



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 02 473 T2 2005.02.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 303 517 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 02 473.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP01/08192

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 957 972.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/006284

(86) PCT-Anmeldetag: 16.07.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 24.01.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 23.04.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 24.03.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.02.2005

(51) Int Cl.⁷: C07D 487/04

A61K 31/519, A61P 25/00, A61P 9/00

(30) Unionspriorität:

0017508 17.07.2000 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

ZIMMERMANN, Kaspar, 4104 Oberwil, CH;
PORTMANN, Robert, CH-4133 Pratteln, CH;
RIGEL, Franklin, Dean, Berkeley Heights, US

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(54) Bezeichnung: INDOLOCHINAZOLINONE

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

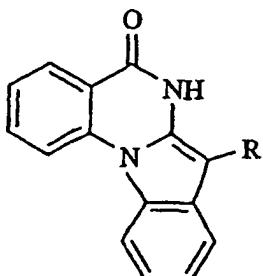
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Aus WO 95 24 379 A1 sind Benzamidanaloge und Chinazolinverbindungen bekannt, die als starke Inhibitoren des DNA Reparaturenzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP-Enzyms wirken können.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft nun neue Indolochinazolinone, deren Herstellung, deren Verwendung als Pharmazeutika und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

[0003] Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Verbindung der Formel I



I

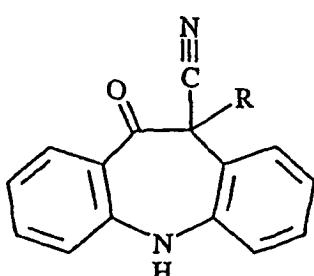
worin

R für $-(CH_2)_n-X$ steht, worin n für 1, 2 oder 3 steht und X für $(C_1-C_4)Alkyl$, $(C_1-C_4)Alkoxy$, $(C_2-C_7)Alkenyl$, $(C_2-C_7)Alkinyl$, Carboxy, $(C_1-C_4)Alkoxycarbonyl$, Cyano, Tetrazolyl, $(C_3-C_7)Cycloalkylamino$ oder $Imidazolyl(C_1-C_4)alkylamino$ steht, oder

R für $-CH_2CON(R_1)R_2$ steht, worin R_1 und R_2 unabhängig stehen für Wasserstoff, Hydroxy, $(C_1-C_4)Alkyl$, Benzyl, $Di(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl$, $(C_2-C_7)Alkenyl$, $(C_2-C_7)Alkinyl$, Hydroxy $(C_1-C_4)alkyl$, Dihydroxy $(C_1-C_4)alkyl$, Cyanoalkyl, Carbamoylalkyl, $(C_3-C_7)Cycloalkyl$, $(C_3-C_7)Cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl$, 2-Oxo-3-tetrahydrofuryl, $(C_1-C_4)Alkoxy(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)Alkoxycarbonyl$, $(C_3-C_7)Cycloalkyl$, Naphthylamino $(C_1-C_4)alkyl$, Imidazolylamino $(C_1-C_4)alkyl$, Morpholinyl $(C_1-C_4)alkyl$, Pyrrolidinyl $(C_1-C_4)alkyl$, Piperidinyl $(C_1-C_4)alkyl$ oder $(C_3-C_7)Cycloalkylamino(C_1-C_4)alkyl$ oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Morpholino, $(C_1-C_4)Alkylpiperazinyl$, Hydroxy $(C_1-C_4)alkylpiperazinyl$, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder p-Chlorphenyl $(C_1-C_4)alkylpiperazinyl$ bilden,

in Form einer freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

[0004] Ein weiterer Aspekt der Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und Salzen hiervon durch die Stufen einer Umsetzung einer Verbindung der Formel II



II

worin R wie oben definiert ist, mit Natriummethoxid und einer Gewinnung der erhaltenen Verbindung in Form einer freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

[0005] Diese Umsetzung kann nach bekannten Methoden durchgeführt werden, beispielsweise gemäß der Beschreibung von Beispiel 1.

[0006] Die nach dem obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel I können unter Anwendung herkömmlicher Verfahren in weitere Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, wie dies beispielsweise beschrieben wird im Beispiel 19 (Hydrolyse von Estern zu Säuren), im Beispiel 22 (Bildung eines Tetrazols aus Nitriten), in den Beispielen 25 bis 60 (Bildung eines Amids aus Säuren), im Beispiel 61 (Reduktion von Estern zu Alkoholen), in den Beispielen 64 und 65 (Reduktion von Nitriten zu primären Aminen), im Beispiel 66 (Mesylierung von Alkoholen und Bildung von sek-Aminen) oder im Beispiel 69 (Bildung von tert-Aminen).

[0007] Eine Aufarbeitung der Reaktionsgemische und Reinigung der so erhaltenen Verbindungen kann nach bekannten Verfahren durchgeführt werden.

[0008] Säureadditionssalze können aus den freien Basen in bekannter Weise hergestellt werden und umgekehrt. Zu geeigneten Säureadditionssalzen, die erfindungsgemäß verwendet werden können, gehört beispielsweise das Hydrochlorid.

[0009] Die Ausgangsverbindungen der Formel II lassen sich herstellen durch Umsetzung von 10-Oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-carbonitril mit Kalium-tert-butylat und anschließende Umsetzung des so erhaltenen 11-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-10-carbonitrils mit einer Verbindung der Formel III

R-Hal

III

worin R wie oben definiert ist und Hal für Halogen, vorzugsweise für Iod oder Brom, steht.

[0010] Die so erhaltene Verbindung der Formel II wird vorzugsweise in situ zur Verbindung der Formel I umgesetzt, wie dies beispielsweise im Beispiel 1 beschrieben wird.

[0011] Das Ausgangsmaterial 10-Oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-carbonitril und die Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0012] Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hiervon, welche hierin als erfindungsgemäße Mittel bezeichnet werden, zeigen bei einer Prüfung in vitro und an Tieren wertvolle pharmakologische Eigenschaften, sodass sie als Pharmazeutika brauchbar sind.

[0013] Insbesondere hemmen die erfindungsgemäßen Mittel das Nucleinenzym Poly(adenosin-5'-diphosphoribose)polymerase [Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP] gemäß einer Bestimmung durch in vitro Versuche [siehe beispielsweise I.U. Schraufstatter et al, J Clin Invest 77, 1312 bis 1320 (1986)], wo sie eine Hemmkonzentration von etwa 1 nM bis etwa 1 µM zeigen.

[0014] Die erfindungsgemäßen Mittel sind daher brauchbar als PARP Inhibitoren zur Verhinderung und/oder Behandlung einer Gewebeschädigung, die beispielsweise herrüht von einer Zellschädigung oder einem Zelltod infolge von Nikrose oder Apoptose, einer Neuralgewebeschädigung, die herrüht von einer Ischämie und einer Reperfusionsverletzung, von neurologischen Störungen und neurodegenerativen Erkrankungen, wie Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, multipler Sklerose, bakterieller oder viral Meningitis, Huntington-Krankheit oder amyotrophischer Lateralsklerose, zur Verhinderung oder Behandlung eines Vaskulär-schlaganfalls, zur Behandlung oder Verhinderung kardiovaskulärer Störungen, beispielsweise von Myokardinfarkt, instabiler Angina, Herzstillstand durch eine Reperfusionsverletzung während eines Kardiopulmonalbypasses oder sonstiger damit verwandter Arten von myokardialen ischämischen Reperfusionsverletzungen, zur Behandlung oder Verhinderung ischämischer Reperfusionsverletzungen in anderen Organen, beispielsweise der Skelettmuskulatur, den Nieren und dergleichen, zur Behandlung sonstiger Zustände und/oder Störungen, wie altersbedingter Makuladegeneration, AIDS und sonstiger altersbedingter Immunerkrankungen, Arthritis, Artherosklerose, Kachexie, Krebs, degenerative Erkrankungen der Skelettmuskulatur infolge einer replikativen Seneszenz, Diabetes, Kopftrauma, Spinalnervenschädigung, Immunseneszenz, inflammatorischen Darmstörungen, wie Colitis und Crohn Krankheit), Muskeldystrophie, Osteoarthritis, Osteoporose, chronischem und akutem Schmerz, wie neuropathischem Schmerz, Nierenversagen, Retinalischämie, septischem Schock, wie endotoxischem Schock, und Hautalterung, zur Verlängerung der Lebensdauer und des Proliferationsvermögens der Zellen, zur Veränderung der Genexpression seneszenter Zellen oder zur Radiosensitivierung hypotoxischer Tumorzellen.

[0015] Die kardioprotektive Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Mittel wird in vivo bestätigt beispielsweise durch einen Modellversuch eines Myokardinfarkts an mit Pentobarbital anästhesierten Ratten, wonach die Infarktgröße nach Verabreichung von etwa 1 bis etwa 100 µmol/kg erniedrigt wird [bezüglich dieses Modellversuchs wird beispielsweise hingewiesen auf K Ytrehus et al, Am J Physiol 267 (Heart Circ Physiol 36): H2383 bis H2390, 1994, und R Haessler et al, Cardiov Res 28: 1574 bis 1580, 1994, und bezüglich der kardioprotektiven Wirkung der PARP Inhibitoren, welche bei diesem Modellversuch gezeigt wird, beispielsweise verwiesen wird auf C Thiemann et al, Proc Natl Acad Sci USA 94: 679 bis 683, 1997].

[0016] Für die oben erwähnten Indikationen schwankt die geeignete Dosis natürlich in Abhängigkeit von beispielsweise der verwendeten Verbindung, dem Wirt, der Art der Verabreichung sowie der Natur und Strenge des zu behandelnden Zustands. Im Allgemeinen können bei Tieren aber zufrieden stellende Ergebnisse bei Tagesdosen von etwa 0,1 bis etwa 500, vorzugsweise von etwa 0,5 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht des

Tieres erzielt werden. Bei größeren Säugern, wie beispielsweise einem Menschen, sind Tagesdosen indiziert im Bereich von etwa 1 bis etwa 500, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 300 mg eines erfindungsgemäßen Mittels, welche bequemerweise beispielsweise in unterteilten Dosen bis zu viermal täglich oder in Form einer das Mittel verzögert freigebenden Form verabreicht werden.

[0017] Das erfindungsgemäße Mittel kann auf jedem herkömmlichen Weg verabfolgt werden, insbesondere enteral, vorzugsweise oral, beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln, oder parenteral, beispielsweise in Form injizierbarer Lösungen oder Suspensionen.

[0018] Entsprechend der obigen Ausführungen bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verwendung eines erfindungsgemäßen Mittels als Pharmazeutikum, beispielsweise zur Behandlung der oben angegebenen Krankheiten.

[0019] Weiter betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein erfindungsgemäßes Mittel in Assoziation mit wenigstens einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthält. Solche Zusammensetzungen können in herkömmlicher Weise hergestellt werden. Einheitsdosierungsformen hiervon enthalten beispielsweise etwa 0,25 bis etwa 150, vorzugsweise 0,25 bis etwa 25 mg, einer erfindungsgemäßen Verbindung.

[0020] Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines erfindungsgemäßen Mittels zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung irgendeines Zustands der oben erwähnten Art.

[0021] Schließlich bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Behandlung irgendeines Zustands der oben erwähnten Art bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, indem einem solchen Patienten eine therapeutisch wirksame Menge eines erfindungsgemäßen Mittels verabreicht wird.

[0022] Die bevorzugte Verbindung der Formel I ist 7-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on (Verbindung von Beispiel 22). Diese Verbindung ist in vitro ein starker PARP Inhibitor ($IC_{50} = 12 \text{ nM}$). Beim oben erwähnten Modellversuch an mit Pentobarbital anästhesierten Hasen mit einem Myokardinfarkt ergibt diese Verbindung eine dosisabhängige Verkleinerung der Größe des Infarkts durch intravenöse Verabreichung einer einzelnen Injektion von 3 bis 70 $\mu\text{mol/kg}$, was einer intravenösen Verabreichung von 0,95 bis 22,1 mg/kg der Base entspricht, 5 min vor der Reperfusion (Reduktion um 60% bei der höchsten geprüften Dosis).

[0023] Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Beispielen weiter erläutert.

Beispiel 1

7-Ethyl-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on

[0024] Man gibt festes Kalium-tert-butylat (62,3 g, 544 mmol) in vier Teilen zu einer Lösung von 10-Oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-carbonitril (75 g, 320 mmol) in 2,5 l 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h. Sodann wird langsam ein Gemisch aus Essigsäure (32,2 ml) und 300 ml Eiswasser zugesetzt. Die erhaltene Suspension wird 10 min gerührt, mit Cyclohexan (650 ml) versetzt und bei 0°C 1 h weiter gerührt. Der Niederschlag wird durch Filtration gesammelt und dann mit Wasser (300 ml) und Cyclohexan (300 ml) gewaschen. Das so erhaltene 11-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-10-carbonitril (fahlgelbe Kristalle) wird aus 2,5 l siedendem EtOH umkristallisiert, worauf auf 1,2 l eingeengt und langsam abgekühlt wird. Smp. 195 bis 197°C, ES-MS(+): 235 (M+1), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 4,90 (s, 1H), 6,81 (s br, 1H), 6,95 bis 7,18 (m, 3H), 7,29 bis 3,35 (m, 2H), 7,49 (td, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H).

[0025] Ein Gemisch von 11-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-10-carbonitril (500 mg, 2,13 mmol), Kaliumcarbonat (359 mg, 2,6 mmol) und Ethyliodid (0,202 ml, 2,5 mmol) in 4 ml DMF wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt.

[0026] Die festen Teilchen werden entfernt, worauf eine methanolische Lösung von Natriummethoxid (2 ml, 5,4 M) zugegeben und das Ganze 5 h auf 65°C erhitzt wird. Das Gemisch wird in Eiswasser (40 ml) gegossen, welches 1 ml AcOH enthält, worauf man mit Dichlormethan ($3 \times 40 \text{ ml}$) extrahiert, die organischen Schichten über MgSO_4 trocknet und das Ganze eingedampft wird. Hierbei kristallisiert 7-Ethyl-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on (323,3 mg, 58%) spontan aus EtOH in Form fahlgelber Blättchen aus. Smp. 245 bis 260°C, ES-MS(+): 263 (M+1), $^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 300 MHz): 1,12 (t, 3H), 2,81 (q, 2H), 7,19 bis 7,29 (m, 3H), 7,39 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 11,55 (s br, 1H).

[0027] Analog zum Beispiel 1 werden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt:

Bsp.	R	Charakterisierung
2	CH ₃	Gelbe Kristalle. Smp. >260°C. ES-MS(ü): 248 (M+1)
3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Gelbliche Kristalle. Smp. 245 bis 250°C, ES-MS(+): 277 (M+1)
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Gelbliche Kristalle. Smp. 247 bis 249°C, ES-MS(+): 291 (M+1)
5	CH(CH ₃) ₂	Gelbe Kristalle. Smp. 238 bis 240°C, ES-MS(+): 277 (M+1)
6	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Gelbe Kristalle. Smp. 260 bis 268°C, ES-MS(+): 291 (M+1)
7	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	Gelbliche Kristalle. Smp. 207 bis 220°C, ES-MS(+): 291 (M+1)
8	CH ₂ CH=CH ₂	Gelbliche Kristalle. Smp. 247 bis 259°C (Zers.), ES-MS(+): 275 (M+1)
9	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Gelbe Kristalle. Smp. 292 bis 302°C, ES-MS(+): 399 (M+1)
10	CH ₂ C ₆ H ₅	Gelbe Kristalle. Smp. 241 bis 249°C, ES-MS(+): 325 (M+1)
11	CH ₂ C≡CH	Gelbe Kristalle. Smp. 208 bis 210°C, ES-MS(+): 273 (M+1)
12	CH ₂ COOCH ₃	Gelbe Kristalle. Smp. >220°C (Zers.), ES-MS(+): 306 (M+1)
13	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	Gelbe Kristalle. Smp. 269 bis 270°C, ES-MS(+): 321 (M+1)
14	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	Gelbe Kristalle. Smp. 253 bis 254°C, ES-MS(+): 335 (M+1)

Bsp.	R	Charakterisierung
15	CH ₂ CN	Weißlicher Feststoff. Smp. 283 bis 290°C (Zers.), ES-MS(+): 274 (M+1)
16	CH ₂ CH ₂ CN	Gelbe Kristalle. Smp. 285 bis 299°C (Zers.), ES-MS(+): 288 (M+1)
17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	Gelbe Kristalle. Smp. Zers. >230°C, ES-MS(+): 291 (M+1)
18	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Gelbe Kristalle, erhalten nach Alkylierung mit 1-Brom-2-chlorethan. Smp. 172 bis 182°C, ES-MS(+): 293 (M+1)

Beispiel 19

(5-Oxo-5,6-dihydro-indolo[1,2-a]chinazolin-7-yl)essigsäure

[0028] Eine Suspension von (5-Oxo-5,6-dihydroindolo[1,2-a]chinazolin-7-yl)methylacetat (5,0 g, 16,32 mmol, Beispiel 12) wird in DMSO (50 ml) mit 1N wässriger Natriumhydroxidlösung behandelt. Das Gemisch wird mit Wasser (150 ml) verdünnt und die feine Säure (gelbe Kristalle) durch Zugabe von Essigsäure (20 ml) zur Ausfällung gebracht. Smp. (Zers.) >190°C, ES-MS(+): 291 (M+1), ¹H-NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): 3,83 (s, 2H), 7,21 bis 7,30 (m, 2H), 7,35 bis 7,52 (m, 2H), 7,85 (td, 1H), 8,15 bis 8,30 (m, 2H), 8,42 (d, 1H).

[0029] Analog zum Beispiel 19 werden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt.

Bsp.	R	Charakterisierung
20	CH ₂ CH ₂ COOH	Gelbe Kristalle. Smp. 288 bis 290°C ES-MS(-): 305 (M-1)
21	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Gelbe Kristalle. Smp. 272 bis 276°C ES-MS(-): 319 (M-1)

Beispiel 22

7-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on

[0030] Eine Lösung von (5-Oxo-5,6-dihydroindolo[1,2-a]chinazolin-7-yl)-acetonitril (1,2 g, 4,39 mmol) (Beispiel 15), Natriumazid (856,4 mg, 13,2 mmol) und Triethylaminhydrochlorid (907 mg, 6,6 mmol) in 1-Methyl-2-pyrrolidon (30 ml) wird während 18 h auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wird in Eiswasser (500 ml) gegossen, mit 2N Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 angesäuert und während 15 min gerührt. Das Produkt wird mit Ethylacetat extrahiert, worauf die organischen Schichten mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, unter

Verwendung von MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft werden. Der zurückbleibende Feststoff wird aus MeOH mit Hexan ausgefällt, wodurch sich ein bräunlicher Feststoff ergibt. Smp. 262 bis 265°C, ES-MS(-): 315 (M-1), ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 4,52 (s, 2H), 7,16 bis 7,30 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,52 bis 7,58 (m, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,15 bis 8,30 (m, 2H), 8,42 (d, 1H).

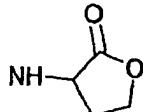
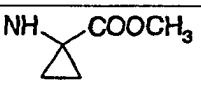
[0031] In Analogie zum Beispiel 22 werden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt.

Bsp.	R	Charakterisierung
23	CH ₂ CH ₂ -Tetrazol	Fahle weiße Kristalle. Smp. 289 bis 291°C ES-MS(-): 329 (M-1)
24	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -Tetrazol	Gelbe Kristalle. Smp. 256 bis 260°C ES-MS(-): 343 (M-1)

Beispiele 25 bis 60

Parallelsynthese von 7-Acetamido-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-onderivaten

[0032] In einer Parallelsynthese mit einem Ansatz von 0,1 mmol wird (5-Oxo-5,6-dihydroindolo[1,2-a]chinazolin-7-yl)essigsäure (Beispiel 19) mit N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBr) in 1-Methyl-2-pyrrolidon voraktiviert, worauf das Ganze in 25 Teile aufgeteilt und mit primären oder sekundären Aminen versetzt wird. Triethylamin wird als zusätzliche Base verwendet, um HCl vom EDC abzufangen, falls die Hydrochloridsalze der Amine angewandt werden (Molverhältnisse: Säure: 0,1 mmol, EDC, HOBr: 2 Äquivalent, Et₃N: 4 Äquivalent, Amin: 1,0 Äquivalent). Nach 18 h langem Schütteln werden die Reaktionsgemische filtriert (0,45 µ Spritzenfilter) und direkt in eine präparative HPLC (Umkehrphase C-18) gespritzt. Die größten Peaks bei 254 nm werden gesammelt, die Lösemittel verdampft und das Produkt durch Elektronenstrahlen-Massenspektroskopie (ES-MS) analysiert. Bei den meisten Fällen kommt es zur direkten Auskristallisation des Produkts während der Verdampfung der Lösemittel. Die festen Produkte werden unter Vakuum bei 80°C während 18 h getrocknet.

Bsp.	NR ₁ R ₂	Charakterisierung
25	Morpholino	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 362 (M+1)
26	NHEt	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 320 (M+1)
27	NH ₂	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 292 (M+1)
28	4-Me-1-Piperazinyl	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 375 (M+1)
29	1-Piperidinyl	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 360 (M+1)
30	1-Pyrrolidinyl	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 346 (M+1)
31	N(CH ₃) ₂	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 320 (M+1)
32	N-Me-Benzyl	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 396 (M+1)
33	NHCH ₂ CH ₂ NMe ₂	Gelbe Kristalle. Smp. 236 bis 240°C (Zers.), ES-MS(+): 363 (M+1)
34	NHCH ₃	Gelbe Kristalle. Smp. >325°C (Zers.), ES-MS(+): 305 (M+1)
35	NH-Propargyl	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 330 (M+1)
36	NH-Allyl	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 332 (M+1)
37	NH-n-Propyl	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 334 (M+1)
38	N-Me-Propargyl	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 344 (M+1)
39	NHCH ₂ CH ₂ OH	Gelbe Kristalle. Smp. 274 bis 280°C (Zers.), ES-MS(+): 336 (M+1)
40	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Gelbe Kristalle. Smp. 271 bis 280°C (Zers.), ES-MS(+): 350 (M+1)
41	NHCH ₂ CN	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 331 (M+1)
42	NHCH ₂ CONH ₂	Gelbe Kristalle. Smp. 297 bis 299°C (Zers.), ES-MS(+): 349 (M+1)
43	NCHCH ₂ -Cyclopropyl	Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 346 (M+1)
44	NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	Gelber Feststoff. Smp. 297 bis 299°C (Zers.), ES-MS(+): 366 (M+1)
45		Gelbe Kristalle. Smp. 276 bis 281°C (Zers.), ES-MS(+): 376 (M+1)
46	NH-Cyclopropyl	Gelber Feststoff. Smp. 297 bis 302°C (Zers.), ES-MS(+): 332 (M+1)
47	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	Gelber Feststoff. Smp. 262 bis 273°C (Zers.), ES-MS(+): 350 (M+1)
48	4-CH ₂ CH ₂ OH-1-Piperazinyl	Gelber Feststoff. ES-MS(+): 405 (M+1)
49		Gelbe Kristalle. ES-MS(+): 389 (M+1)
50	p-Cl-Phenylpiperazinyl-4-ethyl	Gelber Feststoff. ES-MS(+): 500 (M+1)

Bsp.	NR ₁ R ₂	Charakterisierung
51	NHOH	Gelbes Pulver. ES-MS(+): 306 (M+1)
52	NHCH ₂ CH ₂ NH-2-Naphthyl	Brauner Feststoff. ES-MS(+): 461 (M+1)
53	NHCH ₂ CH ₂ NH-4-Imidazolyl	Brauner Feststoff. ES-MS(+): 386 (M+1)
54	NHCH ₂ CH ₂ -Morpholino	Brauner Feststoff. ES-MS(+): 405 (M+1)
55	NHCH ₂ CH ₂ -1-Pyrrolidinyl	Brauner Feststoff. ES-MS(+): 389 (M+1)
56	NHCH ₂ CH ₂ -1-Piperidinyl	Brauner Feststoff. ES-MS(+): 403 (M+1)
57	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -Morpholino	Brauner Feststoff. ES-MS(+): 419 (M+1)
58	NHCH ₂ -4-Piperidinyl	Grüner Feststoff. ES-MS(+): 389 (M+1)
59	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH-Cyclohexyl	Brauner Feststoff. ES-MS(+): 431 (M+1)
60	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	Brauner Feststoff. ES-MS(+): 377 (M+1)

Beispiel 61

7-(2-Hydroxyethyl)-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on

[0033] Eine THF Lösung (25 ml) von Lithiumborhydrid (0,62 g, 28,56 mmol) wird bei Raumtemperatur tropfenweise zu einer Suspension von (5-Oxo-5,6-dihydroindolo[1,2-a]chinazolin-7-yl)methylacetat (2,5 g, 8,16 mmol) (Beispiel 12) in THF (40 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlung auf 10°C werden Ethanol (100 ml) und Wasser (20 ml) zugegeben. Nach 15 min wird das Gemisch auf 0°C abgeschreckt und mit 2N Chlorwasserstoffsäure angesäuert (pH 7), wodurch sich eine dicke gelbe Suspension ergibt. Das Produkt (1,6 g, 71%) wird dann durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und anschließend bei 60°C unter Vakuum getrocknet. Smp. 248 bis 252°C. ES-MS(+): 279 (M+1), ¹H-NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): 1,15 (s br, 1H), 2,90 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 7,15 bis 7,30 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,53 bis 7,61 (m, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,13 bis 8,31 (m, 2H), 8,43 (d, 1H).

[0034] In Analogie zum Beispiel 61 werden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt:

Bsp.	R	Charakterisierung
62	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Gelbe Kristalle. Smp. 255 bis 257°C. ES-MS(+): 293 (M+1)
63	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Gelbe Kristalle. Smp. 259 bis 264°C. ES-MS(+): 307 (M+1)

Beispiel 64

7-(2-Aminoethyl)-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on

[0035] Man löst (5-Oxo-5,6-dihydroindolo[1,2-a]chinazolin-7-yl)acetonitril (0,5 g, 1,83 mmol) (Beispiel 15) in DMF (25 ml) und MeOH mit 10% NH₃ (25 ml) und hydriert das Ganze katalytisch mit Raney-Nickel (0,2 g) in Ethanol während 9 h bei 50°C. Der Katalysator wird durch Filtration entfernt. Das Produkt kristallisiert spontan aus dem Filtrat aus, wodurch man 0,23 mg (46%) leicht grünliche Kristalle erhält. Smp. >300°C. ES-MS(+): 278 (M+1).

Beispiel 65

7-(2-Aminobutyl)-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on

[0036] In Analogie zum Beispiel 64 wird die Titelverbindung unter Verwendung von (5-Oxo-5,6-dihydroindolo[1,2-a]chinazolin-7-yl)butyronitril (Beispiel 17) als Ausgangsmaterial hergestellt. Smp. 165 bis 195°C (Zers.). ES-MS(+): 306 (M+1).

Beispiel 66

7-[2-(2-Morpholino-4-ylethylamino)ethyl]-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-ondihydrochloridsalz

[0037] Es wird 2-(5-Oxo-5,6-dihydroindolo[1,2-a]chinazolin-7-yl)ethylmethansulfonat ausgehend von 7-(2-Hydroxyethyl)-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on in Pyridin bei 0°C durch Zugabe von Methansulfatchlorid hergestellt. Eine Lösung des erhaltenen Methansulfonats (0,2 g, 0,56 mmol) in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) wird bei Raumtemperatur mit 4-(2-Aminoethyl)morpholin (0,11 ml, 0,84 mmol) versetzt und das Ganze dann 4 h auf 65°C erhitzt. Nach Abkühlung wird Wasser (15 ml) zugegeben und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Schichten werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet, worauf das Lösemittel verdampft wird. Das erhaltene Öl wird in Methanol gelöst. Durch anschließende Zugabe von 1N HCl in Ethanol kommt es zur Auskristallisation des Dihydrochloridsalzes. Smp. 196 bis 198°C. ES-MS(+): 391 (M+1).

[0038] In Analogie zum Beispiel 66 werden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt:

Bsp.	R	Charakterisierung
67	CH ₂ CH ₂ NH-Cyclopropyl-hydrochlorid	Braune Kristalle. Smp. 190 bis 192°C. ES-MS(+): 318 (M+1)
68	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -Imidazol-4-yl (freie Base)	Braune Kristalle. Smp. 88 bis 92°C. ES-MS(+): 372 (M+1)

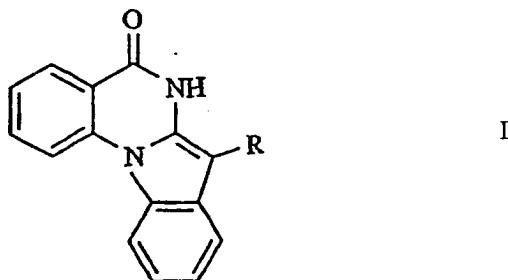
Beispiel 69

7-[2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on

[0039] Pyrrolidon (0,131 ml, 1,71 mmol) wird tropfenweise bei 0°C zu Natriumhydrid (0,048 g, 1,11 mmol, 55%ige Ölsuspension) in DMF (1 ml) gegeben, worauf das Ganze mit 2-(5-Oxo-5,6-dihydroindolo[1,2-a]chinazolin-7-yl)ethylmethansulfonat (0,304 g, 0,85 mmol, hergestellt gemäß Beispiel 67) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wird. Sodann wird Eiswasser (80 ml) zugegeben und das Gemisch mit tert-Butylmethylether extrahiert. Die organischen Schichten werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert, worauf das Lösemittel verdampft wird. Der Rest wird durch präparative HPLC mit Umkehrphase (C-18) gereinigt. Smp. 154 bis 155°C. ES-MS(+): 347 (M+1).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



worin

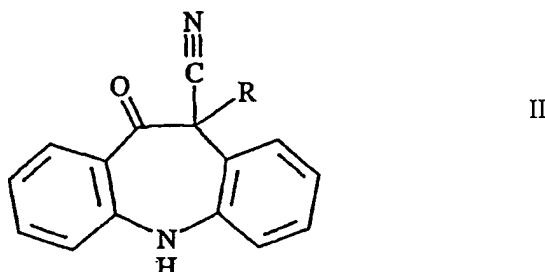
R für -(CH₂)_n-X steht, worin n für 1, 2 oder 3 steht und X für (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₂-C₇)Alkenyl, (C₂-C₇)Alkinyl, Carboxy, (C₁-C₄)Alkoxycarbonyl, Cyano, Tetrazolyl, (C₃-C₇)Cycloalkylamino oder Imidazolyl(C₁-C₄)alkylamino steht, oder

R für -CH₂CON(R₁)R₂ steht, worin R₁ und R₂ unabhängig stehen für Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₄)Alkyl, Benzyl, Di(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₇)Alkenyl, (C₂-C₇)Alkinyl, Hydroxy(C₁-C₄)alkyl, Dihydroxy(C₁-C₄)alkyl, Cyanoalkyl, Carbamoylalkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, 2-Oxo-3-tetrahydrofuryl, (C₁-C₄)Alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)Alkoxycarbonyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Naphthylamino(C₁-C₄)alkyl, Imidazolylamino(C₁-C₄)alkyl, Morpholinyl(C₁-C₄)alkyl, Pyrrolidinyl(C₁-C₄)alkyl, Piperidinyl(C₁-C₄)alkyl oder (C₃-C₇)Cycloalkylamino(C₁-C₄)alkyl oder R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Morpholino, (C₁-C₄)Alkylpiperazinyl, Hydroxy(C₁-C₄)alkylpiperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder p-Chlorphe-

nyl(C₁-C₄)alkylpiperazinyl bilden,
in Form einer freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

2. 7-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-6H-indolo[1,2-a]chinazolin-5-on in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß Definition von Anspruch 1 oder eines Salzes hiervon, umfassend die Stufen einer Umsetzung einer Verbindung der Formel II



worin R wie im Anspruch 1 definiert ist, mit Natriummethoxid und einer Gewinnung der erhaltenen Verbindung in Form einer freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

4. Verbindung nach Anspruch 1 in Form einer freien Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes zur Verwendung als Pharmazeutikum.

5. Verbindung nach Anspruch 1 in Form einer freien Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes zur Verwendung bei der Behandlung irgend eines Zustandes, der mit hohen Spiegeln an aktiver PARP verbunden ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 in Form einer freien Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes in Verbindung mit einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel.

7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in Form einer freien Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes als Pharmazeutikum zur Behandlung irgend eines Zustands, der mit hohen Spiegeln an aktiver PARP verbunden ist.

8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in Form einer freien Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung irgend eines Zustands, der mit hohen Spiegeln an aktiver PARP verbunden ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1 zur Verwendung in einem Verfahren für die Behandlung irgend eines Zustands, der mit hohen Spiegeln an aktiver PARP verbunden ist, bei einem behandlungsbedürftigen Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass einem solchen Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in Form einer freien Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes verabreicht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen