



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101743003 A

(43) 申请公布日 2010.06.16

(21) 申请号 200880024432.9

A61K 31/502(2006.01)

(22) 申请日 2008.05.23

A61P 35/00(2006.01)

(30) 优先权数据

60/940,203 2007.05.25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.01.12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/050372 2008.05.23

(87) PCT申请的公布数据

W02008/146035 EN 2008.12.04

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 M·J·奥康诺尔 G·C·M·史密斯

S·扎布卢多夫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 谭明胜 黄可峻

(51) Int. Cl.

A61K 31/4535(2006.01)

权利要求书 4 页 说明书 26 页 附图 3 页

(54) 发明名称

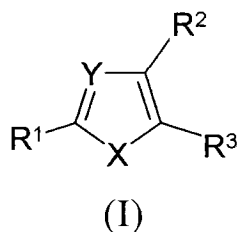
用于治疗癌症的 CHK 和 PARP 抑制剂的组合

(57) 摘要

描述了一种组合,其包含限制点激酶(CHK)抑制剂或其药学可接受的盐,以及聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂或其药学可接受的盐。

1. 一种组合,其包含限制点激酶 (CHK) 抑制剂或其药学可接受的盐,以及 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐。

2. 权利要求 1 的组合,其中所述限制点激酶 (CHK) 抑制剂选自式 (Ia) 化合物或其药学可接受的盐:



其中:

X 选自 NH、S 和 O;

Y 选自 CH 或 N;

R¹ 选自氰基、异氰基、C₁₋₆ 烷基、-NR¹¹R¹²、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、环烷基、环烯基、芳基和杂环基,条件是 R¹ 不是噻吩基;并且其中 R¹ 可任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R⁹ 取代;并且其中如果所述 R¹ 含有 -NH- 部分,所述部分的该氮可任选被选自 R¹⁰ 的基团取代;

R² 和 R³ 各自独立地选自 -C(=O)NR⁶R⁷、-SO₂NR¹⁶R¹⁷、-NHC(=O)NHR⁴ 和 -NHC(=NR⁸)NH₂;

R⁴ 选自 H、OH、-NR¹¹R¹²、苄基、C₁₋₆ 烷氧基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、巯基、CHO、-CO 芳基、-CO(C₁₋₆ 烷基)、-CONR³⁰R³¹、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-CO₂ 芳基、-CO₂NR³⁰R³¹、-S 烷基、-SO(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-S 芳基、-SO 芳基、-SO₂ 芳基、-SO₂NR³⁰R³¹ 和 -(C₁₋₆ 烷基)SO₂NR³⁰R³¹, 其中 R⁴ 可任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R¹⁵ 取代;并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分,该氮可任选被选自 R¹⁴ 的基团取代;

R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自 H、OH、OCH₃、C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、(C₁₋₃ 烷基)NR¹¹R¹²、-CH₂CH₂OH、环烷基和含有至少一个氮原子的 5,6 或 7- 元杂环基环,条件是 R⁶ 和 R⁷ 不都为 H;或者 R⁶ 和 R⁷ 与它们连接的 N 一起形成杂环状环;其中 R⁶ 和 R⁷ 可相互独立地任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R¹⁸ 取代;并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分,所述部分的该氮可任选被选自 R¹⁹ 的基团取代;

R⁸ 选自氰基、异氰基、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂- 芳基;-SO₂ 环烷基、-SO₂ 环烯基、-SO₂ 杂环基和 CF₃;其中 R⁸ 可任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R²³ 取代;

R⁹、R¹⁵、R¹⁸、R²³、R²⁴ 和 R³³ 各自独立地选自卤素、硝基、-NR³⁰R³¹、氰基、异氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基(=O)、-O(C₁₋₆ 烷基)、-O 芳基、-OCO 烷基、-NHCHO、-N(C₁₋₆ 烷基)CHO、-NHCONR³⁰R³¹、-N(C₁₋₆ 烷基)CONR³⁰R³¹、-NHCO 烷基、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基);-NHCO₂H、-N(C₁₋₆ 烷基)CO(C₁₋₆ 烷基)、-NHSO₂(C₁₋₆ 烷基)、羧基、-胺基、-CHO、-CONR³⁰R³¹、-CO(C₁₋₆ 烷基)、-CO 杂环基、-CO 环烷基、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-CO₂(芳基)、-CO₂(NR³⁰R³¹)、巯基、-S(C₁₋₆ 烷基)、-SO(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NR³⁰R³¹;其中 R⁹、R¹⁵、R¹⁸、R²³、R²⁴ 和 R³³ 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R²⁰ 取代,以及在含有 NH 或 NH₂ 的任何部分的氮上被 R²¹ 取代;

R¹⁰、R¹⁴、R¹⁹、R²⁵ 和 R³⁴ 各自独立地选自卤素、硝基、-NR³⁰R³¹、氰基、异氰基、C₁₋₆ 烷基、

C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基 (= O)、-O(C_{1-6} 烷基)、-O 芳基、-OCO 烷基、-NHCHO、-N(C_{1-6} 烷基)CHO、-NHCONR^{30R31}、-N(C_{1-6} 烷基)CONR^{30R31}、-NHCO 烷基、-NHC₂O₂(C_{1-6} 烷基)；-NHC₂O₂H、-N(C_{1-6} 烷基)CO(C_{1-6} 烷基)、-NHSO₂(C_{1-6} 烷基)、羧基、-脒基、-CHO、-CONR^{30R31}、-CO(C_{1-6} 烷基)、-CO 杂环基、-CO 环烷基、-CO₂H、-CO₂(C_{1-6} 烷基)、-CO₂(芳基)、-CO₂(NR^{30R31})、巯基、-S(C_{1-6} 烷基)、-SO(C_{1-6} 烷基)、-SO₂(C_{1-6} 烷基)、-SO₂NR^{30R31}；其中 R¹⁰、R¹⁴、R¹⁹、R²⁵ 和 R³⁴ 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R²² 取代，以及在含有 NH 或 NH₂ 的任何部分的氮上被 R²³ 取代；

R¹¹ 和 R¹² 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、芳基、杂环基；或者 R¹¹ 和 R¹² 与它们连接的 N 一起形成杂环状环；其中 R¹¹ 和 R¹² 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R³³ 取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，所述部分的该氮可任选被选自 R³⁴ 的基团取代；

R¹⁶ 和 R¹⁷ 各自独立地选自 H、OH、OCH₃、 C_{1-6} 烷氧基、NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、(C_{1-3} 烷基)NR^{11R12}、-CH₂CH₂OH、环烷基、芳基或者含有至少一个氮原子的 5、6 或 7- 元杂环基环，条件是 R¹⁶ 和 R¹⁷ 不都为 H；或者 R¹⁶ 和 R¹⁷ 与它们连接的 N 一起形成任选取代的杂环状环；其中 R¹⁶ 和 R¹⁷ 可相互独立地任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R²⁴ 取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，所述部分的该氮可任选被选自 R²⁵ 的基团取代；

R²⁰、R²² 和 R³² 各自独立地选自卤素、硝基、-NR^{30R31}、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基 (= O)、-O(C_{1-6} 烷基)、-O 芳基、-OCO 烷基、-NHCHO、-N(C_{1-6} 烷基)CHO、-NHCONR^{30R31}、-N(C_{1-6} 烷基)CONR^{30R31}、-NHCO 烷基、-NHC₂O₂(C_{1-6} 烷基)；-NHC₂O₂H、-N(C_{1-6} 烷基)CO(C_{1-6} 烷基)、-NHSO₂(C_{1-6} 烷基)、羧基、-脒基、-CHO、-CONR^{30R31}、-CO(C_{1-6} 烷基)、-CO 杂环基、-CO 环烷基、-CO₂H、-CO₂(C_{1-6} 烷基)、-CO₂(芳基)、-CO₂(NR^{30R31})、巯基、-S(C_{1-6} 烷基)、-SO(C_{1-6} 烷基)、-SO₂(C_{1-6} 烷基)、-SO₂NR^{30R31}；其中 R²⁰、R²¹ 和 R³² 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R²⁶ 取代，以及在含有 NH 或 NH₂ 的任何部分的氮上被 R²⁷ 取代；

R²¹、R²³ 和 R³⁵ 各自独立地选自卤素、硝基、-NR^{30R31}、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基 (= O)、-O(C_{1-6} 烷基)、-O 芳基、-OCO 烷基、-NHCHO、-N(C_{1-6} 烷基)CHO、-NHCONR^{30R31}、-N(C_{1-6} 烷基)CONR^{30R31}、-NHCO 烷基、-NHC₂O₂(C_{1-6} 烷基)；-NHC₂O₂H、-N(C_{1-6} 烷基)CO(C_{1-6} 烷基)、-NHSO₂(C_{1-6} 烷基)、羧基、-脒基、-CHO、-CONR^{30R31}、-CO(C_{1-6} 烷基)、-CO 杂环基、-CO 环烷基、-CO₂H、-CO₂(C_{1-6} 烷基)、-CO₂(芳基)、-CO₂(NR^{30R31})、巯基、-S(C_{1-6} 烷基)、-SO(C_{1-6} 烷基)、-SO₂(C_{1-6} 烷基)、-SO₂NR^{30R31}；其中 R²¹、R²³ 和 R³⁵ 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R²⁸ 取代，以及在含有 NH 的任何部分的氮上被 R²⁹ 取代；

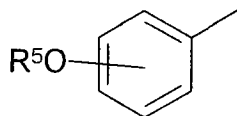
R²⁶ 和 R²⁸ 各自独立地选自卤素、硝基、-NR^{30R31}、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基 (= O)、-O(C_{1-6} 烷基)、-O 芳基、-OCO 烷基、-NHCHO、-N(C_{1-6} 烷基)CHO、-NHCONR^{30R31}、-N(C_{1-6} 烷基)CONR^{30R31}、-NHCO 烷基、-NHC₂O₂(C_{1-6} 烷基)；-NHC₂O₂H、-N(C_{1-6} 烷基)CO(C_{1-6} 烷基)、-NHSO₂(C_{1-6} 烷基)、羧基、-脒基、-CHO、-CONR^{30R31}、-CO(C_{1-6} 烷基)、-CO 杂环基、-CO 环烷基、-CO₂H、-CO₂(C_{1-6} 烷基)、-CO₂(芳基)、-CO₂(NR^{30R31})、巯基、-S(C_{1-6} 烷基)、-SO(C_{1-6} 烷基)、-SO₂(C_{1-6} 烷基)、-SO₂NR^{30R31}；

R²⁷ 和 R²⁹ 各自独立地选自卤素、硝基、-NR^{30R31}、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基 (= O)、-O(C_{1-6} 烷基)、-O 芳基、-OCO

烷基、-NHCHO、-N(C₁₋₆ 烷基)CHO、-NHCONR³⁰R³¹、-N(C₁₋₆ 烷基)CONR³⁰R³¹、-NHCO 烷基、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)；-NHCO₂H、-N(C₁₋₆ 烷基)CO(C₁₋₆ 烷基)、-NHSO₂(C₁₋₆ 烷基)、羧基、-脒基、-CHO、-CONR³⁰R³¹、-CO(C₁₋₆ 烷基)、-CO 杂环基、-CO 环烷基、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-CO₂(芳基)、-CO₂(NR³⁰R³¹)、巯基、-S(C₁₋₆ 烷基)、-SO(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NR³⁰R³¹；

R³⁰ 和 R³¹ 各自独立地选自卤素、硝基、-NH₂、氰基、异氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基(=O)、-O(C₁₋₆ 烷基)、-O 芳基、-OCO 烷基、-NHCHO、-N(C₁₋₆ 烷基)CHO、-NHCONR¹¹R¹²、-N(C₁₋₆ 烷基)CONR¹¹R¹²、-NHCO 烷基、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)；-NHCO₂H、-N(C₁₋₆ 烷基)CO(C₁₋₆ 烷基)、-NHSO₂(C₁₋₆ 烷基)、羧基、-脒基、-CHO、-CONR³⁰R³¹、-CO(C₁₋₆ 烷基)、-CO 杂环基、-CO 环烷基、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-CO₂(芳基)、-CO₂(NR³⁰R³¹)、巯基、-S(C₁₋₆ 烷基)、-SO(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NR¹¹R¹²；其中 R³⁰ 和 R³¹ 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R³² 取代；并且其中如果所述杂环基含有 -NH- 或 NH₂ 部分，所述部分的该氮可任选被选自 R³⁵ 的基团取代；

条件是：当 X 是 S；Y 是 CH；R₂ 是 C(=O)NR⁶R⁷；和 R³ 是 NHC(=O)NHR⁴ 时；则 R¹ 不是



其中 R⁵ 选自 H、任选取代的碳环基或任选取代的 C₁₋₆ 烷基；

进一步的条件是，所述化合物不是下列化合物或其药学可接受的盐：

5- 甲基 -2- 脒基 - 噻吩 -3- 羧酸 (1- 乙基 - 哌啶 -3- 基) - 酰胺；

[3-((S)-3- 氨基 - 氮杂环庚烷 -1- 羧基) -5- 乙基 - 噻吩 -2- 基] - 脒；

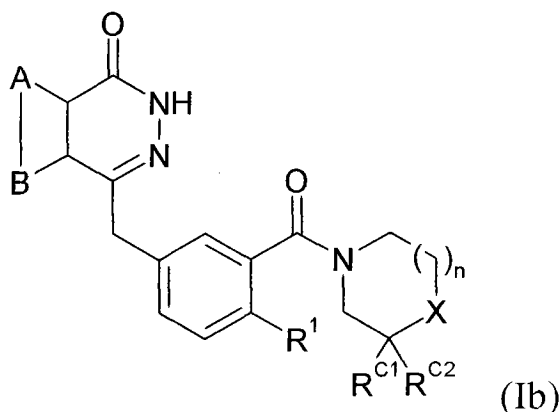
2- 吗啉 -4- 基 -4- 脒基 - 噻唑 -5- 羧或者说酸 (S) - 哌啶 -3- 基酰胺；

2- 甲基 -5- 脒基 - 噁唑 -4- 羧酸 (S) - 哌啶 -3- 基酰胺；

5-(4- 氯 - 苯基) -3- {3- [(R)-1-(2,2,2- 三氟 - 乙酰基) - 哌啶 -3- 基] - 脒基} - 噻吩 -2- 羧酸 (S) - 哌啶 -3- 基酰胺；和

N-(3- [(3S)-3- 氨基氮杂环庚烷 -1- 基] 羧基) -5- 吡啶 -2- 基 -2- 噻吩基) 脒。

3. 权利要求 1 或 2 的组合，其中所述 PARP 选自式 (Ib) 化合物或其药学可接受的盐：



其中：

A 和 B 一起代表任选取代的稠合芳环；

X 可以是 NR^x 或 CR^xR^y；

如果 X = NR^x 则 n 是 1 或 2，如果 X = CR^xR^y 则 n 是 1；

R^x 选自 H、任选取代的 C₁₋₂₀ 烷基、C₅₋₂₀ 芳基、C₃₋₂₀ 杂环基、氨基、硫代氨基、酯、酰基和磺

酰基基团；

R^Y 选自 H、羟基、氨基；

或者 R^X 和 R^Y 可以一起形成螺 $-C_{3-7}$ 环烷基或杂环基基团；

R^{C1} 和 R^{C2} 均是氢，或者当 X 是 $CR^X R^Y$ 、 R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^X 和 R^Y 时，与它们连接的碳原子一起可以形成任选取代的稠合芳环；和

R^1 选自 H 和卤素。

4. 一种药物组合物，其包含前述权利要求任一项的组合，以及药学可接受的稀释剂或载体。

5. 在有此治疗需求的温血动物例如人中治疗癌症的方法，其包括给所述动物施用有效量的权利要求 1-4 任一项的组合。

6. 用作药物的权利要求 1-3 任一项的组合。

7. 权利要求 1-3 的组合在制备用于治疗温血动物例如人的癌症的药物中的用途。

8. 一种用于治疗癌症的组合，其包含权利要求 1-3 的组合。

9. 权利要求 4-8 的方法或用途或组合，其中所述癌症是食管癌、骨髓瘤、肝细胞癌、胰腺癌、宫颈癌、尤文氏瘤、成神经细胞瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、膀胱癌、黑素瘤、肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC)、胃癌、头颈癌、脑癌、肾癌、甲状腺癌、淋巴瘤和白血病。

10. 权利要求 9 的方法或用途或组合，其中所述癌症呈转移性状态。

11. 权利要求 9 的方法或用途或组合，其中所述癌症呈非 - 转移性状态。

12. 权利要求 9 的方法或用途或组合，其中所述癌症是肾癌、甲状腺癌、肺癌、乳腺癌或前列腺癌。

用于治疗癌症的 CHK 和 PARP 抑制剂的组合

技术领域

[0001] 本发明公开了用于治疗癌症的治疗方法。

[0002] 发明背景

[0003] 化学治疗和射线照射是当前治疗癌症的主要选项,但是这两种方法的治疗应用严格地受到对正常组织的强烈副作用的限制,并且经常发展成肿瘤细胞抗药性。因此极其希望以不增加与它们有关的毒性的方式改善癌症治疗的效果。在某些情况下,达到增强效能的一种方式是通过在组合中应用抗癌剂,其中所述的组合比之于用每一单独药物能产生更好的治疗效果。

[0004] 组合治疗方法将加到用于罹患癌症的患者的治疗中。例如,在一种可能情况下中,一种药物可能发挥增加癌性细胞对组合治疗的其它药物的灵敏度。在另一情况中,抗癌剂的组合可具有增效或者甚至协同的治疗效果。

[0005] 在针对癌症的临床试验中试验的一类特别的治疗剂是哺乳动物酶聚(ADP-核糖)聚合酶-1的抑制剂,该聚(ADP-核糖)聚合酶-1亦称为聚(ADP-核糖)合成酶和聚ADP-核糖基转移酶,并且通常是指PARP-1。PARP-1是18种相关酶家族的基础成员。PARP-1涉及通过其识别并迅速结合DNA单或双链断裂的DNA损伤的发信号(D'Amours et al,1999, Biochem. J. 342:249-268)。一些观测得出这样的结论,即,PARP参与许多DNA-相关的功能,包括基因扩增、细胞分裂、分化、编程性细胞死亡、DNA碱基切除修复,并且还影响端粒长度和化学稳定性。PARP-1还与恶性转化有关。例如,PARP活性在分离的SV40-转化的成纤维细胞的分离核中更高,同时白血病细胞和结肠癌细胞显示比之于相同的正常粒性白细胞和结肠粘膜具有更高的酶活性(Miwa et al,1977, Arch. Biochem. Biophys. 181:313-321; Burzio et al,1975, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149:933-938; and Hirai et al,1983, Cancer Res. 43:3441-3446)。在癌症的临床前模型中,已显示PARP抑制剂具有广泛的化学治疗和电离辐射的作用。最近,作为单一药剂,PARP抑制剂已显示在杀灭重源重组的DNA修复过程中有缺陷的细胞例如BRCA1或BRCA2突变细胞中是有效的。已记述若干PARP抑制剂已进入临床试验。

[0006] 对治疗癌有效的另一特别种类的治疗剂是检查点激酶(checkpoint kinase, CHK)例如检查点激酶1(CHK1)的抑制剂。CHK1是一种重要的细胞周期调节成分(参见,例如, Prudhomme, Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2006, 1:55)。个别细胞通过精确复制其同源染色体然后将它们分开成分离的细胞而复制。这种DNA复制、染色体分离和分裂的循环是通过细胞中的机制来调节的,该细胞维持着步骤顺序并确保每一步骤精确执行。对于这些过程的关键是细胞周期检查点(Hartwell et al., Science, Nov 3, 1989, 246(4930):629-34),在此处可阻止细胞,以确保DNA修复机制在连续通过该周期进入有丝分裂之前有时间处理。在细胞周期调节中的关键的检查点的实例是G1/S检查点,该G1/S检查点受检查点激酶2(CHK2)和p53的调节;以及内-S和G2/M检查点,它们受Ser/Thr激酶检查点激酶1(CHK1)的监视。由于受这些检查点诱导的细胞周期停滞是一种决定性的机制,通过该机制,细胞可以克服放射-或化学治疗导致的损伤,它们通过新颖的药剂去除将

会增加肿瘤细胞对 DNA 损伤治疗的灵敏性。设计去除 G2/M 检查点的化合物的一种方法是开发关键 G2/M 调节激酶 CHK1 的抑制剂,并且此方法已显示在一些观点研究的证据起作用 (Koniaras et al., *Oncogene*, 2001, 20 :7453 ;Luo et al., *Neoplasia*, 2001, 3 :411 ;Busby et al., *Cancer Res.*, 2000, 60 :2108 ;Jackson et al., *Cancer Res.*, 2000, 60 :566)。

[0007] 已经鉴别了若干 CHK 抑制剂这些化合物包括氨基吡啶类、吡啶类、三环化合物、脲类、氨基甲酸酯类、二氮杂萘酮类、嘧啶类、苯并咪唑喹诺酮类和大环化合物 (参见,例如, Prudhomme, *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2006, 1 :55 Janetka et al., *Curr Opin Drug Discovery Dev* 2007, 10(4))。2-脲基噻吩化合物和 3-脲基噻吩化合物分别在 W003029241 和 W003028731 中被描述为 CHK 抑制剂。此外,在 W02004/081008 中稠合的三唑酮类被描述为 CHK 抑制剂。CHK 抑制剂还包括 W02005/016909 中公开的噻吩羧酰胺类;W0 2005/066163 中公开的噻吩羧酰胺类;以及 W02006/106326 中描述的取代的杂环类。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及一种组合,其包含检查点激酶 (CHK) 抑制剂或其药学可接受的盐,以及聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP) 抑制剂或其药学可接受的盐。已发现,此组合对于其抗增殖 (例如抗癌) 活性是有用的,并且因此可用于治疗人体或动物体的方法。所述癌症可能呈转移性状态或非-转移性状态。癌症的实例包括食管癌、骨髓瘤、肝细胞癌、胰腺癌、宫颈癌、尤文氏瘤、成神经细胞瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、膀胱癌、黑素瘤、肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC)、胃癌、头颈癌、脑癌、肾癌、甲状腺癌、淋巴瘤和白血病。

[0010] 附图简述

[0011] 图 1 显示 CHK 抑制剂和 PARP 抑制剂的组合同时添加并暴露于 NCI-H460 显性负相 (dn)p53 细胞系中的 IC₅₀ 图。

[0012] 图 2 显示 CHK 抑制剂和 PARP 抑制剂的组合同时添加并暴露于 NCI-H460dn p53 细胞系中的 IC₅₀ 图。

[0013] 图 3 显示 PARP 抑制剂和 CHK 抑制剂的组合同时添加并暴露于 NCI-H460dn p53 细胞系中的 IC₅₀ 图。

[0014] 图 4 显示 CHK 抑制剂接着 PARP 抑制剂的组合在 NCI-H460dn p53 细胞系中的 IC₅₀ 图。

[0015] 图 5 显示 PARP 抑制剂接着 CHK 抑制剂的组合在 NCI-H460dn p53 细胞系中的 IC₅₀ 图。

[0016] 图 6 显示 CHK 和 PARP 抑制剂的组合同时添加并暴露于 SW620 细胞系中的 IC₅₀ 图。

[0017] 发明详述

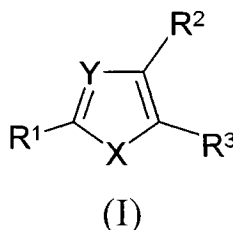
[0018] 本发明涉及一种组合,其包括 CHK 抑制剂或其药学可接受的盐,以及 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐。此组合可用于治疗或预防癌症。

[0019] CHK 抑制剂

[0020] “CHK 抑制剂”是指可抑制限制点激酶 1 (CHK) 的活性和 / 或限制点激酶 2 (CHK2) 的活性的任何化合物或物质。CHK 抑制剂是本领域已知的,并且包括氨基吡啶类、吡啶类、三环化合物、脲类、氨基甲酸酯类、二氮杂萘酮类、嘧啶类、苯并咪唑喹诺酮类和大环化合

物。已知用于本发明方法的 CHK 抑制剂包括呈游离形式的化合物或者呈化合物的药学可接受的盐的形式或者呈所述化合物或盐的药学可接受的溶剂合物的形式。特别是, CHK 抑制剂包括在 WO2005/066163 中公开的噻吩羧酰胺类(这些 CHK 抑制剂抑制 CHK1 和 CHK2 的活性)。这些 CHK 抑制剂可在有机合成领域熟练技术人员公知一些方法中制备,包括但不限于 WO2005/066163 中详细描述的方法,其全部内容通过引用并入本文。作为 CHK 抑制剂的感兴趣的噻吩羧酰胺类包括前述 WO 2005/066163 中的化合物,如下式 (I) 所示:

[0021]



[0022] 其中:

[0023] X 选自 NH、S 和 O;

[0024] Y 选自 CH 或 N;

[0025] R^1 选自氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、环烯基、芳基和杂环基,条件是 R^1 不是噻吩基;并且其中 R^1 可任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R^9 取代;并且其中如果所述 R^1 含有 $-NH-$ 部分,所述部分的该氮可任选被选自 R^{10} 的基团取代;

[0026] R^2 和 R^3 各自独立地选自 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(=O)NHR^4$ 和 $-NHC(=NR^8)NH_2$;

[0027] R^4 选自 H、OH、 $-NR^{11}R^{12}$ 、苄基、 C_{1-6} 烷氧基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、巯基、CHO、 $-CO$ 芳基、 $-CO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CONR^{30}R^{31}$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO_2$ 芳基、 $-CO_2NR^{30}R^{31}$ 、 $-S$ 烷基、 $-SO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S$ 芳基、 $-SO$ 芳基、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2NR^{30}R^{31}$ 和 $-(C_{1-6}$ 烷基) $SO_2NR^{30}R^{31}$,其中 R^4 可任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R^{15} 取代;并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分,该氮可任选被选自 R^{14} 的基团取代;

[0028] R^6 和 R^7 各自独立地选自 H、OH、 OCH_3 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $(C_{1-3}$ 烷基) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、环烷基和含有至少一个氮原子的 5,6 或 7-元杂环基环,条件是 R^6 和 R^7 不都为 H;或者 R^6 和 R^7 与它们连接的 N 一起形成杂环状环;其中 R^6 和 R^7 可相互独立地任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R^{18} 取代;并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分,所述部分的该氮可任选被选自 R^{19} 的基团取代;

[0029] R^8 选自氰基、异氰基、 $-SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2-$ 芳基、 $-SO_2$ 环烷基、 $-SO_2$ 环烯基、 $-SO_2$ 杂环基和 CF_3 ;其中 R^8 可任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R^{23} 取代;

[0030] R^9 、 R^{15} 、 R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{33} 各自独立地选自卤素、硝基、 $-NR^{30}R^{31}$ 、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基($=O$)、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-O$ 芳基、 $-OCO$ 烷基、 $-NHCHO$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CHO、 $-NHCONR^{30}R^{31}$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CONR^{30}R^{31}、 $-NHCO$ 烷基、 $-NHCO_2(C_{1-6}$ 烷基); $-NHCO_2H$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CO(C_{1-6} 烷基)、 $-NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基)、羧基、 $-脒$ 基、 $-CHO$ 、 $-CONR^{30}R^{31}$ 、 $-CO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO$ 杂环基、 $-CO$ 环烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO_2$ (芳基)、 $-CO_2(NR^{30}R^{31})$ 、巯基、 $-S(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2NR^{30}R^{31}$;其中

R^9 、 R^{15} 、 R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{33} 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R^{20} 取代,以及在含有 NH 或 NH_2 的任何部分的氮上被 R^{21} 取代;

[0031] R^{10} 、 R^{14} 、 R^{19} 、 R^{25} 和 R^{34} 各自独立地选自卤素、硝基、 $-NR^{30}R^{31}$ 、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基 (=O)、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-O$ 芳基、 $-OCO$ 烷基、 $-NHCHO$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CHO、 $-NHCONR^{30}R^{31}$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CONR³⁰R³¹、 $-NHCO$ 烷基、 $-NHCOC_2(C_{1-6}$ 烷基); $-NHCOC_2H$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CO(C_{1-6} 烷基)、 $-NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基)、羧基、 $-$ 脒基、 $-CHO$ 、 $-CONR^{30}R^{31}$ 、 $-CO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO$ 杂环基、 $-CO$ 环烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO_2$ (芳基)、 $-CO_2(NR^{30}R^{31})$ 、巯基、 $-S(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2NR^{30}R^{31}$;其中 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{19} 、 R^{25} 和 R^{34} 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R^{22} 取代,以及在含有 NH 或 NH_2 的任何部分的氮上被 R^{23} 取代;

[0032] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、芳基、杂环基;或者 R^{11} 和 R^{12} 与它们连接的 N 一起形成杂环状环;其中 R^{11} 和 R^{12} 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R^{33} 取代;并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分,所述部分的该氮可任选被选自 R^{34} 的基团取代;

[0033] R^{16} 和 R^{17} 各自独立地选自 H、OH、 OCH_3 、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(C_{1-3} 烷基) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、环烷基、芳基或者含有至少一个氮原子的 5、6 或 7-元杂环基环,条件是 R^{16} 和 R^{17} 不都为 H;或者 R^{16} 和 R^{17} 与它们连接的 N 一起形成任选取代的杂环状环;其中 R^{16} 和 R^{17} 可相互独立地任选在一个或多个碳原子上被一个或多个 R^{24} 取代;并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分,所述部分的该氮可任选被选自 R^{25} 的基团取代;

[0034] R^{20} 、 R^{22} 和 R^{32} 各自独立地选自卤素、硝基、 $-NR^{30}R^{31}$ 、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基 (=O)、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-O$ 芳基、 $-OCO$ 烷基、 $-NHCHO$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CHO、 $-NHCONR^{30}R^{31}$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CONR³⁰R³¹、 $-NHCO$ 烷基、 $-NHCOC_2(C_{1-6}$ 烷基); $-NHCOC_2H$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CO(C_{1-6} 烷基)、 $-NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基)、羧基、 $-$ 脒基、 $-CHO$ 、 $-CONR^{30}R^{31}$ 、 $-CO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO$ 杂环基、 $-CO$ 环烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO_2$ (芳基)、 $-CO_2(NR^{30}R^{31})$ 、巯基、 $-S(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2NR^{30}R^{31}$;其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{32} 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R^{26} 取代,以及在含有 NH 或 NH_2 的任何部分的氮上被 R^{27} 取代;

[0035] R^{21} 、 R^{23} 和 R^{35} 各自独立地选自卤素、硝基、 $-NR^{30}R^{31}$ 、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基 (=O)、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-O$ 芳基、 $-OCO$ 烷基、 $-NHCHO$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CHO、 $-NHCONR^{30}R^{31}$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CONR³⁰R³¹、 $-NHCO$ 烷基、 $-NHCOC_2(C_{1-6}$ 烷基); $-NHCOC_2H$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CO(C_{1-6} 烷基)、 $-NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基)、羧基、 $-$ 脒基、 $-CHO$ 、 $-CONR^{30}R^{31}$ 、 $-CO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO$ 杂环基、 $-CO$ 环烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO_2$ (芳基)、 $-CO_2(NR^{30}R^{31})$ 、巯基、 $-S(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2NR^{30}R^{31}$;其中 R^{21} 、 R^{23} 和 R^{35} 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R^{28} 取代,以及在含有 NH 的任何部分的氮上被 R^{29} 取代;

[0036] R^{26} 和 R^{28} 各自独立地选自卤素、硝基、 $-NR^{30}R^{31}$ 、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基 (=O)、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-O$ 芳基、 $-OCO$ 烷基、 $-NHCHO$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CHO、 $-NHCONR^{30}R^{31}$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CONR³⁰R³¹、 $-NHCO$ 烷基、 $-NHCOC_2(C_{1-6}$ 烷基); $-NHCOC_2H$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)CO(C_{1-6} 烷基)、 $-NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基)、羧基、 $-$ 脒基、 $-CHO$ 、 $-CONR^{30}R^{31}$ 、 $-CO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO$ 杂环基、 $-CO$ 环烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO_2$ (芳

基)、 $-\text{CO}_2(\text{NR}^{30}\text{R}^{31})$ 、巯基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$;

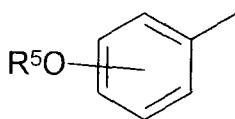
[0037] R^{27} 和 R^{29} 各自独立地选自卤素、硝基、 $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基(=O)、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{OCO}$ 烷基、 $-\text{NHCHO}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{CHO}$ 、 $-\text{NHCONR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NHCO}$ 烷基、 $-\text{NHC}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$); $-\text{NHC}_2\text{O}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{CO}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、羧基、 $-\text{脒基}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}$ 杂环基、 $-\text{CO}$ 环烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2$ (芳基)、 $-\text{CO}_2(\text{NR}^{30}\text{R}^{31})$ 、巯基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$;

[0038] R^{30} 和 R^{31} 各自独立地选自卤素、硝基、 $-\text{NH}_2$ 、氰基、异氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂环基、羟基、酮基(=O)、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{OCO}$ 烷基、 $-\text{NHCHO}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{CHO}$ 、 $-\text{NHCONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NHCO}$ 烷基、 $-\text{NHC}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$); $-\text{NHC}_2\text{O}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{CO}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、羧基、 $-\text{脒基}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}$ 杂环基、 $-\text{CO}$ 环烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2$ (芳基)、 $-\text{CO}_2(\text{NR}^{30}\text{R}^{31})$ 、巯基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; 其中 R^{30} 和 R^{31} 可相互独立地任选在碳上被一个或多个 R^{32} 取代; 并且其中如果所述杂环基含有 $-\text{NH}-$ 或 NH_2 部分, 所述部分的该氮可任选被选自 R^{35} 的基团取代;

[0039] 或其药学可接受的盐;

[0040] 条件是, 当 X 是 S; Y 是 CH; R_2 是 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$; 和 R^3 是 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^4$ 时; 则 R^1 不是

[0041]



[0042] 其中 R^5 选自 H、任选取代的碳环基或任选取代的 C_{1-6} 烷基; 进一步的条件是所述化合物不是

[0043] 5-甲基-2-脲基-噁吩-3-羧酸(1-乙基-哌啶-3-基)-酰胺;

[0044] [3-((S)-3-氨基-氮杂环庚烷-1-羧基)-5-乙基-噁吩-2-基]-脲;

[0045] 2-吗啉-4-基-4-脲基-噁唑-5-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺;

[0046] 2-甲基-5-脲基-噁唑-4-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺;

[0047] 5-(4-氯-苯基)-3-{3-[(R)-1-(2,2,2-三氟-乙酰基)-哌啶-3-基]-脲基}-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺; 或者

[0048] N-(3-[(3S)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]羰基)-5-吡啶-2-基-2-噁吩基)脲。

[0049] 特别感兴趣的式(I)化合物包括下列:

[0050] 5-(3-氟-苯基)-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺;

[0051] 5-苯基-2-脲基-噁吩-3-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺;

[0052] 5-(3,5-二氟-苯基)-2-脲基-噁吩-3-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺;

[0053] 5-(4-氟-苯基)-2-脲基-噁吩-3-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺;

[0054] 5-(4-氯-苯基)-2-脲基-噁吩-3-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺;

[0055] 5-(3-氯-苯基)-2-脲基-噁吩-3-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺;

[0056] 5-[4-(哌啶-1-羧基)-苯基]-2-脲基-噁吩-3-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺;

- [0057] 5-(4-氰基-苯基)-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺；
- [0058] 5-[4-(哌啶-1-羧基)-苯基]-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺；
- [0059] 5-(3,4-二氟-苯基)-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺；
- [0060] 5-(3-氯-苯基)-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺；
- [0061] 5-(2,3-二氟-苯基)-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺；
- [0062] 5-(2,4-二氟-苯基)-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺；
- [0063] 5-(3,5-二氟-苯基)-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺；
- [0064] 5-苯基-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺；
- [0065] 5-(4-氯-苯基)-3-脲基-噁吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺。
- [0066] 其它CHK抑制剂包括W02006/106326中公开的取代的杂环类,其通过引用并入本文。

[0067] 除非在本说明书中另有指明,否则用于本说明书的命名一般遵循Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979中所述的示例和规则,共以其在命名化学结构中的示例性的化学结构名和规则通过引用并入本文。

[0068] 用于以上式(I)的CHK抑制剂的定义。如本申请中使用的,术语“任选取代的”表示取代基是随意选择的,并且因此其对于所指定的原子可能是未取代的。在需要取代的情况下,此取代表示在指定原子上的任意数目的氢被来自指定基团的选项取代,条件是不超过指定原子的正常价态,并且该取代产生稳定的化合物。例如,当取代基是酮基(即, $=O$)时,则在该原子上的2个氢被取代。当一个基团指明是“任选取代的”或“取代的”,除非另有指明,适宜的取代基的实例包括下列:

[0069] 卤素、硝基、氨基、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、羟基、烷基羟基、羰基、酮基、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2NH-$ 烷基、 $-OH$ 、烷基、 $-(OH)CH_3$ 、 $-O$ 烷基、 $-OCO$ 烷基、 $-NHCHO$ 、 $-N-$ (烷基)- CHO 、 $-NH-CO-$ 氨基、 $-N-$ (烷基)- $CO-$ 氨基、 $-NH-CO$ 烷基、 $-N-$ (烷基)- CO 烷基、-羧基、-脒基、 $-CO-$ 氨基、 $-CO-$ 烷基、 $-CO_2$ 烷基、巯基、 $-S$ 烷基、 $-SO$ (烷基)、 $-SO_2$ (烷基)、 $-SO_2-$ 氨基、-烷基磺酰基氨基、苯基、环烷基、杂环和杂芳基、-烷基-NH-环烷基、-烷基-NH-任选取代的杂环基、-烷基-NH-烷基-OH、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、-烷基-NH-烷基-任选取代的杂环基、烷基-芳基、烷基-多环基、烷基-氨基、烷基-羟基、 $-CH_2NH-$ 烷基-杂环基、 $-CH_2NHCH_2CH(CH_3)_2$ 。如果待取代的基团是环,则该任选的取代基还可选自:连位的(vicinal)-O(烷基)O-、连位的-O(卤烷基)O-、连位的 $-CH_2O$ (烷基)O-、连位的-S(烷基)S-和-O(烷基)S-。这些取代基的每一个它们本身可以进一步被取代。此进一步的取代基的适宜实例包括前述适宜取代基的任一个。

[0070] 术语“烃”单独或者作为后缀或前缀使用是指仅包含碳和氢至多14个碳原子的任何结构。

[0071] 术语“烃基”或“烃基”单独或者作为后缀或前缀使用是指从烃上除去一个或多个氢得到的任何结构。

[0072] 术语“烷基”单独或者作为后缀或前缀使用是指单价直链或支链烃基,其包含1至约12个碳原子。除非另有特指,“烷基”通常包括饱和烷基和不饱和烷基。

[0073] 术语“链烯基”单独或者作为后缀或前缀使用是指单价直链或支链烃基,其具有至

少一个碳-碳双键并且包含至少 2 至多约 12 个碳原子。

[0074] 术语“亚烷基”单独或者作为后缀或前缀使用是指二价直链或支链烃基,其包含 1 至约 12 个碳原子,其用于将两个结构连接在一起。

[0075] 术语“炔基”单独或者作为后缀或前缀使用是指单价直链或支链烃基,其具有至少一个碳-碳叁键并且包含至少 2 至多约 12 个碳原子。

[0076] 术语“环烷基”单独或者作为后缀或前缀使用是指单价含环烃基,其包含 3 至多约 12 个碳原子。当环烷基含有一个以上的环时,该环可是以稠合的或非稠合的,并且包括双环基团。稠合的环通常是指至少两个环,在其之间共享两个原子。

[0077] 术语“环烯基”单独或者作为后缀或前缀使用是指单价含环烃基,其具有至少一个碳-碳双键并且包含至少 3 至多约 12 个碳原子。当环烯基含有一个以上的环时,该环可是以稠合的或非稠合的,并且包括双环基团。

[0078] 术语“芳基”单独或者作为后缀或前缀使用是指具有一个或多个多不饱和碳环的烃基,其具有芳香性质(例如, $4n+2$ 移位电子),并且包含 5 至多约 14 个碳原子,其中该基团位于芳环的碳上。

[0079] 术语“烷氧基”单独或者作为后缀或前缀使用是指通式 $-O-R$ 的基团,其中 $-R$ 选自烷基。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基和炔丙基氧基。

[0080] 术语“碳环基”包括脂环族和芳香族环结构,其中该闭合的环是由原子组成。它们可包括稠合的或桥接的多环系统。碳环基可在它们的环结构上具有 3 至 10 个碳原子,并且在环结构中通常具有 3、4、5、6 和 7 个碳原子。例如,“ C_{3-7} 碳环基”表示例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊二烯苯基的基团。

[0081] 术语“杂环基”单独或者作为后缀或前缀使用是指含有环的结构或分子,其具有一个或多个多价杂原子,在环中独立的 14 个原子。杂环基可以是饱和的或不饱和的,含有一个或多个双键,并且杂环基可含有多于一个环。当杂环基含有多于一个环时,所述的环可以是稠合的或未稠合的。稠合的环通常是指至少两个环在它们之间共享两个原子。杂环基可具有芳香特征或者可不具有芳香特征。

[0082] 杂环基的实例包括但不限于 1H- 吡唑基、2- 吡咯烷酮基、2H, 6H-1, 5, 2- 二噻嗪基、2H- 吡咯基、3H- 吡啶基、4- 哌啶酮基、4aH- 咪唑基、4H- 噻嗪基、6H-1, 2, 5- 噻二嗪基、吡啶基、氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、氮丙定基、吡辛因基 (azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、咪唑基、4aH- 咪唑基、b- 咪啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢噌啉基、2H, 6H-1, 5, 2- 二噻嗪基、二氧戊环基、呋喃基、2, 3- 二氢呋喃基、2, 5- 二氢呋喃基、二氢呋喃并 [2, 3-b] 四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、高哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H- 吡唑基、吡啶烯基 (indolenyl)、二氢吡啶基、吡嗪基、吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异噻啉基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、萘啶基、八氢异噻啉基、噁二唑基、1, 2, 3- 噁二唑基、1, 2, 4- 噁二唑基、1, 2, 5- 噁二唑基、1, 3, 4- 噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、环氧乙烷基、噁唑烷基萘嵌间二氮杂苯基、菲啶基、菲啉基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪、啡噁噻基 (phenoxathiinyl)、吩噁噻基、酞嗪基、哌嗪基、

哌啶基、哌啶基、蝶啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、嘌呤基、吡喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡嗪基、吡啶烷、吡啶啉基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并噁啉基、吡啶并咪啉基、吡啶并噻啉基、吡啶基、N-氧化-吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基 (quinuclidinyl)、咪啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、噁吩基、硫代四氢喹啉基、6H-1,2,5-噁二嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁蒎基、噁唑基、噁吩基、噁吩并噁啉基、噁吩并噁啉基、噁吩并咪啉基、噁吩基、硫杂丙环基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

[0083] 术语“七-元”、“六-元”和“五-元”用作前缀是指分别含有七、六和五个环原子的环的基团。

[0084] 术语“取代的”用作跟在一个或多个化学基团名称之后的第一结构、分子或基团的后缀是指第二结构、分子或基团,其结果是用一个或多个命名的化学基团代替第一结构、分子或基团的一个或多个氢。例如,“硝基取代的苯基”是指硝基苯基。

[0085] 术语“胺”或“氨基”单独或者作为后缀或前缀使用是指通式 $-NRR'$ 的基团,其中 R 和 R' 独立地选自氢或烃基。

[0086] 术语卤素包括氟、氯、溴和碘。

[0087] “卤代的”用作基团的前缀表示在该基团上的一个或多个氢被一个或多个卤素取代。


[0088] “RT”或“rt”表示室温。

[0089] 当任何变量(例如, R^1 、 R^4 、 R^a 、 R^e 等)在化合物的任何组分或式中出现一次以上时,其在每种情况下的定义不依赖于它在所有其它情况下的定义。因此,例如,如果一个基团显示被 0-3 个 R^1 取代,则所述基团可任选被 0、1、2 或 3 个 R^1 基团取代,并且在每种情况下的 R^e 独立地选自 R^e 的定义。此外,取代基和 / 或变量的组合仅在此类组合产生稳定化合物的情况下是允许的。

[0090] 本发明的多种化合物可以特定的几何或立体异构形式存在。本发明考虑到所有这些化合物,包括顺式-和反式异构体、R-和 S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物,以及其它混合物,均涵盖在本发明范围内。额外的不对称碳原子可以存在于取代基例如烷基基团中。所有此类异构体,以及它们的混合物,将包括在本发明范围内。本文描述的化合物可以具有不对称中心。含有不对称取代的原子的本发明化合物可以被分离成光学活性或外消旋形式。本领域技术人员公知如何制备光学活性形式,例如通过拆分外消旋形式或者通过从光学活性起始物质合成。当需要时,外消旋物质的分离可以通过本领域已知的方法实现。烯烃、C=N 双键等的许多几何异构体也可以存在于本文描述的化合物中,并且所有此类稳定的异构体可以在本发明中考虑。描述本发明化合物的顺式和反式几何异构体,并且可以分离成异构体的混合物或者为分离的异构体形式。一种结构的所有手性形式、非对映异构形式、外消旋形式和所有几何异构形式均是期望的,除非特别指明了特定的立体化学或异构形式。

[0091] 当与取代基连接的键显示与连接环中的两个原子的键交叉时,则此取代基可以连接到该环的任何原子。当列出了取代基但未显示通过此取代基连接到该给定通式的化合物的其余部分的原子时,则此取代基可以通过此取代基中的任何原子连接。取代基和 / 或变

量的组合仅在此纵使产生稳定化合物时是允许的。

[0092] 当一个圆圈显示在环结构中时,即,其表示该环系统是芳基或杂芳基。

[0093] 如本文使用的,短语“保护基团”临时取代基,其保护潜在的反应性官能团以避免不希望的化学转化。此类保护基团的实例包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚以及醛和酮各自的缩醛和缩酮。保护基团化学的领域已有综述 (Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. ;Wiley :New York, 1999)。

[0094] 如本文使用的,“药学可接受的”用于本文是指那些化合物、物质、组合物和 / 或剂型,它们在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物的组合接触而不会产生毒性、刺激性、过敏反应或者其它问题或并发症,与合理的利益 / 风险比相称。

[0095] 如本文使用的,“药学可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中所述母体化合物通过制备其酸或碱盐而被修饰。药学可接受的盐实例的包括但不限于碱性残基例如胺类的矿酸或有机酸盐;酸性残基例如羧酸的碱盐或有机盐;等等。药学可接受的盐包括例如从非毒性无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规的非毒性盐或者季铵盐。例如,此类常规的非毒性盐包括得自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些;以及从有机酸制备的盐,该有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、硬脂酸、乳酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸羟乙基磺酸等。

[0096] 本发明药学可接受的盐可以从含有碱性或酸性性的母体化合物通过常规化学方法合成。通常,此类盐可通过使游离酸或碱形式的这些化合物与化学计算量的适宜碱或酸在水中或在有机溶剂中或者在此二者的混合物中反应;通常,非水性介质如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。适宜的盐的列表可见于 Remington' s Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, 其公开内容通过引用在此引入。

[0097] 制备这些化合物的方法是本领域已知的,如在 W02005/066163 中描述的,其通过引用并入本文。

[0098] PARP 抑制剂;

[0099] “PARP 抑制剂”是指可以抑制 PARP 例如 PARP 1-18 中的任一种的活性的任何药剂。优选地,该药剂是小分子抑制剂。在一个实施方案中,该 PARP 抑制剂抑制 PARP1 和 / 或 PARP2 的活性。PARP 抑制剂是本领域已知的,并且包括:烟酰胺类例如 5-甲基烟酰胺和 0-(2-羟基-3-哌啶子基-丙基)-3-甲酸氨肟,以及它们的类似物和衍生物。苯甲酰胺类包括 3-取代的苯甲酰胺类例如 3-氨基苯甲酰胺,3-羟基苯甲酰胺 3-亚硝基苯甲酰胺,3-甲氧基苯甲酰胺和 3-氯普鲁卡因酰胺和 4-氨基苯甲酰胺,1,5-二[(3-氨基甲酰基)氨基羰基氧基]戊烷,以及它们的类似物和衍生物。异喹啉酮类和二氢异喹啉酮类,包括 2H-异喹啉-1-酮类,3H-喹啉-4-酮类,5-取代的二氢异喹啉酮类例如 5-羟基二氢异喹啉酮,5-甲基二氢异喹啉酮和 5-羟基异喹啉酮,5-氨基异喹啉-1-酮,5-二羟基异喹啉酮,3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮类例如 3,4-二氢-5-甲氧基-异喹啉-1(2H)-酮和 3,4-二氢-5-甲基-1(2H)异喹啉酮,异喹啉-1(2H)-酮类,4,5-二氢-咪唑并[4,5,1-ij]喹

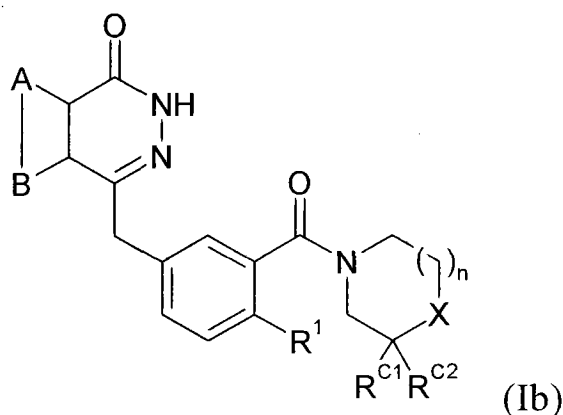
啉-6-酮类,1,6,- 萘啉-5(6H)-酮类,1,8- 萘二甲酰亚胺类例如 4-氨基-1,8- 萘二甲酰亚胺,异喹啉酮,3,4-二氢-5-[4-1(1-哌啶基)丁氧基]-1(2H)-异喹啉酮,2,3-二氢苯并[de]异喹啉-1-酮,1-11b-二氢-[2H]苯并吡喃并[4,3,2-de]异喹啉-3-酮,以及四环内酰胺类,包括苯并吡喃并异喹啉酮类例如苯并吡喃并[4,3,2-de]异喹啉酮,以及它们的类似物和衍生物。苯并咪唑类和吡啶类,包括苯并噁唑-4-羧酰胺类,苯并咪唑-4-羧酰胺类例如 2-取代的苯并噁唑-4-羧酰胺类和 2-取代的苯并咪唑-4-羧酰胺类例如 2-芳基苯并咪唑-4-羧酰胺类和 2-环烷基苯并咪唑-4-羧酰胺类包括 2-(4-羟基苯基)苯并咪唑-4-甲酰胺,喹噁啉羧酰胺类,咪唑并吡啶羧酰胺类,2-苯基吡啶类,2-取代的苯并噁唑例如 2-苯基苯并噁唑和 2-(3-甲氧基苯基)苯并噁唑,2-取代的苯并咪唑类例如 2-苯基苯并咪唑和 2-(3-甲氧基苯基)苯并咪唑,1,3,4,5-四氢-氮杂^草并[5,4,3-cd]吡啶-6-酮,氮杂^草并吡啶类和氮杂^草并吡啶酮类例如 1,5-二氢-氮杂^草并[4,5,6-cd]二氢吡啶-6-酮和二氢二氮杂^草并二氢吡啶酮,3-取代的二氢二氮杂^草并二氢吡啶酮类例如 3-(4-三氟甲基苯基)-二氢二氮杂^草并二氢吡啶酮,四氢二氮杂^草并二氢吡啶酮和 5,6-二氢咪唑并[4,5,1-j,k][1,4]苯并二吡啶因-7(4H)-酮,2-苯基-5,6-二氢-咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂^草-7(4H)-酮和 2,3,二氢-异吡啶-1-酮,以及它们的类似物和衍生物。酞嗪-1(2H)-酮类和喹啉酮类例如 4-羟基喹啉,酞嗪酮,5-甲氧基-4-甲基-1(2)酞嗪酮类,4-取代的酞嗪酮类,4-(1-哌啶基)-1(2H)-酞嗪酮,四环苯并吡喃并[4,3,2-de]酞嗪酮类和四环茛并[1,2,3-de]酞嗪酮类和 2-取代的喹啉类例如 8-羟基-2-甲基喹啉-4-(3H)酮,三环酞嗪酮类和 2-氨基邻苯二甲酰肼,以及它们的类似物和衍生物。异二氢吡啶酮类以及它们的类似物和衍生物。菲啶类和菲啶酮类例如 5[H]菲啶-6-酮,取代的 5[H]菲啶-6-酮类,特别是 2-,3-取代的 5[H]菲啶-6-酮类以及 6(5H)菲啶酮类的磺酰胺/脲衍生物,噻吩并[2,3-c]异喹啉酮类例如 9-氨基噻吩并[2,3-c]异喹啉酮和 9-羟基噻吩并[2,3-c]异喹啉酮,9-甲氧基噻吩并[2,3-c]异喹啉酮和 N-(6-氧代-5,6-二氢菲啶-2-基)-2-(N,N-二甲基氨基)乙酰胺,取代的 4,9-二氢环戊[1mn]菲啶-5-酮类,以及它们的类似物和衍生物。苯并吡喃酮类例如 1,2-苯并吡喃酮 6-亚硝基苯并吡喃酮,6-亚硝基 1,2-苯并吡喃酮和 5-碘-6-氨基苯并吡喃酮,以及它们的类似物和衍生物。不饱和的羟肟酸衍生物例如 O-(3-哌啶子基-2-羟基-1-丙基)烟碱氨肟,以及它们的类似物和衍生物。哒嗪类,包括稠合的哒嗪类以及它们的类似物和衍生物。其它化合物例如咖啡因、胆茶碱和脱氧胸腺嘧啶,以及它们的类似物和衍生物。

[0100] 另外的 PARP 抑制剂描述于例如 US060229351, US7041675, W007041357, W02003057699, US06444676;US20060229289;US20060063926;W02006033006;W02006033007;W003051879;W02004108723;W02006066172;W02006078503;US20070032489;W02005023246;W02005097750;W02005123687;W02005097750;US7087637;US6903101;W020070011962;US20070015814;W02006135873;UA20070072912;W02006065392;W02005012305;W02005012305;EP412848;EP453210;EP454831;EP879820;EP879820;W0030805;W003007959;US6989388;US20060094746;EP1212328;W02006078711;US06426415;US06514983;EP1212328;US20040254372;US20050148575;US20060003987;US06635642;W0200116137;W02004105700;W003057145A2;

W02006078711 ; W02002044157 ; US20056924284 ; W02005112935 ; US20046828319 ; W02005054201 ; W02005054209 ; W02005054210 ; W02005058843 ; W02006003146 ; W02006003147 ; W02006003148 ; W02006003150 ; W02006003146 ; W02006003147 ; UA20070072842 ; US05587384 ; US20060094743 ; W02002094790 ; W02004048339 ; EP1582520 ; US20060004028 ; W02005108400 ; US6964960 ; W020050080096 ; W02006137510 ; UA20070072841 ; W02004087713 ; W02006046035 ; W02006008119 ; W006008118 ; W02006042638 ; US20060229289 ; US20060229351 ; W02005023800 ; W0 1991007404 ; W02000042025 ; W02004096779 ; US06426415 ; W002068407 ; US06476048 ; W02001090077 ; W02001085687 ; W02001085686 ; W02001079184 ; W02001057038 ; W02001023390 ; W001021615A1W02001016136 ; W02001012199 ; W095024379, W0200236576 ; W02004080976, Banasik et al. J. Biol. Chem. , 267 : 3, 1569-75 (1992), Banasik et al. Molec. Cell. Biochem. 138 : 185-97 (1994)), Cosi (2002) Expert Opin. Ther. Patents 12(7), 以及 Southan & Szabo (2003) Curr Med Chem 10321-340, 以及其中的参考文献。

[0101] 在本发明的一个方面,所述的 PARP 抑制剂可选自式 (Ib) 化合物:

[0102]



[0103] 及其异构体、盐、溶剂合物、化学保护的形式和前药

[0104] 其中:

[0105] A 和 B 一起代表任选取代的稠合芳环;

[0106] X 可以是 NR^{X} 或 $\text{CR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$;

[0107] 如果 $\text{X} = \text{NR}^{\text{X}}$ 则 n 是 1 或 2, 如果 $\text{X} = \text{CR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 则 n 是 1;

[0108] R^{X} 选自 H、任选取代的 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 芳基、 C_{3-20} 杂环基、氨基、硫代氨基、酯、酰基和磺酰基基团;

[0109] R^{Y} 选自 H、羟基、氨基;

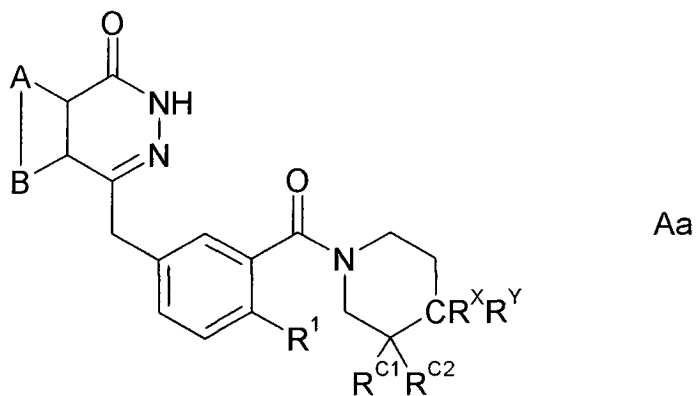
[0110] 或者 R^{X} 和 R^{Y} 可以一起形成螺 $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基或杂环基基团;

[0111] R^{C1} 和 R^{C2} 均是氢, 或者当 X 是 $\text{CR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 、 R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{X} 和 R^{Y} 时, 与它们连接的碳原子一起可以形成任选取代的稠合芳环; 和

[0112] R^1 选自 H 和卤素。

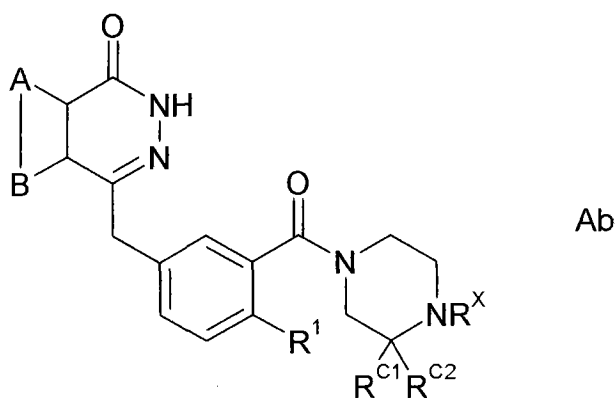
[0113] 因此, 如果 X 是 $\text{CR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, 则 n 是 1, 该化合物为式 (Aa):

[0114]



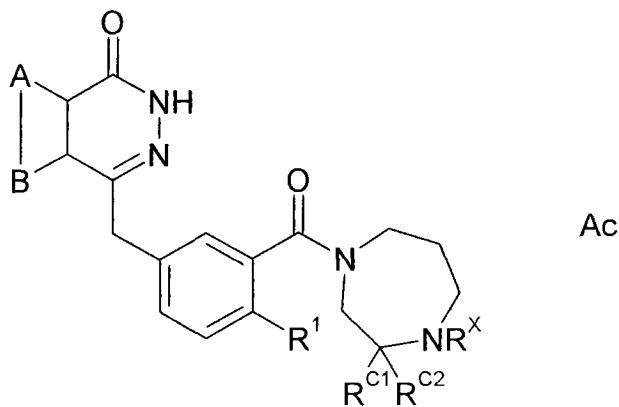
[0115] 如果 X 是 NR^x , 并且 n 是 1, 该化合物为式 (Ab) :

[0116]



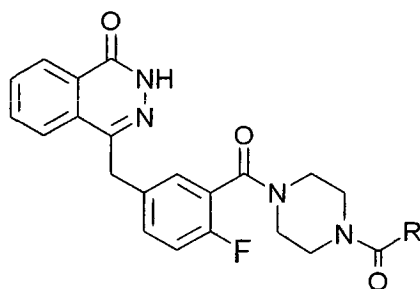
[0117] 如果 X 是 NR^x , 并且 n 是 2, 该化合物为式 (Ac) :

[0118]


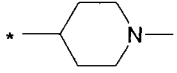

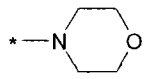
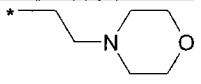
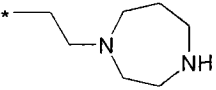
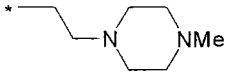
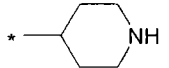


[0119] 在一个实施方案中, 该 PARP 抑制剂选自以下 PARP 抑制剂 :

[0120]



[0121]

化合物	R
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

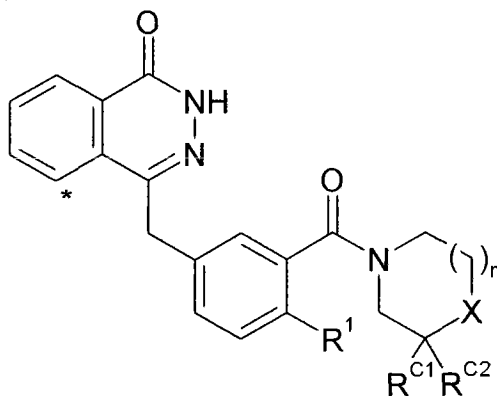
[0122] 其它优选方案

[0123] 以下优选方案可用于 PARP 抑制剂的每一方面,只要适用。

[0124] 在本发明中,由 -A-B- 表示的耦合芳环优选仅由碳环组成,并且因此可以为苯、萘,更优选苯。如上文所述,这些环可以是取代的,但在某些实施方案中优选是未取代的。

[0125] 如果由 -A-B- 表示的耦合芳环具有取代基,其优选连接到本身与羰基基团的间位的中心环的原子。因此,如果该耦合芳环是苯环,则取代基的优选位置显示于下式 * 处:

[0126]



[0127] 其通常称为酞嗪酮部分的 5- 位。

[0128] R^1 优选选自 H、Cl 和 F,并且更优选 F。[0129] 优选的是 R^{C1} 和 R^{C2} 均是氢。[0130] 当 n 是 2 时, X 是 NR^X 。在这些实施方案中, R^X 优选选自 :H;任选取代的 C_{1-20} 烷基;任选取代的 C_{5-20} 芳基;任选取代的酯基团,其中该酯取代基优选是 C_{1-20} 烷基;任选取代的酰基;任选取代的酰氨基;任选取代的硫代酰氨基;和任选取代的磺酰基基团。 R^X 更优选选自 :H;任选取代的 C_{1-20} 烷基;任选取代的 C_{5-20} 芳基;和任选取代的酯基,其中该酯取代基优选是 C_{1-20} 烷基。

[0131] 当 n 是 1 时, X 可以是 NR^X 或 CR^XCR^Y 。

[0132] 在 X 是 NR^X 的实施方案中, R^X 优选选自: H ; 任选取代的 C_{1-20} 烷基; 任选取代的 C_{5-20} 芳基; 任选取代的酰基; 任选取代的磺酰基; 任选取代的酰氨基; 和任选取代的硫代酰氨基。

[0133] 在 X 是 CR^XCR^Y 的实施方案中, R^Y 优选是 H 。 R^X 优选选自: H ; 任选取代的 C_{1-20} 烷基; 任选取代的 C_{5-20} 芳基; 任选取代的 C_{3-20} 杂环基; 任选取代的酰基, 其中该酰基取代基优选选自 C_{5-20} 芳基和 C_{3-20} 杂环基 (例如哌嗪基); 任选取代的酰氨基, 其中该氨基基团优选选自 H 和 C_{1-20} 烷基, 或者与该氮原子一起形成 C_{5-20} 杂环基团; 以及任选取代的酯基, 其中该酯取代基优选选自 C_{1-20} 烷基基团。

[0134] 特别优选的化合物包括 1、2、3、4、10、21、74、97、152、153、163、167、169、173、185、232、233、250、251、252、260 和 263。

[0135] 如果合适, 以上优选方案可以相互组合。

[0136] 包括其他形式

[0137] 上文包括这些取代基的熟知的离子、盐、溶剂合物和被保护形式。例如, 对羧酸 ($-COOH$) 的称谓还包括阴离子 (羧酸根) 形式 ($-COO^-$)、其盐或溶剂合物以及常规被保护形式。类似地, 对氨基的称谓包括质子化形式 ($-NH^+R^1R^2$)、氨基的盐或溶剂合物, 例如盐酸盐, 以及氨基的常规被保护形式。类似地, 对羟基的称谓还包括阴离子形式 ($-O^-$)、其盐或溶剂合物以及羟基的常规被保护形式。

[0138] 异构体、盐、溶剂合物、被保护形式和前药

[0139] 某些化合物可以存在一种或多种特定的几何、旋光、对映、非对映、差向异构、立体异构、互变异构、构象或端基异构型, 包括但不限于顺式-和反式-型; E -和 Z -型; c -、 t -和 r -型; 内-与外-型; R -、 S -与内消旋-型; D -与 L -型; d -与 l -型; (+) 与 (-) 型; 酮基-、烯醇-与烯醇化物-型; 顺 (syn)-与反 ($anti$)-型; 顺错-与反错-型; α -和 β -型; 轴向与平伏型; 船-、椅-、扭曲-、信封-与半椅-型; 及其组合, 以下统称为“异构体” (或“异构型”)。

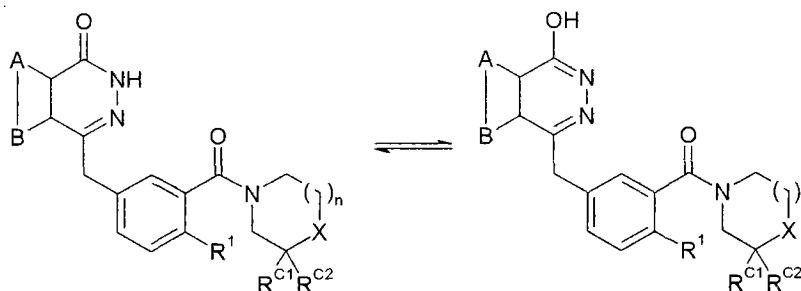
[0140] 如果化合物是结晶形式, 则它可以存在多种不同的多晶型。

[0141] 注意, 除了下文关于互变异构型的讨论, 特别要从本文所用的术语“异构体”中排除在外的是结构 (或构造) 异构体 (也就是在原子之间的连接而非仅仅是原子的空间位置有差别的异构体)。例如, 对于甲氧基 $-OCH_3$ 的称谓不被解释为对其结构异构体即羟甲基 $-CH_2OH$ 的称谓。类似地, 对于邻-氯苯基的称谓不被解释为对其结构异构体即间-氯苯基的称谓。不过, 对一类结构的称谓也可以包括属于这种类别的结构异构型 (例如, C_{1-7} 烷基包括正丙基和异丙基; 丁基包括正-、异-、仲-和叔-丁基; 甲氧基苯基包括邻-、间-和对-甲氧基苯基)。

[0142] 上述排除不涉及互变异构型, 例如酮-、烯醇-和烯醇化物-形式, 例如下列互变异构对: 酮 / 烯醇、亚胺 / 烯胺、酰胺 / 亚氨基醇、脘 / 脘、亚硝基 / 肟、硫酮 / 烯硫醇、 N -亚硝基 / 羟基偶氮和硝基 / 酸式硝基。

[0143] 本发明特别相关的是如下所示的互变异构对:

[0144]



[0145] 注意：在术语“异构体”中特别包括具有一个或多个同位素取代的化合物。例如，H可以是任意同位素形式，包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T)；C可以是任意同位素形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；O可以是任意同位素形式，包括 ^{16}O 和 ^{18}O ；等等。

[0146] 除非另有指定，对特定化合物的称谓包括全部这样的异构型，包括其（完全或部分的）外消旋和其他混合物。制备（例如不对称合成）和分离（例如分步结晶和色谱手段）这类异构型的方法是本领域已知的，或者以已知方式调整本文所教导的方法或已知方法而容易获得。

[0147] 除非另有指定，对特定化合物的称谓也包括其离子、盐、溶剂合物和被保护的形式，如下文所讨论，以及它的不同多晶型。

[0148] 可能适宜或者需要制备、纯化和/或处理相应的活性化合物的盐，例如药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的实例讨论于Berge, et al., “pharmaceutically acceptable salts”, J. Pharm. Sci., 66, 1-19(1977)。

[0149] 例如，如果化合物是阴离子的或者具有可以是阴离子的官能团（例如， $-\text{COOH}$ 可以是 $-\text{COO}^-$ ），则可以与适合的阳离子生成盐。适合的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子例如 Na^+ 和 K^+ ，碱土金属阳离子例如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} ，和其他阳离子例如 Al^{3+} 。适合的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子（即 NH_4^+ ）和取代的铵离子（例如 NH_3R^+ 、 NH_2R^{2+} 、 NHR^{3+} 、 NR^{4+} ）。某些适合的取代的铵离子的实例是从下列衍生的那些：乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇，以及氨基酸如赖氨酸和精氨酸。常见季铵离子的实例是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0150] 如果化合物是阳离子性的或者具有可以是阳离子的官能团（例如， $-\text{NH}_2$ 可以是 $-\text{NH}_3^+$ ），则可以与适合的阴离子生成盐。适合的无机阴离子的实例包括但不限于从下列无机酸衍生的那些：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。适合的有机阴离子的实例包括但不限于从下列有机酸衍生的那些：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、棕榈酸、乳酸、苹果酸、扑酸、酒石酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、天冬氨酸、苯甲酸、肉桂酸、丙酮酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸、戊酸和葡萄糖酸。适合的聚合阴离子的实例包括但不限于从下列聚合酸衍生的那些：鞣酸、羧甲基纤维素。

[0151] 可能适宜或者需要制备、纯化和/或处理相应的活性化合物的溶剂合物。术语“溶剂合物”在本文中在常规意义上用于表示溶质（例如活性化合物、活性化合物的盐）与溶剂的配合物。如果溶剂是水，则溶剂合物适宜被称为水合物，例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[0152] 可能适宜或者需要制备、纯化和/或处理活性化合物的化学保护形式。在本文中使用的术语“化学保护形式”涉及这样的化合物，其中一个或多个反应性官能团被保护免于

发生不需要的化学反应,也就是说为被保护的或保护基团(也称被掩蔽或掩蔽基团或者被封闭或封闭基团)的形式。通过保护反应性官能团,可以进行牵涉其他未保护的反应性官能团的反应,而不影响被保护的基团;通常在随后的步骤中可以除去保护基团,而不实质性影响分子的其余部分。例如参见“Protective Groups in Organic Synthesis”(T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)。

[0153] 例如,羟基可以被保护为醚(-OR)或酯(-OC(=O)R),例如叔丁基醚;苄基、二苯甲基(二苯基甲基)或三苯甲基(三苯基甲基)醚;三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰基酯(-OC(=O)CH₃, -OAc)。

[0154] 例如,醛或酮基团可以分别被保护为缩醛或缩酮,其中羰基(>C=O)借助与例如伯醇的反应转化为二醚(>C(OR)₂)。在酸的存在下使用大为过量的水,借助水解作用容易再生出醛或酮基团。

[0155] 例如,胺基团可以被保护为例如酰胺或氨基甲酸酯,例如甲酰胺(-NHCO-CH₃);苄氧基酰胺(-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz);叔丁氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc);2-联苯-2-丙氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc),9-芴基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc),6-硝基藜芦氧基酰胺(-NH-Nvoc),2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc),2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc),烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc),2-(苄磺酰基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或者在适合的情况下,为N-氧化物(>NO•)。

[0156] 例如,羧酸基团可以被保护为酯,例如C₁₋₇烷基烷基酯(例如甲基酯、叔丁基酯);C₁₋₇卤烷基酯(例如C₁₋₇三卤烷基酯);三C₁₋₇烷基甲硅烷基-C₁₋₇烷基酯;或C₅₋₂₀芳基-C₁₋₇烷基酯(例如苄基酯、硝基苄基酯);或酰胺,例如甲基酰胺。

[0157] 例如,巯基可以被保护为硫醚(-SR),例如苄基硫醚;乙酰氨基甲基醚(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)。

[0158] 可能适宜或需要制备、纯化和/或处理活性化合物的前体药物形式。本文所用的术语“前体药物”涉及这样一种化合物,它在被代谢时(例如体内),产生所需的活性化合物。通常,前体药物是无活性的,或者活性低于活性化合物,但是可以提供有利的处理、施用或代谢性质。

[0159] 例如,有些前体药物是活性化合物的酯(例如生理学上可接受的、易于代谢的酯)。在代谢期间,酯基(-C(=O)OR)被裂解,产生活性药物。这类酯可以这样生成,例如借助母体化合物中的任意羧酸基团(-C(=O)OH)的酯化作用,酌情预先保护存在于母体化合物中的任意其他反应性基团,如果需要的话继之以去保护。这类易于代谢的酯的实例包括这些,其中R是C₁₋₂₀烷基(例如-Me、-Et);C₁₋₇氨基烷基(例如氨基乙基;2-(N,N-二乙基氨基)乙基;2-(4吗啉代)乙基);和酰氧基-C₁₋₇烷基(例如酰氧基甲基;酰氧基乙基;例如新戊酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、1-乙酰氧基乙基;1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基-羰基氧基乙基;1-(苯甲酰氧基)乙基;异丙氧基-羰基氧基甲基;1-异丙氧基-羰基氧基乙基;环己基-羰基氧基甲基;1-环己基-羰基氧基乙基;环己基氧基-羰基氧基甲基;1-环己基氧基-羰基氧基乙基;(4-四氢吡喃氧基)羰基氧基甲基;1-(4-四氢吡喃氧基)羰基氧基乙基;(4-四氢吡喃基)羰基氧基甲基;和1-(4-四氢吡喃基)羰基氧基乙基)。

[0160] 进一步适合的前体药物形式包括膦酸酯和羟乙酸盐。确切而言,羟基(-OH)可以这样被制成膦酸酯前体药物:先与氯代二苄基亚磷酸酯(盐)反应,继之以氢化,生成膦酸

酯基 $-O-P(=O)(OH)_2$ 。这样一种基团可以在代谢期间被磷酸酶清除,得到具有羟基的活性药物。

[0161] 而且,有些前体药物被酶活化,得到活性化合物或者在进一步化学反应之后得到活性化合物的化合物。例如,前体药物可以是糖衍生物或其他糖苷缀合物,或者可以是氨基酸酯衍生物。

[0162] 制备这些化合物的方法是本领域已知的,例如描述于 W02004/080976,其通过引用并入本文。

[0163] 对于以上式 (Ib) 的 PARP 抑制剂使用的术语:

[0164] 术语“芳环”在本文中在常规意义上用于表示环状芳族结构,其为具有移位的 π -电子轨道。

[0165] 与主核稠合的芳环,即通过 $-A-B-$ 形成的,可以具有另外的稠合芳环(产生例如萘基或蒽基)。该芳环可仅包含碳原子,或者可以包含碳原子和一个或多个杂原子,包括但不限于,氮、氧和硫原子。该芳环优选具有 5 或 6 个环原子。

[0166] 该芳环可任选被取代。如果取代基本身包含芳基基团,则此芳基基团不认为是与其连接的芳基基团的一部分。例如,基团联苯基在本文被认为是被一个苯基基团取代的苯基基团(包含单个芳环的芳基基团)。类似地,基团苄基苯基被认为是被一个苄基基团取代的苯基基团(包含单个芳环的芳基基团)。

[0167] 在一组优选实施方案中,芳基包含单个芳环,其具有 5 或 6 个环原子,该环原子选自碳、氮、氧和硫,并且该环是任选取代的。这些基团的实例包括但不限于苯、吡嗪、吡咯、噻唑、异噻唑和噁唑。2-吡喃酮也可以被认为是芳环,但是较低优选。

[0168] 如果芳环具有 6 个原子,则优选至少 4 个或者甚至 5 个或者全部的环原子是碳。其它环原子选自氮、氧和硫,优选氮和氧。适宜基团包括以下的环:无杂原子(苯);一个氮环原子(吡啶);两个氮环原子(吡嗪、嘧啶和哒嗪);一个氧环原子(吡喃酮);以及一个氧和一个氮环原子(噁唑)。

[0169] 如果芳环具有 5 个环原子,则优选至少 3 个环原子为碳。其余环原子选自氮、氧和硫。适宜环包括以下的环:一个氮环原子(吡咯);两个氮环原子(咪唑、吡唑);一个氧环原子(呋喃);一个硫环原子(噻吩);一个氮和一个硫环原子(异噻唑、噻唑);以及一个氮和一个氧环原子(异噁唑和噁唑)。

[0170] 该芳环可以在任何有用的环位置具有一个或多个取代基。这些取代基选自卤素、硝基、羟基、醚、巯基、硫醚、氨基、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基。该芳环还可具有一个或多个一起形成环的取代基。特别是可以为式 $-(CH_2)_m-$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$ 的那些,其中 m 是 2、3、4 或 5 并且 p 是 1、2 或 3。

[0171] 烷基:本文所用的术语“烷基”涉及从具有 1 至 20 个碳原子(另有指定除外)的烃化合物的碳原子上除去氢原子所得到的一价部分,它可以是脂族的或脂环族的,并且可以是饱和的或不饱和的(例如部分不饱和的、完全不饱和的)。因而,术语“烷基”包括小类链烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基等,见下文的讨论。

[0172] 就烷基而言,前缀(例如 C_{1-4} 、 C_{1-7} 、 C_{1-20} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 等)表示碳原子数或者碳原子数的范围。例如,本文所用的术语“ C_{1-4} 烷基”涉及具有 1 至 4 个碳原子的烷基。烷基的实例包括 C_{1-4} 烷基(低级烷基)、 C_{1-7} 烷基和 C_{1-20} 烷基。注意第一前缀可以根据其他限制而变

化；例如，就不饱和的烷基而言，第一前缀必须至少是 2；就环状烷基而言，第一前缀必须至少是 3；等等。

[0173] (未取代的)饱和烷基的实例包括但不限于甲基(C₁)、乙基(C₂)、丙基(C₃)、丁基(C₄)、戊基(C₅)、己基(C₆)、庚基(C₇)、辛基(C₈)、壬基(C₉)、癸基(C₁₀)、十一基(C₁₁)、十二基(C₁₂)、十三基(C₁₃)、十四基(C₁₄)、十五基(C₁₅)和二十基(C₂₀)。

[0174] (未取代的)饱和直链烷基的实例包括但不限于甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、正丁基(C₄)、正戊基(戊基)(C₅)、正己基(C₆)和正庚基(C₇)。

[0175] (未取代的)饱和支链烷基的实例包括异丙基(C₃)、异丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、异戊基(C₅)和新戊基(C₅)。

[0176] 链烯基：本文所用的术语“链烯基”涉及具有一条或多条碳-碳双键的烷基。链烯基的实例包括 C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₇ 链烯基、C₂₋₂₀ 链烯基。

[0177] (未取代的)不饱和链烯基的实例包括但不限于乙烯基(乙烯基, -CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH=CH-CH₃)、2-丙烯基(烯丙基, -CH-CH=CH₂)、异丙烯基(1-甲基乙烯基, -C(CH₃)=CH₂)、丁烯基(C₄)、戊烯基(C₅)和己烯基(C₆)。

[0178] 炔基：本文所用的术语“炔基”涉及具有一条或多条碳-碳叁键的烷基。炔基的实例包括 C₂₋₄ 炔基、C₂₋₇ 炔基、C₂₋₂₀ 炔基。

[0179] (未取代的)不饱和炔基的实例包括但不限于乙炔基(乙炔基, -C≡CH)和 2-丙炔基(炔丙基, -CH₂-C≡CH)。

[0180] 环烷基：本文所用的术语“环烷基”涉及也是环状基团的烷基；也就是从碳环化合物碳环的脂环族环原子上除去氢原子所得到的一价部分，该碳环可以是饱和的或不饱和的(例如部分不饱和的、完全不饱和的)，该部分具有 3 至 20 个碳原子(另有指定除外)，包括 3 至 20 个环原子。因而，术语“环烷基”包括小类环烯基和环炔基。优选地，每个环具有 3 至 7 个环原子。环烷基的实例包括 C₃₋₂₀ 环烷基、C₃₋₁₅ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基。

[0181] 环烷基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的那些：

[0182] 饱和的单环烃化合物：

[0183] 环丙烷(C₃)、环丁烷(C₄)、环戊烷(C₅)、环己烷(C₆)、环庚烷(C₇)、甲基环丙烷(C₄)、二甲基环丙烷(C₅)、甲基环丁烷(C₅)、二甲基环丁烷(C₆)、甲基环戊烷(C₆)、二甲基环戊烷(C₇)、甲基环己烷(C₇)、二甲基环己烷(C₈)、薄荷烷(C₁₀)；

[0184] 不饱和的单环烃化合物：

[0185] 环丙烯(C₃)、环丁烯(C₄)、环戊烯(C₅)、环己烯(C₆)、甲基环丙烯(C₄)、二甲基环丙烯(C₅)、甲基环丁烯(C₅)、二甲基环丁烯(C₆)、甲基环戊烯(C₆)、二甲基环戊烯(C₇)、甲基环己烯(C₇)、二甲基环己烯(C₈)；

[0186] 饱和的多环烃化合物：

[0187] 侧柏烷(C₁₀)、薷烷(C₁₀)、蒾烷(C₁₀)、茨烷(C₁₀)、降薷烷(C₇)、降蒾烷(C₇)、降冰片烷(C₇)、金刚烷(C₁₀)、萘烷(十氢萘)(C₁₀)；

[0188] 不饱和的多环烃化合物：

[0189] 茨烯(C₁₀)、侧柏烯(C₁₀)、蒾烯(C₁₀)；

[0190] 具有芳族环的多环烃化合物：

[0191] 茛(C₉)、二氢化茛(例如, 2,3-二氢-1H-茛)(C₉)、四氢萘(1,2,3,4-四氢萘)

(C₁₀)、萸 (C₁₂)、芴 (C₁₃)、非那烯 (phenalene) (C₁₃)、醋菲 (C₁₅)、醋葱 (C₁₆)、胆葱 (C₂₀)。

[0192] 杂环基：本文所用的术语“杂环基”涉及从杂环化合物的环原子上除去氢原子所得到的一价部分，该部分具有 3 至 20 个环原子（另有指定除外），其中 1 至 10 个是环杂原子。优选地，每个环具有 3 至 7 个环原子，其中 1 至 4 个是环杂原子。

[0193] 在本文中，前缀（例如 C₃₋₂₀、C₃₋₇、C₅₋₆ 等）表示环原子数或者环原子数的范围，无论碳原子还是杂原子。例如，本文所用的术语“C₅₋₆ 杂环基”涉及具有 5 或 6 个环原子的杂环基。杂环基的实例包括 C₃₋₂₀ 杂环基、C₅₋₂₀ 杂环基、C₃₋₁₅ 杂环基、C₅₋₁₅ 杂环基、C₃₋₁₂ 杂环基、C₅₋₁₂ 杂环基、C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂环基、C₃₋₇ 杂环基、C₅₋₇ 杂环基和 C₅₋₆ 杂环基。

[0194] 单环杂环基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的那些：

[0195] N₁：氮杂环丙烷 (C₃)、氮杂环丁烷 (C₄)、吡咯烷（四氢吡咯）(C₅)、吡咯啉（例如 3-吡咯啉、2,5-二氢吡咯）(C₅)、2H-吡咯或 3H-吡咯（异吡咯、异吡啶）(C₅)、哌啶 (C₆)、二氢吡啶 (C₆)、四氢吡啶 (C₆)、氮杂萘 (C₇)；

[0196] O₁：氧杂环丙烷 (C₃)、氧杂环丁烷 (C₄)、氧杂环戊烷（四氢呋喃）(C₅)、氧杂环戊烯（二氢呋喃）(C₅)、噁烷（四氢吡喃）(C₆)、二氢吡喃 (C₆)、吡喃 (C₆)、氧杂萘 (C₇)；

[0197] S₁：硫杂环丙烷 (C₃)、硫杂环丁烷 (C₄)、硫杂环戊烷（四氢噻吩）(C₅)、硫杂环己烷（四氢噻喃）(C₆)、硫杂环庚烷 (C₇)；

[0198] O₂：二氧杂环戊烷 (C₅)、二噁烷 (C₆) 和二氧杂环庚烷 (C₇)；

[0199] O₃：三噁烷 (C₆)；

[0200] N₂：咪唑烷 (C₅)、吡唑烷（二唑烷）(C₅)、咪唑啉 (C₅)、吡唑啉（二氢吡啶）(C₅)、哌嗪 (C₆)；

[0201] N₁O₁：四氢噁唑 (C₅)、二氢噁唑 (C₅)、四氢异噁唑 (C₅)、二氢异噁唑 (C₅)、吗啉 (C₆)、四氢噁嗪 (C₆)、二氢噁嗪 (C₆)、噁嗪 (C₆)；

[0202] N₁S₁：噻唑啉 (C₅)、噻唑烷 (C₅)、硫代吗啉 (C₆)；

[0203] N₂O₁：噁二嗪 (C₆)；

[0204] O₁S₁：氧硫杂环戊烯 (C₅) 和氧硫杂环己烷（噻噁烷）(C₆)；和

[0205] N₁O₁S₁：噻噁嗪 (C₆)。

[0206] 取代的（非芳族）单环杂环基的实例包括从环状形式的糖类衍生的那些，例如呋喃糖类 (C₅)，例如阿拉伯呋喃糖、呋喃来苏糖、呋喃核糖和呋喃木糖，和吡喃糖类 (C₆)，例如别吡喃糖 (allopyranose)、阿萘吡喃糖、吡喃葡萄糖、吡喃甘露糖、吡喃古洛糖、吡喃艾杜糖、吡喃半乳糖和吡喃塔罗糖。

[0207] 螺-C₃₋₇ 环烷基或杂环基：术语“螺 C₃₋₇ 环烷基或杂环基”如本文使用的是指 C₃₋₇ 环烷基或 C₃₋₇ 杂环基环，与另一个环通过二环共用的单一原子连接。

[0208] C₅₋₂₀ 芳基：术语“C₅₋₂₀ 芳基”如本文使用的，涉及从 C₅₋₂₀ 芳族化合物的芳族环原子上除去氢原子所得到的一价部分，所述化合物具有一个环或者两个或多个环（例如稠合），并且具有 5 至 20 个环原子，其中至少一个所述环是芳族环。优选地，每个环具有 5 至 7 个环原子。

[0209] 环原子可以都是碳原子，正如“碳芳基”，在这种情况下，该基团可以适宜地被称为“C₅₋₂₀ 碳芳基”。

[0210] 不具有环杂原子的 C_{5-20} 芳基（也就是 C_{5-20} 碳芳基）的实例包括但不限于从苯（即苯基）（ C_6 ）、萘（ C_{10} ）、蒽（ C_{14} ）、菲（ C_{14} ）和芘（ C_{16} ）衍生的那些。

[0211] 或者，环原子可以包括一个或多个杂原子，包括但不限于氧、氮和硫，如“杂芳基”。在这种情况下，该基团可以适宜地被称为“ C_{5-20} 杂芳基”，其中“ C_{5-20} ”表示环原子，无论碳原子或杂原子。优选地，每个环具有 5 至 7 个环原子，其中 0 至 4 个是环杂原子。

[0212] C_{5-20} 杂芳基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的 C_5 杂芳基：呋喃（氧杂环戊二烯）、噻吩（硫杂环戊三烯）、吡咯（吡唑）、咪唑（1,3-二唑）、吡唑（1,2-二唑）、三唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噁二唑、四唑和噁三唑；和从下列化合物衍生的 C_6 杂芳基：异噁嗪、吡啶（吡嗪）、哒嗪（1,2-二嗪）、嘧啶（1,3-二嗪，例如胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶）、吡嗪（1,4-二嗪）和三嗪。

[0213] 杂芳基可以经由碳或杂环原子键合。

[0214] 包含稠合环的 C_{5-20} 杂芳基的实例包括但不限于 C_9 杂芳基，衍生自苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、吡啶、异吡啶； C_{10} 杂芳基，衍生自喹啉、异喹啉、苯并二嗪、吡啶并吡啶； C_{14} 杂芳基，衍生自吡啶和咕吨。

[0215] 上述烷基、杂环基和芳基无论单独还是作为另一取代基的一部分，本身可以任选地被一个或多个基团取代，取代基选自它们自身和下文列举的另外取代基。

[0216] 卤素：-F、-Cl、-Br 和 -I。

[0217] 羟基：-OH。

[0218] 醚：-OR，其中 R 是醚取代基，例如 C_{1-7} 烷基基团（也被称为 C_{1-7} 烷氧基基团）、 C_{3-20} 杂环基基团（也被称为 C_{3-20} 杂环基氧基基团）或 C_{5-20} 芳基基团（也被称为 C_{5-20} 芳基氧基基团），优选 C_{1-7} 烷基基团。

[0219] 硝基：-NO₂。

[0220] 氰基（腈、甲腈）：-CN。

[0221] 酰基（酮基）：-C(=O)R，其中 R 是酰基取代基，例如 H、 C_{1-7} 烷基基团（也被称为 C_{1-7} 烷基酰基或 C_{1-7} 烃酰基）、 C_{3-20} 杂环基基团（也被称为 C_{3-20} 杂环基酰基）或 C_{5-20} 芳基基团（也被称为 C_{5-20} 芳基酰基），优选 C_{1-7} 烷基基团。酰基的实例包括但不限于 -C(=O)CH₃（乙酰基）、-C(=O)CH₂CH₃（丙酰基）、-C(=O)C(CH₃)₃（丁酰基）和 -C(=O)Ph（苯甲酰基、苯酮）。

[0222] 羧基（羧酸）：-COOH。

[0223] 酯（羧酸酯、羧酸的酯、氧羰基）：-C(=O)OR，其中 R 是酯取代基，例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 C_{1-7} 烷基基团。酯基的实例包括但不限于 -C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃ 和 -C(=O)OPh。

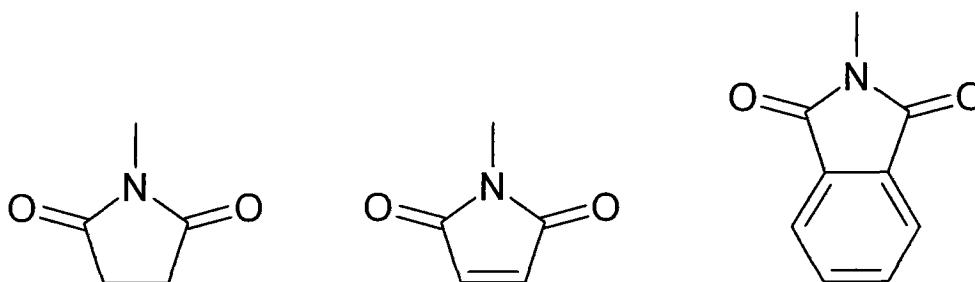
[0224] 酰氨基（氨基甲酰基、氨基甲酰基、氨基羰基、甲酰胺）：-C(=O)NR¹R²，其中 R¹ 和 R² 独立地是氨基取代基，如关于氨基所定义的。酰氨基的实例包括但不限于 -C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)NHCH₂CH₃ 和 -C(=O)N(CH₂CH₃)₂，以及这样的酰氨基，其中 R¹ 和 R² 与它们所连接的氮原子一起形成杂环结构，例如哌啶子基羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基和哌嗪基羰基。

[0225] 氨基：-NR¹R²，其中 R¹ 和 R² 独立地是氨基取代基，例如氢、 C_{1-7} 烷基基团（也被称为 C_{1-7} 烷基氨基或二- C_{1-7} 烷基氨基）、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 H 或 C_{1-7} 烷基基

团,或者在“环状”氨基的情况下, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成具有4至8个环原子的杂环状环。氨基基团的实例包括但不限于 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{NHPh}$ 。环状氨基的实例包括但不限于氮丙定基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪基、全氢二氮杂萘基、吗啉代基和硫吗啉代基。环状氨基可以在它们的环上被本文所定义的任意取代基取代,例如羧基、羧酸酯和酰氨基。

[0226] 酰基酰氨基(酰基氨基): $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$,其中 R^1 是酰胺取代基,例如氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团,优选H或 C_{1-7} 烷基基团,最优选H,并且 R^2 是酰基取代基,例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团,优选 C_{1-7} 烷基基团。酰基酰氨基的实例包括但不限于 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ 。 R^1 和 R^2 可以一起形成环状结构,例如琥珀酰亚氨基、马来酰亚氨基和邻苯二酰亚氨基:

[0227]



[0228] 琥珀酰亚氨基

马来酰亚氨基

邻苯二酰亚氨基

[0229] 脲基: $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$,其中 R^2 和 R^3 独立地是氨基取代基,如关于氨基所定义的, R^1 是脲基取代基,例如氢、 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团,优选氢或 C_{1-7} 烷基基团。脲基的实例包括但不限于 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONHMe}$ 、 $-\text{NHCONHEt}$ 、 $-\text{NHCONMe}_2$ 、 $-\text{NHCONEt}_2$ 、 $-\text{NMeCONH}_2$ 、 $-\text{NMeCONHMe}$ 、 $-\text{NMeCONHEt}$ 、 $-\text{NMeCONMe}_2$ 、 $-\text{NMeCONEt}_2$ 和 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHPh}$ 。

[0230] 酰氧基(反酯): $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$,其中R是酰氧基取代基,例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团,优选 C_{1-7} 烷基基团。酰氧基的实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (乙酰氧基)、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0231] 巯基: $-\text{SH}$ 。

[0232] 硫醚(硫化物): $-\text{SR}$,其中R是硫醚取代基,例如 C_{1-7} 烷基基团(也被称为 C_{1-7} 烷基烷硫基)、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团,优选 C_{1-7} 烷基基团。 C_{1-7} 烷硫基的实例包括但不限于包括但不限于 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0233] 亚砷(亚磺酰基): $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$,其中R是亚砷取代基,例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团,优选 C_{1-7} 烷基基团。亚砷基团的实例包括但不限于 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0234] 磺酰基(砷): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$,其中R是砷取代基,例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团,优选 C_{1-7} 烷基基团。砷基团的实例包括但不限于 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (甲磺酰基、甲磺酰)、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和4-甲基苯基磺酰基(甲苯磺酰基)。

[0235] 硫代酰氨基(硫代氨基甲酰基): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$,其中 R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基,如关于氨基所定义的。酰氨基的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})$

$N(CH_3)_2$ 和 $-C(=S)NHCH_2CH_3$ 。

[0236] 磺酰氨基： $-NR^1S(=O)_2R$ ，其中 R^1 是氨基取代基，如关于氨基所定义的， R 是磺酰氨基取代基，例如 C_{1-7} 烷基基团、 C_{3-20} 杂环基基团或 C_{5-20} 芳基基团，优选 C_{1-7} 烷基基团。磺酰氨基的实例包括但不限于 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2Ph$ 和 $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ 。

[0237] 如上所述，构成以上所列取代基的基团，例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基，本身可以被取代。因而，上述定义涵盖被取代的取代基。

[0238] CHK 和 PARP 组合

[0239] 术语“组合”是指同时、分别或顺次施用。在本发明的一个方面，“组合”是指同时施用。在本发明的另一个方面，“组合”是指分别施用。在本发明进一步的方面，“组合”是指顺次或分别施用。当所述的施用是顺次或分别时，延迟施用第二组分应当不会例如丧失该组合的协同和 / 或增效作用的益处。

[0240] 治疗

[0241] 当提及癌症时，其可以是指食管癌、骨髓瘤、肝癌、胰腺癌、宫颈癌、尤文氏瘤、成神经细胞瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、膀胱癌、黑素瘤、肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC)、胃癌、头颈癌、脑癌例如成胶质细胞瘤、肾癌、淋巴瘤和白血病的治疗。

[0242] 癌症的治疗还指确诊的原发性肿瘤（或多种肿瘤）以及发展中的原发性肿瘤（或多种肿瘤）的治疗。在本发明的一个方面，该癌症的治疗涉及转移性癌的治疗。在本发明的另一个方面，该癌症的治疗涉及确诊的原发性肿瘤（或多种肿瘤）或发展中的原发性肿瘤（或多种肿瘤）的治疗。

[0243] 因此，根据本发明，提供了一种在有此治疗需求的温血动物例如人中治疗癌症的方法，其包括给所述动物施用有效量的 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐。

[0244] 根据本发明的一个方面，提供了包括 CHK 抑制剂或其药学可接受的盐的药物组合物，组合包含 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐的药物组合物，以用于治疗癌症。

[0245] 根据本发明的另一个特征，CHK 抑制剂或其药学可接受的盐与 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐的组合在制备用于治疗温血动物例如人的癌症的医药中的用途。

[0246] 本发明另一方面提供了

[0247] Another aspect of the invention provides for the use of a CHK 抑制剂或其药学可接受的盐与 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐的组合在制备用作癌症治疗辅助剂的医药中或者用于使用电离辐射或化学治疗剂治疗的肿瘤细胞的医药中的作用。

[0248] 本发明其它进一步的方面提供了抑制 PARP 或 CHK 活性的方法，其包括给受试者施用 CHK 抑制剂或其药学可接受的盐并组合 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐。

[0249] 本发明其它进一步的方面提供了抑制细胞增殖的方法，其包括给受试者施用 CHK 抑制剂或其药学可接受的盐并组合 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐。

[0250] 在本发明进一步的方面，该 CHK/PARP 组合可用于制备用于治疗同源重组 (Homologous Recombination, HR) 依赖性 DNA DSB 修复活性缺陷的癌症的医药，或者可用于癌症患者的治疗，该癌症在 HR 依赖性 DNADSB 修复活性方面有缺陷。

[0251] 在另一个实施方案中，该癌细胞可具有 BRCA1 和 / 或 BRCA2 缺陷表型，即在该癌细胞中 BRCA1 和 / 或 BRCA2 活性减小或者消失。具有此表型的癌细胞可在 BRCA1 和 / 或 BRCA2

方面有缺陷,即 BRCA1 和 / 或 BRCA2 的表达和 / 或活化可能在该癌细胞中减小或者消失,例如在编码核酸中通过突变或多形现象的方式,或者在编码调节因子的基因例如 EMSY 基因中通过扩增、突变或多形现象的方式,所述 EMSY 基因编码 BRCA2 调节因子 (Hughes-Davies, et al., Cell, 115, 523-535)。在一个实施方案中,在 BRCA1 和 / 或 BRCA2 或其调节子中针对一种或多种变异对个体杂合,例如突变和多形现象。检测 BRCA1 和 / 或 BRCA2 中的变异是本领域公知的,并且描述于例如 EP 699 754, EP 705 903, Neuhausen, S. L. and Ostrander, E. A., Genet. Test, 1, 75-83 (1992); Chappnis, P. O. and Foulkes, W. D., Cancer Treat Res, 107, 29-59 (2002); Janatova M., et al., Neoplasma, 50 (4), 246-50 (2003); Jancarkova, N., Ceska Gynekol., 68 (1), 11-6 (2003)。BRCA2 结合因子 EMSY 的扩增的测定描述于 Hughes-Davies, et al., Cell, 115, 523-535)。

[0252] 所述药物组合物可以呈适合口服施用的形式,例如为片剂或胶囊剂;适合于胃肠外注射(包括静脉内、皮下、肌肉、血管内或输注)的形式,如无菌溶液、混悬液或乳剂;适合于局部施用的形式如软膏或乳膏,或者适合于直肠施用的形式如栓剂。

[0253] 优选地,该组合是分别地一个接着一个施用的。

[0254] 在一个实施方案中,该 PARP 抑制剂经口服施用,而 CHK 抑制剂是静脉内施用。在另一个实施方案中,PARP 抑制剂 CHK 抑制剂均为口服施用。

[0255] CHK 抑制剂或其药学可接受的盐将正常地以每天 1g 或更少但多于 2.5mg 的单位剂施用于温血动物,并且此剂量期望提供治疗有效剂量。然而,该每日剂量将有必要改变,这取决于所治疗的宿主、具体施用途径以及所治疗疾病的严重度。相应地,该最佳剂量可通过治疗任何特定患者的从业医生确定。特别地,该 CHK 抑制剂将以每天低于 250mg 的单位剂量施用于温血动物。在本发明的另一方面,该 CHK 抑制剂可以以每天低于 130mg 的单位剂量施用于温血动物。在本发明进一步的方法,该 CHK 抑制剂可以以每天低于 50mg 的单位剂量施用于温血动物。

[0256] 该 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐将正常地以例如约 20mg 至 1g 的活性成分的单位剂量施用于温血动物。该 PARP 可以配制在供口服施用的常规片剂中,其中含有 50mg、100mg、250mg 或 500mg 的活性成分。合适的每日口服剂量为 150mg 以上例如为 150 至 750mg 的范围,优选为 200 至 500mg 的范围。对于单剂量剂型,所述活性成分可以与适宜的和方便量的赋形剂混合,所述赋形剂可以在约 5 至约 98% wt 的总组合物范围内变化。剂量单位形式通常含有约 20mg 至约 500mg 的每种活性成分。然而,每日剂量将有必要改变,这取决于所治疗的宿主、具体施用途径以及所治疗疾病的严重度。相应地,该最佳剂量可通过治疗任何特定患者的从业医生确定。

[0257] 根据本发明进一步的方面,提供了一种药盒,其包含上文所述 CHK 抑制剂或其药学可接受的盐,以及上文所述 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐;任选带有使用说明书;以用于治疗癌症。

[0258] 根据本发明进一步的方面,提供了一种药盒,其包含:

[0259] a) 在第一单位剂型中的 CHK 抑制剂或其药学可接受的盐;

[0260] b) 在第二单位剂型中的 PARP 抑制剂或其药学可接受的盐;和

[0261] c) 容纳所述第一和第二剂型的容器;和任选的

[0262] d) 带有使用说明书;

[0263] 以用于治疗癌症。

实施例

[0264] CHK-PARP 组合

[0265] 使用细胞存活力终末点法,进行组合试验以评价 CHK 抑制剂即 5-(3-氟-苯基)-3-脲基-噻吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺使细胞对 PARP 抑制剂即 4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羧基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮致敏的能力。

[0266] 用于本项研究的细胞系为 SW620,其内源性表达突变型 p53 和 NCI-H460 显性负相 p53(NCI-H460dnp53),它们稳定地转染以表达显性负相 p53。在第 0 天将细胞接种于 96-孔板,再在第 1 天开始用单一药物处理或者同时用两种药物处理达 4 天。

[0267] 为了相继添加,在第 1 天开始将 CHK 抑制剂即 5-(3-氟-苯基)-3-脲基-噻吩-2-羧酸(S)-哌啶-3-基酰胺或者 PARP 抑制剂即 4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羧基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮加至细胞中达 24 小时,接着在第 2 天添加其它药物,再使两种药物连续暴露另外 72 小时。以恒定浓度使用 CHK 抑制剂,该恒定浓度为先前确定作为单一药剂具有少许活性或者无活性。使细胞给予 PARP 抑制剂,以生成完整的剂量应答曲线。用于每一细胞系的药物浓度的实例参见表 1。

[0268] 表 1 使用的化合物浓度 (uM)

[0269]

细胞系	CHK 抑制剂	使用的最高浓度, PARP 抑制剂
SW620	0.28	30
NCI-H460dnp53	0.33	30

[0270] 使用 MTS 比色测定法在第 5 天测定细胞存活力。对于 PARP 单独对比组合的剂量(使用的药物浓度, uM)与未受影响分数 (Fu) 关系进行绘图。还对 CHK 抑制剂的恒定浓度的重复点进行了绘图。通过比较单一药剂与组合的剂量应答曲线来分析数据。

[0271] 结果显示,当以单一药剂使用时,细胞对每一药剂均相对不敏感。使用了两种具有非活性 p53 的细胞系,它们先前已确定对 CHK 抑制作用比之于表达野生型 p53 的细胞更敏感。

[0272] 检查了同时的化合物添加和暴露对比顺次添加化合物接着同时暴露的效果(参见表 2 和图 1-6)。

[0273] 表 2 作为单一药剂使用的 PARP 抑制剂 (uM) 对比与 CHK 抑制剂组合的代表性 IC50s*

[0274]

细胞系或 试验数目	PARP 抑制 剂, 单独	CHK 抑制剂 +PARP 抑制 剂, 同时	CHK 抑制 剂, 接着 PARP 抑制剂	PARP 抑制 剂, 接着 CHK 抑制剂
NCI- H460dnp53	17.6	1.9	4.1	3.6
试验数目	3	3	1	1
SW620	19.4	5.8**	无数据	无数据
试验数目	3	2	1	0

[0275] *IC = 抑制浓度

[0276] ** 来自 2 个独立的试验的结果, 因此各值未直接相互比较

[0277] 体内研究:

[0278] 如 B. A. Teicher 的 "In vivo Tumor response End Points" 的第 31 章 (参见 "Tumor Models in Cancer Research", Beverly A. Teicher 编辑, p596, Humana Press Inc. 出版 2002) 中所述的, 使 SW 620 肿瘤置于雌性裸鼠中。当肿瘤达到 ~170mm³ 时开始治疗。在本项研究中有 6 组, n = 10/ 组。以 50mg/kg PO 将 PARP 抑制剂 4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羧基)-4-氟-苄基]-2H-咪唑-1-酮每周给予 5 次。以 12.5mg/kg 和 25mg/kg 每周两次 IV CHK 抑制剂 5-(3-氟-苯基)-3-脲基-噻吩-2-羧酸 (S)-哌啶-3-基酰胺。组合组以 50mg/kg (每周 5 次) 接受 PARP 抑制剂, 2 小时之后, 以 12.5 或 25mg/kg (每周 2 次) 接受 CHK 抑制剂。小鼠接受 3 周的治疗。总的来说, 治疗有良好耐受, 除外的情况是, 在 25mg/kg 组中有一只小鼠接受 CHK 抑制剂, 发现在研究终点之前死亡。显示最大失重%的结果显示于表 3, 效果结果显示于表 4。

[0279] 表 3

[0280]

抑制剂	失重
介质(对照)	1%
CHK抑制剂@12.5mg/kg	2%
CHK抑制剂@25mg/kg	1%
PARP抑制剂@50mg/kg	3%
CHK抑制剂@12.5mg/kg+PARP抑制剂@50mg/kg	n.a.
CHK抑制剂@25mg/kg+PARP抑制剂@50mg/kg	n.a.

[0281] 表 4

[0282]

抑制剂	肿瘤生长抑制%
介质(对照)	
AZD 7762@12.5mg/kg	15%p>0.05
AZD 7762@25mg/kg	22%p>0.05
AZD 2281@50mg/kg	22%p>0.1
CHK抑制剂@12.5mg/kg+PARP抑制剂@50mg/kg	60%p<0.001
CHK抑制剂@25mg/kg+PARP抑制剂@50mg/kg	64%p<0.001

[0283] 在接受CHK抑制剂和PARP抑制剂的组合组中,结果显示有统计学显示性的肿瘤生长抑制作用。单独的每一种药剂观察到无统计学显著活性。

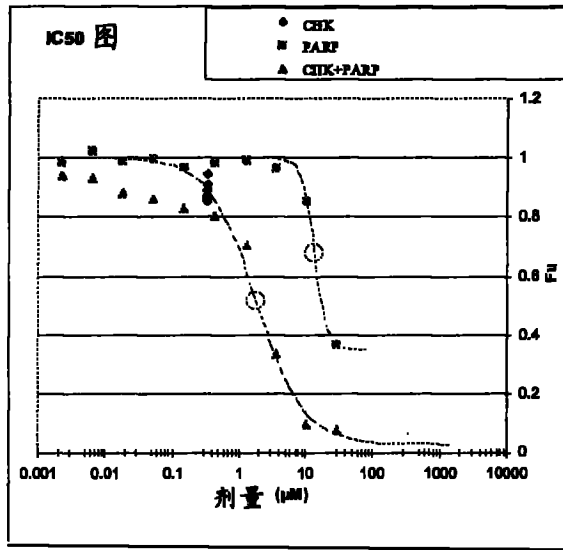


图 1

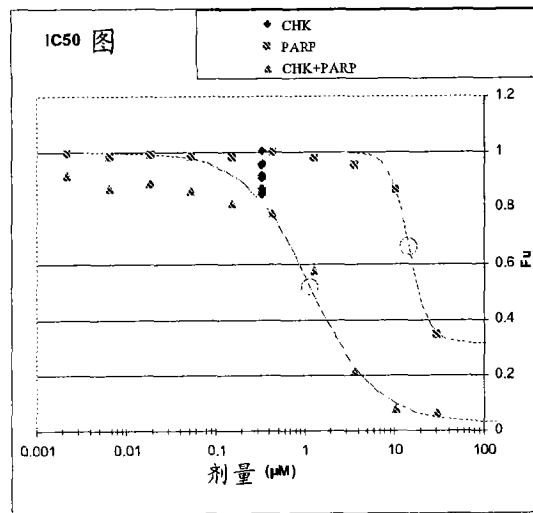


图 2

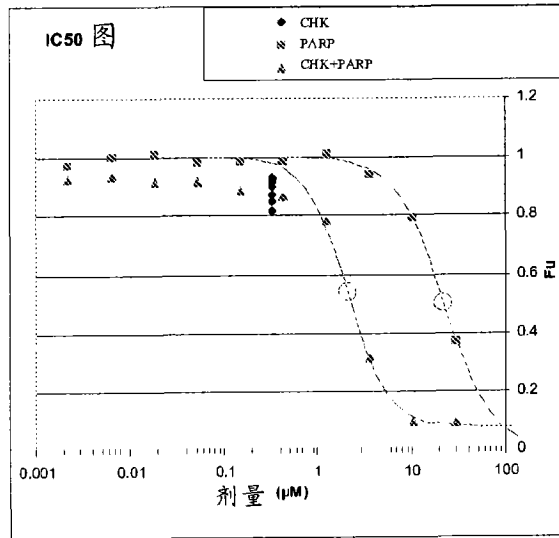


图 3

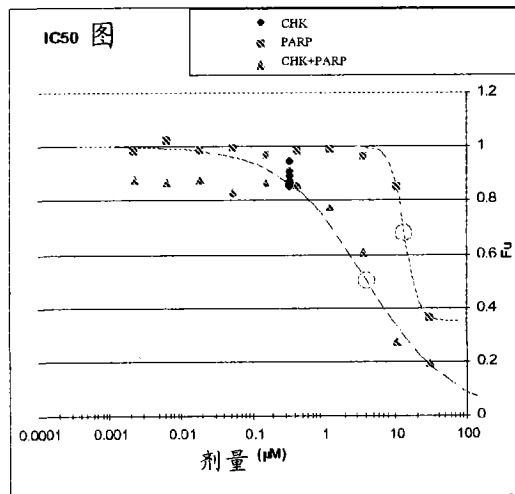


图 4

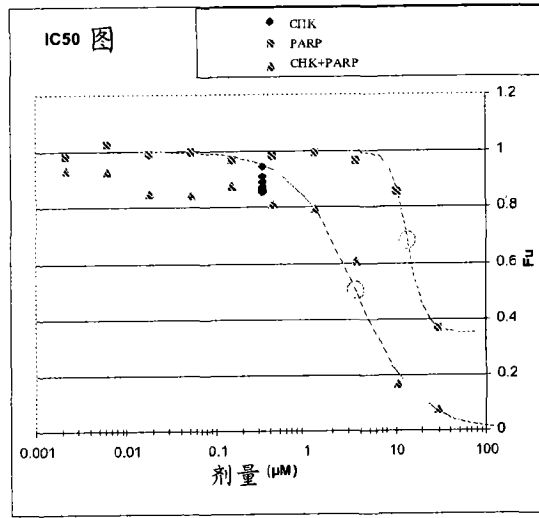


图 5

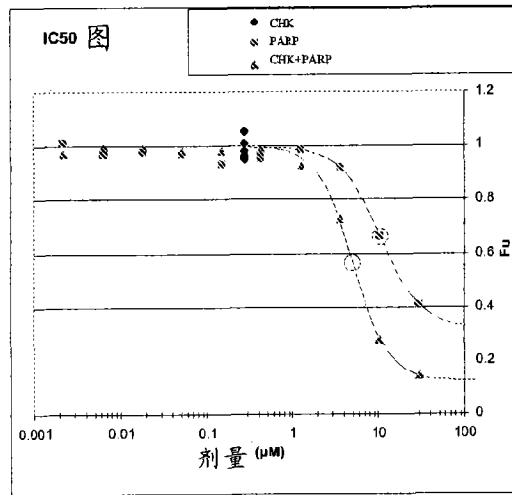


图 6