



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 18 458 T2 2007.11.15**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 397 350 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 18 458.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/01967**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 724 438.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/090334**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.04.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **14.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 217/18 (2006.01)**

C07D 217/20 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 407/08 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

289631 P 08.05.2001 US

345274 P 03.01.2002 US

(73) Patentinhaber:

**Kudos Pharmaceuticals Ltd., Cambridge, GB;
Maybridge Ltd., Tintagel, Cornwall, GB**

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**MARTIN, Niall M. B., Cambridge, Cambridgeshire
CB4 0WG, GB; SMITH, Graeme C. M., Cambridge,
Cambridgeshire CB4 0WG, GB; WHITE, Charles
Richard, Carlisle, Cumbria CA3 9ER, GB;
NEWTON, Roger Frank, Cornwall PL34 0HW, GB;
DOUGLAS, Diane Gillian, Delabole, Cornwall PL33
9DL, GB; EVERSLAY, Penny Jane, Launceston,
Cornwall PL15 9LA, GB; WHITTLE, Alan John,
Cornwall PL34 0HW, GB**

(54) Bezeichnung: **ISOCHINOLINON DERIVATE ALS PARP INHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Isochinolinon-Derivate und deren Verwendung als pharmazeutische Produkte. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung dieser Verbindungen zur Hemmung der Aktivität des Enzyms Poly(ADP-Ribose)-Polymerase, auch als Poly(ADP-Ribose)-Synthase und Poly-ADP-Ribosyltransferase bekannt und herkömmlicherweise als PARP bezeichnet.

[0002] Das Säugetier-Enzym PARP (ein 113-kDa-Multidomänen-Protein) wird aufgrund seiner Fähigkeit, Brüche in einzel- oder doppelsträngiger DNA zu erkennen und schnell an diese zu binden für das Signalisieren von DNA-Schäden eingesetzt (D'Amours et al., *Biochem. J.* 342, 249-268 (1999)).

[0003] Verschiedene Beobachtungen haben zu dem Schluss geführt, dass PARP an einer Reihe von DNA-bezogenen Funktionen, wie Genamplifikation, Zellteilung, Differenzierung, Apoptose, DNA-Basenexzisionsreparatur, beteiligt ist und auch auf Telomerlänge und Chromosomenstabilität einwirkt (d'Adda di Fagagna et al., *Nature Gen.* 23(1), 76-80 (1999)).

[0004] Untersuchungen in Bezug auf den Mechanismus, durch den PARP die DNA-Reparatur und andere Verfahren moduliert, haben ihre Bedeutung für die Bildung von Poly(ADP-Ribose)-Ketten innerhalb des Zellkerns identifiziert (F.R. Althaus und C. Richter, *ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance*, Springer Verlag, Berlin (1987)). Die DNA-gebundene, aktivierte PARP nutzt NAD, um Poly(ADP-Ribose) auf einer Vielzahl von Zielkernproteinen zu synthetisieren, wie Topoisomerase, Histone und PARP selbst (Rhung et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 245, 1-10 (1998)).

[0005] Poly(ADP-Ribosyl)ierung wurde auch mit bösartiger Transformation in Verbindung gebracht. In den isolierten Kernen von SV40-transformierten Fibroblasten ist die PARP-Aktivität beispielsweise höher, während Leukämie- und Darmkrebszellen eine höhere Enzymaktivität als die entsprechenden normalen Leukozyten und Darmschleimhaut aufweisen (Miwa et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 181, 313-321 (1977); Burzio et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149, 933-938 (1975); und Hirai et al., *Cancer Res.* 43, 3441-3446 (1983)).

[0006] Eine Reihe von niedermolekularen Inhibitoren von PARP werden eingesetzt, um die funktionelle Rolle von Poly(ADP-Ribosyl)ierung bei der DNA-Reparatur aufzuklären. In mit Alkylierungsmitteln behandelten Zellen führt die Hemmung von PARP zu einem deutlichen Anstieg der DNA-Strangbrüche und des Zelltöters (Durkacz et al., *Nature* 283, 593-596 (1980); N.A. Berger, *Radiation Research* 101, 4-14 (1985)).

[0007] In der Folge wurde gezeigt, dass solche Inhibitoren die Wirkung von Strahlungsreaktionen durch die Unterdrückung der Reparatur von potentiell letalen Schädigungen verbessert (Ben-Hur et al., *British Journal of Cancer* 49 (Beilage VI), 34-42 (1984); Schlicker et al., *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 91-100 (1999)). Es wurde berichtet, dass PARP-Inhibitoren für die Strahlungssensibilisierung von hypoxischen Tumorzellen wirksam sind (US 5.032.617; US 5.215.738 und US 5.041.653).

[0008] Außerdem weisen PARP-Knockout-Tiere (PARP $-/-$) eine genomische Instabilität gegenüber Alkylierungsmitteln und γ -Strahlung auf (Wang et al., *Genes Dev.* 9, 509-520 (1995); Menissier de Murcia et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 7303-7307 (1997)).

[0009] Es wurde auch gezeigt, dass PARP bei bestimmten Gefäßerkrankungen, bei septischem Schock, ischämischen Verletzungen und Neurotoxizität eine Rolle spielt (Cantoni et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1014, 1-7 (1989); Szabo et al., *J. Clin. Invest.* 100, 723-735 (1997)). Sauerstoffradikal-DNA-Schädigungen, die zu Strangbrüchen in der DNA führen, die dann in der Folge von PARP erkannt werden, sind ein wesentlicher Faktor, der zu diesen Erkrankungszuständen beiträgt, wie durch die PARP-Inhibitor-Untersuchungen gezeigt (Cosi et al., *J. Neurosci. Res.* 39, 38-46 (1994); Said et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 4688-4692 (1996)). Kürzlich wurde gezeigt, dass PARP eine Rolle in der Pathogenese eines Blutungsschocks spielt (Liaudet et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97(3), 10203-10208 (2000)).

[0010] Es wurde auch gezeigt, dass eine effiziente Retroviren-Infektion von Säugetierzellen durch die Hemmung der PARP-Aktivität blockiert wird. Es wurde gezeigt, dass eine solche Hemmung von Infektionen durch rekombinante retrovirale Vektoren in verschiedenen Zelltypen erfolgt (Gaken et al., *J. Virology* 70(6), 3992-4000 (1996)). Daher wurden Inhibitoren von PARP zur Verwendung in antiviralen Therapien und Krebsbehandlung entwickelt (WO 91/18591).

[0011] Darüber hinaus wurde bezüglich PARP-Inhibition spekuliert, dass sie den Beginn von Alterungseigen-

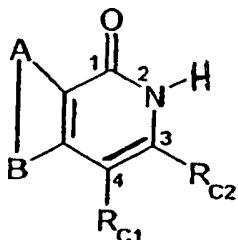
schaften in menschlichen Fibroblasten verzögert (Rattan und Clark, Biochem. Biophys. Res. Comm. 210(2), 665-672 (1994)). Das kann mit der Rolle, die PARP bei der Steuerung der Telomer-Funktion spielt, zusammenhängen (d'Adda di Fagagna et al., Nature Gen. 23(1), 76-80 (1999)).

[0012] EP 0.355.750 offenbart Klassen von 5-substituierten Isochinolinonen und Dihydroisochinolinonen als PARP-Inhibitoren. Beispielhafte Substituenten auf dem Stickstoff-hältigen Ring an Position 3 und/oder 4 umfassen Methyl, Phenyl, Brom oder Amino.

[0013] WO 99/11624 offenbart eine Reihe von PARP-Inhibitoren, unter denen sich einige Isochinolinon-Derivate befinden.

[0014] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben nun herausgefunden, dass weitere Derivate von Isochinolinon und Dihydroisochinolinon und verwandte Verbindungen als PARP-Inhibitoren wirken.

[0015] Dementsprechend stellt der erste Aspekt der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel:



und Tautomere, Salze und Solvate davon bereit, wobei:

A und B gemeinsam für einen gegebenenfalls substituierten, kondensierten aromatischen Ring stehen; einer von R_{C1} und R_{C2} - CH_2 - R_L und der andere von R_{C1} und R_{C2} H ist; und R_L Fluorphenyl ist.

[0016] Ein zweiter Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt die Verwendung der Verbindungen des ersten Aspekts für Herstellung eines Medikaments bereit, das die PARP-Aktivität hemmt.

[0017] Ein dritter Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine Verbindung des ersten Aspekts und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel umfassen.

[0018] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt die Verwendung der im ersten Aspekt der Erfindung definierten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Gefäßerkrankungen, septischen Schocks, ischämischen Verletzungen, Neurotoxizität, Blutungsschocks, Virusinfektionen oder Erkrankungen bereit, die durch die Hemmung von PARP verbessert werden.

[0019] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt die Verwendung der im ersten Aspekt der Erfindung definierten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments für den Einsatz in der Krebstherapie bereit oder um zu ermöglichen, dass Tumorzellen eine Behandlung mit ionisierender Strahlung oder Chemotherapiewirkstoffen erhalten.

Definitionen

[0020] Die Bezeichnung "aromatischer Ring" wird hierin im herkömmlichen Sinn verwendet und bezieht sich demnach auf eine zyklische aromatische Struktur, also eine zyklische Struktur mit delokalisierten π -Elektronenorbitalen.

[0021] Der an den Hauptkern kondensierte aromatische Ring, d.h. der durch -A-B- gebildete Ring, kann weitere kondensierte aromatische Ringe tragen (was z.B. zu Naphthyl- oder Anthracenylgruppen führt). Der aromatische Ring/die aromatischen Ringe kann/können nur Kohlenstoffatome oder Kohlenstoffatome und ein oder mehrere Heteroatome umfassen, wie z.B., aber nicht beschränkt auf, Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatome. Der aromatische Ring/die aromatischen Ringe weist/weisen vorzugsweise 5 oder 6 Ringatome auf.

[0022] Der aromatische Ring/die aromatischen Ringe kann/können gegebenenfalls substituiert sein. Wenn ein Substituent selbst eine Arylgruppe umfasst, wird diese Arylgruppe nicht als Teil der Arylgruppe betrachtet, an die sie gebunden ist. Die Biphenyl-Gruppe wird beispielsweise hierin als Phenyl-Gruppe (eine Arylgruppe,

die einen einzelnen aromatischen Ring umfasst), die mit einer Phenylgruppe substituiert ist, betrachtet. Ähnlich wird die Benzylphenylgruppe als eine Phenylgruppe (eine Arylgruppe, die einen einzelnen aromatischen Ring umfasst), die mit einer Benzylgruppe substituiert ist, betrachtet.

[0023] In einer Gruppe von bevorzugten Ausführungsformen umfasst die aromatische Gruppe einen einzelnen aromatischen Ring, der 5 oder 6 Ringatome aufweist, wobei die Ringatome aus Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind und der Ring gegebenenfalls substituiert ist. Beispiele für diese Gruppen umfassen Benzol, Pyrazin, Pyrrol, Thiazol, Isoxazol und Oxazol. 2-Pyron kann auch als aromatischer Ring betrachtet werden, ist aber weniger bevorzugt.

[0024] Wenn der aromatische Ring 6 Atome aufweist, sind vorzugsweise zumindest 4, oder sogar 5 oder alle, der Ringatome Kohlenstoff. Die anderen Ringatome sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt, wobei Stickstoff und Sauerstoff bevorzugt sind. Geeignete Gruppen umfassen einen Ring ohne Heteroatome (Benzol), mit einem Stickstoff-Ringatom (Pyridin), mit zwei Stickstoff-Ringatomen (Pyrazin, Pyrimidin und Pyridazin), mit einem Sauerstoff-Ringatom (Pyron) und mit einem Sauerstoff- und einem Stickstoff-Ringatom (Oxazin).

[0025] Wenn der aromatische Ring fünf Ringatome aufweist, dann sind vorzugsweise zumindest 3 der Ringatome Kohlenstoff. Die restlichen Ringatome sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt. Geeignete Ringe umfassen einen Ring mit: einem Stickstoff-Ringatom (Pyrrol); zwei Stickstoff-Ringatomen (Imidazol, Pyrazol); einem Sauerstoff-Ringatom (Furan); einem Schwefel-Ringatom (Thiophen); einem Stickstoff- und einem Schwefel-Ringatom (Isothiazol oder Thiazol); und einem Stickstoff- und einem Sauerstoff-Ringatom (Isoxazol oder Oxazol).

[0026] Der aromatische Ring kann eine oder mehrere Substituentengruppen an einer beliebigen verfügbaren Ringposition tragen. Diese Substituenten sind aus Halogen, Nitro, Hydroxy, Ether, Thiol, Thioether, Amino, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocycl und C₅₋₂₀-Aryl ausgewählt. Der aromatische Ring kann auch eine oder mehrere Substituentengruppen tragen, die gemeinsam einen Ring bilden. Insbesondere können diese die Formel -(CH₂)_m- oder -O-(CH₂)_p-O- haben, wobei m = 2, 3, 4 oder 5 und p = 1, 2 oder 3 ist.

[0027] C₁₋₇-Alkyl: Die Bezeichnung "C₁₋₇-Alkyl" bezieht sich, wie hierin verwendet, auf eine einwertige Gruppierung, die durch die Entfernung eines Wasserstoffatoms aus einer C₁₋₇-Kohlenwasserstoff-Verbindung mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen erhalten wird, die aliphatisch oder alizyklisch oder eine Kombination daraus und gesättigt, teilweise ungesättigt oder vollständig ungesättigt sein kann.

[0028] Beispiele für (nicht substituierte) gesättigte unverzweigte C₁₋₇-Alkylgruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl und n-Pentyl (Amyl), sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0029] Beispiele für (nicht substituierte) gesättigte verzweigte C₁₋₇-Alkylgruppen umfassen Isopropyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl und neo-Pentyl, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0030] Beispiele für gesättigte alizyklische (carbozyklische) C₁₋₇-Alkylgruppen (auch als "C₃₋₇-Cycloalkyl"-Gruppen bezeichnet) umfassen nicht substituierte Gruppen, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl, sowie substituierte Gruppen (z.B. Gruppen, die solche Gruppen umfassen), wie z.B. Methylcyclopropyl, Dimethylcyclopropyl, Methylcyclobutyl, Dimethylcyclobutyl, Methylcyclopentyl, Dimethylcyclopentyl, Methylcyclohexyl, Cyclopropylmethyl und Cyclohexylmethyl, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0031] Beispiele für (nicht substituierte) ungesättigte C₁₋₇-Alkylgruppen, die eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen aufweisen (auch als "C₂₋₇-Alkenyl"-Gruppen bezeichnet), umfassen Ethenyl (Vinyl, -CH=CH₂), 2-Propenyl (Allyl, -CH₂-CH=CH₂), Isopropenyl (-C(CH₃)=CH₂), Butenyl, Pentenyl und Hexenyl, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0032] Beispiele für (nicht substituierte) ungesättigte C₁₋₇-Alkylgruppen, die eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen aufweisen (auch als "C₂₋₇-Alkinyl"-Gruppen bezeichnet), umfassen Ethinyl und 2-Propinyl (Propargyl), sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0033] Beispiele für ungesättigte alizyklische (carbozyklische) C₁₋₇-Alkylgruppen, die eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen aufweisen (auch als "C₃₋₇-Cycloalkenyl"-Gruppen bezeichnet), umfassen nicht substituierte Gruppen, wie z.B. Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl und Cyclohexenyl, sowie substituierte Gruppen (z.B. Gruppen, die solche Gruppen umfassen), wie z.B. Cyclopropenylmethyl und Cyc-

lohexenylmethyl, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0034] C_{3-20} -Heterocycl: Die Bezeichnung " C_{3-20} -Heterocycl" bezieht sich, wie hierin verwendet, auf eine einwertige Gruppierung, die durch die Entfernung eines Wasserstoffatoms von einem Ringatom einer nicht-aromatischen heterozyklischen C_{3-20} -Verbindung erhalten wird, wobei diese Verbindung einen, zwei oder mehrere Ringe (z.B. Spiro, kondensiert, Brücken) und 3 bis 20 Ringatome aufweist, von denen 1 bis 10 Ringheteroatome sind, wobei zumindest der Ring/zumindest einer der Ringe ein heterozyklischer Ring ist. Vorzugsweise weist jeder Ring 3 bis 7 Ringatome auf, von denen 1 bis 4 Ringheteroatome sind. " C_{3-20} " bezeichnet Ringatome, entweder Kohlenstoffatome oder Heteroatome.

[0035] Beispiele für C_{3-20} -Heterocyclgruppen, die ein Stickstoff-Ringatom aufweisen, umfassen die von Azi-ridin, Azetidin, Azetin, Pyrrolidin, Pyrrolin, Piperidin, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin und Dihydropyrrol (Azo-lin) abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0036] Beispiele für C_{3-20} -Heterocyclgruppen, die ein Sauerstoff-Ringatom aufweisen, umfassen die von Oxiran, Oxetan, Oxolan (Tetrahydrofuran), Oxol (Dihydrofuran), Oxan (Tetrahydropyran), Dihydropyran und Pyran abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt. Beispiele für substituierte C_{3-20} -Heterocyclgruppen umfassen Zucker in zyklischer Form, z.B. Furanosen und Pyranosen, umfassend z.B. Ribose, Lyxose, Xylose, Galactose, Saccharose, Fructose und Arabinose.

[0037] Beispiele für C_{3-20} -Heterocyclgruppen mit einem Schwefel-Ringatom umfassen die von Thiolan (Te-trahydrothiophen, Thian) und Tetrahydrothiopyran abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0038] Beispiele für C_{3-20} -Heterocyclgruppen mit zwei Sauerstoff-Ringatomen umfassen die von Dioxan, beispielsweise von 1,3-Dioxan und 1,4-Dioxan, abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0039] Beispiele für C_{3-20} -Heterocyclgruppen mit zwei Stickstoff-Ringatomen umfassen die von Diazolidin (Pyrazolidin), Pyrazolin, Imidazolidin, Imidazolin und Piperazin abgeleiteten, sind aber nicht auf diese be-schränkt.

[0040] Beispiele für C_{3-20} -Heterocyclgruppen mit einem Stickstoff-Ringatom und einem Sauerstoff-Ringatom umfassen die von Tetrahydrooxazol, Dihydrooxazol, Tetrahydroisoxazol, Dihydroisoxazol, Morpholin, Tetrahydrooxazin, Dihydrooxazin und Oxazin abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0041] Beispiele für C_{3-20} -Heterocyclgruppen mit einem Sauerstoff-Ringatom und einem Schwefel-Ringatom umfassen die von Oxathiolan und Oxathian abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0042] Beispiele für C_{3-20} -Heterocyclgruppen mit einem Stickstoff-Ringatom und einem Schwefelringatom sind die von Thiazolin, Thiazolidin und Thiomorpholin abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0043] Andere Beispiele für C_{3-20} -Heterocyclgruppen umfassen Oxadiazin, sind aber nicht darauf be-schränkt.

[0044] Wenn das C_{3-20} -Heterocycl substituiert ist, sind die Substituenten an Kohlenstoffatomen oder, wenn vorhanden, Stickstoffatomen.

[0045] C_{5-20} -Aryl: Die Bezeichnung " C_{5-20} -Aryl" bezieht sich, wie hierin verwendet, auf eine einwertige Gruppierung, die durch die Entfernung eines Wasserstoffatoms von einem aromatischen Ringatom einer aromati-schen C_{5-20} -Verbindung erhalten wird, wobei die Verbindung einen Ring oder zwei oder mehrere Ringe (z.B. kondensiert) und 5 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, wobei der Ring/zumindest einer der Ringe ein aromati-scher Ring ist. Vorzugsweise weist jeder Ring 5 bis 7 Ringatome auf.

[0046] Die Ringatome können alle Kohlenstoffatome sein, wie bei "Carboaryl-Gruppen", wobei die Gruppe dann einfach als " C_{5-20} -Carboaryl"-Gruppe bezeichnet werden kann.

[0047] Beispiele für C_{5-20} -Arylgruppen, die keine Ringheteroatome aufweisen (d.h. C_{5-20} -Carboaryl-Gruppen) umfassen die von Benzol (d.h. Phenyl) (C_6), Naphthalin (C_{10}), Anthracen (C_{14}), Phenanthren (C_{14}) und Pyren (C_{16}) abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0048] Alternativ dazu können die Ringatome ein oder mehrere Heteroatome umfassen, wie z.B., aber nicht

ausschließlich, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wie in "Heteroaryl-Gruppen". In diesem Fall kann die Gruppe einfach als "C₅₋₂₀-Heteroaryl"-Gruppe bezeichnet werden, wobei "C₅₋₂₀" für die Ringatome steht, die Kohlenstoffatome oder Heteroatome sein können. Vorzugsweise weist jeder Ring 5 bis 7 Ringatome auf, von denen 0 bis 4 Ringheteroatome sind.

[0049] Beispiele für C₅₋₂₀-Heteroaryl-Gruppen umfassen die von Furan (Oxol), Thiophen (Thiol), Pyrrol (Azol), Imidazol (1,3-Diazol), Pyrazol (1,2-Diazol), Triazol, Oxazol, Isooxazol, Thiazol, Isothiazol, Oxadiazol, Oxatriazol und Tetrazol abgeleiteten C₅-Heteroaryl-Gruppen; sowie die von Isoxazin, Pyridin (Azin), Pyridazin (1,2-Diazin), Pyrimidin (1,3-Diazin; z.B. Cytosin, Thymin, Uracil), Pyrazin (1,4-Diazin) und Triazin abgeleiteten C₆-Heteroaryl-Gruppen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0050] Die Heteroaryl-Gruppe kann über ein Kohlenstoff- oder ein Heteroringatom gebunden sein.

[0051] Beispiele für C₅₋₂₀-Heteroaryl-Gruppen, die kondensierte Ringe umfassen, sind die von Benzofuran, Isobenzofuran, Benzothiophen, Indol, Isoindol abgeleiteten C₉-Heteroaryl-Gruppen; die von Chinolin, Isochinolin, Benzodiazin, Pyridopyridin abgeleiteten C₁₀-Heteroaryl-Gruppen; die von Acridin und Xanthen abgeleiteten C₁₄-Heteroaryl-Gruppen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0052] Die oben genannten C₁₋₇-Alkyl-, C₃₋₂₀-Heterocyclyl- und C₅₋₂₀-Arylgruppen können, einzeln oder als Teil eines anderen Substituenten, selbst gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppen, die unter ihnen selbst oder den untenstehend angeführten zusätzlichen Substituenten ausgewählt sind, substituiert sein.

Halogen: -F, -Cl, -Br und -I.

Hydroxy: -OH.

Ether: -OR, worin R ein Ethersubstituent ist, beispielsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe (auch als C₁₋₇-Alkoxygruppe bezeichnet), eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe (auch als C₃₋₂₀-Heterocycloloxygruppe bezeichnet) oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe (auch als C₅₋₂₀-Aryloxygruppe bezeichnet), vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe.

Nitro: -NO₂.

Cyano (Nitril, Carbonitril): -CN.

Carbonyl: eine Gruppe mit der Struktur -C(=O)-, die Acyl, Carboxy, Ester und Amido umfasst.

Acyl (Keto): -C(=O)R, worin R ein Acylsubstituent ist, beispielsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe (auch als C₁₋₇-Alkylacyl oder C₁₋₇-Alkanoyl bezeichnet), eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe (auch als C₃₋₂₀-Heterocyclacyl bezeichnet) oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe (auch als C₅₋₂₀-Arylacyl bezeichnet), vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele für Acylgruppen umfassen folgende, sind aber nicht auf diese beschränkt: -C(=O)CH₃ (Acetyl), -C(=O)CH₂CH₃ (Propionyl), -C(=O)C(CH₃)₃ (Pivaloyl) und -C(=O)Ph (Benzoyl, Phenon).

Carboxy (Carbonsäure): -COOH.

Ester (Carboxylat, Carbonsäureester, Oxykarbonyl): -C(=O)OR, worin R ein Estersubstituent ist, beispielsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele für Estergruppen umfassen folgende, sind aber nicht auf diese beschränkt: -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃ und -C(=O)OPh.

Amido (Carbamoyl, Carbamyl, Aminocarbonyl, Carboxamid): -C(=O)NR¹R², worin R¹ und R² unabhängig voneinander Aminosubstituenten, wie für Aminogruppen definiert, sind. Beispiele für Amidogruppen umfassen folgende, sind aber nicht auf diese beschränkt: -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃ und -C(=O)N(CH₂CH₃)₂ sowie Amidogruppen, in denen R¹ und R² gemeinsam mit einem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine heterozyklische Struktur bilden, wie beispielsweise bei Piperidinocarbonyl, Morpholinocarbonyl, Thiomorpholinocarbonyl und Piperazinocarbonyl.

Amino: -NR¹R², worin R¹ und R² unabhängig voneinander Aminosubstituenten sind, beispielsweise Wasserstoff, eine C₁₋₇-Alkylgruppe (auch als C₁₋₇-Alkylamino oder Di-C₁₋₇-Alkylamino bezeichnet), eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise Wasserstoff oder eine C₁₋₇-Alkylgruppe, oder, im Fall einer "zyklischen" Aminogruppe, R¹ und R² gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterozyklischen Ring mit 4 bis 8 Ringatomen bilden. Beispiele für Aminogruppen umfassen -NH₂, -NHCH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂ und -NHPh, sind aber nicht auf diese beschränkt. Beispiele für zyklische Aminogruppen umfassen Aziridino, Azetidino, Pyrrolidino, Piperidino, Piperazino, Perhydrodiazepino, Morpholino und Thiomorpholino, sind aber nicht auf diese beschränkt. Die zyklischen Aminogruppen können auf ihrem Ring mit einem beliebigen, hier definierten Substituenten substituiert sein, beispielsweise mit Carboxy, Carboxylat und Amido. Eine spezielle Form der Aminogruppe ist jene, bei der einer von R¹ und R² ein Sulfon (-S(=O)₂R) ist, worin R ein Sulfonsubstituent ist, wobei diese Gruppe als Sulfonamidogruppe bezeichnet werden kann. Beispiele für Sulfonamidogruppen umfassen -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂Ph und -NHS(=O)₂C₆H₄F, sind aber nicht auf diese beschränkt.

Acylamido (Acylamino): -NR¹C(=O)R², worin R¹ ein Amidsubstituent ist, beispielsweise Wasserstoff, eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise H oder eine C₁₋₇-Al-

kylgruppe, besonders bevorzugt H, und R² ein Acylsubstituent ist, beispielsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele für Acylamidogruppen umfassen -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃ und -NHC(=O)Ph, sind aber nicht auf diese beschränkt. Eine besondere Form der Acylamidogruppe ist jene, bei der R² eine Aminogruppe (-NR³R⁴) ist, worin R³ und R⁴ unabhängig voneinander Aminosubstituenten sind, wobei diese Gruppe als Ureidogruppe bezeichnet werden kann. Beispiele für Ureidogruppen umfassen -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃ und -NHC(=O)NPh, sind aber nicht auf diese beschränkt.

Acyloxy (umgekehrte Ester): -OC(=O)R, worin R ein Acyloxysubstituent ist, beispielsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele für Acyloxygruppen umfassen -OC(=O)CH₃ (Acetoxy), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph, -OC(=O)CH₄F und -OC(=O)CH₂Ph, sind aber nicht auf diese beschränkt.

Thiol: -SH.

Thioether (Sulfid): -SR, wobei R ein Thioethersubstituent ist, beispielsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe (auch als C₁₋₇-Alkylthiogruppe bezeichnet), eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele für eine C₁₋₇-Alkylthiogruppe umfassen -SCH₃ und -SCH₂CH₃, sind aber nicht auf diese beschränkt.

Sulfoxid (Sulfinyl): -S(=O)R, worin R ein Sulfoxidsubstituent ist, beispielsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele für Sulfoxidgruppen umfassen -S(=O)CH₃ und -S(=O)CH₂CH₃, sind aber nicht auf diese beschränkt.

Sulfon (Sulfonyl): -S(=O)₂R, worin R ein Sulfonsubstituent ist, beispielsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele für Sulfongruppen umfassen -S(=O)₂CH₃ (Methansulfonyl, Mesyl), -S(=O)₂CF₃, -S(=O)₂CH₂CH₃ und 4-Methylphenylsulfonyl (Tosyl), sind aber nicht auf diese beschränkt.

[0053] Wie obenstehend bereits angesprochen, können die Gruppen, die die oben angeführten Substituentengruppen bilden, z.B. C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocycl oder eine C₅₋₂₀-Aryl, selbst substituiert sein. Demnach decken die obenstehenden Definitionen Substituentengruppen, die substituiert sind.

Substituenten bilden einen Ring

[0054] Es ist möglich, dass ein Substituent an einem Ring, der Teil von R_{C1} ist, und ein Substituent an dem kondensierten aromatischen Ring (durch -A-B- dargestellt) gemeinsam eine Intra-Ring-Bindung bilden, wodurch eine weitere zyklische Struktur in der Verbindung entsteht.

[0055] Der Substituent an dem aromatischen Ring, der die Intra-Ring-Bindung bildet, ist vorzugsweise ein Atom, das neben der zentralen Gruppierung liegt (d.h. sich in der α -Position befindet).

[0056] Der Substituent an R_{C1}, der die Intra-Ring-Bindung bildet, ist vorzugsweise ein Atom, das ein Atom von dem Atom entfernt liegt, das an die zentrale Gruppierung gebunden ist.

[0057] Die Verbindung zwischen den beiden Ringen kann eine Einfachbindung sein oder die Formel -(CH₂)_{n1}-Q'-(CH₂)_{n3}- aufweisen, worin n1', n2' und n3' aus 0, 1, 2 und 3 ausgewählt sind und die Summe von n1', n2' und n3' weniger als 3 ist oder 3 entspricht. Jedes Q' wird (wenn n2' größer als 1 ist) aus O, S, NR₃, C(=O) oder -CR'₁R'₂- ausgewählt, wobei R'₁ und R'₂ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Halogen oder gegebenenfalls substituiertem C₁₋₇-Alkyl ausgewählt sind oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine zyklische C₃₋₇-Alkylgruppe bilden können, die gesättigt (eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe) oder ungesättigt (eine C₃₋₇-Cycloalkenylgruppe) sein kann, und wobei R'₃ aus H oder C₁₋₇-Alkyl ausgewählt ist.

Weitere bevorzugte Merkmale

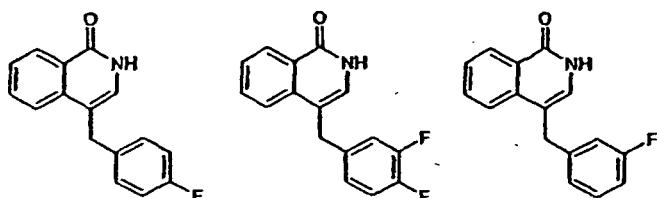
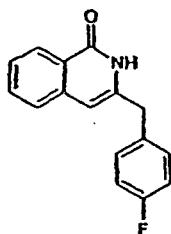
[0058] Der durch -A-B- dargestellte kondensierte aromatische Ring kann substituiert sein, jedoch ist er in manchen Ausführungsformen vorzugsweise nicht substituiert.

[0059] Wenn A und B zusammen für einen substituierten kondensierten Benzolring stehen, bildet der Substituent vorzugsweise keine Intra-Ring-Bindung mit einem Substituenten auf einem Ring, der Teil von R_C ist. Substituenten an den 5-Positionen sind besonders bevorzugt.

[0060] Wenn angemessen, können die oben beschriebenen bevorzugten Merkmale kombiniert werden.

Bevorzugte Verbindungen

[0061] Die folgenden Verbindungen sind bevorzugte Ausführungsformen des ersten Aspekts der vorliegenden Erfindung:



Andere Formen, die inbegriffen sind

[0062] Die bekannten ionischen Formen, Salze und Solvate und geschützte Formen dieser Substituenten sind in den oben angeführten ebenfalls inbegriffen. Beispielsweise umfasst ein Verweis auf Carbonsäure ($-\text{CO}-\text{OH}$) auch die anionische (Carboxylat-)Form ($-\text{COO}^-$), ein Salz oder Solvat davon sowie herkömmliche geschützte Formen. Auf ähnliche Weise umfasst ein Verweis auf eine Aminogruppe die protonierte Form ($-\text{N}^+\text{HR}^1\text{R}^2$), ein Salz oder Solvat der Aminogruppe, wie z.B. ein Hydrochlorid-Salz, sowie die herkömmlichen geschützten Formen einer Aminogruppe. Auf ähnliche Weise umfasst ein Verweis auf eine Hydroxylgruppe auch die anionische Form ($-\text{O}^-$), ein Salz oder Solvat davon sowie die herkömmlichen geschützten Formen einer Hydroxylgruppe.

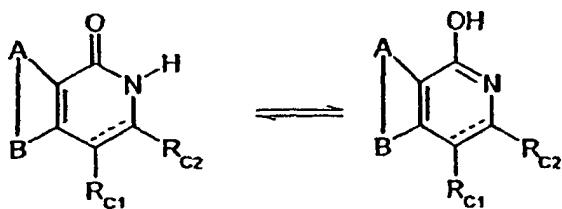
Tautomere, Salze, Solvate

[0063] Bestimmte Verbindungen können in einer oder mehreren besonderen tautomeren Formen bestehen, umfassend, jedoch nicht ausschließlich, Keto-, Enol- und Enolat-Formen.

[0064] Wenn die Verbindung in kristalliner Form vorliegt, kann es in einer Reihe von verschiedenen polymorphen Formen vorliegen.

[0065] Beispiele für tautomere Formen umfassen Keto-, Enol- und Enolat-Formen, wie beispielsweise bei den folgenden tautomeren Paaren: Keto/Enol, Imin/Enamin, Amid/Iminoalkohol, Amidin/Amidin, Nitroso/Oxim, Thioether/Enthiol, N-Nitroso/Hydroxyazo und Nitro/Acinitro.

[0066] Das untenstehend veranschaulichte tautomere Paar, das besteht, wenn $\text{R}_\text{N} = \text{H}$ ist, ist von besonderer Bedeutung für die vorliegende Erfindung:



[0067] Verbindungen können eine oder mehrere isotope Substitutionen aufweisen. Beispielsweise kann H in jeder isotopen Form vorliegen, umfassend ^1H , ^2H (D) und ^3H (T); C kann in einer beliebigen isotopen Form vorliegen, umfassend ^{12}C , ^{13}C und ^{14}C ; O kann in einer beliebigen isotopen Form vorliegen, umfassend ^{16}O und ^{18}O ; und dergleichen.

[0068] Wenn nicht anders angegeben, umfasst ein Verweis auf eine bestimmte Verbindung auch ionische Formen, Salze und Solvate davon, beispielsweise wie untenstehend erläutert.

[0069] Es kann angemessen oder erwünscht sein, ein entsprechendes Salz der aktiven Verbindung, beispielsweise ein pharmazeutisch annehmbares Salz, herzustellen, zu reinigen und/oder zu verarbeiten. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Salze werden in Berge et al., "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Band 66, 1-19 (1977), erläutert.

[0070] Wenn eine Verbindung beispielsweise anionisch ist oder eine funktionelle Gruppe aufweist, die anionisch sein kann (z.B. kann $-\text{COOH}$ $-\text{COO}^-$ sein), kann mit einem geeigneten Kation ein Salz gebildet werden. Beispiele für anorganische Kationen umfassen Alkalimetallionen, wie z.B. Na^+ und K^+ , Erdalkalikationen, wie z.B. Ca^{2+} und Mg^{2+} , und andere Kationen, wie z.B. Al^{3+} , sind aber nicht auf diese beschränkt. Beispiele für geeignete organische Kationen umfassen das Ammoniumion (d.h. NH_4^+) und substituierte Ammoniumionen (z.B. NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+), sind aber nicht auf diese beschränkt. Beispiele für geeignete substituierte Ammoniumionen sind die von Ethylamin, Diethylamin, Dicyclohexylamin, Triethylamin, Butylamin, Ethylendiamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Piperazin, Benzylamin, Phenylbenzylamin, Cholin, Meglumin und Tromethamin abgeleiteten sowie Aminosäuren, wie z.B. Lysin und Arginin. Ein Beispiel für ein herkömmliches quartäres Ammoniumion ist $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

[0071] Wenn die Verbindung kationisch ist oder eine funktionelle Gruppe aufweist, die kationisch sein kann (z.B. kann $-\text{NH}_2$ $-\text{NH}_3^+$ sein), kann mit einem geeigneten Anion ein Salz gebildet werden. Beispiele für geeignete anorganische Anionen umfassen die von den folgenden anorganischen Säuren abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt: Salz-, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, Schwefel-, schweflige, Salpeter-, salpetrige, Phosphor- und phosphorige Säure. Beispiele für geeignete organische Anionen umfassen die von den folgenden organischen Säuren abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt: Essig-, Propan-, Bernstein-, Glykol-, Stearin-, Palmitin-, Milch-, Apfel-, Pamo-, Wein-, Zitronen-, Glucon-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein-, Phenylessig-, Glutamin-, Asparagin-, Benzoe-, Zimt-, Brenztrauben-, Salicyl-, Sulfanil-, 2-Acetoxybenzoe-, Fumar-, Toluolsulfon-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Ethandisulfon-, Oxal-, Isethion-, Baldrian- und Gluconsäure. Beispiele für geeignete polymere Anionen umfassen die von folgenden Polymersäuren abgeleiteten, sind aber nicht auf diese beschränkt: Gerbsäure und Carboxymethylcellulose.

[0072] Es kann angemessen oder erwünscht sein, ein entsprechendes Solvat der aktiven Verbindung herzustellen, zu reinigen und/oder zu verarbeiten. Die Bezeichnung "Solvat" wird hierin im herkömmlichen Sinn verwendet und bezeichnet demnach ein Komplex eines gelösten Stoffs (z.B. aktive Verbindung, Salz der aktiven Verbindung) und eines Lösungsmittels. Wenn das Lösungsmittel Wasser ist, kann das Solvat als Hydrat bezeichnet werden, beispielsweise ein Monohydrat, Dihydrat, Trihydrat etc.

Akronyme

[0073] Viele chemische Gruppierungen sind aus Annehmlichkeitsgründen durch bekannte Abkürzungen dargestellt, umfassend, aber nicht ausschließlich, Methyl (Me), Ethyl (Et), n-Propyl (nPr), Isopropyl (iPr), n-Butyl (nBu), tert-Butyl (tBu), n-Hexyl (nHex), Cyclohexyl (cHex), Phenyl (Ph), Biphenyl (biPh), Benzyl (Bn), Naphthyl (Naph), Methoxy (MeO), Ethoxy (EtO), Benzoyl (Bz) und Acetyl (Ac).

[0074] Aus Annehmlichkeitsgründen werden viele chemische Verbindungen durch bekannte Abkürzungen dargestellt, umfassend, aber nicht ausschließlich, Methanol (MeOH), Ethanol (EtOH), Isopropanol (i-PrOH), Methylethyleketon (MEK), Ether oder Diethylether (Et₂O), Essigsäure (AcOH), Dichlormethan (Methylenchlorid, DCM), Trifluoressigsäure (TFA), Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF) und Dimethylsulfoxid (DM-

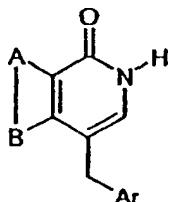
SO).

Synthese

[0075] Verbindungen gemäß dem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung können durch eine Reihe von Verfahren synthetisiert werden, wobei einige Beispiele untenstehend angeführt sind.

[0076] Die folgenden Dokumente stellen Wege für die Herstellung der Verbindungen bereit, die zu der allgemeinen veranschaulichten Klasse gehören (worin $\text{Ar} = \text{C}_{5-20}\text{-Aryl}$ ist).

I.W. Elliott und Y. Takekoshi, J. Heterocyclic Chem. 13, 597 (1976).

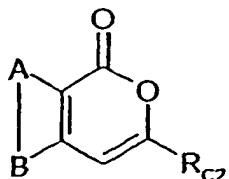


[0077] Der gebildete aromatische Ring (durch -A-B- dargestellt) wird üblicherweise vor den Hauptsyntheseschritten derivatisiert, und Ausgangsmaterialien mit der erwünschten Struktur und dem erwünschten Substituentenmuster sind entweder im Handel erhältlich oder können einfach synthetisiert werden.

[0078] Außerdem kann die Derivatisierung der Gruppen an $\text{R}_{\text{C}1}$ und $\text{R}_{\text{C}2}$ unter Einsatz von herkömmlichen Verfahren erfolgen.

Synthese von 3-substituierten Isochinolinonen

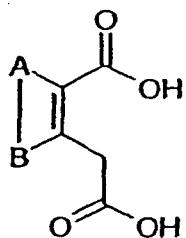
[0079] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, in denen $\text{R}_{\text{C}1}$ H ist und $\text{R}_{\text{C}2}$, A und B wie im ersten Aspekt definiert sind und die Bindung, die die Positionen 3 und 4 verbindet, eine Doppelbindung ist, können durch das Umsetzen einer Verbindung der Formel 1:



Formel 1

worin $\text{R}_{\text{C}2}$, A und B wie zuvor definiert sind, mit Ammoniak (NH_3) bei einer Temperatur im Bereich von 100-200°C, fakultativ in einem abgeschlossenen Gefäß, um hohen Druck zu erzeugen, fakultativ in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie z.B. Methanol, synthetisiert werden.

[0080] Verbindungen der Formel 1 können durch das Umsetzen einer Verbindung der Formel 2:



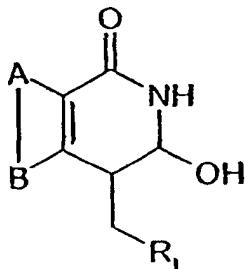
Formel 2

worin A und B wie obenstehend definiert sind, mit einer Verbindung der Formel $\text{R}_{\text{C}2}\text{COX}$, worin $\text{R}_{\text{C}2}$ wie zuvor definiert und X eine Abgangsgruppe ist, beispielsweise ein Halogen, wie z.B. Chlor, bei einer Temperatur im Bereich von 100-250°C, fakultativ in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie z.B. Xylol, synthetisiert werden.

[0081] Verbindungen der Formel 2 sind im Handel erhältlich oder können unter Einsatz von bekannten Verfahren leicht hergestellt werden.

Synthese von 4-substituierten Isochinolinonen

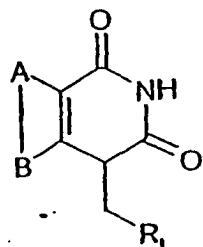
[0082] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, worin R_{C1} eine Arylalkylgruppe der Formel $-CH_2R_L$ ist, worin R_L wie im ersten Aspekt definiert ist, R_{C2} H ist, A und B wie im ersten Aspekt definiert sind und die Bindung, die die Positionen 3 und 4 verbindet, eine Doppelbindung ist, kann durch das Umsetzen einer Verbindung der Formel 3:



Formel 3

worin A, B und R_L wie zuvor definiert sind, mit einem Dehydratisierungsmittel, beispielsweise Toluol-4-sulfonsäure, bei einer Temperatur im Bereich von 20-150°C, fakultativ in Gegenwart eines Lösungsmittels, beispielsweise Toluol, synthetisiert werden.

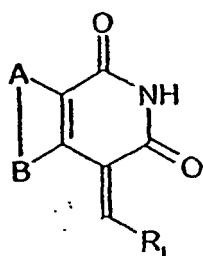
[0083] Verbindungen der Formel 3 können durch das Umsetzen einer Verbindung der Formel 4:



Formel 4

worin A, B und R_L wie zuvor definiert sind, mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise einer Hydridquelle, wie z.B. Natriumborhydrid, in einem Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, bei einer Temperatur im Bereich von -20°C bis zum Siedepunkt des gewählten Lösungsmittels synthetisiert werden.

[0084] Verbindungen der Formel 4 können durch die Reduktion einer Verbindung der Formel 5:

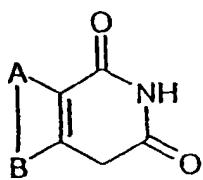


Formel 5

worin A, B und R_L wie zuvor definiert sind, mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise Wasserstoff, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie z.B. Palladium auf Kohlenstoff, in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie z.B. Methanol, bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis zum Siedepunkt des gewählten Lösungsmittels, fakultativ unter erhöhtem Druck, synthetisiert werden.

[0085] Verbindungen der Formel 3 können ebenfalls direkt ausgehend von Verbindungen der Formel 5 durch die Reaktion mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise einer Hydridquelle, wie z.B. Natriumborhydrid, in einem Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, bei einer Temperatur im Bereich von -20°C bis zum Siedepunkt des gewählten Lösungsmittels hergestellt werden.

[0086] Verbindungen der Formel 5 können durch das Umsetzen einer Verbindung der Formel 6:



Formel 6

worin A und B wie zuvor definiert sind, mit einer Carbonylverbindung der Formel $R_L\text{CHO}$, worin R_L wie zuvor definiert ist, in der Gegenwart einer Base, beispielsweise Piperidin, fakultativ in Gegenwart eines Lösungsmittels, beispielsweise Essigsäure, in einem Temperaturbereich von 20°C bis zum Siedepunkt des gewählten Lösungsmittels hergestellt werden.

[0087] Verbindungen der Formel 6 können durch die Reaktion einer Verbindung der Formel 2 mit Harnstoff bei einer Temperatur im Bereich von 150-190°C hergestellt werden.

Verwendung

[0088] Die vorliegende Erfindung stellt aktive Verbindungen bereit, die spezifisch für die Hemmung der Aktivität von PARP aktiv sind.

[0089] Die Bezeichnung "aktiv" bezieht sich, wie hierin verwendet, auf Verbindungen, die in der Lage sind, PARP-Aktivität zu verhindern, und umfasst spezifisch Verbindungen mit intrinsischer Aktivität (Arzneimittel) sowie Prodrugs solcher Verbindungen, wobei die Prodrugs selbst eine geringe oder keine intrinsische Aktivität aufweisen können.

[0090] Ein Test, der angemessen eingesetzt werden kann, um die durch eine bestimmte Verbindung bereitgestellte PARP-Hemmung zu bewerten, wird in den untenstehenden Beispielen beschrieben.

[0091] Eine Probe von Zellen kann beispielsweise *in vitro* gezüchtet werden, und dann wird eine aktive Verbindung mit den Zellen in Kontakt gebracht, wonach die Wirkung der Verbindung auf diese Zellen beobachtet wird. Als Beispiele für die "Wirkung" kann das Ausmaß der DNA-Reparatur innerhalb einer bestimmten Zeit ermittelt werden. Wenn festgestellt wird, dass die aktive Verbindung einen Einfluss auf die Zellen ausübt, kann das als prognostischer oder diagnostischer Marker der Wirksamkeit der Verbindung für Behandlungsmethoden bei Patienten, die Zellen desselben Zelltyps tragen, eingesetzt werden.

[0092] Die Bezeichnung "Zusatz" bezieht sich, wie hierin verwendet, auf die Verwendung der aktiven Verbindungen in Verbindung mit bekannten therapeutischen Mitteln. Solche Mittel umfassen zytotoxische Regimes von Arzneimitteln und/oder ionisierender Strahlung, wie sie bei der Behandlung von verschiedenen Krebstypen eingesetzt werden.

[0093] Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" bezieht sich, wie hierin verwendet, auf die Menge einer aktiven Verbindung oder eines Materials, einer Zusammensetzung oder einer Dosierungsform, das/die eine aktive Verbindung umfasst, die für das Erzielen einer erwünschten therapeutischen Wirkung wirksam ist und ein vernünftiges Risiko/Nutzen-Verhältnis aufweist.

[0094] Aktive Verbindungen können auch als Zellkultur-Additive zur Hemmung von PARP eingesetzt werden, beispielsweise um Zellen *in vitro* für bekannte Chemobehandlungen oder Behandlungen mit ionisierender Strahlung zu strahlungssensibilisieren.

[0095] Aktive Verbindungen können auch als Teil eines *In-vitro*-Tests eingesetzt werden, beispielsweise um zu bestimmen, ob die Wahrscheinlichkeit besteht, dass ein möglicher Wirt von der Behandlung mit der Verbindung, um die es geht, profitiert.

Verabreichung

[0096] Die aktive Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung, die die aktive Verbindung umfasst, kann einem Individuum auf einem beliebigen Verabreichungsweg verabreicht werden, systemisch/peripher oder an der Stelle, wo die Wirkung erwünscht ist, umfassend, aber nicht ausschließlich, oral (z.B. durch Ingestion); topisch (umfassend z.B. transdermal, intranasal, okular, bukkal und sublingual); pulmonar (z.B. durch Inhalations- oder Einblasetherapie, beispielsweise unter Einsatz eines Aerosols, z.B. durch Mund oder Nase); rektal; vaginal; parenteral, beispielsweise durch Injektion, umfassend subkutan, intradermal, intramuskulär, in-

travenös, intraarteriell, intrakardial, intrathekal, intraspinal, intrakapsulär, subkapsulär, intraorbital, intraperitoneal, intratracheal, subkutikular, intraartikulär, subarachnoid und intrasternal; durch Implantation eines Depots, beispielsweise subkutan oder intramuskulär.

[0097] Das Individuum kann ein Eukaryot, ein Tier, ein Wirbeltier, ein Säugetier, ein Nagetier (z.B. ein Meerschweinchen, ein Hamster, eine Ratte, eine Maus), Mausartige (z.B. eine Maus), Hundeartige (z.B. ein Hund), Katzenartige (z.B. eine Katze), Pferdeartige (z.B. ein Pferd), ein Primat, Affenartige (z.B. ein Affe oder Menschenaffe), ein Affe (z.B. Krallenaffe, Pavian), ein Menschenaffe (z.B. Gorilla, Schimpanse, Orang-Utan, Gibbon) oder ein Mensch sein.

Formulierungen

[0098] Wenngleich es möglich ist, dass die aktive Verbindung alleine verabreicht wird, wird sie vorzugsweise als pharmazeutische Zusammensetzung (z.B. Formulierung) verabreicht, die zumindest eine aktive Verbindung, wie oben definiert, gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Adjuvanzien, Exzipienten, Verdünnungsmitteln, Füllstoffen, Puffern, Stabilisatoren, Konservierungsstoffen, Gleitmitteln oder anderen Materialien, die Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind, sowie, fakultativ, andere therapeutische oder prophylaktische Wirkstoffe umfasst.

[0099] Demnach stellt die vorliegende Erfindung außerdem pharmazeutische Zusammensetzungen, wie oben definiert, sowie Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die das Mischen von zumindest einer wie oben definierten aktiven Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Exzipienten, Puffern, Adjuvanzien, Stabilisatoren oder anderen hierin beschriebenen Materialien umfassen.

[0100] Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbar" bezieht sich, wie hierin verwendet, auf Verbindungen, Materialien, Zusammensetzungen und/oder Dosierungsformen, die, einer vernünftigen medizinischen Beurteilung zufolge, für die Verwendung in Kontakt mit den Geweben eines Individuums (z.B. eines Menschen) ohne übermäßige Toxizität, Irritation, allergische Reaktion oder andere Probleme und Komplikationen angewandt werden können und ein vernünftiges Risiko/Nutzen-Verhältnis aufweisen. Jeder Träger, Exzipient etc. muss auch in dem Sinn "annehmbar" sein, dass er mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel ist.

[0101] Geeignete Träger, Exzipienten etc. sind in pharmazeutischen Standardtexten zu finden, beispielsweise in Remington's Pharmaceutical Sciences (18. Aufl.), Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1990).

[0102] Die Formulierungen können geeignet in Einheitsdosierungsform verabreicht werden und unter Einsatz eines beliebigen Verfahrens, das auf dem Gebiet der Pharmazie bekannt ist, hergestellt werden. Solche Verfahren umfassen den Schritt der Verbindung der aktiven Verbindung mit dem Träger, der einen oder mehrere zusätzliche Inhaltsstoffe darstellt. Im Allgemeinen werden die Formulierungen hergestellt, indem die aktive Verbindung mit flüssigen Trägern oder fein zerteilten festen Trägern oder beidem gleichmäßig und intensiv vermischt wird und das Produkt dann, wenn erforderlich, geformt wird.

[0103] Formulierungen können in Form von Flüssigkeiten, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Elixiren, Sirupen, Tabletten, Pastillen, Körnchen, Pulvern, Kapseln, Pillen, Ampullen, Suppositorien, Pessare, Salben, Gelen, Pasten, Cremen, Sprays, Sprühprodukten, Schaumprodukten, Lotionen, Ölen, Boli, Electuarien oder Aerosolen vorliegen.

[0104] Formulierungen, die für orale Verabreichung (z.B. durch Ingestion) geeignet sind, können in Form von einzelnen Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten, wobei jede eine vorbestimmte Menge der aktiven Verbindung umfasst; in Form eines Pulvers oder von Körnchen; als eine Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht wässrigen Flüssigkeit; oder als flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion oder flüssige Wasser-in-Öl-Emulsion; als Bolus; als Electuarium oder als Paste vorliegen.

[0105] Eine Tablette kann durch herkömmliche Verfahren hergestellt werden, z.B. durch Komprimieren oder Formen, fakultativ mit einem oder mehreren zusätzlichen Inhaltsstoffen. Komprimierte Tabletten können dadurch hergestellt werden, dass die aktive Verbindung in einer freifließenden Form, wie z.B. einem Pulver oder Körnchen, in einer geeigneten Maschine, fakultativ mit einem oder mehreren Bindemitteln (z.B. Povidon, Gelatine, Akaziengummi, Sorbit, Tragant, Hydroxypropylmethylcellulose); Füllstoffen oder Verdünnungsmitteln (z.B. Lactose, mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat); Gleitmitteln (z.B. Magnesiumstearat, Talk, Siliciumdioxid); Zersetzungsmitteln (z.B. Natriumstärkeglykolat, vernetztes Povidon, vernetzte Natrium-

carboxymethylcellulose); Tensiden, Dispersions- oder Benetzungsmitteln (z.B. Natriumlaurylsulfat); und Konserverungsstoffen (z.B. Methyl-p-hydroxybenzoat, Propyl-p-hydroxybenzoat, Sorbinsäure) vermischt, komprimiert wird. Geformte Tabletten können durch das Formen eines Gemischs der Verbindung in Pulverform mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Die Tabletten können fakultativ beschichtet oder eingekerbt sein und so formuliert sein, dass sie eine langsame oder kontrollierte Freisetzung der darin verwendeten aktiven Verbindung bereitstellen, indem beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose in variierenden Anteilen eingesetzt wird, um das erwünschte Freisetzungsprofil zu erzielen. Tabletten können fakultativ mit einer enterischen Beschichtung bereitgestellt werden, um eine Freisetzung in Teilen des Darms und nicht im Magen bereitzustellen.

[0106] Formulierungen, die für die topische Verabreichung geeignet sind (z.B. transdermal, intranasal, okular, bukkal und sublingual), können als Salbe, Creme, Suspension, Lotion, Pulver, Lösung, Paste, Gel, Spray, Aerosol oder Öl formuliert sein. Alternativ dazu kann eine Formulierung ein Pflaster oder einen Verband, wie z.B. eine Bandage oder ein Heftpflaster, das mit aktiven Verbindungen und fakultativ einem oder mehreren Exzipienten oder Verdünnungsmitteln imprägniert ist, umfassen.

[0107] Formulierungen, die für die topische Verabreichung im Mund geeignet sind, umfassen Pastillen, die die aktive Verbindung in einer Geschmacksbasis, gewöhnlicherweise Saccharose, Akaziengummi oder Tragant; Pastillen, die die aktive Verbindung in einer inertnen Basis, wie z.B. Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akaziengummi, umfassen; und Mundspülungen, die die aktive Verbindung in einem geeigneten flüssigen Träger umfassen.

[0108] Formulierungen, die für die topische Verabreichung über das Auge geeignet sind, umfassen Augentropfen, wobei die aktive Verbindung in einem geeigneten Träger, insbesondere in einem wässrigen Lösungsmittel für die aktive Verbindung, gelöst oder suspendiert ist.

[0109] Formulierungen, die für die nasale Verabreichung geeignet sind, wobei der Träger ein Feststoff ist, umfassen ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von etwa 20 bis 500 µm, das auf die Weise verabreicht wird, auf die Schnupftabak eingenommen wird, d.h. durch eine schnelle Inhalation durch den Nasengang aus einem Behälter, in dem das Pulver nahe an die Nase gehalten wird. Geeignete Formulierungen, bei denen der Träger eine Flüssigkeit ist und die Verabreichung beispielsweise durch Nasensprays, Nasentropfen oder durch ein Aerosol mittels eines Zerstäubers erfolgt, umfassen wässrige oder ölige Lösungen der aktiven Verbindung.

[0110] Formulierungen, die für die Verabreichung durch Inhalation geeignet sind, umfassen die, die in Form von Aerosolsprays in einer unter Druck stehenden Verpackung vorliegen, wobei ein geeignetes Treibmittel, wie z.B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder andere geeignete Gase, eingesetzt wird.

[0111] Formulierungen, die für die topische Anwendung über die Haut geeignet sind, umfassen Salben, Cremes und Emulsionen. Wenn die aktive Verbindung in Form einer Salbe formuliert ist, kann die aktive Verbindung fakultativ mit einer Paraffin- oder wassermischbaren Salbenbasis eingesetzt werden. Alternativ dazu kann die aktive Verbindung in einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis formuliert sein. Wenn erwünscht, kann die wässrige Phase der Cremebasis beispielsweise zumindest etwa 30 Gew.-% eines mehrwertigen Alkohols umfassen, d.h. einen Alkohol, der zwei oder mehrere Hydroxylgruppen umfasst, wie z.B. Propylenglykol, Butan-1,3-diol, Mannit, Sorbit, Glycerin und Polyethylenglykol und Gemische davon. Es ist wünschenswert, dass die topischen Formulierungen eine Verbindung umfassen, die die Absorption oder die Penetration der aktiven Verbindung durch die Haut oder andere betroffene Bereiche verbessert. Beispiele für solche Mittel, die die dermale Penetration verbessern, umfassen Dimethylsulfoxid und verwandte Analoga.

[0112] Wenn die aktive Verbindung als topische Emulsion formuliert ist, kann die ölige Phase fakultativ nur einen Emulgator (auch als Emulsionsbildner bekannt) oder ein Gemisch aus zumindest einem Emulgator mit einem Fett oder einem Öl oder beidem (Fett und Öl) umfassen. Vorzugsweise wird ein hydrophiler Emulgator gemeinsam mit einem lipophilen Emulgator, der als Stabilisator wirkt, beigefügt. Vorzugsweise werden auch ein Öl und ein Fett beigefügt. Gemeinsam bildet der Emulgator/bilden die Emulgatoren mit oder ohne Stabilisator(en) das so genannte Emulsionswachs, und das Wachs bildet gemeinsam mit dem Öl und/oder Fett die so genannte Emulsionssalbenbasis, die die ölige dispergierte Phase der Cremeformulierungen bildet.

[0113] Geeignete Emulgatoren und Emulsionsstabilisatoren umfassen Tween 60, Span 80, Cetostearylalkohol, Myristylalkohol, Glycerylmonostearat und Natriumlaurylsulfat. Die Wahl der geeigneten Öle oder Fette der

Formulierung basiert darauf, dass die erwünschten kosmetischen Eigenschaften erreicht werden, da die Löslichkeit der aktiven Verbindung in den meisten Ölen, deren Verwendung in pharmazeutischen Emulsionsformulierungen wahrscheinlich ist, gering sein kann. Die Creme sollte demnach vorzugsweise ein nicht-fettendes, abwaschbares Produkt sein, das keine Flecken macht und eine geeignete Konsistenz aufweist, um zu vermeiden, dass es aus den Tuben oder anderen Behältern austritt. Unverzweigte oder verzweigte, mono- oder dibasische Alkylester, wie z.B. Di-Isoadipat, Isocetylstearat, Propylenglykoldiester von Kokosfettsäuren, Isopropylmyristat, Decyloleat, Isopropylpalmitat, Butylstearat, 2-Ethylhexylpalmitat oder ein Gemisch aus verzweigten Kettenestern, das als Crodamol CAP bekannt ist, können eingesetzt werden, wobei die letzten drei bevorzugte Ester sind. Diese können in Abhängigkeit von den erforderlichen Eigenschaften einzeln oder in Kombination eingesetzt werden. Alternativ dazu können Fette mit hohem Schmelzpunkt, wie z.B. weißes weiches Paraffin und/oder flüssiges Paraffin, oder andere Mineralöle eingesetzt werden.

[0114] Formulierungen, die für die rektale Verabreichung geeignet sind, können in Form von Suppositorien mit einer geeigneten Basis, die beispielsweise Kakaobutter oder Salicylat umfasst, vorliegen.

[0115] Formulierungen, die für die vaginale Verabreichung geeignet sind, können in Form von Pessaren, Tampons, Cremen, Gelen, Pasten, Schaum- oder Sprayformulierungen vorliegen, die zusätzlich zu der aktiven Verbindung Träger umfassen, die auf dem Gebiet der Erfindung als geeignet bekannt sind.

[0116] Formulierungen, die für die parenterale Verabreichung (z.B. durch Injektion, umfassend kutane, subkutane, intramuskuläre, intravenöse und intradermale Injektion) geeignet sind, umfassen wässrige und nicht-wässrige, isotonische, pyrogen-freie, sterile Injektionslösungen, die Antioxidationsmittel, Puffer, Konserverungsmittel, Stabilisatoren, Bakteriostatika und gelöste Stoffe umfassen können, die die Formulierung mit dem Blut des geplanten Rezipienten isotonisch machen; und wässrige und nicht wässrige sterile Suspensions, die Suspensionsmittel und Verdickungsmittel, Liposomen und andere Mikropartikelsysteme umfassen können, die darauf ausgerichtet sind, die Verbindung auf Blutkomponenten oder ein oder mehrere Organe zu richten. Beispiele für geeignete isotonische Träger für die Verwendung in solchen Formulierungen umfassen Natriumchloridinjektion, Ringersche Lösung oder laktierte Ringersche Lösung. Typischerweise beträgt die Konzentration der aktiven Verbindung in der Lösung etwa 1 ng/ml bis etwa 10 µg/ml, beispielsweise etwa 10 ng/ml bis etwa 10 µg/ml. Die Formulierungen können in Form von versiegelten Einfach- oder Mehrfach-Dosen-Behältern vorliegen, z.B. in Ampullen und Phiolen, und können in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand vorliegen, so dass nur der Zusatz eines sterilen flüssigen Trägers, beispielsweise Wasser für Injektionen, unmittelbar vor der Verwendung erforderlich ist. Extemporierte Injektionslösungen und -suspensionen können aus sterilen Pulvern, Körnchen und Tabletten hergestellt werden. Formulierungen können in der Form von Liposomen oder anderen Mikropartikelsystemen vorliegen, die darauf ausgerichtet sind, die aktive Verbindung auf Blutkomponenten oder ein oder mehrere Organe zu richten.

Dosierung

[0117] Es ist klar, dass die geeigneten Dosierungen der aktiven Verbindungen und der Zusammensetzungen, die die aktiven Verbindungen umfassen, von Patient zu Patient variieren können. Die Bestimmung der optimalen Dosierung umfasst im Allgemeinen das Abwegen des Ausmaßes des therapeutischen Nutzens gegen die Risiken von schädlichen Nebenwirkungen der Behandlungen der vorliegenden Erfindung. Das gewählte Dosierungsmaß hängt von einer Vielfalt von Faktoren ab, umfassend, aber nicht ausschließlich, die Aktivität der speziellen Verbindung, den Verabreichungsweg, die Verabreichungszeit, die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Verbindung, die Dauer der Behandlung, andere Arzneimittel, Verbindungen und/oder Materialien, die in Kombination eingesetzt werden, und Alter, Geschlecht, Gewicht, Zustand, allgemeine Gesundheit und Krankengeschichte des Patienten. Die Menge der Verbindung und der Verabreichungsweg liegen letztendlich im Ermessen des Arztes, wenngleich die Dosierung im Allgemeinen so gewählt wird, dass an der Wirkungsstelle örtliche Konzentrationen erreicht werden, die die erwünschte Wirkung erzielen, ohne bedeutende schädliche oder nachteilige Nebenwirkungen zu verursachen.

[0118] Die Verabreichung in vivo kann in einer Dosis, fortlaufend oder intermittierend (z.B. in aufgeteilten Dosen in geeigneten Intervallen), im Behandlungsverlauf erfolgen. Verfahren zur wirksamsten Verabreichungsweise und Dosierung sind Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung bekannt und variieren in Abhängigkeit von der für die Therapie eingesetzten Formulierung, dem Therapiezweck, der behandelten Zielzelle und dem behandelten Individuum. Einfache oder mehrfache Verabreichungen können mit der Dosierungsmenge und dem Dosierungsmuster erfolgen, die der behandelnde Arzt auswählt.

[0119] Im Allgemeinen liegt eine geeignete Dosis der aktiven Verbindung im Bereich von etwa 100 µg bis etwa

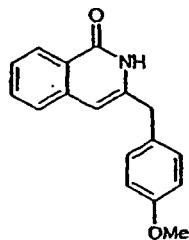
250 mg pro kg Körpergewicht des Individuums pro Tag. Wenn die aktive Verbindung ein Salz, ein Ester, ein Prodrug oder dergleichen ist, wird die verabreichte Menge bezogen auf die Ausgangsverbindung berechnet, wodurch das eigentliche Gewicht, das einzusetzen ist, proportional gesteigert wird.

BEISPIELE

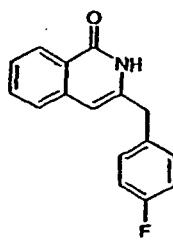
[0120] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

Synthesedaten

[0121] Die folgenden Verbindungen wurden unter Einsatz der oben erläuterten Synthesewege hergestellt:



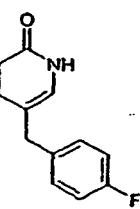
1



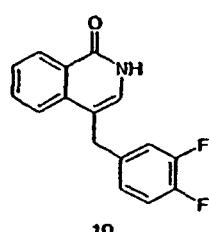
6



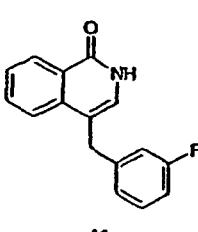
8



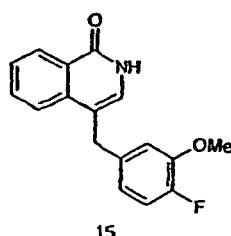
9



10



11



15

Synthese von 3-substituierten Isochinolinonen

Referenzverbindung 1 ($R_{C2} = 4$ -Methoxybenzyl, $R_{C1} = H$)

Schritt 1

[0122] Ein gut gerührtes Gemisch aus Homophthalsäure (10 g; 56 mmol) und 2-(4-Methoxyphenyl)acetylchlorid (10 g; 230 mmol) wurde 3 h lang unter Stickstoff auf 200°C erhitzt und dann auf 50°C abgekühlt und in Toluol (100 ml) gelöst. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Methanol (100 ml) gelöst. Siliciumdioxid (30 g) wurde zugesetzt, und das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt. Das Rohprodukt, das dadurch an das Siliciumdioxid adsorbiert worden war, wurde auf die Spitze einer Siliciumdioxid-Säule aufgebracht und durch Chromatographie unter Einsatz von 10-50%igen Gemischen aus Ethylacetat und Hexan als Eluent gereinigt. Geeignete Fraktionen wurden kombiniert, und die Lösungsmittel wurden in Vakuum entfernt, wodurch man 3-(4-Methoxybenzyl)isocumarin (0,9 g, 26%) als Öl erhielt; δ_H : 3,75 (3H, s), 3,80 (2H, s), 6,50 (1H, s), 6,95 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,40-7,90 (3H, m), 8,10 (1H, d); m/z ($M + H$)⁺

Schritt 2

[0123] Eine gerührte Suspension von 3-(4-Methoxybenzyl)isocumarin (0,35 g, 1,3 mmol) in 15%iger methanolischer Ammoniak-Lösung (100 ml) wurde 5 h lang in einem 300-ml-Autoklaven auf 150°C erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, mit etwas kaltem Methanol gewaschen und in Vakuum getrocknet, wodurch man 3-(4-Methoxybenzyl)-1-isochinolinon (0,04 g, 12%) als Feststoff erhielt; Schmelzpunkt 216-218°C; δ_H 3,80 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,25 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d), 7,30-7,60 (3H, m), 8,20 (1H, d), 11,20 (1H, br s); m/z (M + H)⁺ 266 (100% Reinheit).

[0124] Die Verbindung 6 wurde auf eine ähnliche Weise wie für Verbindung 1 beschrieben hergestellt.

Verbindung 6 (R_{C_2} = 4-Fluorbenzyl, R_{C_1} = H)

Schritt 1

3-(4-Fluorbenzyl)isocumarin. Ausbeute: 29%; Öl; δ_H 3,80 (2H, s), 6,30 (1H, s), 7,00-7,70 (7H, m), 8,25 (1H, d).

Schritt 2

3-(4-Fluorbenzyl)-1-isochinolinon. Ausbeute: 79%; Schmelzpunkt: 238-240°C; δ_H 3,80 (2H, s), 6,40 (1H, s), 7,00-7,60 (7H, m), 8,15 (1H, d), 11,30 (1H, br s); m/z (M + H)⁺ 254.

Synthese von 4-substituierten Isochinolinonen

Referenzverbindung 8 (R_{C_1} = Benzyl, R_{C_2} = H)

Schritt 1

[0125] Ein Gemisch aus Homophthalsäure (200 g, 1,09 mol) und Harnstoff (80 g, 1,31 mol) wurde zu einem feinen Pulver gemahlen, dann auf 175-185°C erhitzt, bis es geschmolzen war, und anschließend erneut verfestigt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, Methanol (500 ml) wurde zugesetzt, dann wurde das Gemisch unter Rückfluss 20 min lang erhitzt, filtriert und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und in Vakuum getrocknet, wodurch man Homophthalimid (60 g, 34%) als Feststoff erhielt; Schmelzpunkt: 235-240°C; δ_H 4,0 (2H, s), 7,3-7,75 (3H, m), 8,10 (1H, d), 11,20 (1H, br s).

Schritt 2

[0126] Ein gerührtes Gemisch aus Homophthalimid (15 g, 93 mmol), Benzaldehyd (9,9 g, 93 mmol), Piperidin (9 ml) und Essigsäure (465 ml) wurde unter Rückfluss 1 h lang erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (500 ml) verdünnt. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Vakuum getrocknet, wodurch man 4-Benzylidenhomophthalimid (18,5 g, 82%) als Feststoff erhielt; Schmelzpunkt: 173-177°C. Als Ausgangsstoff ungereinigt für den nächsten Schritt eingesetzt.

Schritt 3

[0127] Natriumborhydrid (1,2 g, 32 mmol) wurde portionsweise zu einer gerührten Suspension von 4-Benzylidenhomophthalimid (2 g, 8 mmol) in Methanol (50 ml) zugesetzt, dann wurde das gerührte Gemisch unter Rückfluss 4 h lang erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und zu Wasser (200 ml) zugesetzt. Das Produkt wurde in Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (2 × 30 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), und das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in dem Minimalvolumen von Ether gelöst, und ausreichend Hexan wurde zugesetzt, um das Produkt auszufällen. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, mit Hexan (20 ml) gewaschen und in Vakuum getrocknet, wodurch man das 4-Benzyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-1-isochinolinon-Zwischenprodukt erhielt, das ohne Reinigung verwendet wurde.

[0128] Ein gerührtes Gemisch des oben genannten Zwischenprodukts (0,1 g, 0,4 mmol), Toluol-4-sulfonsäure (10 mg) und Toluol (50 ml) wurde unter Rückfluss 4 h lang erhitzt, während Wasser durch azeotrope Destillation

von der Reaktion entfernt wurde. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 30 ml) und Wasser (2 × 30 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt, wodurch man 4-Benzyl-1-isochinolinon (0,02 g, 3% in zwei Stufen) als Feststoff erhielt; Schmelzpunkt: 217-220°C; δ_{H} 4,0 (2H, s), 7,0 (1H, s), 7,15-7,3 (5H, m), 7,45 (1H, m), 7,65 (2H, m), 8,25 (1H, d), 11,20 (1H, br s).

[0129] Die Verbindungen 9-11 und 15 wurden auf ähnliche Weise wie obenstehend für Verbindung 8 beschrieben hergestellt, nur dass für die Verbindungen 10-17 Reinigung über Hochleistungsflüssigchromatographie in präparativem Maßstab für die Isolation des reinen Materials erforderlich war.

Verbindung 9 ($\text{R}_{\text{C}1}$ = 4-Fluorbenzyl, $\text{R}_{\text{C}2}$ = H)

Schritt 1

[0130] Wie bei Verbindung 8.

Schritt 2

4-(4-Fluorbenzyliden)homophthalimid. Ausbeute: 100%; Schmelzpunkt: 187-191°C; δ_{H} 7,1-8,2 (9H, m), 11,3-11,7 (1H, br d).

Schritt 3

4-(4-Fluorbenzyl)-1-isochinolinon. Ausbeute: 8% in zwei Stufen; Schmelzpunkt: 185-188°C; δ_{H} 4,0 (2H, s), 6,9-7,7 (8H, m), 8,25 (1H, d), 11,20 (1H, br s); m/z (M + H)⁺ 254.

Verbindung 10 ($\text{R}_{\text{C}1}$ = 3,4-Difluorbenzyl, $\text{R}_{\text{C}2}$ = H)

Schritt 1

[0131] Wie bei Verbindung 8.

Schritt 2

4-(3,4-Difluorbenzyliden)homophthalimid. Ausbeute: 76%; Schmelzpunkt: 199-205°C; δ_{H} 7,1-8,2 (8H, m), 11,3-11,7 (1H, br d).

Schritt 3

[0132] 4-(3,4-Difluorbenzyl)-1-isochinolinon. Rohausbeute: 16% in zwei Stufen; Schmelzpunkt: 148-150°C; m/z (M + H)⁺ 272 (31% Reinheit). Gereinigt mittels Hochleistungsflüssigchromatographie in präparativem Maßstab auf einer Gilson-LC-Einheit unter folgenden Bedingungen: Säule – Jones Chromatography Genesis 4 μ C18 Säule, 10 mm × 250 mm; Mobile Phase A – 0,1% wässrige TFA; Mobile Phase B – Acetonitril; Fließgeschwindigkeit 6 ml/min; Gradient – beginnend bei 90% A/10% B für 1 min, steigend auf 97% B nach 15 min, Beibehalten dieses Werts für 2 min, dann zurück zu den Ausgangsbedingungen. Die Peak-Erfassung basierte auf Uv-detektion bei 254 nm, und die Identifikation der Verbindung erfolgte durch Massenspektroskopie auf einem Finnegan-LCQ im Positiv-Ionen-Modus.

Retentionszeit – 4,04 min; m/z (M + H)⁺ 272.

Verbindung 11 ($\text{R}_{\text{C}1}$ = 3-Fluorbenzyl, $\text{R}_{\text{C}2}$ und R_{N} = H)

Schritt 1

[0133] Wie bei Verbindung 8.

Schritt 2

4-(3-Fluorbenzyliden)homophthalimid. Ausbeute: 79%; Schmelzpunkt: 174-176°C; δ_{H} 7,1-7,6 (7H, m), 7,95-8,2 (2H, m), 11,3-11,7 (1H, br d).

Schritt 3

[0134] 4-(3-Fluorbenzyl)-1-isochinolinon. Rohausbeute: 14% in zwei Stufen; Schmelzpunkt: 132-134°C; m/z (M + H)⁺ 254 (37% Reinheit). Gereinigt mittels Hochleistungsflüssigchromatographie in präparativem Maßstab auf einer Gilson-LC-Einheit unter folgenden Bedingungen: Säule – Jones Chromatography Genesis 4 μ C18 Säule, 10 mm \times 250 mm; Mobile Phase A – 0,1% wässrige TFA; Mobile Phase B – Acetonitril; Fließgeschwindigkeit 6 ml/min; Gradient – beginnend bei 90% A/10% B für 1 min, steigend auf 97% B nach 15 min, Beibehalten dieses Werts für 2 min, dann zurück zu den Ausgangsbedingungen. Die Peak-Erfassung basierte auf UV-Detektion bei 254 nm, und die Identifikation der Verbindung erfolgte durch Massenspektroskopie auf einem Finnegan-LCQ im Positiv-Ionen-Modus.
Retentionszeit – 3,91 min; m/z (M + H)⁺ 254.

Verbindung 15 (R_{C1} = 4-Fluor-3-methoxybenzyl, R_{C2} = H)

Schritt 1

[0135] Wie bei Verbindung 8.

Schritt 2

4-(4-Fluor-3-methoxybenzyliden)homophthalimid. Ausbeute: 80%; δ_H 3,7 (3H, s), 7,0-8,1 (8H, m), 11,4-11,7 (1H, br d).

Schritt 3

[0136] 4-(4-Fluor-3-methoxybenzyl)-1-isochinolinon. Rohausbeute: 18% in zwei Stufen; klebriger Feststoff; m/z (M + H)⁺ 284 (22% Reinheit). Gereinigt mittels Hochleistungsflüssigchromatographie in präparativem Maßstab auf einer Gilson-LC-Einheit unter folgenden Bedingungen: Säule – Jones Chromatography Genesis 4 μ C18 Säule, 10 mm \times 250 mm; Mobile Phase A – 0,1% wässrige TFA; Mobile Phase B – Acetonitril; Fließgeschwindigkeit 6 ml/min; Gradient – beginnend bei 90% A/10% B für 1 min, steigend auf 97% B nach 15 min, Beibehalten dieses Werts für 2 min, dann zurück zu den Ausgangsbedingungen. Die Peak-Erfassung basierte auf UV-Detektion bei 254 nm, und die Identifikation der Verbindung erfolgte durch Massenspektroskopie auf einem Finnegan-LCQ im Positiv-Ionen-Modus.
Retentionszeit – 3,84 min; m/z (M + H)⁺ 284.

Biologische Tests

[0137] Um die Hemmwirkung der Verbindungen zu bewerten, wurde der folgende Test eingesetzt, um die IC₅₀-Werte zu bestimmen.

[0138] Säugetier-PARP, aus einem HeLa-Zellkern-Extrakt isoliert, wurde mit Z-Puffer (25 mM Hepes (Sigma); 12,5 mM MgCl₂ (Sigma); 50 mM KCl (Sigma); 1 mM DTT (Sigma); 10% Glycerin (Sigma), 0,001% NP-40 (Sigma); pH – 7,4) in 96-Well-Flash-Plates (Handelsname) (NEN, UK) inkubiert, und verschiedene Konzentrationen der Inhibitoren wurden zugesetzt. Alle Verbindungen wurden in DMSO verdünnt und ergaben endgültige Testkonzentrationen zwischen 10 und 0,01 μ M, wobei die Endkonzentration von DMSO 1% pro Well betragen. Das Gesamttestvolumen pro Well betrug 40 μ l.

[0139] Nach 10 min Inkubation bei 30°C wurden die Reaktionen durch den Zusatz von 10 μ l Reaktionsgemisch initiiert, das NAD (5 μ M), ³H-NAD und doppelsträngige 30mer-DNA-Oligos umfasste. Ausgewiesene positive und negative Reaktions-Wellen wurden in Kombination mit Verbindungs-Wellen (Unbekannte) eingesetzt, um den Prozentsatz der Enzymaktivität zu berechnen. Die Platten wurden dann 2 min lang geschüttelt und 45 min lang bei 30°C inkubiert.

[0140] Nach der Inkubation wurden die Reaktionen durch die Zugabe von 50 μ l 30%iger Essigsäure zu jedem Well quenched. Die Platten wurden dann 1 h lang bei Raumtemperatur geschüttelt.

[0141] Die Platten wurden in einen TopCount NXT (Handelsname) (Packard, UK) für eine Szintillationsmessung übertragen. Die Werte entsprechen der Anzahl pro Minute (cpm) nach einer 30 s langen Messung jedes Wells.

[0142] Der Prozentsatz der Enzymaktivität jeder Verbindung wird dann anhand folgender Gleichung berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left(100 \times \frac{(\text{cpm der Unbekannten} - \text{Mittelwert negative cpm})}{(\text{Mittelwert positive cpm} - \text{Mittelwert negative cpm})} \right)$$

[0143] Die Ergebnisse werden untenstehend detailliert als IC_{50} -Werte angeführt (die Konzentration, bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt wird), die in einem Bereich von verschiedenen Konzentrationen bestimmt werden, gewöhnlicherweise von 10 μM abwärts bis 0,01 μM . Solche IC_{50} -Werte werden als Vergleichswerte eingesetzt, um gesteigerte Verbindungswirksamkeiten zu identifizieren.

[0144] Der Dosis-verstärkende Faktor (DEF) entspricht der Rate der Steigerung der Zellwachstumshemmung, die durch die Testverbindung in Gegenwart von Bleomycin im Vergleich mit Bleomycin allein hervorgerufen wird. Die Testverbindungen wurden in einer fixen Konzentration von 25 μM eingesetzt. Bleomycin wurde in einer Konzentration von 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ eingesetzt. Der DEF wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Wachstum}_{\text{TC}}}{\text{Wachstum}_{\text{Kontrolle}}} \times \frac{\text{Wachstum}_{\text{Bleo}}}{\text{Wachstum}_{(\text{Bleo} + \text{TC})}}$$

worin $\text{Wachstum}_{\text{TC}}$ das Zellwachstum in Gegenwart der Testverbindung ist;

$\text{Wachstum}_{\text{Kontrolle}}$ das Zellwachstum der Kontrollzellen ist;

$\text{Wachstum}_{\text{Bleo}}$ das Zellwachstum in Gegenwart von Bleomycin ist; und

$\text{Wachstum}_{(\text{Bleo} + \text{TC})}$ das Zellwachstum in Gegenwart von Bleomycin und der Testverbindung ist.

[0145] Das Zellwachstum wurde unter Einsatz des Sulforhodamin-B-(SRB-)Tests getestet (P. Skehan et al., J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112 (1990)). 2.000 HeLa-Zellen wurden in jeden Well einer 96-Well-Microtiter-Platte mit flachem Boden in ein Volumen von 100 μl geimpft und 6 h lang bei 37°C inkubiert. Die Zellen wurden entweder durch Medium allein oder durch Medium, das die Testverbindung in einer Endkonzentration von 25 μM enthielt, ersetzt. Die Zellen wurden eine weitere Stunde wachsen gelassen, bevor Bleomycin entweder zu unbehandelten oder mit der Testverbindung behandelten Zellen zugesetzt wurde. Zellen, die nicht mit Bleomycin oder Testverbindung behandelt wurden, wurden als Kontrolle verwendet. Die Zellen, die mit der Testverbindung allein behandelt wurden, wurden eingesetzt, um die Wachstumshemmung durch die Testverbindung zu bewerten.

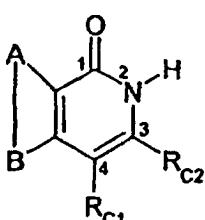
[0146] Die Zellen wurden weitere 16 h stehen gelassen, bevor das Medium ersetzt wurde und die Zellen weitere 72 h lang bei 37°C wachsen gelassen wurden. Das Medium wurde dann entfernt, und die Zellen wurden mit 100 μl eiskalter 10%iger (Gew./Vol.) Trichloressigsäure fixiert. Die Platten wurden 20 min lang bei 4°C inkubiert und dann 4-mal mit Wasser gewaschen. Jeder Well mit Zellen wurde dann mit 100 μl 0,4%igem (Gew./Vol.) SRB in 1%iger Essigsäure 20 min lang gefärbt, bevor er 4-mal mit 1%iger Essigsäure gewaschen wurde. Die Platten wurden dann 2 h lang bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff der gefärbten Zellen wurde durch die Zugabe von 100 μl von 10 mM Tris-Base in jeden Well solubilisiert. Die Platten wurden sanft geschüttelt und 30 min lang bei Raumtemperatur stehen gelassen, bevor die optische Dichte bei 564 nm mittels eines Microquant-Microtiter-Platten-Lesers gemessen wurde.

Ergebnisse:

IC_{50} (μM): Verbindungen 9-11 und 15 \leq 2

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



sowie Tautomere, Salze und Solvate davon, worin:

A und B gemeinsam für einen gegebenenfalls substituierten kondensierten Benzolring stehen; einer von R_{c1} und R_{c2} - CH_2 - R_L ist und der andere von R_{c1} und R_{c2} H ist; und R_L Fluorphenyl ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin der kondensierte Benzolring nicht substituiert ist.
3. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und von Tautomeren, Salzen und Solvaten davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, die durch die Hemmung von PARP verbessert werden.
4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und von Tautomeren, Salzen und Solvaten davon bei der Herstellung eines Medikaments für den Einsatz als Zusatz in der Krebstherapie.
5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei der Zusatz zur Verwendung in Kombination mit ionisierender Strahlung vorgesehen ist.
6. Verwendung nach Anspruch 4, wobei der Zusatz zur Verwendung in Kombination mit chemotherapeutischen Wirkstoffen vorgesehen ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und Tautomere, Salze und Solvate davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen