



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101035761 B

(45) 授权公告日 2010.06.02

(21) 申请号 200580033824.8

(22) 申请日 2005.10.05

(30) 优先权数据

102004050196.3 2004.10.15 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.04.04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/010697 2005.10.05

(87) PCT申请的公布数据

W02006/042638 DE 2006.04.27

(73) 专利权人 塞诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72) 发明人 S·波伊克特 S·居斯雷根

A·霍德梅斯特尔 H·施罗伊德

U·施万

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隗永良

(51) Int. Cl.

C07D 213/76 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 213/69 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 03063874 A1, 2003.08.07, 全文.

W0 9307137 A1, 1993.04.15, 全文.

EP 0109628 A1, 1984.05.30, 全文.

审查员 陈炜梁

权利要求书 3 页 说明书 26 页

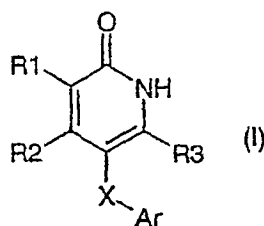
(54) 发明名称

作为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂、治疗由坏死或细胞程序死亡导致的组织损伤或疾病的3,6-取代的5-芳基氨基-1H-吡啶-2-酮衍生物和相关化合物

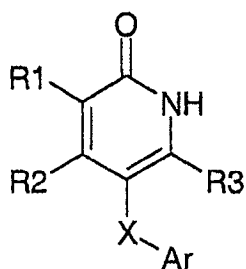
(57) 摘要

本发明涉及式(I)化合物,其中R1和R3独立地代表氟、甲氧基、-OCF₃、C₂-C₃-烯基或C₁-C₄-烷基,它可选地被氯、甲氧基或者一个、两个或三个氟原子取代;R2代表氢、氟、甲氧基、-OCF₃、C₂-C₃-烯基或C₁-C₄-烷基,它可选地被氯、甲氧基或者一个、两个或三个氟原子取代;X代表O、S、NH或N(C₁-C₃-烷基);Ar代表未取代或者至少单取代的芳基或杂芳基。所述化合物是聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制剂,用在选择自如下疾病的药物中:由基于坏死或细胞程序死亡的细胞损伤或细胞死亡所导致的组织损伤、神经元介导的组织损伤或疾病、脑缺血、头部创伤、大脑卒中、再灌注损伤、神经病性障碍与神经变性疾病、血管意外、心血管障碍、心肌梗死、心肌缺

血、实验性变应性脑脊髓炎(EAE)、多发性硬化(MS)、涉及心脏手术的缺血、年龄-相关性黄斑变性、关节炎、动脉硬化、癌症、导致复制衰老的骨骼肌变性疾病、糖尿病和糖尿病性心肌疾病。



1. 式 I 化合物



(I)

其中各含义为：

R1 和 R3 彼此独立地

C₁-C₄-烷基；

R2 氢；

XO、S、NH 或 N(C₁-C₃-烷基)；

Ar 未取代或者单取代的苯基、喹啉基、2,3-二氢吲哚基、5,6,7,8-四氢萘基、吡啶基或茚满基，

其中取代基选自下组：氟、氯、溴、-CF₃、-NO₂、-CN、-C(O)(C₁-C₆-烷基)、-NHC(O)(C₁-C₆-烷基)、氧代基、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、-SO₂(C₁-C₆-烷基)、杂芳基、-O-杂芳基、-CH₂-NR₄R₅、-SO₂NR₄R₅ 和 -C(O)NR₄R₅，

其中 C₁-C₆-烷基取代基可以被杂芳基或 OH 单取代，且杂芳基取代基可以被 C₁-C₆-烷基单取代；

R4 和 R5 彼此独立地选自下组：氢；C₁-C₆-烷基或吡啶基；或者

R4 和 R5 与它们所键合的氮原子一起构成吡咯烷基；

杂芳基吡啶基、咪唑基或嘧啶基；

或其生理学上所耐受的盐。

2. 如权利要求 1 所要求保护的式 I 化合物，其中各含义为：

X NH 或 N(C₁-C₃-烷基)；

R1C₁-C₃-烷基；

R2 氢；

R3C₁-C₃-烷基；

Ar 未取代或单取代的苯基、吡啶基、喹啉基、5,6,7,8-四氢萘基、茚满基或 2,3-二氢吲哚基，

其中取代基选自下组：-CN、-C(O)(C₁-C₃-烷基)、-NHC(O)(C₁-C₃-烷基)、氧代基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、-SO₂(C₁-C₃-烷基)、杂芳基、-O-杂芳基、-CH₂-NR₄R₅、-SO₂NR₄R₅ 和 -C(O)NR₄R₅，

其中 C₁-C₃-烷基取代基可以被杂芳基或 OH 单取代，

且杂芳基取代基可以被 C₁-C₃-烷基单取代；

R4 氢；

R5 氢；C₁-C₃-烷基或吡啶基；或者

R4 和 R5 与它们所键合的氮原子一起构成吡咯烷基，

杂芳基吡啶基、咪唑基或嘧啶基；
或其生理学上所耐受的盐。

3. 如权利要求 1 至 2 任一项所要求保护的式 I 化合物,选自下组:

3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苄腈;

3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苯甲酰胺;

5-(3-乙酰基苯基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;

N-[3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苯基]乙酰胺;

3-乙基-6-甲基-5-(喹啉-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮;

4-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苯磺酰胺;

3-乙基-6-甲基-5-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基氨基]-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-5-(4-咪唑-1-基苯基氨基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;

5-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;

4-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)-N-吡啶-2-基苯磺酰胺;

3-乙基-6-甲基-5-(5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮;

N-[6-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基]乙酰胺;

6-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)烟腈;

3-乙基-6-甲基-5-(1-氧代二氢茚-5-基氨基)-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-6-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-6-甲基-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮;

5-(2-乙酰基苯基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;

5-(4-乙酰基苯基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-6-甲基-5-(吡啶-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-5-(3-甲氧基苯氧基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;

3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氧基)苄腈;

3-乙基-6-甲基-5-(3-甲氨基甲基苯基氨基)-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-5-(3-羟甲基苯基氨基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-5-(3-甲磺酰基苯基氨基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-6-甲基-5-[3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基]-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-6-甲基-5-(3-吡咯烷-1-基甲基苯基氨基)-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-5-[3-(1-羟基乙基)苯基氨基]-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;

3-乙基-6-甲基-5-(甲基苯基氨基)-1H-吡啶-2-酮;

及其生理学上所耐受的盐。

4. 权利要求 1 至 3 任一项的式 I 化合物或其生理学上所耐受的盐在制备用于抑制聚(ADP-核糖)聚合酶的药物中的用途。

5. 如权利要求 1 至 3 任一项所要求保护的式 I 化合物或其生理学上所耐受的盐在制备用于治疗选自下组的疾病的药物的用途:由归因于坏死或细胞程序死亡的细胞损伤或细胞死亡所导致的组织损伤、神经元介导的组织损伤或障碍、脑缺血、头部创伤、卒中、再灌注损伤、神经病性紊乱与神经变性障碍、血管意外、心血管障碍、心肌梗死、心肌缺血、实验性变应性脑脊髓炎、多发性硬化、涉及心脏手术的缺血、年龄-相关性黄斑变性、关节炎、动脉硬

化、癌症、骨骼肌变性障碍继之以复制衰老、糖尿病和糖尿病性心肌障碍。

6. 如权利要求 5 所要求保护的用途,其中该疾病选自下组:脑缺血、再灌注损伤、心血管障碍、心肌梗死、心肌缺血和涉及心脏手术的缺血。

7. 如权利要求 5 或 6 所要求保护的用途,其中该疾病是心肌梗死。

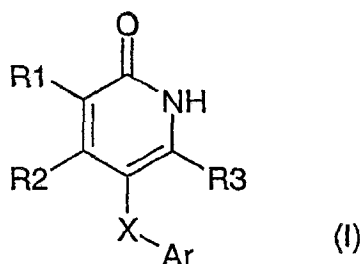
8. 药物组合物,包含有效量的至少一种如权利要求 1 至 3 任一项所要求保护的化合物或其生理学上所耐受的盐和生理学上所耐受的载体。

作为聚（ADP-核糖）聚合酶（PARP）抑制剂、治疗由坏死或细胞程序死亡导致的组织损伤或疾病的 3,6- 取代的 5- 芳基氨基 -1H- 吡啶 -2- 酮衍生物和相关化合物

[0001] 取代的 2- 吡啶酮衍生物、它们的制备方法和它们作为药物的用途。

[0002] 本发明涉及通式 I 化合物

[0003]



[0004] 其中取代基 R1、R2、R3、Ar 和 X 的定义如下文所规定，及其生理学上所耐受的盐、这些化合物的制备方法和它们作为药物的用途。这些化合物是聚（ADP-核糖）聚合酶（PARP）的抑制剂。

[0005] 聚（腺苷 5'-二磷酸-核糖）聚合酶（聚（ADP-核糖）聚合酶，PARP）也被称为聚（ADP-核糖）合成酶（PARS），是真核细胞的染色质-结合性核酶，每个核存在大约 2×10^5 个分子。按照最近的研究成果，PARP 参与各种障碍的发病机理，因而在临床前动物模型中抑制 PARP 酶活性可对于障碍的进程具有有益效果（Cristina Cosi, Expert Opin. Ther. Patents, 2002, 12, 1047-1071; L. Virag 和 C. Szabo, Pharmacol. Rev., 2002, 54, 1-54）。聚（ADP-核糖）聚合酶存在于除酵母外的所有真核生物中，是保护遗传信息免受遗传毒性影响的基因组监视网络的一部分。DNA 损伤诱导聚（ADP-核糖）聚合酶的酶活性，在生理条件下引起由 DNA 中的酶所识别的错误的修复。不过，在病理条件下，聚（ADP-核糖）聚合酶可以被自由基氧属强烈地活化，如同在缺血、缺氧、再灌注或炎性过程中的情况，导致大量其底物 NAD 被该酶所消耗。这种 NAD 的缺失是在受影响的组织中所观察到的细胞死亡的原因之一（所谓的能量危机理论）。PARP 抑制剂的治疗应用是在这种组织中防止或减少 NAD 缺失。除了本文所述在从细胞中氧化性应激反应到 NAD 缺失的信号传递中的角色以外，在目前的文献中还提示了 PARP 的其他细胞功能，并且它们可能同样在 PARP 抑制剂于病理情形中作用的分子机理中扮演角色（A. Chiarugi, Trends Pharmacol. Sci., 2002, 23, 122-129）。不考虑这种关于作用分子机理的未解决讨论，各种 PARP 抑制剂已经在若干临床前动物模型中显示治疗功效：例如急性心肌梗死、急性肾衰竭、脑缺血（中风）、神经变性障碍（例如帕金森氏病模型）、糖尿病、异生素-诱发的肝毒性、关节炎、休克肺、脓毒性休克，并且在肿瘤疾病的化疗中作为致敏剂总结于（L. Virag 和 C. Szabo, Pharmacol. Rev., 2002, 54, 1-54）。

[0006] 具体而言，已经有可能显示 PARP 抑制剂不仅在急性心肌梗死中带来形态与功能上的改善（J. Bowes 等人, Eur. J. Pharmacol., 1998, 359, 143-150; L. Liaudet 等人, Br. J. Pharmacol., 2001, 133, 1424-1430; N. Wayman 等人, Eur. J. Pharmacol., 2001, 430,

93-100), 而且在 PARP 抑制剂治疗期间已经在慢性心力衰竭中测量到显著更好的心功能 (P. Pacher, J. Am. Coll. Cardiol., 2002, 40, 1006-1016)。象灌注过少, 在梗死的心脏中通过细胞死亡带来器官功能的丧失, 也出现在中风中引起器官个别区域、进而功能的丧失或完全丢失的事件链的开始。因此, 已经有可能在下列模型中也显示 PARP 抑制剂的功效——除了 PARP-1 基因的遗传切除 (M. J. L. Eliasson 等人, Nat. Med., 1997, 10, 1089-1095) 以外: 脑缺血 (K. Takahashi 等人, L. Cereb. Blood Flow Metab., 1997, 11, 1137-1142)、MPTP- 诱导的神经毒性 (C. Cosi 等人, Brain Res., 1996, 729, 264-269) 和神经元兴奋毒性 (A. S. Mandir 等人, J. Neurosci., 2000, 21, 8005-8011)。关于心血管障碍另一非常重要的发现是 PARP 抑制在缺血损伤的肾脏中的功效, 用 PARP 抑制剂处理的动物与用安慰剂处理的动物相比, 同样已经发现器官的滤过功能的改善 (D. R. Martin 等人, Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol., 2000, 279, R1834-R1840)。与上述障碍的急性缺血发作形成对比, 慢性 PARP 活化发生在各种病变中, 例如糖尿病。PARP 抑制剂的功效已经在 I 型糖尿病 (W. L. Suarez-Pinzon 等人, Diabetes, 2003, 52, 1683-1688) 和 II 型糖尿病 (F. G. Soriano 等人, Nat. Med., 2001, 7, 108-113; F. G. Soriano 等人, Circulation, 2001, 89, 684-691) 的临床前模型中得到证明。PARP 抑制剂在 I 型糖尿病中的有益效果归因于它们的抗炎性质, 这也有可能显示在其他临床前模型中, 例如慢性结肠炎 (H. B. Jijon 等人, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2000, 279, G641-G651)、胶原 - 诱发的关节炎 (H. **Kröger** 等人, Inflammation, 1996, 20, 203-215) 和脓毒性休克 (B. Zingarelli 等人, Shock, 1996, 5, 258-264)。另外, PARP 抑制剂对于小鼠肿瘤化疗具有致敏效果 (L. Tentori 等人, Blood, 2002, 99, 2241-2244)。

[0007] 在文献中已经公开过 (例如 C. Cosi, Expert Opin. Ther. Patents, 2002, 12, 1047-1071; Southan 等人, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 321-340) 很多不同种类的化合物能够作为 PARP 抑制剂使用, 例如吡啶、苯并咪唑、异喹啉醇或喹啉酮的衍生物。很多以前公开的 PARP 抑制剂是二环或多环基础结构的衍生物。

[0008] 吡啶酮衍生物和它们可能作为药学活性物质的用途是已知的。不过, 吡啶酮衍生物作为 PARP 抑制剂的用途尚未被描述过。文献所描述的吡啶酮衍生物具有不同于本发明式 I 化合物的取代模式。

[0009] US 4, 431, 651 描述了作为强心剂的 2-吡啶酮衍生物, 它们在 5 位具有取代的苯基或吡啶基。

[0010] US 4, 699, 914 描述了治疗充血性心力衰竭的 2-吡啶酮衍生物, 它们在 5 位具有咪唑基噻吩基或咪唑基苯基。

[0011] EP-A 489327 描述了苯并二氢吡喃衍生物, 它们显示心血管系统效应, 并且可以被 2-吡啶酮 - 氨基取代。

[0012] WO 93/07137 描述了作为蛋白激酶激动剂的吡啶醇衍生物, 它们在 3 位具有各种取代基。

[0013] WO 95/00511 描述了具有抗风湿性质的萘啶和吡啶并吡嗪酮衍生物, 它们可以被 2-吡啶酮 - 氨基取代。

[0014] WO 95/13272 描述了治疗心血管障碍的苯并二氢吡喃衍生物, 它们可以被二氢吡啶基取代。

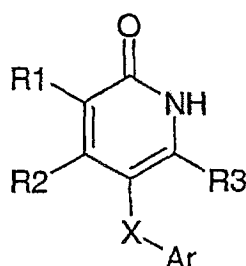
[0015] WO 01/02400 描述了苯基、吡啶基和嘧啶基衍生物,它们除了卤素和氨基以外还具有未取代或单取代的 2-吡啶-氨基,充当制备能够作为腺苷 A2 受体拮抗剂的稠合咪唑衍生物的中间体。

[0016] WO 01/25220 和 US 2004/0116388 描述了作为激酶抑制剂的三嗪衍生物,它们可以具有 2-吡啶酮氢基。

[0017] 由于能够通过抑制 PARP 治疗的疾病如心肌梗死对人类和其他哺乳动物的健康构成严重的威胁,对于有利地治疗这类疾病的新颖药物存在巨大的需求。本发明因此以提供具有 PARP 抑制效应的新颖化合物为目标。

[0018] 本发明涉及式 I 取代的 2-吡啶酮衍生物

[0019]



I

[0020] 其中各含义为：

[0021] R1 和 R3 彼此独立地氟、甲氧基、-OCF₃、C₂-C₃- 烯基或 C₁-C₄- 烷基,它可选地被氯、甲氧基或者一个、两个或三个氟原子取代；

[0022] R2 氢、氟、甲氧基、-OCF₃、C₂-C₃- 烯基或 C₁-C₄- 烷基,它可选地被氯、甲氧基或者一个、两个或三个氟原子取代；

[0023] X O、S、NH 或 N(C₁-C₃- 烷基)；

[0024] Ar 未取代或者至少单取代的芳基或杂芳基，

[0025] 其中取代基选自下组：氟、氯、溴、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-CN、-C(O)(C₁-C₆- 烷基)、NH₂、-NHC(O)(C₁-C₆- 烷基)、羟基、氧代基、C₁-C₆- 烷基、C₁-C₆- 烷氧基、-NH(C₁-C₆- 烷基)、-N(C₁-C₆- 烷基)₂、-SO₂(C₁-C₆- 烷基)、杂环基、杂芳基、芳基、-O- 芳基、-O- 杂芳基、-CH₂-NR₄R₅、-SO₂NR₄R₅ 和 -C(O)NR₄R₅，

[0026] 其中 C₁-C₆- 烷基取代基可以被 C₁-C₆- 烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、杂芳基、杂环基或 OH 取代至少一次，

[0027] 且芳基、杂芳基和杂环基取代基可以被 C₁-C₆- 烷基、C₁-C₆- 烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 取代至少一次；

[0028] 芳基 5 至 10- 元芳族单环或二环；

[0029] 杂芳基 5 至 10- 元芳族单环或二环的杂环,它包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0030] 杂环基 5 至 10- 元非芳族单环或二环的杂环,它包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0031] R4 和 R5 彼此独立地选自下组：

[0032] 氢；未取代或者至少单取代的 C₁-C₁₀- 烷基、C₂-C₆- 烯基、苯基、二氢茛基、杂环基和杂芳基，

[0033] 其中取代基选自下组：苯基、杂芳基、杂环基、-O- 苯基、氟、-CN、-C(O)NH₂、-C(O)(C₁-C₃- 烷基)、-C(O)- 苯基、-N(C₁-C₃- 烷基)₂、-NH(C₁-C₃- 烷基)、-NH₂、-NH- 杂芳基、-NH-C(O)- 杂芳基、C₁-C₆- 烷基、C₁-C₃- 烷氧基和羟基，

[0034] 且这些取代基的苯基、杂环基和杂芳基片段可以进而被下列基团至少单取代：氟、氯、溴、氧代基、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-CN、苯基、吡啶基、-NHC(O)(C₁-C₃- 烷基)、-COOH、羟基、C₁-C₃- 烷基、C₁-C₃- 烷氧基、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₃- 烷基)、-SO₂N(C₁-C₃- 烷基)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₃- 烷基)、-C(O)N(C₁-C₃- 烷基)₂、-SO₂(C₁-C₃- 烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₃- 烷基)或 -N(C₁-C₃- 烷基)₂；或者

[0035] R4 和 R5 与它们所键合的氮原子一起构成未取代或至少单取代的杂环基，其中取代基选自下组：苯基、杂芳基、杂环基、氧代基、氟、氯、-C(O)(C₁-C₃- 烷基)、-C(O)- 苯基和羟基，

[0036] 且这些取代基的苯基、杂环基和杂芳基片段可以进而被氟或 C₁-C₃- 烷基至少单取代；

[0037] 或其生理学上所耐受的盐；

[0038] 其条件是 Ar 不是三嗪基或苯并二氢吡喃基，并且当 X 是 NH 或 N(C₁-C₃- 烷基) 时，Ar 不是吡啶并吡嗪基或萘啶基。

[0039] 若基团、片段、原子团或取代基、例如芳基、杂芳基、烷基、烷氧基等在式 (I) 化合物中存在一次以上，它们都彼此独立地具有上述含义，因而可以在每种（个别）情况下具有等同或者相互独立的含义。下列规定适用于（例如）芳基和任何其他与被指定为芳基基团、取代基、片段或原子团无关的原子团。其他实例是 -N(C₁-C₃- 烷基)₂ 基团，其中两个烷基取代基可以相同或不同（例如两个乙基或者一个丙基和一个甲基）。

[0040] 若上述式 (I) 化合物定义中的取代基、例如芳基可以是未取代的或者被一组其他取代基至少单取代，例如 C₁-C₆- 烷基、C₁-C₆- 烷氧基、卤素等，则在芳基被多取代的情况下的选择来自其他彼此独立的取代基系列。因而例如，当芳基被二取代时，其他取代基的所有组合都包括在内。芳基因而可以被例如乙基二取代，芳基在每种情况下可以被甲基和乙氧基单取代，芳基在每种情况下可以被乙基和氟单取代，芳基可以被甲氧基二取代等。

[0041] 烷基可以是直链或支链的、无环或环状的。这也适用于它们是另一基团的一部分的情况，例如烷氧基 (C₁-C₁₀- 烷基 -O-)、烷氧基羰基或氨基，或者如果它们被取代的情况。

[0042] 烷基的实例有：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基。在本文中包括这些基团的正异构体和异丙基、异丁基、异戊基、仲丁基、叔丁基、新戊基、3,3-二甲基丁基等。除非另有描述，术语烷基另外包括这样的烷基，它们是未取代的或者可选地被一个或多个其他取代基取代，例如 1、2、3 或 4 个相同或不同的基团，例如芳基、杂芳基、烷氧基或卤素。而且，另外的取代基有可能出现在烷基的任何所需位置。术语烷基也包括环烷基和环烷基烷基（进而被环烷基取代的烷基），其中环烷基具有至少 3 个碳原子。环烷基的实例有：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基。环系也可以酌情为多环的，例如十氢萘基、降冰片烷基、冰片烷基或金刚烷基。环烷基可以是未取代的或者可选地被一个或多个如上所述其他基团、例如烷基取代。

[0043] 烯基的实例有：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基（烯丙基）、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基。术语烯基在这里也明确地包括环烯基和环烯基烷基（被环烯基

取代的烷基),它们包含至少三个碳原子。环烯基的实例有:环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0044] 烯基可以在线性或分支的链中具有一至三条共轭或非共轭双键(也就是说烷二烯基和烷三烯基),优选一条双键。烯基可以是未取代的或者可选地被一个或多个如上所述其他基团、例如烷基取代。

[0045] 除非另有规定,上述芳基、杂芳基和杂环基可以是未取代的或者在任何所需位置具有一个或多个、例如1、2、3或4个其他上述取代基。例如,单取代的苯基中的取代基可以位于2、3或4位。二取代的苯基中的取代基可以位于2,3位、2,4位、2,5位、2,6位、3,4位或3,5位。三取代的苯基中的取代基可以位于2,3,4位、2,3,5位、2,3,6位、2,4,5位、2,4,6位或3,4,5位。四取代的苯基中的取代基可以位于2,3,4,5位、2,3,4,6位或2,3,5,6位。

[0046] 上述和下列涉及一价基团的定义完全适用于二价基团,例如亚苯基、亚萘基或亚杂芳基。这些二价基团(片段)可以通过任何所需环碳原子连接于相邻的基团。在亚苯基的情况下,这可以是1,2位(邻-亚苯基)、1,3位(间-亚苯基)或1,4位(对-亚苯基)。在包含杂原子的5-元芳族系统的情况下,例如噻吩或呋喃,两条游离的键可以位于2,3位、2,4位、2,5位或3,4位。从具有杂原子的6-元芳族系统衍生的二价基团、例如吡啶可以是2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-吡啶二基。在非对称的二价基团的情况下,本发明也包括所有位置异构体,也就是在例如2,3-吡啶二基的情况下,其中一个相邻基团位于2位且另一相邻基团位于3位的化合物包括在内,如同其中一个相邻基团位于3位且另一相邻基团位于2位的化合物。

[0047] 除非另有规定,杂芳基、亚杂芳基、杂环基和亚杂环基以及由两个基团键合于氮所构成的环优选地衍生自完全饱和、部分或完全不饱和的杂环(即杂环烷烃、杂环烯烃、杂芳族化合物),它们包含1、2、3或4个可以不同或相同的杂原子。它们优选地衍生自包含1、2或3个、特别优选1或2个可以相同或不同的杂原子的杂环。除非另有规定,杂环是单环或多环的,例如单环、二环或三环。它们优选地是单环或二环的。5-元、6-元或7-元环是优选的,5-元或6-元环是特别优选的。在具有2个和多个杂原子的多环杂环的情况下,杂原子可以都出现在同一个环中,或者可以分布于多个环中。

[0048] 在本发明中被称为杂芳基的基团衍生自单环或二环的芳族杂环。杂芳基的实例有:吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3-噁唑基(=噁唑基)、1,2-噁唑基(=异噁唑基)、噁二唑基、1,3-噻唑基(=噻唑基)、1,2-噻唑基(=异噻唑基)、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、吲唑基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、噻吩并噻吩基、1,8-萘啶基、其他萘啶基、蝶啶基或噻唑并[3,2-b][1,2,4]-三唑基。若这些系统是非单环的,也包括每个上述杂芳基的第二个环是饱和形式(全氢形式)或者部分不饱和形式(例如二氢形式或四氢形式)或者最大不饱和(非芳族)形式,只要各种形式是已知的和稳定的。术语杂芳基因而在本发明也包括例如其中两个环都是芳族的二环基团或者其中只有一个环是芳族的二环基团。杂芳基的这类实例有:3H-二氢吲哚基、2(1H)-喹啉酮基、4-氧代-1,4-二氢喹啉基、2H-1-氧代异喹啉基、1,2-二氢喹啉基、3,4-二氢喹啉基、1,2-二氢异喹啉基、3,4-二

氢异喹啉基、苯并吡喃酮基、苯并二氢吡喃基、1,3- 苯并二氧杂环戊烯基、羟吲哚基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、1,2,3,4- 四氢喹啉基、5,6- 二氢喹啉基、5,6- 二氢异喹啉基、5,6,7,8- 四氢喹啉基或 5,6,7,8- 四氢异喹啉基。

[0049] 在本发明中被称为杂环基的基团衍生自单环或二环的非芳族杂环。非芳族杂环在下文中特别表示杂环烷烃（完全饱和的杂环）和杂环烯烃（部分不饱和的杂环）。在杂环烯烃的情况下，也包括具有两条或多条双键的化合物，它们也可以可选地共轭在一起。杂环基的实例有：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吡唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3- 二氧杂环戊烷基、1,4- 二噁烯基、吡喃基、噻喃基、四氢 -1,2- 噻嗪基、四氢 -1,3- 噻嗪基、吗啉基、硫吗啉基、1,2- 噻嗪基、1,3- 噻嗪基、1,4- 噻嗪基、氮杂^革基、1,2- 二氮杂^革基、1,3- 二氮杂^革基、1,4- 二氮杂^革基、1,3- 氧氮杂^革基、1,3- 硫氮杂^革基、氮杂环庚烷基、2- 氧代氮杂环庚烷基、1,2,3,4- 四氢吡啶基、1,2- 二氢吡啶基、1,4- 二氢吡啶基、1,2,3,6- 四氢吡啶基、4(3H)- 嘧啶酮基、1,4,5,6- 四氢嘧啶基、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、2- 咪唑啉基、2- 吡唑啉基、3,4- 二氢 -2H- 吡喃基、二氢呋喃基、7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚烯基、二氢噻吩基和二氢噻喃基。杂环基团的饱和程度如各自的定义所示。

[0050] 从这些杂环衍生的取代基可以经由任何适合的碳原子连接，并且可以带有其他取代基。从含氮杂环衍生的基团可以在相应的氮原子上具有氢原子或另一取代基。实例包括吡咯、咪唑、吡咯烷、吗啉、哌嗪基等。这些含氮杂环基团也可以经由环氮原子连接，尤其如果相应的杂环基连接于碳原子的话。例如，噻吩基可以是 2- 噻吩基或 3- 噻吩基的形式，哌啶基可以是 1- 哌啶基（哌啶子基）、2- 哌啶基、3- 哌啶基或 4- 哌啶基的形式。适合的含氮杂环也可以是 N- 氧化物或季铵盐的形式，它们具有从生理学上可接受的酸衍生的抗衡离子。例如，吡啶基可以是吡啶 N- 氧化物的形式。适合的含硫杂环也可以是 S- 氧化物或 S, S- 二氧化物的形式。

[0051] 在本发明中被称为芳基的基团衍生自不包含环杂原子的单环或二环芳族系统。若这些系统是非单环的，在术语芳基中也包括第二个环是饱和形式（全氢形式）或者部分不饱和形式（例如二氢形式或四氢形式），只要各种形式是已知的和稳定的。术语芳基在本发明中也包括例如其中两个环都是芳族的二环基团或者其中只有一个环是芳族的二环基团。芳基的实例有：苯基、萘基、二氢萘基、1,2- 二氢萘基、1,4- 二氢萘基、茛基或 1,2,3,4- 四氢萘基。

[0052] 芳基烷基（例如芳基 - (C₁-C₆- 烷基)-）意味着烷基（例如 C₁-C₆- 烷基）进而被芳基取代。杂芳基烷基（例如杂芳基 - (C₁-C₆- 烷基)-）意味着烷基（例如 C₁-C₆- 烷基）进而被杂芳基取代。杂环基烷基（例如杂环基 - (C₁-C₆- 烷基)-）意味着烷基（例如 C₁-C₆- 烷基）进而被杂环基取代。烷基、杂芳基、杂环基和芳基的定义和可能的取代也参照上述定义。

[0053] 卤素是氟、氯、溴或碘，优选地是氟、氯或溴，特别优选地是氟或氯。

[0054] 本发明包括式 (I) 化合物的所有立体异构形式。式 (I) 化合物中的不对称碳原子可以彼此独立地具有 S 构型或 R 构型。本发明包括所有可能的对映体和非对映体以及两种或多种立体异构体任意量和比例的混合物，例如对映体和 / 或非对映体的混合物。以对映体存在的本发明化合物因而有可能是对映体纯的形式即均为右旋和左旋的对映体、外消旋

物的形式和两种对映体任意比例的混合物形式。在顺式 / 反式异构体的情况下, 本发明包括顺式形式和反式形式以及这些形式任意比例的混合物。本发明涉及所有这些形式。如果需要, 个别立体异构体的制备是可能的, 借助常用方法例如色谱或结晶分离混合物、使用立体化学纯的原料合成, 或者进行立体选择性合成。作为替代选择, 也有可能分离立体异构体之前进行衍生化。立体异构体混合物的分离可以用式 (I) 化合物进行或者在合成期间用适当的中间体进行。本发明进一步也包括根据式 (I) 的化合物的所有互变形式, 特别是酮 / 烯醇互变异构, 也就是说相应的化合物可以是它们的酮形式或它们的烯醇形式或者其任意比例混合物。

[0055] 若式 (I) 化合物包含一个或多个酸性或碱性基团, 本发明也包括相应的生理学或毒理学上可接受的盐。

[0056] 生理学上可接受的盐因为它们的水溶性大于起始或基础化合物, 特别适合于医药应用。这些盐必须具有生理学上可接受的阴离子或阳离子。本发明化合物的适合的生理学上可接受的酸加成盐是无机酸和有机酸的盐, 无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、磺酸和硫酸, 有机酸例如乙酸、茶碱乙酸、亚甲二 -b- 氧基萘甲酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、水杨酸、富马酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对 - 甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸。适合的药理学上可接受的碱盐是铵盐、碱金属盐 (例如钠和钾盐) 和碱土金属盐 (例如镁和钙盐)。

[0057] 带有药理学上不可接受的阴离子的盐同样属于本发明的框架内, 作为中间体可用于制备或纯化药理学上可接受的盐和 / 或用在非治疗性、例如体外应用中。

[0058] 若式 (I) 化合物在同一分子中包含酸性和碱性基团, 本发明——除了前述盐形式以外——还包括内盐或内铵盐 (两性离子)。

[0059] 根据式 (I) 的化合物的相应盐可以借助技术人员已知的常用方法获得, 例如在溶剂或分散剂中与有机或无机酸或碱反应, 或者与其他盐交换阴离子或阳离子。

[0060] 本发明另外包括所有式 (I) 化合物的溶剂化物 (例如水合物或醇合物)、式 (I) 化合物的活性代谢产物和包含能够被消除的生理学上可接受的基团 (例如酯或酰胺) 的衍生物。

[0061] 本文所用的术语“生理学功能衍生物”表示本发明式 I 化合物的任何生理学上可接受的衍生物, 例如酯, 它们在对哺乳动物例如人类给药后, 能够 (直接或间接) 生成式 I 化合物或其活性代谢产物。

[0062] 生理学功能衍生物也包括本发明化合物的前体药物。这类前体药物可以在体内代谢为本发明化合物。这些前体药物本身可以是有或没有活性的, 本发明同样涉及它们。

[0063] 本发明化合物也可以存在各种多形形式, 例如无定形和结晶性多形形式。本发明化合物的所有多形形式都属于本发明的框架内, 构成发明的另一方面。

[0064] 优选的通式 (I) 化合物是其中一个、一个以上或全部上述取代基 R1 至 R5、X、Ar、杂芳基、杂环基和芳基彼此独立地具有下述含义 (定义) 的那些化合物, 本发明涉及优选、更优选和特别优选含义 (定义) 的所有可能组合, 以及上述含义的取代基的组合。

[0065] X 优选地是 O、NH 或 N(C₁-C₃- 烷基);

[0066] X 更优选地是 NH 或 N(C₁-C₃- 烷基), 特别优选 NH 或 N- 甲基;

[0067] R1 优选地是氟、-OCF₃ 或 C₁-C₄- 烷基;

- [0068] R1 更优选地是 C_1-C_3 -烷基, 特别优选乙基;
- [0069] R2 优选地是氢、氟、 $-OCF_3$ 或 C_1-C_4 -烷基;
- [0070] R2 更优选地是氢;
- [0071] R3 优选地是氟、 $-OCF_3$ 或 C_1-C_4 -烷基;
- [0072] R3 更优选地是 C_1-C_3 -烷基, 特别优选甲基;
- [0073] Ar 优选地是未取代或单取代的苯基或杂芳基,
- [0074] 其中取代基选自下组: 氟、氯、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)$ (C_1-C_3 -烷基)、 NH_2 、 $-NHC(O)$ (C_1-C_3 -烷基)、羟基、氧代基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 $-NH(C_1-C_3$ -烷基)、 $-N(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ 、 $-SO_2$ (C_1-C_3 -烷基)、杂环基、杂芳基、芳基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -杂芳基、 $-CH_2-NR_4R_5$ 和 $-C(O)NR_4R_5$,
- [0075] 其中 C_1-C_3 -烷基取代基可以被 C_1-C_3 -烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、杂芳基、杂环基或 OH 至少单取代,
- [0076] 且芳基、杂芳基和杂环基取代基可以被 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 至少单取代;
- [0077] Ar 更优选地是未取代或至少单取代的苯基、二氢茛基、萘基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、萘基、异喹啉基、吡啶基、喹啉基、2,3-二氢吡啶基、5,6,7,8-四氢萘基,
- [0078] 其中取代基选自下组: 氟、氯、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)$ (C_1-C_3 -烷基)、 NH_2 、 $-NHC(O)$ (C_1-C_3 -烷基)、羟基、氧代基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 $-NH(C_1-C_3$ -烷基)、 $-N(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ 、 $-SO_2$ (C_1-C_3 -烷基)、杂芳基、苯基、 $-O$ -苯基、 $-O$ -杂芳基、 $-CH_2-NR_4R_5$ 、 $-SO_2NR_4R_5$ 和 $-C(O)NR_4R_5$,
- [0079] 其中 C_1-C_3 -烷基取代基可以被 C_1-C_3 -烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、杂芳基或 OH 至少单取代,
- [0080] 且苯基和杂芳基取代基可以被 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 至少单取代;
- [0081] Ar 特别优选地是未取代或单取代的苯基、吡啶基、喹啉基、二氢茛基、2,3-二氢吡啶基、5,6,7,8-四氢萘基,
- [0082] 其中取代基选自下组: $-CN$ 、 $-C(O)$ (C_1-C_3 -烷基)、 $-NHC(O)$ (C_1-C_3 -烷基)、氧代基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 $-SO_2$ (C_1-C_3 -烷基)、杂芳基、 $-O$ -杂芳基、 $-CH_2-NR_4R_5$ 、 $-SO_2NR_4R_5$ 和 $-C(O)NR_4R_5$,
- [0083] 其中 C_1-C_3 -烷基取代基可以被杂芳基或 OH 单取代, 且杂芳基取代基可以被 C_1-C_3 -烷基单取代;
- [0084] R4 优选地是氢或 C_1-C_3 -烷基;
- [0085] R4 更优选地是氢;
- [0086] R5 优选地选自下组: 氢; 未取代或至少单取代的 C_1-C_6 -烷基、环己烯基、二氢茛基、苯基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、呋喃基和哌啶基,
- [0087] 其中取代基选自下组: 氟、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-O$ -苯基、 $-C(O)$ -苯基、 $-N(CH_3)_2$ 、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、未取代或至少单取代的苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、吗啉基、吡咯烷基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、

哌啶基、四氢吡喃基、三唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噁唑基和二氢异噁唑基，

[0088] 它们的取代基进而选自下组：氟、氯、氧代基、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、苯基、吡啶基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

[0089] R5 更优选地选自下组：氢；未取代或单取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、环己烯基、二氢茚基、苯基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、呋喃基和哌啶基，其中取代基选自下组：氟、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 苯基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基、羟基、未取代或至少单取代的苯基、吡啶基、噻吩基、噻啶基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、吗啉基、吡咯烷基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、哌啶基、四氢吡喃基、三唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噁唑基和二氢异噁唑基，

[0090] 它们的取代基进而选自下组：氟、氯、氧代基、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、苯基、吡啶基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

[0091] R5 特别优选地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基或吡啶基；

[0092] R4 和 R5 优选地与它们所键合的氮原子一起构成选自下组的基团：未取代或至少单取代的哌啶基、吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基，

[0093] 其中取代基选自下组：氟、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 、氧代基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、羟基、未取代或至少单取代的苯基、咪唑基、吡啶基、噻啶基、哌啶基和吡咯烷基，它们的取代基进而而是氟或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基；

[0094] R4 和 R5 更优选地与它们所键合的氮原子一起构成吡咯烷基；

[0095] 芳基优选地是苯基、二氢茚基或萘基；

[0096] 芳基更优选地是苯基或二氢茚基；

[0097] 芳基特别优选地是苯基；

[0098] 杂芳基优选地是吡啶基、噻吩基、噻啶基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、三唑基、噻唑基、异噁唑基、吡咯基、吡嗪基、噁唑基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃基、2,3-二氢吡啶基或 4,5,6,7-四氢苯并噻唑基；

[0099] 杂芳基更优选地是吡啶基、喹啉基、吡啶基、苯并呋喃基、噻吩基、噻啶基、咪唑基、呋喃基、苯并咪唑基、吡唑基、噻唑基、异喹啉基、吡咯基或 2,3-二氢吡啶基；

[0100] 杂芳基特别优选地是吡啶基、咪唑基或噻啶基；

[0101] 杂环基优选地是吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、噻唑烷基、二氢异噁唑基、哌嗪基或四氢呋喃基；

[0102] 杂环基更优选地是吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基；

[0103] 杂环基特别优选地是吡咯烷基。

[0104] 本发明也涉及这样的式 I 化合物，其中各含义为：

[0105] X O、NH 或 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ ；

[0106] R1 氟、 $-\text{OCF}_3$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基；

[0107] R2 氢、氟、 $-\text{OCF}_3$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基；

[0108] R3 氟、 $-\text{OCF}_3$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基；

[0109] Ar 未取代或单取代的苯基或杂芳基，

[0110] 其中取代基选自下组：氟、氯、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 、

NH_2 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (C_1 - C_3 -烷基)、羟基、氧代基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)₂、 $-\text{SO}_2$ (C_1 - C_3 -烷基)、杂环基、杂芳基、芳基、 $-\text{O}-$ 芳基、 $-\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{CH}_2$ - NR_4R_5 、 $-\text{SO}_2$ - NR_4R_5 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$,

[0111] 其中 C_1 - C_3 -烷基取代基可以被 C_1 - C_3 -烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、杂芳基、杂环基或 OH 至少单取代,

[0112] 且芳基、杂芳基和杂环基取代基可以被 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 至少单取代;

[0113] R_4 氢或 C_1 - C_3 -烷基;

[0114] R_5 选自下组:氢;未取代或至少单取代的 C_1 - C_6 -烷基、环己烯基、二氢茛基、苯基、吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、呋喃基和哌啶基,其中取代基选自下组:氟、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 苯基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羟基、未取代或至少单取代的苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、吗啉基、吡咯烷基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、哌啶基、四氢吡喃基、三唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基和二氢异噻唑基,

[0115] 它们的取代基进而选自下组:氟、氯、氧代基、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、苯基、吡啶基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、羟基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;或者

[0116] R_4 和 R_5 与它们所键合的氮原子一起构成选自下组的基团:未取代或至少单取代的哌啶基、吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基,

[0117] 其中取代基选自下组:氟、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)、氧代基、 C_1 - C_3 -烷基、羟基、未取代或至少单取代的苯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基和吡咯烷基,它们的取代基进而是氟或 C_1 - C_3 -烷基;

[0118] 芳基苯基、二氢茛基或萘基;

[0119] 杂芳基吡啶基、噻吩基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、三唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、吡嗪基、噻唑基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃基、2,3-二氢吡啶基或 4,5,6,7-四氢苯并噻唑基;

[0120] 杂环基吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、噻唑烷基、二氢异噻唑基、哌嗪基或四氢呋喃基;

[0121] 及其生理学上所耐受的盐。

[0122] 本发明进一步涉及这样的式 I 化合物,其中各含义为:

[0123] X NH 或 $\text{N}(\text{C}_1$ - C_3 -烷基);

[0124] R_1 C_1 - C_3 -烷基;

[0125] R_2 氢;

[0126] R_3 C_1 - C_3 -烷基;

[0127] Ar 未取代或单取代的苯基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、嘧啶基、吡啶基、异喹啉基、吡啶基、喹啉基或 2,3-二氢吡啶基,

[0128] 其中取代基选自下组:氟、氯、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (C_1 - C_3 -烷基)、 NH_2 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (C_1 - C_3 -烷基)、羟基、氧代基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)

基)₂、-SO₂(C₁-C₃-烷基)、杂芳基、苯基、-O-苯基、-O-杂芳基、-CH₂-NR₄R₅、-SO₂NR₄R₅和 -C(O)NR₄R₅,

[0129] 其中 C₁-C₃-烷基取代基可以被 C₁-C₃-烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、杂芳基或 OH 至少单取代,

[0130] 且苯基和杂芳基取代基可以被 C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 至少单取代;

[0131] R₄ 氢;

[0132] R₅ 选自下组:氢;未取代或单取代的 C₁-C₆-烷基、环己烯基、二氢茚基、苯基、吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、呋喃基和哌啶基,

[0133] 其中取代基选自下组:氟、-CN、-C(O)NH₂、-O-苯基、-C(O)-苯基、-N(CH₃)₂、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基、未取代或至少单取代的苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、吗啉基、吡咯烷基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、哌啶基、四氢吡喃基、三唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基和二氢异噻唑基,

[0134] 它们的取代基进而选自下组:氟、氯、氧代基、CF₃、-OCF₃、-NO₂、苯基、吡啶基、-NHC(O)CH₃、-COOH、羟基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、-SO₂NH₂、-C(O)NH₂和 -N(CH₃)₂;或者

[0135] R₄和 R₅与它们所键合的氮原子一起构成未取代或至少单取代的吡咯烷基,

[0136] 其中取代基选自下组:C₁-C₃-烷基和羟基;

[0137] 芳基 苯基或二氢茚基;

[0138] 杂芳基 吡啶基、喹啉基、吡啶基、苯并呋喃基、噻吩基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、噻唑基、异喹啉基、吡咯基或 2,3-二氢吡啶基;

[0139] 及其生理学上所耐受的盐。

[0140] 本发明也涉及这样的式 I 化合物,其中各含义为:

[0141] X NH 或 N-甲基;

[0142] R₁ 乙基;

[0143] R₂ 氢;

[0144] R₃ 甲基;

[0145] Ar 未取代或单取代的苯基、二氢茚基、5,6,7,8-四氢萘基、吡啶基、喹啉基、2,3-二氢吡啶基,

[0146] 其中取代基选自下组:-CN、-C(O)(C₁-C₃-烷基)、-NHC(O)(C₁-C₃-烷基)、氧代基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、-SO₂(C₁-C₃-烷基)、杂芳基、-O-杂芳基、-CH₂-NR₄R₅、-SO₂NR₄R₅和 -C(O)NR₄R₅,其中 C₁-C₃-烷基取代基可以被杂芳基或 OH 单取代,

[0147] 杂芳基取代基可以被 C₁-C₃-烷基单取代;

[0148] R₄ 氢;

[0149] R₅ 氢、C₁-C₃-烷基或吡啶基;或者

[0150] R₄和 R₅与它们所键合的氮原子一起构成吡咯烷基;

[0151] 杂芳基吡啶基、咪唑基或嘧啶基;

[0152] 及其生理学上所耐受的盐。

[0153] 本发明也涉及选自下组的通式 I 化合物:

- [0154] 3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苄腈；
- [0155] 3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苯甲酰胺；
- [0156] 5-(3-乙酰基苯基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮；
- [0157] N-[3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苯基]乙酰胺；
- [0158] 3-乙基-6-甲基-5-(喹啉-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮；
- [0159] 4-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苯磺酰胺；
- [0160] 3-乙基-6-甲基-5-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基氨基]-1H-吡啶-2-酮；
- [0161] 3-乙基-5-(4-咪唑-1-基苯基氨基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮；
- [0162] 5-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮；
- [0163] 4-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)-N-吡啶-2-基苯磺酰胺；
- [0164] 3-乙基-6-甲基-5-(5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮；
- [0165] N-[6-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基]乙酰胺；
- [0166] 6-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基基)烟腈；
- [0167] 3-乙基-6-甲基-5-(1-氧代二氢茚-5-基氨基)-1H-吡啶-2-酮；
- [0168] 3-乙基-6-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶-2-酮；
- [0169] 3-乙基-6-甲基-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮；
- [0170] 5-(2-乙酰基苯基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮；
- [0171] 5-(4-乙酰基苯基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮；
- [0172] 3-乙基-6-甲基-5-(吡啶-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮；
- [0173] 3-乙基-5-(3-甲氧基苯氧基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮；
- [0174] 3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氧基)苄腈；
- [0175] 3-乙基-6-甲基-5-(3-甲氨基甲基苯基氨基)-1H-吡啶-2-酮；
- [0176] 3-乙基-5-(3-羟甲基苯基氨基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮；
- [0177] 3-乙基-5-(3-甲磺酰基苯基氨基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮；
- [0178] 3-乙基-6-甲基-5-[3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基]-1H-吡啶-2-酮；
- [0179] 3-乙基-6-甲基-5-(3-吡咯烷-1-基甲基苯基氨基)-1H-吡啶-2-酮；
- [0180] 3-乙基-5-[3-(1-羟基乙基)苯基氨基]-6-甲基-1H-吡啶-2-酮；
- [0181] 3-乙基-6-甲基-5-(甲基苯基氨基)-1H-吡啶-2-酮；
- [0182] 及其生理学上所耐受的盐。

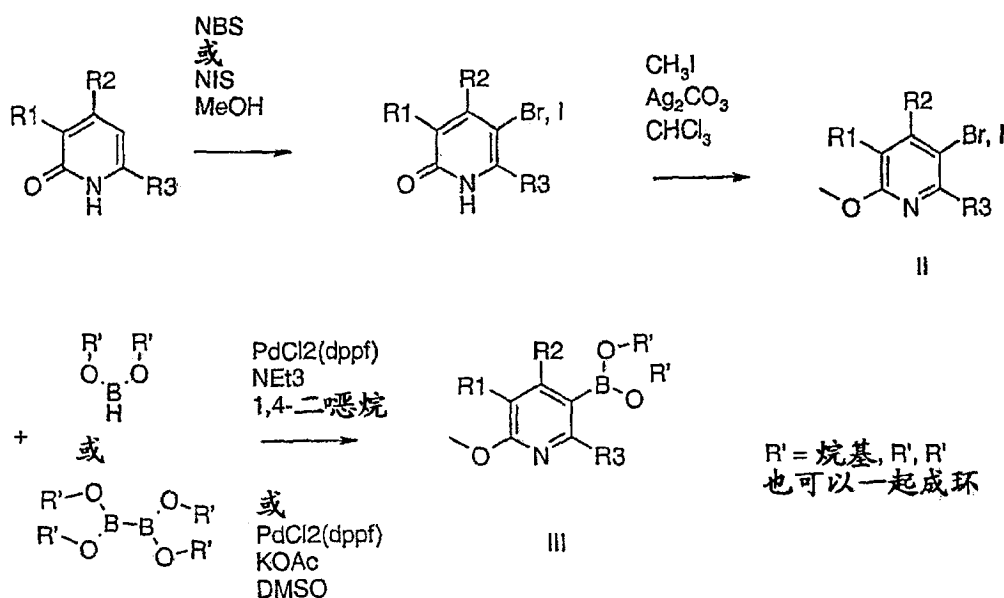
[0183] 如果式 I 化合物包含一个或多个酸性或碱性基团或者一个或多个碱性杂环,相应的生理学或毒理学上可接受的盐也属于本发明,尤其药学上可用的盐。因而,具有酸性基团、例如一个或多个 COOH 基团的式 I 化合物能够例如作为碱金属盐使用,优选钠或钾盐,或者碱土金属盐,例如钙或镁盐,或者铵盐,例如氨或有机胺或氨基酸的盐。具有一个或多个碱性即可质子化基团或者包含一个或多个碱性杂环的式 I 化合物也可以使用它们与无机或有机酸的生理学上所耐受的酸加成盐的形式,例如盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、葡糖酸盐等。如果式 I 化合物在分子中包含

酸性和碱性基团,那么除了所述盐形式以外,内盐或称内铵盐也属于本发明。借助惯用方法可以从式 I 化合物得到盐,例如在溶剂或分散剂中与酸或碱合并,或者与其他盐交换阴离子。

[0184] 式 I 化合物如果被适当取代的话,可以存在立体异构形式。如果式 I 化合物含有一个或多个不对称中心,它们可以彼此独立地具有 S 构型或 R 构型。本发明包括所有可能的立体异构体,例如对映体或非对映体,和两种或多种立体异构形式、例如对映体和 / 或非对映体的任意比例混合物。因而,对映体的例如对映体纯的形式即均为左旋和右旋的对映体、两种对映体的不同比例混合物形式或者外消旋物的形式属于本发明。如果需要,可以制备个别的立体异构体,借助惯用方法分馏混合物,或者例如进行立体选择性合成。如果存在可移动的氢,本发明也包括式 I 化合物的互变形式。

[0185] 式 I 化合物可以借助各种化学方法制备,它们同样属于本发明。一些典型途径在如下所述流程 1 至 3 的反应顺序中示出。取代基 R 在每种情况下如上述所定义,下文另有指示除外。起始化合物和中间体是商业上可获得的或者可以借助技术人员已知的方法制备。

[0186]



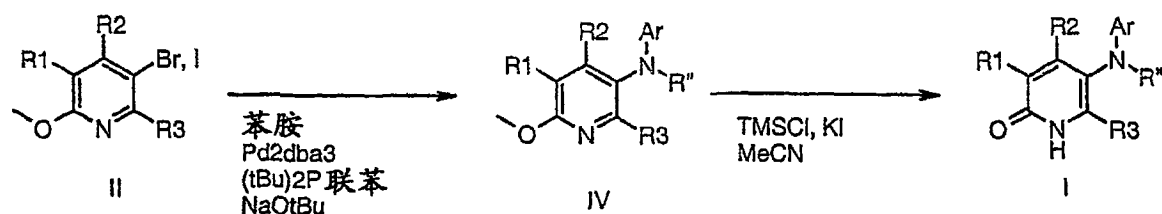
[0187] 流程 1

[0188] 因而例如,从中间体 II 或 III (可能的制备如流程 1 所述) 得到式 I 化合物,如流程 2 和 3 所示。

[0189] 中间体 II 可以从适当的 R1-、R2- 和 R3- 取代的 2(1H)-吡啶酮、通过溴化或碘化 (这可以例如用 N-溴琥珀酰亚胺或 N-碘琥珀酰亚胺、以甲醇作为溶剂进行) 以及随后 O-烷基化 (例如用甲基碘在二氯甲烷中,加入碳酸银) 制备。例如,选择 3-乙基-6-甲基-2(1H)-吡啶酮作为原料,制备其中 R1 等于乙基、R2 等于氢和 R3 等于甲基的化合物。根据 R1-R3 所需的基团,有可能采用其他适当取代的 2(1H)-吡啶酮作为原料。

[0190] 中间体 III 可以从中间体 II、通过钯-催化的硼基化 (例如与双 (频哪醇代) 二硼或 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷反应,以二氯化钯 1,1'-双 (二苯膦基) 二茂铁作为催化剂,以乙酸钾或三乙胺作为碱,以二甲基亚砜或 1,4-二噁烷作为溶剂) 而制备。

[0191]



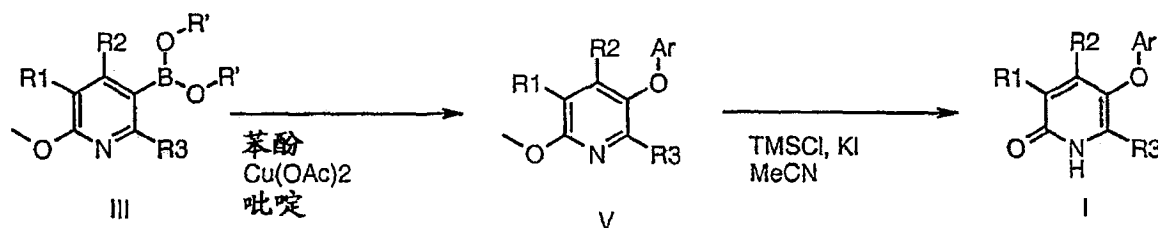
R'' = H, C1-C3 烷基

S

[0192] 流程 2

[0193] 式 IV 化合物可以通过与苯胺进行钯 - 催化的 Buchwald-Hartwig 胺化 (流程 2) 而制备。从式 IV 化合物中消去甲基 (例如用三甲基氯代硅烷和碘化钾在乙腈中), 得到式 I 吡啶酮。

[0194]



[0195] 流程 3

[0196] 式 V 化合物的制备可以开始于中间体 III, 使其与酚进行铜 - 催化的偶联 (例如在吡啶中) (流程 3)。从式 V 化合物中消去甲基 (例如用三甲基氯代硅烷和碘化钾在乙腈中), 得到式 I 吡啶酮。

[0197] 用在流程 II 和 III 中的苯胺和酚可以购买或者用文献已知的酸合成。

[0198] 在所有的工艺中, 分子中的官能团可以适当地在某些反应方法中被暂时保护。这类保护基团是技术人员所熟悉的。有关基团的保护基团的选择和它们的引入与消去方法在文献中都有描述, 能够没有困难地酌情根据个别情况调整。

[0199] 本发明也涉及根据式 I 的化合物作为药物或药品的用途。

[0200] 通式 (I) 化合物是 PARP 抑制剂, 因此适合于治疗涉及 PARP、受其促进或者由其牵连而产生的疾病。

[0201] 能够用根据本发明的化合物治疗的疾病的实例包括: 由归因于坏死或细胞程序死亡的细胞损伤或细胞死亡所导致的组织损伤、神经元介导的组织损伤或障碍、脑缺血、头部创伤、卒中、再灌注损伤、神经病性紊乱与神经变性障碍、血管意外 (vascular stroke)、心血管障碍、心肌梗死、心肌缺血、实验性变应性脑脊髓炎 (EAE)、多发性硬化 (MS)、涉及心脏手术的缺血、年龄 - 相关性黄斑变性、关节炎、动脉硬化、癌症、骨骼肌变性障碍继之以复制衰老、糖尿病和糖尿病性心肌障碍。

[0202] 本发明化合物优选地用于治疗由缺血或再灌注损伤所导致的疾病。能够治疗的疾病更优选地选自下组: 脑缺血、再灌注损伤、心血管障碍、心肌梗死、心肌缺血和涉及心脏手术的缺血。

[0203] 本发明化合物特别能够用于治疗心肌梗死。

[0204] 术语治疗在上述规定中也包括上述疾病的预防、疗法或治愈。

[0205] 本发明式 I 化合物和它们生理学上所耐受的盐能够用在动物中, 优选哺乳动物,

特别是人类,其本身作为药物、彼此混合或者作为药物制备物的形式。本发明也涉及用作药物的式 I 化合物和它们生理学上所耐受的盐、它们在所述病理阶段疗法中的用途和它们制备其药品和具有 PARP- 抑制效应的药物的用途。本发明进一步涉及药物制备物,包含作为活性成分的有效剂量的至少一种式 I 化合物和 / 或其生理学上所耐受的盐以及常用的药学上可接受的载体和赋形剂。药物制备物在正常情况下包含 0.1 至 90 重量%的式 I 化合物和 / 或它们生理学上所耐受的盐。药物制备物可以按照本身已知的方式制备。为此,将式 I 化合物和 / 或它们生理学上所耐受的盐与一种或多种固体或液体药物载体和 / 或赋形剂混合在一起,如果需要的话与其他活性药物成分联合转化为适合的呈递形式或剂型,然后可以在人类医学或兽医学中作为药物使用。

[0206] 包含本发明式 I 化合物和 / 或它们生理学上所耐受的盐的药物能够被口服或肠胃外给药,例如静脉内、直肠、吸入或局部方式,优选的给药依赖于个体情况,例如所要治疗的障碍的特定表现。

[0207] 技术人员在其专业知识的基础上熟悉适合于所需药物制剂的赋形剂。除了溶剂、凝胶生成剂、栓剂基质、片剂赋形剂和其他活性成分载体以外,还有可能使用例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、防沫剂、掩味剂、防腐剂、增溶剂、达到储库效果的试剂、缓冲物质或着色剂。

[0208] 就口服给药形式而言,将活性化合物与适合于这种目的的添加剂混合,例如载体、稳定剂或惰性稀释剂,借助常用方法转化为适合的呈递形式,例如片剂、包衣片、硬明胶胶囊、水性、醇性或油性溶液。能够使用的惰性载体的实例有阿拉伯胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉,尤其玉米淀粉。而且有可能制备成干颗粒和湿颗粒。适合的油性载体或溶剂例如有植物油或动物油,例如葵花油或鱼肝油。适合于水性或醇性溶液的溶剂例如有水、乙醇或糖溶液或者其混合物。也用于其他给药形式的其他赋形剂例如有聚乙二醇和聚丙二醇。

[0209] 就皮下或静脉内给药而言,如果需要的话将活性化合物用常用于这种目的的物质如增溶剂、乳化剂或其他赋形剂转化为溶液、悬液或乳液。式 I 化合物和它们生理学上所耐受的盐也能够被冷冻干燥,所得冻干产物例如用于制备注射或输注产品。适合的溶剂的实例有水、生理盐水或醇类,例如乙醇、丙醇、甘油,以及糖溶液如葡萄糖或甘露糖醇溶液,或者各种所述溶剂的混合物。

[0210] 适合于以气雾剂或喷雾剂形式给药的药物制剂例如有式 I 活性成分或它们生理学上所耐受的盐在药学上可接受的溶剂、特别是如乙醇或水或者这类溶剂的混合物中的溶液、悬液或乳液。如果需要,制剂也可以包含其他药物赋形剂,如表面活性剂、乳化剂和稳定剂和推进气体。这样一种制备物在正常情况下包含约 0.1 至 10、特别是约 0.3 至 3 重量百分比的活性成分。

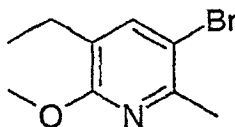
[0211] 所要给药的式 I 活性成分或其生理学上所耐受的盐的剂量依赖于个体情况,必须根据个体情况的环境加以调整以达到最佳效果。这固然依赖于用于治疗或预防的各种化合物的给药频率和作用效力与持续时间,不过也依赖于所要治疗的疾病的属性与严重性、所要治疗的人或动物的性别、年龄、体重与个体反应和治疗是急性的还是预防性的。式 I 化合物对体重约 75kg 的患者给药的每日剂量在正常情况下为 0.001mg/kg 体重至 100mg/kg 体重,优选 0.01mg/kg 体重至 20mg/kg 体重。该剂量可以以单一剂量的方式给予或者分为多

份单一剂量,例如两份、三份或四份。尤其就心肌梗死急性期的治疗而言,例如在重症监护室中,借助注射或输注、例如连续静脉内输注的肠胃外给药也可能是有利的。

[0212] 实验

[0213] 缩写列表

[0214]	nBuLi	丁基锂
[0215]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0216]	DMSO	二甲基亚砷
[0217]	eq.	摩尔当量
[0218]	MeCN	乙腈
[0219]	MeOH	甲醇
[0220]	NaOtBu	叔丁醇钠
[0221]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0222]	NEt ₃	三乙胺
[0223]	NIS	N-碘琥珀酰亚胺
[0224]	PdCl ₂ (pddf)	1,1'-双(二苯膦基)二茂铁氯化钯(II)
[0225]	Pd ₂ dba ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
[0226]	RT	室温
[0227]	RP-HPLC	反相高效液相色谱
[0228]	(tBu) ₂ P 联苯	二(叔丁基)联苯膦
[0229]	TFA	三氟乙酸
[0230]	THF	四氢呋喃
[0231]	TMSCl	三甲基甲硅烷基氯
[0232]	KI	碘化钾
[0233]	式 II 卤化物的合成	
[0234]	借助溴化物证明流程 1 所示合成(R1 等于乙基,R2 等于氢,R3 等于甲基):	
[0235]	3-溴-5-乙基-6-甲氧基-2-甲基吡啶(化合物 1)	
[0236]		



[0237] 将 3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮(23.92g,174.4mmol)与 N-溴琥珀酰亚胺(32.67g,183.5mmol)在甲醇(450ml)中的混合物在室温氮下搅拌。几小时后生成浓稠的悬液,在 RT 搅拌另外 24h。浓缩反应混合物至原始体积的一半至三分之一,用 200ml 水稀释。将混合物在冰浴中冷却,同时搅拌,然后抽吸过滤。将残余物用冷水洗涤,在 65℃ 干燥。得到 35.93g(95%)5-溴-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮,为米色粉末的形式。

[0238] 将 5-溴-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮(25g,115.7mmol)溶于 200ml 氯仿,生成橙色溶液。加入碳酸银(31.9g,115.7mmol),剧烈搅拌混合物。向这种悬液加入甲基碘(10.8ml,1.5mmol),然后在 RT 氮下暗处搅拌。3 天后,将混合物过滤,在旋转蒸发器中浓缩溶液。残余物经过硅胶色谱处理,以正庚烷作为移动相,得到无色的油(21.7g,82%)。

[0239] MS :m/z = 230 和 232 (M+1)

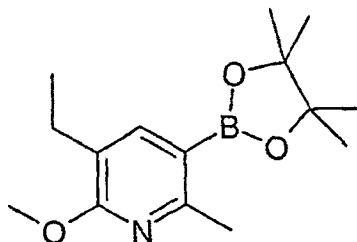
[0240] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 7, 44 (s, 1H) ; 3, 91 (s, 3H) ; 2, 52 (q, 2H, J = 7, 6Hz) ; 2, 50 (s, 3H) ; 1, 16 (t, 3H, J = 7, 6Hz).

[0241] 式 III 硼酸酯的合成

[0242] 借助硼酸的频哪醇酯证明流程 1 所示合成 (R1 等于乙基, R2 等于氢, R3 等于甲基) :

[0243] 3-乙基-2-甲氧基-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (化合物 2)

[0244]



[0245] 将 3-溴-5-乙基-6-甲氧基-2-甲基吡啶 (11.51g, 50mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (8.31g, 64.95mmol) 和三乙胺 (21.84ml, 164.4mmol) 在氩下溶于 100ml 二噁烷, 然后加入 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁氯化钯 (II) (1.94g, 2.65mmol)。将混合物在 90℃ 搅拌 18h, 冷却, 用乙酸乙酯稀释, 通过硅胶过滤。将溶液冷却至 0℃, 与水混合, 用乙酸乙酯萃取两次。干燥和浓缩有机相, 经过硅胶色谱处理, 在 45℃ 真空干燥烘箱中干燥。得到淡米色固体 (9.94g, 72%)。

[0246] MS :m/z = 278 (M+1)

[0247] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 7, 68 (s, 1H) ; 3, 95 (s, 3H) ; 2, 62 (s, 3H) ; 2, 53 (q, 2H, J = 7, 6Hz) ; 1, 33 (s, 12H) ; 1, 16 (t, 3H, J = 7, 6Hz).

[0248] 式 IV 苯氨基吡啶的合成 (流程 2)

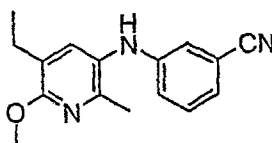
[0249] 一般工艺

[0250] 在氩下, 将 135mg (1.4mmol) 叔丁醇钠溶于 2ml 甲苯, 加入 230mg (1mmol) 化合物 1 和 2mmol 各种苯胺, 在 RT 搅拌 10min, 然后加入 48mg (0.16mmol) 2-(二叔丁膦基)联苯和 9.2mg (0.01mmol) 三(二亚苄基丙酮)钯 (0)。使混合物在 100℃ 微波炉 (CEM Discover) 中反应 30min, 然后用水和乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土柱 (Varian Chem Elut) 过滤。借助 RP-HPLC 分离所需产物, 收率在 5 与 50% 之间。

[0251] 化合物 3 的合成方法

[0252] 3-(5-乙基-6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基氨基)苄腈 (化合物 3)

[0253]



[0254] 在氩下, 将 125mg (1.3mmol) 叔丁醇钠溶于 2ml 甲苯, 加入 230mg (1mmol) 化合物 1 和 236mg (2mmol) 2-氨基苄腈, 在 RT 搅拌 10min, 然后加入 48mg (0.16mmol) 2-(二叔丁膦基)联苯和 9.2mg (0.01mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0)。使混合物在 180℃ 微波炉 (CEM

Discover) 中反应 15min, 然后用水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取两次, 浓缩有机相, 然后经过 RP-HPLC 纯化。得到 25mg (9% 理论收率) 标题化合物。

[0255] MS : $m/z = 268 (M+1)$ 。

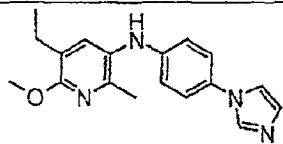
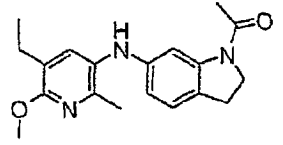
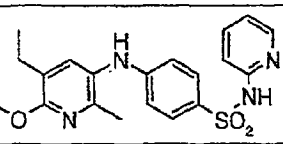
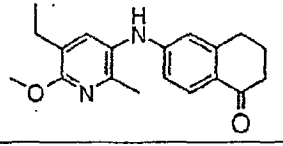
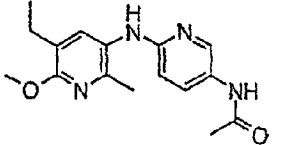
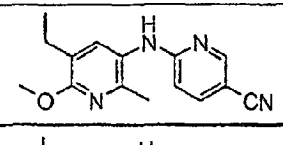
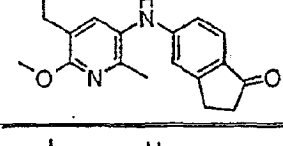
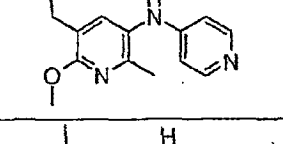
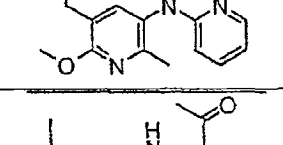
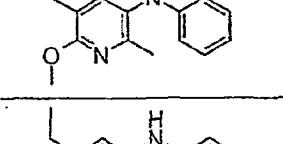
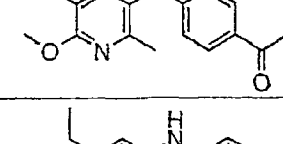
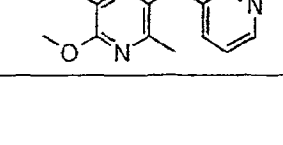
[0256] 按照上述一般工艺制备下列式 IV 化合物。在这种情况下用于化合物 4 至 21 和 24 至 30 的苯胺如下：

[0257] 4 : 3-氨基苯甲酰胺 ; 5 : 3-乙酰基苯胺 ; 6 : N-(3-氨基苯基) 乙酰胺 ; 7 : 3-氨基喹啉 ; 8 : 4-氨基苯磺酰胺 ; 9 : 4-(吡啶-3-基氧基) 苯胺 ; 10 : 4-(咪唑-1-基) 苯胺 ; 11 : 1-(6-氨基-2,3-二氢吡啶-1-基) 乙酮 ; 12 : 4-氨基-N-吡啶-2-基苯磺酰胺 ; 13 : 6-氨基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮 ; 14 : N-(6-氨基吡啶-3-基) 乙酰胺 ; 15 : 6-氨基烟腈 ; 16 : 5-氨基二氢茚-1-酮 ; 17 : 4-氨基吡啶 ; 18 : 2-氨基吡啶 ; 19 : 2-乙酰基苯胺 ; 20 : 4-乙酰基苯胺 ; 21 : 3-氨基吡啶 ; 24 : 3-(甲氨基甲基) 苯胺 ; 25 : 3-羟甲基苯胺 ; 26 : 3-甲磺酰基苯胺 ; 27 : 3-(2-甲基嘧啶-4-基) 苯胺 ; 28 : 3-吡咯烷-1-基甲基苯胺 ; 29 : 1-(3-氨基苯基) 乙醇 ; 30 : N-甲基苯胺。

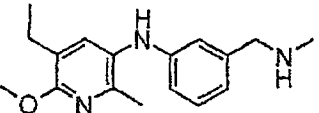
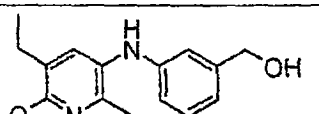
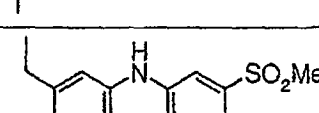
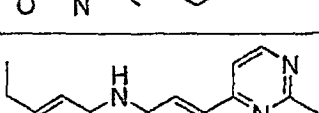
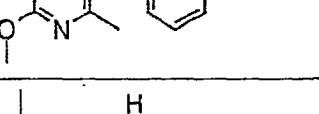
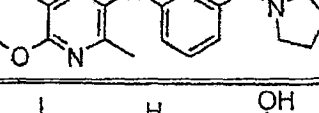
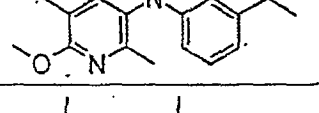
[0258]

化合物	结构	质量 $m/z =$
4		286 (M+1)
5		285 (M+1)
6		300 (M+1)
7		294 (M+1)
8		322 (M+1)
9		337 (M+1)

[0259]

10		309 (M+1)
11		326 (M+1)
12		399 (M+1)
13		311 (M+1)
14		301 (M+1)
15		269 (M+1)
16		297 (M+1)
17		244 (M+1)
18		244 (M+1)
19		285 (M+1)
20		285 (M+1)
21		244 (M+1)

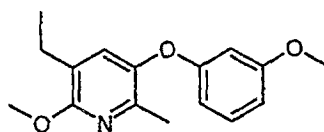
[0260]

24		286 (M+1)
25		273 (M+1)
26		321 (M+1)
27		335 (M+1)
28		326 (M+1)
29		287 (M+1)
30		257 (M+1)

[0261] 式 V 芳基醚吡啶的合成 (流程 3)

[0262] 3-乙基-2-甲氧基-5-(3-甲氧基苯氧基)-6-甲基吡啶 (化合物 22)

[0263]

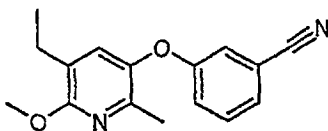


[0264] 将 277mg (1mmol) 化合物 2、62mg (0.5mmol) 3-甲氧基苯酚和 90mg (0.5mmol) 乙酸铜 (II) 混合在 3ml 二氯甲烷中, 然后加入 253mg (2.5mmol) 三乙胺, 将混合物在 RT 搅拌 16h。将混合物与水和二氯甲烷混合, 通过硅藻土柱过滤, 经过 RP-HPLC 纯化。得到 36mg (26% 理论收率) 无色的油。

[0265] MS :m/z = 274 (M+1)。

[0266] 3-(5-乙基-6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基氧基) 苄腈 (化合物 23)

[0267]



[0268] 从 60mg (0.5mmol) 3-氰基苯酚开始, 类似地分离 35mg (26% 理论收率) 上述标题化合物。

[0269] MS : $m/z = 269 (M+1)$ 。

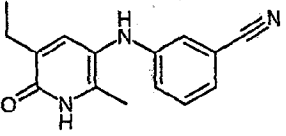
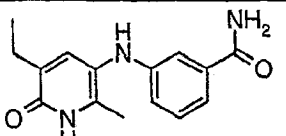
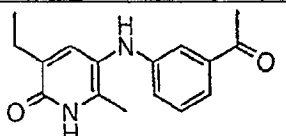
[0270] 借助式 IV 和 V 的 2-甲氧基吡啶的去保护作用合成式 I 吡啶酮

[0271] 一般工艺

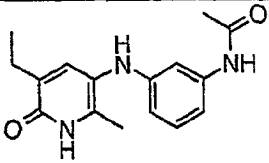
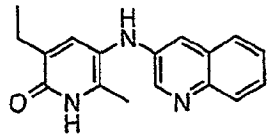
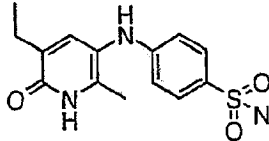
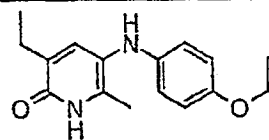
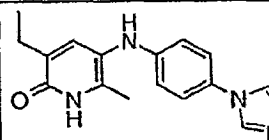
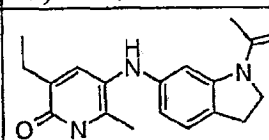
[0272] 在氩下, 将 2 当量碘化钾和 2 当量三甲基氯代硅烷加入到式 IV 或 V 的 2-甲氧基吡啶在无水乙腈 (3-5ml/mmol) 中的混合物中, 将浑浊的混合物在 60-80°C 加热 1-3h。然后将混合物冷却至 RT, 用水稀释。抽吸滤出沉淀产物, 用水洗涤, 在 40°C 真空干燥烘箱中干燥。滤液用乙酸乙酯萃取, 有时在浓缩后得到进一步产物, 如果必要的话经过 HPLC 纯化。

[0273] 按照这些方法合成下列实施例:

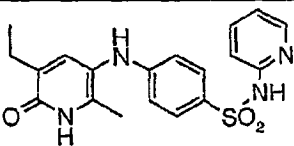
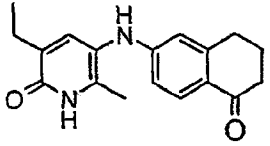
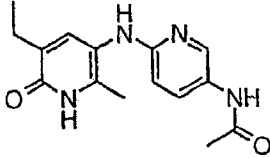
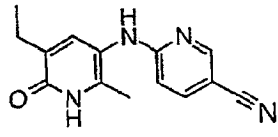
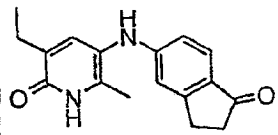
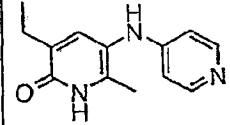
[0274]

实施例	结构和化合物名称	质量 $m/z =$	NMR ($CDCl_3$) $\delta =$
1	 3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苄腈	254 (M+1)	
2	 3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苯甲酰胺	272 (M+1)	
3	 5-(3-乙酰基苯基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮	271 (M+1)	15.3 (1H, br s), 7.59 (1H, s), 7.46 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.84 (1H, m), 2.63 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.20 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

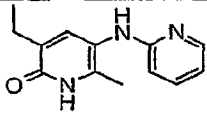
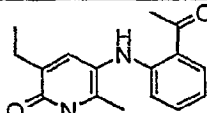
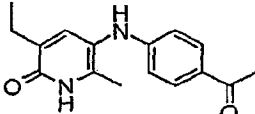
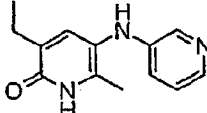
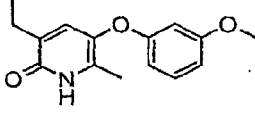
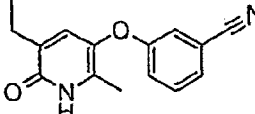
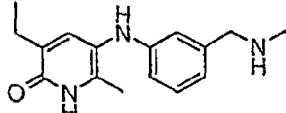
[0275]

4	 N-[3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苯基]乙酰胺	286 (M+1)	14.8 (1H, br s), 7.59 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.14 (1H, m), 6.71 (1H, m), 6.36 (1H, m), 2.59 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.19 (3H, t, J=7.5Hz).
5	 3-乙基-6-甲基-5-(喹啉-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮	280 (M+1)	
6	 4-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)苯磺酰胺	308 (M+1)	
7	 3-乙基-6-甲基-5-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基氨基]-1H-吡啶-2-酮	323 (M+1)	
8	 3-乙基-5-(4-咪唑-1-基苯基氨基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮	295 (M+1)	
9	 5-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮	312(M+1)	

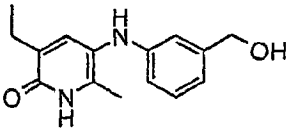
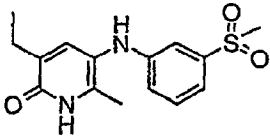
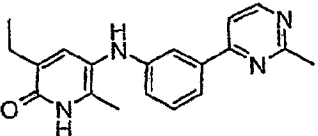
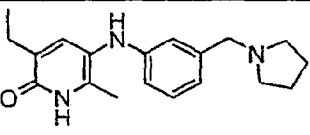
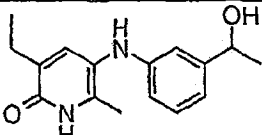
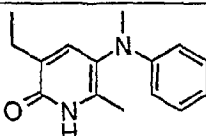
[0276]

10	 4-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)-N-吡啶-2-基苯磺酰胺	385 (M+1)	
11	 3-乙基-6-甲基-5-(5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮	297 (M+1)	
12	 N-[6-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基]乙酰胺	287 (M+1)	
13	 6-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)烟腈	255 (M+1)	
14	 3-乙基-6-甲基-5-(1-氧代二氢茚-5-基氨基)-1H-吡啶-2-酮	283 (M+1)	
15	 3-乙基-6-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶-2-酮	230 (M+1)	

[0277]

16	 3-乙基-6-甲基-5-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡啶-2-酮	230 (M+1)	
17	 5-(2-乙酰基苯基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮	271 (M+1)	
18	 5-(4-乙酰基苯基氨基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮	271 (M+1)	
19	 3-乙基-6-甲基-5-(吡啶-3-基氨基)-1H-吡啶-2-酮	230 (M+1)	
20	 3-乙基-5-(3-甲氧基苯氧基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮	260 (M+1)	11.7 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.08 (1H, s), 6.61 (1H, m), 6.44 (1H, m), 6.39 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.35 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.01 (3H, s), 1.05 (3H, t, J=7.5 Hz).
21	 3-(5-乙基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氧基)苄腈	255 (M+1)	
22	 3-乙基-6-甲基-5-(3-甲氨基甲基苯基氨基)-1H-吡啶-2-酮	272 (M+1)	

[0278]

23	 3-乙基-5-(3-羟甲基苯基氨基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮	259 (M+1)	
24	 3-乙基-5-(3-甲磺酰基苯基氨基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮	307 (M+1)	
25	 3-乙基-6-甲基-5-[3-(2-甲基咪唑-4-基)苯基氨基]-1H-吡啶-2-酮	321 (M+1)	
26	 3-乙基-6-甲基-5-(3-吡咯烷-1-基甲基苯基氨基)-1H-吡啶-2-酮	312 (M+1)	
27	 3-乙基-5-[3-(1-羟基乙基)苯基氨基]-6-甲基-1H-吡啶-2-酮	273 (M+1)	
28	 3-乙基-6-甲基-5-(甲基苯基氨基)-1H-吡啶-2-酮	243 (M+1)	

[0279] 药理学研究

[0280] PARP 酶测定法

[0281] 通过温育所要测试的物质与 DNA-活化的、重组表达和纯化的 PPAR-1 酶,测定半数最大抑制剂浓度。具体而言,将各种浓度的供试物质在 50 μ l 反应溶液中在室温温育 1 小时,其中含有 50mM Tris、5mM MgCl₂、1mMDTT、200 μ M NAD、0.1mCi/ml 氚-标记的 NAD、0.1mg/ml DNA、0.1mg/ml 组蛋白、2 μ g/ml 重组表达的人 PARP-1 酶,pH = 8.0。加入 150 μ l 20%

三氯乙酸终止反应,放射性标记的蛋白质成分沉淀出来。在冰上温育 10 分钟后,通过玻璃纤维滤器分离出所标记的不溶性成分,用 20%三氯乙酸洗涤三次后,借助放射发光测量被 PARP-1 酶结合的放射性。以这种方式测定的结合率被视为供试物质的浓度的函数,得到半数最大抑制剂浓度 (IC_{50}),为供试物质减少结合率至可达到的半数最大值(无抑制剂温育)的浓度。

[0282] 以这种方式测定下列化合物的下列 IC_{50} 值:

[0283]

实施例	IC_{50} [μM]	实施例	IC_{50} [μM]
1	9.0	13	3.9
2	2.2	15	9.5
3	1.3	18	4.4
4	0.8	19	9.2
6	9.8	20	4.8
7	4.7	23	9.8
9	3.4	24	6.1
10	6.2		
12	1.1		