

选择性 PARP-1 抑制剂的研究进展

吴丹^{1,2}, 霍晓丽², 祝华建², 邵加安², 侯卫^{1*}, 张健康^{2*} (1.浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2.浙大城市学院医学院, 杭州 310015)

摘要: 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]作为一种参与 DNA 修复的关键酶, 已成为抗肿瘤药物开发的重要靶点。PARP 抑制剂通过抑制 DNA 修复及协同致死作用可有效杀死肿瘤细胞, 已被广泛应用于多种肿瘤的治疗。但大部分已被批准的 PARP 抑制剂因在抑制 PARP-1 的同时对 PARP-2 也有抑制作用而产生不良反应。因此, 提高 PARP-1 抑制剂的选择性是解决这一问题的重要策略。本文综述已报道的选择性 PARP-1 抑制剂的研究进展, 包括研究方法、构效关系、药理作用等。

关键词: PARP-1; 选择性抑制剂; 抗肿瘤; 构效关系

中图分类号: R915 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)20-2697-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.20.019

引用本文: 吴丹, 霍晓丽, 祝华建, 等. 选择性 PARP-1 抑制剂的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(20): 2697-2706.

Research Progress of Selective PARP-1 Inhibitors

WU Dan^{1,2}, HUO Xiaoli², ZHU Huajian², SHAO Jia'an², HOU Wei^{1*}, ZHANG Jiankang^{2*} (1.School of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.School of Medicine, Zhejiang University City College, Hangzhou 310015, China)

ABSTRACT: As a critical DNA-repair enzyme, poly(ADP-ribose) polymerase(PARP) has been validated as an important target for the development of anti-cancer drugs. PARP inhibitors could effectively kill cancer cells through inhibiting DNA repair and synergistic lethal effect, and have been widely used for the treatment of various cancers. However, most of the approved PARP inhibitors displayed severe side effects due to their poor selectivity for PARP-1 over PARP-2. Therefore, decreased side effects could be achieved by improving the selectivity for PARP-1. In this article, discussion on recent research progress including research methods, structure-activity relationships and pharmacological effects of reported selective PARP-1 inhibitors will be reviewed.

KEYWORDS: PARP-1; selective inhibitors; anticancer; structure-activity relationships

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶家族[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]由 17 位成员组成, 它们主要介导靶蛋白的磷酸化, 由磷酸化而增加的负电荷改变了靶蛋白的结构和 PARP 与靶蛋白质之间的相互作用^[1]。因此, PARP 对许多生物学过程有影响, 包括对染色质结构、转录、细胞周期进程、凋亡以及 DNA 复制和修复的调节^[2], 其中研究最深入的是 PARP-1 和 PARP-2 对 DNA 单链的损伤修复作用。

研究表明肿瘤、炎症相关疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和代谢应激等疾病中都存在 PARP 的过表达^[3]。其中, PARP 在肿瘤中的作用研究最为深入, 抑制肿瘤细胞的 PARP 活性可以减少肿瘤细胞的 DNA 修复, 从而促进肿瘤细胞死

亡, 因此, PARP 已成为肿瘤药物开发的重要靶点。PARP 抑制剂对乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, *BRCA*)突变的肿瘤会产生协同致死作用^[4], 可以靶向具有同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)缺陷的肿瘤细胞, 从而更有效地杀死肿瘤细胞。*BRCA* 突变首先在卵巢癌和乳腺癌中被发现, 据报道, 前列腺癌和胰腺癌也与 *BRCA* 基因突变有一定的关系^[5-9]。因此, PARP 抑制剂有望成为癌症治疗的理想药物, 具有广泛的研究意义。

近年来, 有多个 PARP 抑制剂被 FDA 批准用于肿瘤的治疗, 见图 1, 然而, 这些上市的 PARP 抑制剂选择性均偏低, 它们在抑制 PARP-1 的同时也会对 PARP-2 产生作用, 均具有较大的不良

作者简介: 吴丹, 女, 硕士生 E-mail: wudan10292021@163.com
张健康, 男, 博士, 副教授 E-mail: zjk0125@yeah.net

*通信作者: 侯卫, 男, 博士, 副研究员 E-mail: houwei@zjut.edu.cn

反应^[10]。研究发现, PARP-2 的缺失会缩短小鼠红细胞寿命, 损害红系祖细胞的分化, 从而导致慢性贫血^[11], 缺血损伤后会引引起神经元损伤, 化学损伤使胰腺炎更容易发生^[12]。此外 PARP-2 单敲除小鼠的精子生成、脂肪生成和胸腺生成也受损^[13]。因此, 高选择性 PARP-1 抑制剂不仅能够满足肿瘤治疗的要求, 而且有助于减少对 PARP-2 抑制而产生的不良反应。本综述将讨论已报道的选择性 PARP-1 抑制剂的结构特点、构效关系和药理作用等。

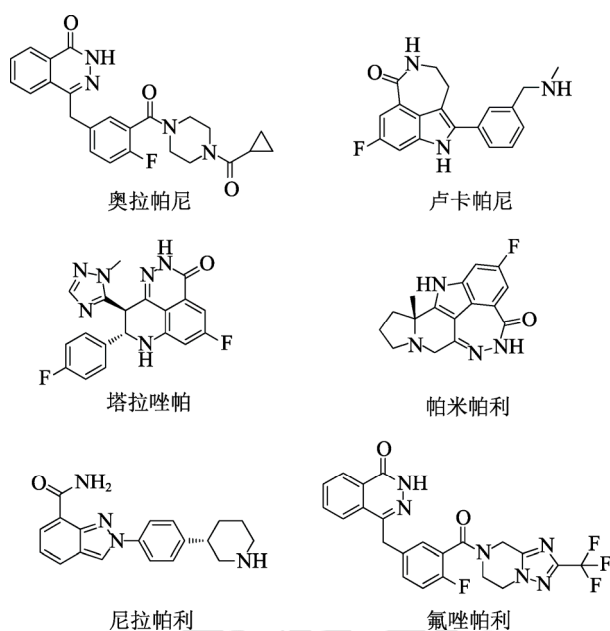


图1 已上市 PARP 抑制剂的结构
Fig. 1 Structures of approved PARP inhibitors

1 PARP 的结构和功能

1.1 PARP-1 和 PARP-2 的结构

PARP-1 主要由 6 个功能区域组成, 见图 2, 每一个结构域在 PARP-1 的激活、定位和活性中都扮演不同的功能角色^[14]。前 3 个 N 末端结构域是 DNA 结合结构域(DNA binding domain, DBD),

在 DNA 缺口的 PARP-1 激活中具有不同的功能: Zn1 结构域对 PARP-1 的活性至关重要, 而 Zn2 结构域与 DNA 具有较高的结合亲和力^[15], Zn3 结构域是 PARP-1 特有的, 对 PARP-1 的构象组装至关重要^[16-17]。PARP-1 的中心自动修饰区域包含一个乳腺癌易感基因羧基端(breast cancer susceptibility gene carboxyl-terminal, BRCT)结构域, 以及含有可作为自动 ADP 核糖基化位点的谷氨酸^[18]或赖氨酸^[19]残基的侧翼片段。邻近 BRCT 域的是色氨酸-甘氨酸-精氨酸富集结构域^[20]和 ADP 核糖基转移酶催化结构域(ART catalytic domain, CAT)^[21], 催化结构域是该酶的特征结构, 具有与 ADP-核糖加合物形成、延伸和分支相关的活性^[22]。

PARP-2^[23-24]和 PARP-1 具有 69% 的同源性, 可分几个功能区: DBD、色氨酸-甘氨酸-精氨酸富集结构域和 CAT, 其中 DBD 包含功能性核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)和核仁定位序列(nucleolar localization sequence, NoLS), 见图 2。

1.2 PARP-1 与 PARP-2 的功能及差异

PARP-1 和 PARP-2 的功能是互补的, 并不完全重叠。PARP-1 主要参与 DNA 的单链损伤修复, PARP-2 除了修复 DNA 单链损伤, 在新陈代谢、炎症免疫等过程中也有一定的作用^[13]。PARP-1 与 PARP-2 在修复 DNA 损伤中也存在一定的差异。首先, 当 DNA 损伤发生时, PARP-1 在 DNA 损伤的修复部位迅速瞬间地积累, 而 PARP-2 在修复部位缓慢持续地积累^[25]。其次, PARP-1 主要与单链损伤(single-strand breaks, SSB)结合, 而 PARP-2 对损伤链上由于核苷酸丢失而形成的间隙亲和力更高^[26]。此外, 有报道称 PARP-2 在受损部位的积累和 X 射线修复交叉互补 1(XRCC1)的募集取决于 PARP-1 的活性^[27]。

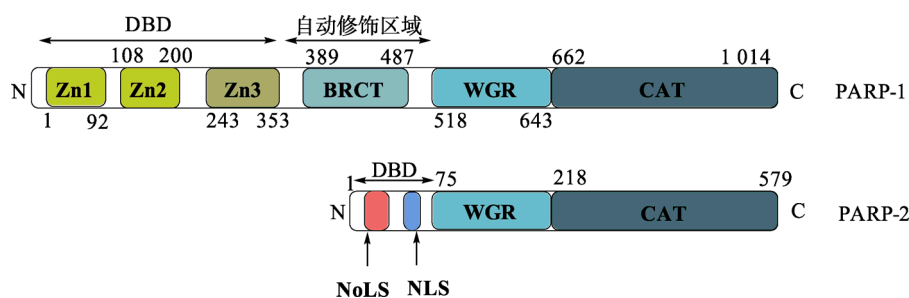


图2 PARP-1 和 PARP-2 的结构
Fig. 2 Structures of PARP-1 and PARP-2

1.3 PARP-1 的 DNA 修复机制

DNA 发生损伤后, PARP-1 的 DBD 迅速识别并结合损伤位点见图 3, 使构象改变从而激活 CAT。CAT 催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+)分解为烟酰胺和 ADP 核糖苷元, 然后以分解产生的 ADP 核糖为底物, 对参与修复的受体蛋白磷酸化, 形成聚腺苷二磷酸核糖[poly(ADP-ribose), PAR]^[28], 这一修饰促使 DNA 损伤修复蛋白聚集到损伤位点, 进行修复。修复过程中形成的空间位阻以及大量的负离子积聚, 一方面可以防止 DNA 分子与损伤位点发生错配重组, 另一方面又可以阻止 PARP-1 与 DNA 损伤位点的进一步结合, 最终导致 PAR 从 DNA 上解离下来, 从而为相关 DNA 修复蛋白发挥作用提供空间。解离下来的 PAR 在聚腺苷二磷酸核糖水解酶作用下被裂解, 裂解后的 ADP 核糖可重新用于合成 NAD^+ , 而重新形成单体的 PARP-1 可被再次激活, 如此循环作用于 DNA 损伤位点, 完成 DNA 损伤修复^[29-33]。

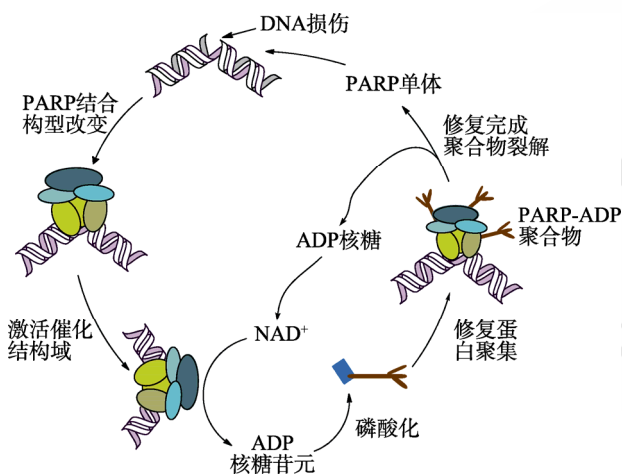


图3 PARP-1 的修复机制示意图

Fig. 3 Schematic diagram of the repair mechanism of PARP-1

1.4 PARP 抑制剂协同致死

BRCA 基因在损伤修复、维护细胞正常生长方面有重要作用。*BRCA* 参与的 HRR 和 PARP 参与的 DNA 单链损伤修复是人体内的 2 种 DNA 修复机制。单独的 *BRCA* 基因突变是非致死性的, 但如果 PARP 也被抑制, 就会体现“协同致死性”^[34]。PARP 抑制剂抑制碱基切除修复, 导致 DNA 单链断裂损伤累积, 使 DNA 单链损伤转化为双链损伤。正常细胞可通过 HRR 机制修复 DNA 双链损伤, 而 *BRCA* 缺陷(HR 缺陷)的肿瘤细胞因不能及时修

复而将其转化为致死性双链断裂, 导致肿瘤细胞死亡^[35-39], 见图 4。

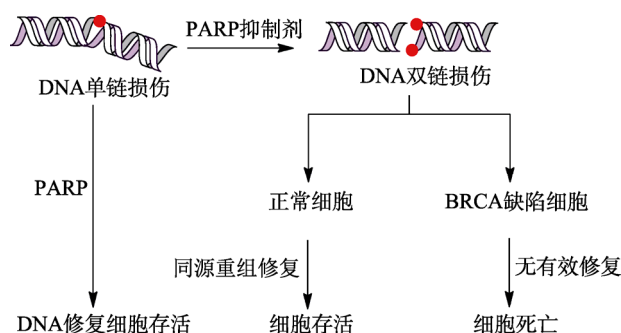


图4 PARP-1 的协同致死机制

Fig. 4 Synthetic lethality mechanism of PARP-1

2 选择性 PARP-1 抑制剂的发展

目前已上市的 PARP 抑制剂多是 NAD^+ 类似物^[40], 其主要分子作用机理为与 PARP 的 NAD^+ 烟酰胺部分的结合位点特异性结合从而抑制 PARP 酶活性, 使之不能通过形成 PAR 聚合物和招募 DNA 损伤修复相关蛋白发挥作用^[41]。

目前报道的 PARP 抑制剂大多因缺乏选择性而导致各种不良反应的产生, 因此, 开发具有 PARP-1 选择性的抑制剂有较好的临床应用前景。研究表明, 2 种蛋白质中 α -螺旋 5 上存在的不同残基的不同方向可能介导了化合物对 PARP-1 和 PARP-2 的选择性^[42]。Yu 等^[43]发现 PARP-1 蛋白中的 GLN759、GLU763、ASP766 残基与 PARP-2 蛋白中的 GLN324、SER328、GLN332 残基对选择性的产生有重要作用, 可以作为进一步药物设计的关键点。此外, 研究表示, 一个理想的选择性 PARP-1 抑制剂需要含有酰胺结构的芳环作为药效团, 且需要与 PARP-1 形成若干个氢键和 π - π 堆积相互作用以保证抑制活性; 需要长链、短链或芳香环作为连接体, 其中芳香环作为连接体可以形成额外的 π - π 堆积相互作用; 亲水基团中需要含氮的碱性取代基以匹配 PARP-1 活性口袋的酸性域。尽管如此, 基于 PARP-1 和 PARP-2 结构的选择性抑制剂的研究还不够完善, 为了寻找更多选择性抑制剂, 国内外学者进行了多方面的探索, 发现了几类具有选择性的分子结构, 包括内酰胺类、异吡啶酮类、喹啉酮类和芹菜素类等。

2.1 内酰胺类

内酰胺基团已成为 PARP-1 抑制剂药物设计时保留的共识药效团之一^[44]。Johannes 课题组以选择性高达 300 多倍的化合物 **1** 为起点^[45-47], 对其进行

结构优化, 见图 5。首先, 以哌嗪结构取代了苯基四氢吡啶部分, 虽然这一改造能减少其神经毒性^[48], 但降低了化合物的结合能力。为进一步提高抗增殖活性, 研究者在此基础上进行了许多试探, 发现化合物 **2** 在 *BRCA* 突变体增殖试验中选择性虽达到了 140 倍, 且降低了人类果蝇相关基因 (human ether-go-go related gene, hERG) 毒性, 但由于其清除率太高, 有待进一步优化。研究者以含氮六元环芳基取代咪唑环得到一系列化合物, 其中化合物 **3** 在 hERG 毒性和抗增殖活性之间有良好的平衡, 且有可接受的清除率和低外排。为了继续降低清除率, 该课题组改变了双环核结构以降低 logD 值, 得到 3 个化合物。其中, 含喹诺酮结构的化合物 **4** 的活性较好, 且对 PARP-1 的选择性达到了 1 000 倍。含萘啶酮核结构的化合物 **5** 选择性较化合物 **4** 低, 但溶解性较高。更重要的是, 萘啶酮异构体 AZD5305^[49] 的 logD 为 1.9, 清除率 < 3 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, 比化合物 **4,5** 都低。且对 *BRCA* 突变细胞的效力为 2 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 对 hERG 的抑制活性 > 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。此外, AZD5305 具有理想的 PARP-1 选择性, 约为 PARP-2 的 500 倍, 且具有可接受的溶解度和外排。SAR 研究表明, AZD5305 的萘啶酮异构体部分能降低体内清除率, 哌嗪部分提高了对 PARP-1 的抑制效力和选择性, 吡啶甲酰胺部分提高了抗肿瘤增殖活性。共晶结构表明, AZD5305 的哌嗪与连接到活性位点的 His862 侧链上的水分子相互作用, 其甲酰胺的 NH 和 Ile879 的羰基之间形成了氢键, 且整个吡啶甲酰胺部分紧贴在 PARP-1 的 D 环 Arg878 残基和螺旋结构域之间, 这些相互作用增强了 AZD5305 对 PARP-1 的选择性。体内外研究表明, AZD5305

在临床前药物中表现出优异的药动学特性, 在 *BRCA* 突变型 HBCx-17PDX 模型中表现出较强的体内功效, 且与非选择性 PARP 抑制剂相比, 对骨髓祖细胞的影响较低, 见表 1。目前, AZD5305 已进入 I/II 期临床试验 (NCT04644068), 有望成为选择性 PARP-1 抑制剂的重要代表。

表 1 AZD5305 及其先导物的活性和选择性数据

Tab. 1 Activity and selectivity data for AZD5305 and its lead compounds

| 化合物 | IC ₅₀ / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | | 选择性 (PARP-2/PARP-1) |
|----------------|--|--------|------------------------|
| | PARP-1 | PARP-2 | |
| 1 | 0.065 | 20 | 307 |
| 2 | 0.029 | 4.2 | 140 |
| 3 | 0.005 | 1.1 | 230 |
| 4 | 0.005 | 4.9 | 970 |
| 5 | 0.003 | 1.7 | 490 |
| AZD5305 | 0.003 | 1.4 | 460 |

Eltze 课题组^[50]通过对部分 NYCOMED GmbH 化合物库进行筛选, 筛选出含有内酰胺基的异喹啉二酮类化合物 BYK204165 (图 6) 可作为 PARP-1 的有效抑制剂, 且对 PARP-1 的选择性达到了 PARP-2 的 100 倍左右。为进一步评价其选择性, 该课题组以非选择性抑制剂为对照, 对 BYK204165 抑制小鼠成纤维细胞中 PAR 形成的能力进行研究, 用免疫荧光法观察 PAR, 结果显示用 BYK204165 处理的细胞中仍存在 PARP-2 产生的 PAR, 而对照组中几乎观察不到 PAR。此外, BYK204165 与纯化的 PARP-1 蛋白有较强的亲和力, pK_i 值达到了 7.05, 显示了该化合物对 PARP-1 有较强的选择性抑制作用, 这可能是由于其同时具有异喹啉结构和内酰胺结构, 可作为先导化合物进一步研究。

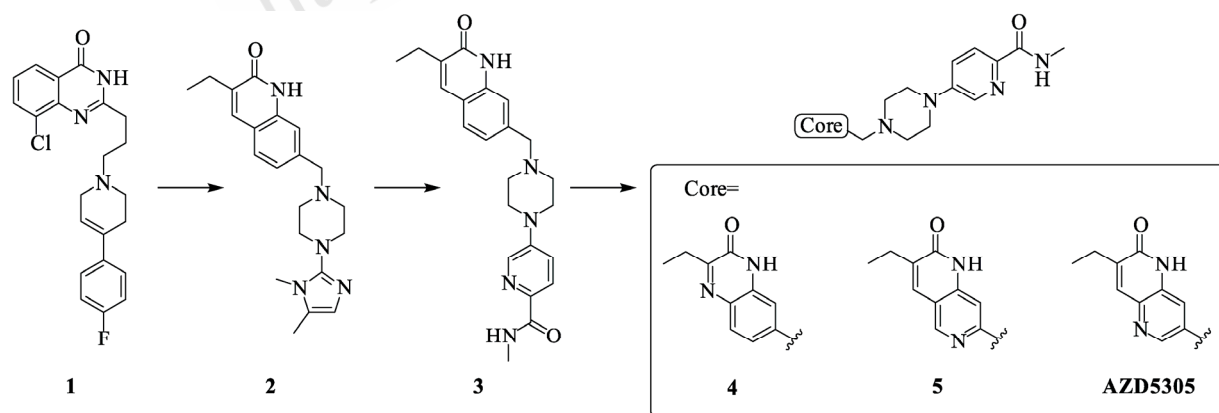


图 5 AZD5305 的优化过程

Fig. 5 Optimization process of AZD5305

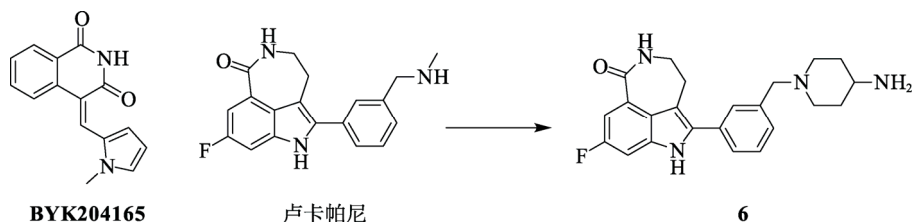


图6 其他内酰胺类抑制剂的结构

Fig. 6 Structures of other lactam inhibitors

Yu 等^[43]基于 PARP-1 和 PARP-2 催化结构域之间的差异,设计并合成了一系列卢卡帕尼衍生物。由于甲氨基与产生 PARP-1 选择性的关键氨基酸不能形成强的相互作用,因此他们以甲氨基为起点,对卢卡帕尼进行结构修饰。研究发现化合物 6 表现出较好的 PARP-1 选择性抑制作用,活性强度为 PARP-2 的 65 倍左右,见表 2,在体内外均对肿瘤细胞有较强的增殖抑制作用。研究表明,化合物 6 与 PARP-1 的 3 个酪氨酸形成了 π - π 堆积相互作用;化合物 6 的酰胺和氨基与 PARP-1 的 GLY863、SER904、GLU763 和 ASP766 共形成了 5 个氢键,氟原子与 LYS903 相互作用,增加了其与 PARP-1 之间的结合,而化合物 6 与 PARP-2 仅形成 3 个关键氢键,且其哌啶胺由于空间位阻向 PARP-2 的口袋深处延伸而无法形成相互作用。该课题组呈现的结合模式对进一步构建选择性 PARP-1 抑制剂具有深远意义。

表 2 其他内酰胺类抑制剂的活性和选择性数据

Tab. 2 Activity and selectivity data for other lactam inhibitors

| 化合物 | IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹ | | 选择性 (PARP-2/PARP-1) |
|-----------|--|--------|------------------------|
| | PARP-1 | PARP-2 | |
| BYK204165 | 7.35 | 5.38 | 100 |
| 6 | 0.96 | 61.9 | 65 |

2.2 异吲哚啉酮类

异吲哚啉酮骨架是已知的 PARP 抑制剂的特

有骨架^[28],通常嵌入四环结构中或者在与腺苷适当连接后,作为 NAD⁺的类似物^[51]。Papeo 课题组通过 PARP-1 全长荧光偏振位移分析法^[52],对 NMS (Nerviano Medical Sciences)化合物库进行高通量筛选,发现化合物 7 虽然对 PARP-1 选择性和抑制活性低,但是有良好的亲和力,见表 3,可作为设计新化合物的起点。对其进行结构修饰发现含哌啶环的化合物 8 对 PARP-1 具有较强的亲和力和选择性,但其抑制活性较低,需进一步优化,结构式见图 7。因此,研究者对哌啶环的 4-位取代进行修饰,发现化合物 9 不仅具有适当的 PARP-1 亲和力、选择性和抑制活性,还具有良好的药代动力学特性,可作为异吲哚啉酮类抑制剂的先导化合物。为进一步增强化合物的抑制活性,研究者在异吲哚啉酮苯环的 6-位上引入了氟原子,得到化合物 NMS-P118,见图 7。其对 PARP-1 的选择性为 PARP-2 的 154 倍左右。此外,化合物 NMS-P118 显示了优异的 ADME 和药理学特征,在小鼠和大鼠中具有较高的口服生物利用度。SAR 研究表明,化合物 NMS-P118 的内酰胺部分模拟了烟酰胺结构,哌啶环提高了其选择性。共晶结构研究表明 4,4-二氟环己基可以填充两个蛋白上的诱导口袋,从而使 α -螺旋 5 重排并与供体环的酪氨酸残基建立疏水相互作用^[53],而 PARP-1 中的诱导口袋比 PARP-2 的大,因此 4,4-二氟环己基取代基能更好地与 PARP-1 结合,从而产生了对 PARP-1 的选择性。

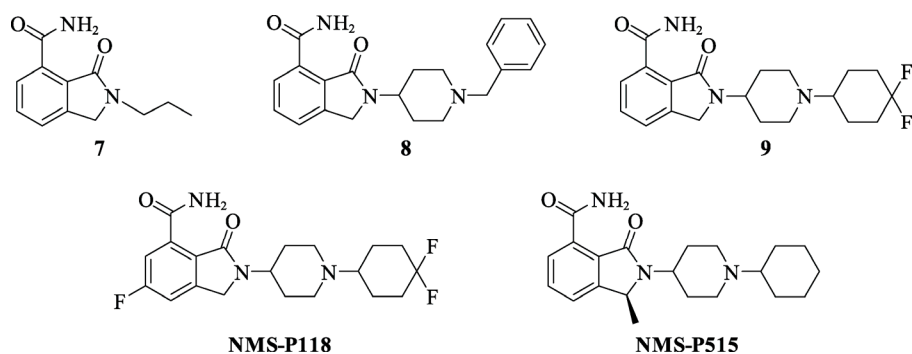


图7 异吲哚啉酮类抑制剂的结构及优化

Fig. 7 Structures and optimization of isoindolinone inhibitors

表3 异喹啉酮衍生物的亲和力和选择性数据

Tab. 3 Activity and selectivity data for isodolinone derivatives

| 化合物 | KD/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | | PARP-2 KD/ PARP-1 KD | PAR IC ₅₀ / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|----------|---------------------------------------|--------|-------------------------|---|
| | PARP-1 | PARP-2 | | |
| 7 | 0.084 | 0.422 | 5 | 1.14 |
| 8 | 0.050 | >10 | >200 | 2.00 |
| 9 | <0.03 | 3.937 | >131 | 0.15 |
| NMS-P118 | 0.009 | 1.389 | 154 | 0.04 |
| NMS-P515 | <0.03 | >10 | >333 | 0.027 |

后续该课题组对异喹啉酮核 C1 的甲基化进行了探索, 发现了立体特异性 NMS-P515 是 PARP-1 的有效抑制剂, 在亲和力和细胞检测中均有效, 见表 3^[54], 且选择性达到了 PARP-2 的 300 多倍。共晶结构表明^[55], NMS-P515 的异喹啉酮核心通过与 Gly863 和 Ser904 形成的氢键以及 Tyr907 的苯环的 π - π 堆积结合到 PARP-1 的烟酰胺口袋, 且 C-1 位的甲基与结合位点紧密结合; 1-环己基-4-哌啶基取代基脱离双环支架, 延伸到烟酰胺位点之外并填充了由 D 环和 HD 的螺旋 5 形成的裂缝, 以此发挥作用。研究表明, NMS-P515 的清除率较高, 但在中性 pH 下的溶解性大 ($>225 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 且不抑制所测的 P450 细胞色素亚型, 其口服生物利用度达到了 78%, 符合进一步优化的条件。这一发现使 PARP-1 抑制剂的立体特异性改造成为新的优化思路。

2.3 喹唑啉酮类

Ishida 等^[47]是较早提出选择性 PARP1/2 抑制剂概念的课题组之一, 他们发现喹唑啉酮衍生物具有 PARP-1 选择性抑制作用, 结构式见图 8。研究表明, 该类化合物的喹唑啉酮部分与烟酰胺-核糖结合位点(NI 位点)紧密结合, 4-苯基-四氢吡啶部分与腺嘌呤-核糖结合位点(AD 位点)结合, 从而提高效价。而该类化合物对 PARP-1 产生选择性的关键原因是 PARP-1 与 PARP-2 在 AD 位点的疏水囊中的氨基酸存在区别, PARP-1 中的 Leu769 被 PARP-2 中的 Gly314 取代, 这一取代导致 PARP-2 疏水性囊袋的丢失, 使喹唑啉酮类衍生物对 PARP-2 的效力降低。SAR 研究表明, 喹唑啉酮连接 4-苯基-四氢吡啶基团(化合物 10)对 PARP-1 表现出较强的效力和选择性, 在喹唑啉酮环的 8-位引入一个氯原子(化合物 11), 能提高生物利用度和血脑屏障通透性^[47,56], 且对活性和选择性几乎没有影响。末端苯环上的对氰基取代(化合物 12)活性最强, 但选择性没有提高, 而末端苯环上的氟取

代(化合物 13)对 PARP-1 的 IC₅₀ 值达到了 $13 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 选择性最高, 见表 4。且化合物 13 的发现能促进治疗脑缺血或帕金森病等神经退行性疾病的新概念药物的开发^[47]。

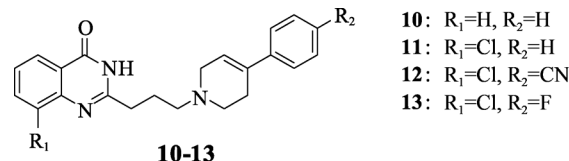


图8 喹唑啉酮抑制剂的结构

Fig. 8 Structures of quinazolinone inhibitors

表4 喹唑啉酮抑制剂的活性和选择性数据

Tab. 4 Activity and selectivity data for quinazolinone inhibitors

| 化合物 | IC ₅₀ / $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ | | 选择性 (PARP-2/PARP-1) |
|-----|--|----------|------------------------|
| | PARP-1 | PARP-2 | |
| 10 | 21±1.9 | 608±12.9 | 29 |
| 11 | 23±1.8 | 610±18.1 | 27 |
| 12 | 3.0±0.6 | 87±3.6 | 29 |
| 13 | 13±1.3 | 500±15.2 | 39 |

喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮亚基不仅可占据催化结构域中的 NI 位点还能与残基 Ser904 和 Gly863 形成特征性氢键^[57]。因此, Zhou 等^[58]以喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮作为关键结构片段, 合成了一系列衍生物, 见图 9。对其 3-氨基吡咯烷基部分的氮上取代基进行修饰, 发现化合物 14 可作为替莫唑胺(temozolomide, TMZ)的增敏剂, 在 MX-1 异种移植瘤模型中表现出较高的疗效, 且对 PARP-1 的选择性达到了 5 倍左右。虽然选择性不高, 但其吡咯烷环上的疏水侧链可以延伸到 Asp766、Leu769 和 Arg878 形成的深疏水口袋中, 通过范德华力相互作用促进结合, 这一独特的结合方式可用于进一步开发 PARP-1 选择性抑制剂。随后, 该课题组发现 3-取代的哌嗪部分能够通过一个由关键氨基酸残基 His892 和 Ile877 组成的疏水袋与 AD 位点结合^[59], 因此合成了一系列含 3-取代哌嗪的喹唑啉二酮衍生物。对其的 SAR 研究表明, 在 3-乙基哌嗪衍生物中, 3 个 R 构型的化合物 15, 16, 17 对 PARP-1 有较好的抑制作用和选择性, 见表 5。体内外研究表明化合物 15 和 17 能明显抑制细胞中 PAR 合成, 显著提高 γH2AX 蛋白水平。此外, 化合物 17 具有良好的药动学特征, 在小鼠乳腺癌异种移植模型和原位胶质瘤模型中, 无论是单独治疗还是联合治疗, 均具有显著的抗肿瘤活性, 且口服生物利用度为 48.3%, 是一种很有吸引力的候选分子。

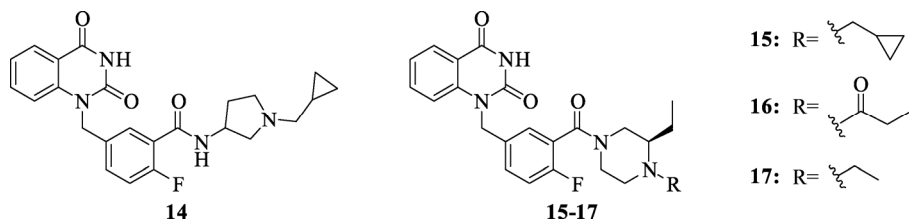


图9 喹唑啉二酮衍生物的结构

Fig. 9 Structures of quinazoline dione derivatives

表5 喹唑啉二酮衍生物的活性和选择性数据

Tab. 5 Activity and selectivity data for quinazoline dione derivatives

| 化合物 | IC ₅₀ /nmol·L ⁻¹ | | 选择性 (PARP-2/PARP-1) |
|-----|--|--------|------------------------|
| | PARP-1 | PARP-2 | |
| 14 | 13.3 | 67.8 | 5 |
| 15 | 1.31 | 15.63 | 12 |
| 16 | 0.83 | 13.68 | 16 |
| 17 | 0.51 | 23.11 | 45 |

2.4 芹菜素类

阿曼托黄素(amentoflavone, AMF)是卷柏中丰富的生物黄酮,由两分子芹菜素组成,具有许多生物活性,包括抗氧化、抗炎、抗肿瘤、神经保护和心脏保护等^[60-61]。Hu 等^[62]首次证实 AMF 对 PARP-1 有选择性抑制作用,且达到了 PARP-2 的 52 倍,结构式见图 10。研究发现,C-C(3'-8'')连接的双黄酮骨架是 AMF 及其类似物产生抑制作用的关键结构,且 AMF 的邻酰基酚可能是与 PARP-1 上 NI 位点结合的关键部分^[63]。分子对接研究表明 AMF 与 PARP-1 的 Gly863 残基形成氢键相互作用,与 Tyr907 残基 π - π 堆积,Gly863 和 Tyr907 是抑制剂与 PARP-1 相互作用的关键氨基酸残基^[28]。体外研究和药效学评价表明,AMF 通过抑制 PARP-1 可以增加卡铂(carboplatin, CBP)对 A549 细胞的细胞毒作用,是一种有前途的治疗肺癌的 CBP 口服化疗增敏剂。该实验室对 AMF 的进一步研究表明,C2-C1'色酮片段的小体积基团取代和 C3'-C8''苯酚部分的负电荷基团替换有利于提高活性^[63]。因此该课题组对单分子芹菜素衍生物进行研究,结果发现化合物 18 对 PARP-1 有较强的抑制作用,且选择性是 PARP-2 的 73 倍左右,但毒性较大。化合物 19 的 PARP-1 选择性达到了 60 倍左右,虽不及化合物 18,但其抑制活性较高,且细胞毒性较小,可对其进一步研究。分子对接实验表明化合物 19 的邻酰基苯酚片段与 PARP-1 的 Gly863 和 Ser904 残基形成氢键相互作用;色酮部分与 Tyr896 和 Tyr907 形成 π - π 堆积;噻吩片段分

别与 PARP-1 的 Asp766、Tyr889 和 Glu763 残基形成硫-烷烃、 π - π 堆积和 π 阴离子相互作用,以此实现与 PARP-1 的结合。通过体内研究证明,化合物 19 具有良好的 ADME 特性、药动学参数,可作为肿瘤治疗的先导化合物。

表6 芹菜素类抑制剂的活性和选择性数据

Tab. 6 Activity and selectivity data for apigenin inhibitors

| 化合物 | IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹ | | 选择性 (PARP-2/PARP-1) |
|-------|--|--------|------------------------|
| | PARP-1 | PARP-2 | |
| 阿曼托黄素 | 0.198 | 10.3 | 52 |
| 18 | 0.018 | 1.3 | 73 |
| 19 | 0.015 | 0.9 | 60 |

2.5 其他结构类型

对 2 个可能产生协同作用的药效基因进行拼合是新型抗肿瘤药物设计的有效策略^[64-65]。Guo 等^[66]基于对缩氨基硫脲和溴酚杂合物的生物学活性研究,设计了一系列新型溴酚缩氨基硫脲杂合物,以模拟烟酰胺结构。其中化合物 20 显示出较强的选择性 PARP-1 抑制活性,结构式见图 11,为 PARP-2 的 34 倍左右,见表 7,且在体内均表现出优异的抗肿瘤活性。其抗肿瘤机制主要有诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞、积累细胞中 DNA 双链断裂、影响 DNA 修复、抑制 H₂O₂ 引发的 PAR 合成、通过产生细胞毒性 ROS 和自噬产生抗增殖作用。分子对接研究表明,化合物 20 的缩氨基硫脲部分的氨基与 PARP-1 中 GLU988 的 O 原子形成了 2 个氢键,溴酚部分的环和 TYR907 残基之间形成了 π - π 堆积。选择性的产生可能是由于其缩氨基硫脲部分的关键基团向后伸展,没有与蛋白质 PARP-2 进一步相互作用,且溴酚部分没有参与 PARP-2 的结合。

Zhou 等^[67]合成了苯并咪唑类羧酰胺衍生物,其中化合物 21 是最有效的 PARP-1 抑制剂,且对 PARP-1 的选择性抑制活性达到了 PARP-2 的 8 倍左右。SAR 研究表明,苯并咪唑环 6 位氟原子取代能提高对 PARP-1 的活性,可能是因为提高了结合亲和力;哌啶环上的氨基可能与 PARP-1 催化位

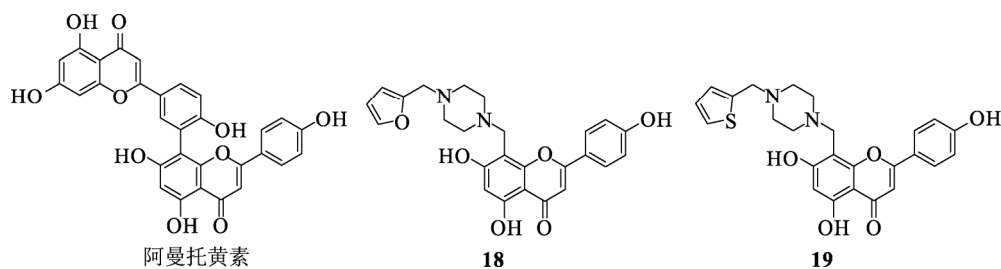


图 10 芹菜素类抑制剂的结构

Fig. 10 Structures of apigenin inhibitors

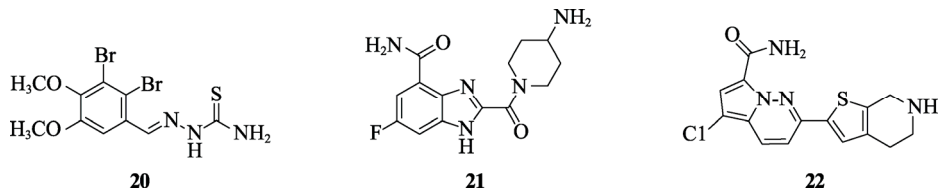


图 11 其他抑制剂的结构类型

Fig. 11 Inhibitors of other structural types

点内的酸性结构之间形成了一个强氢键或静电相互作用，从而增强了效力。共晶结构显示，苯并咪唑支架很好地位于 PARP-1 的 NI 位点，并与 Gly863 的主链和 Ser904 的侧链形成 3 个关键的氢键，还与 Tyr907 形成了特征性的 π - π 堆积。

Xiang 等^[68]发现化合物 22 对 PARP-1 有一定的抑制作用，结构式见图 11，选择性达到了 PARP-2 的 5 倍左右，见表 7，且细胞毒性也低。虽然其活性不及其他结构，但是吡咯[1,2-b]吡啶可以作为新的 PARP-1 抑制剂的骨架结构。

表 7 其他抑制剂的活性和选择性数据

Tab. 7 Activity and selectivity data for other inhibitors

| 化合物 | IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹ | | 选择性 (PARP-2/PARP-1) |
|-----|--|--------|------------------------|
| | PARP-1 | PARP-2 | |
| 20 | 29.5 | >1 000 | >34 |
| 21 | 2.76 | 24 | 8 |
| 22 | 14.2 | 66.81 | 5 |

3 总结与展望

近年来，毒性更低的选择性 PARP-1 抑制剂的研究越来越火热。目前研究最深入的选择性 PARP-1 抑制剂是内酰胺类，其中的 AZD5305 已进入了临床研究，将会成为选择性 PARP-1 抑制剂的重要代表。其他类型的抑制剂虽然活性及选择性还有待进一步提高，但是他们的研发策略对未来的选择性 PARP-1 抑制剂有重要的参考意义。比如，根据 PARP-1 和 PARP-2 上氨基酸与化合物结合位点的差异进行设计、通过药效基团的拼合进行设计等。

尽管如此，对选择性 PARP-1 抑制剂的研究还存在一些局限性。首先对 PARP-1 和 PARP-2 与抑制剂结合位点差异的研究还不够完善；其次，新的研究方法在 PARP-1 抑制剂中的应用不够广泛与成熟；另外，目前已报道的结构种类较少，难以支撑进一步的临床研究与成药性研究。

本文讨论了选择性 PARP-1 抑制剂的研究进展，包括各类结构的抑制活性、构效关系、作用机制和药理作用，为未来研究提供借鉴依据。相信通过进一步结构筛选、设计、优化和评价，更精准地阐述选择性产生的机制，选择性 PARP-1 抑制剂将在肿瘤的治疗中迎来新的发展。

REFERENCES

- [1] D'AMOURS D, DESNOYERS S, D'SILVA I, et al. Poly(ADP-ribosyl)ation reactions in the regulation of nuclear functions[J]. Biochem J, 1999, 342(Pt 2): 249-268.
- [2] KAMALETDINOVA T, FANAEI-KAHRANI Z, WANG Z Q. The enigmatic function of PARP1: From PARylation activity to PAR readers[J]. Cells, 2019, 8(12): 1625.
- [3] LUO X, KRAUS W L. On PAR with PARP: Cellular stress signaling through poly(ADP-ribose) and PARP-1[J]. Genes Dev, 2012, 26(5): 417-432.
- [4] BRYANT H E, SCHULTZ N, THOMAS H D, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase[J]. Nature, 2005, 434(7035): 913-917.
- [5] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8): 852-861.
- [6] ROBSON M, IM S A, SENKUS E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA

- mutation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 523-533.
- [7] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 317-327.
 - [8] ZHU H, WEI M Y, XU J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: Molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 49.
 - [9] LI R, FU R, YU W M, et al. Status and prospect of PARP inhibitors in pancreatic cancer[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(13): 1659-1664.
 - [10] KUMAR C, LAKSHMI P T V, ARUNACHALAM A. Structure based pharmacophore study to identify possible natural selective PARP-1 trapper as anti-cancer agent[J]. *Comput Biol Chem*, 2019(80): 314-323.
 - [11] FARRÉS J, LLACUNA L, MARTIN-CABALLERO J, et al. PARP-2 sustains erythropoiesis in mice by limiting replicative stress in erythroid progenitors[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(7): 1144-1157.
 - [12] GIBSON B A, KRAUS W L. New insights into the molecular and cellular functions of poly(ADP-ribose) and PARPs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(7): 411-424.
 - [13] YÉLAMOS J, SCHREIBER V, DANTZER F. Toward specific functions of poly(ADP-ribose) polymerase-2[J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(4): 169-178.
 - [14] LOEFFLER P A, CUNEO M J, MUELLER G A, et al. Structural studies of the PARP-1 BRCT domain[J]. *BMC Struct Biol*, 2011(11): 37.
 - [15] LANGEIER M F, PLANCK J L, ROY S, et al. Crystal structures of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) zinc fingers bound to DNA: Structural and functional insights into DNA-dependent PARP-1 activity[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(12): 10690-10701.
 - [16] LANGEIER M F, SERVENT K M, ROGERS E E, et al. A third zinc-binding domain of human poly(ADP-ribose) polymerase-1 coordinates DNA-dependent enzyme activation[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(7): 4105-4114.
 - [17] LANGEIER M F, RUHL D D, PLANCK J L, et al. The Zn³ domain of human poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) functions in both DNA-dependent poly(ADP-ribose) synthesis activity and chromatin compaction[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(24): 18877-18887.
 - [18] TAO Z H, GAO P, LIU H W. Identification of the ADP-ribosylation sites in the PARP-1 automodification domain: Analysis and implications[J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(40): 14258-14260.
 - [19] ALTMAYER M, MESSNER S, HASSA P O, et al. Molecular mechanism of poly(ADP-ribosylation) by PARP1 and identification of lysine residues as ADP-ribose acceptor sites[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(11): 3723-3738.
 - [20] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158.
 - [21] PALAZZO L, AHEL I. PARPs in genome stability and signal transduction: Implications for cancer therapy[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(6): 1681-1695.
 - [22] MENDOZA-ALVAREZ H, ALVAREZ-GONZALEZ R. Poly(ADP-ribose) polymerase is a catalytic dimer and the automodification reaction is intermolecular[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(30): 22575-22580.
 - [23] AMÉ J C, ROLLI V, SCHREIBER V, et al. PARP-2, A novel mammalian DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(25): 17860-17868.
 - [24] SZÁNTÓ M, BRUNYÁNSZKI A, KISS B, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-2: Emerging transcriptional roles of a DNA-repair protein[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(24): 4079-4092.
 - [25] MORTUSEWICZ O, AMÉ J C, SCHREIBER V, et al. Feedback-regulated poly(ADP-ribosylation) by PARP-1 is required for rapid response to DNA damage in living cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(22): 7665-7675.
 - [26] RICCIO A A, CINGOLANI G, PASCAL J M. PARP-2 domain requirements for DNA damage-dependent activation and localization to sites of DNA damage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(4): 1691-1702.
 - [27] EL-KHAMISY S F, MASUTANI M, SUZUKI H, et al. A requirement for PARP-1 for the assembly or stability of XRCC₁ nuclear foci at sites of oxidative DNA damage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(19): 5526-5533.
 - [28] FERRARIS D V. Evolution of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors. From concept to clinic[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(12): 4561-4584.
 - [29] GUPTE R, LIU Z Y, KRAUS W L. PARPs and ADP-ribosylation: Recent advances linking molecular functions to biological outcomes[J]. *Genes Dev*, 2017, 31(2): 101-126.
 - [30] HEITZ F, HARTER P, EWALD-RIEGLER N, et al. Poly(ADP-ribosylation) polymerases: Mechanism and new target of anticancer therapy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10(7): 1125-1136.
 - [31] LANGEIER M F, PLANCK J L, ROY S, et al. Structural basis for DNA damage-dependent poly(ADP-ribosylation) by human PARP-1[J]. *Science*, 2012, 336(6082): 728-732.
 - [32] VIRÁG L, SZABÓ C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors[J]. *Pharmacol Rev*, 2002, 54(3): 375-429.
 - [33] HOTTIGER M O, HASSA P O, LÜSCHER B, et al. Toward a unified nomenclature for mammalian ADP-ribosyltransferases [J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(4): 208-219.
 - [34] FARMER H, MCCABE N, LORD C J, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 917-921.
 - [35] MONTONI A, ROBU M, POULIOT E, et al. Resistance to PARP-inhibitors in cancer therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2013(4): 18.
 - [36] SHAH G M, ROBU M, PUROHIT N K, et al. PARP inhibitors in cancer therapy: Magic bullets but moving targets[J]. *Front Oncol*, 2013(3): 279.
 - [37] USMANI H, HUSSAIN S A, SHEIKH A. PARP inhibitors: Current status and implications for anticancer therapeutics[J]. *Infect Agent Cancer*, 2013, 8(1): 46.
 - [38] CURTIN N. PARP inhibitors for anticancer therapy[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(1): 82-88.
 - [39] LEE J M, LEDERMANN J A, KOHN E C. PARP inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 32-40.
 - [40] STRÖM C E, HELLEDAY T. Strategies for the use of poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase (PARP) inhibitors in cancer therapy[J]. *Biomolecules*, 2012, 2(4): 635-649.
 - [41] CURTIN N J. PARP inhibitors for cancer therapy[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2005, 7(4): 1-20.

- [42] WANG R, CONG Y L, LI M X, et al. Molecular mechanism of selective binding of NMS-P118 to PARP-1 and PARP-2: A computational perspective[J]. *Front Mol Biosci*, 2020(7): 50.
- [43] YU J, LUO L L, HU T, et al. Structure-based design, synthesis, and evaluation of inhibitors with high selectivity for PARP-1 over PARP-2[J]. *Eur J Med Chem*, 2022(227): 113898.
- [44] SCHLICKER A, PESCHKE P, BÜRKLE A, et al. 4-Amino-1, 8-naphthalimide: A novel inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase and radiation sensitizer[J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(1): 91-100.
- [45] HATTORI K, KIDO Y, YAMAMOTO H, et al. Rational approaches to discovery of orally active and brain-penetrable quinazolinone inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase[J]. *J Med Chem*, 2004, 47(17): 4151-4154.
- [46] IWASHITA A, HATTORI K, YAMAMOTO H, et al. Discovery of quinazolinone and quinoxaline derivatives as potent and selective poly(ADP-ribose) polymerase-1/2 inhibitors[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(6): 1389-1393.
- [47] ISHIDA J, YAMAMOTO H, KIDO Y, et al. Discovery of potent and selective PARP-1 and PARP-2 inhibitors: SBDD analysis via a combination of X-ray structural study and homology modeling[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(5): 1378-1390.
- [48] KADIEVA M G, OGANESYAN E T, MUTSUEVR S K. Neurotoxins and medicinals for the treatment of parkinson's disease. Part 1. neurotoxins, levodopa and drugs influencing dopamine metabolism[J]. *ChemInform*, 2006, 37(2): 453-465.
- [49] JOHANNES J W, BALAZS A, BARRATT D, et al. Discovery of 5-{4-[(7-ethyl-6-oxo-5, 6-dihydro-1, 5-naphthyridin-3-yl)methyl]piperazin-1-yl}-N-methylpyridine-2-carboxamide (AZD5305): A PARP1-DNA trapper with high selectivity for PARP1 over PARP2 and other PARPs[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(19): 14498-14512.
- [50] ELTZE T, BOER R, WAGNER T, et al. Imidazoquinolinone, imidazopyridine, and isoquinolindione derivatives as novel and potent inhibitors of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP): A comparison with standard PARP inhibitors[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(6): 1587-1598.
- [51] JAGTAP P G, SOUTHAN G J, BALOGLU E, et al. The discovery and synthesis of novel adenosine substituted 2, 3-dihydro-1H-isoindol-1-ones: Potent inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1)[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(1): 81-85.
- [52] PAPEO G, AVANZI N, BETTONI S, et al. Insights into PARP inhibitors' selectivity using fluorescence polarization and surface plasmon resonance binding assays[J]. *J Biomol Screen*, 2014, 19(8): 1212-1219.
- [53] PAPEO G, POSTERI H, BORGHI D, et al. Discovery of 2-[1-(4, 4-difluorocyclohexyl)piperidin-4-yl]-6-fluoro-3-oxo-2, 3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxamide (NMS-P118): A potent, orally available, and highly selective PARP-1 inhibitor for cancer therapy[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(17): 6875-6898.
- [54] PAPEO G, ORSINI P, AVANZI N R, et al. Discovery of stereospecific PARP-1 inhibitor isoindolinone NMS-P515[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(4): 534-538.
- [55] GANDHI V B, LUO Y, LIU X S, et al. Discovery and SAR of substituted 3-oxoisoindoline-4-carboxamides as potent inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) for the treatment of cancer[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(3): 1023-1026.
- [56] IWASHITA A, MIHARA K, YAMAZAKI S, et al. A new poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, FR261529 [2-(4-chlorophenyl)-5-quinoxalinecarboxamide], ameliorates methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 310(3):1114-1124.
- [57] YAO H P, JI M, ZHU Z X, et al. Discovery of 1-substituted benzyl-quinazoline-2,4(1H, 3H)-dione derivatives as novel poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(4): 681-693.
- [58] ZHOU J, JI M, YAO H P, et al. Discovery of quinazoline-2, 4(1H, 3H)-dione derivatives as novel PARP-1/2 inhibitors: Design, synthesis and their antitumor activity[J]. *Org Biomol Chem*, 2018, 16(17): 3189-3202.
- [59] ZHOU J, JI M, WANG X, et al. Discovery of Quinazoline-2,4(1H, 3H)-dione derivatives containing 3-substituted piperazines as potent PARP-1/2 inhibitors horizontal line design, synthesis, in vivo antitumor activity, and X-ray crystal structure analysis[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(22): 16711-16730.
- [60] ABDALLAH H M, ALMOWALLAD F M, ESMAT A, et al. Anti-inflammatory activity of flavonoids from *Chrozophora tinctoria*[J]. *Phytochem Lett*, 2015(13): 74-80.
- [61] SARONI ARWA P, ZERAIK M L, XIMENES V F, et al. Redox-active biflavonoids from *Garcinia brasiliensis* as inhibitors of neutrophil oxidative burst and human erythrocyte membrane damage[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015(174): 410-418.
- [62] HU X L, FENG J H, PHAM T A, et al. Identification of amentoflavone as a potent highly selective PARP-1 inhibitor and its potentiation on carboplatin in human non-small cell lung cancer[J]. *Phytomedicine*, 2018(50): 88-98.
- [63] LONG H, HU X L, WANG B L, et al. Discovery of novel apigenin-piperazine hybrids as potent and selective poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors for the treatment of cancer[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(16): 12089-12108.
- [64] VILANOVA C, DÍAZ-OLTRA S, MURGA J, et al. Design and synthesis of pironetin analogue/colchicine hybrids and study of their cytotoxic activity and mechanisms of interaction with tubulin[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(24): 10391-10403.
- [65] NING W T, HU Z Y, TANG C, et al. Novel hybrid conjugates with dual suppression of estrogenic and inflammatory activities display significantly improved potency against breast cancer[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(18): 8155-8173.
- [66] GUO C L, WANG L J, LI X X, et al. Discovery of novel bromophenol-thiosemicarbazone hybrids as potent selective inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) for use in cancer[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(6): 3051-3067.
- [67] ZHOU J, JI M, ZHU Z X, et al. Discovery of 2-substituted 1H-benzo[d]imidazole-4-carboxamide derivatives as novel poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibitors with *in vivo* anti-tumor activity[J]. *Eur J Med Chem*, 2017(132): 26-41.
- [68] XIANG H Y, CHEN J Y, HUAN X J, et al. Identification of 2-substituted pyrrolo[1, 2-b]pyridazine derivatives as new PARP-1 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021(31): 127710.

收稿日期: 2022-01-24
(本文责编: 陈怡心)