazin-1-yl)carbonyl]benzyl]-4,5-dimethylpyridazin-3-(2H)-ones as potent poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors active in BRCA deficient cells”的论文已经发表于 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 1100-1105 中。

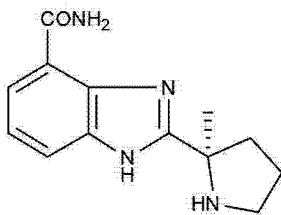
[0032] “Polymerase inhibitors: Identification of (S)-2-(2-Fluoro-4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (A-966492), a highly Potent and Efficacious”已经介绍于 J. Med. Chem., 2010, 53, 3142-3153 中。

[0033]



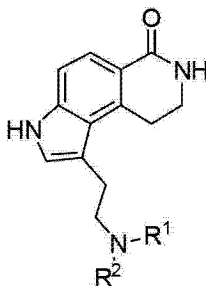
[0034] 喹啉-8-甲酰胺, 一新类型的聚(腺苷-二磷酸酯-核糖)聚合酶-1 (PARP-1) 抑制剂的设计和合成已经描述于 J. Med. Chem. 2009, 52, 868-877 中。2-[(R)-2-甲基吡咯烷-2-基]-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺作为聚(ADP-核糖)聚合酶 (PARP) 抑制剂的合成已经公开于 J. Med. Chem. 2009, 52, 514-523 中。

[0035]



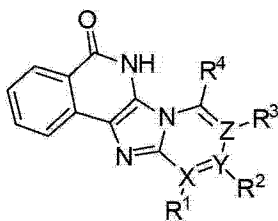
[0036] 氨乙基吡咯并二氢异喹啉酮作为新型聚(ADP-核糖)聚合酶-1抑制剂的合成已经描述于 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4042-4045 中。代表性的化合物具有以下通式。

[0037]



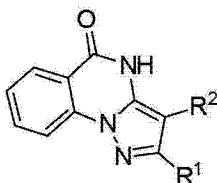
[0038] 异喹啉酮类四环作为聚(ADP-核糖)聚合酶-1 (PARP-1) 抑制剂的合成已经介绍于 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 7537-7541 中。代表性的化合物具有以下通式。

[0039]



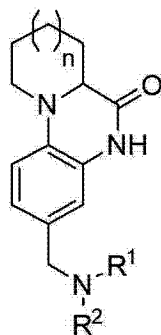
[0040] 取代的吡唑并[1,5-a]喹啉-5(4H)-酮作为强效聚(ADP-核糖)聚合酶-1 (PARP-1) 抑制剂的识别已经介绍于 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4196-4200 中。代表性的化合物具有以下通式。

[0041]



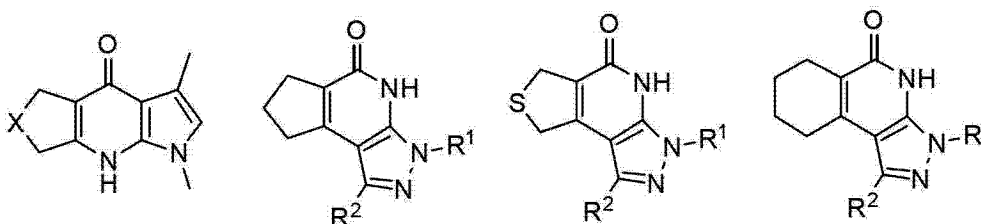
[0042] 新型三环喹啉酮作为聚(ADP-核糖)聚合酶-1 (PARP-1) 抑制剂的合成已经介绍于 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4050-4054 中。代表性的化合物具有以下通式。

[0043]



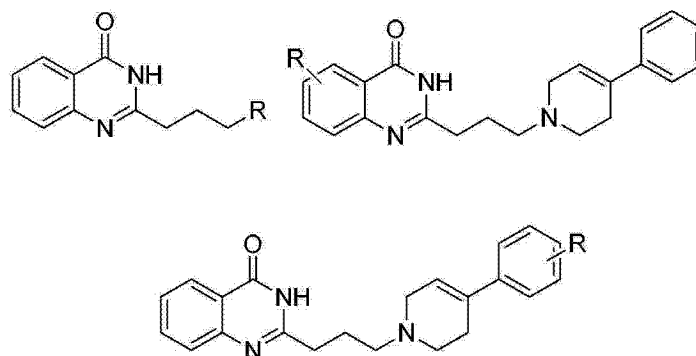
[0044] 环耦合的吡唑并吡啶-2-酮作为新型聚(ADP-核糖)聚合酶-1抑制剂的识别已经发表于 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 5126-5129 中。这描述了以下通式的化合物。

[0045]



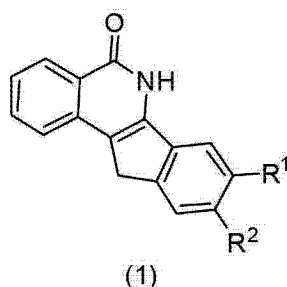
[0046] 聚(ADP-核糖)聚合酶的口服活性可穿透脑的喹喔啉酮(quinoxalinone)抑制剂已经公开于 *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4151-4154 中并描述了以下通式的化合物。

[0047]



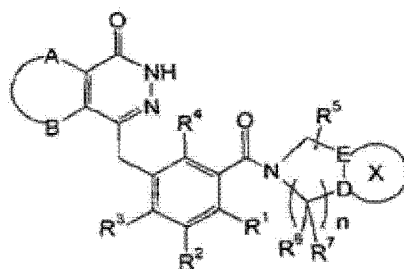
[0048] 由茚并[1,2-c]异喹啉酮改性的强效聚(ADP-核糖)聚合酶-1抑制剂的发现和以下通式 I 的所述化合物都报道于 *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5100-5103 中。

[0049]



[0050] WO 2012 019426 公开了以下通式 (I) 的 PARP 抑制剂：

[0051]

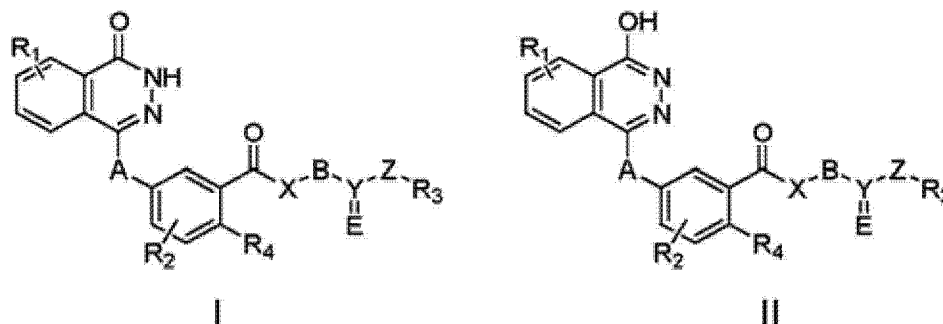


(I)

[0052] 其中:A和B一起连接至碳原子而形成环烷基基团、杂环基团、芳基或杂芳基基团,环原子D或E中每个独立选自C或N原子;当n为1时,D和E相互连接而形成6-10元环X;此说明书以其全部内容结合于本文中作为参考。

[0053] W0 2012 072033 公开了通式 I 或 II 的化合物、其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药:

[0054]

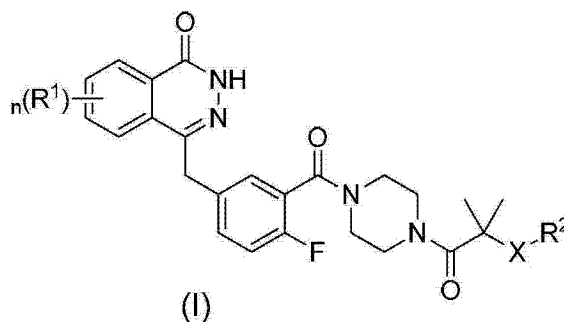


[0055] 其中取代基如该说明书中的定义,该专利以其全部内容结合于本文中作为参考。

[0056] New Gen Therapeutics, Inc 已经公开了专利 W0 2012166983 并公开了聚(ADP-核糖)聚合酶的三环抑制剂。

[0057] 取代的 4-(4-氟-3-(哌嗪-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮衍生物作为聚(ADP-核糖)聚合酶-1 抑制剂已经公开于 Cadila Healthcare Ltd. 的专利 W0 2012014221 中,并公开了以下一般结构:

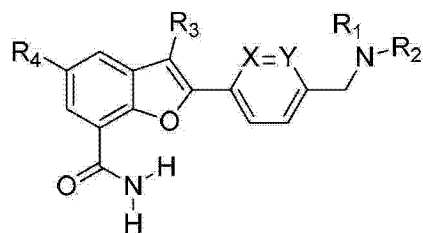
[0058]



(I)

[0059] 中科院上海药物所(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Science) 在专利 W0 2013117120 中公开了 2-芳基苯并咪唑-7-甲酰胺化合物的制备方法和其用途,并提及以下结构简式:

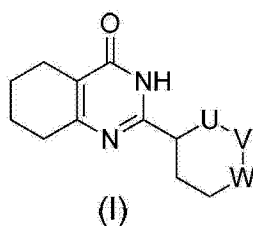
[0060]



(I)

[0061] Merck在专利 WO 2013/117288 中公开了四氢-喹唑啉酮衍生物作为端锚聚合酶和 PARP 抑制剂,并提及以下一般结构:

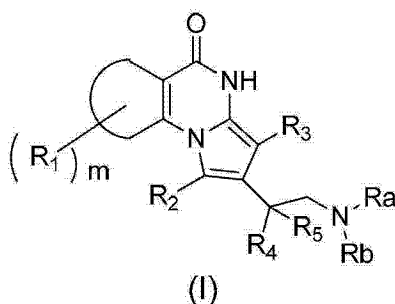
[0062]



(I)

[0063] 具有 PARP 抑制活性的新型化合物由 Santen Pharmaceutical Co.Ltd. 公开于专利 WO 2013/008872 中,并公开了以下结构简式。

[0064]



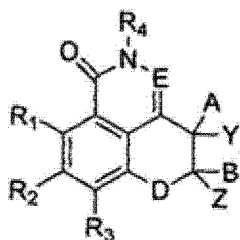
(I)

[0065] 稠合四环或五环吡啶并酞嗪酮作为 PARP 抑制剂已经由 Beligena, Ltd. 报道于专利 WO 2013097226 中。

[0066] AstraZeneca AB 已经公开的专利 US 8475842 是 4-[3-4(环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮的立即释放药物的形成。

[0067] BioMarin 近来公开了专利 US 2013/0053365 并公开了式 (M):

[0068]



式 (M)

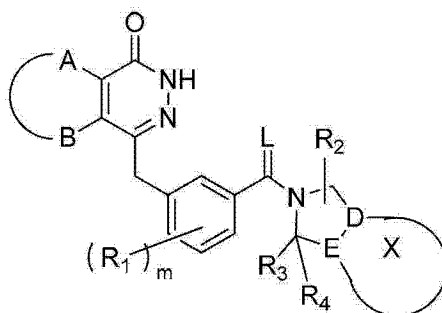
[0069] 虽然几种化合物已经在文献中报道为 PARP-I 抑制剂,很少已经实际证明实际的临床益处而迄今为止都未获批准。纵观大而未满足的医疗需求,看起来存在开发具有更好

的安全性和有效性分布的其他化合物的需要。在此,我们公开了一系列新的化合物,都显示出具有作为 PARP-I 抑制剂的潜力。

发明内容

[0070] 本发明描述了可作为聚(ADP-核糖)聚合酶-1 抑制剂的有用的新型化合物。这些化合物由以下通式(I)定义。

[0071]



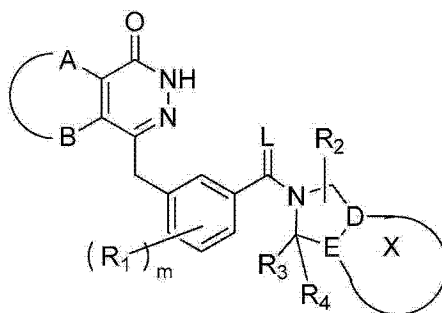
(I)

[0072] 本发明的化合物通过抑制 PARP1 酶发挥作用而阻止 DNA 修复的过程并诱导细胞介导的细胞凋亡。由于受损修复, PARP-1 缺乏或受抑制的细胞对 DNA 损坏试剂更加敏感(γ 辐射,拓扑异构酶抑制剂和烷基化试剂)。本发明的化合物是聚(ADP-核糖)聚合酶-1 的选择性抑制剂。

[0073] 发明目的

[0074] 本发明的主要目的是提供通式(I)的新化合物、其立体异构体、互变异构形式、其区域异构体、在其合成中涉及的新的中间体、其药用盐、其药用溶剂化物和含有它们的药物组合物或其混合物和其在医疗中的用途。

[0075]



(I)

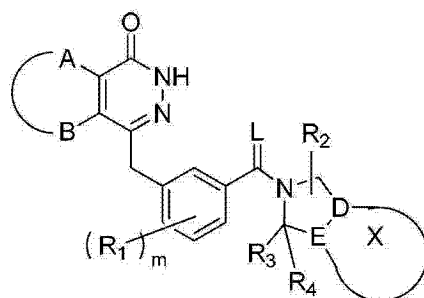
[0076] 本发明的另一目的是提供制备通式(I)的新化合物、其立体异构体、区域异构体和其互变异构形式、在其合成中涉及的新中间体、药用盐、药用溶剂化物和含有它们的药物组合物的方法。

[0077] 本发明的另一目的是提供通过向哺乳动物给予治疗有效且无毒剂量的式(I)的化合物或其药用盐可以治疗或可以逆转其症状的疾病的治疗方法。

具体实施方式

[0078] 本发明的化合物由以下通式 (I) 定义：

[0079]



(I)

[0080] 其中 ‘A’ 和 ‘B’ 可以独立选自氢、烷基或一起连接至碳原子而形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团中每个独立地进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 基团的取代基基团取代。

[0081] R^1 在每次出现时独立选自 H、卤素，或所述基团选自 (C_1-C_{12}) 烷基、卤代烷基、环烷基、烷硫基或基团 (OSO_2) 烷基，其中这些基团中的每一个可以进一步被选自此后以下公开的合适取代基取代； $m = 1-4$ ；

[0082] $L = -O, -S, -NH$ ；

[0083] R^2 选自由氢原子、羟基、烷基、环烷基、氧代、 $C(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、或 $-C(O)NR^6R^7$ 组成的取代基组，其中所述烷基或环烷基基团可以进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基或烷氧基的取代基基团取代。

[0084] R^3 和 R^4 每一个独立选自诸如氢原子、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的基团；可替代地， R^3 和 R^4 一起构成氧代基团；

[0085] 每一个环原子 ‘D’ 和 ‘E’ 独立选自 C 或 N 原子；

[0086] ‘D’ 和 ‘E’ 相互连接而形成 5 元环 ‘X’，其中 ‘X’ 选自诸如环烷基、杂环基、杂芳基的基团，其中所述环烷基、杂环基或杂芳基基团进一步用一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基、苄基、氧代、 OR^5 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_pC(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $S(O)_nR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 NR^6R^7 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(ONR^6R^7)$ 的取代基取代，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或苄基每一个独立地进一步用一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_pC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 NR^6R^7 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 取代基的取代基取代；

[0087] R^5 在每次出现时独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团；其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团每一个独立地被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯取代基的取代基取代。

[0088] R^6 或 R^7 每个在每次出现时独立选自由氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团组成的组；其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团每一个独立地进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯

取代基的取代基取代；

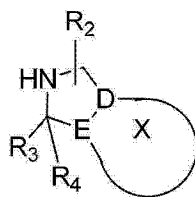
[0089] 可替代地， R^6 和 R^7 与氮原子连到一起而形成杂环的环；其中所述杂环的环含有一个或多个选自N、O、S(O)_n的杂原子，而且所述杂环的环进一步用一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯取代的取代基的取代基取代；

[0090] n为0、1或2而p为0、1或2。

[0091] 无论何处适用和在取代基并未特意提及的情况下的合适取代基包括，但不限于以下基团（单独或与其它基团组合）：羟基、氧代、卤代基、硫基、硝基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基。

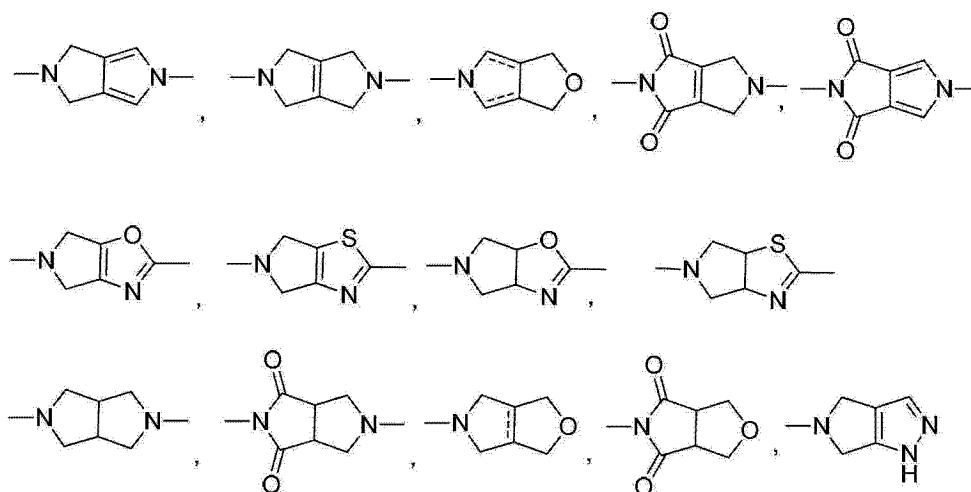
[0092] 优选的杂环表示为：

[0093]



[0094] 其可以选自以下提及的下列双环：

[0095]



[0096] 在另一优选的实施方式中，以上所表示的基团可以进一步选自本文此后所述的那些。

[0097] “芳基”可以选自苯基、萘基、四氢萘基、茚基、二氢茚基、联苯基基团，而这些基团每一个都可以用一个或多个选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硫代烷基、环烷基基团的取代基可取代；

[0098] “杂芳基”或“杂芳族基”选自含有一个或多个选自O、N或S的杂原子的合适单或稠合单环、双环或三环芳族杂环基团，更优选所述基团选自吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、二氢吡咯基、吡咯基、吡啶并呋喃基、吡啶并噻吩基、噻吩并吡啶基、喹啉基、嘧啶基、吡嗪基、喹唑啉基、哒嗪基、嘌呤基基团，这些基团每一个可以进一步用一个或多个选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、芳烷基、氰基、烷硫基、硫代烷基基团的取代基可取代；

[0099] “杂环基”可以选自合适的饱和、部分饱和或不饱和的芳族或非芳族单环、双环或三环基团,含有一个或多个选自氮、硫和氧的杂原子,更优先选自氮丙啶基、氮杂环丁烷基(吡丁啶基, azetidiny1)、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌啶基、4-氧代哌啶基、2-氧代哌嗪基、3-氧代哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、2-氧代吗啉基、吡庚因基(氮杂莰基, azepiny1)、二吡庚因基(diazapiny1)、噁庚因基(oxapiny1)、噻庚因基、噁唑烷基、噻唑烷基、二氢噁吩、二氢吡喃、二氢呋喃、二氢噻唑、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并二氢呋喃基、苯并二氢噁吩基、吡唑并嘧啶酮基、氮杂喹唑啉基(azaquinazolinoy1)、噁吩并嘧啶酮基、喹唑啉酮基(quinazolinoy1)、嘧啶酮基、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基(benzoxazinony1)、苯并噻嗪基、苯并噻嗪酮基、噁吩并哌啶基基团,这些基团每一个可以用一个或多个选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、卤代烷基、卤代基烷氧基、芳基、芳烷基、氰基、烷硫基、硫代烷基基团的取代基可取代;

[0100] 在进一步的实施方式中,以上所述的基、基团可以选自:

[0101] - 单独或与其它基团组合使用的术语“烷基”,表示含有1-6个碳原子的直链或支链基团,选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、叔戊基、正戊基、正己基等;

[0102] - 单独或与其它基团组合使用的术语“烷氧基”,选自包含直接连接至氧原子的上述烷基基团的基团,更优先选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、戊氧基、己氧基等的基团;

[0103] - 术语“卤代烷基”选自适当地用一个或多个卤素取代的以上定义的烷基基团;如氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,氟乙基,二氟乙基,三氟乙基,单卤素或多卤素取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基基团;

[0104] - “卤代烷氧基”选自直接连接至氧原子的以上定义的合适卤代烷基,更优先选自氟甲氧基、氯甲氧基、氟乙氧基、氯乙氧基等的基团;

[0105] - 单独或与其它基团组合使用的术语“烷硫基”,表示含有如以上定义的烷基基团通过来自硫原子的具有一个游离价键的二价硫原子连接的直链或支链或环状单价取代基,更优选所述基团可以选自甲硫基、乙硫基、丙硫基;

[0106] - 术语“芳烷基”表示连接至以上所述的烷基基团的如以上定义的芳基基团;

[0107] - “杂芳烷基”和“杂环基烷基”分别表示连接至如上所述的烷基基团的如上定义的杂芳基和杂环基基团。

[0108] 式(I)的化合物可以可选地通过本领域内已知的方法转化成其合适的药用盐。本发明的新化合物还可以通过公知的技术和方法和浓度与适合的赋形剂组合而配制成合适的药用组合物。

[0109] 本发明的化合物调节PARP-1受体,并适用于作为许多疾病的治疗靶标,且特别适用于治疗癌症。

[0110] 根据本发明制备的化合物包括,但不限于:

[0111] 实施例1:4-(3-(5-苄基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0112] 实施例2:2-苄基-5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮;

[0113] 实施例 3 :4-(4-氟-3-(1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0114] 实施例 4 :4-(3-(5-(环丙烷羰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0115] 实施例 5 :4-(3-(1-(环丙基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0116] 实施例 6 :4-(3-(5-(环丙基甲基)八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0117] 实施例 7 :4-(4-氟-3-(5-(2,2,2-三氟乙基)八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0118] 实施例 8 :4-(3-(5-(环丙基甲基)-1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0119] 实施例 9 :4-(3-(5-苄基八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐;

[0120] 实施例 10 :4-(4-氟-3-(5-(2-((3-氟苯基)硫基)-2-甲基丙酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0121] 实施例 11 :2-苄基-5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H,3aH)-二酮;

[0122] 实施例 12 :4-(3-(1-(环丙烷羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0123] 实施例 13 :5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-甲酸叔丁酯;

[0124] 实施例 14 :4-(4-氟-3-(六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡啶-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0125] 实施例 15 :4-(4-氟-3-(八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0126] 实施例 16 :4-(4-氟-3-(5-(甲基磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0127] 实施例 17 :4-(4-氟-3-(1-(甲基磺基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0128] 实施例 18 :4-(3-(5-苄基八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0129] 实施例 19 :4-(3-(5-(2,4-二氟苄基)八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0130] 实施例 20 :4-(3-(5,6-二氢-4H-呋喃并[3,4-c]吡啶-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0131] 实施例 21 :4-(4-氟-3-(5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0132] 实施例 22 :5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苄基)四氢吡

咯并 [3,4-c] 吡咯 -1,3(2H,3aH)-二酮;

[0133] 实施例 23 :4-(4-氟-3-(八氢环戊并 [c] 吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0134] 实施例 24 :4-(4-氟-3-(5-(4-氟苄基)八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0135] 实施例 25 :4-(4-氟-3-(5-(2-氟苄基)八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0136] 实施例 26 :4-(4-氟-3-(5-(2-(4-(4-氟-3-(5-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮);

[0137] 实施例 27 :5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)-2-甲基四氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮;

[0138] 实施例 28 :4-(4-氟-3-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮,与 4-(4-氟-3-(2-甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮混合 (1 : 3);

[0139] 实施例 29 :4-(3-(2,2-二氧化-3,4,5,6-四氢-1H-噻吩并 [3,4-c] 吡咯-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0140] 实施例 30 :4-(3-(5,6-二氢-4H-噻吩并 [3,4-c] 吡咯-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0141] 实施例 31 :4-(4-氟-3-(1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0142] 实施例 32 :4-(4-氟-3-(5-苯基八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0143] 实施例 33 :4-(4-氟-3-(5-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0144] 实施例 34 :4-(3-((3aR,8bR)-十氢吡咯并 [3,4-a] 吡咯嗪-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0145] 实施例 35 :4-(4-氟-3-(2-甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0146] 实施例 36 :4-(4-氟-3-(1-甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0147] 实施例 37 :2-((5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-1-氧化物;

[0148] 实施例 38 :4-(3-(5-(二氟甲基)八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0149] 实施例 39 :4-(4-氟-3-((3aR,6aS)-5-氧代八氢环戊并 [c] 吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0150] 实施例 40 :1 乙基和 2 乙基 4-(3-(2,4,5,6-四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮的混合物;

[0151] 实施例 41 :4-(3-(2-乙基-2,4,5,6-四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0152] 实施例 42 : 4-(3-(1-乙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0153] 实施例 43 : 4-(4-氟-3-(1-异丙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0154] 实施例 44 : (1-异丙基和 2-异丙基)-4-(4-氟-3-(1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮的混合物;

[0155] 实施例 45 : 4-(4-氟-3-(2-异丙基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0156] 实施例 46 : 4-(3-((3aR,6aS)-5,5-二氟八氢环戊并[c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0157] 实施例 47 : 4-(4-氟-3-(5-(2-甲氧基乙基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0158] 实施例 48 : N-((3aR,6aS)-2-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苄基)八氢环戊并[c]吡咯-5-基)环丙烷甲酰胺;

[0159] 实施例 50 : 4-(4-氟-3-(1-甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮氢溴酸盐;

[0160] 实施例 51 : 4-(4-氟-3-(1-甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐;

[0161] 实施例 52 : 4-(4-氟-3-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮硫酸盐;

[0162] 实施例 53 : 4-(4-氟-3-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 4-甲基苯磺酸盐;

[0163] 实施例 53 : 4-(4-氟-3-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮苯磺酸盐;

[0164] 实施例 54 : 5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)-2-异丙基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-2-鎓硫酸氢盐;

[0165] 实施例 55 : 4-(3-(1-环丙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮;

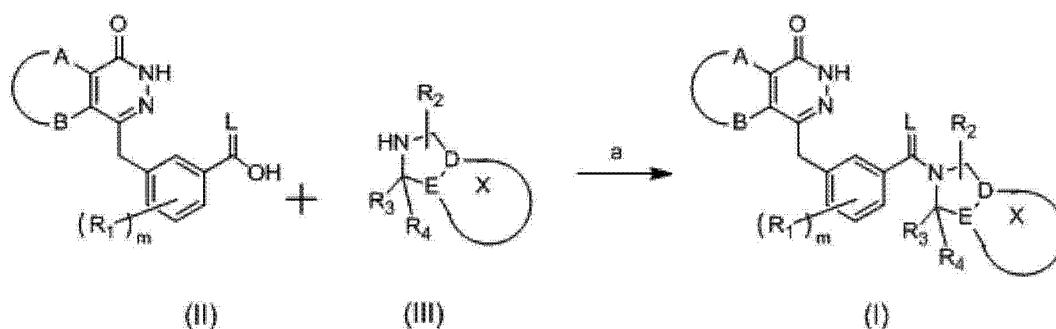
[0166] 合适的基团和所述基团上的取代基可以选自本说明书中任何地方描述的那些。

[0167] 本发明的化合物可以使用下述方法连同有机合成领域的技术人员已知的常规技术,或本领域技术人员所理解的对其的变体一起制备。所参指的方法包括,但不限于,以下描述的那些,其中所有的符号如前定义。

[0168] 本发明的化合物能够根据以下图解方案 1 进行制备:

[0169] 图解方案 1:

[0170]



[0171] ^a试剂和条件：, DMF, TBTU, 三乙胺, 0-27°C, 2-6h

[0172] 通式 (I) 的化合物的合成

[0173] 制备的通用方法：

[0174] 通式 (II) 的化合物可以通过报道于例如 J. Med. Chem. 2008, 51, 6581-6591 中的方法按需要采用本领域技术人员的技能范围内的合适修改 / 替换进行合成。

[0175] 通式 (I) 的化合物可以通过使用适合的偶联剂如 O-(苄并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脒鎓 - 四氟硼酸盐 (TBTU)、二甲基氨基吡啶 (DMAP)、二环己基碳二酰亚胺 (DCC)、羟基苄并三唑 (HOBt, H₂O) 和 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二酰亚胺盐酸盐 (EDC, HCl) 等在有机碱如 DIPEA、TEA、吡啶等存在下在溶剂如四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿等或其在室温下合适的混合物中将通式 (III) 的化合物与通式 (II) 的化合物偶联进行合成。

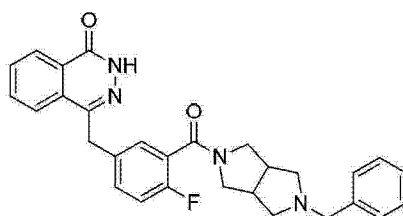
[0176] 本发明将通过提供用于例示本发明并且不应该以任何方式诠释为限制本发明范围的以下非限制性实施例进行进一步举例说明。应当理解的是, 其它并未进行举例说明的实施方式能够通过本领域技术人员在阅读以下提供的具体实施例后使用其常规技术很容易实施。实践本发明中描述和要求保护的本发明全范围可能需要的这种变化 / 改变 / 修改等都充分处于本领域技术人员的知识范围之内。

[0177] 除非另外指出, 否则在实施例中给出的 ¹H NMR 光谱数据都是用 400MHz 光谱仪 (Bruker Topspin 2.0) 记录并以 δ 标度报告。四甲基硅烷用作内标。

[0178] 实施例 1

[0179] 4-(3-(5- 苄基八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2- 羰基)-4- 氟苄基) 酞嗪 -1(2H)- 酮的合成。

[0180]



[0181] 在室温下氮气气氛中向 2- 氟 -5-((4- 氧代 -3,4- 二氢酞嗪 -1- 基) 甲基) 苯甲酸 (1g, 3.35mmol) 在无水 DMF (15mL) 中的溶液中加入 TBTU (1.292g, 4.02mmol)。向该溶液中加入 2- 苄基八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 (0.678g, 3.35mmol) 和 DIPEA (1.32mL, 6.71mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2h。反应过程通过 TLC 采用流动相 5% 在氯仿中的甲醇进行检测。将反应混合物用乙酸乙酯稀释。有机层用水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并在旋转蒸发仪

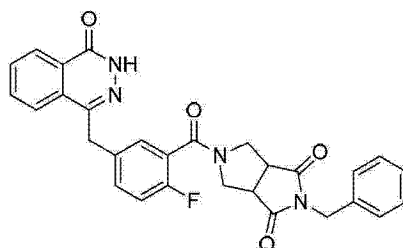
上减压蒸掉溶剂直至粗固体,将其通过快速柱色谱使用洗脱液氯仿:甲醇(97:3)进行纯化而获得4-(3-(5-苄基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮,为白色固体(1.19g,74%)。

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.59(s, 1H), 8.25(dd, $J = 7.6\text{Hz} \& 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.80(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.32(dd, 1H), 5.29-7.24(m, 4H), 7.23-7.20(m, 2H), 4.32(s, 2H), 3.63(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.46(m, 2H), 3.36(m, 1H), 2.9(dd, 1H), 2.60-2.8(m, 3H), 2.51-2.49(m, 2H), 2.1(m, 1H)。

[0183] 实施例2

[0184] 2-苄基-5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苄基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮。

[0185]

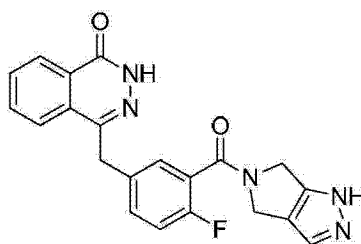


[0186] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.59(s, 1H), 8.25(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.89(m, 3H), 7.41-7.43(m, 1H), 7.13-7.40(m, 7H), 4.55(s, 2H), 4.26(s, 2H), 4.15-4.17(brd, 1H), 3.50-3.62(m, 4H), 3.37-3.40(brd, 1H)。

[0187] 实施例3

[0188] 4-(4-氟-3-(1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮。

[0189]

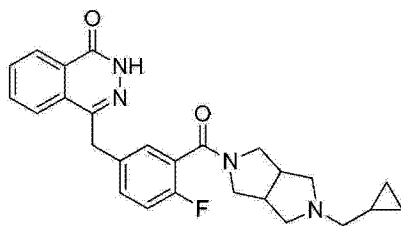


[0190] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.74(s, 1H), 12.58(s, 1H), 8.25(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.97(dd, $J = 8 \& 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.90(m, 2H), 7.42-7.59(m, 3H), 7.25(t, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 4.56(s, 2H), 4.35(s, 2H), 4.25-4.29(brd, 2H)。

[0191] 实施例4

[0192] 4-(3-(5-(环丙烷羰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮。

[0193]

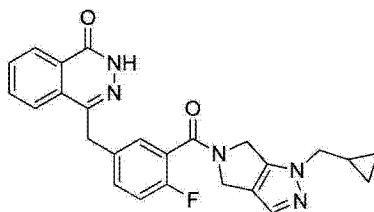


[0194] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.96 (dd, $J = 8\&4.8\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 6.8\&5.2\text{Hz}$, 2H), 7.23 (dd, $J = 9.6\&3.6\text{Hz}$, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.89-3.90 (brt, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.11-3.16 (m, 2H), 2.90-3.0 (m, 1H), 1.17-1.25 (m, 1H), 0.69-0.72 (brt, 4H).

[0195] 实施例 5

[0196] 4-(3-(1-(环丙基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0197]

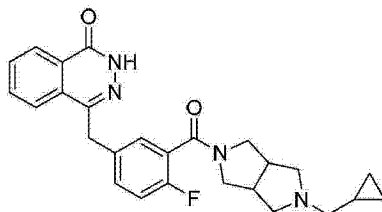


[0198] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 12.77 (brs, 1H), 8.30 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.6\&4.8\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.24-7.29 (brt, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.25-4.29 (brd, 2H), 4.0 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.12-1.19 (m, 1H), 0.35-0.47 (m, 4H).

[0199] 实施例 6

[0200] 4-(3-(5-(环丙基甲基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0201]

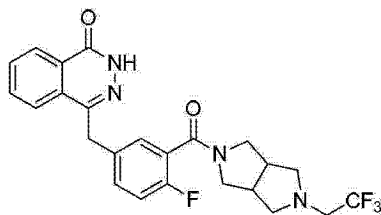


[0202] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 10.30 (s, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 6.4\&2.4\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.0-7.05 (brt, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.75-3.76 (brd, 2H), 3.45-3.47 (m, 1H), 2.88-3.24 (m, 4H), 2.36-2.52 (m, 5H), 0.98 (brs, 1H), 0.56-0.58 (brd, 2H), 0.19-0.58 (brd, 2H).

[0203] 实施例 7

[0204] 4-(4-氟-3-(5-(2,2,2-三氟乙基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0205]

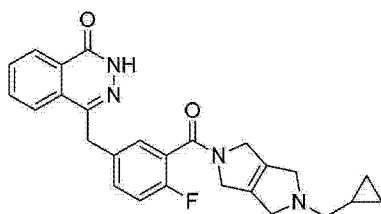


[0206] ^1H NMR (400MHz, In CDCl_3) : δ 10.28 (s, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 7.70-7.77 (m, 3H), 7.36 (dd, $J = 6.4\&2.4$, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 3.0-3.07 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 3H), 2.50-2.53 (m, 1H)

[0207] 实施例 8

[0208] 4-(3-(5-(环丙基甲基)-1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0209]

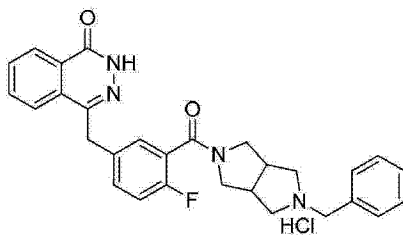


[0210] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.59 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.6\text{Hz}\&1.2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.4\text{Hz}\&5.2\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.78-3.46 (m, 3H), 3.42 (s, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 1.0-0.7 (m, 1H), 0.5-0.035 (m, 2H), 0.2 (m, 2H).

[0211] 实施例 9

[0212] 4-(3-(5-苄基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0213]



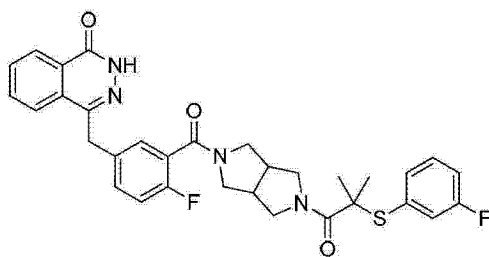
[0214] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.62 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.32-7.98 (m, 1H), 7.87-7.61 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 4H), 3.72 (d, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.73-2.49 (m, 2H).

[0215] 实施例 10

[0216] 4-(4-氟-3-(5-(2-((3-氟苄基)硫基)-2-甲基丙酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡

咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0217]

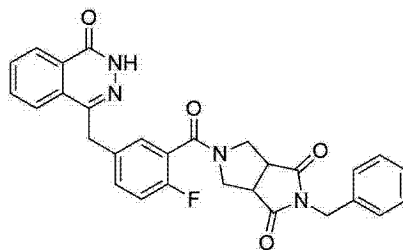


[0218] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.58(s, 1H), 8.25(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.90(d, 1H), 7.88(t, 1H), 7.82(t, 1H), 7.37(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.34(m, 2H), 7.19(t, 2H), 7.1(m, 2H), 4.45(d, 2H), 4.39(t, 4H), 4.30(s, 2H), 3.43-3.36(m, 3H), 3.17(d, 2H), 1.4(s, 6H).

[0219] 实施例 11

[0220] 2-苄基-5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

[0221]

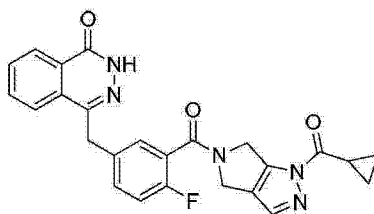


[0222] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59(s, 1H), 8.25(dd, J = 7.6Hz&0.6Hz, 1H), 7.94(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.86-7.80(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.32(dd, 1H), 5.29-7.24(m, 4H), 7.23-7.20(m, 2H), 4.32(s, 2H), 3.63(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.46(m, 2H), 3.36(m, 1H), 2.9(dd, 1H), 2.60-2.8(m, 3H), 2.51-2.49(m, 2H), 2.1(m, 1H)

[0223] 实施例 12

[0224] 4-(3-(1-(环丙烷羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0225]



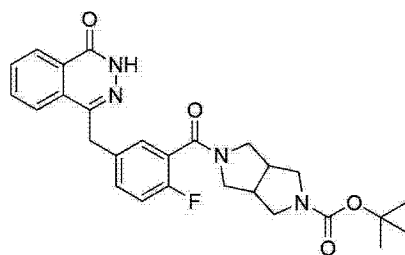
[0226] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.57-12.60(brd, 1H), 8.26(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.97(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.69-7.92(m, 3H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.25-7.30(brt, 1H), 4.80(brs, 2H), 4.37(brs, 2H), 4.34(s, 2H), 4.28(brs, 1H), 2.97-3.0(m, 1H), 1.07-1.23(m, 4H).

[0227] 实施例 13

[0228] 5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,

4-c] 吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯

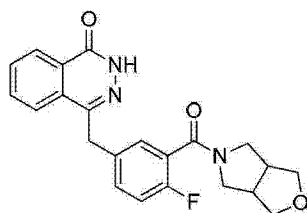
[0229]



[0230] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59 (s, 1H), 8.25 (t, J = 8Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.21-7.23 (brt, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.68 (brs, 1H), 3.50 (brd, 2H), 3.39-3.41 (brd, 2H), 3.00-3.03 (brt, 2H), 2.81-2.89 (brd, 2H), 1.39 (s, 9H).

[0231] 实施例 14

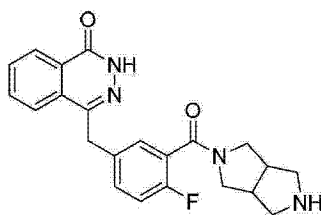
[0232] 4-(4-氟-3-(六氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮
[0233]



[0234] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.6&0.8Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 6.4&2Hz, 1H), 7.19-7.23 (brt, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.33-3.55 (m, 4H), 3.01-3.02 (m, 2H), 2.91-3.07 (m, 2H).

[0235] 实施例 15

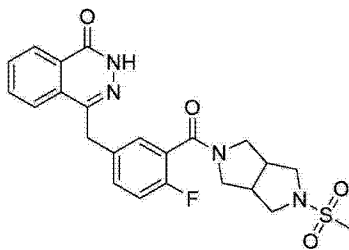
[0236] 4-(4-氟-3-(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮
[0237]



[0238] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.60 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.6&0.8Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 2H), 2.77-2.96 (m, 2H), 2.58-2.73 (m, 4H), 2.41-2.44 (m, 1H).

[0239] 实施例 16

[0240] 4-(4-氟-3-(5-(甲基磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮
[0241]

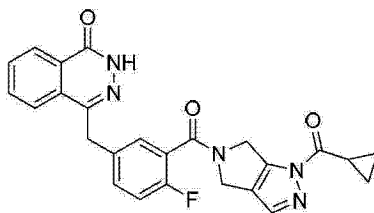


[0242] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.58 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8\&1.2\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 7.39-7.41 (brd, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 5H), 2.98-3.15 (m, 4H), 2.91 (s, 3H).

[0243] 实施例 17

[0244] 4-(4-氟-3-(1-(甲基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0245]

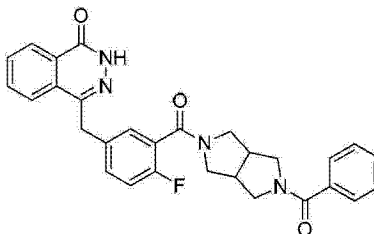


[0246] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59 (brd, 1H), 8.26 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.90 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.29-7.30 (m, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.58 (brs, 2H), 4.34 (brs, 1H), 3.52-3.57 (brd, 3H).

[0247] 实施例 18

[0248] 4-(3-(5-苄基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0249]

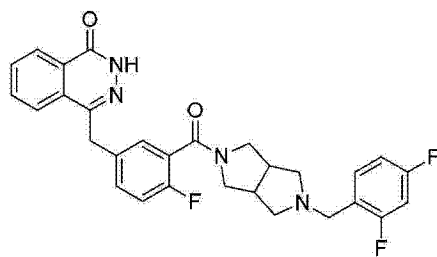


[0250] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.96 (m, 3H), 7.23-7.50 (m, 7H), 7.21-7.23 (m, 1H), 4.30-4.33 (brd, 2H), 3.38-3.75 (m, 5H).

[0251] 实施例 19

[0252] 4-(3-(5-(2,4-二氟苄基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

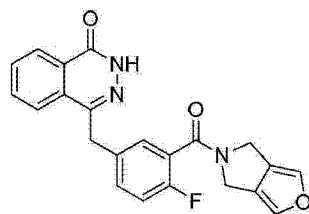
[0253]



[0254] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 12.59 (s, 1H), 8.44–8.46 (m, 1H), 7.69–7.78 (m, 3H), 7.31–7.37 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 6.99–7.04 (brt, 1H), 6.75–6.86 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83–3.88 (m, 1H), 3.60–3.66 (m, 4H), 3.14–3.18 (m, 1H), 2.51–2.88 (m, 5H), 2.33–2.35 (m, 1H).

[0255] 实施例 20

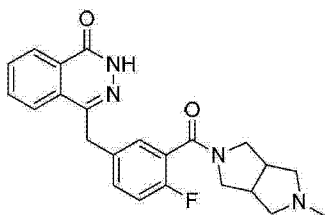
[0256] 4-(3-(5,6-二氢-4H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮
[0257]



[0258] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.59 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.6\text{Hz} \& 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.91–7.87 (m, 1H), 7.85–7.81 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.41–7.40 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.28–7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.26 (s, 2H).

[0259] 实施例 21

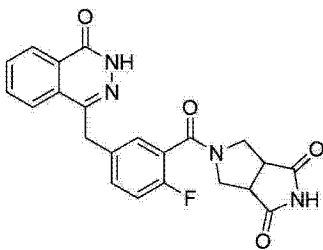
[0260] 4-(4-氟-3-(5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮
[0261]



[0262] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 9.90 (s, 1H), 8.44–8.47 (m, 1H), 7.70–7.79 (m, 3H), 7.27–7.52 (m, 2H), 6.99–7.04 (brq, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.85–3.90 (m, 1H), 3.62–3.64 (m, 1H), 3.44–3.51 (m, 1H), 3.19–3.21 (m, 1H), 2.73–2.97 (m, 4H).

[0263] 实施例 22

[0264] 5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮
[0265]

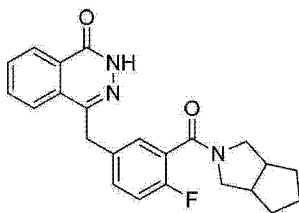


[0266] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.58 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.6Hz & 0.8Hz, 1H), 7.87-7.96 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 6.4Hz & 2.4Hz, 1H), 7.20-7.24 (brt, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09-4.12 (brd, 1H), 3.38-3.58 (m, 5H).

[0267] 实施例 23

[0268] 4-(4-氟-3-(八氢环戊并[c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0269]

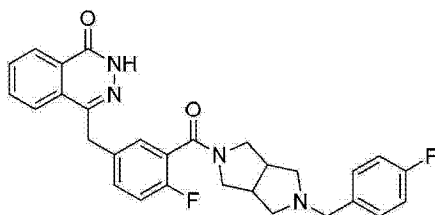


[0270] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 10.04 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 7.70-7.77 (m, 3H), 7.24-7.33 (brt, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 6.99-7.03 (brt, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.0-3.04 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 2H), 1.49-1.88 (m, 6H).

[0271] 实施例 24

[0272] 4-(4-氟-3-(5-(4-氟苄基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0273]

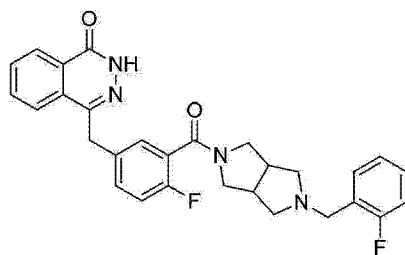


[0274] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 10.18 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 6.96-7.04 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.45-3.64 (m, 4H), 3.13-3.17 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 1H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.28-2.31 (m, 1H).

[0275] 实施例 25

[0276] 4-(4-氟-3-(5-(2-氟苄基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0277]

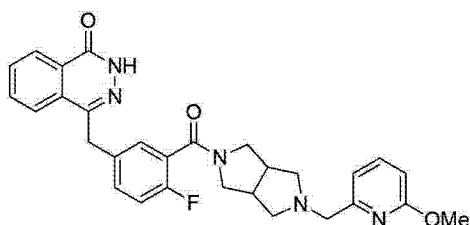


[0278] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 10.09 (s, 1H), 8.44–8.46 (m, 1H), 7.69–7.76 (m, 3H), 7.34–7.37 (m, 2H), 7.21–7.28 (m, 2H), 6.99–7.12 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.84–3.89 (m, 1H), 3.59–3.65 (m, 3H), 3.45–3.50 (m, 1H), 3.14–3.18 (m, 1H), 2.8–2.9 (m, 2H), 2.67–2.69 (m, 1H), 2.53–2.61 (m, 2H), 2.33–2.36 (m, 1H).

[0279] 实施例 26

[0280] 4-(4-氟-3-(5-(2-(4-(4-氟-3-(5-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0281]

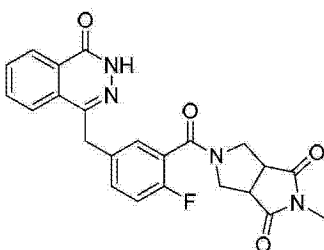


[0282] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 10.19 (s, 1H), 8.43–8.46 (m, 1H), 7.69–7.76 (m, 3H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.34–7.36 (m, 1H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.0–7.04 (brt, 1H), 6.95 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85–3.91 (m, 1H), 3.18–3.22 (m, 1H), 2.60–2.79 (m, 5H), 2.08–2.44 (m, 1H).

[0283] 实施例 27

[0284] 5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)-2-甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

[0285]

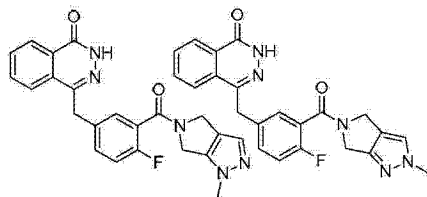


[0286] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.17 (s, 1H), 8.45–8.47 (m, 1H), 7.74–7.82 (m, 2H), 7.69–7.71 (m, 1H), 7.26–7.34 (m, 2H), 7.02–7.06 (m, 1H), 4.45–4.49 (brd, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.58–3.69 (m, 2H), 3.36–3.46 (m, 2H), 3.0 (s, 3H).

[0287] 实施例 28

[0288] 4-(4- 氟 -3-(1- 甲基 -1,4,5,6- 四氢吡咯并 [3,4-c] 吡唑 -5- 羰基) 苄基) 酞嗪 -1(2H)- 酮与 4-(4- 氟 -3-(2- 甲基 -2,4,5,6- 四氢吡咯并 [3,4-c] 吡唑 -5- 羰基) 苄基) 酞嗪 -1(2H)- 酮复合的混合物 (1 : 3)

[0289]

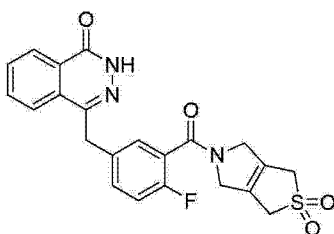


[0290] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59 (s, 1H), 8.24–8.27 (m, 1H), 7.96–7.99 (m, 1H), 7.81–7.90 (m, 2H), 7.43–7.56 (m, 3H), 7.23–7.27 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.23–4.27 (brd, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0291] 实施例 29

[0292] 4-(3-(2,2-二氧代-3,4,5,6-四氢-1H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0293]

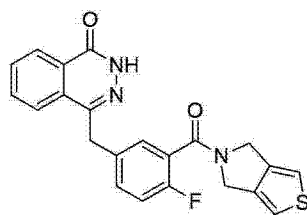


[0294] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.58 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 14Hz&6.8Hz, 1H), 7.85–7.81 (m, 1H), 7.45–7.44 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 1H), 4.35–4.32 (d, 4H), 4.06 (s, 2H), 4.007 (s, 2H), 3.88 (s, 2H).

[0295] 实施例 30

[0296] 4-(3-(5,6-二氢-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0297]

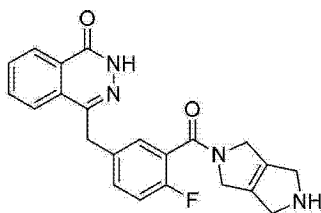


[0298] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.58 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8Hz&1.2Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.91–7.87 (m, 1H), 7.85–7.81 (m, 1H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.29 (s, 2H).

[0299] 实施例 31

[0300] 4-(4-氟-3-(1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0301]

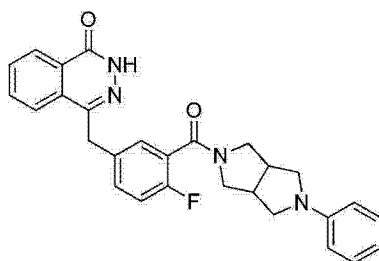


[0302] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59 (s, 1H), 8.26 (m, $J = 7.6\text{Hz} \& 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.90–7.84 (m, 1H), 7.82–7.80 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.22–7.21 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.26–4.19 (d, 2H), 3.96–3.87 (d, 2H), 3.63–3.59 (d, 2H), 3.58–3.48 (d, 2H).

[0303] 实施例 32

[0304] 4-(4-氟-3-(5-苯基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0305]

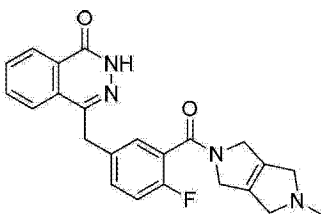


[0306] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.58 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.6 \& 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.80–7.85 (m, 2H), 7.36–7.42 (m, 2H), 7.14–7.23 (m, 3H), 6.62 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.74–3.79 (m, 1H), 3.42–3.48 (m, 3H), 3.32–3.36 (m, 1H), 3.18–3.22 (m, 1H), 2.96–3.10 (m, 4H)

[0307] 实施例 33

[0308] 4-(4-氟-3-(5-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0309]

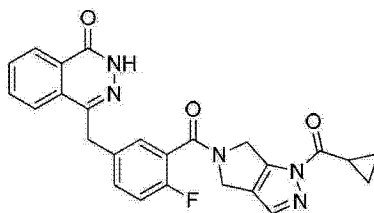


[0310] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8\text{Hz} \& 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.84–7.80 (m, 1H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.25–7.21 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

[0311] 实施例 34

[0312] 4-(3-((3aR,8bR)-十氢吡咯并[3,4-a]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0313]

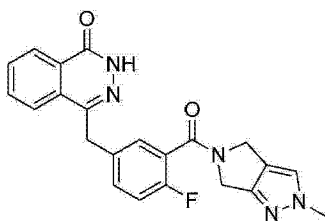


[0314] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 10.5-10.2 (d, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89-0.88 (m, 15H).

[0315] 实施例 35

[0316] 4-(4-氟-3-(2-甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0317]

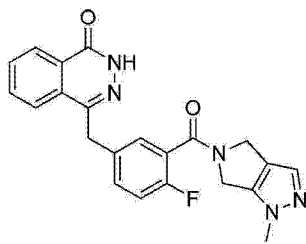


[0318] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 10.02 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 7.69-7.79 (m, 3H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.04-7.17 (m, 2H), 4.73-4.77 (brd, 2H), 4.37-4.39 (brd, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.89-3.90 (brd, 2H).

[0319] 实施例 36

[0320] 4-(4-氟-3-(1-甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0321]

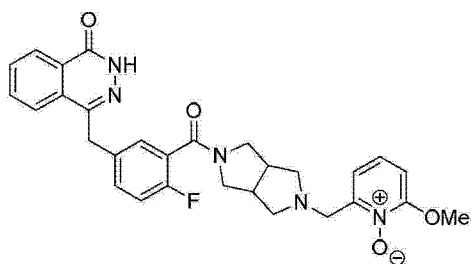


[0322] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 9.98 (s, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.06-7.30 (m, 2H), 4.72-4.78 (brd, 2H), 4.37-4.44 (brd, 2H), 4.28-4.29 (brd, 2H), 3.73-3.85 (brd, 3H).

[0323] 实施例 37

[0324] 2-((5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苄基)六氢吡咯并[3,4-c]吡唑-2(1H)-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-1-氧化物

[0325]

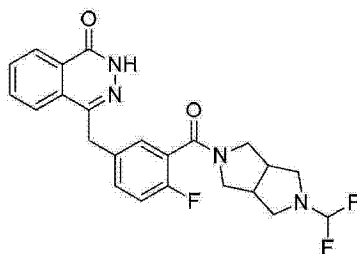


[0326] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.70 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.83-8.91 (m, 3H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 4.40-4.41 (brd, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70-3.73 (brd, 1H), 3.37-3.47 (m, 3H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.99-3.02 (brd, 1H).

[0327] 实施例 38

[0328] 4-(3-(5-(二氟甲基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0329]

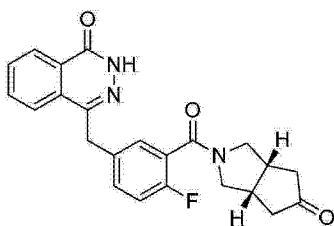


[0330] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 10.25 (s, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 3H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 2.92-2.95 (m, 1H).

[0331] 实施例 39

[0332] 4-(4-氟-3-((3aR,6aS)-5-氧代八氢环戊并[c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0333]



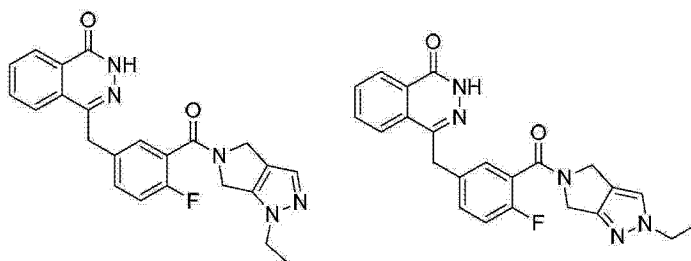
[0334] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 10.63 (s, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.02-7.04 (brt, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 1H), 2.94-3.10 (m, 2H), 2.44-2.61 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H).

[0335] 实施例 40

[0336] 1-乙基和2-乙基-4-(3-(2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡嗪-5-羰基)-4-氟苄基)

酞嗪-1(2H)-酮的混合物

[0337]

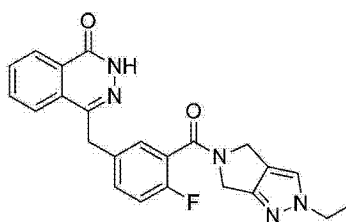


[0338] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.60 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 7.99 (dd, J = 7.6Hz & 4Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.61-7.42 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.52-4.43 (d, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.28-4.20 (t, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 1.67-1.10 (m, 6H).

[0339] 实施例 41

[0340] 4-(3-(2-乙基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡嗪-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0341]

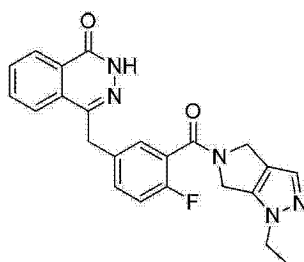


[0342] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.6Hz, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.26 (d, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.36-1.32 (m, 3H).

[0343] 实施例 42

[0344] 4-(3-(1-乙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡嗪-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0345]

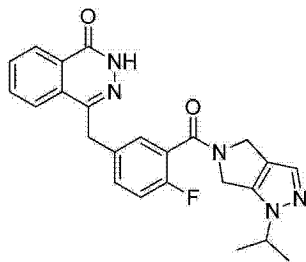


[0346] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 10.37-10.34 (d, 2H), 8.47-8.45 (dd, 1H), 7.82-7.22 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13-6.99 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.37-4.31 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 1.48 (t, 2H), 1.37 (t, 1H).

[0347] 实施例 43

[0348] 4-(4-氟-3-(1-异丙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡嗪-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0349]

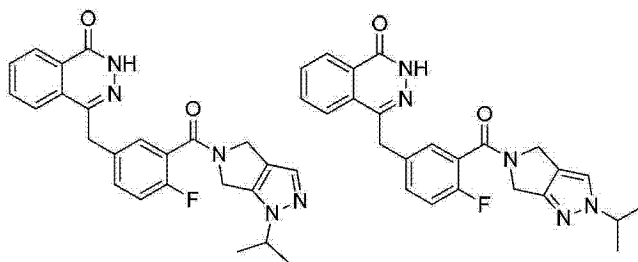


[0350] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.56 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.27–7.22 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.30–4.26 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.23 (t, 3H).

[0351] 实施例 44

[0352] (1 异丙基和 2 异丙基) 4-(4-氟-3-(1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮的混合物

[0353]

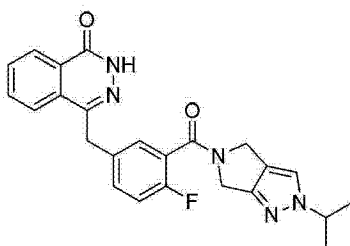


[0354] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.58 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8Hz, 1H), 7.91–7.81 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.49–4.44 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 1.40 (dd, 5H), 1.25 (t, 1H).

[0355] 实施例 45

[0356] 4-(4-氟-3-(2-异丙基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0357]



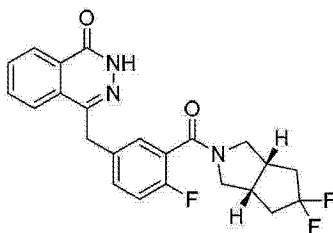
[0358] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.57 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6Hz & 1.2Hz, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.91–7.87 (m, 1H), 7.85–7.81 (m, 1H), 7.64–7.50 (d, 1H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49–4.46 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 1.40–1.38 (dd, 6H).

[0359] 实施例 46

[0360] 4-(3-((3aR,6aS)-5,5-二氟八氢环戊并[c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞

嗪-1(2H)-酮

[0361]

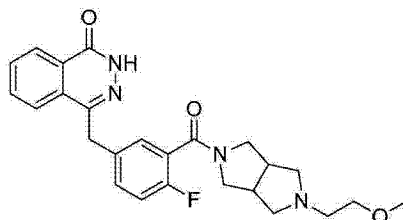


[0362] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 10.07 (s, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.01-7.05 (brt, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 2.26-2.45 (m, 2H), 1.87-2.08 (m, 2H).

[0363] 实施例 47

[0364] 4-(4-氟-3-(5-(2-甲氧基乙基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0365]

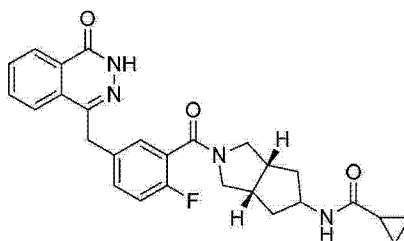


[0366] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 10.25 (s, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 6.99-7.04 (brt, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.64-3.79 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.16-3.18 (brd, 1H), 2.80-2.97 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.41-2.42 (brd, 1H).

[0367] 实施例 48

[0368] N-((3aR,6aS)-2-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苄基)八氢环戊并[c]吡咯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0369]

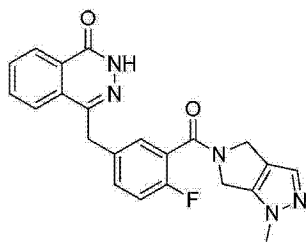


[0370] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 10.38 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.98-7.03 (brt, 1H), 5.57 (brd, 1H), 4.40-4.42 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 1H), 1.00-1.03 (m, 2H), 0.83-0.90 (m, 1H), 0.73-0.75 (m, 2H)

[0371] 实施例 50

[0372] 4-(4-氟-3-(1-甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮氢溴酸盐

[0373]

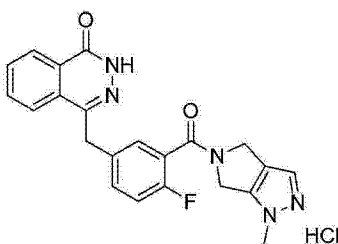


[0374] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59(d, J = 3.6Hz, 1H), 8.26(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.005-7.92(m, 1H), 7.911-7.87(m, 1H), 7.85-7.81(m, 1H), 7.48-7.43(m, 2H), 7.30-7.25(m, 1H), 7.15(brs, 1H), 4.69(s, 1H), 4.53(s, 1H), 4.42(s, 1H), 4.34(s, 2H), 4.21(s, 1H), 3.78-3.66(brd, 3H).

[0375] 实施例 51

[0376] 4-(4-氟-3-(1-甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0377]



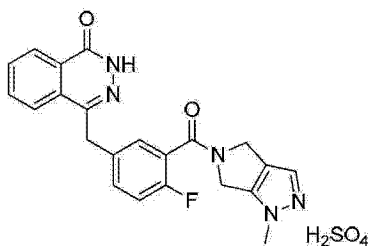
[0378] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59-12.59(d, J = 3.6Hz, 1H), 8.26(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.98(t, J = 8Hz, 1H), 7.89(t, J = 3.4Hz, 1H), 7.83(t, J = 7.4Hz, 1H),

[0379] 7.43-7.48(m, 2H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.15-7.27(brd, 1H), 4.53-4.69(brd, 2H), 4.34(s, 2H), 4.21-4.42(brd, 2H), 3.66-3.78(brd, 3H).

[0380] 实施例 52

[0381] 4-(4-氟-3-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮硫酸盐

[0382]

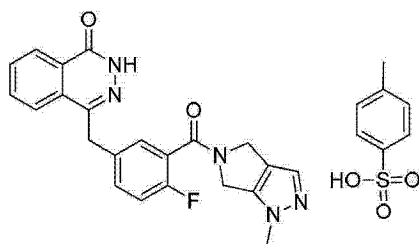


[0383] ^1H NMR (400MHz DMSO- d_6) : δ 12.59-12.58(d, J = 3.2Hz, 1H), 8.26(d, J = 8Hz, 1H), 7.97(m, 1H), 7.89(m, 1H), 7.84(m, 1H), 7.48-7.43(m, 2H), 7.15(s, 1H), 4.53(s, 1H), 4.41(s, 1H), 4.34(s, 2H), 4.21(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.73(m, 1H).

[0384] 实施例 53

[0385] 4-(4-氟-3-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮 4-甲基苯磺酸盐

[0386]

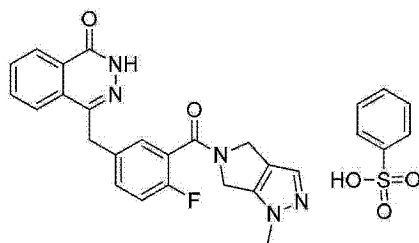


[0387] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59-12.58 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.904 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.3-7.28 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

[0388] 实施例 54

[0389] 4-(4-氟-3-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮苯磺酸盐

[0390]

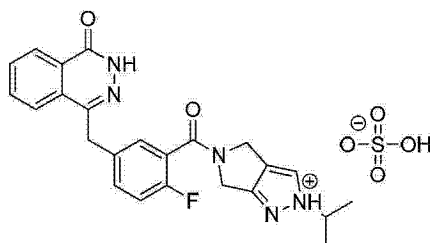


[0391] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.59-12.59 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.83 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.15-7.34 (m, 7H), 4.53-4.69 (brd, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.21-4.41 (brd, 2H), 3.66-3.78 (brd, 3H).

[0392] 实施例 55

[0393] 5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)-2-异丙基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-2-鎓硫酸氢盐

[0394]

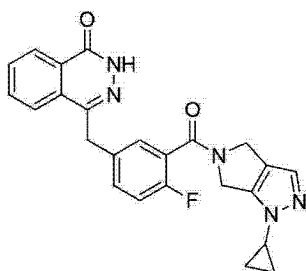


[0395] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.58 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8\text{Hz} \& 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.6\text{Hz} \& 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.64-7.51 (brd, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.29-4.24 (brd, 2H), 1.40-1.38 (brd, 4H).

[0396] 实施例 56

[0397] 4-(3-(1-环丙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0398]

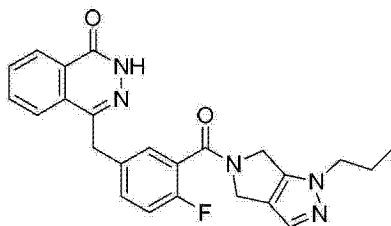


[0399] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.58(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.24(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.98-7.37(m, 1H), 7.89-7.85(m, 1H), 7.81(t, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 7.28-7.22(m, 1H), 7.14(d, 1H), 4.70(s, 1H), 4.48(s, 1H), 4.42(s, 1H), 4.32(s, 2H), 4.16(s, 1H), 3.57-3.44(m, 1H), 0.98-0.82(m, 4H).

[0400] 以下化合物可以按照对于实施例 1 所描述的相同方法步骤进行合成并且视为涵盖于本发明的范围之内。

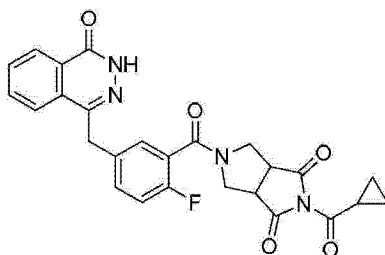
[0401] 4-(4-氟-3-(1-丙基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0402]



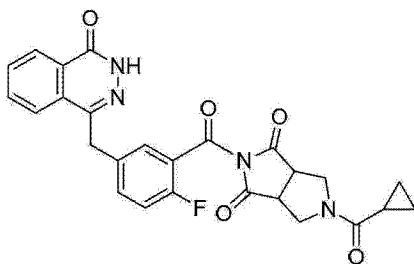
[0403] 2-(环丙烷羰基)-5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1,3(2H,3aH)-二酮

[0404]



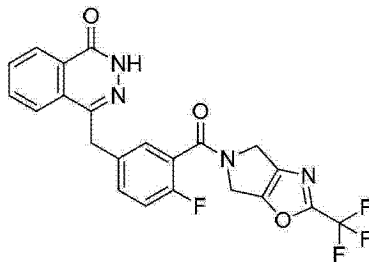
[0405] 5-(环丙烷羰基)-2-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1,3(2H,3aH)-二酮

[0406]



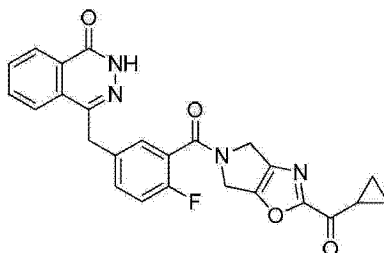
[0407] 4-(4-氟-3-(2-(三氟甲基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0408]



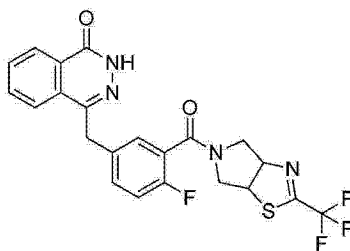
[0409] 4-(3-(2-(环丙烷羰基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0410]



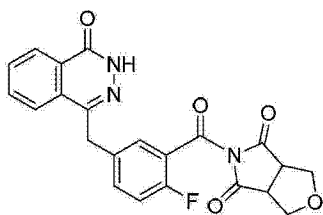
[0411] 4-(4-氟-3-(2-(三氟甲基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0412]



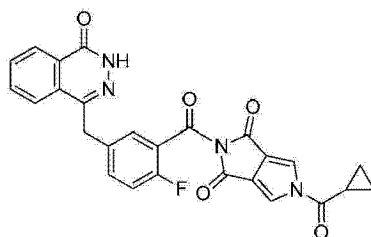
[0413] 5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)二氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-4,6(5H,6aH)-二酮

[0414]



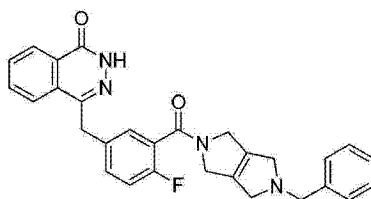
[0415] 5-(环丙烷羰基)-2-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,5H)-二酮

[0416]



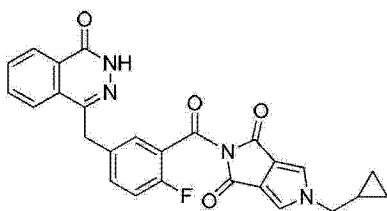
[0417] 4-(3-(5-苄基-1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0418]



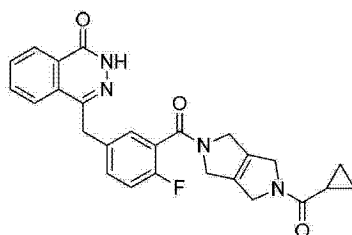
[0419] 5-(环丙基甲基)-2-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,5H)-二酮

[0420]



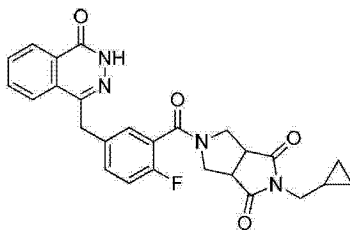
[0421] 4-(3-(5-(环丙烷羰基)-1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮

[0422]



[0423] 2-(环丙基甲基)-5-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

[0424]



[0425] 生物活性体外研究

[0426] 体外研究

[0427] 根据本发明甲磺酸甲酯 (MMS) 通过所选化合物的细胞杀灭活性的增强在获自普纳的细胞科学国家中心 (National Centre for Cell Science, Pune) 的 MCF-7 细胞系中通过使用 MTT 测试根据 Methods in Molecular Biology, 第 43 卷, In vitro Toxicity Testing Protocol, 第 6 章, 第 137-149 页中所述的通用方案进行评价。化合物基于采用烷基化剂 MMS 的 MCF-7 细胞的细胞存活百分比对 PARP1 的活性进行测试。

[0428] 化合物通过使用获自 Trevigen 的 HT 普适比色 PARP 测定试剂盒, 按照生产商的方案测试 PARP-1 抑制活性测试。

[0429] 这些化合物的结果提供于表 1 中。

[0430] 表 1 的结果表明, 这些化合物据发现都具有 PARP 1 抑制活性, 由此具有开发成治疗用途化合物的潜力。

[0431] 体内研究

[0432] 基于体外数据, 所选择的化合物增强甲基化化疗药物替莫唑胺 (temozolomide) 的抗肿瘤活性的能力在 SW 620 肿瘤模型中进行评价。

[0433] 生长有 SW 620 异种移植肿瘤的动物采用所述化合物结合 TMZ (50mg/kg, po) 每日一次治疗连续 5 天, 在这之后, 肿瘤放任生长出。相比于单独 TMZ 组的情况, 对于 TMZ+ 化合物的组合观察到肿瘤体积受相当大的抑制作用 (给出平均值作为相对肿瘤体积 (RTV) [表 2]。这些化合物并未加剧 TMZ 的全身毒性, 在第 6 天最大平均体重减轻 9-10%, 3 天内完全恢复体重并没有死亡, 这表明所述组合疗法在这种剂量方案下对这些化合物耐受性良好。

[0434] 雌性无胸腺裸小鼠用于抗肿瘤的体内研究。SW620 结肠直肠肿瘤细胞 (每动物 1×10^7 个细胞) s. c. 植入到每个小鼠的一个侧肢中。当肿瘤可触知 (植入后 10-12 天) 时, 将动物 ($n = 6-8$ 只 / 组) 用 5 个日剂量的替莫唑胺作为在 0.5% 甲基纤维素中的悬浮液以 50mg/kg 单独或在不同剂量下与 5 个日剂量口服给予 PARP 抑制剂组合口服给药进行治疗。肿瘤生长采用二维卡尺测量法进行测定。肿瘤体积使用公式 $a^2 \times b / 2$ 进行计算, 其中 a 是最小测量值而 b 是最大测量值。数据表示为中位数相对肿瘤体积 (RTV), 其定义为所计算出的肿瘤体积除以治疗初始天 (第 0 天) 的计算肿瘤体积。因此, 在第 0 天, RTV 值是 1 而 RTV4 是当肿瘤是其初始值的四倍大时。对照动物用载体 (1% 吐温 80 在甲基纤维素中) 单独治疗, 肿瘤生长延迟 (TGD) = 治疗组中到 RTV4 的时间 - 对照组中到 RTV4 的时间。

[0435] 表 1: 体外 PARP-1 活性

[0436]

化合物	体外 PARP-1 活性 IC ₅₀ (nM) ^a	化合物	体外 PARP-1 活性 IC ₅₀ (nM) ^a
Olaparib	8.39 ± 2.3	化合物 29	18.43
化合物 1	11.54	化合物 30	9.87
化合物 2	8.41	化合物 31	24.25
化合物 3	14.55	化合物 32	11.54
化合物 6	46.71	化合物 33	28.5
化合物 7	38.63	化合物 34	11.68
化合物 9	23.97	化合物 35	29.87
化合物 12	14.15	化合物 36	27.87
化合物 14	46.45	化合物 38	90.95
化合物 15	11.64	化合物 39	54.52
化合物 16	103.8	化合物 40	9.9
化合物 17	30.27	化合物 41	8.9
化合物 19	34.41	化合物 42	48.6
化合物 20	11.78	化合物 43	55.1
化合物 21	22.56	化合物 44	19.87
化合物 22	20.22	化合物 45	13.8
化合物 23	67.85	化合物 46	27.8
化合物 24	9.85	化合物 47	48.3
化合物 25	27.81	化合物 48	74.5

[0437]

化合物 26	35.95	化合物 54	15.4
化合物 27	12.47	化合物 55	13.23
化合物 28	20.73		

[0438] ^aPARP-1 IC₅₀是由4点剂量响应曲线计算的估算值[0439] 表2:化合物组合替莫唑胺(TMZ)在SW620肿瘤模型中的体内抗肿瘤功效^b。

[0440]

化合物	到RTV4的时间中位数(天)	肿瘤生长延迟(天)
载体(对照)	10	
替莫唑胺(50 mg/kg, po)	22	12
TMZ(50 mg/kg, po) + 实施例 20(50 mg/kg, po)	43	33
TMZ(50 mg/kg, po) + 实施例 35(10 mg/kg, po)	50	40
TMZ(50 mg/kg, po) + 实施例 36(10 mg/kg, po)	37	27
TMZ(50 mg/kg, po) + 实施例 36(30 mg/kg, po)	44	34
TMZ(50 mg/kg, po) + 实施例 36(100 mg/kg, po)	65	55

[0441] ^b小鼠每天一次口服剂量连续 5 天。所述化合物在 TMZ 之前 45min 给药。