

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016年10月20日 (20.10.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/165655 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/079489
- (22) 国际申请日: 2016年4月15日 (15.04.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
2015101889652 2015年4月17日 (17.04.2015) CN
- (71) 申请人: 上海汇伦生命科技有限公司 (SHANGHAI HUILUN LIFE SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区郭守敬路351号2号楼650-10室, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 樊兴 (FAN, Xing); 中国上海市闵行区都会路1835号L楼, Shanghai 201108 (CN)。 秦继红 (QIN, Jihong); 中国上海市闵行区都会路1835号L楼, Shanghai 201108 (CN)。
- (74) 代理人: 上海衡方知识产权代理有限公司 (HFG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国上海市静安区武定路969号华祺大厦14层, Shanghai 200040 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则 4.17 的声明:

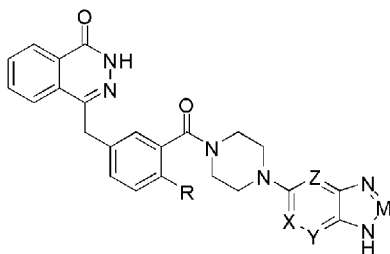
- 关于发明人身份(细则 4.17(i))
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: HETEROCYCLIC-IMIDAZOLE COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 杂环并咪唑类化合物、其药物组合物及其制备方法和用途



I

(57) Abstract: The present invention relates to heterocyclic-imidazole derivatives, a preparation method therefor and a medical use thereof, and particularly to new heterocyclic-imidazole derivatives as represented by general formula (I), a preparation method therefor, pharmaceutical compositions comprising same, and a use thereof as a therapeutic agent, particularly as a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor.

(57) 摘要: 本发明涉及一类杂环并咪唑类衍生物、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)所示的新的杂环并咪唑类衍生物、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。



WO 2016/165655 A1

说明书

杂环并咪唑类化合物、其药物组合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及杂环并咪唑类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物、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

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。

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。

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 种细胞核酶核细胞质酶的超家族。这种聚腺苷二磷酸-核糖基化作用可以调节目的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。

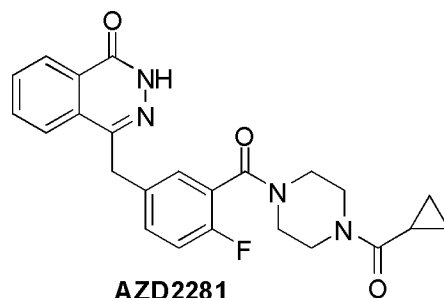
PARP-1 活性约占总的细胞 PARP 活性的 80%，它和与其最相近的 PARP-2 共同成为 PARP 家族中具备修复 DNA 损伤能力的成员。作为 DNA 损伤的感应器和信号蛋白，PARP-1 可以快速检测并直接结合至 DNA 损伤位点，之后诱导聚集 DNA 修复所需的多种蛋白，进而使 DNA 损伤得以修复。当细胞中的 PARP-1 缺乏时，PARP-2 可以替代 PARP-1 实现 DNA 损伤的修复。研究表明，与正常细胞相比，PARPs 蛋白在实体瘤中的表达普遍增强。此外，对于 DNA 修复相关基因缺失(如 BRCA-1 或 BRCA-2)的肿瘤(如乳腺肿瘤和卵巢癌)，表现出对 PARP-1 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成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。

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。

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。由于细胞内的 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。

目前临床在研的 PARP 抑制剂一共有 14 个，其中阿斯利康公司开发的 AZD2281 (结构式如下)已于 2014 年 12 月经美国 FDA 批准上市，治疗适应症

为对铂类试剂化疗敏感的晚期卵巢癌患者。相关专利申请为 WO2002036576 和 WO2006021801。



尽管目前已公开了一系列的 PARP 抑制剂，但仍需要开发新的具有更好药效、更优药代动力学性质和更低毒性的化合物。经过不懈努力，本发明涉及具有通式 (I) 所示的结构化合物，并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用。

发明内容

本发明的目的之一在于提供一种如通式 (I) 所示的新的杂环并咪唑类化合物或其药学上可接受的盐。

本发明的目的之二在于提供上述杂环并咪唑类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法。

本发明的目的之三在于提供一种制备上述杂环并咪唑类化合物或其药学上可接受的盐的中间体。

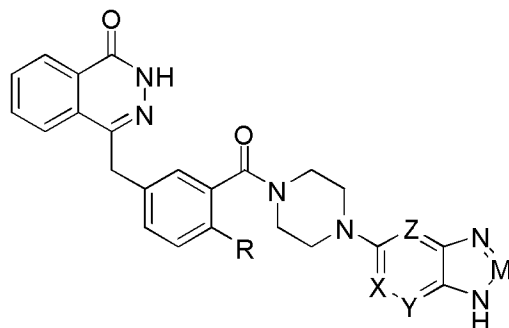
本发明的目的之四在于提供一种制备上述杂环并咪唑类化合物或其药学上可接受的盐的中间体的制备方法。

本发明的目的之五在于提供一种所述中间体用于制备上述通式 (I) 所示化合物及其衍生物的应用。

本发明的目的之六在于提供一种以上述杂环并咪唑类化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的药物组合物。

本发明目的之七在于提供一种上述杂环并咪唑类化合物或其药学上可接受的盐在药物中的应用。

作为本发明第一方面的杂环并咪唑类化合物，其为通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

其中，通式 (I) 中：

R 为氢、卤素、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷基；

X、Y、Z 其中一个为氮，其余为碳氢或者 X、Y、Z 其中一个为碳氢，其余为氮；

M 为氮或 CR₁；

R₁ 为氢、氧、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基。

进一步优选地，本发明提供的结构如通式 (I) 所示的化合物，其中：

R 为氢、氟、甲氧基或者三氟甲基；

X、Y、Z 其中一个为氮，其余为碳氢或者 X、Y、Z 其中一个为碳氢，其余为氮；

M 为氮或 CR₁；

R₁ 为氢、氧、甲基或三氟甲基。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式 (I) 所示的化合物，其中 R 为氢、卤素、C₁-C₃ 烷氧基或 C₁-C₃ 卤代烷基。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式 (I) 所示的化合物，其中 R 为氢、氟、甲氧基或三氟甲基。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式 (I) 所示的化合物，其中 X 和 Z 为氮，Y 为碳氢或者 X 为氮，Y 和 Z 为碳氢或者 Z 为氮，X 和 Y 为碳氢或 Y 为氮，X 和 Z 为碳氢。

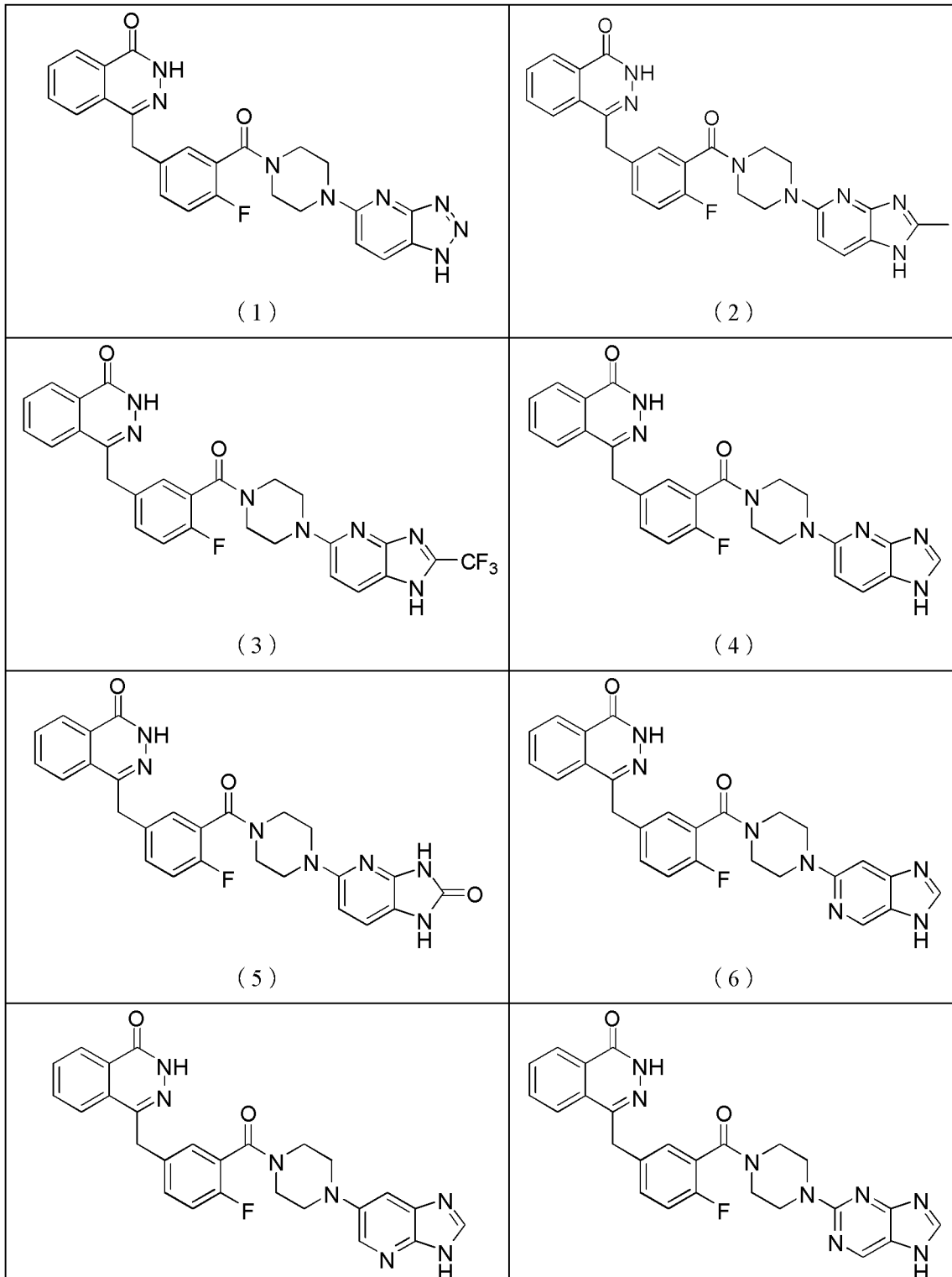
在本发明的一个具体实施方案中，一种通式 (I) 所示的化合物，其中 R₁ 为氢、氧或 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基。

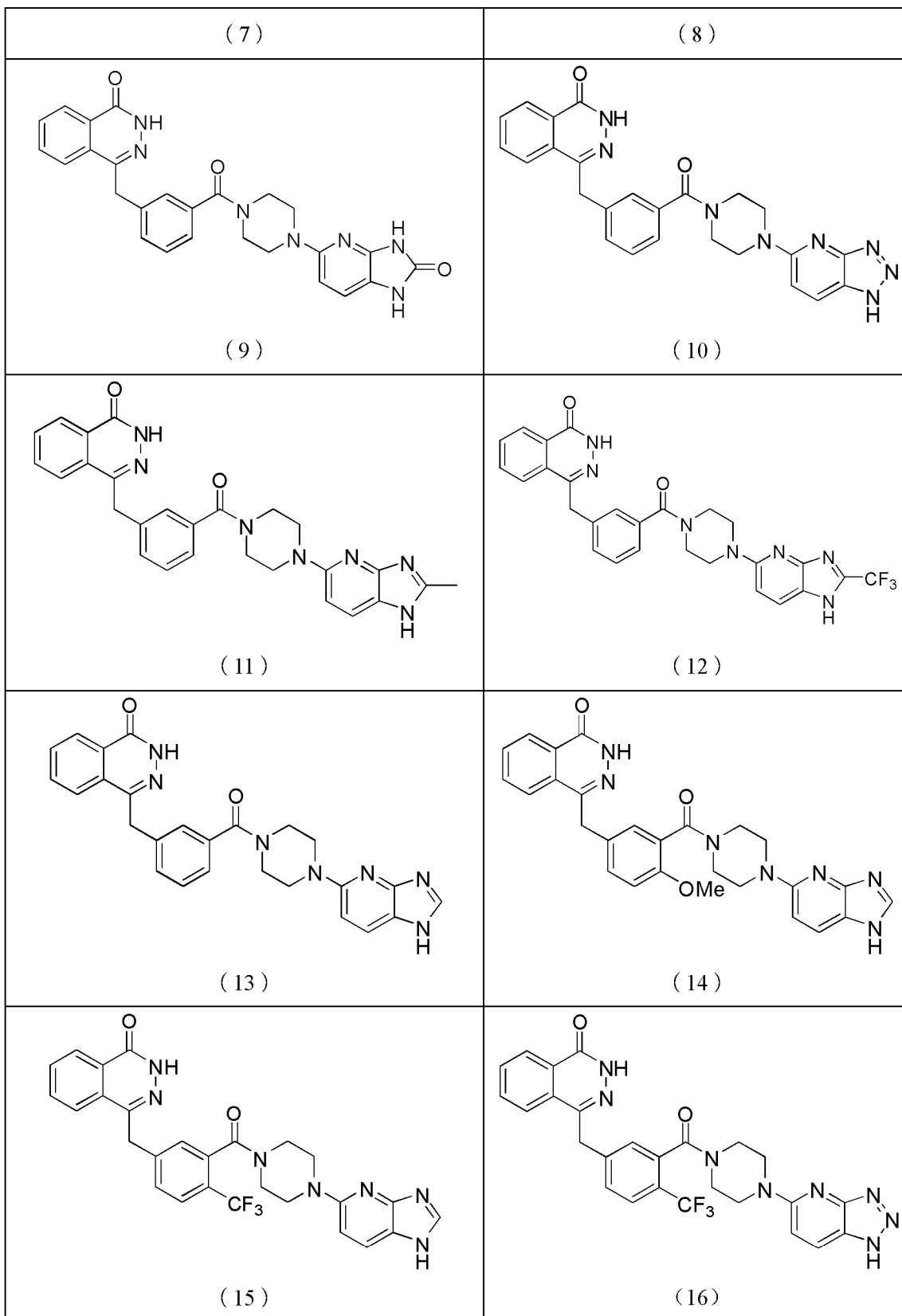
在本发明的一个具体实施方案中，一种通式 (I) 所示的化合物，其中 R₁ 为氢、氧或 C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 卤代烷基。

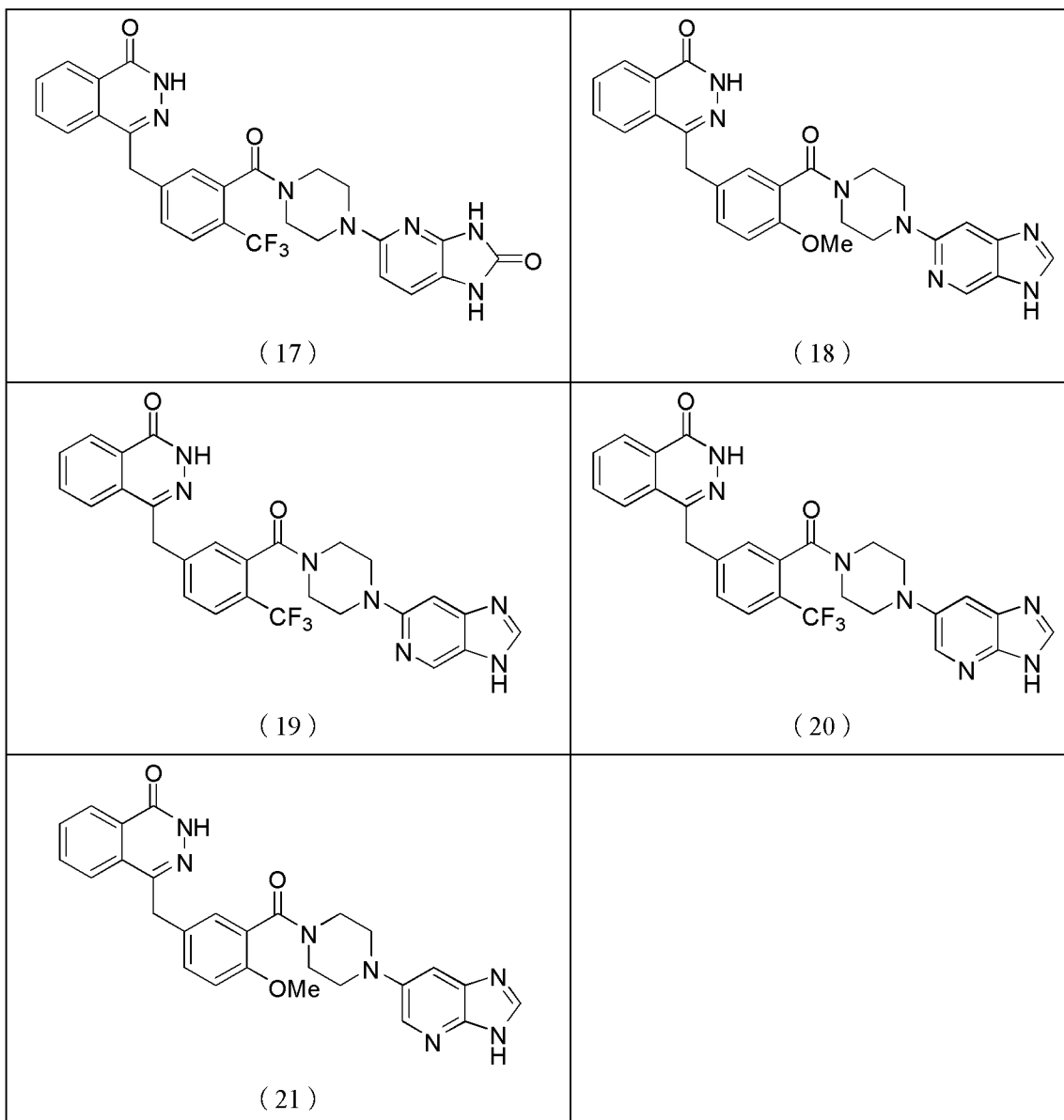
在本发明的一个具体实施方案中，一种通式（I）所示的化合物，其中 R_1 为氢、氧或甲基或三氟甲基。

在本发明的一个优选实施例中，所述通式（I）的杂环并咪唑类化合物为 4-(3-(哌嗪-1-羰基)苄基)吡嗪-1(2 氢)-酮类化合物及其可药用盐。

最优选地，本发明通式（I）所示的化合物选自如下化合物（1）～（21）：



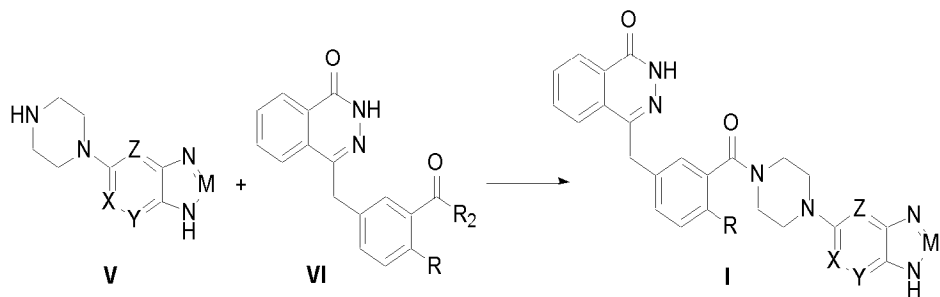




所述通式 (I) 所示的化合物为互变异构体、对映异构体、非对映异构体、内消旋体、外消旋体及其混合物形式。

所述通式 (I) 所示的化合物为药学可接受的衍生物。

本发明所述通式 (I) 所示的化合物可以以药学上可接受的盐的形式存在。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:



其中, R、X、Y、Z 和 M 的定义如上述所述; R₂ 为羟基、卤素、二咪唑-1-

基；其具体步骤如下：

中间体（V）与吡嗪类羧酸衍生物（VI）发生缩合反应，生成通式（I）所示的化合物。

在本发明的一个具体实施方案中，中间体（V）由如下步骤制备：

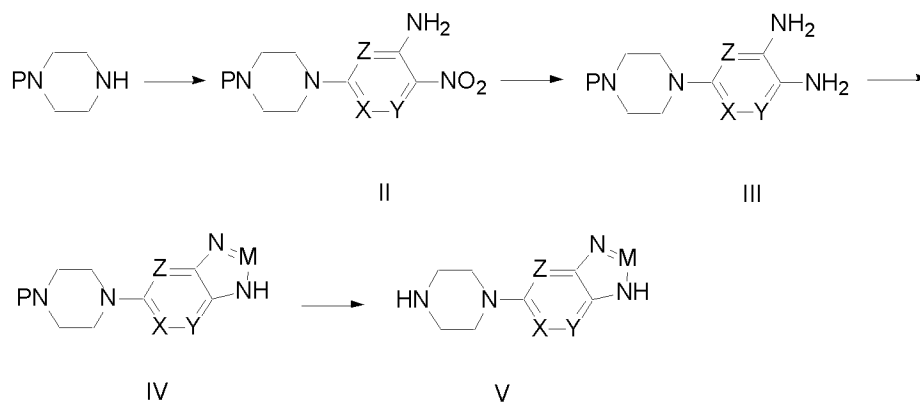
步骤 1)：单保护的哌嗪与含有氨基、硝基取代的杂环卤代物发生亲核取代反应，得到中间体（II）；

步骤 2)：中间体（II）发生催化氢化还原硝基，得到中间体（III）；

步骤 3)：中间体（III）通过与乙酸酐、三氟乙酸酐、原甲酸三甲酯、羰基二咪唑或叠氮化合物发生环合反应，得到中间体（IV）；

步骤 4)：中间体（IV）脱除胺基保护基，得到中间体（V）；

其反应式如下：



其中，P 为胺基保护基，X、Y、Z 其中一个为氮，其余为碳氢或者 X、Y、Z 其中一个为碳氢，其余为氮；

M 为氮或 CR₁；

R₁ 为氢、氧、甲基或三氟甲基。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式（I）所示的化合物，其中 X 和 Z 为氮，Y 为碳氢或者 X 为氮，Y 和 Z 为碳氢或者 Z 为氮，X 和 Y 为碳氢或 Y 为氮，X 和 Z 为碳氢。

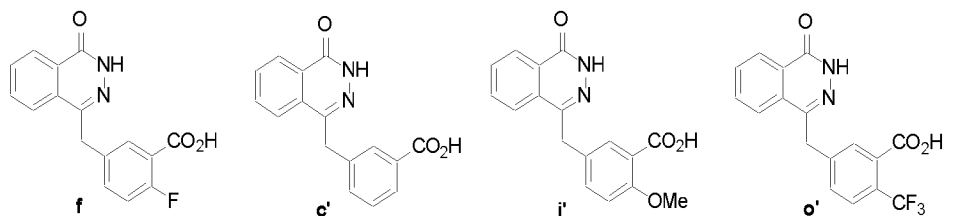
在本发明的一个具体实施方案中，一种通式（I）所示的化合物，其中 R₁ 为氢、氧、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式（I）所示的化合物，其中 R₁ 为氢、氧、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 卤代烷基。

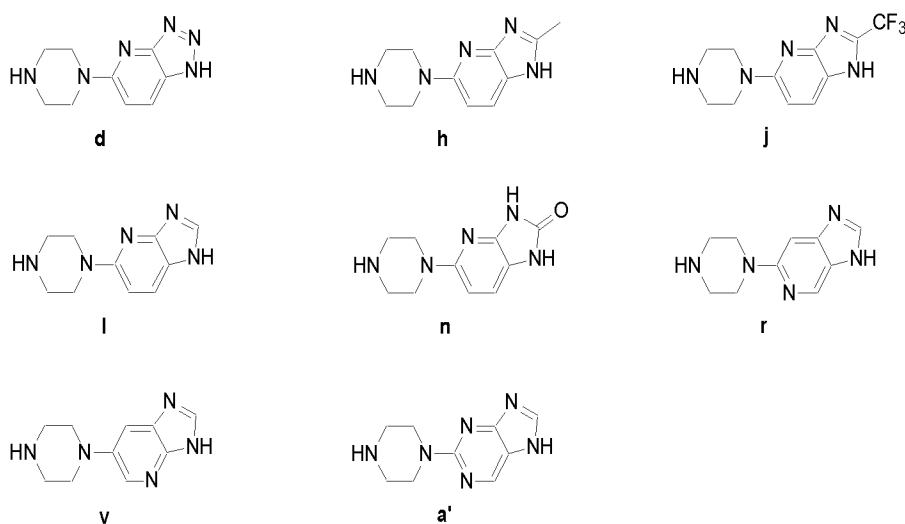
在本发明的一个具体实施方案中，一种通式（I）所示的化合物，其中 R₁

为氢、氧、甲基或三氟甲基。

优选地，所述咪唑类羧酸衍生物（VI）所示的化合物如下：



优选地，所述中间体 V 所示的化合物如下：



在本发明的一个具体实施方案中，所述缩合反应中使用的缩合剂选自 1,1'-羰基二咪唑、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

在本发明的一个具体实施方案中，所述缩合反应中使用的溶剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、二甲亚砜、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯啉酮、丙酮。

在本发明的一个具体实施方案中，所述缩合反应中加入无机碱或有机碱。

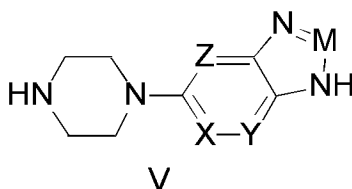
在本发明的一个具体实施方案中，所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺、哌啶。

在本发明的一个具体实施方案中，中间体（III）通过与亚硝酸钠、乙酸酐、三氟乙酸酐、原甲酸三甲酯或叠氮化合物发生环合反应，得到中间体（IV）。

在本发明的一个具体实施方案中，中间体（III）通过与乙酸酐、三氟乙酸酐、原甲酸三甲酯或叠氮化钠发生环合反应，得到中间体（IV）。

作为本发明第三方面的制备上述通式（I）所示杂环并咪唑类化合物的中间

体，其为以下结构式（V）所示的化合物：



其中，中间体（V）中：

X、Y、Z 其中一个为氮，其余为碳氢或者 X、Y、Z 其中一个为碳氢，其余为氮；

M 为氮或 CR₁；

R₁ 为氢、氧、烷基、烷氧基或卤代烷基。

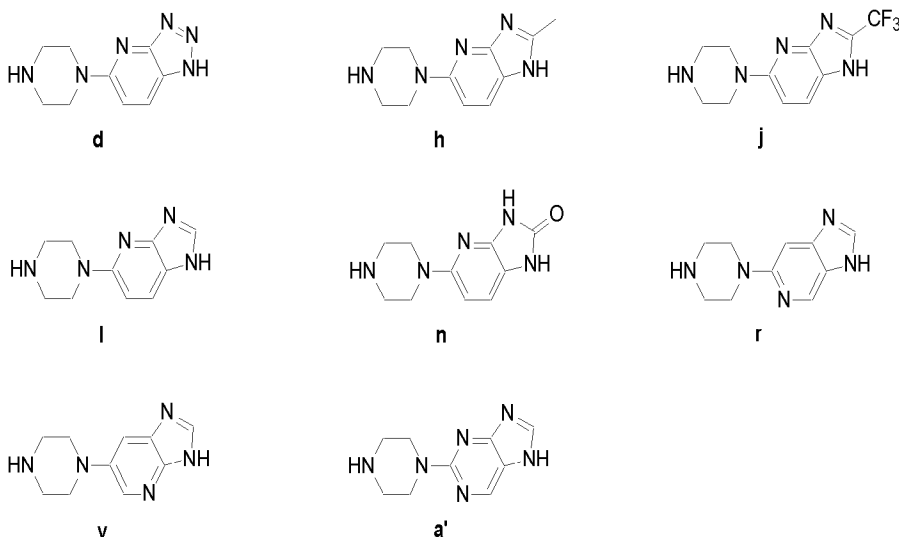
在本发明的一个具体的实施方案中，X 和 Z 为氮，Y 为碳氢或者 X 为氮，Y 和 Z 为碳氢或者 Z 为氮，X 和 Y 为碳氢或者 Y 为氮，X 和 Z 为碳氢。

在本发明的一个具体的实施方案中，R₁ 为氢、氧、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基。

在本发明的一个具体的实施方案中，R₁ 为氢、氧、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 卤代烷基。

在本发明的一个具体的实施方案中，R₁ 为氢、氧、甲基或三氟甲基。

具体优选地，所述中间体（V）所示的化合物如下：



作为本发明第四方面的上述中间体（V）的制备方法，其中，中间体（V）由如下步骤制备：

步骤 1)：单保护的哌嗪与含有氨基、硝基取代的杂环卤代物发生亲核取代

性损伤、神经毒性、出血性休克、炎性疾病、多发性硬化症、神经退化性疾病或糖尿病。文献 Cantoni 等 (Biochim. Biophys. Acta, 1989, 1014 : 1-7) 和 Liaudet 等 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97(3), 2000, 97(3) : 10203-10208) 提供了上述疾病与 PARP 活性之间关系的研究情况的研究。

作为本发明第七方面的应用,其中是所述通式(I)所示的化合物在制备用于肿瘤治疗的辅助药物中的应用。

作为本发明第七方面的应用,其中是所述通式(I)所示的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。

作为本发明第七方面的应用,其中是所述药物组合物在制备用于癌症治疗的辅助药物中的应用。

作为本发明第七方面的应用,其中是所述通式(I)所示的化合物在制备用于癌症化疗的药物或强化放疗药物中的应用。

作为本发明第七方面的应用,其中是所述通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于癌症化疗的药物或强化放疗药物中的应用。

作为本发明第七方面的应用,其中是所述药物组合物在制备用于癌症化疗的药物或强化放疗药物中的应用。

作为本发明第七方面的应用,其中是所述通式(I)所示的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。

作为本发明第七方面的应用,其中所述通式(I)所示的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。

作为本发明第七方面的应用,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。

作为优选地,所述的癌症的同源重组(HR)依赖性的DNA双链断裂修复途径是缺陷的。

其中,作为优选地,所述癌症含有一种或多种相对于正常细胞通过同源重组(HR)依赖性的DNA双链断裂修复的能力而减低或丧失的癌细胞。

作为优选地,所述癌症具有BRCA-1或BRCA-2缺陷、突变表型。其中进

一步优选地，所述癌症为 BRCA-1 或/和 BRCA-2 缺陷、突变的癌症。

作为优选地，所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、结肠癌或肝癌。

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。

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

以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

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。

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。

术语“C₁-C₆ 卤代烷基”是指直链或支链部分并含有 1 至 6 个碳原子的饱和一价烃基中氢原子部分或全部被卤素原子取代形成的化合物。

术语“C₁-C₆ 烷氧基”是指氧原子相连的直链或支链部分并含有 1 至 6 个碳原子的饱和一价烃基。包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基。

术语“对映异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像关系的立体异构体。

术语“构象异构体”是指有机分子由单键旋转而产生的异构体。

术语“互变异构体”是指某些有机化合物的结构在两种官能团异构体间产生平衡互相转换的现象，相应的异构体成为互变异构体。

术语“内消旋体”是指分子内含有不对称性的原子，但因具有对称因素而形成的不旋光性化合物。

术语“外消旋体”是指一种具有旋光性的手性分子与其对映体的等摩尔混合物。

术语“代谢产物和代谢产物前体或前药”是指通过代谢过程产生或消耗的物质；前药是指药物经化学结构修饰得到的化合物，在体外没有活性，在生物体或人体内转化为原来的药物而发挥药效。

术语“衍生物”是指化合物中的原子或基团被其他原子或基团取代而衍生的较复杂的产物。

术语“治疗有效量”是指实现所需生物反应的任意量。

术语“卤素”和“卤代”是指 F、Cl、Br、I。

“药物组合物”指将本发明中的化合物中的一个或多个与别的化学成分，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。

“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。

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。

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申请内容，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应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

下面结合实施例，进一步阐述本发明：

制备实施例

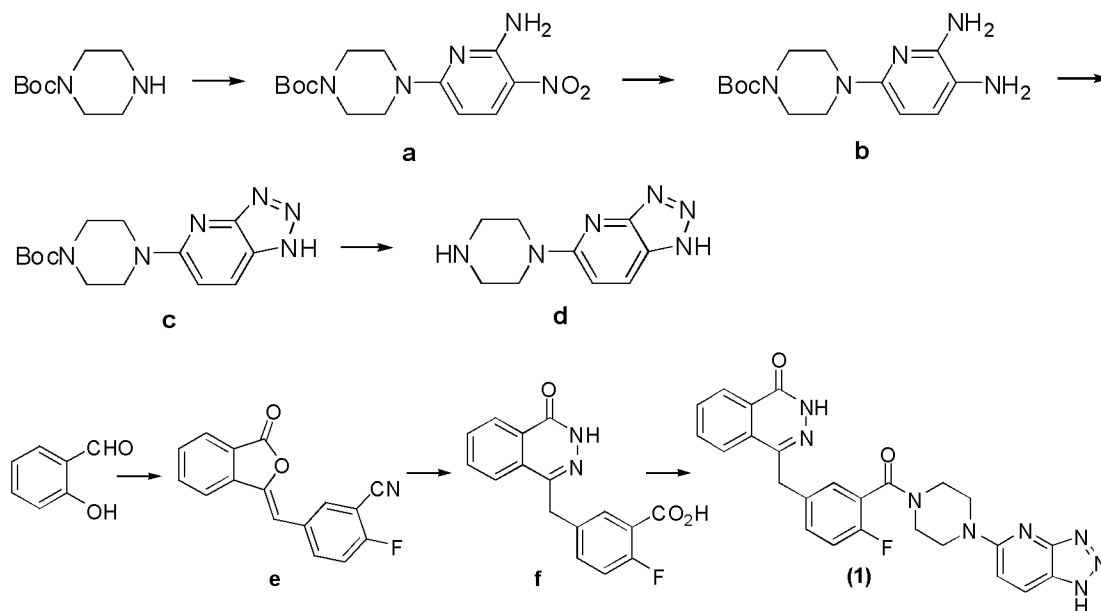
化合物的结构式通过核磁共振（NMR）或/和质谱（MS）来确定的。NMR位移（ δ ）以 10^{-6} （ppm）的单位给出。测定溶剂为氘代甲醇、氘代二甲亚砜、氘代氯仿，内标为四甲基硅烷。

MS 的测定用液质联用质谱仪（生产商：岛津，型号：LCMS-2020）

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可从市售产品中直接购得。

实施例 1

化合物（1）：4-(3-(4-(1 氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡啶-1(二氢)-酮的制备，具体反应式如下：



步骤 1：4-(6-氨基-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

将溶有化合物单叔丁氧羰基保护哌嗪（1.86g, 10mmol）的二甲基甲酰胺（10mL）中加入 6-氯-3-硝基-2-氨基吡啶（1.91g, 11mmol）和二异丙基乙胺（1.55g, 12mmol），室温反应 8 小时后减压除去溶剂，残余物经快速柱层析分离

(二氯甲烷: 甲醇=50: 1) 得到白色固体化合物 **a**: 4-(6-氨基-5-硝基哌啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (2.72g, 收率 84%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 324$ 。

步骤 2: 4-(5,6-二氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

将 10% 钯碳 (259mg) 加入溶有化合物 **a** (2.59g, 8mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液中, 常温下氢化 7 小时, 过滤, 残余物经快速柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到黄色固体化合物 **b**: 4-(5,6-二氨基哌啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (2.25g, 收率 93%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 294$ 。

步骤 3: 4-(1 氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

在一个溶有化合物 **b** (1.76g, 6mmol) 的乙酸溶液 (30mL) 中加入亚硝酸钠 (0.42g, 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 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到淡黄色固体化合物 **c**: 4-(1 氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (1.64g, 收率 90%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 305$ 。

步骤 4: 5-(哌嗪-1-基)-1 氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶的制备

在一个溶有化合物 **c** (1.52g, 5mmol) 的二氯甲烷溶液 (10mL) 中加入三氟乙酸 (2.28g, 20mmol), 室温反应 8 小时后减压除去溶剂, 残余物用二氯甲烷 (20mL) 溶解, 加入碳酸氢钠直至 pH=8, 浓缩除去溶剂, 残余物经快速柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到淡黄色固体化合物 **d**: 5-(哌嗪-1-基)-1 氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶 (0.87g, 收率 86%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 205$ 。

步骤 5: 2-氟-4-((3-氧代异苯并呋喃-1(3 氢)-亚基)甲基)苯氧的制备

冰浴下, 在一个溶有甲醇钠 (61.8g, 1.14mol) 的无水甲醇溶液 (1L) 中缓慢加入亚磷酸二甲酯 (97mL, 1.06mol)。保持反应体系温度低于 5 °C, 20 分钟内缓慢滴加 2-羧基苯甲醛 (135g, 0.9mol)。上述反应体系逐渐升至室温, 并在半小时内逐渐滴加甲基磺酸 (81.6mL, 1.26mol)。减压除去溶剂后, 残余物用水 (600mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (500mL) 萃取三次。合并有机相, 并用水 (100mL) 萃取两次, 有机相用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂得到淡黄色固体化合物 3-氧代-1,3-二氢苯并异呋喃-1-基亚磷酸二甲酯, 未经纯化直接投入下一步反应。将溶有上步反应未经纯化的化合物 3-氧代-1,3-二氢苯并异呋喃-1-基亚磷酸二甲酯 (35g, 0.14mol) 的四氢呋喃溶液 (330mL) 中加入 2-氟-5-甲酰基苯氧 (20.9g,

0.14mol), 体系降温至 15 °C, 30 分钟内缓慢滴加三乙胺 (19.5mL, 0.14mol)。
上述反应体系逐渐升至室温, 减压除去溶剂, 残余物用水 (250mL) 打浆, 过滤得到白色固体化合物 **e**: 2-氟-4-((3-氧代异苯并呋喃-1(3 氢)-亚基)甲基)苯氧(37.2g, 收率 96%)。

步骤 6: 2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢吡嗪-1-基)甲基)苯甲酸的制备

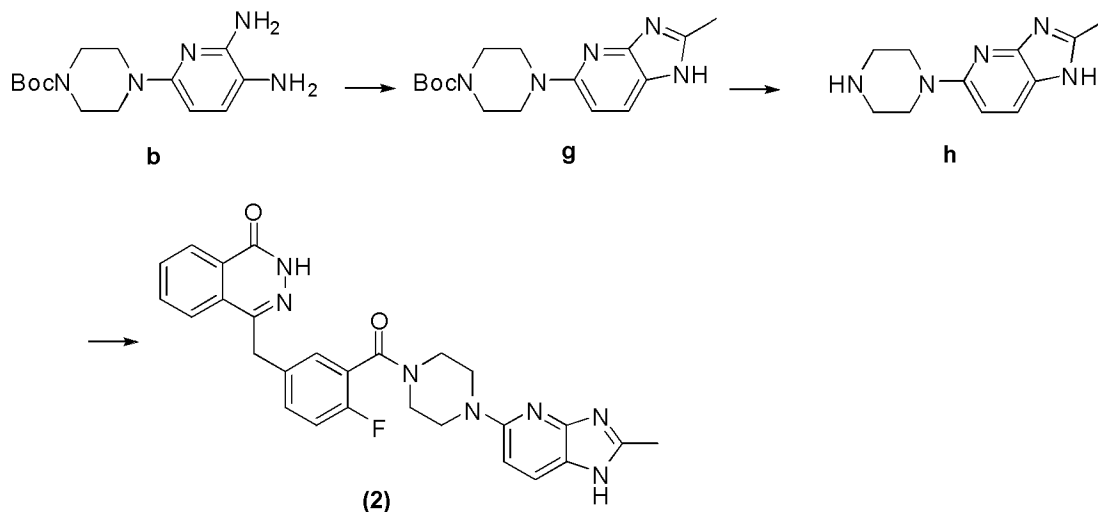
在一个溶有化合物 **e** (37g, 0.14mol) 的水溶液 (200mL) 中加入 13N 氢氧化钠溶液 (50mL), 升温至 90°C 搅拌 1 小时。将上述反应体系降至 70°C 后加入水合肼 (100mL, 2mol), 保持该温度搅拌 18 小时。反应液冷却至室温, 使用 8N 的盐酸调节上述体系至 pH=4, 过滤, 滤饼依次用水 (60mL) 洗涤两次, 乙醚 (50mL) 洗涤三次, 真空干燥得到白色固体化合物 **f**: 2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢吡嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (30.1g, 收率 77%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 299$ 。

步骤 7: 4-(3-(4-(1 氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备

在一个溶有化合物 **f** (50mg, 0.17mmol) 的二甲基甲酰胺溶液 (5mL) 中加入化合物 **d** (49mg, 0.24mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (77mg, 0.2mmol) 和三乙胺 (70mg, 0.7mmol), 室温搅拌过夜。浓缩除去溶剂, 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**): 4-(3-(4-(1 氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (16mg, 收率 20%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 485$ 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.57 (s, 1H), 8.24-8.12 (m, 2H), 7.96-7.74 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.73 (br, 6H), 3.57 (br, 2H)。

实施例 2

化合物 (**2**): 4-(4-氟-3-(4-(2-甲基-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



步骤 1: 4-(2-甲基-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

在一个溶有化合物 **b** (1.47g, 5mmol) 的乙酸溶液 (30mL) 中加入乙酸酐 (0.56g, 5.5mmol), 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 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到淡黄色固体化合物 **g**: 4-(2-甲基-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (0.73g, 收率 46%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 318$ 。

步骤 2: 2-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶的制备

采用实施例 1 步骤 4 制备化合物 **d** 类似的方法, 通过化合物 **g** 与三氟乙酸发生脱除保护基反应制得化合物 **h**: 2-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶 (320mg, 收率 82%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 218$ 。

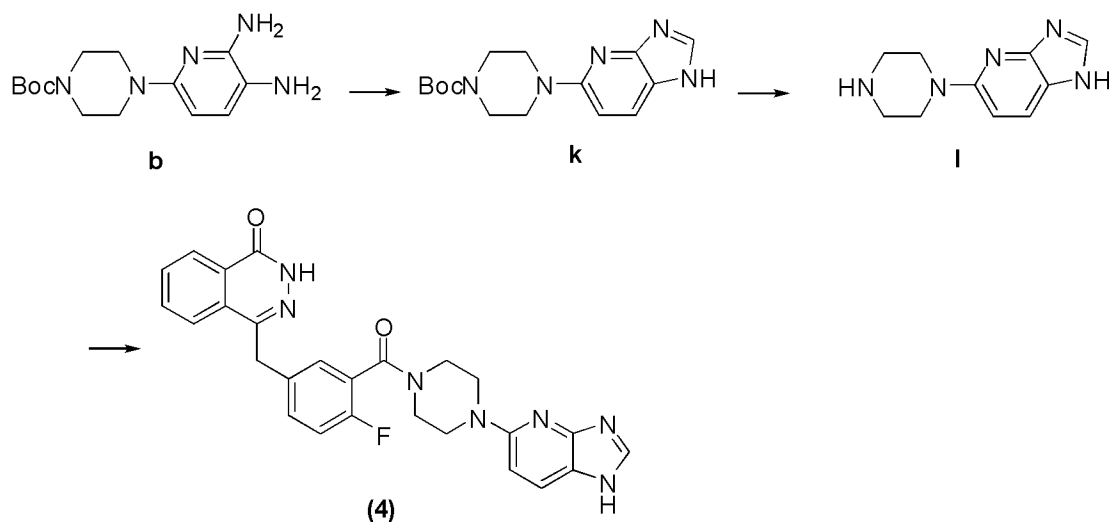
步骤 3: 4-(4-氟-3-(4-(2-甲基-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)咪唑-1(二氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 **h** 与化合物 **f** 发生缩合反应制得化合物 (2): 4-(4-氟-3-(4-(2-甲基-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)咪唑-1(二氢)-酮 (26mg, 收率 32%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 498$ 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.55 (s, 1H), 8.23-8.12 (m, 2H), 7.96-7.75 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.72 (br, 4H), 3.56 (br, 4H), 2.63 (s, 3H)。

实施例 3

化合物 (3): 4-(4-氟-3-(4-(2-三氟甲基)-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基咪唑-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:

咪嗪-1(二氢)-酮的制备，具体反应式如下：



步骤 1：4-(1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

在一个溶有化合物 **b** (1.47g, 5mmol) 的原甲酸三甲酯溶液 (6g) 中加入对甲苯磺酸 (86mg, 0.5mmol)，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 (二氯甲烷：甲醇=10：1) 得到淡黄色固体化合物 **k**：4-(1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (0.73g, 收率 48%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 304$ 。

步骤 2：5-(哌嗪-1-基)-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶的制备

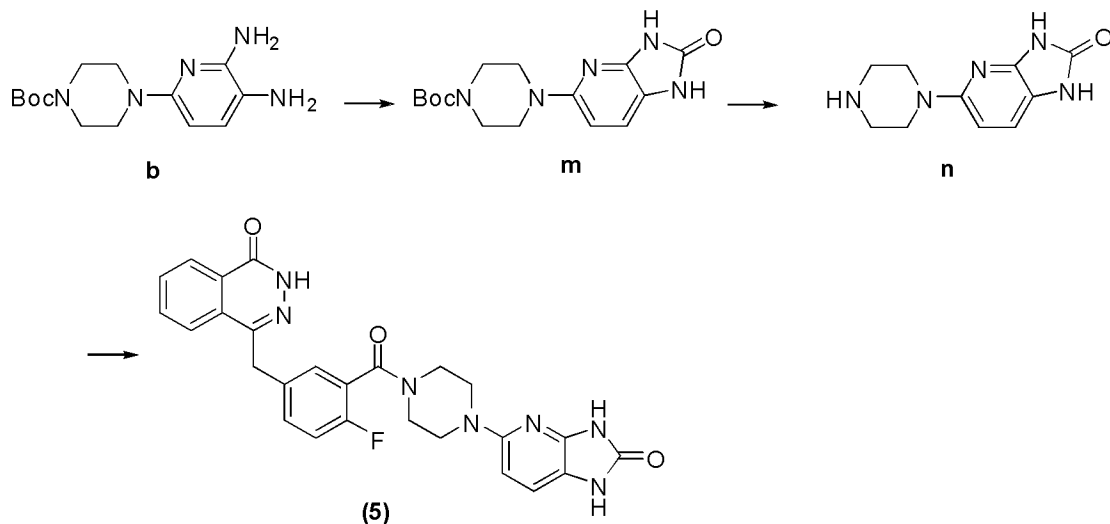
采用实施例 1 步骤 4 制备化合物 **d** 类似的方法，通过化合物 **k** 与三氟乙酸发生脱除保护基反应制得化合物 **l**：5-(哌嗪-1-基)-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶 (307mg, 收率 73%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 204$ 。

步骤 3：4-(3-(4-(1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)咪嗪-1(二氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法，通过化合物 **l** 与化合物 **f** 发生缩合反应制得化合物 (4)：4-(3-(4-(1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)咪嗪-1(二氢)-酮 (25mg, 收率 31%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 484$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.61 (br, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.73 (br, 2H), 3.58 (br, 2H), 3.42 (br, 4H)。

实施例 5

化合物 (5): 4-(4-氟-3-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



步骤 1: 4-(2-氧代-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

在一个溶有化合物 **b** (1.47g, 5mmol) 的无水四氢呋喃溶液 (20mL) 中加入羰基二咪唑 (1.62g, 10mmol), 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 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到淡黄色固体化合物 **m**: 4-(2-氧代-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (1.24g, 收率 78%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 320$ 。

步骤 2: 5-(哌嗪-1-基)-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3 氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 4 制备化合物 **d** 类似的方法, 通过化合物 **m** 与三氟乙酸发生脱除保护基反应制得化合物 **n**: 5-(哌嗪-1-基)-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3 氢)-酮 (331mg, 收率 79%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 220$ 。

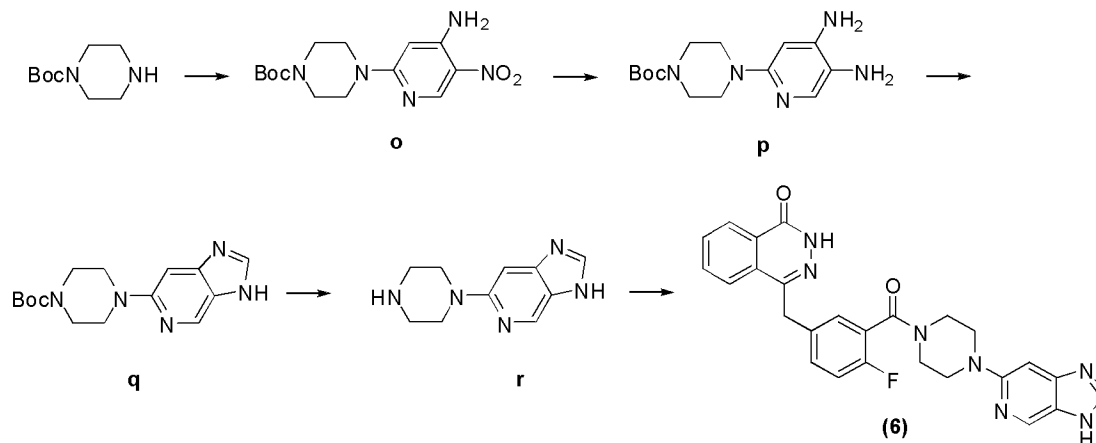
步骤 3: 4-(4-氟-3-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 **n** 与化合物 **f** 发生缩合反应制得化合物 (5): 4-(4-氟-3-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (32mg, 收率 36%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 500$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.58 (br, 1H), 10.97 (br, 1H), 10.39 (br, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.46-7.42

(m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.36 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.33 (s, 2H), 3.73 (br, 2H), 3.40 (br, 2H), 3.26-3.21 (br, 4H)。

实施例 6

化合物 (6): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)咪唑-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



步骤 1: 4-(4-氨基-5-硝基哌啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 步骤 1 制备化合物 a 类似的方法, 通过化合物单叔丁氧羰基保护哌嗪与 2-氯-5-硝基-4-氨基吡啶发生亲核取代反应制得化合物 o: 4-(4-氨基-5-硝基哌啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯(1.1g, 收率 86%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 324$ 。

步骤 2: 4-(4,5-二氨基哌啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 步骤 2 制备化合物 b 类似的方法, 通过化合物 o 发生催化氢化反应制得化合物 p: 4-(4,5-二氨基哌啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯(0.9g, 收率 97%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 294$ 。

步骤 3: 4-(3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

采用实施例 4 步骤 1 制备化合物 k 类似的方法, 通过化合物 p 与原甲酸三甲酯发生环合反应化合物 q: 4-(3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯(0.6g, 收率 82%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 304$ 。

步骤 4: 6-(哌嗪-1-基)-3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶的制备

采用实施例 1 步骤 4 制备化合物 d 类似的方法, 通过化合物 q 与三氟乙酸发生脱除保护基反应制得化合物 r: 6-(哌嗪-1-基)-3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶(279mg, 收率 75%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 204$ 。

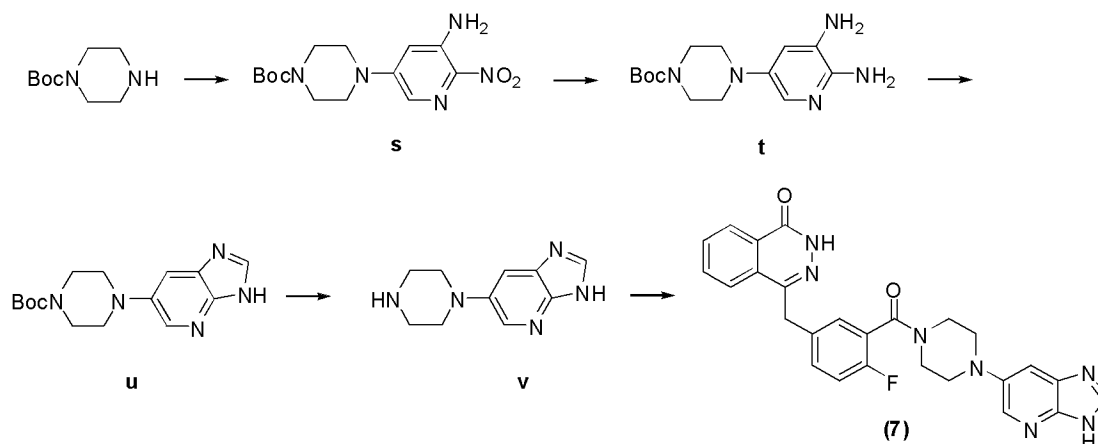
步骤 5: 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)咪唑-1(二氢)-酮的制备

-1(二氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 **r** 与化合物 **f** 发生缩合反应制得化合物 (6): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)咪嗪-1(二氢)-酮 (16mg, 收率 20%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 484$ 。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.57 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.09 (s, 1H), 7.98-7.80 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.75 (br, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.39 (br, 4H)。

实施例 7

化合物 (7): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)咪嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



步骤 1: 4-(5-氨基-6-硝基哌啶-3-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 步骤 1 制备化合物 **a** 类似的方法, 通过化合物单叔丁氧羰基保护哌嗪与 5-溴-2-硝基-3-氨基吡啶发生亲核取代反应制得化合物 **s**: 4-(5-氨基-6-硝基哌啶-3-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (0.7g, 收率 82%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 324$ 。

步骤 2: 4-(5,6-二氨基哌啶-3-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 步骤 2 制备化合物 **b** 类似的方法, 通过化合物 **s** 发生催化氢化反应制得化合物 **t**: 4-(5,6-二氨基哌啶-3-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (0.52g, 收率 91%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 294$ 。

步骤 3: 4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

采用实施例 4 步骤 1 制备化合物 **k** 类似的方法, 通过化合物 **t** 与原甲酸三甲酯发生环合反应化合物 **u**: 4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (0.36g, 收率 73%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 304$ 。

步骤 4: 6-(哌嗪-1-基)-3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶的制备

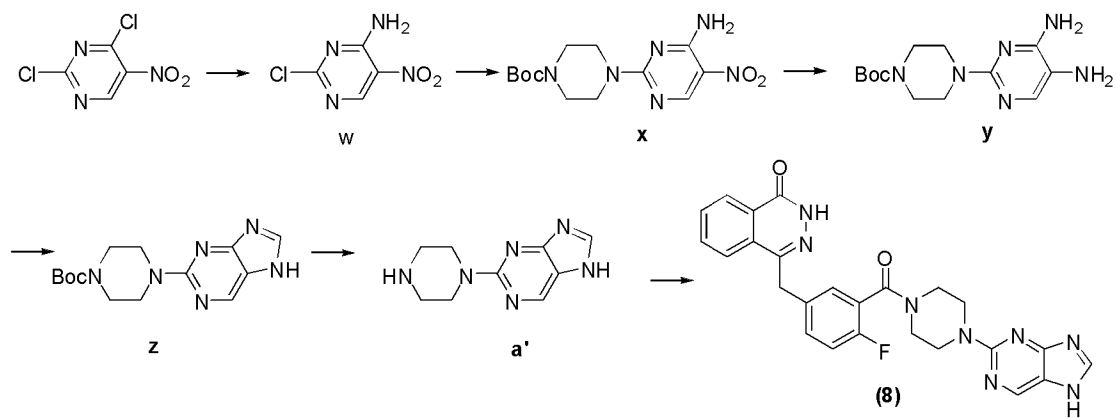
采用实施例 1 步骤 4 制备化合物 **d** 类似的方法, 通过化合物 **u** 与三氟乙酸发生脱除保护基反应制得化合物 **v**: 6-(哌嗪-1-基)-3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶 (126mg, 收率 82%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 204$ 。

步骤 5: 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)咪唑-1(二氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (**1**) 类似的方法, 通过化合物 **v** 与化合物 **f** 发生缩合反应制得化合物 (**7**): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)咪唑-1(二氢)-酮 (16mg, 收率 22%)。MS (ESI): m/z 484 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.59 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 3H), 7.98-7.79 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.78 (br, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.03 (br, 2H)。

实施例 8

化合物 (**8**): 4-(3-(4-(7 氢-嘌呤-2-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)咪唑-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



步骤 1: 2-氯-5-硝基-4-氨基嘧啶的制备

将溶有 2,4-二氯-5-硝基嘧啶 (500mg, 2.5mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 中加入碳酸氢钠 (238mg, 2.8mmol) 和氨水 (0.3mL), 55°C 反应 2 小时后减压除去溶剂, 残余物经快速柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=100: 1) 得到白色固体化合物 **w**: 2-氯-5-硝基-4-氨基嘧啶 (0.47g, 收率 84%)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 175$ 。

步骤 2: 4-(4-氨基-5-硝基嘧啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 步骤 1 制备化合物 **a** 类似的方法, 通过化合物单叔丁氧羰基保

护哌嗪与化合物 **w** 发生亲核取代反应制得化合物 **x**: 4-(4-氨基-5-硝基嘧啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (0.61g, 收率 87%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 325$ 。

步骤 3: 4-(4,5-二氨基嘧啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 步骤 2 制备化合物 **b** 类似的方法, 通过化合物 **x** 发生催化氢化反应制得化合物 **z**: 4-(4,5-二氨基嘧啶-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (0.26g, 收率 76%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 295$ 。

步骤 4: 4-(7 氢-嘌呤-2-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯的制备

采用实施例 4 步骤 1 制备化合物 **k** 类似的方法, 通过化合物 **y** 与原甲酸三甲酯发生环合反应化合物 **z**: 4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (0.36g, 收率 73%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 305$ 。

步骤 5: 2-(哌嗪-1-基)-7 氢-嘌呤的制备

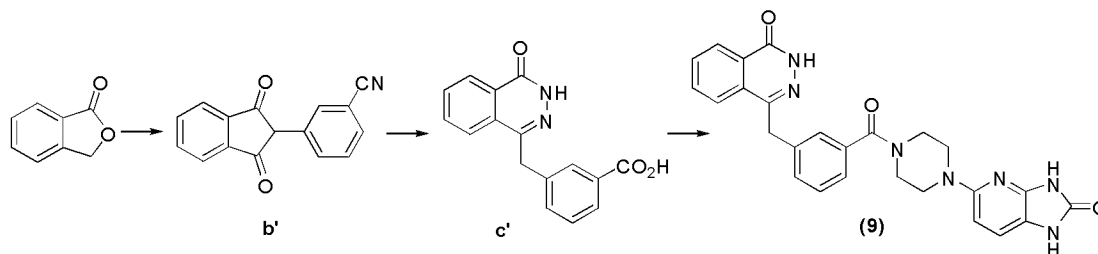
采用实施例 1 步骤 4 制备化合物 **d** 类似的方法, 通过化合物 **z** 与三氟乙酸发生脱除保护基反应制得化合物 **a'**: 2-(哌嗪-1-基)-7 氢-嘌呤 (141mg, 收率 74%)。MS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 205$ 。

步骤 6: 4-(3-(4-(7 氢-嘌呤-2-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (**1**) 类似的方法, 通过化合物 **a'** 与化合物 **f** 发生缩合反应制得化合物 (**8**): 4-(3-(4-(7 氢-嘌呤-2-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (88mg, 收率 74%)。MS (ESI) m/z : 485 $[M+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.78 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 2H)。

实施例 9

化合物 (**9**): 4-(3-(4-(2-羰基-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



步骤 1: 3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1 氢-茛-2-基)苯氰的制备

冰浴下，在一个溶有异苯并呋喃-1(3 氢)-酮 (51g, 0.38mol) 和三氰基苯甲醛 (52g, 0.39mol) 的丙酸乙酯溶液 (200mL) 中在 40 分钟内缓慢加入溶有 25% 甲醇钠的甲醇溶液 (320mL)。保持反应体系温度低于 30 °C，上述反应体系逐渐升至室温并加热至回流 1 小时，继续加入甲醇 (100mL) 并在回流状态下搅拌 1 小时。将上述反应体系冷却至室温减压除去溶剂后，残余物用水 (1L) 稀释并过滤。滤饼用乙醚 (200mL) 洗涤三次，使用醋酸 (110mL) 将化合物酸化。过滤，滤饼用水 (100mL) 洗涤后得到红色固体化合物 **b'**: 3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1 氢-茛-2-基)苯氰 (69g, 收率 94%)。

步骤 2: 3-((4-氧代-3,4-二氢吡嗪-1-基)甲基)苯甲酸的制备

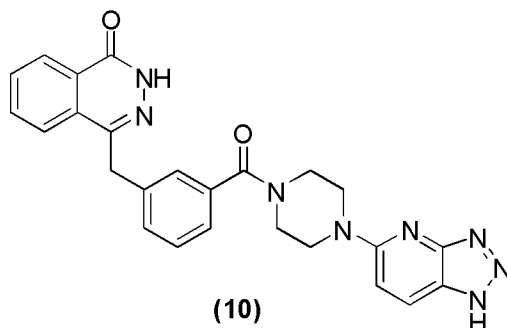
采用实施例 1 步骤 6 制备化合物 **f** 类似的方法，通过化合物 **b'** 发生水解反应制得化合物 **c'**: 3-((4-氧代-3,4-二氢吡嗪-1-基)甲基)苯甲酸 (28g, 收率 55%)。MS (ESI) m/z : 281 $[M+1]^+$ 。

步骤 3: 4-(3-(4-(2-羰基-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法，通过化合物 **c'** 与化合物 **n** 发生缩合反应制得化合物 (9): 4-(3-(4-(2-羰基-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (37mg, 收率 46%)。MS (ESI) m/z : 482 $[M+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.58 (br, 1H), 10.95 (br, 1H), 10.37 (br, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 7.97-7.80 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.34 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 4.35 (s, 2H), 3.69-3.47 (m, 4H), 3.24-3.14 (m, 4H)。

实施例 10

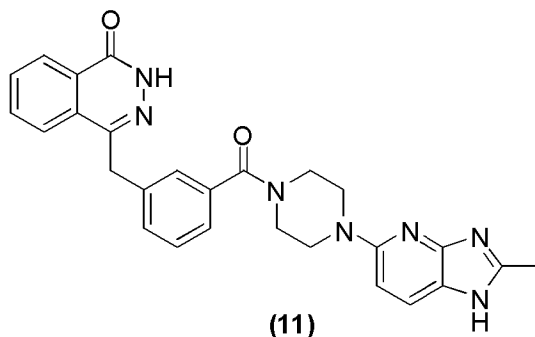
化合物 (10): 4-(3-(4-(1 氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备的制备，具体反应式如下：



采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 **c'** 与化合物 **d** 发生缩合反应制得化合物 (10): 4-(3-(4-(1 氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-苄基)吡啶-1(二氢)-酮 (41mg, 收率 52%)。MS (ESI) m/z : 467 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.53 (s, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 7.93-7.71 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.71 (br, 6H), 3.55 (br, 2H)。

实施例 11

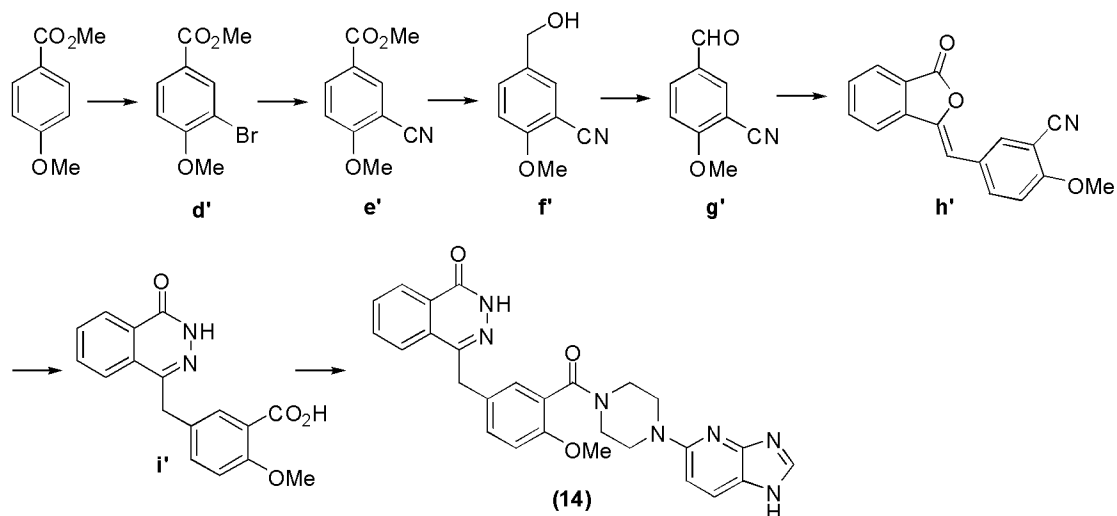
化合物 (11): 4-(3-(4-(2-甲基-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡啶-1(二氢)-酮的制备的制备, 具体反应式如下:



采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 **c'** 与化合物 **h** 发生缩合反应制得化合物 (11): 4-(3-(4-(2-甲基-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡啶-1(二氢)-酮 (34mg, 收率 45%)。MS (ESI) m/z : 480 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.52 (s, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 7.94-7.72 (m, 1H), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.71 (br, 4H), 3.52 (br, 4H), 2.61 (s, 3H)。

实施例 12

化合物 (12): 4-(3-(4-(2-三氟甲基)-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡啶-1(二氢)-酮的制备的制备, 具体反应式如下:



步骤 1: 3-溴-4-甲氧基苯甲酸甲酯的制备

在一个溶有 4-甲氧基苯甲酸甲酯 (1.5g, 9mol) 的水溶液 (10mL) 中于室温下缓慢加入溴酸钾 (251mg, 1.5mmol) 和液溴 (722mg, 4.5mmol)。保持反应体系温度低于 30 °C 搅拌 2.5 小时。将上述反应体系加入甲基叔丁基醚 (25mL), 萃取后有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩所得残余物经快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 得到白色固体化合物 **d'**: 3-溴-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (2.1g, 收率 95%)。

步骤 2: 3-氰基-4-甲氧基苯甲酸甲酯的制备

在一个溶有化合物 **d'** (1.1g, 4.4mol) 的二甲基甲酰胺溶液 (10mL) 中加入氰化亚铜 (1.2g, 13.22mmol)。加热至 140 °C 搅拌 6 小时。将上述反应体系冷却后加入乙酸乙酯 (25mL), 萃取后有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩所得残余物经快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 得到白色固体化合物 **e'**: 3-氰基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (662mg, 收率 79%)。

步骤 3: 5-(羟甲基)-2-甲氧基苯氰的制备

在一个溶有化合物 **e'** (1g, 5.2mol) 的四氢呋喃溶液 (25mL) 中加入硼氢化锂 (0.45g, 20.7mmol)。室温下搅拌过夜。将上述反应体系干燥浓缩, 所得残余物经快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得到白色固体化合物 **f'**: 5-(羟甲基)-2-甲氧基苯氰 (845mg, 收率 100%)。

步骤 4: 5-甲酰基-2-甲氧基苯氰的制备

在一个溶有化合物 **f'** (845mg, 5.2mol) 的二氯甲烷溶液 (50mL) 中加入 (1,1,1-

三乙酰基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1 氢)-酮(2.6g, 6.2mmol)。室温下搅拌 2 小时。将上述反应体系干燥浓缩,所得残余物经快速柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到白色固体化合物 **g'**: 5-甲酰基-2-甲氧基苯氰(845mg, 收率 100%)。

步骤 5: 2-甲氧基-5-((3-氧代异苯并呋喃-1(3 氢)-亚基)甲基)苯氰的制备

采用实施例 1 步骤 5 制备化合物 **e** 类似的方法,通过化合物 **g'**与 3-氧代-1,3-二氢苯并异呋喃-1-基亚磷酸二甲酯发生反应制得化合物 **h'**: 2-甲氧基-5-((3-氧代异苯并呋喃-1(3 氢)-亚基)甲基)苯氰(795mg, 收率 67%)。

步骤 6: 2-甲氧基-5-((4-氧代-3,4-二氢吡嗪-1-基)甲基)苯甲酸的制备

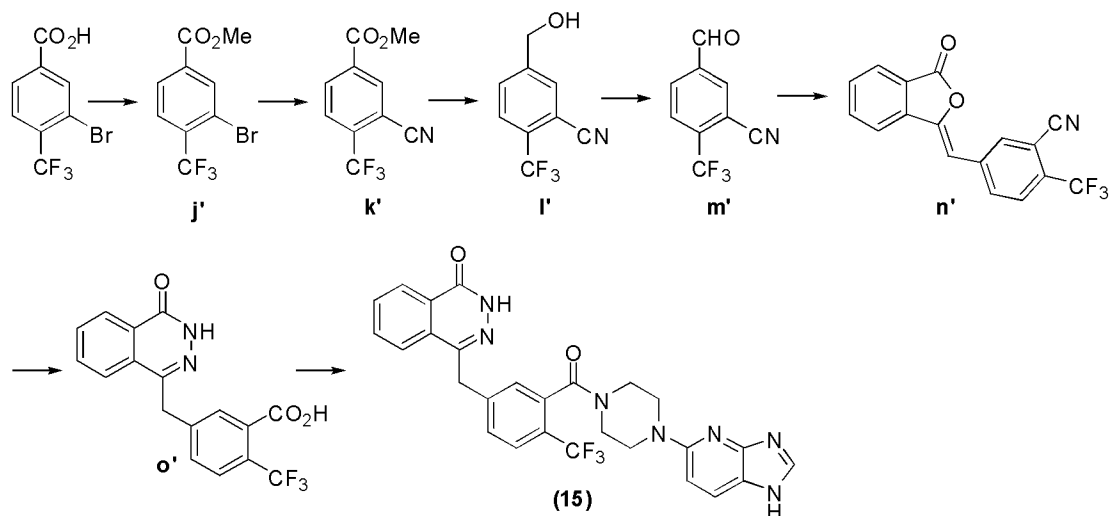
采用实施例 1 步骤 6 制备化合物 **f** 类似的方法,通过化合物 **h'**发生水解反应制得化合物 **i'**: 2-甲氧基-5-((4-氧代-3,4-二氢吡嗪-1-基)甲基)苯甲酸(318mg, 收率 63%)。MS (ESI) m/z : 311 $[M+1]^+$ 。

步骤 7: 4-(3-(4-(1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (**1**) 类似的方法,通过化合物 **i'**与化合物 **1** 发生缩合反应制得化合物 (**14**): 4-(3-(4-(1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮(77mg, 收率 49%)。MS (ESI) m/z : 496 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.55 (br, 1H), 8.23 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.80 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 4.24 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.69 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H)。

实施例 15

化合物 (**15**): 4-(3-(4-(1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



步骤 1: 3-溴-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备

在一个溶有 3-溴-4-三氟甲基苯甲酸 (4.1g, 15.4mol) 的甲醇溶液 (30mL) 中于室温下缓慢加入浓硫酸 (1mL)。反应加热至 60 °C 搅拌 6 小时。冷却至室温, 将上述反应体系加入乙酸乙酯 (25mL), 萃取后有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩所得残余物经快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 得到白色固体化合物 **j'**: 3-溴-4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (4.2g, 收率 96%)。

步骤 2: 3-氰基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯的制备

采用实施例 14 步骤 2 制备化合物 **e'** 类似的方法, 通过化合物 **j'** 发生氰基化反应制得化合物 **k'**: 3-氰基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (1.6g, 收率 64%)。MS (ESI) m/z : 230 $[M+1]^+$ 。

步骤 3: 5-(羟甲基)-2-三氟甲基苯氰的制备

采用实施例 14 步骤 3 制备化合物 **f'** 类似的方法, 通过化合物 **k'** 发生还原反应制得化合物 **l'**: 5-(羟甲基)-2-三氟甲基苯氰 (1.2g, 收率 87%)。MS (ESI) m/z : 202 $[M+1]^+$ 。

步骤 4: 5-甲酰基-2-三氟甲基苯氰的制备

采用实施例 14 步骤 4 制备化合物 **g'** 类似的方法, 通过化合物 **l'** 发生氧化反应制得化合物 **m'**: 5-甲酰基-2-三氟甲基苯氰 (1.3g, 收率 96%)。MS (ESI) m/z : 200 $[M+1]^+$ 。

步骤 5: 2-三氟甲基-5-((3-氧代异苯并咪唑-1(3 氢)-亚基)甲基)苯氰的制备

采用实施例 1 步骤 5 制备化合物 **e** 类似的方法, 通过化合物 **m'** 与 3-氧代-1,3-二氢苯并异咪唑-1-基亚磷酸二甲酯发生反应制得化合物 **n'**: 2-三氟甲基-5-((3-

氧代异苯并呋喃-1(3-氢)-亚基)甲基)苯氰 (721mg, 收率 69%)。

步骤 6: 2-三氟甲基-5-((4-氧代-3,4-二氢吡嗪-1-基)甲基)苯甲酸的制备

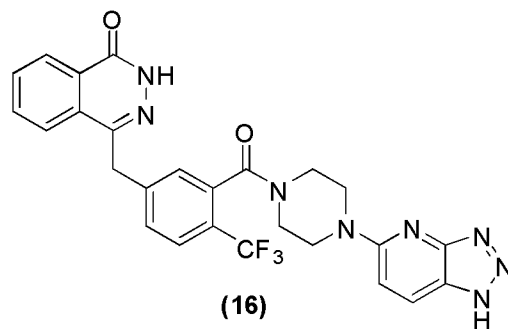
采用实施例 1 步骤 6 制备化合物 **f** 类似的方法, 通过化合物 **n'** 发生水解反应制得化合物 **o'**: 2-三氟甲基-5-((4-氧代-3,4-二氢吡嗪-1-基)甲基)苯甲酸(678mg, 收率 86%)。MS (ESI) m/z : 349 $[M+1]^+$ 。

步骤 7: 4-(3-(4-(1-氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备

采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (**1**) 类似的方法, 通过化合物 **o'** 与化合物 **l** 发生缩合反应制得化合物 (**15**): 4-(3-(4-(1-氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (65mg, 收率 53%)。MS (ESI) m/z : 534 $[M+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.57 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J=0.8\text{Hz}$), 8.23 (s, 1H), 7.96-7.80 (m, 4H), 7.73 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.42 (s, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H)。

实施例 16

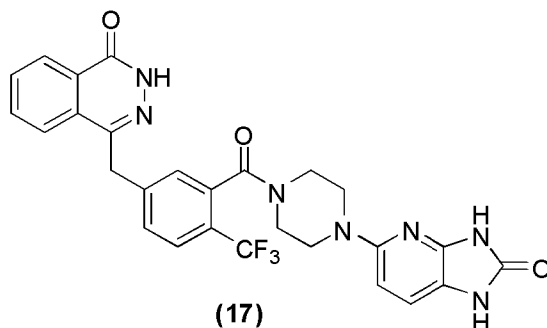
化合物 (**16**): 4-(3-(4-(1-氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (**1**) 类似的方法, 通过化合物 **o'** 与化合物 **d** 发生缩合反应制得化合物 (**16**): 4-(3-(4-(1-氢-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (70mg, 收率 57%)。MS (ESI) m/z : 535 $[M+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.57 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 8.17 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95-7.81 (m, 3H), 7.74 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.51 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 4.42 (s, 2H), 3.80-3.62 (m, 4H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H)。

实施例 17

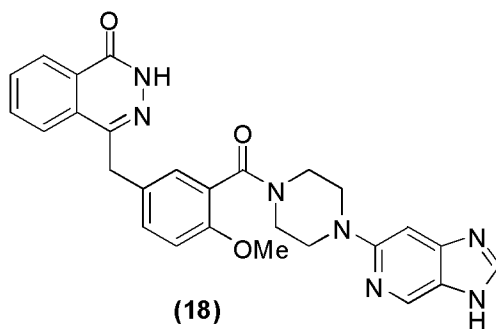
化合物 (17): 4-(3-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 o' 与化合物 n 发生缩合反应制得化合物 (17): 4-(3-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (67mg, 收率 53%)。MS (ESI) m/z : 550 [M+1]⁺. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.57 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.94-7.80 (m, 3H), 7.73 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.54 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.47 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.33 (d, 1H, J=8.0Hz), 4.42 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 4H)。

实施例 18

化合物 (18): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:

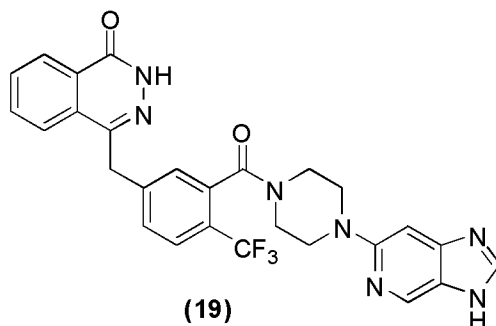


采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 i' 与化合物 r 发生缩合反应制得化合物 (18): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (54mg, 收率 34%)。MS (ESI) m/z : 496 [M+1]⁺. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.15 (s, 1H),

7.00 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.82 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (br, 5H), 3.47-3.46 (m, 2H), 3.32-3.18 (m, 4H)。

实施例 19

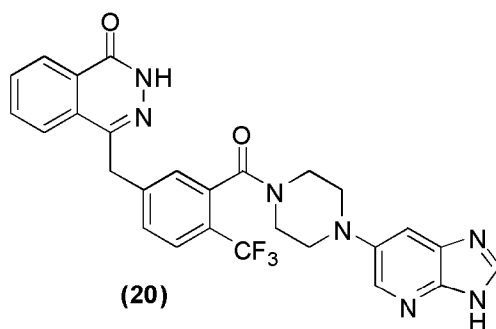
化合物 (19): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 o' 与化合物 r 发生缩合反应制得化合物 (19): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (46mg, 收率 46%)。MS (ESI) m/z : 534 [M+1]⁺. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.17 (s, 1H), 7.95-7.72 (m, 5H), 7.55 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.48 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H)。

实施例 20

化合物 (20): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:

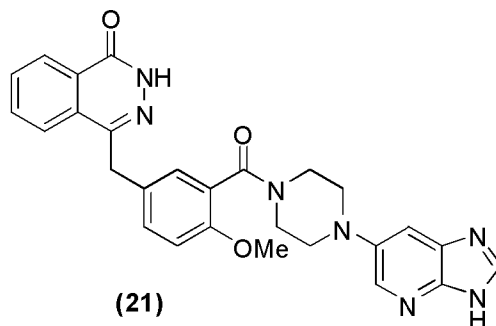


采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 o' 与化合物 v 发生缩合反应制得化合物 (20): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-三氟甲基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (37mg, 收率 41%)。MS (ESI) m/z : 534 [M+1]⁺. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H),

8.22 (s, 1H), 7.95-7.73 (m, 5H), 7.55 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.20-3.19 (m, 4H), 2.98 (m, 2H)。

实施例 21

化合物 (21): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮的制备, 具体反应式如下:



采用实施例 1 步骤 7 制备化合物 (1) 类似的方法, 通过化合物 i' 与化合物 v 发生缩合反应制得化合物 (21): 4-(3-(4-(3 氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基苄基)吡嗪-1(二氢)-酮 (66mg, 收率 42%)。MS (ESI) m/z : 496 [M+1]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94-7.76 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.93 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (br, 2H), 3.23-3.13 (m, 4H), 3.05-2.97 (m, 2H)。

生物学评价

例 1 PARP 酶活性测定实验

实验原理:

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。

试剂与耗材

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

2. 读板仪, 美国 Perkin Elmer, EnVision Multilabel Plate Reader 。

溶液与缓冲液

1. 洗液 含有 0.1% Triton X-100 的 PBS 溶液。

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。

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。

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。

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。

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。

实验方法

化合物配制

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

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%), 其中, 采用 AZD2281 (Olaparib, 阿斯利康制药公司) 作为对照化合物。

操作步骤

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。

2. 根据化合物 (1) 至 (21) 及对照化合物 AZD2281, 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%)。

3. 用 1X PARP 缓冲液将 PARP 酶稀释至每 15 μ l 溶液含有 0.5Unit, 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。

4. 继续加入 25 μ l 的 1X PARP Cocktail 到每个孔中。
5. 27 $^{\circ}$ C 孵育孔板 60 分钟。
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。
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。
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。
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。

数据处理

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：

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

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。

表 1 化合物对 PARP-1 酶的抑制活性

实施例化合物的编号	IC ₅₀ (PARP) / nM
(1)	2
(2)	9
(3)	6
(4)	1
(5)	1

(6)	3
(7)	8
(8)	11
(9)	2
(10)	5
(11)	17
(12)	10
(13)	1
(14)	4
(15)	2
(16)	7
(17)	6
(18)	13
(19)	8
(20)	2
(21)	15
对照化合物 AZD2281	8

结论：本发明优选化合物对 PARP-1 酶的抑制增殖具有明显的抑制活性。

例 2 细胞增殖抑制测定实验

下面的实验用于在体外条件下测定本发明所述化合物对三阴性表型的乳腺癌细胞株MDA-MB-436细胞的增殖抑制活性。

试剂与耗材

1. 1株肿瘤细胞，MDA-MB-436，由辉源生物科技（上海）有限公司提供，均通过了支原体检测。

2. L15培养液，美国Invitrogen，货号：11415-064。

3. 胎牛血清，美国Hyclone，货号：CH30160.03。

4. 青霉素-链霉素液体，美国Invitrogen，货号：15140-122。

5. DMSO，美国Sigma，货号D4540。

6. 96孔细胞培养板，美国Corning，货号：3610。
7. CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay，美国Promega，货号：G7571。
8. 读板仪，美国Perkin Elmer，EnVision Multilabel Plate Reader。

细胞培养液

1. L15完全细胞培养液：含有10%胎牛血清和100U青霉素和100 μ g/ml链霉素的L15培养液。

实验方法

化合物配制

1. 用DMSO将个待测化合物配制成60mM的母液，-80 $^{\circ}$ 冰箱分装保存。用DMSO将待测化合物母液稀释至一系列的梯度浓度溶液，这些浓度包括6 mM, 2 mM, 0.6 mM, 0.2 mM, 60 μ M, 20 μ M。

2. 仅在实验开始前，在无菌条件下将配制好的待测化合物梯度浓度溶液用完全细胞培养液稀释100倍，此时，待测化合物的梯度浓度包括60 μ M, 20 μ M, 6 μ M, 2 μ M, 0.6 μ M, 0.2 μ M, 此为2 \times 化合物溶液，即可用来处理细胞。

3. 用DMSO将上述（1）至（21）化合物及对照化合物AZD2281母液稀释至一系列的梯度浓度溶液，这些浓度包括20 μ M, 2 μ M, 0.2 μ M, 0.02 μ M, 0.002 μ M, 0.0002 μ M。在实验开始前，在无菌条件下将配制好的待测化合物梯度浓度溶液用完全细胞培养液稀释100倍，此时，阳性化合物的梯度浓度包括200 nM, 20 nM, 2 nM, 0.2 nM, 0.02 nM, 0.002 nM, 此为2 \times 化合物溶液，即可用来处理细胞。

操作步骤

1. 化合物处理前一天将细胞接种在96孔细胞培养板中。接种密度为：8000 细胞/50 μ l/孔。
2. 第二天，将配制好的2 \times 化合物溶液按照化合物排列图加入到细胞培养板中，每孔加入50 μ l。
3. 轻轻震荡细胞板，将其放置在37 $^{\circ}$ C培养箱中继续培养120小时。
4. 孵育结束后按照CellTiter Glo试剂说明书要求在细胞板中加入配制好的试剂，充分混匀后室温避光孵育10 分钟。
5. 将细胞板放入读板仪进行分析，设定读取化学发光并记录数据。

数据处理

每孔中的读数需要被转换成细胞存活率。细胞存活率可以使用下列公式计算得出：

$$\text{细胞存活率 (\%)} = \frac{\text{样本孔读数}}{\text{溶剂对照孔}} \times 100\%$$

处理后的数据将用GraphPad Prism 5 分析软件来做非线性回归分析，得到剂量效应曲线，并计算出待测化合物对MDA-MB-436细胞的半数杀伤浓度（ED₅₀）。

表 2 化合物对 MDA-MB-436 细胞的增殖抑制活性

实施例化合物的编号	ED ₅₀ (MDA-MB-436) / μM
(1)	> 25
(2)	> 25
(3)	> 25
(4)	0.7
(5)	> 25
(6)	18
(7)	> 25
(8)	1.4
(9)	> 25
(10)	> 25
(11)	> 25
(12)	> 25
(13)	0.7
(14)	6.8
(15)	23
(16)	> 25
(17)	> 25
(18)	> 25
(19)	> 25
(20)	> 25

(21)	> 25
对照化合物 AZD2281	> 25

结论: 本发明的部分优选化合物对MDA-MB-436细胞的增殖具有明显的抑制活性。

例3 测试本发明化合物对小鼠的抑瘤实验

下面的实验用于在体内条件下评价并比较本发明所述化合物单用对人乳腺癌细胞株MDA-MB-436移植瘤、人乳腺癌细胞株MX-1移植瘤或人胰腺癌细胞株CAPAN-1移植瘤的疗效。

受试化合物

实施例化合物(4)

实验动物

BALB/cA-nude裸小鼠, 6-7周, ♀, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司。
合格证号: SCXK(沪)2012-0002。饲养环境: SPF级。

实验步骤

裸小鼠皮下接种人乳腺癌MDA-MB-436细胞或者人乳腺癌MX-1或者人胰腺癌CAPAN-1, 待肿瘤生长至100-200mm³后, 将动物随机分组(D0)。给药剂量和给药方案见表1。每周测2-3次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。肿瘤体积(V)计算公式为:

$$V = 1/2 \times a \times b^2$$

其中a、b分别表示长、宽。

$$T/C (\%) = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100$$

其中T、C为实验结束时的肿瘤体积; T₀、C₀为实验开始时的肿瘤体积。

表3 化合物在人乳腺癌MDA-MB-436裸小鼠移植瘤模型上的给药剂量、给药方案和抑瘤疗效结果

化合物	给药途径	给药剂量	给药频率	给药天数	抑瘤率
化合物(4)	口服	30毫克/公斤	1天1次	连续14天	191%
AZD2281	口服	30毫克/公斤	1天1次	连续14天	83%

结论: 本发明的部分优选化合物单独给药对人乳腺癌MDA-MB-436移植瘤模型具有明显的抗癌活性。

表 4 化合物在人乳腺癌 MX-1 裸小鼠移植瘤模型上的给药剂量、给药方案和抑瘤疗效结果

化合物	给药途径	给药剂量	给药频率	给药天数	抑瘤率
化合物(4)	口服	50毫克/公斤	1天1次	连续21天	193%
AZD2281	口服	50毫克/公斤	1天1次	连续21天	13%

结论：本发明的部分优选化合物单独给药对人乳腺癌MX-1移植瘤模型具有明显的抗癌活性。

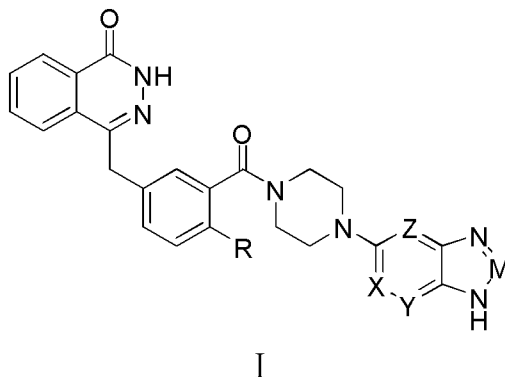
表 5 化合物在人胰腺癌 CAPAN-1 裸小鼠移植瘤模型上的给药剂量、给药方案和抑瘤疗效结果

化合物	给药途径	给药剂量	给药频率	给药天数	抑瘤率
化合物(4)	口服	50毫克/公斤	1天1次	连续21天	128%
AZD2281	口服	50毫克/公斤	1天1次	连续21天	57%

结论：本发明的部分优选化合物单独给药对人胰腺癌CAPAN-1移植瘤模型具有明显的抗癌活性。

权 利 要 求 书

1. 杂环并咪唑类化合物，其为通式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐：



其中，通式 I 中，

R 为氢、卤素、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷基；

X、Y、Z 其中一个为氮，其余为碳氢或者 X、Y、Z 其中一个为碳氢，其余为氮；

M 为氮或 CR₁；

R₁ 为氢、氧、烷基、烷氧基或卤代烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的通式 I 所示的化合物，其中：

R 为氢、卤素、C₁-C₃ 烷氧基或 C₁-C₃ 卤代烷基。

3. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的通式 I 所示的化合物，其中：

R 为氢、氟、甲氧基或三氟甲基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述通式 I 所示的化合物，其中：

X 为氮，Y 和 Z 为碳氢或者 Z 为氮，X 和 Y 为碳氢或者 Y 为氮，X 和 Z 为碳氢或者 X 和 Z 为氮，Y 为碳氢。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式 I 所示的化合物，其中：

R₁ 为氢、氧、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基。

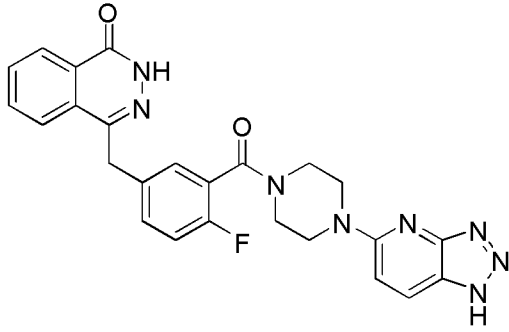
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述通式 I 所示的化合物，其中：

R₁ 为氢、氧、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 卤代烷基。

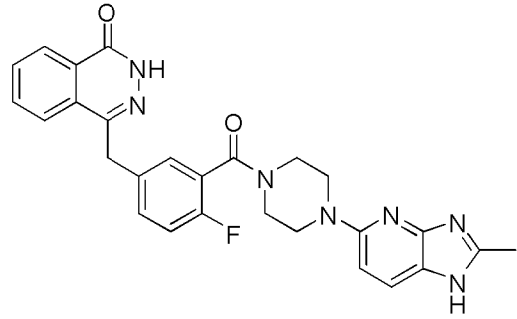
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式 I 所示的化合物，其中：

R₁ 为氢、氧、甲基或三氟甲基。

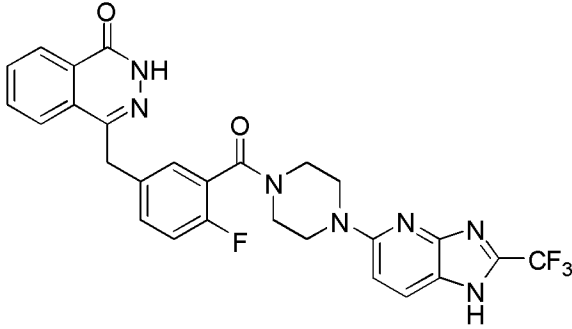
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式 I 所示的化合物，其中，所述通式 I 所示的化合物为选自如下化合物 1~21 或其药学上可接受的盐：



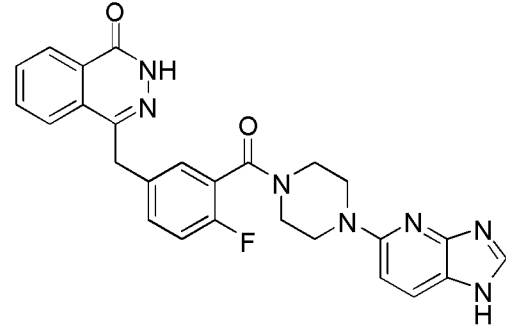
1



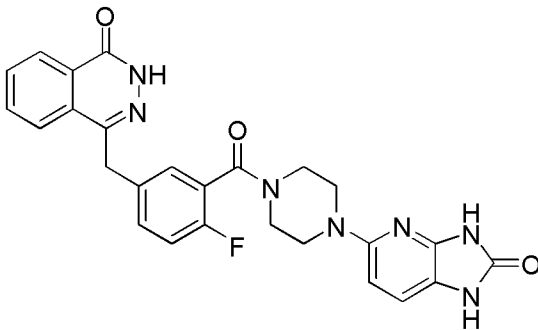
2



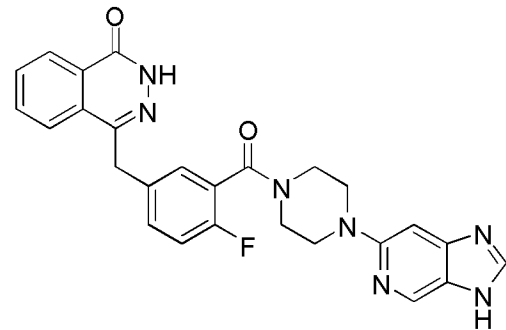
3



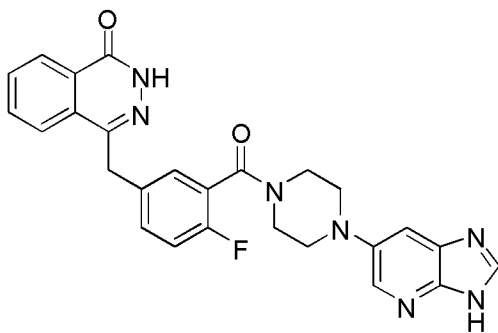
4



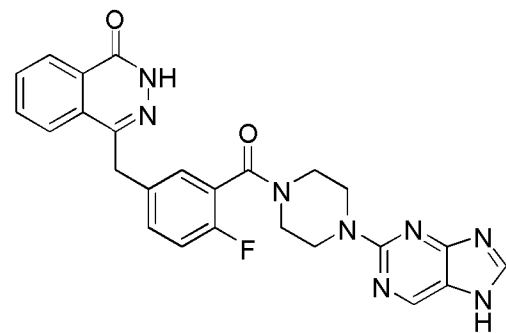
5



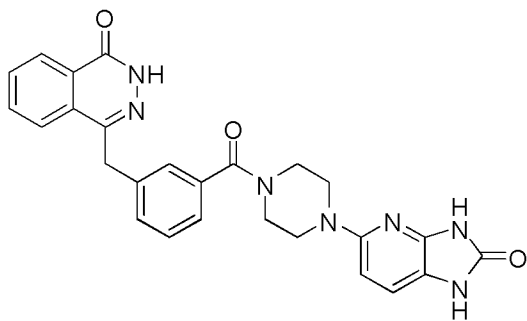
6



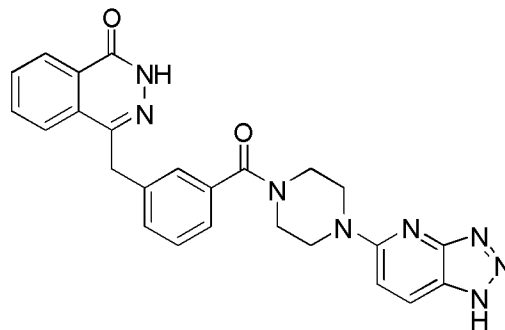
7



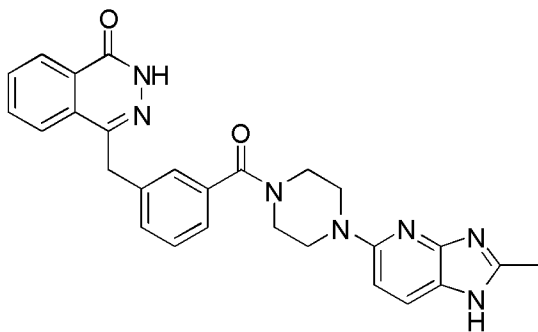
8



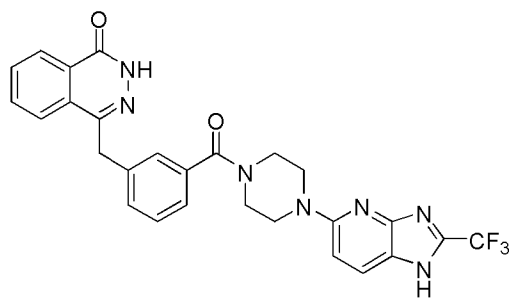
9



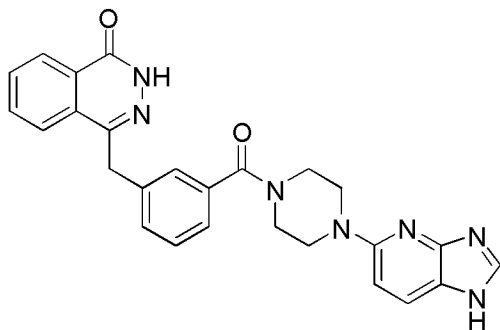
10



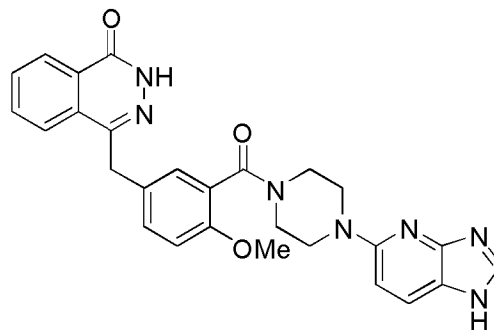
11



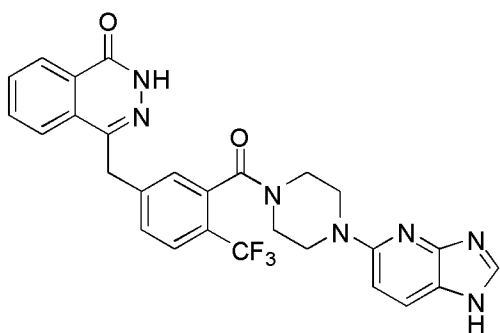
12



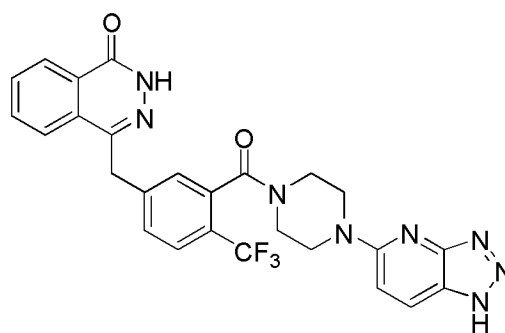
13



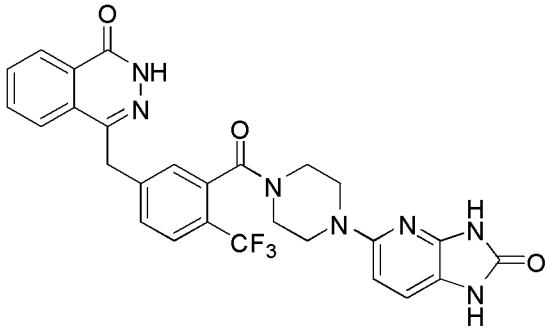
14



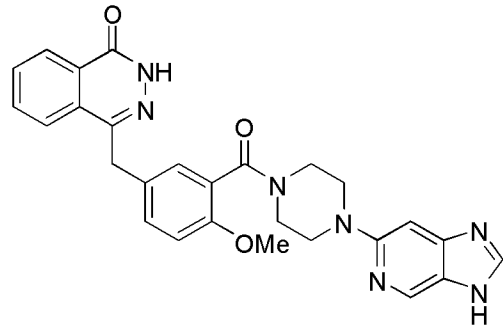
15



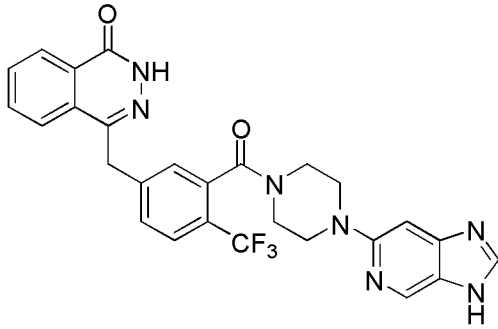
16



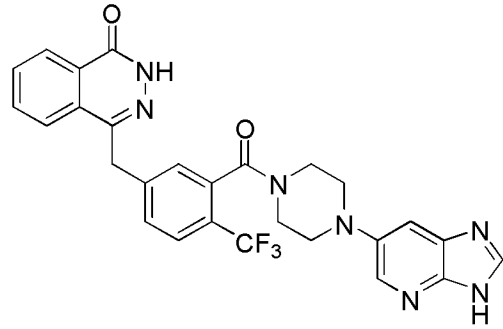
17



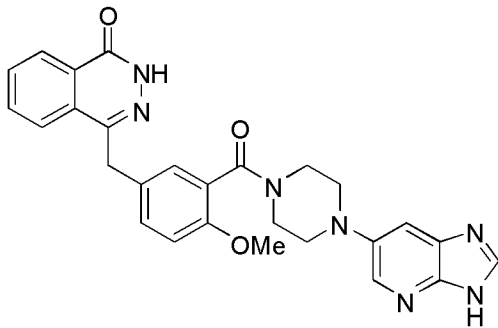
18



19

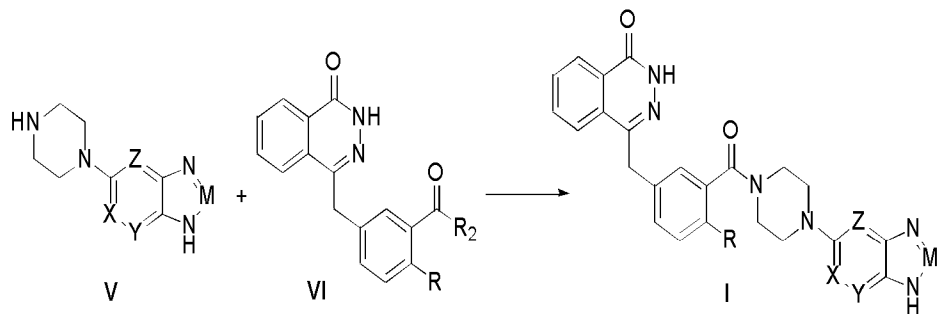


20



21

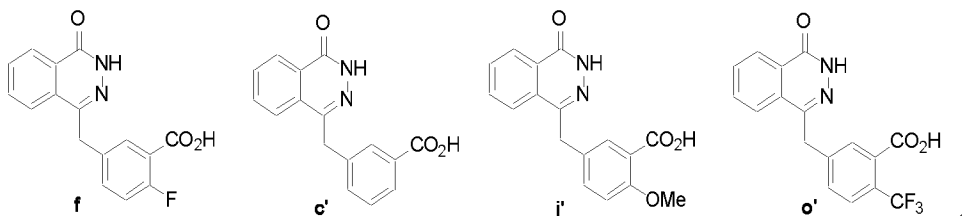
9.一种制备权利要求1至8中任一项所述的通式I所示的化合物或其药学上可接受的盐的方法，其反应式如下：



其中，R、X、Y、Z和M的定义如权利要求1所述；R₂为羟基、卤素或二咪唑-1-基；具体步骤如下：

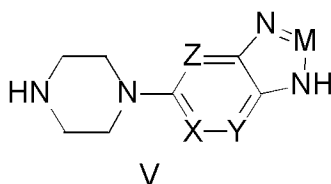
中间体V与咪唑类羧酸衍生物VI发生缩合反应，生成通式I所示的化合物。

10. 根据权利要求 9 所述通式 I 所示的化合物的制备方法, 其中, 所述的咪唑类羧酸衍生物 VI 所示的化合物如下:



11. 根据权利要求 9 至 10 中任一项所述的通式 I 所示的化合物的制备方法, 其中, 所述缩合反应中使用的缩合剂选自 1,1'-羰基二咪唑、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯。

12. 一种制备权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 I 所示的杂环并咪唑类化合物或其药学上可接受的盐的中间体, 所述中间体的结构式如下:



其中, 中间体 V 中,

X、Y、Z 其中一个为氮, 其余为碳氢或者 X、Y、Z 其中一个为碳氢, 其余为氮;

M 为氮或 CR₁;

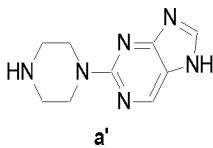
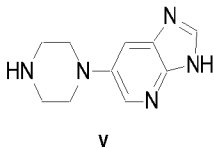
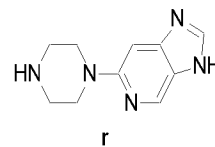
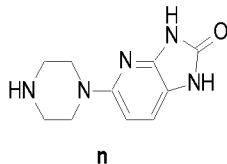
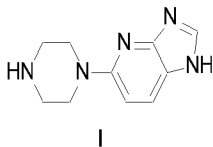
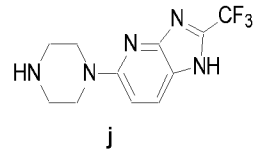
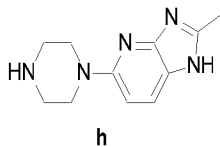
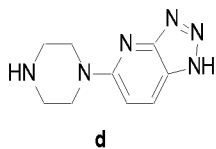
R₁ 为氢、氧、烷基、烷氧基或卤代烷基。

13. 根据权利要求 12 所述的中间体, 其中, 中间体 V 中,

X 和 Z 为氮, Y 为碳氢或者 X 为氮, Y 和 Z 为碳氢或者 Z 为氮, X 和 Y 为碳氢或者 Y 为氮, X 和 Z 为碳氢;

R₁ 为氢、氧、甲基或三氟甲基。

14. 根据权利要求 12 或 13 所述的中间体, 其中, 所述的中间体结构选自如下化合物:



15. 药用组合物，其中所述药物组合物包含治疗有效量的权利要求 1 至 8 任一项所述的通式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学可接受的载体物质和/或赋形剂。

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其中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、栓剂或注射剂。

17. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，所述的通式 I 所示化合物以游离形式存在。

18. 一种如权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求 15 至 17 任一项所述的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。

19. 根据权利要求 18 所述应用，所述的因 PARP 活性抑制而改善的疾病为血管疾病、脓毒性休克、缺血性损伤、神经毒性、出血性休克、炎症疾病、多发性硬化症、神经退行性疾病或糖尿病。

20. 一种如权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求 15 至 17 任一项所述的药物组合物在制备用于癌症治疗的辅助药物中的应用。

21. 一种如权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求 15 至 17 任一项所述的药物组合物在制备用于癌症治疗的化疗药物或强化放疗药物中的应用。

22.根据权利要求 20 至 21 中任一项所述的应用,其中,所述的癌症是同源重组依赖性的 DNA 双链断裂修复途径缺陷的。

23.根据权利要求 20 至 21 中任一项所述的应用,其中,所述的癌症包含一种或多种相对于正常细胞通过同源重组依赖性的 DNA 双链断裂修复的能力降低或丧失的癌细胞。

24.根据权利要求 20 至 21 中任一项所述的应用,其中,所述的癌症为具有 BRCA1 或 BRCA2 缺陷、突变表型的癌症。

25.根据权利要求 20 至 21 中任一项所述的应用,其中,所述的癌症为 BRCA1 或/和 BRCA2 缺陷、突变的癌症。

26.根据权利要求 20 至 21 中任一项所述的应用,其中,所述的癌症为乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、结肠癌或肝癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/079489

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; A61K 31/52 (2006.01) i; A61P 9/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

DWPI; CPRS; CNKI; CA ON CD; CAPLUS; REGISTRY (structure search); benzimidazole heterocyclic AZD2281 AZ9482 AZ0108 phthalazine s piperazine, cancer or tumor or anticancer or chemotherapy or radiotherapy, PARP and inhibitor, ribosyltransferase, ribose and polymerase, PARP, piperazine?, pthalazine?, phthalazinone?, Poly s adenosine s (diphosphate 1w ribose) and polymerase, inhibit????, ribose and polymerase and poly benzimidazol? heterocyclic

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104003940 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY et al.), 27 August 2014 (27.08.2014), description, embodiments 8-52, and claims 1-10	1-26
X	“STN Search System”, CA Registry Database Search Result, 05 February 2014 (05.02.2014), a compound with the CA registry number 1537872-20-0	12
X	“STN Search System”, CA Registry Database Search Result, 17 January 2014 (17.01.2014), a compound with the CA registry number 1522851-03-1	12-14
X	“STN Search System”, CA Registry Database Search Result, 13 January 2014 (13.01.2014), a compound with the CA registry number 1518040-48-6	12-13
X	“STN Search System”, CA Registry Database Search Result, 10 January 2014 (10.01.2014), a compound with the CA registry number 1516685-98-5	12-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search
23 June 2016 (23.06.2016)

Date of mailing of the international search report
07 July 2016 (07.07.2016)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
WANG, Bo
Telephone No.: (86-10) **62086314**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/079489**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"STN Search System", CA Registry Database Search Result, 31 December 2013 (31.12.2013), a compound with the CA registry number 1508023-88-8	12-13
X	"STN Search System", CA Registry Database Search Result, 19 October 2010 (19.10.2010), a compound with the CA registry number 1246554-37-9	12-14
A	CN 1473154 A (KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED), 04 February 2004 (04.02.2004), the whole document	1-26
A	CN 102898378 A (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.), 30 January 2013 (30.01.2013), the whole document	1-26
A	CN 101048399 A (KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED), 03 October 2007 (03.10.2007), the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/079489

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104003940 A	27 August 2014	None	
CN 1473154 A	04 February 2004	NO 20031498 D0	02 April 2003
		GB 2384776 B	03 March 2004
		CA 2423279 C	05 July 2011
		IL 155645 A	13 April 2008
		MX PA03003218 A	03 December 2004
		CN 100400518 C	09 July 2008
		NZ 525138 A	26 March 2004
		AU 2001295789 C1	15 May 2002
		WO 0236576 A1	10 May 2002
		KR 20030059811 A	10 July 2003
		IL 155645 D0	23 November 2003
		NO 325637 B1	30 June 2008
		AU 9578901 A	15 May 2002
		EP 1330442 A1	30 July 2003
		KR 100804564 B1	20 February 2008
		NO 20031498 A	02 April 2003
		GB 0309190 D0	28 May 2003
		PL 360909 A1	20 September 2004
		HK 1056880 A1	13 May 2011
		AU 2001295789 B2	11 May 2006
		EA 006300 B1	27 October 2005
		CA 2423279 A1	10 May 2002
		HU 228960 B1	29 July 2013
		BR 0115062 A	17 February 2004
		HU 0301269 A3	29 March 2004
		CY 1111380 T1	05 August 2015
		GB 2384776 A	06 August 2003
		HU 0301269 A2	29 December 2003
		JP 2009149643 A	09 July 2009
		EP 1330442 B1	19 January 2011
CN 102898378 A	30 January 2013	None	
CN 101048399 A	03 October 2007	US 2009163477 A1	25 June 2009
		US 7407957 B2	05 August 2008
		US 7666870 B2	23 February 2010
		GB 0419072 D0	29 September 2004
		CN 101048399 B	01 September 2010
		ZA 200702479 A	28 May 2008
		US 2006063767 A1	23 March 2006

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/079489

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/52(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D;A61K;A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI; CPRS; CNKI; CA ON CD; CAPLUS; REGISTRY(structure search):苯并咪唑 杂环 酞嗪酮 AZD2281 AZ9482 AZ0108 酞嗪, 酞嗪s派嗪, 癌症or肿瘤or 抗癌or 化疗or放疗, PARP and 抑制剂, 核糖基转移酶, 核糖and聚合酶, PARP, piperazine?, pthalazine?, phthalazinone?, Poly s adenosine s (diphosphate lw ribose) and polymerase, inhibit????, ribose and polymerase and poly benzimidazol? heterocyclic</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 104003940 A (华东理工大学等) 2014年 8月 27日 (2014 - 08 - 27) 说明书实施例8-52, 权利要求1-10</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 2月 5日 (2014 - 02 - 05), 化合物CA 登记号1537872-20-0</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 1月 17日 (2014 - 01 - 17), 化合物CA 登记号1522851-03-1</td> <td>12-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 1月 13日 (2014 - 01 - 13), 化合物CA 登记号1518040-48-6</td> <td>12-13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 1月 10日 (2014 - 01 - 10), 化合物CA 登记号1516685-98-5</td> <td>12-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 104003940 A (华东理工大学等) 2014年 8月 27日 (2014 - 08 - 27) 说明书实施例8-52, 权利要求1-10	1-26	X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 2月 5日 (2014 - 02 - 05), 化合物CA 登记号1537872-20-0	12	X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 1月 17日 (2014 - 01 - 17), 化合物CA 登记号1522851-03-1	12-14	X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 1月 13日 (2014 - 01 - 13), 化合物CA 登记号1518040-48-6	12-13	X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 1月 10日 (2014 - 01 - 10), 化合物CA 登记号1516685-98-5	12-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 104003940 A (华东理工大学等) 2014年 8月 27日 (2014 - 08 - 27) 说明书实施例8-52, 权利要求1-10	1-26																		
X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 2月 5日 (2014 - 02 - 05), 化合物CA 登记号1537872-20-0	12																		
X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 1月 17日 (2014 - 01 - 17), 化合物CA 登记号1522851-03-1	12-14																		
X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 1月 13日 (2014 - 01 - 13), 化合物CA 登记号1518040-48-6	12-13																		
X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2014年 1月 10日 (2014 - 01 - 10), 化合物CA 登记号1516685-98-5	12-14																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 6月 23日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 7月 7日</p>																			
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>王博</p> <p>电话号码 (86-10)62086314</p>																			

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2013年 12月 31日 (2013 - 12 - 31), 化合物CA 登记号1508023-88-8	12-13
X	"STN检索系统" CA Registry数据库检索结果, 2010年 10月 19日 (2010 - 10 - 19), 化合物CA 登记号1246554-37-9	12-14
A	CN 1473154 A (库多斯药物有限公司) 2004年 2月 4日 (2004 - 02 - 04) 全文	1-26
A	CN 102898378 A (江苏先声药业有限公司等) 2013年 1月 30日 (2013 - 01 - 30) 全文	1-26
A	CN 101048399 A (库多斯药物有限公司) 2007年 10月 3日 (2007 - 10 - 03) 全文	1-26

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/079489

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104003940	A	2014年 8月 27日	无			
CN	1473154	A	2004年 2月 4日	NO	20031498	D0	2003年 4月 2日
				GB	2384776	B	2004年 3月 3日
				CA	2423279	C	2011年 7月 5日
				IL	155645	A	2008年 4月 13日
				MX	PA03003218	A	2004年 12月 3日
				CN	100400518	C	2008年 7月 9日
				NZ	525138	A	2004年 3月 26日
				AU	2001295789	C1	2002年 5月 15日
				WO	0236576	A1	2002年 5月 10日
				KR	20030059811	A	2003年 7月 10日
				IL	155645	D0	2003年 11月 23日
				NO	325637	B1	2008年 6月 30日
				AU	9578901	A	2002年 5月 15日
				EP	1330442	A1	2003年 7月 30日
				KR	100804564	B1	2008年 2月 20日
				NO	20031498	A	2003年 4月 2日
				GB	0309190	D0	2003年 5月 28日
				PL	360909	A1	2004年 9月 20日
				HK	1056880	A1	2011年 5月 13日
				AU	2001295789	B2	2006年 5月 11日
				EA	006300	B1	2005年 10月 27日
				CA	2423279	A1	2002年 5月 10日
				HU	228960	B1	2013年 7月 29日
				BR	0115062	A	2004年 2月 17日
				HU	0301269	A3	2004年 3月 29日
				CY	1111380	T1	2015年 8月 5日
				GB	2384776	A	2003年 8月 6日
				HU	0301269	A2	2003年 12月 29日
				JP	2009149643	A	2009年 7月 9日
				EP	1330442	B1	2011年 1月 19日
CN	102898378	A	2013年 1月 30日	无			
CN	101048399	A	2007年 10月 3日	US	2009163477	A1	2009年 6月 25日
				US	7407957	B2	2008年 8月 5日
				US	7666870	B2	2010年 2月 23日
				GB	0419072	D0	2004年 9月 29日
				CN	101048399	B	2010年 9月 1日
				ZA	200702479	A	2008年 5月 28日
				US	2006063767	A1	2006年 3月 23日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)