

文章编号:1674-2869(2019)01-0025-10

BMN-673 类似物的合成

杨梦然¹, 胡旭¹, 冯权武², 吴莉¹, 傅晶¹, 尹传奇^{*1}

1. 武汉工程大学化学与环境学院, 湖北 武汉 430205;

2. 湖北惠生药业有限公司, 湖北 咸宁 437000

摘要:以 6-氟-4-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮为原料, 与醛 $R_1=1\text{-methyl-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl}$, 4-fluorophenyl , phenyl , $4\text{-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)phenyl}$ ($R_1\text{CHO}$) 经亲核加成、内酯开环反应得到 4 个酮酯化合物, 随后与醛 $R_2=3\text{-bromophenyl}$, benzofuran-6-yl , 1H-indole-6-yl , $7\text{-bromobenzo}[1, 3]\text{dioxole-5-yl}$, $1, 4\text{-benzodioxin-6-yl}$, $\text{benzo}[d][1, 3]\text{dioxol-5-yl}$ ($R_2\text{CHO}$) 经羟醛缩合、环化反应得到九个新的 BMN-673 类似物, 反应总收率为 33%~48%。所有化合物结构经核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱和元素分析进行表征并得到确认。优化了亲核加成反应条件, 结果表明, 以 1, 4-二氧六环为溶剂, 反应时间从 10 h 缩短至 4 h, 收率达 80%~90%。

关键词: BMN-673 类似物; 6-氟-4-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮; 亲核加成反应; 内酯开环反应; 羟醛缩合反应; 环化反应

中图分类号: O621 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2019.01.004

Synthesis of BMN-673 Analogues

*YANG Mengran¹, HU Xu¹, FENG Quanwu², WU Li¹, FU Jing¹, YIN Chuanqi^{*1}*

1. School of Chemical and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;

2. Hubei Huisheng Pharmaceutical Co., Ltd, Xianning 437000, China

Abstract: Four keto-ester compounds were firstly prepared by nucleophilic addition and lactone ring-opening of 6-fluoro-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-one with aldehydes $R_1=1\text{-methyl-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl}$, 4-fluorophenyl , phenyl and $4\text{-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)phenyl}$ ($R_1\text{CHO}$). And then nine novel BMN-673 analogues were produced by aldol condensation and cyclization of the keto-ester compounds with aldehydes $R_2=3\text{-bromophenyl}$, benzofuran-6-yl , 1H-indol-6-yl , $7\text{-bromobenzo}[1, 3]\text{dioxol-5-yl}$, $1, 4\text{-benzodioxin-6-yl}$ and $\text{benzo}[d][1, 3]\text{dioxol-5-yl}$ ($R_2\text{CHO}$). The overall yields of the analogues range from 33% to 46%, and the molecular structures of the synthesized compounds are confirmed by ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectrometry and elemental analysis. The results of optimizing condition of nucleophilic addition show that the reaction time reduces from 10 h to 4 h and the yield is up to 80%–90% with 1, 4-dioxane as the solvent.

Keywords: BMN-673 analogues; 6-fluoro-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-one; nucleophilic addition reaction; lactone ring-opening reaction; aldol condensation reaction; cyclization reaction

PARP (poly ADP-ribose polymerase) 是一种聚腺苷二磷酸核糖聚合酶, 参与染色体重塑、调控细胞凋亡和分裂等过程, 被称为“DNA 的守护神”^[1-2]。

在正常细胞中, 受损的 DNA 修复是一个重要的过程, 但在肿瘤细胞中, DNA 损伤显著, PARP 呈过表达状态, 催化活性增强, 通过抑制 PARP 的活性来

收稿日期: 2018-11-23

基金项目: 湖北省教育厅重点项目 (D20141510); 湖北省教育厅项目 (D2017053)

作者简介: 杨梦然, 硕士研究生。E-mail: 1298583301@qq.com

*通讯作者: 尹传奇, 博士, 教授。E-mail: zhyfyin@126.com

引文格式: 杨梦然, 胡旭, 冯权武, 等. BMN-673 类似物的合成 [J]. 武汉工程大学学报, 2019, 41(1): 25–34.

切断DNA损伤修复通路,可达到杀死肿瘤细胞的目的^[3-4]。所以,PARP抑制剂已成为抗癌药物研究的热点之一。

目前已进入临床的PARP抑制剂有5种类型^[5],其中talazoparib类由于拥有较大的结构和立体特异性,导致它对PARP-1和PARP-2的捕获性最高。Biomarin公司研发的BMN-673(图1)是一种新型的口服PARP抑制剂,其口服计量小,有良好的生物利用度,是已报道最有效的talazoparib^[6-7]。其作为可注射纳米制剂正在进一步研究^[8],在治疗BRCA突变、HER2阴性、转移性晚期乳腺癌试验正处于III期临床阶段^[9-10],在治疗胃癌^[11]、高级浆液性卵巢癌^[12]、子宫内膜癌^[13-14]、骨髓增生性肿瘤^[15]、携带有害BRCA突变的实体瘤^[16]的试验已进入临床研究阶段,与放射疗法结合用于治疗各种癌症的研究也正在试验中^[17]。

在BMN-673分子结构中,1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基可提高药物的水溶性和细胞活性,对氟苯基为富电子的芳香环,与Try-907发生 π - π 作用增强抑制活性,芳环上的两个氟原子可增强酶活性和透膜性,该化合物在酶水平上的活性和细胞活性均得到了提高^[18-19]。本研究以BMN-673结构为基础,结合PARP抑制剂的构效关系设计合成了9个BMN-673类似物(见图2),以期筛选出有生物活

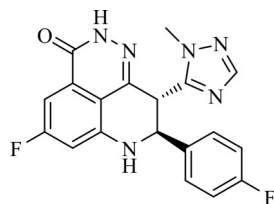
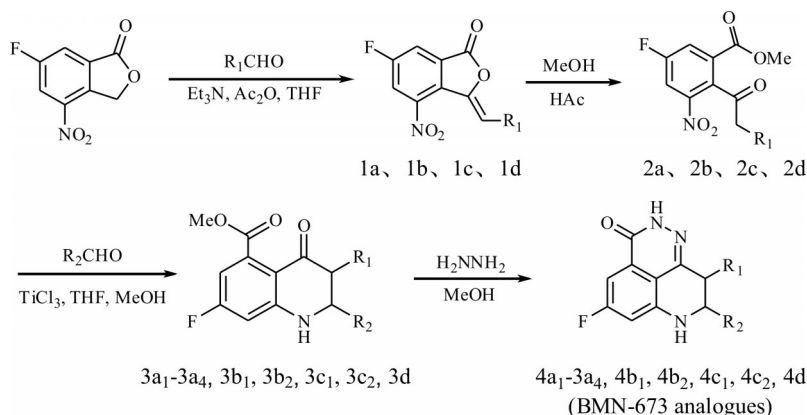


图1 BMN-673分子结构

Fig. 1 Molecular structure of BMN-673

性的化合物。在这些类似物中, R_2 基团均为富电子芳香环,除4a₁外,其它分子中 R_2 基团都连有含氧或含氮的杂环以增强分子水溶性;4c₁和4c₂中 R_1 为苯基,4b₁和4b₂中 R_1 为对氟苯基,可对比考察氟原子对分子生物活性的影响;4d中 R_1 基团可以增强水溶性和口服生物利用度^[20]。

BMN-673的合成路线有以下两种:(1)以4-氨基-6-氟异苯并呋喃-1(3H)-酮为原料,经亲核加成缩合、开环、合环三步反应生成目的产物。该合成路线中第一步反应需在无水条件下进行,并且反应生成的水需要用无水硫酸镁除去,耗时长。而后两步反应的收率分别为1.6%和29%,造成总收率仅为0.3%^[21-22]; (2)以6-氟-4-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮为原料,经四步反应合成^[23](图2),反应总收率为6.4%~61%。本研究采用第二种方法合成BMN-673类似物。



化合物	4a ₁	4a ₂	4a ₃	4a ₄	4b ₁	4b ₂	4c ₁	4c ₂	4d
R_1									
R_2									

图2 BMN-673类似物的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of BMN-673 analogues

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

DPX 300 核磁共振仪(德国 Bruker 公司); Tracems 2000 色谱-质谱联用仪(美国 Finnigan 公司); EL III 型元素分析仪(德国 Vario 公司); RY-1 熔点检测仪(温度计未经校正)(天津天光光学仪器有限公司); LC-20 AT 型高效液相色谱仪(HPLC, 日本岛津公司)。

所用试剂均为国产市售分析纯。

1.2 实验过程

以 8-(3-溴苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2,7,8,9-四氢-3H-吡啶并[4,3,2-de]-酞嗪-3-酮(4a₁)的合成作为例进行介绍。

1.2.1 (Z)-6-氟-3-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)亚甲基)-4-硝基异苯并呋喃-1(3H)-酮(1a)的合成

在 25 mL 三颈瓶中,将 0.50 g(2.5 mmol) 6-氟-4-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮溶于 5 mL 的 1,4-二氧六环中,依次加入 1 mL(7.3 mmol) 三乙胺、2 mL(21.2 mmol) 乙酸酐和 0.55 g(5.0 mmol) 1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛,搅拌,控制温度 105 °C 反应 4 h,反应液由浅黄色变为深红棕色。浓缩 80% 的溶剂,冷却残留液,过滤,固体用甲基叔丁基醚淋洗,得到 0.66 g 黄色固体,产率为 90%; mp: 271~274 °C; MS(m/z): 291.05 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.47 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 161.1, 147.8, 145.3, 143.1, 141.2, 125.9, 124.1, 120.1, 115.9, 96.8, 33.9。EA (C₁₂H₇FN₄O₄), Calcd: C 49.66, H 2.43, N 19.31; Found: C 49.70, H 2.42, N 19.29。

1.2.2 5-氟-2-(2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙酰基)-3-硝基苯甲酸甲酯(2a)的合成

将 0.66 g(2.3 mmol) 化合物 1a、0.2 mL(3.5 mmol) 醋酸和 2 mL 甲醇加入至 25 mL 三颈瓶中,搅拌,升温至 50~60 °C 反应 10 h,溶液由黄色浑浊状变为黄色透明,将反应液浓缩,然后柱层析,得到 0.63 g 黄色固体,产率为 86%; mp: 280~283 °C; MS(m/z): 323.07 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.84 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.00 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.7, 166.2, 165.3, 163.0, 150.1, 145.3, 129.4, 125.1, 120.1, 110.1, 51.2, 35.5, 35.2; EA (C₁₃H₁₁FN₄O₅), Calcd: C 48.45, H 3.44, N 17.39; Found: C 48.50, H 3.43, N 17.42。

1.2.3 2-(3-溴苯基)-7-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-甲酸甲酯(3a₁)的合成

将 0.60 g(1.9 mmol) 化合物 2a、0.74 g(4.0 mmol) 间溴苯甲醛、6 mL 四氢呋喃和 1 mL 甲醇加入至 50 mL 三颈瓶中,搅拌下缓慢滴加 12 mL 三氯化钛盐酸溶液(质量分数 20%, 三氯化钛溶于 2 mol/L 盐酸),反应液呈黑色透明,室温搅拌,溶液由黑色透明变为深黄色,反应 6 h 后,加 20 mL 水淬灭,混合液用乙酸乙酯萃取,有机相依次用饱和碳酸氢钠和饱和亚硫酸氢钠洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥,浓缩得 0.70 g 黄色油状物,产率 82%; MS(m/z): 459.27 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.44~7.42 (m, 2H), 7.29~7.23 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.1, 166.9, 165.3, 160.1, 150.2, 148.2, 140.2, 130.2, 128.7, 121.3, 120.9, 120.1, 118.3, 116.0, 103.4, 104.1, 58.7, 52.3, 50.5, 32.4; EA (C₂₀H₁₆BrFN₄O₃), Calcd: C 52.30, H 3.51, N 12.20; Found: C 52.09, H 3.50, N 12.15。

1.2.4 8-(3-溴苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2,7,8,9-四氢-3H-吡啶并[4,3,2-de]-酞嗪-3-酮(4a₁)的合成

将 0.70 g(1.5 mmol) 化合物 3a₁、6 mL 甲醇和 1.5 mL 水合肼加入至 25 mL 三颈瓶中,室温搅拌过夜,有固体析出,抽滤,甲醇洗涤,得到 0.50 g 浅黄色固体,产率为 75%(HPLC 含量 99.2%)。mp: 321.4~325.0 °C; MS(m/z): 441.26 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 7.96~7.61 (m, 4H), 7.88 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 3.69 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 165.3, 161.9, 155.1, 153.1, 150.3, 148.7, 144.7, 132.8, 129.1, 128.9, 128.1, 127.3, 125.6, 109.1, 102.9, 100.8, 61.2, 44.3, 35.8; EA (C₁₉H₁₄BrFN₄O), Calcd: C 51.72, H 3.20, N 19.05; Found: C 51.92, H 3.19, N 19.13。

2 结果与讨论

2.1 化合物 1a-1d 的合成

在碱性条件下,6-氟-4-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮中苄位上的氢原子被拔去,形成碳负离子,该碳负离子由于苯环上氟原子和硝基的吸电子效应而稳定。碳负离子与 1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛发生亲核加成反应,然后脱去一分子水生成

化合物 1a,乙酸酐起吸水作用。

文献^[23]报道,上述反应采用四氢呋喃做溶剂,回流反应 2 h,产率为 78%,但实验时发现此反应实际需要 10 h 才能完成。因此,本研究探索了几种溶剂对反应的影响(见表 1)。当溶剂为丙酮时,基本无反应;当溶剂为甲醇时,反应 24 h 产率仅为 10%。当溶剂为 1,4-二氧六环时,反应 4 h,产率即可达 90%。因此,本反应选用 1,4-二氧六环做溶剂。反应完成后,浓缩质量分数 80%的 1,4-二氧六环,冷却后有固体析出。在洗涤滤饼时,若用乙酸乙酯做淋洗剂^[23],由于乙酸乙酯对产物 1a 有一定的溶解性,会影响到产物的收率。实验中改用溶解性低的甲基叔丁基醚洗涤,既可避免产品的损失,又由于甲基叔丁基醚沸点较低,产品易于干燥、纯化简便。化合物 1b-1d 用类似的方法合成,相关表征数据见表 2。

由于 4-溴甲基苯甲醛、对羟甲基苯甲醛和 4-吗啉甲基苯甲醛中均含有苯环,与 Ty896 和 Ty907 形成 π - π 相互作用,可增强体外活性,其中 4-溴甲基苯甲醛可以增加细胞活性;对羟甲基苯甲醛可以增加细胞活性和水溶性;4-吗啉甲基苯甲醛含有两个氮原子可以提高水溶性^[20],所以研究中考

表 1 不同反应条件对合成化合物 1a 的影响

Tab. 1 Effects of reaction conditions on formation of compound 1a

No.	溶剂	温度 / ℃	时间 / h	产率 / %
1	Acetone	60	24	—
2	1,4-dioxane	105	4	90
4	Methanol	70	24	10

将这三种醛与 6-氟-4-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮发生亲核加成反应。但遗憾的是反应没有发生,原因是这三个醛中苯环对位基团的给电子效应降低了羰基碳的亲电性。

2.2 化合物 2a-2d 的合成

在酸性催化下,1a 分子中的五元内酯与甲醇发生酯交换开环反应,并异构化为酮酯 2a。文献^[23]报道,采用醋酸和甲醇开环反应 4 h,产率达到 99%,但实验时发现需要反应 10 h 且产率最高达到 86%。实验中探讨了乙酸、盐酸和三氟乙酸对酯交换开环反应的影响,如表 3 所示,醋酸的催化效果最好。用类似的方法合成 2b-2d,相关表征数据见表 4。

表 2 化合物 1b-1d 的相关表征数据

Tab. 2 Characterization data of compounds 1b-1d

化合物	¹ HNMR	¹³ CNMR	MS	元素分析 / %	熔点 / ℃	外观	产率 / %
1b	8.13 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.90–7.83 (dd, 2H), 7.12 (m, 2H),6.53 (s, 1H)	165.5, 161.1, 160.9, 143.1, 140.9, 133.1, 129.8, 129.8, 127.1, 124.8, 119.8, 117.9, 116.1, 114.6, 114.6	304.04[M + H] ⁺	计算值: C 59.42, H 2.33, N 4.62; 测定值: C 59.51, H 2.33, N 4.60	193–195	淡黄色固体	87
1c	8.16 (m, 1H), 7.94 (m, 1H),7.72 (m, 2H), 7.26 (m,2H),7.12 (t, 1H),6.42 (s,1H)	165.3,161.1,146.5, 142.9,135.5, 128.8, 128.8,127.9, 127.9, 126.3,125.9, 124.1, 120.1,116.2,115.3	286.05[M + H] ⁺	计算值: C 63.16, H 2.83, N 4.91; 测定值: C 63.38, H 2.83, N 4.89	165–168	黄色固体	80
1d	8.27(m,1H), 8.03 (m,2H), 7.94(m,1H),7.54(m,2H), 6.53(s,1H),3.60(m, 4H), 3.40 (m,4H),1.29(dd,1H), 0.94(m,4H)	168.6,168.5,165.1, 161.1,143.1,142.8, 137.9,132.1, 128.1, 128.1,127.9, 127.1, 127.1,125.6, 119.3, 118.1,115.8,49.5, 49.5,49.1,49.1,11.2, 5.3,5.3	466.14[M + H] ⁺	计算值: C 61.93, H 4.33, N 9.03; 测定值: C 62.11 H 4.33,N 9.01	224–226	黄色固体	85

表5 化合物3a₂-3a₄、3b₁、3b₂、3c₁、3c₂和3d的相关表征数据
Tab. 5 Characterization data of compounds 3a₂-3a₄, 3b₁, 3b₂, 3c₁, 3c₂ and 3d

化合物	¹ HNMR	¹³ CNMR	MS	元素分析 / %	熔点 / °C	外观	产率 / %
3a ₂	8.04 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.73 (d,1H),4.23 (d,1H),3.77(s, 3H), 3.39 (s, 3H)	190.1,166.9,165.3, 160.1,150.3150.2, 148.2, 146.0, 135.1, 130.2, 123.1, 120.7, 119.4, 116.0, 108.5, 105.9, 104.1, 103.4, 58.7, 52.3, 50.1, 32.4	421.12[M + H] ⁺	计 算 值 : C 62.85, H 4.08, N 13.33; 测 定 值 : C 63.01, H 4.06, N 13.36	/	深黄色油状物	78
3a ₃	8.30 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.8 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)	190.1, 166.9, 165.3, 164.1, 160.1, 150.4, 150.2, 148.2, 135.0, 131.9, 130.2, 125.4, 121.1, 117.5, 116.0, 115.2, 105.9, 104.8, 104.1, 103.2, 60.7, 52.3, 32.8, 24.1	462.15[M + H] ⁺	计 算 值 : C 62.47, H 4.37, N 15.18; 测 定 值 : C 62.68, H 4.38,N 15.15	/	黄色油状物	80
3a ₄	8.23 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)	190.1, 166.9, 165.3, 160.1, 150.2, 149.1, 148.2, 145.1, 135.9, 130.2, 121.0, 119.1, 116.0, 106.8, 104.1, 103.2, 98.9, 58.8, 52.3, 50.5, 32.8	503.28[M + H] ⁺	计 算 值 : C50.12,H 3.02, N 11.13; 测 定 值 : C 50.32, H 3.02, N 11.10	/	浅黄色油状物	86
3b ₁	7.27 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.86(s,3H)	190.1,166.9, 165.3, 156.8, 148.1, 145.3, 145.1, 132.7, 130.2, 129.8, 128.9, 128.9, 116.0, 114.8, 114.3, 114.3, 109.5, 108.9, 103.9, 103.2, 63.2, 63.2, 60.7, 52.3, 50.5	450.11	计 算 值 : C 66.52, H 4.24, N 3.10; 测 定 值 : C 66.30, H 4.25,N 3.10	263–265	白色固体	69
3b ₂	7.37 (m, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.02(d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.86(s, 3H)	190.1, 166.9, 165.3, 156.8, 149.9, 148.1, 143.6, 132.1, 130.2, 129.8, 128.9, 128.9, 126.8, 120.9, 116.0, 115.9, 114.3,114.3, 108.3, 104.3, 103.9, 103.2, 60.7, 52.3, 50.5	438.11	计 算 值 : C 69.28, H 3.95, N 3.23; 测 定 值 : C 69.49, H 3.95, N 3.23	220–223	白色固体	73

续表 5							
化合物	¹ HNMR	¹³ CNMR	MS	元素分析 / %	熔点 / ℃	外观	产率 / %
3c ₁	7.39 (t, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.82 (s, 3H)	190.1,166.6,165.3, 148.1,143.9,143.2, 135.7, 131.2, 130.2, 125.6, 125.6, 125.1, 125.1, 123.6, 117.8, 116.2, 109.1, 108.5, 103.9, 101.7, 64.2, 64.2, 60.7, 57.8, 50.5	432.12	计 算 值 : C 69.28, H 4.65, N 3.23; 测 定 值 : C 69.59, H 4.64, N 3.23	250–253	灰白 色 固体	88
	7.29 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.83 (s, 3H)	190.1, 166.6, 165.3, 150.3, 148.1, 146.0, 137.1, 131.2, 130.2, 125.6, 125.6, 125.3, 125.1, 125.1, 123.6, 120.8, 116.2, 114.1, 108.9, 105.9, 103.9, 101.7, 60.7, 57.8, 50.5	420.12	计 算 值 : C72.28, H 4.37, N 3.37; 测 定 值 : C 72.58, H 4.39, N 3.37	211–214		
3d	7.98 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.24 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (m, 8H), 1.19 (dd, 1H), 1.04 (m, 4H)	190.1,166.8,165.9, 162.3, 161.4, 148.1, 145.3, 144.9, 134.3, 134.2, 131.4, 131.1, 125.4, 125.4, 123.9, 123.9, 117.8, 115.8, 110.9, 105.3, 102.9, 101.7, 64.2, 64.2, 60.7, 57.8, 50.5, 45.9, 45.9, 45.1, 45.1, 13.1, 7.9, 7.9	612.21	计 算 值 : C 66.55, H 5.26, N 6.85; 测 定 值 : C 66.85, H 5.27,N 6.83	293–296		

表 6 化合物 4a₂-4a₄、4b₁、4b₂、4c₁、4c₂和 4d 的相关表征数据
Tab. 6 Characterization data of compounds 4a₂-4a₄, 4b₁,4b₂,4c₁,4c₂ and 4d

化合物	¹ HNMR	¹³ CNMR	MS	元素分析 / %	熔点 / ℃	外观	产率 / %
4a ₂	12.32 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40(d, 1H)	165.1,161.9,155.1, 153.1,152.7,150.3, 148.7, 143.2, 135.4, 132.8,123.4,121.5, 120.7, 109.1, 108.5, 103.9, 102.9, 100.8, 64.6, 44.3, 35.8	403.12 [M+H] ⁺	计 算 值 : C 62.68, H 3.76, N 20.89; 测 定 值 : C 62.71, H 3.75, N 20.79	291–289	白色 固体	80

续表 6

化合物	¹ HNMR	¹³ CNMR	MS	元素分析 / %	熔点 / ℃	外观	产率 / %
4a ₃	12.25 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.37 (d, 1H)	165.3, 161.9, 155.1, 153.1, 150.3, 148.7, 135.9, 132.8, 132.5, 124.3, 121.3, 118.9, 115.3, 109.1, 108.1, 102.9, 102.4, 100.8, 64.3, 44.3, 35.8	402.14[M + H] ⁺	计 算 值 : C 62.84, H 4.02, N 24.43; 测定值 : C 63.11, H 4.03, N 24.53	310– 312	灰白 色固 体	73
4a ₄	12.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (d, 1H)	165.3, 161.9, 155.1, 153.1, 150.8, 150.3, 148.7, 145.3, 136.9, 132.8, 123.4, 118.5, 109.1, 108.8, 102.9, 100.8, 100.5, 63.9, 44.3, 35.8	485.03[M + H] ⁺	计 算 值 : C 49.50, H 2.91, N 17.3; 测定值 : C 49.71, H 2.91, N 17.40	250– 253	白色 固体	69
4b ₁	9.26 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.79(s,2H), 5.11 (s, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.42 (d, 1H)	165.3, 160.1, 155.1, 150.3, 148.7, 145.9, 145.3, 136.2, 135.7, 132.8, 125.3, 125.3, 115.8, 114.4, 114.1, 109.9, 109.1, 102.9, 100.9, 100.8, 64.6, 64.2, 64.2, 44.3	432.11[M + H] ⁺	计 算 值 : C 66.51, H 3.95, N 9.70; 测定值 : C 66.21, H 3.94, N 10.01	276.5– 280.0	白色 固体	78
4b ₂	10.16 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.40 (d, 1H)	165.3, 155.1, 151.3, 150.3, 148.7, 143.9, 137.1, 136.2, 132.8, 126.5, 125.3, 125.3, 120.9, 118.1, 114.1, 114.1, 109.9, 109.1, 105.3, 103.9, 102.9, 100.8, 64.7, 44.3	420.11[M + H] ⁺	计 算 值 : C 69.39, H 3.64, N 10.12; 测定值 : C 69.09, H 3.63, N 10.15	178.3–1 80.2	白 色 固体	71

续表 6

化合物	¹ HNMR	¹³ CNMR	MS	元素分析 / %	熔点 / ℃	外观	产率 / %
4c ₁	9.26 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (m, 1H),6.73 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.79 (s,2H), 5.11 (s, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.42 (d, 1H)	165.3, 155.1, 150.3, 148.7, 145.9, 145.3, 140.1, 135.7, 132.8, 128.6, 127.6, 125.9, 125.8, 125.7, 115.2, 109.5, 109.2, 109.1, 102.9, 100.8, 64.7, 64.2, 64.2, 44.3	414.12[M + H] ⁺	计 算 值 : C 69.39, H 4.37,N 10.12; 测定值 : C 69.59, H 4.35, N 10.15	278.3–280.0	灰 白 色 固 体	75
	9.26 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.40 (d, 1H)	165.3, 155.1, 153.0, 150.3, 148.7, 145.9, 140.1, 137.1, 132.8, 128.6, 127.6, 125.9, 125.8, 125.7, 125.1, 120.9, 118.1, 109.3, 109.1, 105.9, 102.9, 100.8, 64.7, 44.3	402.12[M + H] ⁺	计 算 值 : C 72.54, H 4.06,N 10.57; 测定值 : C 72.75, H 4.07, N 10.52	171.3–175.6	灰 白 色 固 体	68
4d	9.86 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.72 (m, 8H), 3.11 (d, 1H), 1.07 (dd, 1H), 0.83 (m, 4H)	165.1,164.3,160.1, 157.4, 155.6, 150.7, 145.7, 144.8, 140.6, 133.7, 132.8, 132.4, 126.5, 126.5, 125.1, 125.1, 117.8, 111.9, 109.5, 108.4, 103.5, 100.7, 63.6, 61.9, 61.9, 49.9, 49.9, 49.7, 49.7, 47.3, 13.1, 7.9, 7.9	594.21[M + H] ⁺	计 算 值 : C 66.54, H 5.08,N 11.76; 测定值 : C 66.67, H 5.06, N 11.71	317.9–320.1		76

3 结 语

本研究以 6-氟-4-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮为原料经亲核加成反应、内酯酯交换开环、羟醛缩合和酰肼环化四步反应合成了 9 个新的 BMN-673 类似物,总产率为 33%~48%。在第一步亲核加成反应中,以 1,4-二氧六环为溶剂,不仅缩短了反应时间,也提高了转化率;后处理过程经浓缩、冷却析晶,固体用甲基叔丁基醚洗涤,既可减少产品损失,又有利于产品干燥和纯化。在第二步内酯酯交换开环反应中,醋酸为最佳催化剂,内酯分子中 R_i 基团的吸电子能力越强,五元内酯越易开环。

所合成的 9 个 BMN-673 类似物的生物活性有待进一步研究。

参考文献

[1] POMMIER Y, O'CONNOR M J, DE B J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action [J]. Science Translational Medicine, 2016, 8(362): 1–7.

[2] ANDERSON RC, MAKYANDI M, XU K, et al. Iodinated benzimidazole PARP radiotracer for evaluating PARP1/2 expression in vitro and in vivo [J]. Nuclear Medicine and Biology, 2016, 43(12): 752–758.

[3] 王均惠, 陈建新, 解方为. PARP 抑制剂的临床研究进

- 展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(8): 750-754.
- [4] 焦贺, 陈雨, 谢周令, 等. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂耐药性研究进展[J]. 药学进展, 2016, 40(2): 122-128.
- [5] 郑宇静, 左彤彤, 封宇飞. 靶向DNA损伤反应途径: PARP抑制剂抗肿瘤治疗研究进展[J]. 中国药理通报, 2018, 34(2): 157-161.
- [6] 王莹颖, 刘文景, 宁瑶, 等. PARP抑制剂的作用机制和研究进展[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(3): 306-313.
- [7] 王玉德, 吴成军, 李娜, 等. 具有抗肿瘤作用的PARP-1抑制剂的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2016, 26(3): 253-262.
- [8] BALDWIN P, TANGUTOORI S, SRIDHAR S. In vitro analysis of PARP inhibitor nanoformulations [J]. International Journal of Nanomedicine, 2018 (13): 59-61.
- [9] LITTON J, RUGO H S, ETTL J, et al. Abstract GS6-07: EMBRACA: a phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germLine BRCA mutation [J]. Cancer Research, 2018, 78(4 Sup): GS6-07.
- [10] CHRISTINA B. Investigational PARP inhibitor talazoparib shows clinical benefit[J]. Oncology Times, 2018, 40(3): 13.
- [11] YIN Y, SHEN Q, ZHANG P, et al. Chk1 inhibition potentiates the therapeutic efficacy of PARP inhibitor BMN673 in gastric cancer [J]. American Journal of Cancer Research, 2017, 7(3): 473-483.
- [12] YOKOYAMA T, KOHN E C, BRILL E, et al. Apoptosis is augmented in high-grade serous ovarian cancer by the combined inhibition of Bcl-2/Bcl-xL and PARP [J]. International Journal of Oncology, 2017, 50(4): 1064-1074.
- [13] 冯凤芝, 范辰辰, 林仲秋. 子宫内膜癌的靶向治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5): 472-476.
- [14] PHILIP C A, LASKOY I, BEAUCHAMP M C, et al. Inhibition of PI3K-AKT-mTOR pathway sensitizes endometrial cancer cell lines to PARP inhibitors [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 638-649.
- [15] NIEBOROWSKAS-KORSKA M, MAIFREDE S, DASGUPTA Y, et al. Ruxolitinib-induced defects in DNA repair cause sensitivity to PARP inhibitors in myeloproliferative neoplasms [J]. Blood, 2017, 130(26): 2848-2859.
- [16] MEEHAN R S, CHEN A P, COYNE O, et al. Abstract 4678: Pilot trial of talazoparib (BMN 673), an oral PARP inhibitor, in patients with advanced solid tumors carrying deleterious BRCA mutations [J]. Cancer Research, 2017, 77(13 Sup): 4678.
- [17] SONI A, LI F H, WANG Y, et al. Inhibition of Parp1 by BMN673 effectively sensitizes cells to radiotherapy by upsetting the balance of repair pathways processing DNA double-strand breaks [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2018, 17(10): 2206-2216.
- [18] 王凌霄. PARP-1抑制剂的设计、合成与生物活性评价[D]. 中国: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016.
- [19] 金秋, 辛敏行, 丛欣, 等. 苯并咪唑类聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂的设计、合成及活性研究[J]. 有机化学, 2013, 33(3): 590-595.
- [20] 谢怡悦, 石天晨, 王璐莹, 等. 抗肿瘤靶点PARP-1及其抑制剂的研究进展[J]. 药学进展, 2015, 30(10): 761-774.
- [21] MCPHERSON L A, SHEN Y, FORD J M. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor LT-626: Sensitivity correlates with MRE11: mutations and synergizes with platinum and irinotecan in colorectal cancer cells [J]. Cancer Letters, 2014, 343(2): 217-23.
- [22] WANG B, CHU D. Dihydropyridophthalazinone inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP): US, US8012976[P]. 2011-06-01.
- [23] WANG B, CHU D, FENG Y, et al. Discovery and characterization of (8S, 9R) -5-fluoro-8-(4-fluorophenyl) -9-(1-methyl-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl) -2, 7, 8, 9-tetrahydro-3H-pyrido [4, 3, 2-de] phthalazin-3-one (BMN673, talazoparib), a novel, highly potent and orally efficacious poly (ADP-ribose) polymerase-1/2 inhibitor as an anticancer agent [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59(1): 335-357.
- [24] WANG B, CHU D, LIU Y, et al. Processes of synthesizing dihydropyridophthalazinone derivatives: US, US8765945[P]. 2011-08-11.
- [25] POTAVATHRI S, DUMAS A S, DWRIGHT T A, et al. Oxidant-controlled regioselectivity in the oxidative arylation of N-acetylindoles [J]. Tetrahedron Letters, 2008, 39(41): 4050-4053.