



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1882549 B

(45) 授权公告日 2011.02.23

(21) 申请号 200480034287.4

A61K 31/498(2006.01)

(22) 申请日 2004.11.18

A61P 43/00(2006.01)

(30) 优先权数据

03078650.3 2003.11.20 EP

(56) 对比文件

EP 0371564 A2, 1990.06.06, 权利要求 1、8、9, 表 9-c, 第 7 页第 49 行 - 第 31 页第 30 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2006.05.19

Kulcsar, Gyozo, et al. Synthesis and study of new 4-quinazolinone

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2004/013162 2004.11.18

inhibitors of the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose) polymerase (PARP).. ARKIVOC 5. 2003, (5), 121-131.

(87) PCT 申请的公布数据

W02005/054209 EN 2005.06.16

Li, Jia-He

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路 30 号

Zhang, Jie. PARP inhibitors.. IDrugs4 7. 2001, 4(7), 804-812.

(72) 发明人 D·J·-P·马比雷

J·E·G·吉耶蒙特 J·A·J·范登

M·V·F·索默斯

W·B·L·沃特尔斯

M. M. Ali, et al. Synthesis and antimicrobial activities of some

novel quinoxalinone derivatives. Molecules

5. 2000, (5), 864-873, 尤其是 865 页化合物 1b、第 868 页第 2 段.

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

审查员 徐奇

代理人 关立新 刘玥

(51) Int. Cl.

C07D 241/44(2006.01)

C07D 401/06(2006.01)

C07D 403/06(2006.01)

权利要求书 4 页 说明书 28 页

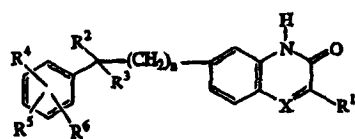
(54) 发明名称

用作聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂的 7-苯基烷基取代的 2-喹啉酮和 2-喹喔啉酮

(57) 摘要

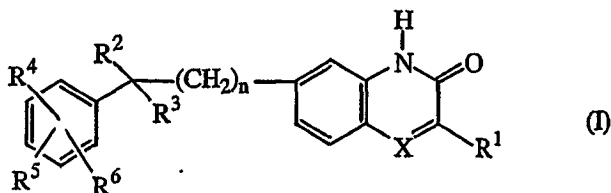
本发明提供式(I)的化合物,它们作为 PARP 抑制剂的用途以及药物组合物,其含有所述的式(I)化合物,其中 n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和 X 具有定义的含义。

CN 1882549 B



(I)

1. 式 (I) 化合物：



或其可药用的盐, 其中

$n$  是 0 或 1；

$X$  是 N 或  $CR^7$ , 其中  $R^7$  是 H；

$R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基；

$R^2$  是 H；

$R^3$  是选自如下的基团：



其中

$s$  是 0、1 或 2；

$R^8$  是  $C_{1-6}$  烷基或芳基  $C_{1-6}$  烷基 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基  $C_{1-6}$  烷基；

$R^9$  是 H 或  $C_{1-6}$  烷基；

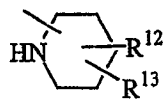
或  $R^3$  是下式的基团



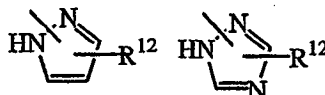
其中

$t$  是 0；

$Z$  是选自如下的杂环环系：



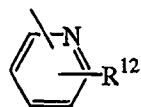
(c-1)



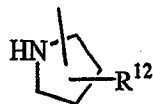
(c-3)



(c-4)



(c-5)



(c-11)

其中每个  $R^{12}$  分别是 H 或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基氨基；和

每个  $R^{13}$  分别是 H；

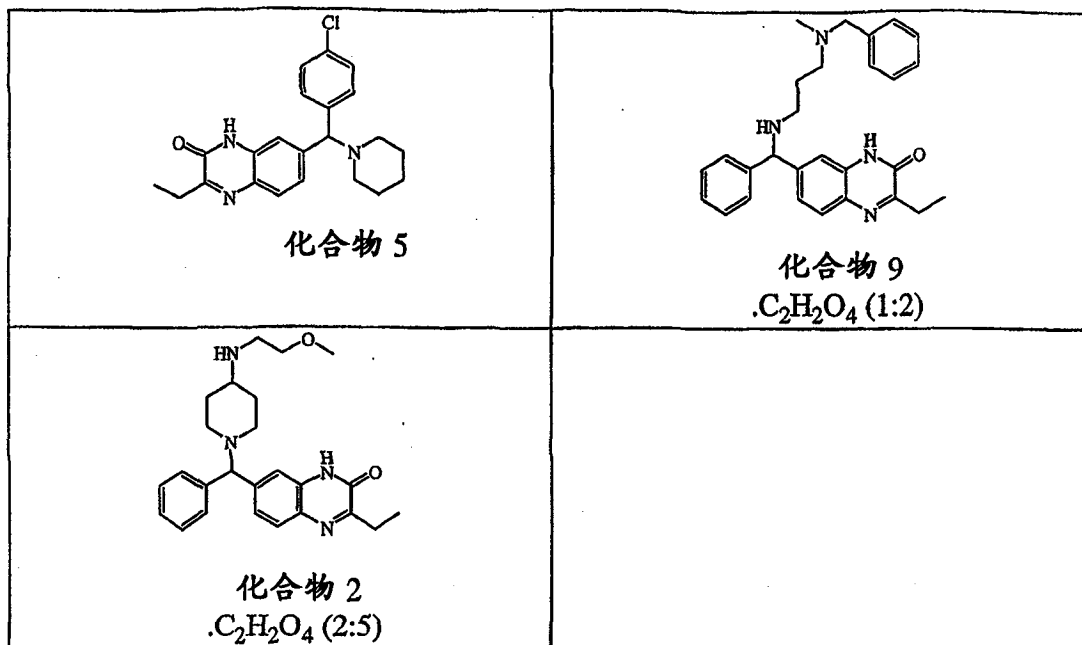
$R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  分别选自 H、卤素、或  $C_{1-6}$  烷基；

芳基是苯基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

X 是 N； $R^3$  是式 (a-1) 或式 (b-1) 的基团；s 是 0； $R^8$  是芳基  $C_{1-6}$  烷基 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基  $C_{1-6}$  烷基；Z 是 (c-1) 杂环环系； $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  分别选自 H 或卤素。

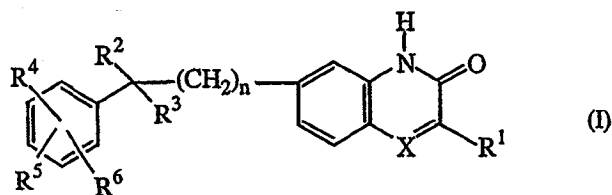
3. 权利要求 1 或 2 的化合物，选自化合物 No 5、化合物 No 9 和化合物 No 2



4. 药物组合物，其含有可药用的载体和作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1-3 中任一项的化合物。

5. 制备权利要求 4 的药物组合物的方法，其中将可药用的载体和权利要求 1-3 中任一项的化合物均匀混合。

6. 化合物用于生产化学致敏或放射致敏的药物中的用途，其中所述化合物是式 (I) 化合物：



其可药用的盐，其中

n 是 0 或 1；

X 是 N 或  $CR^7$ ，其中  $R^7$  是 H；

$R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基；

$R^2$  是 H；

$R^3$  是选自如下的基团：

$-(CH_2)_s-NR^8R^9$  (a-1)，或

$-O-H$  (a-2)，

其中

s 是 0、1 或 2；

$R^8$  是  $C_{1-6}$  烷基或芳基  $C_{1-6}$  烷基 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基  $C_{1-6}$  烷基；

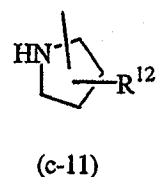
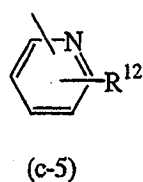
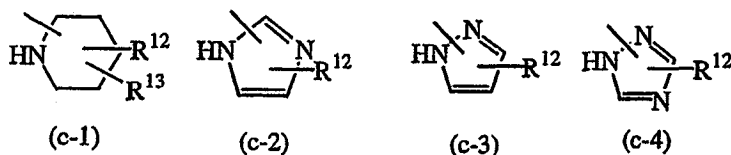
$R^9$  是 H 或  $C_{1-6}$  烷基；或  $R^3$  是下式的基团

$-(CH_2)_t-Z-(b-1)$ ，

其中

t 是 0；

Z 是选自如下的杂环环系：



其中每个  $R^{12}$  分别是 H 或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基氨基；和

每个  $R^{13}$  分别是 H；

$R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  分别选自 H、卤素或  $C_{1-6}$  烷基；

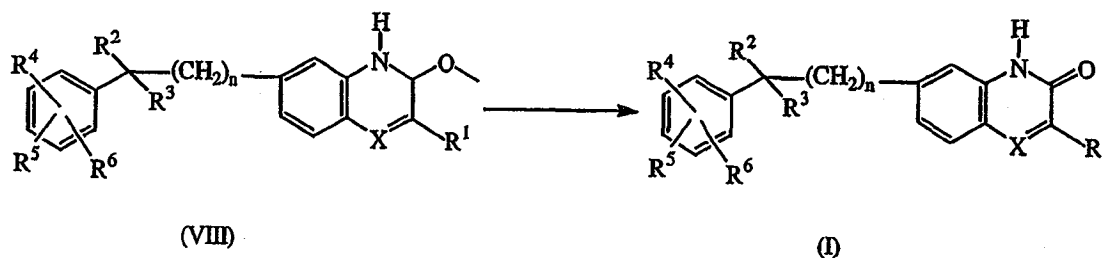
芳基是苯基。

7. 权利要求 6 的用途，其中所述药物用于化学致敏。

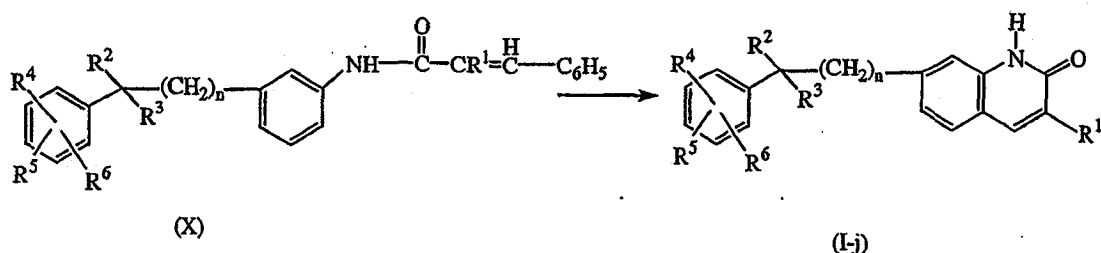
8. 权利要求 6 的用途，其中所述药物用于放射致敏。

9. 制备权利要求 1 的化合物的方法，其特征在于

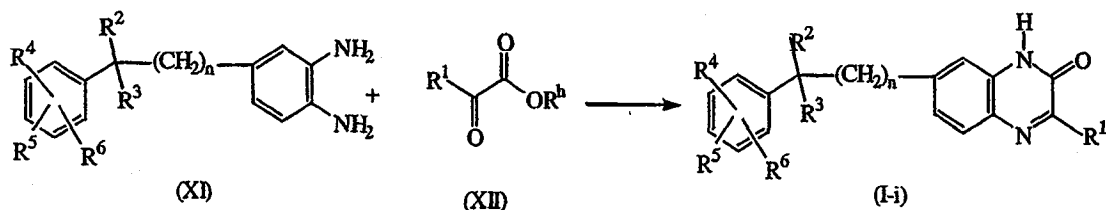
a) 根据已知的方法，通过将式 (VIII) 中间体与合适的试剂在反应惰性溶剂存在下接触，水解式 (VIII) 中间体：



b) 根据已知环化方法，环化式 (X) 中间体得到其中 X 是 CH 的式 (I) 化合物，本文称为式 (I-j) 化合物；反应无溶剂或在合适溶剂中进行：



c) 式 (XI) 的合适邻苯二胺与其中  $R^b$  是  $C_{1-6}$  烷基的式 (XII) 的酯的缩合反应得到式 (I) 化合物, 其中 X 是 N, 本文称为式 (I-i) 化合物, 反应在羧酸或无机酸存在下进行:



其中  $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  如权利要求 1 中定义。

10. 权利要求 9 的方法, 其特征在于, a) 中所述合适的试剂是氯化锡、乙酸或盐酸。
11. 权利要求 9 的方法, 其特征在于, a) 中所述反应惰性溶剂是四氢呋喃。
12. 权利要求 9 的方法, 其特征在于, b) 中反应在合适的路易斯酸存在下进行。
13. 权利要求 12 的方法, 其特征在于, b) 中所述合适的路易斯酸是氯化铝。
14. 权利要求 9 的方法, 其特征在于, b) 中所述合适溶剂是芳香烃、卤代烃、醚或这些溶剂的混合物。
15. 权利要求 14 的方法, 其特征在于所述芳香烃是苯、氯苯或甲苯。
16. 权利要求 14 的方法, 其特征在于所述卤代烃是三氯甲烷或四氯甲烷。
17. 权利要求 14 的方法, 其特征在于所述醚是四氢呋喃或 1,4-二氧六环。
18. 权利要求 9 的方法, 其特征在于, c) 中所述羧酸是乙酸。
19. 权利要求 9 的方法, 其特征在于, c) 中所述无机酸是盐酸、硫酸或磺酸。
20. 权利要求 19 的方法, 其特征在于, 所述磺酸是甲磺酸、苯磺酸或 4-甲基苯磺酸。

## 用作聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂的 7-苯基烷基取代的 2-喹啉酮和 2-喹喔啉酮

### 技术领域

[0001] 本发明涉及 PARP 抑制剂,提供化合物和含有所公开的化合物的组合物。此外,本发明提供使用公开的 PARP 抑制剂作为例如药物的方法。

### 现有技术

[0002] 核酶聚(ADP-核糖)聚合酶-1(PARP-1)是由 PARP-1 和几种最近确认的新聚(ADP-核糖化)酶所组成的 PARP 酶家族的成员。PARP 也称为聚(腺苷 5'-二磷酸-核糖)聚合酶或 PARS(聚(ADP-核糖)合成酶)。

[0003] PARP-1 是由三个区域组成的 116kDa 的主要核蛋白质:含有两个锌指的 N-端 DNA 结合区域、自体修饰区域及 C-端催化区域。其存在于几乎所有真核细胞中,该酶合成聚(ADP-核糖),一种可由超过 200 个 ADP-核糖单元组成的支链聚合物。聚(ADP-核糖)的蛋白质受体是直接或间接包含在保持 DNA 完整性中,其包括组蛋白、拓扑异构酶、DNA 及 RNA 聚合酶、DNA 连接酶和  $\text{Ca}^{2+}$ -及  $\text{Mg}^{2+}$ -依赖的核酸内切酶。PARP 蛋白质在许多组织中高度表达,在免疫系统、心脏、脑及生殖系细胞中最明显。在正常生理条件下,存在最低 PARP 活性,然而,DNA 损坏导致 PARP 立即活化至高达 500 倍。

[0004] 在属于 PARP,尤其是 PARP-1 的许多功能中,其主要作用是通过 ADP-核糖化帮助 DNA 修复,并因此协调许多 DNA 修复蛋白质。作为 PARP 活化的结果, $\text{NAD}^+$  浓度明显降低,过度的 PARP 活化导致在大量 DNA 损坏的细胞中  $\text{NAD}^+$  严重消耗。聚(ADP-核糖)的短半衰期导致迅速的周转速率。一旦形成聚(ADP-核糖),其迅速被结构活性聚(ADP-核糖)糖水解酶(PARG)与磷酸二酯酶及(ADP-核糖)蛋白质裂解酶一起降解。PARP 和 PARG 形成一个周期,它将大量  $\text{NAD}^+$  转变为 ADP-核糖。在 1 小时内,PARP 的过度刺激导致  $\text{NAD}^+$  及 ATP 降低至正常水平的 20% 以下。该情况在局部缺血期间当缺氧已急剧危害细胞能量输出时特别有害。后续再灌注期间的自由基产生被推论是组织受损的主要原因。ATP 的部分降低,在局部缺血及再灌注期间这通常发生在许多器官中,可能与由于聚(ADP-核糖)周转所导致的  $\text{NAD}^+$  耗竭有关。因此,人们预期 PARP 或 PARG 抑制可保留细胞能量水平,以增强在发作后局部缺血器官的存活性。

[0005] 聚(ADP-核糖)合成还包含在对炎性响应所必要的许多基因的诱导表达中,PARP 抑制剂抑制在巨噬细胞中的可诱导的氮氧化物合成酶(iNOS)、P 型选择素及内皮细胞中细胞间粘连分子-1(ICAM-1)的产生。该活性构成 PARP 抑制剂显示的强消炎效果的基础。PARP 抑制可通过防止嗜中性白血球易位和渗入受损组织而减少坏死。

[0006] PARP 由受损的 DNA 片段活化,一旦活化,则催化高达 100 个 ADP-核糖单元连接于各种核蛋白,包含组蛋白及 PARP 本身。在主要细胞应激过程中,PARP 的过度活化会通过能量储存的耗竭而迅速导致细胞损伤或死亡。由于对于每分子再生的  $\text{NAD}^+$  消耗四分子 ATP,当大量 PARP 活化时  $\text{NAD}^+$  耗竭,从而努力再合成  $\text{NAD}^+$ ,亦会耗尽 ATP。

[0007] 已报道 PARP 活化在 NMDA-及 NO-诱发的神经毒性中都起重要作用。此点已由在

皮质培养物和海马切片中得到证实,其中毒性的预防直接与 PARP 抑制效能有关。因此,即使作用的确切机制仍不清楚,但 PARP 抑制剂在治疗神经退化疾病及头部创伤中的有效作用已得到确认。

[0008] 同样,已证明 PARP 抑制剂的单次注射减小由兔子心脏或骨骼肌局部缺血和再灌注所引起的梗塞的尺寸。在这些研究中,在阻塞前一分钟或在再灌注前一分钟单次注射 3-氨基-苯甲酰胺 (10mg/kg) 在心脏中导致类似的梗塞尺寸缩小 (32%-42%),而 1,5-二羟基异喹啉 (1mg/kg),另一种 PARP 抑制剂,以相当程度 (38-48%) 缩小梗塞尺寸。这些结果可合理地推论,PARP 抑制剂可预先抢救局部缺血的心脏或骨骼肌的再灌注损伤。

[0009] PARP 活化也可用作在由于暴露于任何下列参与生物状况,例如中风、早老性痴呆及帕金森病的诱发剂,如谷氨酸盐 (经 NMDA 受体刺激)、反应性氧中间体、淀粉样  $\beta$ -蛋白质、N-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 或其活性代谢物 N-甲基-4-苯基吡啶 ( $MPP^+$ ) 而导致神经毒发后损害的度量。其他研究持续揭示 PARP 活化在体外小脑粒细胞和 MPTP 神经毒性中的作用。过度神经暴露于谷氨酸盐,其作为主要的中枢神经系统神经递质并作用于 N-甲基-D-天冬氨酸酯 (NMDA) 受体及其他亚型受体,大多由于中风或其他神经退化过程而出现。缺氧的神经元在局部缺血脑部损伤期间,诸如在中风或心脏病发作期间,释放出大量谷氨酸盐。谷氨酸盐的过量释放随后导致 N-甲基-D-天冬氨酸盐 (NMDA)、AMPA、红藻氨酸盐及 MGR 受体的过度刺激 (刺激毒性),它开启离子通道且允许不受控制的离子流,例如  $Ca^{2+}$  和  $Na^+$  进入细胞和  $K^+$  离开细胞,导致神经元的过度刺激。该过度刺激神经元分泌更多谷氨酸盐,产生反馈回路或多米诺效应,最后经蛋白酶、脂酶及自由基的产生而导致细胞受损或死亡。谷氨酸盐受体的过度活化伴随着各种神经疾病及病症,包括癫痫、中风、早老性痴呆、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、亨廷顿病、精神分裂症、慢性疼痛、局部缺血及在缺氧、血糖过低、局部缺血、外伤及神经病症发作之后的神经元损失。谷氨酸盐暴露及刺激也是强迫疾病的根本原因,尤其是药物依赖性。证据包括在许多动物种类中以及在经谷氨酸盐或 NMDA 治疗的大脑皮质培养物中发现,谷氨酸盐受体拮抗剂 (即阻断谷氨酸盐结合或活化其受体的化合物) 阻断血管中风后的神经损伤。通过阻断 NMDA、AMPA、红藻氨酸盐及 MGR 受体来预防刺激毒性的尝试已证实极为困难,因为每种受体都有可结合谷氨酸盐的多重位置,因此难以发现用来防止谷氨酸盐结合于所有受体且可测试该理论的有效性拮抗剂混合物或通用拮抗剂。而且,许多在阻断受体中有效的组分对动物也具有毒性。因此,目前对于谷氨酸盐异常并无已知的有效治疗方法。

[0010] 谷氨酸盐对 NMDA 受体的刺激例如活化神经元氮氧化物合成酶 (nNOS) 导致氮氧化物 (NO) 的形成,它也传递神经毒性。NMDA 神经毒性可通过氮氧化物合成酶 (NOS) 抑制剂治疗或经由体外的 nNOS 靶基因分裂来预防。

[0011] PARP 抑制剂的另一用途是治疗末梢神经损伤和形成的称为神经学疼痛的病毒学疼痛综合症,例如由常见坐骨神经的慢性紧缩损害 (CCI) 引起的疼痛和其中发生以细胞质和核质的增色 (所谓的“黑”神经元) 为特征的骨髓背角的突触改变。

[0012] 还存在 PARP 抑制剂用于治疗炎性肠炎,例如结肠炎的证据,具体地说,在大鼠中结肠炎通过在管腔内给药在 50% 乙醇中的半抗原三硝基苯磺酸而引发,治疗的大鼠接受 3-氨基苯甲酰胺,一种 PARP 活性的特殊抑制剂。PARP 活性的抑制降低了炎性响应和恢复远侧结肠的形态和能量状态。

[0013] 其它的证据建议 PARP 抑制剂用于治疗关节炎,此外,PARP 抑制剂显然可用于治疗糖尿病,PARP 抑制剂已显示用于治疗内毒素性休克或败血性休克。

[0014] PARP 抑制剂还用于延长细胞的生命期限和繁殖能力,包括治疗下列疾病,例如皮肤老化、早老性痴呆、动脉硬化、骨关节炎、骨质疏松症、肌营养不良、骨骼肌退化疾病,包括复制性衰老、与年龄有关的肌退化、免疫衰老、AIDS 及其他免疫衰老疾病;和改变衰老细胞的基因表达。

[0015] 还已知 PARP 抑制剂,例如 3-氨基苯甲酰胺,在例如对过氧化氢或离子化放射的响应中影响整体 DNA 修复。

[0016] PARP 在 DNA 链断的修复中的关键作用已充分证实,尤其是在直接由离子化放射引起或间接地在甲基化试剂、拓朴异构酶 I 抑制剂和其它化学治疗药物,如顺铂和博来霉素引起的 DNA 损伤的酶修复后时。使用“分离”小鼠、反显性抑制模型(DNA 结合功能域的过度表达)、反义和小分子量抑制剂的各种研究证明 PARP 在诱发 DNA 损伤后的修复和细胞存活中的作用。PARP 酶活性的抑制应导致提高的对 DNA 损伤治疗的敏感性。

[0017] 已报道 PARP 抑制剂在放射致敏(缺氧)肿瘤细胞中是有效的,有效防止肿瘤细胞在放射治疗后由 DNA 的潜在致死和亚致死损害状态的恢复,推测其防止 DNA 链断再连接的能力和影响若干 DNA 损害信号路径。

[0018] PARP 抑制剂已用于治疗癌症,此外,US5,177,075 讨论了用于提高离子放射或化学治疗剂对肿瘤细胞的致死效果的若干异喹啉。Weltin 等,“Effect of 6-(5-Phenanthridinone, an Inhibitor of Poly(ADP-ribose)Polymerase, on Cultured Tumor Cells”,*Oncol. Res.*, 6 :9, 399-403 (1994) 讨论 PARP 活性的抑制、降低的肿瘤细胞繁殖和在使用烷基化药物共同治疗肿瘤细胞时明显的协同作用。

[0019] Li 和 Zhang 在 *IDrugs* 2001, 4(7) :804-812 中公开了现有技术状况的最新综述。

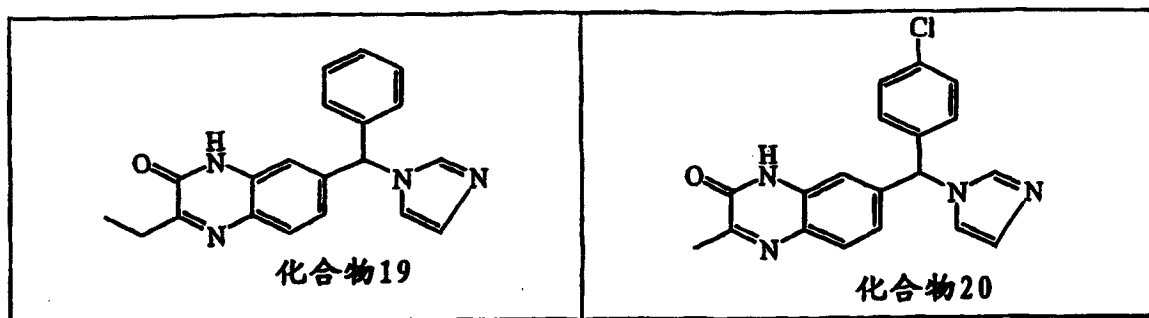
[0020] 人们仍需要有效和潜在的 PARP 抑制剂,尤其是产生最小副作用的 PARP-1 抑制剂。本发明提供抑制 PARP 活性的化合物、组合物和方法,用于治疗癌症和 / 或预防由于例如细胞坏死或凋亡引起的细胞完成任务或死亡而导致的细胞、组织和 / 或器官损害。本发明的化合物和组合物尤其用于提高其中治疗的主要用途是导致在靶细胞中 DNA 损害的化学治疗和放射治疗的效果。

## 背景技术

[0021] 1990 年 6 月 6 日公开的 EP 371564 公开了(1H-吡咯-1-基甲基)取代的喹啉、喹啉或喹啉衍生物,所述的化合物抑制视黄酸的血浆脱除。更具体地说,公开了化合物 3-乙基-7-[(1H-咪唑-1-基苯基甲基)-2(1H)-喹啉(本申请的化合物 19)和化合物 7-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-3-甲基-2(1H)-喹啉(本申请的化合物 20)。

[0022]

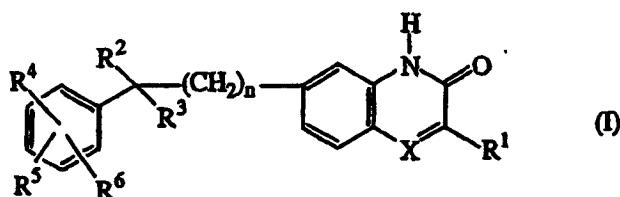




[0023] 发明描述

[0024] 本发明涉及式 (I) 化合物：

[0025]



[0026] 其 N-氧化物形式、加成盐和立体化学异构体形式，其中 n 是 0、1 或 2；

[0027] X 是 N 或 CR<sup>7</sup>，其中 R<sup>7</sup> 是 H 或与 R<sup>1</sup> 一起可形成式 -CH = CH-CH = CH- 的二价基团；

[0028] R<sup>1</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基或噻吩基；

[0029] R<sup>2</sup> 是 H、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 炔基或与 R<sup>3</sup> 一起形成 = O；

[0030] R<sup>3</sup> 是选自如下的基团：

[0031] -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> (a-1)，

[0032] -O-H (a-2)，

[0033] -O-R<sup>10</sup> (a-3)，

[0034] -S-R<sup>11</sup> (a-4)，或

[0035] -C ≡ N (a-5)

[0036] 其中

[0037] s 是 0、1、2 或 3；

[0038] R<sup>8</sup> 是 -CHO、C<sub>1-4</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基、哌啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基、哌啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、噻吩基 C<sub>1-6</sub> 烷基、吡咯基 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基哌啶基、芳基羰基 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基羰基哌啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代吡啶基哌啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基或芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基；

[0039] R<sup>9</sup> 是 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基；

[0040] R<sup>10</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基或二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基；和 R<sup>11</sup> 是二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基；

[0041] 或 R<sup>3</sup> 是下式的基团

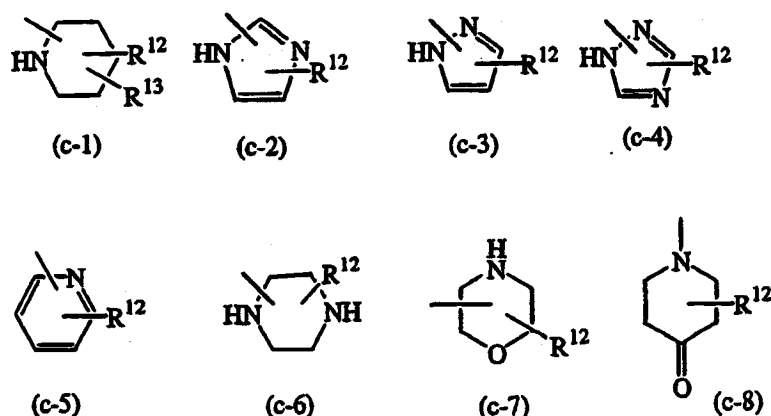
[0042] -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z- (b-1)，

[0043] 其中

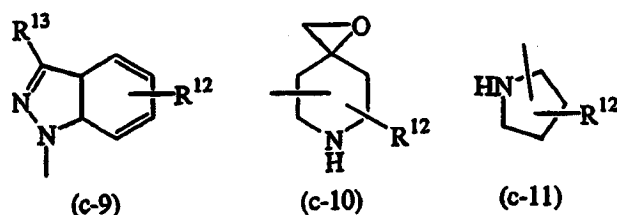
[0044] t 是 0、1、2 或 3；

[0045] Z 是选自如下的杂环环系：

[0046]

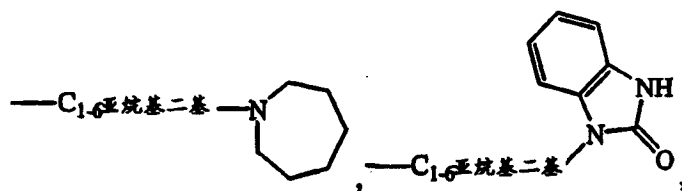


[0047]



[0048] 其中每个  $R^{12}$  分别是 H、 $C_{1-6}$  烷基、氨基羰基、羟基、

[0049]



[0050]  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基氨基、二(苯基  $C_{2-6}$  烯基)、哌啶基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基、芳氧基(羟基)  $C_{1-6}$  烷基、卤代吡啶基、芳基  $C_{1-6}$  烷基、芳基  $C_{2-6}$  烯基、吗啉基、 $C_{1-6}$  烷基咪唑基, 或吡啶基  $C_{1-6}$  烷基氨基; 和

[0051] 每个  $R^{13}$  分别是 H、哌啶基或芳基;

[0052]  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  分别选自 H、卤素、三卤代甲基、三卤代甲氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、二( $C_{1-6}$  烷基)氨基、二( $C_{1-6}$  烷基)氨基  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷氧基羰基; 或

[0053] 当  $R^5$  和  $R^6$  在相邻位置时, 它们可一起形成如下的二价基团:

[0054]  $-O-CH_2-O$  (d-1),

[0055]  $-O-(CH_2)_2-O-$  (d-2),

[0056]  $-CH=CH-CH=CH-$  (d-3), 或

[0057]  $-NH-C(O)-NR^{14}=CH-$  (d-4),

[0058] 其中  $R^{14}$  是  $C_{1-6}$  烷基;

[0059] 芳基是苯基或被卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基取代的苯基;

[0060] 其前提是当

[0061] n 是 0、X 是 N、 $R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基、 $R^2$  是 H、 $R^3$  是式 (b-1) 的基团、t 是 0、Z 是杂环环系 (c-2), 其中所述杂环环系 Z 是连接于含氮原子的分子的其余基团时, 和  $R^{12}$  是 H 时, 则取代基  $R^4$ 、 $R^5$  或  $R^6$  的至少一个不是 H、卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基。

[0062] 每当杂环环系 Z 包含  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{}$  或  $-\text{NH}-$  基团时, 取代基  $\text{R}^{12}$  和  $\text{R}^{13}$  或分子的其它部分可连接于碳或氮原子, 在该情况下, 一个或两个氢原子被替换。

[0063] 式 (I) 化合物还可存在其互变形式, 尽管该形式不能清楚显示于上述分子式中, 但包括在本发明的范围内。

[0064] 如下解释在上述定义和下文中使用的许多术语, 这些术语有时作为本身使用或在复合术语中使用。

[0065] 在上述定义和下文中使用的卤素是指氟、氯、溴和碘;  $\text{C}_{1-6}$  烷基定义含有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、2-甲基丁基、2-甲基戊基等;  $\text{C}_{1-6}$  烷二基定义含有 1-6 个碳原子的二价直链和支链饱和和烃基, 例如亚甲基、1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,5-戊二基、1,6-己二基和其支链异构体, 例如 2-甲基戊二基、3-甲基戊二基、2,2-二甲基丁二基、2,3-二甲基丁二基等; 三卤代  $\text{C}_{1-6}$  烷基定义含有三个相同或不同卤素取代基的  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 例如三氟甲基;  $\text{C}_{2-6}$  烯基定义含有一个双键和 2-6 个碳原子的直链和支链烃基链, 例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基等;  $\text{C}_{3-6}$  炔基定义含有一个三键和 3-6 个碳原子的直链和支链烃基, 例如 2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、3-己炔基等;  $\text{C}_{3-10}$  环烷基包括含有 3-10 个碳原子的环烃基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

[0066] 术语“加成盐”包括式 (I) 化合物能够与有机或无机碱, 例如胺、碱金属碱和碱土金属碱或季铵碱或与有机或无机酸, 例如无机酸、磺酸、羧酸或含磷酸形成的盐。

[0067] 术语“加成盐”还包括式 (I) 化合物能够形成的可药用的盐、金属配合物和溶剂化物和其盐。

[0068] 术语“可药用的盐”是指可药用的酸或碱加成盐, 上述可药用的酸或碱加成盐是指包括式 (I) 化合物能够形成的治疗活性的无毒酸和无毒碱加成盐形式。具有碱性性质的式 (I) 化合物可通过用合适的酸处理所述碱形式转化为其可药用的酸加成盐, 合适的酸包括, 例如无机酸, 例如氢卤酸, 例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等酸; 或有机酸, 例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸 (即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸等酸。

[0069] 具有酸性性质的式 (I) 化合物可通过用合适的有机或无机碱处理所述酸形式转化为其可药用的碱加成盐。合适的碱性盐形式包括例如铵盐、碱金属和碱土金属盐, 例如锂、钠、钾、镁、钙盐等、与有机碱, 例如苄星青霉素、N-甲基-D-葡萄糖胺形成的盐、hydrabamine 盐和与氨基酸, 例如精氨酸、赖氨酸等的盐。

[0070] 术语酸或碱加成盐还包括式 (I) 化合物能够形成的水合物和溶剂加成形式, 该形式的实例是例如水合物、醇合物等。

[0071] 术语“金属配合物”是指式 (I) 化合物和一种或多种有机或无机金属盐形成的配合物。所述有机或无机盐的实例包括周期表第 II 主族的金属, 例如镁或钙盐、第 III 或第 IV 主族金属, 例如铝、锡、铅以及周期表第 I 至第 VIII 过渡金属族, 例如铬、锰、铁、钴、镍、铜、锌等的卤化物、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、丙酸盐、酒石酸盐、磺酸盐, 例如甲基磺酸盐、4-甲基苯基磺酸盐、水杨酸盐、苯甲酸盐等。

[0072] 用于上文的术语式 (I) 化合物的立体化学异构体形式定义式 (I) 化合物可能具有的由相同的原子通过相同顺序的键键合, 但具有不相互改变的三维结构的所有可能的化合物。除非另有说明或指示, 化合物的化学命名包含所述化合物可能具有的所有可能的立体化学异构体形式的水合物。所述混合物可含有所有所述化合物的基本分子结构的非对映体和 / 或对映体, 式 (I) 化合物的所有立体化学异构体形式, 纯形式或其混合物都被包括在本发明的范围内。

[0073] 式 (I) 化合物的 N-氧化物形式是指包括那些式 (I) 化合物, 其中一个或几个氮原子氧化成所谓的 N-氧化物, 尤其是那些 N-氧化物, 其中哌啶-、哌嗪或哒嗪-氮的一个或多个被 N-氧化。

[0074] 在用于下文时, 术语“式 (I) 化合物”是指还包括 N-氧化物形式、可药用的酸或碱加成盐和所有立体异构体形式。

[0075] 在 EP 371564 中描述的化合物抑制视黄酸的血浆脱除。化合物 3-乙基-7-[(1H-咪唑-1-基苯基甲基)-2(1H)-喹喔啉酮 (本申请的化合物 No. 19) 和化合物 7-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-3-甲基-2(1H)-喹喔啉酮 (本申请的化合物 No. 20) 已在 EP 371564 中公开, 出乎意料的是, 发现本发明的化合物显示 PARP 抑制活性。

[0076] 感兴趣的第一组化合物由那些式 (I) 化合物组成, 其中适用一种或多种如下限制:

[0077] a) n 是 0 或 1;

[0078] b) X 是 N 或 CR<sup>7</sup>;

[0079] c) R<sup>1</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0080] d) R<sup>2</sup> 是 H;

[0081] e) R<sup>3</sup> 是选自 (a-1) 或 (a-2) 的基团或式 (b-1) 的基团;

[0082] f) s 是 0、1 或 2;

[0083] g) R<sup>8</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基或芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基、(C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0084] h) t 是 0、1 或 2;

[0085] i) Z 是选自 (c-1)、(c-2)、(c-3)、(c-4)、(c-5) 或 (c-11) 的杂环环系;

[0086] j) 每个 R<sup>12</sup> 分别是 H 或 C<sub>1-6</sub> 甲氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基;

[0087] k) 每个 R<sup>13</sup> 分别是 H; 和

[0088] l) R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 分别选自 H、卤素或 C<sub>1-6</sub> 烷基。

[0089] 感兴趣的第二组化合物由那些式 (I) 化合物组成, 其中适用一种或多种如下限制:

[0090] a) n 是 0 或 1;

[0091] b) X 是 N;

[0092] c) R<sup>1</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0093] d) R<sup>2</sup> 是 H;

[0094] e) R<sup>3</sup> 是选自 (a-1) 的基团或式 (b-1) 的基团;

[0095] f) s 是 0;

[0096] g) R<sup>8</sup> 是芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基、(C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0097] h) t 是 0;

[0098] i) Z 是选自 (c-1) 或 (c-2) 的杂环环系;

[0099] j) 每个  $R^{12}$  分别是 H 或  $C_{1-6}$  甲氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基;

[0100] k) 每个  $R^{13}$  分别是 H; 和

[0101] l)  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  分别选自 H 或卤素。

[0102] 感兴趣的第三组化合物由其中 Z 是除式 (c-2) 或 (c-4) 的杂环环系外的杂环环系的式 (I) 化合物、感兴趣的第一组化合物或感兴趣的第二组化合物组成。

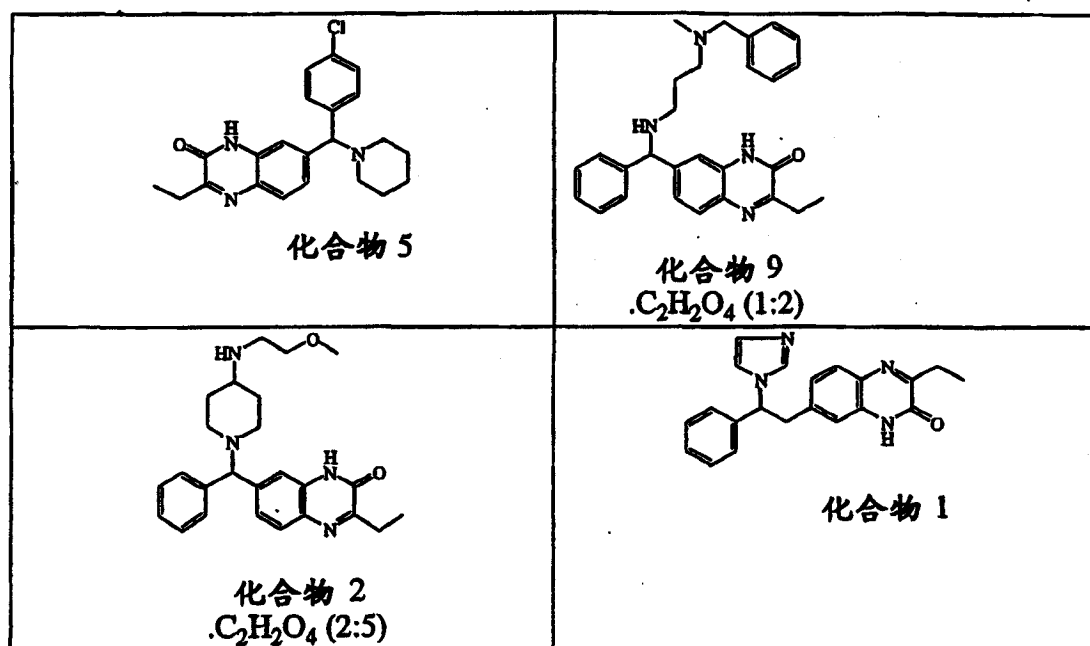
[0103] 优选的化合物组由那些式 (I) 化合物组成, 其中: n 是 0 或 1; X 是 N 或  $CR^7$ ; 其中  $R^7$  是 H;  $R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基;  $R^2$  是 H;  $R^3$  是选自 (a-1) 或 (a-2) 的基团或式 (b-1) 的基团; s 是 0、1 或 2;  $R^8$  是  $C_{1-6}$  烷基或芳基  $C_{1-6}$  烷基、( $C_{1-6}$  烷基) 氨基  $C_{1-6}$  烷基; t 是 0、1 或 2; Z 是选自 (c-1)、(c-2)、(c-3)、(c-4)、(c-5) 或 (c-11) 的杂环环系; 每个  $R^{12}$  分别是 H 或  $C_{1-6}$  甲氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基; 每个  $R^{13}$  分别是 H; 和  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  分别选自 H、卤素或  $C_{1-6}$  烷基。

[0104] 优选化合物的进一步组由那些式 (I) 化合物组成, 其中: n 是 0 或 1; X 是 N;  $R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基;  $R^2$  是 H;  $R^3$  是选自 (a-1) 的基团或式 (b-1) 的基团; s 是 0;  $R^8$  是芳基  $C_{1-6}$  烷基、( $C_{1-6}$  烷基) 氨基  $C_{1-6}$  烷基; t 是 0; Z 是选自 (c-1) 或 (c-2) 的杂环环系; 每个  $R^{12}$  分别是 H 或  $C_{1-6}$  甲氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基; 每个  $R^{13}$  分别是 H; 和  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  分别选自 H 或卤素。

[0105] 进一步优选化合物组由式 (I) 化合物、优选化合物组或优选化合物的进一步组组成, 其中 Z 是除式 (c-2) 或 (c-4) 杂环环系外的杂环环系。

[0106] 最优选的化合物是化合物 No5、化合物 No9、化合物 No2 和化合物 No1。

[0107]

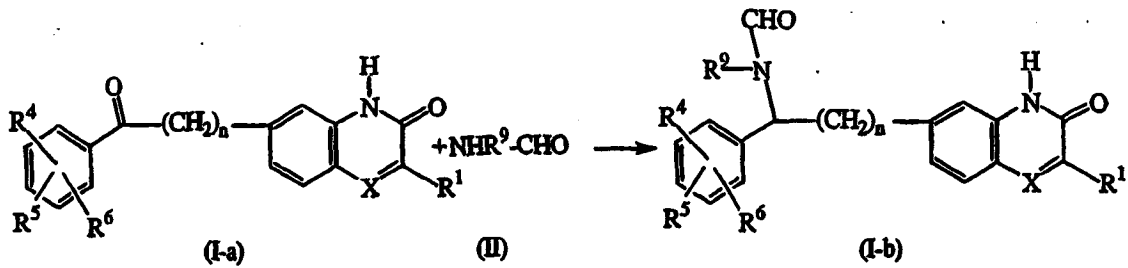


[0108] 式 (I) 化合物可根据 EP 371564 中描述的一般制备。

[0109] 许多此类制备方法在下文更详细地描述, 得到式 (I) 的最终化合物的其它方法在实施例中描述。

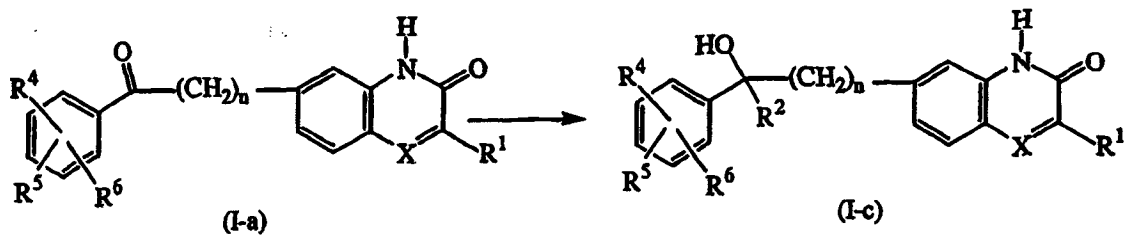
[0110] 其中  $R^2$  是 H 和  $R^3$  是  $-NR^9-CHO$ , 其中  $R^9$  是 H 或甲基的化合物, 下文称为式 (I-b) 化合物可由其中  $R^2$  与  $R^3$  一起形成  $=O$  的式 (I) 化合物, 下文称为式 (I-a) 化合物为原料, 在甲酰胺或甲基甲酰胺, 下文称为式 (II) 化合物和甲酸存在下制备。

[0111]



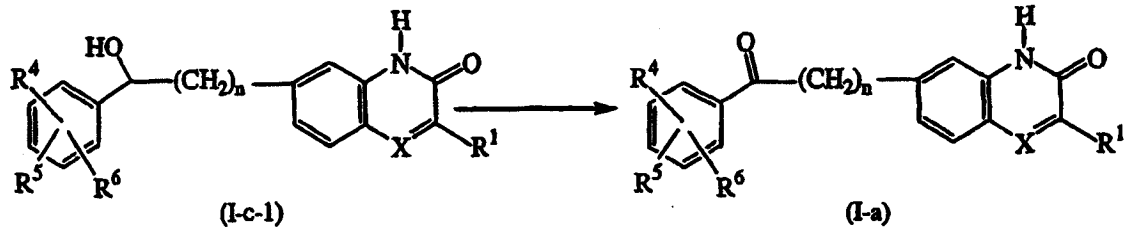
[0112] 其中  $R^3$  是羟基的式 (I) 化合物, 下文称为式 (I-c) 化合物可通过在合适的溶剂, 例如甲醇和四氢呋喃中用合适的还原剂, 例如硼氢化钠将式 (I-a) 化合物的酮基部分转化成羟基制备。

[0113]



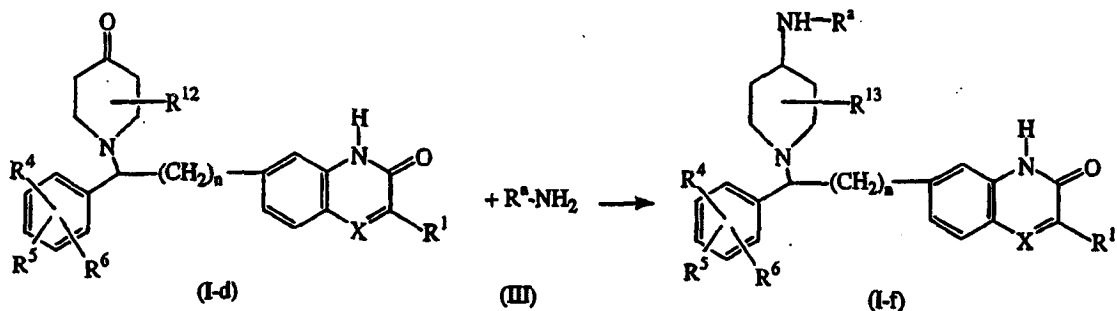
[0114] 式 (I-a) 化合物可通过在合适的氧化剂, 例如三氧化铬和酸, 例如硫酸存在下在合适的溶剂, 例如 2-丙酮中转变其中  $R^2$  是 H 的式 (Ic) 化合物, 下文称为式 (I-c-1) 化合物制备。

[0115]



[0116] 其中  $R^2$  是 H 和  $R^3$  是式 (c-1) 基团的式 (I) 化合物, 下文称为式 (I-f) 化合物可通过使其中  $R^2$  是 H 和  $R^3$  是式 (c-8) 的基团的式 (I) 化合物, 下文称为式 (I-d) 化合物与式 (III) 的胺, 其中  $R^a$  是合适的基团, 在合适的溶剂, 例如甲醇和合适的试剂, 例如氰基硼氢化钠存在下反应制备。

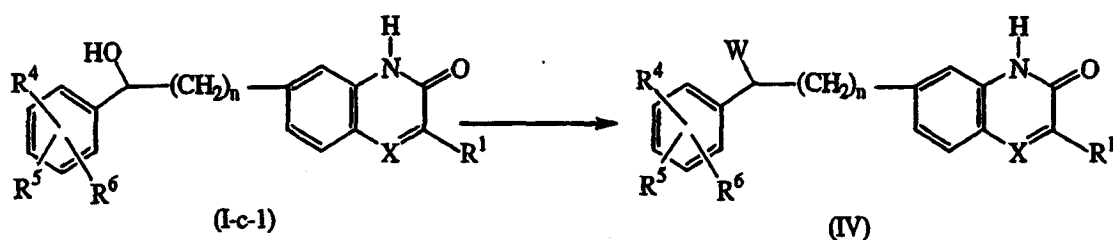
[0117]



[0118] 其中 W 是合适离去基团, 例如氯、溴、甲磺酰氧基或苯磺酰氧基的式 (IV) 中间体可由式 (I-c-1) 化合物通过用合适的还原剂, 例如甲磺酰氧基氯或苯磺酰氧基氯或卤化试

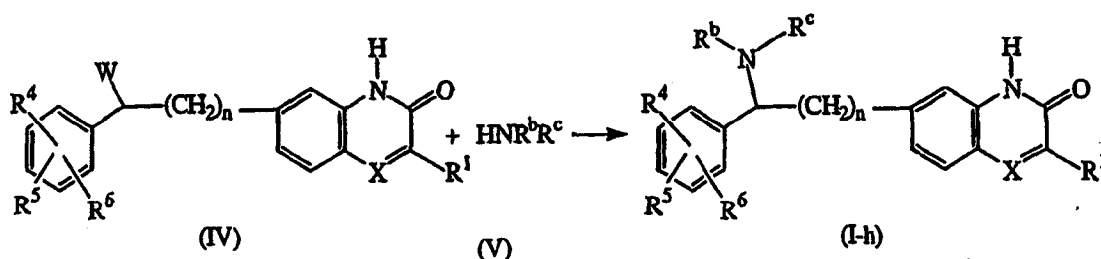
剂,例如  $\text{POCl}_3$  或  $\text{SOCl}_2$  处理所述的化合物制备。

[0119]



[0120] 式 (I) 化合物,定义为其中  $R^b$  是如  $R^8$  中所定义和  $R^c$  是如  $R^9$  中所定义的或  $R^b$  和  $R^c$  与和它们相连的氮连接在一起形成如 Z 是所定义的合适杂环环系的式 (I) 化合物,下文称为式 (I-h) 化合物可通过使式 (IV) 中间体与式 (V) 中间体反应制备。反应可在反应惰性溶剂,例如二甲基甲酰胺或乙腈和任选在合适的碱,例如碳酸钠、碳酸钾或三乙胺存在下进行。

[0121]



[0122] 式 (I) 化合物还可经现有技术已知的反应或官能团转变过程彼此转化。许多上述转变过程已在上文描述,其它实例是羧酸酯水解成相应的羧酸或醇;酰胺水解成相应的羧酸或胺;腈水解成相应的酰胺;咪唑或苯基上的氨基可通过已知的重氮化反应,随后用氢置换重氮基而被氢置换;醇可转化为酯和醚;伯胺可转化为仲胺或叔胺;双键可氢化为相应的单键;苯基上的碘基可通过在合适的钯催化剂存在下的一氧化碳插入反应转化为酯基。

[0123] 因此,式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-c-1)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-h)、(I-i)、(I-j) 和 (I-k) 化合物可任选以任何所需顺序进行一种或多种如下的转化:

[0124] (i) 将式 (I) 化合物转化为式 (I) 的不同化合物;

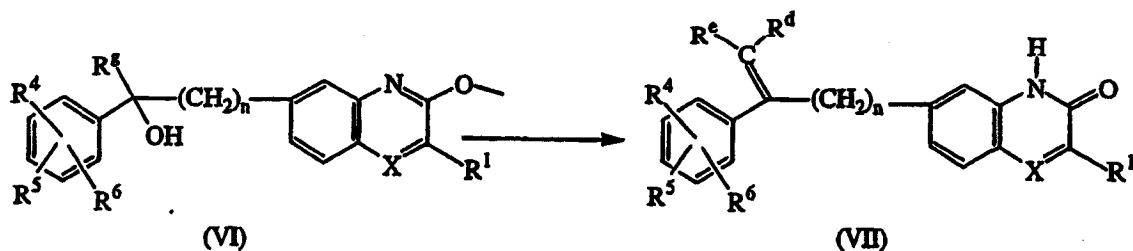
[0125] (ii) 将式 (I) 化合物转化为其相应的可接受的盐或 N-氧化物;

[0126] (iii) 将式 (I) 化合物的可药用的盐或 N-氧化物转化为式 (I) 的母体化合物;

[0127] (iv) 制备式 (I) 化合物或其可药用的盐或 N-氧化物的立体化学异构体形式。

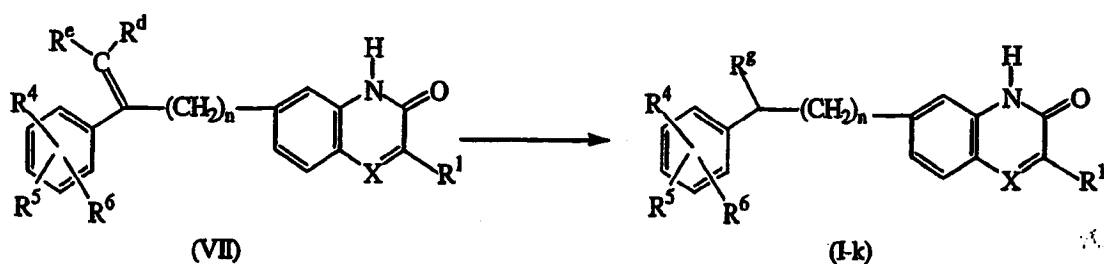
[0128] 其中  $R^d$  和  $R^e$  是合适的基团或和与它们相连的碳一起形成 Z 中定义的合适杂环环系的式 (VII) 中间体可通过其中  $R^3$  是式 (b-1) 的基团或式 (a-1) 的基团 (其中 s 不是 0) (本文称为  $R^5$ ) 的式 (VI) 中间体根据已知方法水解制备,例如在反应惰性溶剂,例如四氢呋喃存在下搅拌在含水酸溶液中的中间体 (VI),合适的酸是例如盐酸。

[0129]



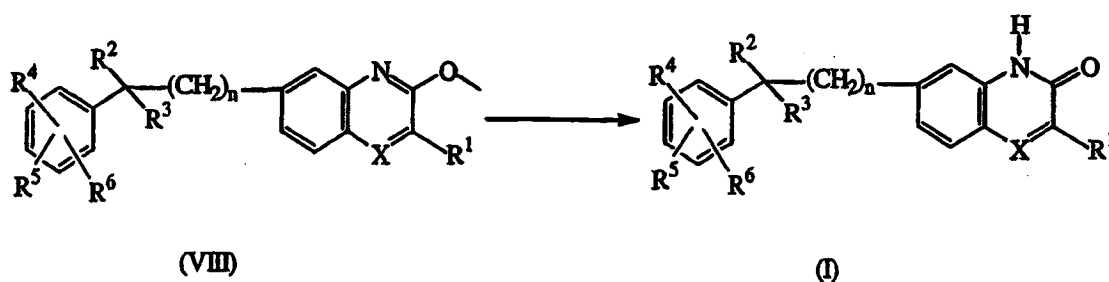
[0130] 其中  $R^2$  是 H 和  $R^6$  是如上定义的式 (I) 化合物, 本文称为式 (I-k) 化合物, 可由式 (VII) 中间体为原料通过用合适的还原剂, 例如贵金属催化剂, 例如铂/碳、钯/碳等和合适的还原试剂, 例如氢气在合适的溶剂, 例如甲醇中选择性氢化所述中间体制备。

[0131]



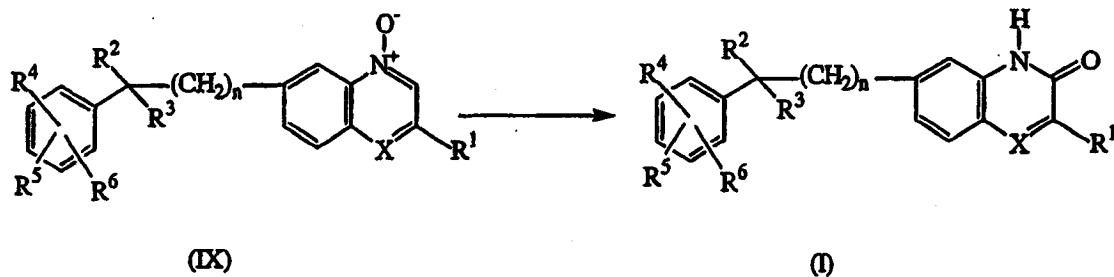
[0132] 式 (I) 化合物可根据已知的方法, 通过将式 (VIII) 中间体与合适的试剂, 例如氯化锡、乙酸和盐酸在反应惰性溶剂, 例如四氢呋喃存在下接触, 水解式 (VIII) 中间体制备。

[0133]



[0134] 式 (I) 化合物可用式 (IX) 的 N-氧化物为原料, 通过在合适的试剂, 例如碳酸钠或乙酐和如果需要在溶剂, 例如二氯甲烷存在下转化式 (IX) 中间体制备。

[0135]

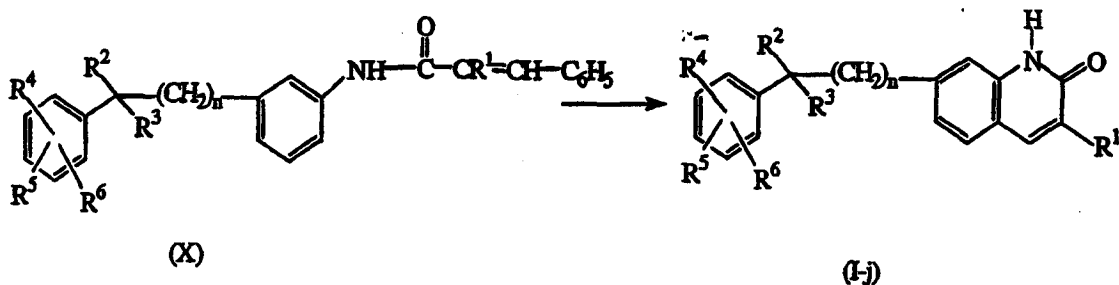


[0136] 其中 X 是 CH 的式 (I) 化合物, 本文称为式 (I-j) 化合物, 还可通过环化式 (X) 中间体得到, 式 (X) 中间体的环化反应可根据已知环化方法进行。反应优选在合适的路易斯酸, 例如氯化铝存在下, 无溶剂或在合适溶剂, 例如芳香烃, 例如苯、氯苯、甲苯等; 卤代烃, 例如三氯甲烷、四氯甲烷等; 醚, 例如四氢呋喃、1,4-二氧六环等或这些溶剂的混合物中进行。



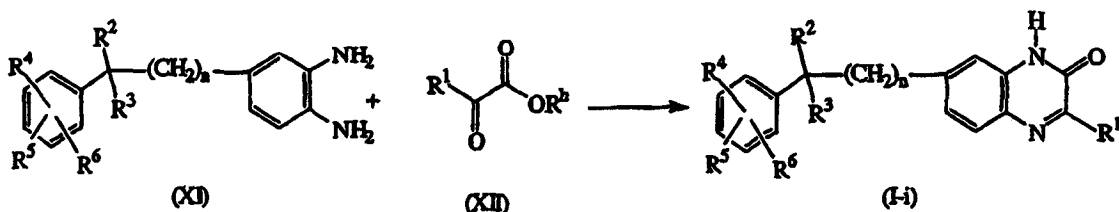
稍高的温度, 优选 70-100°C 和搅拌可提高反应速率。

[0137]



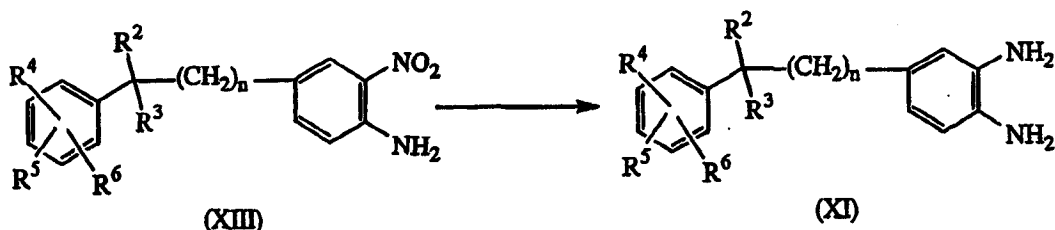
[0138] 其中 X 是 N 的式 (I) 化合物, 本文称为式 (I-i) 化合物, 可通过缩合合适的式 (XI) 的邻苯二胺和其中 R<sup>b</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基的式 (XII) 的酯得到。式 (XI) 的取代的邻二胺与式 (XII) 的酯的缩合反应可在羧酸, 例如乙酸等; 无机酸, 例如盐酸、硫酸或磺酸, 例如甲磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸等存在下进行。稍高的温度可合适地提高反应速率, 在某些情况下, 反应甚至在反应混合物的回流温度下进行。在缩合过程中释放的水可通过共沸蒸馏、蒸馏等方法由混合物中除去。

[0139]



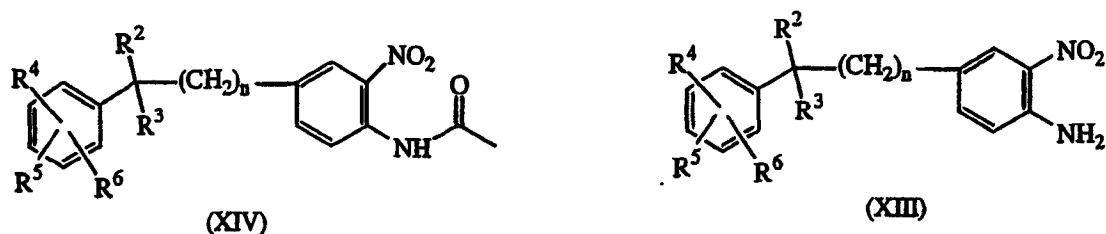
[0140] 式 (XI) 中间体可用中间体式 (XIII) 为原料通过在金属催化剂, 例如雷内镍和合适的还原试剂, 例如氢气在合适的溶剂, 例如甲醇中由硝基向胺的还原反应制备。

[0141]



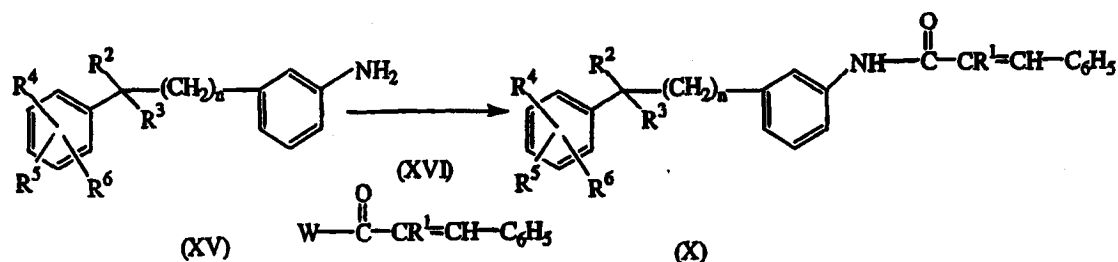
[0142] 式 (XIII) 的中间体可通过已知方法, 例如在反应惰性溶剂, 例如四氢呋喃存在下在含水酸溶液中搅拌中间体 (XIV), 水解式 (XIV) 中间体 制备, 合适的酸是例如盐酸。

[0143]



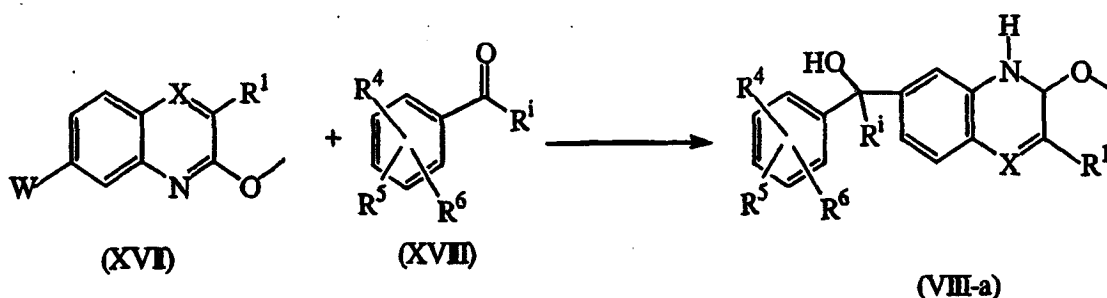
[0144] 式 (X) 的中间体可方便地通过使式 (XV) 苯胺与式 (XVI) 卤化物在碱, 例如吡啶存在下在合适的溶剂, 例如二氯甲烷中反应制备。

[0145]



[0146] 其中  $n$  是 0,  $R^2$  是 H 或羟基和当  $R^2$  是 H, 则  $R^3$  是羟基的式 (VIII) 中间体, 本文称为式 (VIII-a) 中间体, 可通过用有机锂试剂, 例如正丁基锂在反应惰性溶剂, 例如四氢呋喃中处理其中  $W$  是卤素的式 (XVII) 中间体, 随后使所述中间体与其中  $R^1$  是 H 或如  $R^3$  中定义的基团的式 (XVIII) 中间体反应制备。

[0147]

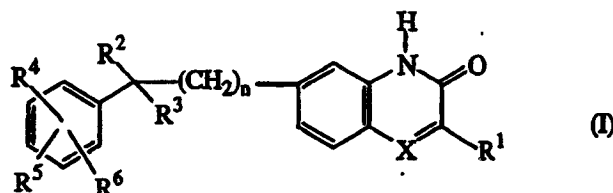


[0148] 本发明还涉及用作药物的如上定义的式 (I) 化合物。

[0149] 由下文实验部分可以看出, 本发明的化合物具有 PARP 抑制性质。

[0150] 本发明包含化合物在制备用于在动物中治疗本文上述的任何疾病和症状的药物的用途, 其中所述化合物是式 (I) 化合物:

[0151]



[0152] 其 N-氧化物形式、可药用的加成盐和立体化学异构体形式, 其中  $n$  是 0、1 或 2;

[0153]  $X$  是 N 或  $CR^7$ , 其中  $R^7$  是 H 或与  $R^1$  一起可形成式  $-CH=CH-CH=CH-$  的双价基团;

[0154]  $R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基或噻吩基;

[0155]  $R^2$  是 H、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  炔基或与  $R^3$  一起形成  $=O$ ;

[0156]  $R^3$  是选自如下的基团:

[0157]  $-(CH_2)_s-NR^8R^9$  (a-1),

[0158]  $-O-H$  (a-2),

[0159]  $-O-R^{10}$  (a-3),

[0160]  $-S-R^{11}$  (a-4), 或

[0161]  $-C \equiv N$  (a-5)

[0162] 其中

[0163]  $s$  是 0、1、2 或 3;

[0164]  $R^8$  是  $-CHO$ 、 $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、二 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基氨基  $C_{1-6}$  烷基、哌啶基  $C_{1-6}$  烷基、哌啶基  $C_{1-6}$  烷基氨基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、噻吩基  $C_{1-6}$  烷基、吡咯基  $C_{1-6}$  烷基、芳基  $C_{1-6}$  烷基哌啶基、芳基羰基  $C_{1-6}$  烷基、芳基羰基哌啶基  $C_{1-6}$  烷基、卤代吡啶基哌啶基  $C_{1-6}$  烷基或芳基  $C_{1-6}$  烷基 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基  $C_{1-6}$  烷基；

[0165]  $R^9$  是 H 或  $C_{1-6}$  烷基；

[0166]  $R^{10}$  是  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基或二 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基  $C_{1-6}$  烷基；和  $R^{11}$  是二 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基  $C_{1-6}$  烷基；

[0167] 或  $R^3$  是下式的基团

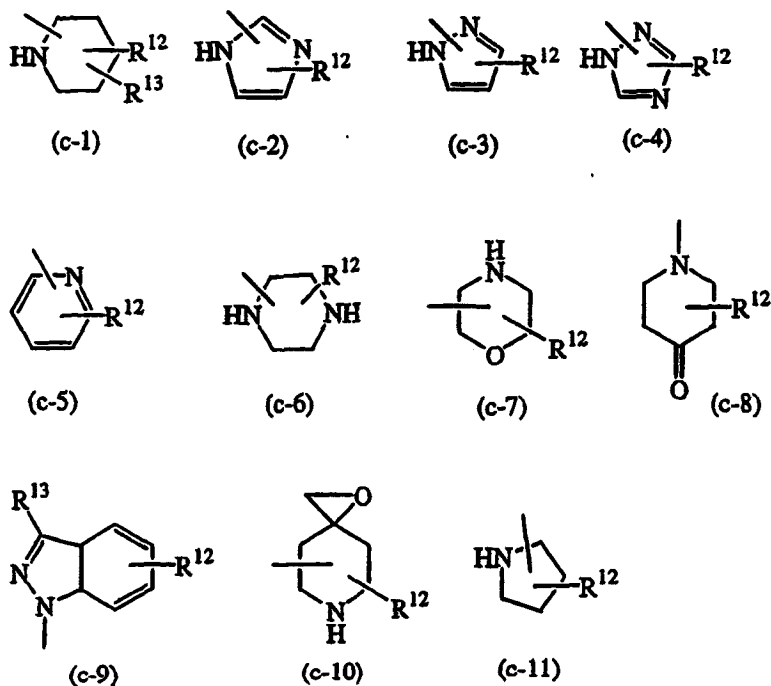
[0168]  $-(CH_2)_t-Z-$  (b-1)，

[0169] 其中

[0170]  $t$  是 0、1、2 或 3；

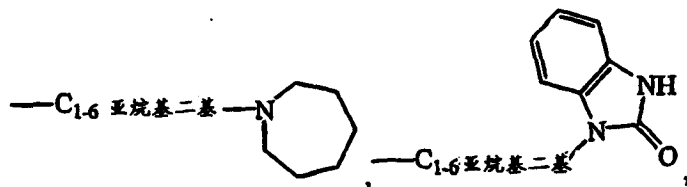
[0171]  $Z$  是选自如下的杂环环系：

[0172]



[0173] 其中每个  $R^{12}$  分别是 H、 $C_{1-6}$  烷基、氨基羰基、羟基、

[0174]



[0175]  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基氨基、二 (苯基  $C_{2-6}$  烯基)、哌啶基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基、芳氧基 (羟基)  $C_{1-6}$  烷基、卤代吡啶基、芳基  $C_{1-6}$  烷基、芳基  $C_{2-6}$  烯基、吗啉基、 $C_{1-6}$  烷基咪唑基，或吡啶基  $C_{1-6}$  烷基氨基；和

[0176] 每个  $R^{13}$  分别是 H、哌啶基或芳基；

[0177]  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  分别选自 H、卤素、三卤代甲基、三卤代甲氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、二

(C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基、二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基 ; 或

[0178] 当 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 在相邻位置时, 它们可一起形成如下的二价基团 :

[0179] -O-CH<sub>2</sub>-O (d-1),

[0180] -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- (d-2),

[0181] -CH = CH-CH = CH- (d-3), 或

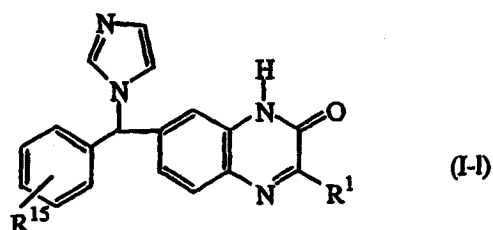
[0182] -NH-C(O)-NR<sup>14</sup> = CH- (d-4),

[0183] 其中 R<sup>14</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基 ;

[0184] 芳基是苯基或被卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的苯基。

[0185] 本发明还包含式 (I) 化合物在制备用于在动物中治疗本文上述的一种或多种疾病和症状的药物的用途, 其中所述化合物是式 (I-1) 化合物 :

[0186]



[0187] 其 N- 氧化物形式、可药用的加成盐和立体化学异构体形式, 其中

[0188] n 是 0 ;

[0189] X 是 N ;

[0190] R<sup>1</sup> 是甲基或乙基 ;

[0191] R<sup>2</sup> 是 H ;

[0192] R<sup>3</sup> 是式 (b-1) 的基团 ;

[0193] t 是 0 ;

[0194] -Z 是杂环环系 (c-2), 其中所述杂环环系 -Z 用氮原子连接分子的其余部分 ;

[0195] R<sup>12</sup> 是 H ; 和

[0196] R<sup>15</sup> 是 H、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

[0197] 更具体地, 式 (I-1) 化合物是 3- 乙基 -7-[(1H- 咪唑 -1- 基苯基甲基) -2(1H)- 喹啶酮 (本申请的化合物 No. 19) 或 7-[(4- 氯苯基) -1H- 咪唑 -1- 基甲基] -3- 甲基 2(1H)- 喹啶酮 (本申请的化合物 No. 20)。

[0198] 考虑到它们 PARP 的结合性质, 本发明的化合物可用作参考化合物或示踪化合物, 在这种情况下, 分子的一个原子可被例如放射活性同位素取代。

[0199] 为制备本发明的药物组合物, 作为活性成分的有效量的碱或酸加成盐形式的具体化合物与可药用的载体在均匀混合物中混合, 载体可根据给药所需的制剂形式采用各种形式。这些药物组合物合适地是以适合于优选用于口服、直肠、经皮或肠胃外注射给药的单位剂型。例如, 在制备口服剂型的组合物时, 可采用任何常用的药物介质, 例如在口服液体剂型, 例如悬浮液、糖浆、酏剂和溶液情况下的水、二醇、油、醇等 ; 或在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下的固体载体, 例如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于容易给药, 片剂和胶囊代表了最有利的口服剂型, 在此情况下, 显然采用固体剂型。对于肠胃外组合物, 载体将通常包括无菌水, 至少为大部分, 虽然可包括其它成分以有助于溶解性。例如可制备

可注射溶液,其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射的悬浮液,在此情况下,可采用合适的液体载体、悬浮剂等。在适用于经皮给药的组合物中,载体任选地包括渗透改善剂和 / 或合适的增湿剂,任选与较少比例的合适的任何性质的添加剂混合,该添加剂对皮肤不导致明显的损害。所述添加剂可有助于向皮肤给药和 / 或会有助于制备所需的组合物,这些组合物可以各种方式给药,例如作为经皮敷剂、斑或软膏。尤其有利的是配制易于给药和剂量均匀的剂量单位形式的上述药物组合物。用于本说明书和权利要求的剂量单位形式是指适用于单元剂量的物理分散单位,每个单位含有计算的预定量的活性成分以与所需的药物载体一起产生所需的治疗效果。该剂量单位形式的实例是片剂(包括有刻痕或涂覆的片剂)、胶囊、丸剂、粉剂包、糯米纸囊剂、可注射溶液或悬浮液、茶匙容量、汤匙容量等和分隔的多份。

[0200] 本发明的化合物可治疗或预防由于细胞坏死或凋亡作用所引起的细胞损坏或死亡而产生的组织损坏;可减轻神经或心血管组织损伤,包括在局限性局部缺血、心肌梗塞或再灌注损伤后的损伤;可治疗各种因 PARP 活性所导致或恶化的疾病和症状;可延长或增加细胞的寿命或繁殖能力;可改变衰老细胞的基因表达;可放射致敏和 / 或化学致敏细胞。通常,PARP 活性的抑制免除细胞的能量损失、在神经细胞情况下,预防神经元的不可逆极化,因而提供神经保护。

[0201] 基于上述原因,本发明还涉及以足以抑制 PARP 活性的数量给药治疗有效量的上述化合物的方法,以治疗或预防由于细胞坏死或细胞凋亡引起的细胞损伤或死亡而导致的组织损伤、影响非 NMDA 毒性传递的神经元活性、影响由 NMDA 毒性传递的神经元活性、治疗由于局部缺血和再灌注损伤的神经组织损伤、神经系统障碍及神经退化疾病;预防和/或治疗血管中风;治疗或预防心血管疾病;治疗其他症状和 / 或疾病,例如与年龄有关的肌肉退化、AIDS 及其它免疫衰老疾病、炎症、痛风、关节炎、动脉硬化、恶质病、癌症、骨骼肌退化疾病,包括复制性衰老、糖尿病、头部创伤、炎性肠炎(例如结肠炎和局限性回肠炎)、肌营养不良、骨关节炎、骨质疏松、慢性和 / 或急性疼痛(例如神经性疼痛)、肾衰竭、视网膜局部缺血、败血性休克(例如内毒性休克)和皮肤老化,延长细胞寿命及繁殖能力;改变衰老细胞的基因表达;或化学致敏和 / 或放射致敏(缺氧)肿瘤细胞。本发明还涉及在动物中治疗疾病和症状,其包括向所述动物给药治疗有效量的上述化合物。

[0202] 本发明尤其涉及在动物中治疗、预防或抑制神经学症状的方法,其包括向所述动物给药治疗有效量的上述化合物。该神经学症状选自:由物理损伤或疾病状态导致的末梢神经病、创伤性脑损伤、脊髓的物理损伤、与脑损伤有关的中风、局部性局部缺血、普遍性局部缺血、再灌注损伤、脱髓鞘疾病和与神经退化有关的神经学症状。

[0203] 本发明还包含式(I)化合物抑制 PARP 活性用于在动物中治疗、预防或抑制由于细胞坏死或凋亡而引起的细胞损伤或死亡而导致的组织损伤、治疗、预防或抑制神经元症状的用途。

[0204] 术语“预防神经退化”包括在新近诊断为具有神经退化症状或处于发展为新的退化疾病的风险的患者中预防神经退化且在已经患有或具有神经退化疾病征兆的患者中进一步预防神经退化的能力。

[0205] 用于本文的术语“治疗”覆盖在动物,尤其是人中的任何疾病和 / 或症状的治疗,包括:(i) 在易患疾病和 / 或症状但尚未诊断出患病的患者中预防疾病和 / 或症状;(ii) 抑

制疾病和 / 或症状,即遏止其发展;(iii) 减轻疾病和 / 或症状,即使该疾病和 / 或症状的消退。

[0206] 用于本文的术语“放射致敏剂”定义为分子,优选为低分子量分子,它以治疗有效量向动物给药以增加细胞对离子化放射的敏感性和 / 或促进可用离子化放射治疗的疾病的治疗。可用离子化放射治疗的疾病包括瘤形成疾病、良性及恶性肿瘤和癌细胞,其它本文未列出的离子化放射治疗的疾病也包含在本发明中。

[0207] 用于本文的术语“化学致敏剂”定义为分子,优选为低分子量分子,它以治疗有效量向动物给药以增加细胞对化学治疗的敏感性和 / 或促进可用化学治疗的疾病的治疗。可用化学治疗的疾病包括瘤形成疾病、良性及恶性肿瘤和癌细胞,其它本文未列出的其他疾病的化学治疗也包含在本发明中。

[0208] 本发明的化合物、组合物和方法尤其用于由于细胞坏死或凋亡而引起的细胞死亡或损伤而导致的组织损伤。

[0209] 本发明化合物可以是“抗癌剂”,该术语还包括“抗肿瘤细胞生长剂”和“抗癌形成剂”。例如,本发明的方法用于治疗癌症和化学致敏和 / 或放射致敏癌症中的肿瘤细胞,例如 ACTH- 产生肿瘤、急性淋巴性白血病、急性非淋巴性白血病、肾上腺素皮质癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、慢性淋巴性白血病、慢性髓细胞性白血病、结肠直肠癌、皮肤 T- 细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、食道癌、Ewing 瘤、胆囊囊、毛细胞性白血病、头颈癌、Hodgkin' s 淋巴瘤、Kaposi' s 瘤、肾癌、肝癌、肺癌(小和 / 或非小细胞)、恶性腹腔积液、恶性胸腔积液、黑素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、非 Hodgkin 淋巴瘤、骨瘤、卵巢癌、卵巢(生殖细胞)癌、前列腺癌、胰腺癌、阴茎癌、视网膜母细胞瘤、皮肤癌、软组织癌、鳞状细胞瘤、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、滋养层肿瘤、子宫瘤、阴道癌及 Wilm 肿瘤。

[0210] 因此,本发明的化合物可用作“放射致敏剂”和 / 或“化学致敏剂”。

[0211] 已知放射致敏剂增加癌细胞对于离子化放射的毒性效果的敏感性,放射致敏剂的作用模式的几种机理已在文献中公开,包括低氧细胞放射致敏剂(例如 2- 硝基咪唑化合物及苯并三嗪二氧化物),在氧不足下模拟氧或性质类似的生物还原剂;非低氧细胞放射致敏剂(例如卤化嘧啶)可为 DNA 碱基的类似物,优先并入癌细胞的 DNA 内,从而促进放射诱导的 DNA 分子的断裂和 / 或防止正常的 DNA 修复机制;和作用的各种其它有效机制已假定为疾病治疗中的放射致敏剂。许多癌症治疗方法目前采用放射致敏剂结合 X- 射线放射。X- 射线活化的放射致敏剂的实例包括,但不限于,如下:甲硝唑、米索硝唑、脱甲基米索硝唑、哌莫硝唑、依他硝唑、尼莫唑、丝裂霉素 C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、烟酰胺、5- 溴脱氧尿苷(BudR)、5- 碘脱氧尿苷(IudR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿苷(FudR)、羟基脲、顺铂及其治疗有效的类似物和其衍生物。癌症的光动力治疗(PDT)采用可见光作用作为致敏剂的放射活化剂。光动力放射致敏剂的实例包括,但不限于,如下血卟啉衍生物、光敏素、苯并卟啉衍生物、锡卟啉、脱镁叶绿酸-a、细菌叶绿酸-a、萘花青、酞花青锌及其治疗有效的类似物和其衍生物。

[0212] 放射致敏剂可与治疗有效量的一种或多种其它化合物结合,其包括,但不限于,促进放射致敏剂并入靶细胞的化合物;控制治疗剂、营养素和 / 或氧流向靶细胞的化合物;在使用或不使用放射下作用于肿瘤的化学治疗剂;或其它用于治疗癌症或其它疾病的治疗有效化合物。可用于与放射致敏剂结合的附加治疗药物的实例包括,但不限于,5- 氟尿嘧啶、

亚叶酸、5'-氨基-5'-脱氧胸腺嘧啶核苷、氧、碳氧混合气、红细胞输送液、全氟烃（例如 Fluosol 10DA）、2,3-DPG、BW12C、钙离子阻断剂、己酮可可碱、抗血管生成化合物、胍屈嗪和 LBSO。可用于与放射致敏剂的化学治疗药物的实例包括，但不限于，多柔比星、喜树碱、碳铂、顺铂、柔红霉素、多西他赛、多柔比星、干扰素（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ）、白细胞介素 2、伊立替康、紫衫醇、拓朴替康和治疗有效的类似物和其衍生物。

[0213] 化学致敏剂可与治疗有效量的一种或多种其它化合物结合给药，所述化合物包括，但不限于，促进化学致敏剂并入靶细胞的化合物；控制治疗剂、营养素和 / 或氧流向靶细胞的化合物；用作于肿瘤的化学治疗药或其它用于治疗癌症或其它疾病的治疗有效化合物。可与化学致敏剂结合使用的其它治疗药物的实例包括，但不限于，甲基化剂、拓朴异构化酶 I 抑制剂和其它化学治疗药物，例如顺铂和博来霉素。

[0214] 式 (I) 化合物还可用于检测或确认 PARP，尤其是 PARP-1 受体，为此，式 (I) 化合物可被标记，所述标记可选自放射性同位素、旋转标记、抗原标记、酶标记荧光基团或化学荧光基团。

[0215] 本领域的技术人员可根据下文所述的试验结果容易地确定有效量，通常采用的有效量是 0.001mg/kg-100mg/kg 体重，尤其是 0.005mg/kg-10mg/kg 体重。可合适地以相等的剂量分 2、3、4 或更多的分剂量在一天内中以合适的间隔给药。所述分剂量可配制成单元剂量形式，例如每个单元剂量形式含有 0.05-500mg，尤其是 0.1mg-200mg 活性成分。

[0216] 如下实施例举例说明本发明。

#### [0217] 实验部分

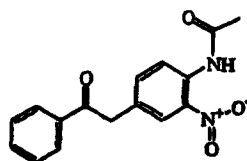
[0218] “BuLi”定义为丁基锂，“MeOH”定义为甲醇，“DIPE”定义为二异丙基醚，“DMF”定义为 N,N-二甲基甲酰胺，“DME”定义为 1,2-二甲氧基乙烷，“DCM”定义为二氯甲烷，“EtOAc”定义为乙酸乙酯，“THF”定义为四氢呋喃，“MEK”定义为甲基乙基酮。

#### [0219] A. 中间体化合物的制备

##### [0220] 实施例 A1

##### [0221] a) 中间体 1 的制备

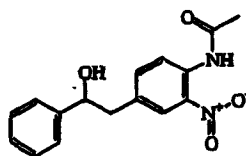
[0222]



[0223] 将硝酸（发烟）(26.7ml) 在室温下滴加到 N-[4-(2-氧代-2-苯基乙基)苯基]-乙酰胺 (0.2128mol) 在乙醚 (1100ml) 中的溶液中，期间温度保持在低于 30°C。混合物搅拌 1 小时，倾入冰水中，用浓  $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液中和，过滤出沉淀，用水和乙醚洗涤并干燥得到 40g (63%) 中间体 1。

##### [0224] b) 中间体 2 的制备

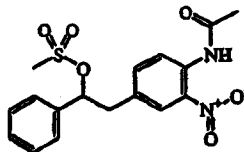
[0225]



[0226] 在 10℃ N<sub>2</sub> 流下将硼氢化钠 (0.1056mol) 分批加入中间体 1 (0.096mol) 在甲醇 (350ml) 中的溶液中。混合物在 10℃ 搅拌 30 分钟, 倾入冰水中, 用 DCM 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 蒸发溶剂至干, 得到 22g (76%) 中间体 2。

[0227] c) 中间体 3 的制备

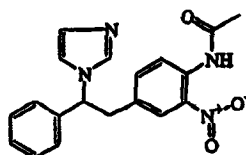
[0228]



[0229] 在 0℃ 和氮气气流下将甲基磺酰氯 (0.076mol) 滴加到中间体 2 (0.038mol) 和三乙胺 (0.076mol) 在 DCM (100ml) 中的悬浮液中, 混合物 搅拌 12 小时, 蒸发溶剂 (无需加热)。产物无需进一步纯化而便利, 得到 (定量) 的中间体 3。

[0230] d) 中间体 4 的制备

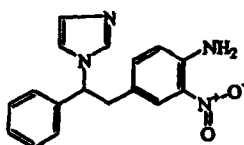
[0231]



[0232] 将中间体 3 (0.038mol)、1H-咪唑 (0.076mol) 和碳酸钾 (0.076mol) 在乙腈 (300ml) 中的混合物搅拌和回流 15 小时, 随后冷却到室温, 倾在冰水中用 DCM 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和蒸发溶剂至干。残余物在硅胶上用柱色谱法纯化 (洗脱液: DCM/CH<sub>3</sub>OH7NH<sub>4</sub>OH95/5/0.1)。收集纯馏分, 蒸发溶剂得到 4.5g (34%) 中间体 4。

[0233] e) 中间体 5 的制备

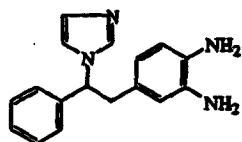
[0234]



[0235] 将中间体 4 (0.0128mol) 在氢氧化钠 (110ml) 和乙醇 (30ml) 中的混合物在室温下搅拌 3 小时, 倾在冰上, 用 DCM 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和蒸发溶剂至干, 得到 2.75g (70%) 中间体 5。

[0236] f) 中间体 6 的制备

[0237]



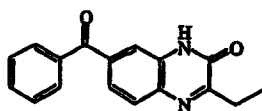
[0238] 将中间体 5 (0.0089mol) 在甲醇 (150ml) 中的混合物在 3 巴压力下用 Raney 镍 (3g) 作催化剂氢化 45 分钟。在氢气摄取 (3 当量) 后, 用 C 盐过滤出催化剂, 过滤蒸发至干, 得到 2.59g (100%) 中间体 6。

[0239] 实施例 A2



## [0240] a) 中间体 7 的制备

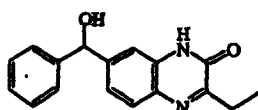
[0241]



[0242] 将 3,4-二苯酮二胺 (0.1743mol) 和 2-氧代丁酸乙酯 (0.3486mol) 在乙醇 (820ml) 中的混合物搅拌和回流 5 小时, 随后冷却。蒸发溶剂, 残余物溶解在含水饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中, 混合物用 DCM 提取。分离有机层, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤和蒸发溶剂至干。残余物 (70.3g) 在硅胶上用柱色谱法 (洗脱液: DCM/2-丙醇 98/2; 20-45 5m) 纯化。收集纯馏分, 蒸发溶剂, 得到 15.5g 中间体 7。其部分由乙醚和石油醚结晶, 过滤出沉淀并干燥, 得到 0.85g 中间体 7。

## [0243] b) 中间体 8 的制备

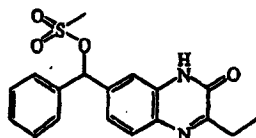
[0244]



[0245] 在  $0^\circ\text{C}$  的氮气气流下将硼氢化钠 (0.0719mol) 加入中间体 7 (0.0719mol) 在甲醇 (300ml) 和 THF (100ml) 中的悬浮液中。混合物搅拌 30 分钟, 倾入冰水。过滤出沉淀, 用水洗涤并干燥。馏分 (8.33g) 的部分 (0.7g) 由甲醇和水结晶, 过滤出沉淀并干燥, 得到中间体 8, 熔点  $202^\circ\text{C}$ 。

## [0246] c) 中间体 9 的制备

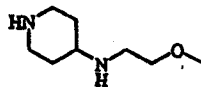
[0247]



[0248] 在  $0^\circ\text{C}$  和氮气气流下将甲磺酰氯 (0.009421mol) 加入中间体 8 (0.0043mol) 和三乙胺 (0.0108mol) 在 DCM (10ml) 和 THF (10ml) 中的悬浮液中。混合物在室温下搅拌 5 小时, 冷却蒸发溶剂, 产物无需进一步纯化而使用, 得到 (100%) 中间体 9。

## [0249] d) 中间体 10 的制备

[0250]

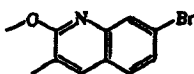


[0251] 将 N-(2-甲氧基乙基)-1-(苯基甲基)-4-哌啶胺 (0.0402mol) 在乙醇 (100ml) 中的混合物在  $40^\circ\text{C}$  氢化 2 小时, 随后在室温下在 3 巴压力下用 Pd/C 10% (1g) 作催化剂氢化 3 小时。在氢气摄取 (1 当量) 后, 用 C 盐过滤出催化剂, 用乙醇洗涤, 蒸发滤液。产物无需进一步纯化而使用, 得到 6.5g (99%) 中间体 10。

## [0252] 实施例 A3

## [0253] a) 中间体 11 的制备

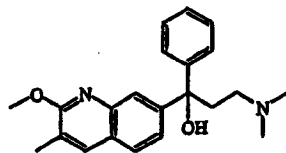
[0254]



[0255] 将 6-溴-2-氯-3-甲基-喹啉 (0.0697mol) 和 NaOCH<sub>3</sub> 30% (0.3483mol) 在甲醇 (90mol) 中的混合物搅拌和回流 15 小时。冷却混合物, 倾入冰水中, 用 DCM 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和蒸发溶剂至干。产物无需进一步纯化而使用, 得到 12.2g (69%) 中间体 11。

[0256] b) 中间体 12 的制备

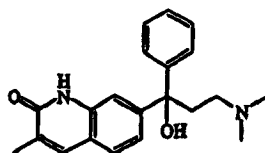
[0257]



[0258] 在 -60 °C 和氮气气流下将 n-BuLi (0.0624mol) 滴加到中间体 11 (0.048mol) 在 THF (100ml) 中的溶液中, 混合物在 -60 °C 搅拌 1 小时, 滴加 2-苯甲酰基乙基二甲胺 (0.0576mol) 在 THF (100ml) 中的溶液。使混合物在搅拌下温热到 -20 °C, 随后搅拌 2 小时, 将混合物倾入含水 NH<sub>4</sub>Cl 溶液中用 EtOAc 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和蒸发溶剂至干。产物无需进一步纯化而使用, 得到 17.68g (定量) 中间体 12。

[0259] c) 中间体 13 的制备

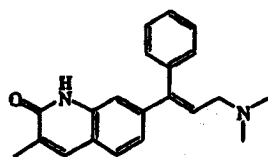
[0260]



[0261] 将中间体 12 (0.0496mol) 在 HCl 3N (261ml) 和 THF (133ml) 中的混合物搅拌和回流 8 小时, 冷却混合物, 倾在冰上, 用浓 NH<sub>4</sub>OH 碱化, 用 DCM 纯化。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和蒸发溶剂至干。残余物在硅胶上用柱色谱法 (15-40 μ m) (洗脱液: DCM/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/1) 纯化, 收集纯馏分, 蒸发溶剂, 得到 6g (36%) 中间体 13。

[0262] d) 中间体 14 的制备

[0263]

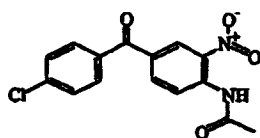


[0264] 将中间体 13 (0.0178mol) 在 HCl 3N (90ml) 和 THF (47ml) 中的混合物搅拌和回流 2 天。冷却混合物, 倾在冰上, 用浓 NH<sub>4</sub>OH 溶液碱化, 用 DCM 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和蒸发溶剂至干, 残余物由乙醚结晶。过滤出沉淀, 干燥, 得到 1.5g 中间体 14。

[0265] 实施例 A4

[0266] a) 中间体 15 的制备

[0267]

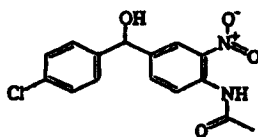


[0268] 将 (4-氨基-3-硝基苯基)(4-氯苯基)-甲酮 (0.0686mol) 在 DCM (200ml) 和乙酰

基氯 (20ml) 中的混合物在室温下搅拌 12 小时,蒸发溶剂至干。残余物溶解在乙醚 (50ml) 中,随后过滤出所需产物,干燥,得到 21.6g (99%) 中间体 15,熔点 138°C。

[0269] b) 中间体 16 的制备

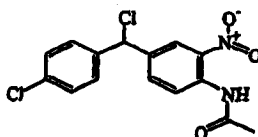
[0270]



[0271] 将中间体 15 (0.066mol) 在甲醇 (200ml) 中的混合物在 0°C 搅拌,滴加硼氢化钠 (0.066mol) 在水中的溶液,反应混合物在室温下搅拌 1 小时,蒸发溶剂。残余物用 DCM/CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 提取,干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。最终,蒸发溶剂,收集所需产物,得到 20.4g (97%) 中间体 16,熔点 198°C。

[0272] c) 中间体 17 的制备

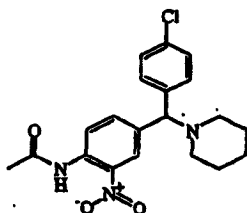
[0273]



[0274] 在配备添加漏斗和温度计的 3 颈烧瓶 (500ml) 中,将中间体 16 (0.062mol) 和三乙胺 (0.125mol) 在 DCM (200ml) 中的混合物冷却到 0°C,保持温度在 0-5°C 滴加甲磺酰氯 (0.125mol),随后反应混合物在室温下搅拌 4 小时,倾入水 (1000ml) 中。分离有机层,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),过滤和蒸发溶剂,得到 18g (油,85%) 中间体 17。

[0275] d) 中间体 18 的制备

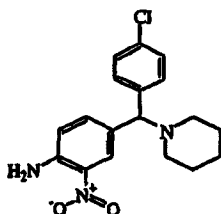
[0276]



[0277] 将中间体 17 (0.088mol)、哌啶 (0.446mol) 和碳酸钾 (0.442mol) 在乙腈 (250ml) 与少量 KI 中的混合物在 40°C 搅拌 12 小时,蒸发溶剂 (真空)。残余物溶解在水中,混合物用 DCM 提取。干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 有机层,蒸发溶剂至干。残余物在硅胶上用液相色谱法 (洗脱液:DCM) 纯化,收集产物馏分,蒸发溶剂,得到 16g (47%, 油) 中间体 18。

[0278] e) 中间体 19 的制备

[0279]

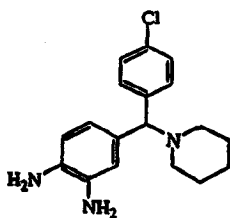


[0280] 将中间体 18 (0.0413mol) 在氢氧化钠 (1.5N) (160ml) 和 THF/ 甲醇 (10ml) 中的混合物在室温下搅拌 48 小时,随后将溶液中和至 pH:7,用 EtOAc 提取,用水洗涤。干燥

(MgSO<sub>4</sub>) 有机层, 蒸发溶剂至干。油质残余物 (12.5g) 在硅胶上用高性能液相色谱法 (洗脱液 :DCM/CH<sub>3</sub>OH 99/1) 纯化, 收集产物馏分, 蒸发溶剂得到 10g (71%) 中间体 19, 熔点 124°C。

[0281] h) 中间体 20 的制备

[0282]



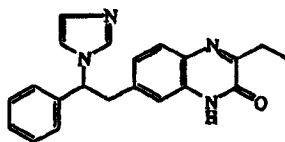
[0283] 将中间体 19 (0.0289mol) 在甲醇 (200ml) 中的混合物用 Raney 镍 (10g) 作催化剂氢化 2 小时, 在氢气 (3 当量) 摄取后, 用 C 盐垫过滤溶液, 得到 9.1g 中间体 20 (无需进一步纯化, 用作下一反应步骤)。

[0284] B. 最终化合物的制备

[0285] 实施例 B1

[0286] 化合物 1 的制备

[0287]

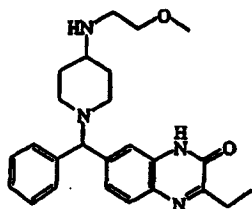


[0288] 将中间体 6 (0.0089mol) 和 2-氧代丁酸乙酯 (0.0178mol) 在甲醇 (50ml) 中的混合物搅拌和回流 15 小时后, 冷却到室温, 倾入冰水中, 用 DCM 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和蒸发溶剂至干。残余物 (3.1g) 在硅胶上用柱色谱法 (15-40 μm) (洗脱液 : 甲苯 /2-丙醇 /NH<sub>4</sub>OH 85/15/0.8) 纯化, 收集所需馏分, 蒸发溶剂。残余物在硅胶上用柱色谱法 (15-40 μm) (洗脱液 : 甲苯 /2-丙醇 /NH<sub>4</sub>OH 85/15/0.8) 纯化, 收集纯馏分, 蒸发溶剂。残余物 (0.3g) 由 2-丙酮和乙醚结晶, 过滤出沉淀并干燥, 得到 0.3g (10%) 化合物 1, 熔点 166°C。

[0289] 实施例 B2

[0290] 化合物 2 的制备

[0291]



**.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (2:5)**

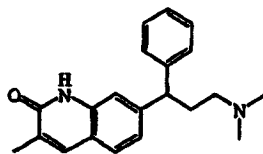
[0292] 将中间体 9 (0.0043mol)、中间体 10 (0.0052mol) 和碳酸钾 (0.0129mol) 在乙腈 (15ml) 中的混合物在 80°C 下搅拌 15 小时, 随后冷却到室温, 倾入冰水中, 用 EtOAc 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和蒸发溶剂至干。残余物 (2.2g) 在硅胶上用柱色谱法 (15-40 μm) (洗脱液 :DCM/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.2) 纯化, 收集纯馏分, 蒸发溶剂。残余物 (0.27g) 溶解在 2-丙酮中, 转化为乙烷二酸盐 (2 : 5), 过滤出沉淀, 干燥得到 0.25g 化合

物 2, 熔点 98°C。

[0293] 实施例 B3

[0294] 化合物 3 的制备

[0295]

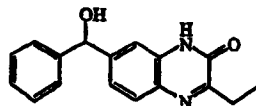


[0296] 将在甲醇 (60ml) 中的中间体 14 (0.0107mol) 用 Pd/C 10% (0.36g) 作催化剂在 3 巴压力下氢化 16 小时, 在氢气 (1eq) 摄取后, 用 C 盐过滤出催化剂, 蒸发滤液至干。残余物 (3.58g) 在硅胶上用柱色谱法 (15-40  $\mu$  m) (洗脱液: DCM/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0.5) 纯化, 收集纯馏分, 蒸发溶剂。残余物 (1.45g) 由甲基乙基酮结晶, 过滤出沉淀, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 0.82g (30%) 化合物 3。

[0297] 实施例 B4

[0298] 化合物 4 的制备

[0299]

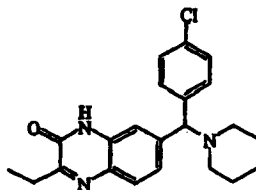


[0300] 在 0°C 和氮气气流下将硼氢化钠 (0.0719mol) 加入中间体 7 (0.0719mol) 在甲醇 (300ml) 和 THE (100ml) 中的悬浮液中。混合物搅拌 30 分钟, 倾入冰水中, 过滤出沉淀, 用水洗涤并干燥。将该馏分 (8.33g) 的部分 (0.7g) 用甲醇和水结晶, 过滤出沉淀并干燥, 得到 0.59g 化合物 4, 熔点 202°C。

[0301] 实施例 B5

[0302] 化合物 5 的制备

[0303]



[0304] 将 2-氧代-丁酸 (0.0294mol) 在乙酸 (30ml) 中的溶液在 0°C 加入中间体 20 (0.0288mol) 在水 (70ml) 中的溶液中, 反应混合物在 0°C 搅拌 2 小时。得到的溶液倾入冰水中, 用氢氧化钠 (3N) 中和, 用 DCM 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和蒸发溶剂至干。残余物在硅胶上用液相色谱 (洗脱液: 甲苯 / 2-丙醇 / NH<sub>4</sub>OH 90/10/0.1) 纯化, 收集两个产物馏分, 蒸发溶剂。在纯化后的上馏分由乙醚 / DCM / MEK 结晶, 收集所需产物, 得到 1.15g 化合物 5。

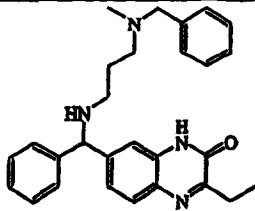
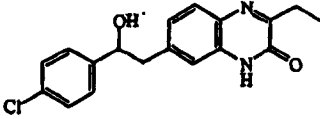
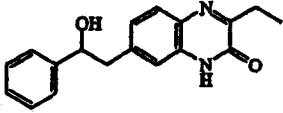
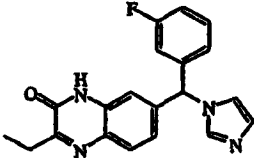
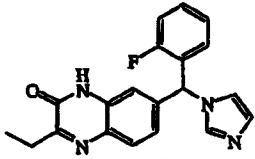
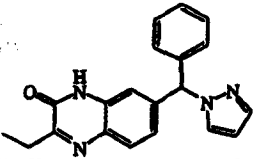
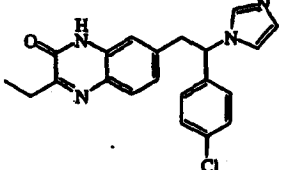
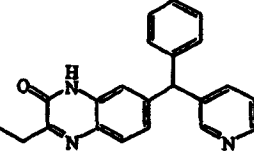
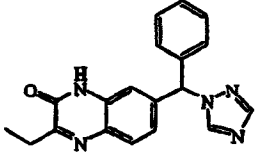
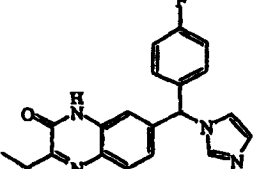
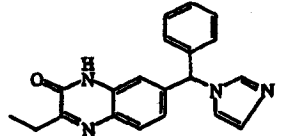
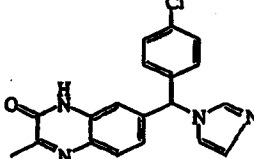
[0305] 表 F-1 列出根据上述实施例制备的化合物。在表格中使用如下缩写: Co. No. 表示化合物编号, Ex. [Bn<sup>0</sup>] 是指如 Bn<sup>0</sup> 实施例中所述的相同方法。

[0306] 表 1:

[0307]

Co. No. 1; Ex. [B1]; mp. 166°C	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (2:5); Co. No. 2; Ex. [B2]; mp. 98°C
Co. No. 3; Ex. [B3]	Co. No. 4; Ex. [B4]; mp. 202°C
Co. No. 5; Ex. [B5]	Co. No. 6; Ex. [B1]; mp. 182°C
Co. No. 7; Ex. [B1]; mp. 176°C	Co. No. 8; Ex. [B1]; mp. 210.4°C

[0308]

	
<b>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (1:2); Co. No. 9; Ex. [B2]; mp. 118°C</b>	<b>Co. No. 10; Ex. [B4]; mp. 254°C</b>
	
<b>Co. No. 11; Ex. [B4]; mp. 202°C</b>	<b>Co. No. 12; Ex. [B5]; mp. 174.6°C</b>
	
<b>Co. No. 13; Ex. [B5]; mp. 203.1°C</b>	<b>Co. No. 14; Ex. [B5]; mp. 230°C</b>
	
<b>Co. No. 15; Ex. [B5]; mp. 184°C</b>	<b>Co. No. 16; Ex. [B5]</b>
	
<b>Co. No. 17; Ex. [B5]; mp. 264.4°C</b>	<b>Co. No. 18; Ex. [B5]; mp. 118°C</b>
	
<b>EP0371564; Co. No. 19</b>	<b>EP0371564; Co. No. 20</b>

[0309] 药理学实施例

[0310] PARP-1 抑制活性的体外闪烁接近试验 (SPA)

[0311] 本发明的化合物在基于 SPA 技术 (属于 Amersham PharmaciaBiotech) 的体外试验中测试。原理上, 试验依据用于检测生物素标记的目标蛋白质, 即组蛋白的聚 (ADP-核糖基) 化的已确认的技术, 核糖化过程用切口的 DNA 活化的 PARP-1 酶和作为 ADP-核糖基供体的 [<sup>3</sup>H]-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 ([<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup>) 引发。

[0312] 制备用作 PARP-1 酶活性诱导物的切口 DNA。为此, 将 25mgDNA (供应商: Sigma) 溶解在 25ml DNase 缓冲液 (10mM Tris-HCl, pH7.4; 0.5mg/ml 胎牛血清 (BSA); 5mM MgCl<sub>2</sub>, 6H<sub>2</sub>O 和 1mM KCl), 向其中加入 50 μl DNase 溶液 (1mg/ml, 在 0.15M NaCl 中)。在 37°C 培

养 90 分钟后,通过加入 1.45g NaCl 停止反应,随后在 58°C 培养 15 分钟。反应混合物在冰上冷却,在 4°C 分别相对 1.5L 的 0.2M KCl 透析 1.5 和 2 小时,相对 1.5L 的 0.01 M KCl 透析两次,分别为 1.5 和 2 小时。将混合物等分,贮存在 -20°C 下。组蛋白 (1mg/ml, II-A 型, 供应商:Sigma) 用 Amersham 的生物素标记盒进行生物素标记,将等分试样在 -20°C 下贮存。在 PBS 中制备 100mg/ml SPA 聚(乙烯基甲苯)(PVT) 珠粒(供应商:Amersham) 的备用溶液。通过将 120  $\mu$ l 的 [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> (0.1mCi/ml, 供应商:NEN) 加入 6ml 培养缓冲液 (50mM Tris/HCl, pH 8 ;0.2mM DTT ;4mM MgCl<sub>2</sub>) 制备的 [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> 备用溶液,在培养缓冲液(由贮存在 -20°C 的在水中的 100mM 备用溶液) 中制备 4mM NAD<sup>+</sup> (供应商:Roche) 溶液。PARP-1 酶用现有技术中已知的技术制备,即用人肝 cDNA 为原料复制和表达。有关所使用的 PARP-1 酶的蛋白质顺序的信息,包括参考文献在 Swiss-Prot 数据库中在寄存编号 P09874 下找到。将生物素标记的组蛋白和 PVT-SPA 珠粒混合,在室温下预培养 30 分钟。PARP-1 酶(浓度与批次有关) 与切口的 DNA 混合,混合物在 4°C 预培养 30 分钟。将相同份数的组蛋白 / PVT-SPA 珠溶液和 PARP-1 酶 /DNA 溶液混合,将 75  $\mu$ l 的该混合物和 1  $\mu$ l 在 DMSO 中的化合物和 25  $\mu$ l [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> 一起加入 96 孔微滴板的每个孔中,在培养混合物中的最终浓度,对生物素标记的组蛋白为 2  $\mu$ g/ml,对 PVT-SPA 珠为 2mg/ml,对切口的 DNA 为 2  $\mu$ g/ml,对 PARP-1 在 5-10  $\mu$ g/ml。混合物在室温下培养 15 分钟后,通过加入在培养缓冲液中的 100  $\mu$ l 4mM NAD<sup>+</sup> (最终浓度 2mM) 停止反应,将板混合。

[0313] 使珠粒沉降至少 15 分钟,将板转移到 TopCountNXT™ (Packard) 进行闪烁计数,数值以每分钟的次数表示 (cpm)。对于每次实验,平行进行对照组(含有 PARP-1 酶和 DMSO, 没有化合物)、空白培养液(含有 DMSO,但没有 PARP-1 酶或化合物)和样品(含有 PARP-1 酶和溶解在 DMSO 中的化合物)的试验。将所有测试的化合物溶解,最终进一步在 DMSO 中稀释。在第一种情况下,化合物在 10<sup>-6</sup>M 浓度下测试,当化合物在 10<sup>-6</sup>M 显示活性时,得到其中化合物在 10<sup>-5</sup>M 至 10<sup>-8</sup>M 浓度下测试的剂量响应曲线。在每次试验中,空白数值将由对照组和样品组数值中减去,对照样品代表最大 PARP-1 酶活性。对于每个样品, cpm 数值表示为对照组的平均 cpm 值百分数。如果需要,在恰高于或低于 50% 水平的实验点之间用线性插入法计算 IC<sub>50</sub> 值(将 PARP-1 酶活性降低至对照组的 50% 所需的药物浓度)。本文中,试验化合物的效果用 pIC<sub>50</sub> (IC<sub>50</sub> 值的负 log 值) 表示。作用参考化合物,包括了 4-氨基-1, 8-萘酰亚胺以验证 SPA 试验,试验化合物在 10<sup>-6</sup>M 的初始试验浓度下显示抑制活性(参见表 2)。

#### [0314] PARP-1 抑制活性的体外渗滤试验

[0315] 本发明的化合物在体外渗滤试验中测试,用 [<sup>32</sup>P]-NAD 作为 ADP-核糖基供体通过其组蛋白聚(ADP-核糖基)化活性评价 PARP-1 活性(在切口的 DNA 存在下触发)。放射活性的核糖基化组蛋白在 96 孔滤板中用三氯乙酸 (TCA) 沉淀,参入的 [<sup>32</sup>P] 用闪烁计数器测量。

[0316] 在培养缓冲液 (50mM Tris/HCl, pH 8 ;0.2mM DTT ;4mM MgCl<sub>2</sub>) 中制备组蛋白(备用溶液:5mg/ml H<sub>2</sub>O)、NAD<sup>+</sup>(备用溶液:100mM H<sub>2</sub>O) 和 [<sup>32</sup>P]-NAD<sup>+</sup> 的混合物,并制备 PARP-1 酶 (5-10  $\mu$ g/ml) 和切口的 DNA 的混合物。切口的 DNA 如 PARP-1 抑制活性的体外 SAP 中所述制备。在 96 孔滤板 (0.45  $\mu$ m, 供应商 Millipore) 的每个孔中加入 75  $\mu$ l PARP-1 酶 /DNA 混合物和 1  $\mu$ l 在 DMSO 中的化合物和 25  $\mu$ l 的组蛋白 -NAD<sup>+</sup> / [<sup>32</sup>P]-NAD<sup>+</sup> 混合物。在培养混合



物中的最终浓度对组蛋白为  $2 \mu\text{g/ml}$ , 对  $\text{NAD}^+$  为  $0.1\text{mM}$ , 对  $[\text{P}^{32}]\text{-NAD}^+$  为  $200 \mu\text{M}$  ( $0.5 \mu\text{Ci}$ ), 对切口的 DNA 为  $2 \mu\text{g/ml}$ 。板在室温下培养 15 分钟, 通过加入  $10 \mu\text{l}$  冰冷的 100% TCA, 然后加入  $10 \mu\text{l}$  冰冷的 100% BSA 溶液 (在水中的 1%) 停止反应。使蛋白质馏分在  $4^\circ\text{C}$  下沉淀 10 分钟, 板真空过滤。板依次用每个孔  $1\text{ml}$  10% 冰冷的 TCA、 $1\text{ml}$  5% 冰冷的 TCA 和  $1\text{ml}$  常温 5% TCA 洗涤。最后在每个孔中加入  $100 \mu\text{l}$  闪烁溶液 (Microscint 40, Packard), 将板转移到 TopCountNXT™ (供应商: Packard) 进行闪烁计数, 数值以每分钟的次数表示 (cpm)。对于每次实验, 平行进行对照组 (含有 PARP-1 酶和 DMSO, 没有化合物)、空白培养液 (含有 DMSO, 但没有 PARP-1 酶或化合物) 和样品 (含有 PARP-1 酶和溶解在 DMSO 中的化合物) 的试验。将所有测试的化合物溶解, 最终进一步在 DMSO 中稀释。在第一种情况下, 化合物在  $10^{-5}\text{M}$  浓度下测试, 当化合物在  $10^{-5}\text{M}$  显示活性时, 得到其中化合物在  $10^{-5}\text{M}$  至  $10^{-8}\text{M}$  浓度下测试的剂量响应曲线。在每次试验中, 空白数值将由对照组和样品组数值中减去, 对照样品代表最大 PARP-1 酶活性。对于每个样品, cpm 数值表示为对照组的平均 cpm 值百分数。如果需要, 在恰高于或低于 50% 水平的实验点之间用线性插入法计算  $\text{IC}_{50}$  值 (将 PARP-1 酶活性降低至对照组的 50% 所需的药物浓度)。本文中, 试验化合物的效果用  $\text{pIC}_{50}$  ( $\text{IC}_{50}$  值的负  $\log$  值) 表示。包括了 4-氨基-1,8-萘酰亚胺作用参考化合物以验证渗滤试验, 试验化合物在  $10^{-5}\text{M}$  的初始试验浓度下显示抑制活性 (参见表 2)

[0317] 表 2

[0318]

Co. No.	在体内 SPA $\text{pIC}_{50}$	在体内渗滤试验 $\text{pIC}_{50}$
1	6.687	
2	8.125	
3	6.046	5.005
4	6.388	
5	6.628	6.159
6	6.087	
7	6.232	
8	6.386	5.852
9	6.506	
10	6.258	
11	6.039	
12	6.138	5.444
13	6.144	5.306
14	5.797	5.573
15	6.483	5.195
16	6.239	5.344
17	6.476	
18	6	5.384
19	6.636	6.211
20	5.386	< 5.000

[0319] 化合物可进一步在细胞化学 - 和 / 或放射致敏试验, 在癌细胞系中测量内源 PARP-1 活性的抑制, 并最终在体内放射致敏试验中的试验中评价。