

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2012年2月16日 (16.02.2012)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/019427 A1

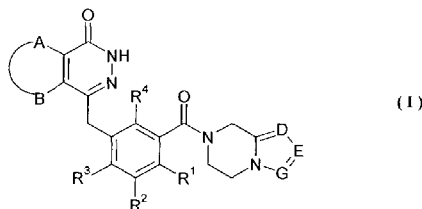
- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/001223
- (22) 国际申请日: 2011年7月26日 (26.07.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201010248307.5 2010年8月9日 (09.08.2010) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 邓丙初 (TANG, Pengcho) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。李心 (LI, Xin) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。李相勤 (LI, Xiangqin) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陈阳 (CHEN, Yang) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。王斌 (WANG, Bin) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。朱哲 (ZHU, Zhe) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。
- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PHTHALAZINONE KETONE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREOF, AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 酞嗪酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: A phthalazinone ketone derivative as represented by formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the derivative, a use thereof as a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, and a cancer treatment method thereof.

(57) 摘要:

通式(I)所示的酞嗪酮类衍生物、其制备方法、含有该衍生物的药物组合物, 以及其作为聚(ADP-核糖)聚合酶 (PARP)抑制剂的用途和治疗癌症的方法。

WO 2012/019427 A1

酞嗪酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

- 5 本发明涉及一种通式(I)所示新的酞嗪酮类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物、以及其作为治疗剂作为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂的用途。

背景技术

- 10 化疗药物和电离辐射治疗是治疗癌症的两种常用方法。这两种治疗方法均会诱发 DNA 单链和/或双链断裂进而产生细胞毒性作用，目标肿瘤细胞由于染色体损伤从而死亡。作为响应 DNA 损伤信号的一个重要结果是细胞周期调控位点信号被激活，其目的在于保护细胞在 DNA 损伤的情况下不进行有丝分裂从而避免细胞损伤。在大多数情况下，肿瘤细胞在表现出细胞周期调控位点信号缺损的同时具
15 有很高的增殖率。因此可以推断，肿瘤细胞中存在特定的 DNA 修复机制，可以快速响应并修复与增殖调节相关的染色体损伤，从而使其自身幸免于一些治疗药物的细胞毒性作用并保持继续存活。

- 在临床应用中，化疗药物的有效浓度或治疗辐射强度可以对抗这些 DNA 修复机制，保证对目标肿瘤细胞的杀伤效果。然而，肿瘤细胞通过增强其 DNA 损伤修复机制能够对治疗产生耐受作用，使之从致命的 DNA 损伤中存活下来。为了克服
20 产生的耐受性，通常需要增加治疗药物的剂量或提高辐射强度，这一做法将对病灶附近的正常组织产生的不利影响，从而使治疗过程中伴有严重的不良反应，进而加大了治疗风险。同时，不断增加的耐受性将会降低治疗效果，因此可以推断，通过对 DNA 损伤信号修复机制的调节，能够以肿瘤细胞特异性的方式实现对 DNA
25 损伤药剂的细胞毒性的提高。

- 以聚腺苷二磷酸-核糖基化活性为特征的 PARPs (Poly(ADP-ribose) polymerases)，构成了 18 种细胞核酶和细胞质酶的超家族。这种聚腺苷二磷酸-核糖基化作用可以调节目的蛋白的催化活性和蛋白质间相互作用，并且对许多基本生物过程进行调控，包括 DNA 修复，细胞死亡，基因组稳定性也与之相关(参见
30 D'Amours et al. *Biochem. J.*, 1999, 342, 249)。

- PARP-1 活性约占总的细胞 PARP 活性的 80%，它和与其最相近的 PARP-2 共同成为 PARP 家族中具备修复 DNA 损伤能力的成员。作为 DNA 损伤的感应器和信号蛋白，PARP-1 可以快速检测并直接结合至 DNA 损伤位点，之后诱导聚集 DNA 修复所需的多种蛋白，进而使 DNA 损伤得以修复。当细胞中的 PARP-1 缺乏时，
35 PARP-2 可以替代 PARP-1 实现 DNA 损伤的修复。

研究表明，与正常细胞相比，PARPs 蛋白在实体瘤中的表达普遍增强。此外，

对于 DNA 修复相关基因缺失(如 BRCA-1 或 BRCA-2)的肿瘤(如乳腺肿瘤和卵巢癌),表现出对 PARP-1 抑制剂的极端敏感,这表明 PARP 抑制剂作为单剂在治疗这种被称为三阴性乳腺癌方面的潜在用途(参见 Plummer, E. R. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006, 6, 364; Ratnam, et al; *Clin. Cancer Res.* 2007,13, 1383)。同时,由于 DNA 损伤修复机制是肿瘤细胞应对化疗药物和电离辐射治疗产生耐受作用的主要机制,因此 PARP-1 被认为是探索新的癌症治疗方法的一个有效靶点。

早期开发设计的 PARP 抑制剂都是以作为 PARP 催化底物的 NAD⁺的烟酰胺作为模板,开发其类似物。这些抑制剂作为 NAD⁺的竞争性抑制剂,与 NAD⁺竞争 PARP 的催化位点,进而阻止聚(ADP-核糖)链的合成。没有聚(ADP-核糖基化)修饰下的 PARP 无法从 DNA 损伤位点解离下来,将导致其他参与修复的蛋白质进入损伤位点,进而不能执行修复过程。因此,在细胞毒性药物或辐射的作用下,PARP 抑制剂的存在使 DNA 受损的肿瘤细胞最终死亡。

此外,作为 PARP 催化底物而被消耗的 NAD⁺,是细胞合成 ATP 合成过程中必不可少的因子。在高 PARP 活性水平下,细胞内的 NAD⁺水平会显著下降,进而影响胞内的 ATP 水平。由于胞内的 ATP 含量不足,细胞无法实现 ATP 依赖的程序化死亡过程,只能转向坏死这一特殊凋亡过程。在坏死的过程中,大量的炎症因子会被释放出来,从而对其他器官和组织产生毒性作用(Horvath EM et al . *Drug News Perspect*, 2007, 20, 171-181)。因此,PARP 抑制剂也可用于治疗与这一机制有关的多种疾病,包括神经退行性疾病(如老年痴呆症,亨廷顿舞蹈病,帕金森病),糖尿病,缺血或缺血再灌注过程中的并发疾病,如心肌梗死和急性肾衰竭,循环系统疾病,如感染性休克,及炎症性疾病,如慢性风湿病等(参见 Tentori L, et al. *Pharmacol Res*, 2002, 45, 73-85; Horvath EM et al . *Drug News Perspect*, 2007, 20, 171.; Faro R, et al. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73, 575.; Kumaran D, et al. *Brain Res*, 2008,192, 178.)。

目前已公开了一系列酞嗪酮类 PARP 抑制剂的专利申请,包括 WO2002036576、WO2004080976 和 WO2006021801。

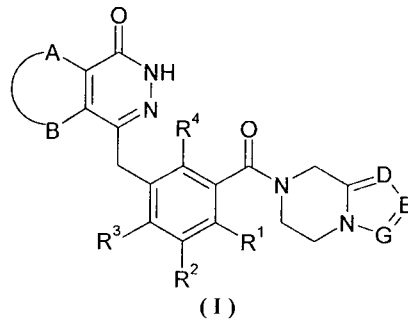
尽管目前已公开了一系列的治疗肿瘤的 PARP 抑制剂,但仍需要开发新的具有更好的药效、药代结果的化合物,经过不断努力,本发明设计具有通式(I)所示的结构的化合物,并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用。

30

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示酞嗪酮类衍生物,以及它们的互变异构体、对映体、非对映体、消旋体和可药用的盐,以及代谢产物和代谢前体或前药。

35



其中：

A 和 B 与相连接的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的取代基所取代；

R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氰基或烷氧基，其中所述的烷基或烷氧基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基或烷氧基的取代基所取代；

D、E 或 G 各自独立地选自 N 原子或 $C(R^8)$ ；

R^5 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^6 或 R^7 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

或者， R^6 或 R^7 与相连接的氮原子形成杂环基，其中所述的杂环基内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_m$ 杂原子，并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^8 选自氢原子、烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、苄基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n NR^6R^7$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或苄基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的取代基所取代；

m 选自 0, 1 或 2；且

n 选自 0, 1 或 2。

本发明的优选方案, 一种通式(I)化合物或其可药用的盐, 其中 A 和 B 与相连接的碳原子一起形成芳基, 所述芳基优选为苯基。

本发明的优选方案, 一种通式(I)化合物或其可药用的盐, 其中 R¹ 为氢原子。

5 本发明的优选方案, 一种通式(I)化合物或其可药用的盐, 其中 R¹ 为卤素, 优选为氟原子。

本发明的优选方案, 一种通式(I)所述的化合物或其可药用的盐, 其中 R¹ 为卤素, 优选为氟原子。

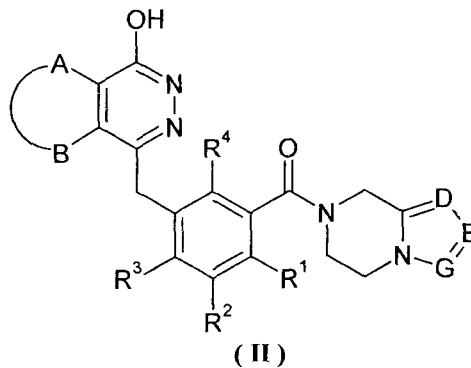
10 本发明的优选方案, 一种通式(I)所述的化合物或其可药用的盐, 其中 R¹、R²、R³ 或 R⁴ 各自独立地选自氢原子。

本发明的优选方案, 一种通式(I)化合物或其可药用的盐, 其中 R⁸ 选自氢原子、烷基、卤素、氰基、-C(O)OR⁵、-(CH₂)_nNR⁶R⁷ 或-C(O)NR⁶R⁷, 其中所述的烷基任选进一步被一个或多个卤素所取代。

15 本发明的优选方案, 一种通式(I)化合物或其可药用的盐, 其中 R⁸ 选自三氟甲基。

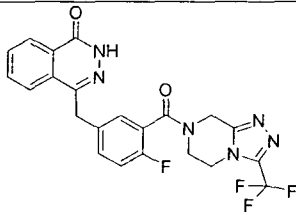
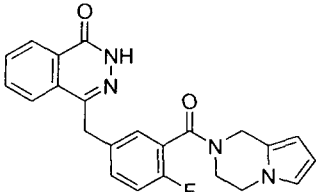
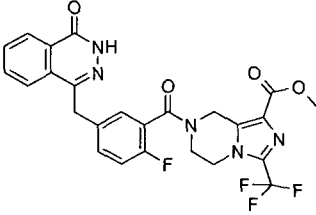
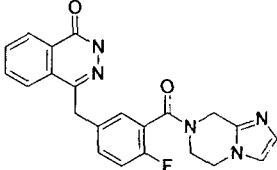
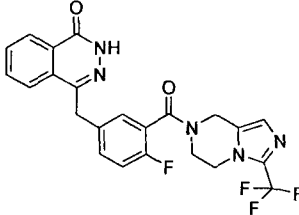
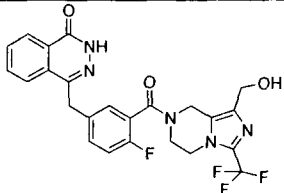
20 通式(I)化合物可以含有不对称碳原子, 因此可以以旋光纯的非对映体、非对映体混合物、非对映体外消旋体、非对映外消旋体的混合物的形式存在或作为内消旋体化合物存在。本发明包括所有这些形式。非对映体混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物可以通过常规方法, 例如通过柱色谱法、薄层色谱法和高效液相色谱等来分离。

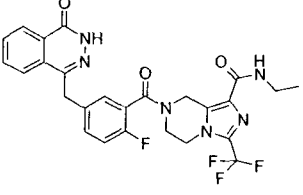
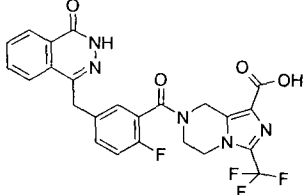
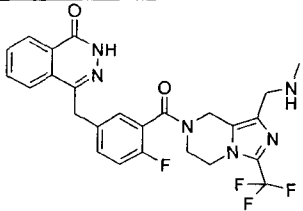
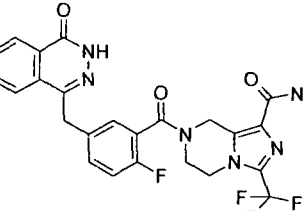
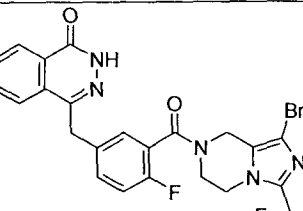
所考虑的等价物——本领域普通技术人员将理解为, 化合物(I)还可存在互变异构体的形式。化合物(I)的互变形式可包括但不限于由下式(II)表示的结构:

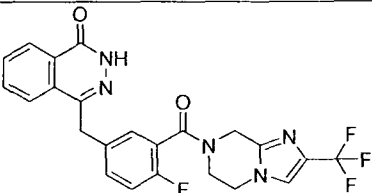
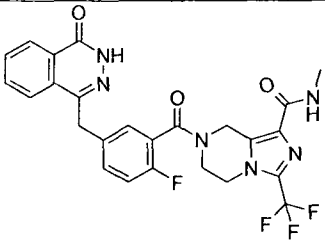
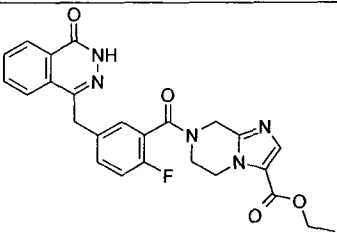
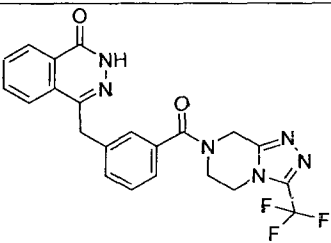
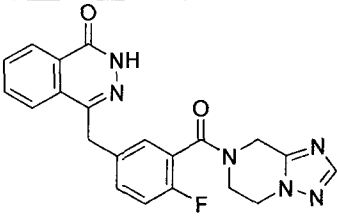


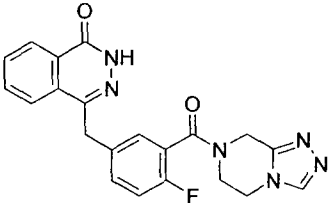
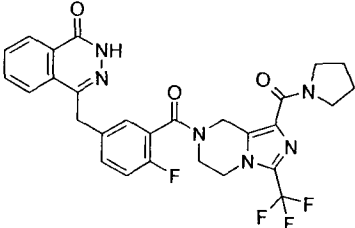
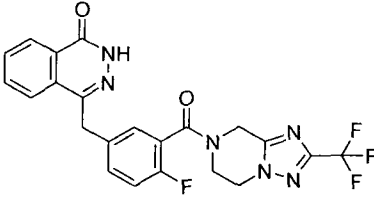
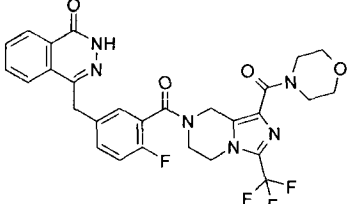
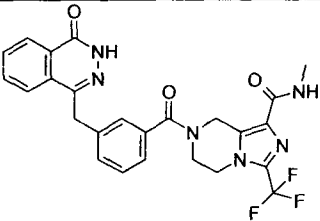
25 本发明的典型化合物包括, 但不限于:

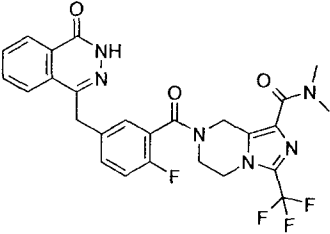
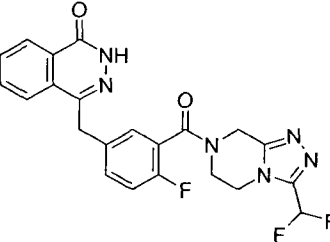
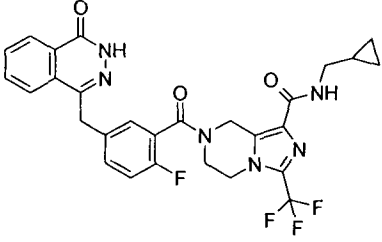
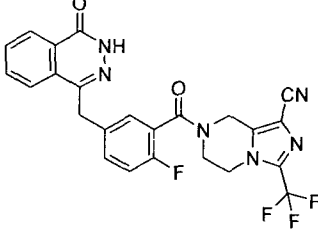
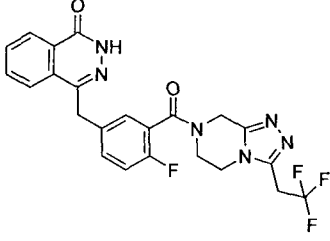
实施例编号	结构与命名
-------	-------

<p>1</p>	 <p>4-[[4-氟-3-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基]-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>
<p>2</p>	 <p>4-[[3-(3,4-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>
<p>3</p>	 <p>7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯</p>
<p>4</p>	 <p>4-[[3-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>
<p>5</p>	 <p>4-[[4-氟代-3-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>
<p>6</p>	

	<p>4-[[4-氟代-3-[1-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>
<p>7</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>N-乙基-7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺</p>
<p>8</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸</p>
<p>9</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>4-[[4-氟-3-[1-(甲基氨基甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>
<p>10</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺</p>
<p>11</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>4-[[3-[1-溴-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>

12	 <p data-bbox="472 421 1362 510">4-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>
13	 <p data-bbox="472 797 1267 887">7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-N-甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺</p>
14	 <p data-bbox="472 1160 1283 1249">7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯</p>
15	 <p data-bbox="472 1532 1394 1621">4-[[3-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>
16	 <p data-bbox="472 1872 1347 1962">4-[[3-(6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>

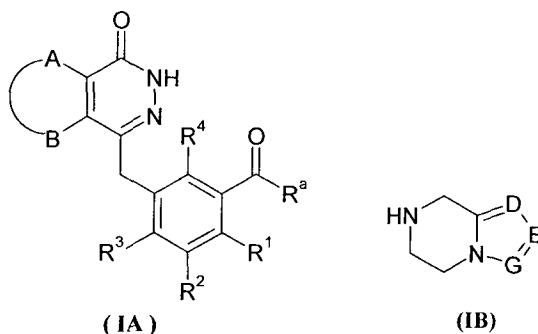
17	
	4-[[3-(6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮
18	
	4-[[4-氟-3-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮
19	
	4-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-羰基]-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮
20	
	4-[[4-氟-3-[1-(吗啉-4-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮
21	
	N-甲基-7-[3-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

22	 <p>7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-N,N-二甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺</p>
23	 <p>4-[[3-[3-(三二氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮</p>
24	 <p>N-(环丙基甲基)-7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺</p>
25	 <p>7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈</p>
26	

	4-[[4-氟-3-[3-(2,2,2-三氟乙基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮
--	---

或其可药用的盐。

本发明涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



5

将通式(IA)化合物任选水解成羧酸与通式(IB)化合物或其盐在缩合试剂如苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯存在下,碱性条件下反应,得到通式(I)化合物;

其中:

10

R^a选自羟基、卤素或烷氧基;

A、B、D、E、G和R¹~R⁴的定义如通式(I)中所述。

本发明的另一方面涉及通式(I)化合物或其可药用的盐,在制备抑制PARP的药物中的用途。

15

本发明的另一方面涉及一种抑制PARP的方法,该方法包括给予需要治疗的患者含有有效治疗量的通式(I)化合物或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,在制备在癌症治疗过程中作为辅剂或者用于使肿瘤细胞对电离辐射或化疗变得敏感的药物中的用途。

20

本发明的另一方面涉及在癌症治疗过程中作为辅剂或者用于使肿瘤细胞对电离辐射或化疗变得敏感的本发明通式(I)所示的化合物或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及作为抑制PARP的本发明通式(I)化合物或其可药用的盐。

25

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,在制备治疗癌症的药物的用途,其中所述的癌症为乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌或结肠癌,其中所述的药物进一步其与治疗有效剂量的选自下列的药物联合应用:替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)、阿霉素、紫杉醇(Taxol, Paclitaxel)、顺铂(Cisplatin)、卡铂(Carboplatin)、达卡巴嗪(Dacarbazine)、拓扑替康(Topotecan)、伊立替康(Irinotecan)、吉西他滨(Gemcitabine)或贝伐单抗(Bevacizumab)。

本发明的另一方面涉及一种治疗癌症的方法，该方法给予需要治疗的患者有效治疗量的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中所述的癌症为乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌或结肠癌，其中所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐进一步其与治疗有效剂量的选自下列的药物联合应用：替莫唑胺、阿霉
5 霉素、紫杉醇、顺铂、卡铂、达卡巴嗪、拓扑替康、伊立替康、吉西他滨或贝伐单抗。

本发明的另一方面涉及作为治疗癌症的药物的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中所述的癌症为乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌或结肠癌，其中所述的药物进一步其与治疗有效剂量的选自下列的药物联合应用：替莫
10 唑胺、阿霉素、紫杉醇、顺铂、卡铂、达卡巴嗪、拓扑替康、伊立替康、吉西他滨或贝伐单抗。

进一步，本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的本发明通式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，及其可药用的载体或赋形剂。该药物组合物可作为抑制 PARP 的药物，或作为在癌症治疗过程中作为辅剂或者用于使肿瘤细胞对电离辐射或化疗变得敏感的药物，或作为治疗癌症的药物。该药物
15 组合物在制备抑制 PARP 的药物中的用途。该药物组合物在制备在癌症治疗过程中作为辅剂或者用于使肿瘤细胞对电离辐射或化疗变得敏感的药物中的用途。该药物组合物在制备治疗癌症的药物的用途，其中所述的癌症为乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌或结肠癌，其中所述的组合物进一步其与治疗有效剂量的选自下列的药物联合应用：替莫唑胺、阿霉
20 霉素、紫杉醇、顺铂、卡铂、达卡巴嗪、拓扑替康、伊立替康、吉西他滨或贝伐单抗。

发明的详细说明

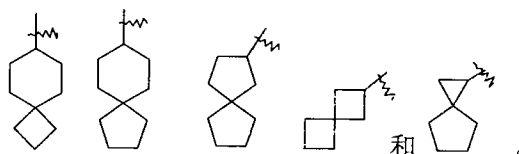
除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-
30 二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、
35 2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优

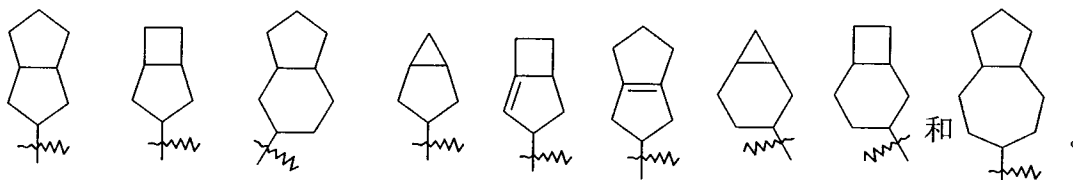
选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含

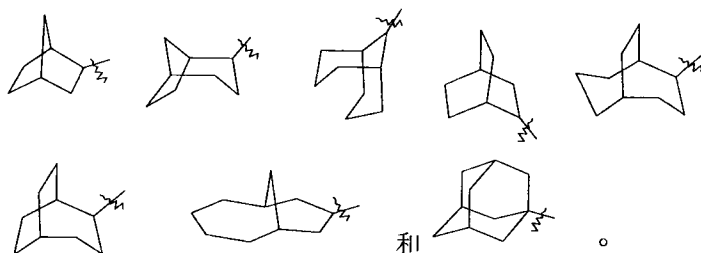


“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含



“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系

统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含



- 5 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷
- 10 氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯

15 基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 。

“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基。例

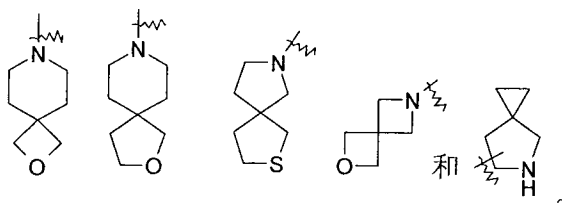
20 如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 。

25 $-C(O)NR^6R^7$ 。

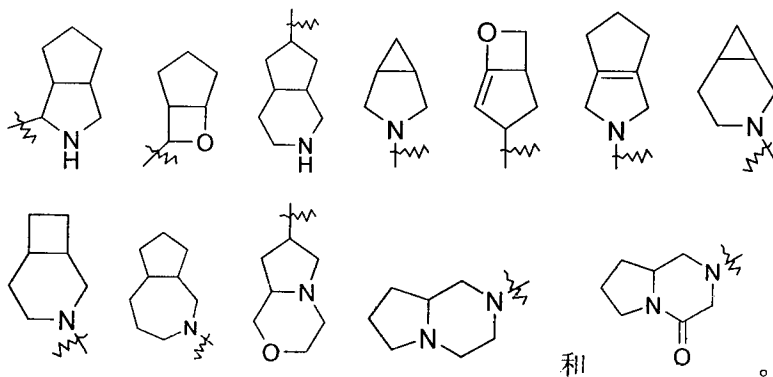
“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个环原子。单环环烷基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高

30 哌嗪基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自

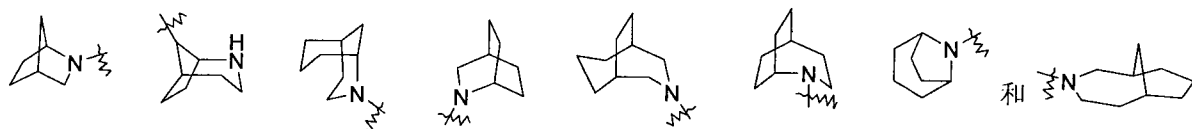
氮、氧或 $S(O)_p$ (其中 p 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含



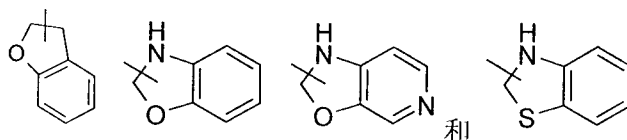
“稠杂环基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_p$ (其中 p 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含



“桥杂环基”指 5 至 14 元, 任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团, 这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基, 优选为双环、三环或四环, 更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含:

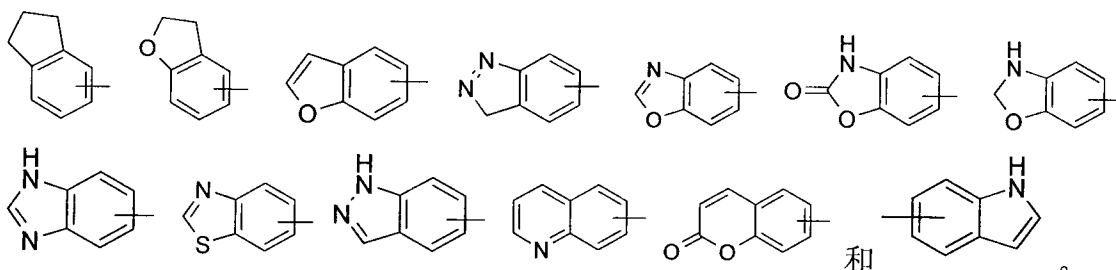


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂环基, 非限制性实施例包含:



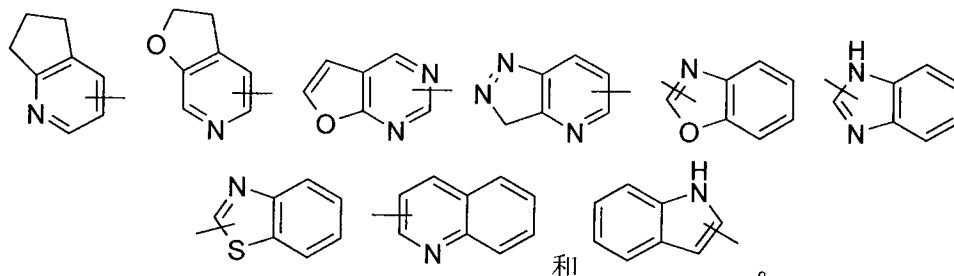
等。杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 。

“芳基”指 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，具有共轭的 π 电子体系的多环(即其带有相邻对碳原子的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含：



芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 。

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子，5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为 5 至 10 元。杂芳基优选为是 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、咪唑基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含：



杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷

氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 。

“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。非
 5 限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环
 戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代
 基优选为一个或多个以下基团，独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫
 基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂
 芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、
 $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 。

10 “羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

15 “苄基”指-CH₂-苯基。

“氧代”指=O。

“羧酸”指-C(O)OH。

“羧酸酯”指-C(O)O(烷基)或(环烷基)。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包
 20 括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着
 烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被
 烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个
 25 氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可
 能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或
 理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)
 键的碳原子结合时可能是不稳定的。

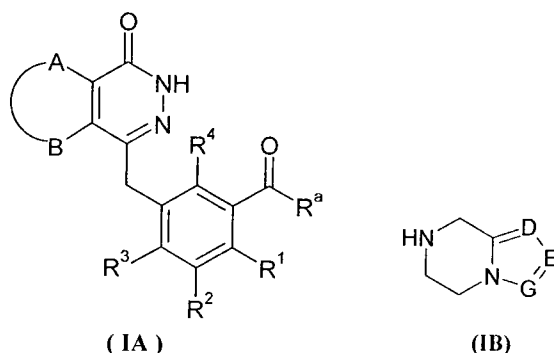
“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐
 30 或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和
 赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发
 挥生物活性。

m, n 和 R⁵~R⁷ 的定义如通式(I)化合物中所述。

本发明化合物的合成方法

35 为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



将通式(IA)化合物任选水解成羧酸与通式(IB)化合物或其盐在缩合试剂如苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯存在下,碱性条件下反应,得到通式(I)化合物;

5 其中:

R^a 选自羟基、卤素或烷氧基;

A、B、D、E、G 和 $R^1 \sim R^4$ 的定义如通式(I)中所述。

上述的缩合反应是在酸化合物和胺化合物之间进行,在缩合试剂和碱性条件下进行,所用缩合试剂选自 N,N-二环己基碳二亚胺、N,N-二异丙基碳二亚、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸酯(TBTU)等,优选为 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸酯(TBTU);碱性条件由有机碱或无机碱提供,有机碱选自如二异丙基乙胺、吡啶、三乙胺、六氢吡啶、N-甲基哌嗪、4-二甲氨基吡啶等,优选为二异丙基乙胺;所用溶剂选自甲苯、苯、二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿 N,N-二甲基甲酰胺或上述溶剂组成的混合物等,优选为 N,N-二甲基甲酰胺;反应温度控制在
10
15
-80°C 到 100°C,优选为 0°C 到 60°C;反应时间一般控制在 1 分钟至 72 小时,优选为 15 分钟至 24 小时。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的
20 范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定使用 Bruker AVANCE-400 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6),氘代氯仿($CDCl_3$),氘代甲醇(CD_3OD),内标为四
25 甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定使用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

高效液相(HPLC)的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色
30 谱柱)。

IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

5 柱层析一般使用烟台黄海 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技和达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明, 反应均在氩气氛或氮气氛下进行。

10 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温。

15 室温为最适宜的反应温度, 为 20°C~30°C。

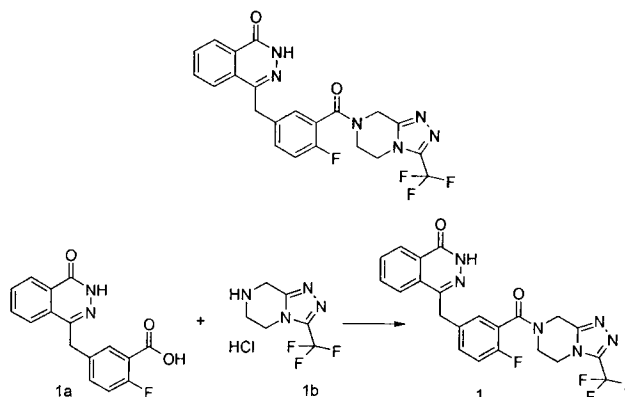
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂的体系有: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 石油醚和乙酸乙酯体系, D: 丙酮, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:

20 A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

25 4-[[4-氟-3-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基]-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮



30 将 2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (150 mg, 0.50 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2004080976”制备而得)溶解于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入

苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(284 mg, 0.75 mmol), 3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪盐酸盐 **1b** (138 mg, 0.60 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2004080958”制备而得)和 N,N-二异丙基乙胺(0.2 mL, 1 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[4-氟-3-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-羰基]-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮 **1** (25 mg, 白色固体), 产率: 10.6%。

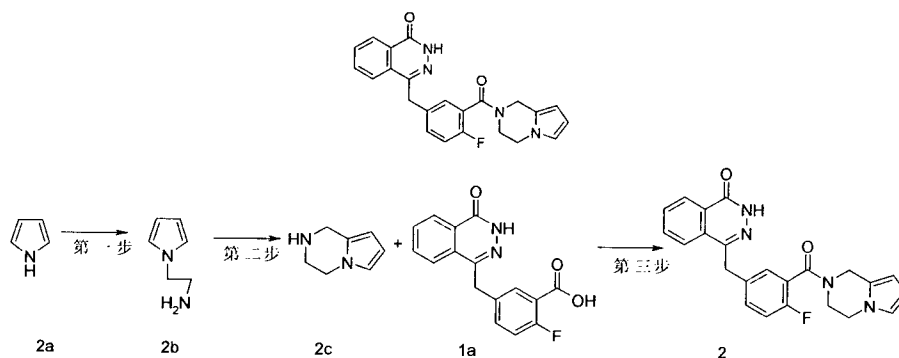
MS *m/z* (ESI): 473.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.04 (*br. s*, 1H), 8.48 (*d*, 1H), 7.80 (*m*, 3H), 7.55 (*m*, 1H), 7.40 (*m*, 1H), 7.15 (*m*, 1H), 4.29 (*s*, 2H), 4.23 (*m*, 2H), 3.74 (*m*, 2H), 3.20 (*m*, 2H)

10

实施例 2

4-[[3-(3,4-二氢-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮



15

第一步

2-吡咯-1-基-乙胺

将吡咯 **2a** (12 g, 17.90 mmol)溶解于 150 mL 乙腈中, 依次加入 2-氯乙胺盐酸盐(24.60 g, 21.20 mmol), 氢氧化钠(0.50 g, 4 mmol)和四丁基硫酸氢铵(2.40 g, 7 mmol), 回流反应 4 小时, 50°C 继续反应 12 小时。减压浓缩, 得到 2-吡咯-1-基-乙胺 **2b** (8 g, 浅黄色油状物), 产率: 41.0%。

20

第二步

1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

将 2-吡咯-1-基-乙胺 **2b** (2 g, 18 mmol)溶解于 40 mL 乙醇中, 加入 40%甲醛溶液(1.5 mL, 18 mmol), 缓慢滴加 1 mL 三氟乙酸, 50°C 反应 15 分钟, 室温继续反应 12 小时。减压浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪 **2c** (1.60 g, 黄色油状物), 产率: 72.7%。

25

第三步

4-[[3-(3,4-二氢-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮

将 2-氟-5-[[4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酸 **1a** (300 mg, 1 mmol)溶解于 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(568 mg, 1.50 mmol), 1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪 **2c** (210 mg, 1.50 mmol)和 N,N-二异丙

30

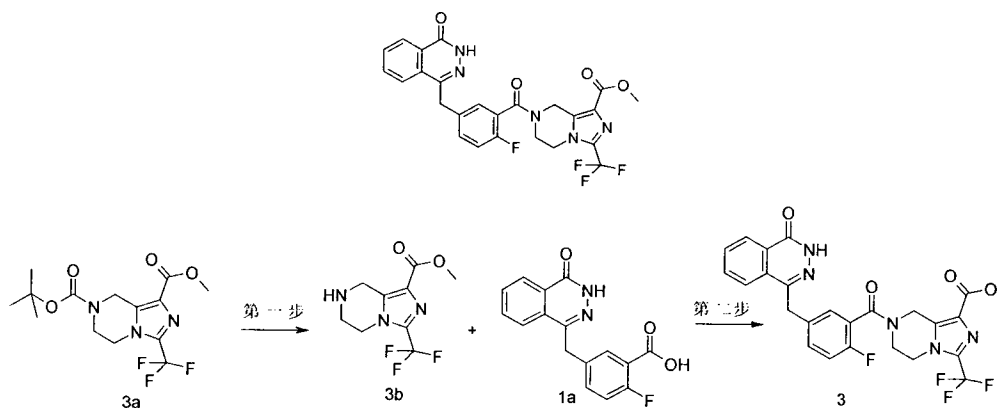
基乙胺(350 μ L, 2 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[3-(3,4-二氢-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮 **2** (15 mg, 白色固体), 产率: 3.7%。

MS m/z (ESI): 403.1 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.19 (*br. s*, 1H), 8.51 (*d*, 1H), 7.82 (*m*, 3H), 7.41 (*m*, 2H), 7.13 (*m*, 1H), 6.65 (*m*, 1H), 6.24 (*m*, 1H), 5.81 (*m*, 1H), 4.97 (*s*, 1H), 4.59 (*s*, 1H), 4.33 (*s*, 2H), 4.13 (*m*, 1H), 4.00 (*m*, 1H), 3.71 (*m*, 1H), 2.85 (*m*, 1H)

实施例 3

- 10 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯



第一步

- 15 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯

O7-叔丁基O1-甲基3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1,7-二甲酸酯 **3a** (600 mg, 1.72 mmol, 采用公知的方法“专利WO2009082881”制备而得)溶解于 20 mL 2 M氯化氢的1,4-二氧六环溶液中, 反应5小时。减压浓缩, 加入50 mL二氯甲烷, 滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液pH为8, 分出有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯 **3b** (430 mg, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯

- 25 将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (300 mg, 1 mmol)溶解于 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(568 mg, 1.50 mmol), 粗品 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯 **3b** (300 mg, 1.50 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.4 mL, 2 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯 **3** (120 mg, 浅黄色固体), 产率: 23.0%。

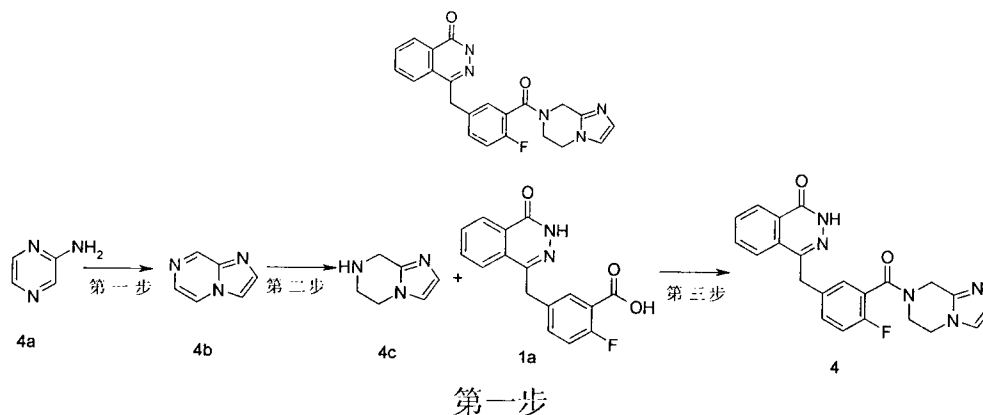
MS m/z (ESI): 530.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.48 (*br. s*, 1H), 8.52 (*d*, 1H), 7.87 (*m*, 3H), 7.43 (*m*, 2H), 7.30 (*m*, 1H), 5.02 (*m*, 2H), 4.34 (*s*, 2h), 4.17 (*m*, 2H), 3.99 (*m*, 2H), 3.00 (*s*, 3H)

5

实施例 4

4-[[3-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮



10

咪唑并[1,2-a]吡嗪

将吡嗪-2-胺 **4a** (5 g, 52 mmol)溶解于 40% 2-氯乙醛溶液(15 mL, 78 mmol)中, 加入碳酸氢钠(6.60 g, 78 mmol), 100°C下反应 48 小时。冷却至室温, 加入 100 mL 饱和碳酸钾溶液, 用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到咪唑并[1,2-a]吡嗪 **4b** (3 g, 棕色固体), 产率: 50.0%。

15 MS m/z (ESI): 120.1 [M+1]

第二步

5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪

20 将咪唑并[1,2-a]吡嗪 **4b** (500 mg, 4.20 mmol)溶解于 5 mL 乙二醇单甲醚中, 加入二氧化铂(100 mg, 0.36 mmol), 氢气置换三次, 反应 12 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪 **4c** (200 mg, 黄色油状物), 产率: 38.7%。
MS m/z (ESI): 124.1 [M+1]

第三步

4-[[3-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮

25 将 2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (323 mg, 1.08 mmol)溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(614 mg, 1.63 mmol), 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪 **4c** (200 mg, 1.63 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.4 mL, 2.16 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[3-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 **4** (10 mg, 白色固体), 产率: 2.3%。

30 MS m/z (ESI): 404.1 [M+1]

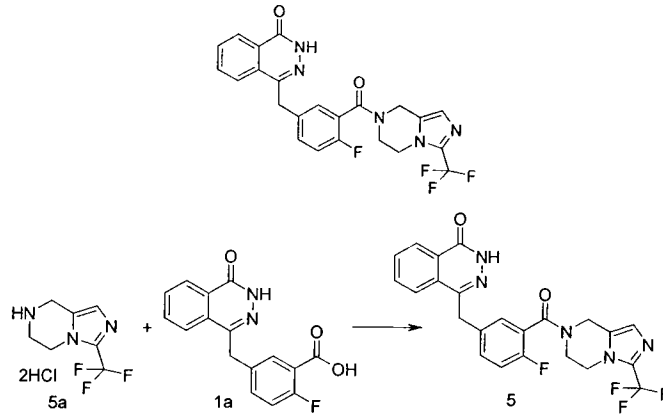
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.07 (*br. s*, 1H), 8.53 (*d*, 1H), 7.96 (*m*, 1H), 7.83 (*m*, 3H), 7.51 (*m*, 1H), 7.30 (*m*, 2H), 6.01 (*t*, 1H), 4.73 (*d*, 2H), 4.35 (*s*, 2H), 1.60 (*m*, 2H),

1.34 (m, 2H)

实施例5

4-[[4-氟代-3-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮

5



将 2-氟-5-[[4-氧代-3H-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酸 **1a** (500 mg, 1.68 mmol) 溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(955 mg, 2.52 mmol)，3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪盐酸盐 **5a** (457 mg, 2 mmol，采用公知的方法“专利 WO2009082881”制备而得)和 N,N-二异丙基乙胺(0.6 mL, 3.36 mmol)，反应 12 小时。减压浓缩，用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到 4-[[4-氟代-3-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 **5** (400 mg，白色固体)，产率：50.5%。

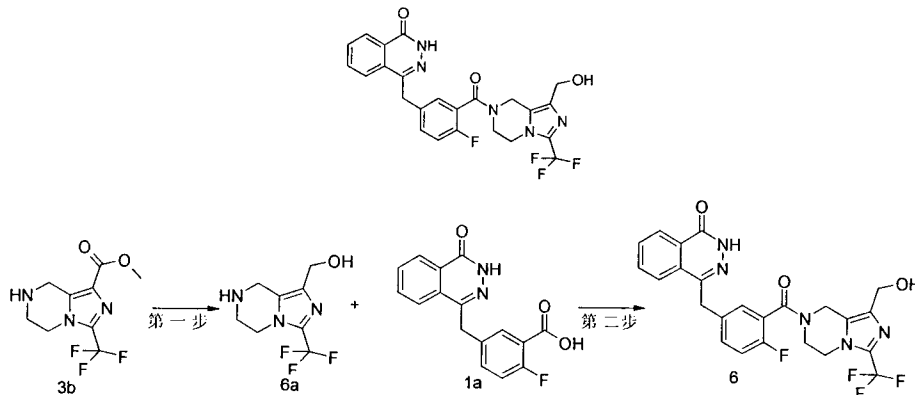
MS m/z (ESI): 472.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.81 (*br. s*, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (*s*, 1H)

20

实施例6

4-[[4-氟代-3-[1-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮



第一步

25

[3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲醇

将 3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯 **3b** (315 mg, 1.26 mmol) 溶解于 10 mL 乙醇中, 加入硼氢化钠(240 mg, 6.33 mmol), 反应 12 小时。滴加 2 M 盐酸至反应液无气体产生, 减压浓缩, 得到粗品[3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲醇 **6a** (230 mg, 白色固体), 产物不经分离直接用于下步反应。

第二步

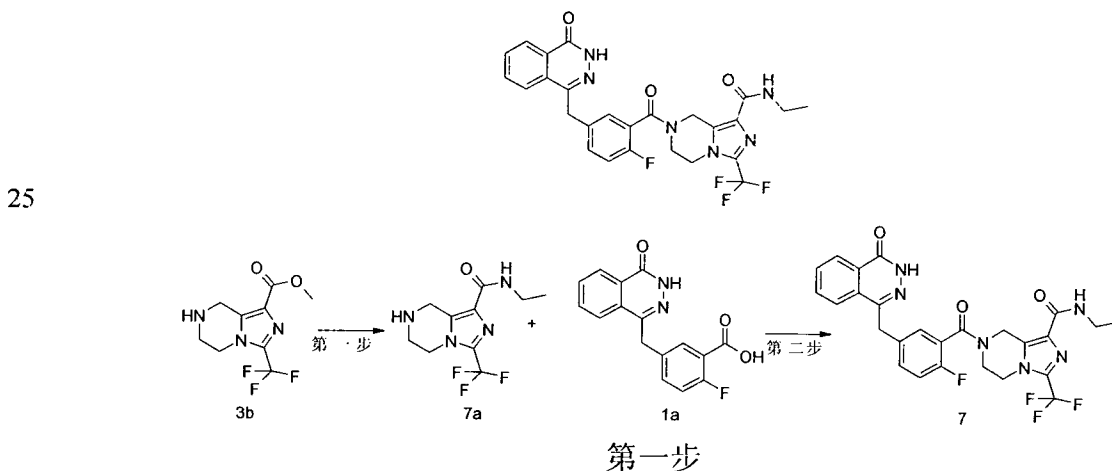
4-[[4-氟代-3-[1-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮

将 2-氟-5-[[4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酸 **1a** (372 mg, 1.25 mmol) 溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入 1-羟基苯并三唑(85 mg, 0.63 mmol), [3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲醇 **6a** (277 mg, 1.25 mmol), 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(359 mg, 1.88 mmol)和三乙胺(0.3 mL, 2.5 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[4-氟代-3-[1-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮 **6** (400 mg, 白色固体), 产率: 64.0%。

MS *m/z* (ESI): 502.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.81 (*br. s*, 1H), 8.47 (*s*, 1H), 7.83-7.75 (*m*, 3H), 7.42-7.36 (*m*, 2H), 7.14-7.12 (*m*, 1H), 5.31 (*s*, 1H), 5.04 (*s*, 1H), 4.69 (*d*, 1H), 4.50 (*s*, 1H), 4.32-4.25 (*m*, 4H), 4.16-4.10 (*m*, 1H), 2.05 (*s*, 1H)

实施例 7

N-乙基-7-[2-氟-5-[[4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺N-乙基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺

将 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯 **3b** (1 g, 4 mmol) 溶解于 40 mL 60%乙胺溶液中, 50°C 反应 12 小时。减压浓缩, 得到粗品 N-乙基-3-(三

氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **7a** (1.15 g, 白色固体), 产物不经分离直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI): 263.1 [M+1]

第二步

5 N-乙基-7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺

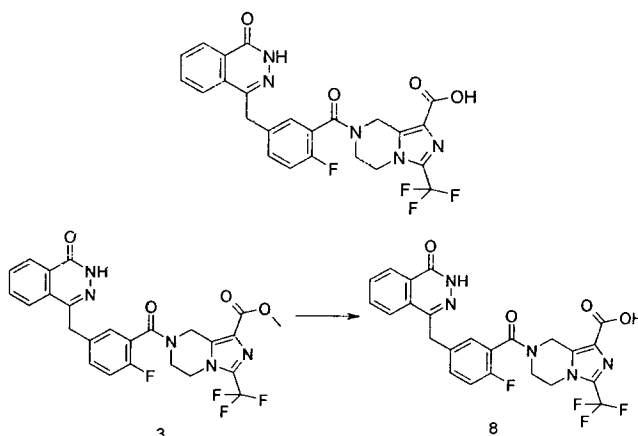
将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (250 mg, 0.84 mmol) 溶解于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(480 mg, 1.26 mmol), 粗品 N-乙基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **7a** (242 mg, 0.92 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.3 mL, 1.68 mmol), 反应 12 小时。加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 依次用饱和碳酸氢钠溶液(40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 N-乙基-7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **7** (200 mg, 白色固体), 产率: 43.9%。
MS *m/z* (ESI): 543.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.38 (*br. s*, 1H), 8.47 (*m*, 1H), 7.84 (*m*, 3H), 7.37 (*m*, 2H), 7.19 (*m*, 1H), 5.10 (*s*, 2H), 4.30 (*s*, 2H), 4.29 (*m*, 4H), 3.47 (*m*, 2H), 1.27 (*m*, 3H)

20

实施例 8

7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸



25 将 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯 **3** (30 mg, 0.057 mmol) 溶解于 1.5 mL 四氢呋喃、甲醇和水(V/V/V = 1:1:1)混合溶剂中, 加入氢氧化钠(10 mg, 0.25 mmol), 反应 12 小时。滴加浓盐酸至反应液 pH 为 2, 用二氯甲烷萃取(15 mL×2), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸 **8** (30 mg, 白色固体), 产率: 43.9%。
MS *m/z* (ESI): 525.2 [M+1]

30

-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **8** (10 mg, 浅黄色固体), 产率: 34.4%。

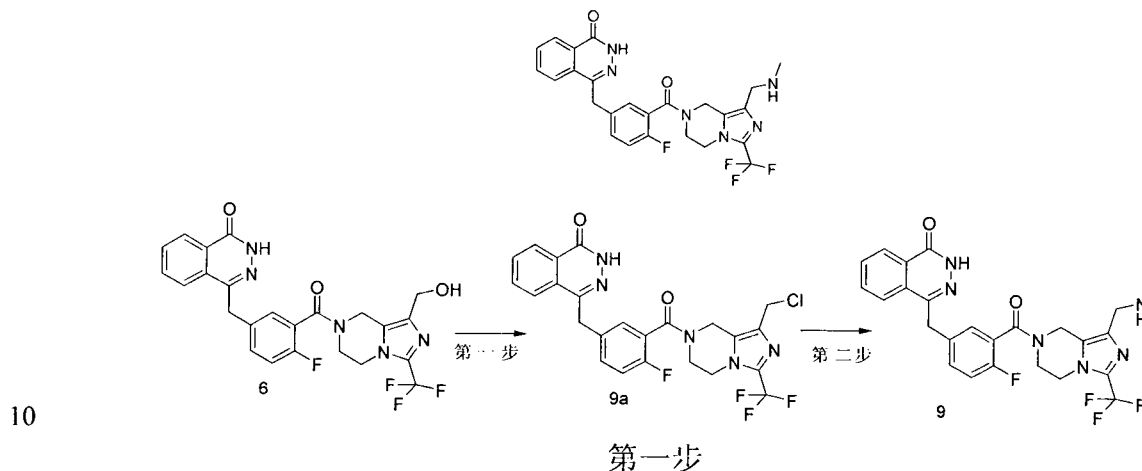
MS m/z (ESI): 516.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.41 (m, 6H)

5

实施例 9

4-[[4-氟-3-[1-(甲基氨基甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮



10

4-[[3-[1-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮

将 4-[[4-氟代-3-[1-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 **6** (200 mg, 0.40 mmol) 溶解于 5 mL 二氯亚砷中, 回流反应 4 小时。减压浓缩, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 4-[[3-[1-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 **9a** (200 mg, 黄色固体), 产率: 96.6%。

MS m/z (ESI): 520.1 [M+1]

20

第二步

4-[[4-氟-3-[1-(甲基氨基甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮

将 4-[[3-[1-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 **9a** (372 mg, 1.25 mmol) 溶解于 5 mL 乙腈中, 加入 0.6 mL 2 M 甲胺四氢呋喃溶液和碳酸钾(159 mg, 1.15 mmol), 回流反应 6 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[4-氟-3-[1-(甲基氨基甲基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 **9** (20 mg, 黄色固体), 产率: 10.1%。

MS m/z (ESI): 515.2 [M+1]

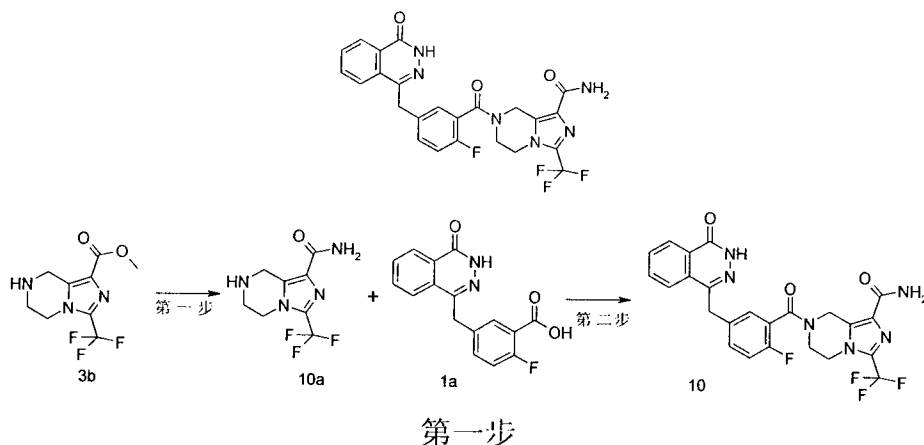
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.87 (*br. s*, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H),

7.35-7.43 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 1H), 5.01-5.02 (m, 1H), 3.99-4.28 (m, 6H), 3.71-3.72 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.74 (d, 3H), 2.03-2.05 (m, 1H)

实施例 10

5 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺



10 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺

在 20 mL 封管中，加入 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯 **3b** (250 mg, 1 mmol) 和 10 mL 氨水，100°C 反应 3 小时。减压浓缩，得到粗品 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **10a** (240 mg, 白色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

15 MS *m/z* (ESI): 235.1 [M+1]

第二步

7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺

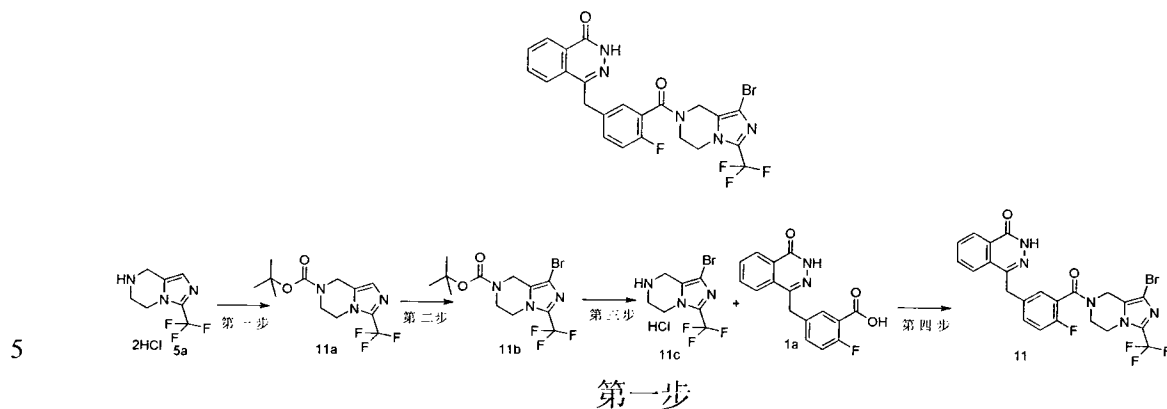
将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (150 mg, 0.50 mmol) 溶解于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (285 mg, 0.75 mmol)，粗品 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **10a** (130 mg, 0.55 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.2 mL, 1 mmol)，反应 12 小时。加入 50 mL 水，用二氯甲烷萃取 (60 mL × 3)，合并有机相，减压浓缩，加入 100 mL 乙酸乙酯，依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (40 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **10** (50 mg, 白色固体)，产率：20.0%。

MS *m/z* (ESI): 515.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (m, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.23 (m, 4H)

实施例 11

4-[[3-[1-溴-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮



3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

将 3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪盐酸盐 **5a** (2.20 g, 8.30 mmol) 溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(4.6 mL, 33.20 mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.70 g, 12.50 mmol), 反应 12 小时。加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用饱和氯化铵溶液(40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **11a** (2.20 g, 浅棕色固体), 产率: 91.7%。

MS *m/z* (ESI): 292.1 [M+1]

15

第二步

1-溴-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

将 3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **11a** (370 mg, 1.27 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中, -78°C 下, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(453 mg, 2.54 mmol), 搅拌 1 小时后, 室温反应 12 小时。加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (60 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 1-溴-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **11b** (510 mg, 浅黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 372.0 [M+1]

第三步

25

1-溴-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪盐酸盐

将粗品 1-溴-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **11b** (470 mg, 1.27 mmol) 溶解于 50 mL 2 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液, 反应 4 小时。减压浓缩, 得到 1-溴-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪盐酸盐 **11c** (220 mg, 浅黄色油状物), 产率: 56.5%。

30

第四步

4-[[3-[1-溴-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]-4-氟-苯基]甲

基]-2*H*-酞嗪-1-酮

将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (210 mg, 0.70 mmol) 溶解于 30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(360 mg, 0.95 mmol), 1-溴-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪盐酸盐 **11c** (214 mg, 0.70 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.4 mL, 2.10 mmol), 反应 12 小时。加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(80 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 依次用饱和碳酸钠溶液(40 mL)、水(40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[3-[1-溴-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮 **11** (185 mg, 白色固体), 产率: 48.0%。

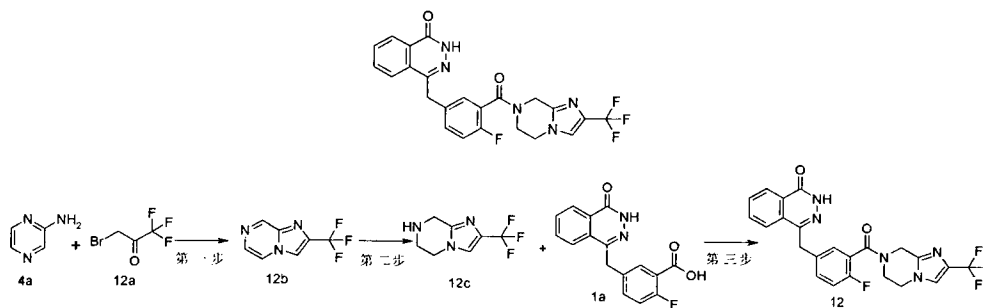
MS *m/z* (ESI): 552.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (m, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (m, 4H)

15

实施例 12

4-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮



20

第一步

2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪

将吡嗪-2-胺**4a** (5.25 g, 55.20 mmol) 溶解于 120 mL 乙醇中, 加入 3-溴-1,1,1-三氟-丙烷-2-酮**12a** (5.7 mL, 55.20 mmol), 回流反应 16 小时, 减压浓缩, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到 2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪**12b** (2.40 g, 黄色固体), 产率: 22.8%。

MS *m/z* (ESI): 188.0 [M+1]

第二步

30

2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡嗪

将 2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡嗪 **12b** (2.40 g, 12.55 mmol) 溶解于 100 mL 甲醇中, 加入 480 mg 10% 钯/碳, 氢气置换三次, 反应 12 小时。过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液减压浓缩, 得到 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡嗪 **12c** (2.30 g,

浅黄色油状物), 产率: 95.8%。

第三步

4-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮

5 将 2-氟-5-[[4-氧代-3H-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酸 **1a** (500 mg, 1.68 mmol) 溶解于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(830 mg, 2.52 mmol), 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪 **12c** (384 mg, 2 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(1 mL, 5 mmol), 反应 12 小时。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 **12** (200 mg, 白色固体), 产率: 25.0%。

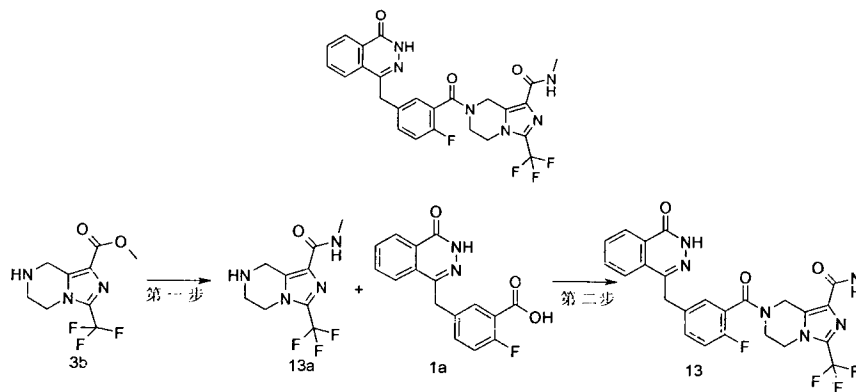
MS m/z (ESI): 472.1[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.29 (*br. s*, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.73 (m, 2H)

15

实施例 13

7-[2-氟-5-[[4-氧代-3H-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酰基]-N-甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺



20

第一步

N-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

在 20 mL 封管中, 将 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 **3b** (500 mg, 2 mmol) 溶解于 8 mL 20%~30%甲胺溶液中, 60°C 反应 6 小时。减压浓缩, 得到粗品 N-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 **13a** (498 mg, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 249.1 [M+1]

第二步

7-[2-氟-5-[[4-氧代-3H-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酰基]-N-甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

30 将 2-氟-5-[[4-氧代-3H-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酸 **1a** (598 mg, 2 mmol) 溶解于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 1-羟基苯并三唑(135 mg, 1 mmol), 粗品 N-甲基

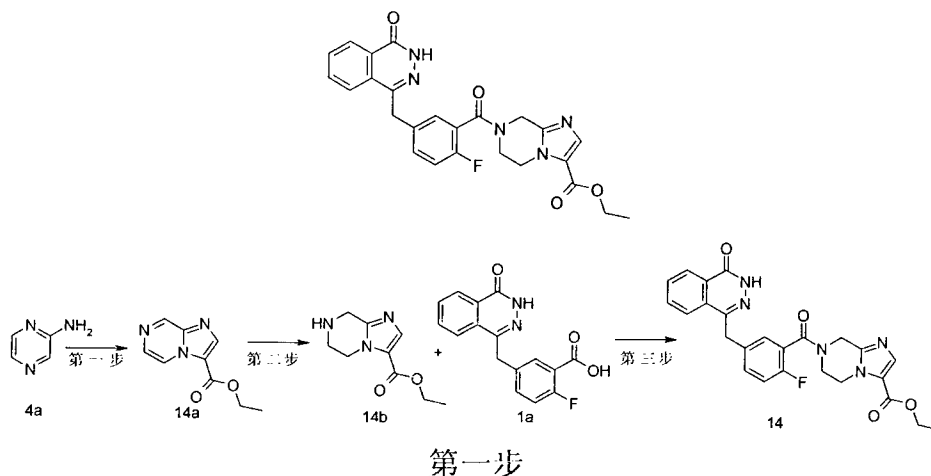
-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **13a** (498 mg, 2 mmol), 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酸二亚胺盐酸盐(573 mg, 3 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (774 mg, 6 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-咪唑-1-基)甲基]苯甲酰基]-N-甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **13** (650 mg, 白色固体), 产率: 61.0%。

MS m/z (ESI): 529.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36-8.34 (t, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.22-7.15 (dd, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.85 (d, 3H)

实施例 14

7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-咪唑-1-基)甲基]苯甲酰基]-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸乙酯



咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸乙酯

将吡嗪-2-胺 **4a** (1 g, 10 mmol)溶解于 50 mL 乙二醇二甲醚中, 加入 50 mL 甲醇和 3-溴-2-氧代-丙酸乙酯(2.30 g, 12 mmol), 室温反应 4 小时。冷却至 0°C, 搅拌 30 分钟, 有固体析出, 过滤, 滤饼用乙醚洗涤(10 mL×3)。固体溶解于 50 mL 无水乙醇中, 回流 4 小时。减压浓缩, 加入 100 mL 二氯甲烷, 依次用饱和碳酸钠溶液(40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸乙酯 **14a** (0.55 g, 棕色固体), 产率: 28.9%。

MS m/z (ESI): 192.1 [M+1]

第二步

5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸乙酯

将咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸乙酯 **14a** (550 mg, 2.76 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中, 加入 100 mg 10%钯/碳, 氢气置换三次, 反应 3 小时。过滤, 滤液减压浓缩,

得到 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸乙酯 **14b** (480 mg, 黄色油状物), 产率: 87.6%。

MS *m/z* (ESI): 196.1 [M+1]

第三步

5 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸乙酯

将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (300 mg, 1 mmol) 溶解于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (570 mg, 1.50 mmol), 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸乙酯 **14b** (200 mg, 1 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.3 mL, 2 mmol), 反应 12 小时。加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取 (80 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 依次用饱和碳酸钠溶液 (40 mL)、水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸乙酯 **14** (280 mg, 白色固体), 产率: 58.6%。

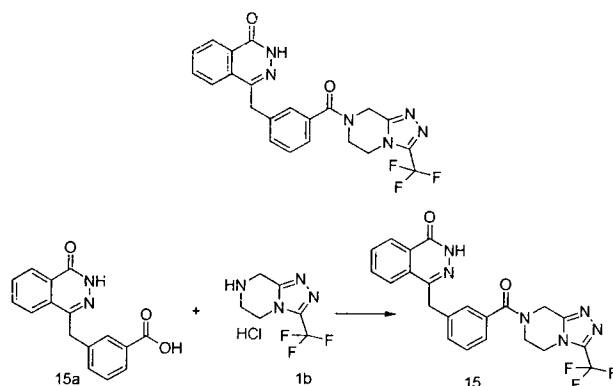
MS *m/z* (ESI): 476.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.53 (*br. s*, 1H), 8.46 (*m*, 1H), 7.76 (*m*, 3H), 7.59 (*s*, 1H), 7.36 (*m*, 2H), 7.08 (*m*, 1H), 4.69 (*s*, 2H), 4.37 (*m*, 2H), 4.31 (*s*, 2H), 4.27 (*m*, 4H), 1.26 (*t*, 3H)

20

实施例 15

4-[[3-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-羰基]-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮



25

将 3-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **15a** (300 mg, 1.07 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2004080976”制备而得) 溶解于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (730 mg, 1.93 mmol), 3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪盐酸盐 **1b** (269 mg, 1.40 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.9 mL, 5.30 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱

30

法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[3-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基]-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮 **15** (100 mg, 白色固体), 产率: 20.6%。

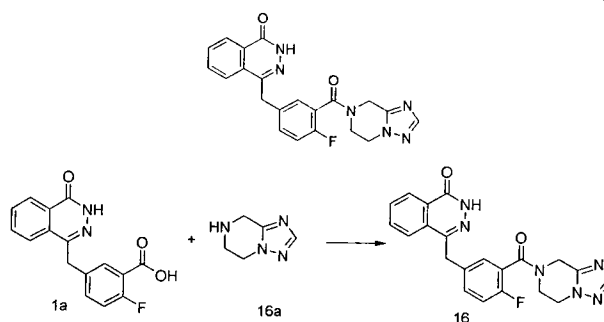
MS m/z (ESI): 455.1 [M+1]

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.30 (*br. s*, 1H), 8.49 (*d*, 1H), 8.02 (*m*, 1H), 7.78 (*m*, 3H), 7.43 (*m*, 3H), 5.31 (*s*, 2H), 4.35 (*s*, 2H), 4.21 (*m*, 2H), 4.12 (*m*, 2H)

实施例 16

4-[[3-(6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮

10



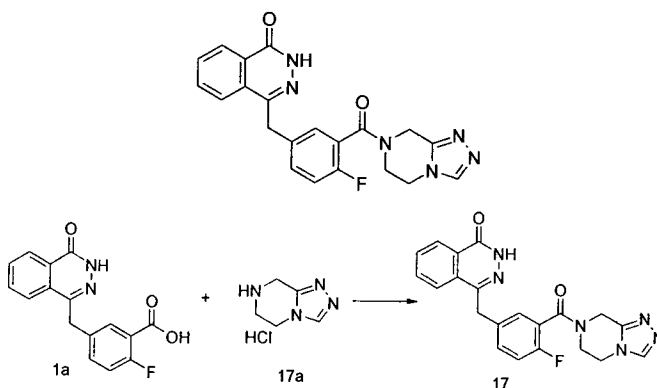
- 15 将2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸**1a** (360 mg, 1.20 mmol)溶解于10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(600 mg, 1.80 mmol), 5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪**16a** (150 mg, 1.20 mmol), 采用公知的方法“专利WO2009090055”制备而得)和N,N-二异丙基乙胺(0.4 mL, 2.40 mmol), 反应20小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到4-[[3-(6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮**16** (100 mg, 黄色固体), 产率: 21.0%。

MS m/z (ESI): 405.1 [M+1]

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.47 (*br. s*, 1H), 8.51-8.49 (*m*, 1H), 7.99-1.77 (*m*, 4H), 7.42-7.30 (*m*, 2H), 7.30-7.12 (*m*, 1H), 4.76 (*m*, 2H), 4.37-4.28 (*m*, 4H), 3.77-3.73 (*m*, 2H)

实施例 17

25 4-[[3-(6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮



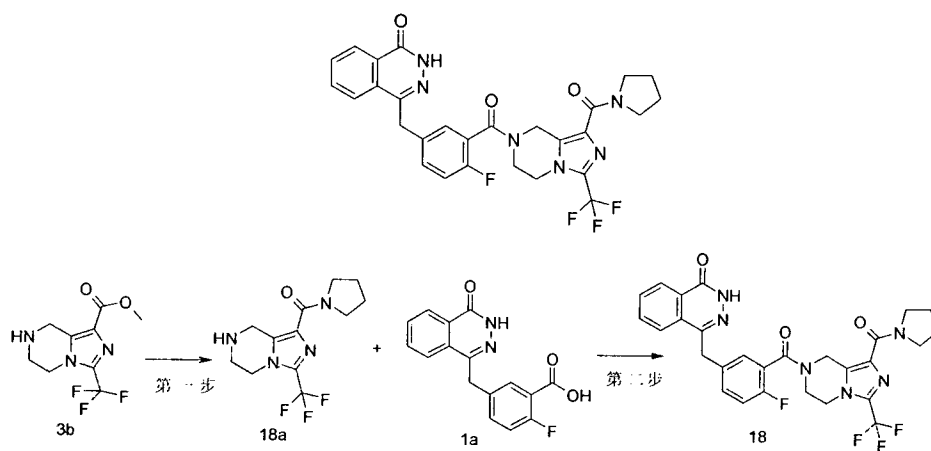
将2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸**1a** (170 mg, 0.57 mmol)溶解于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(323 mg, 0.85 mmol), 5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪盐酸盐**17a** (100 mg, 0.63 mmol, 采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(1), 141-151”制备而得)和N,N-二异丙基乙胺(302 mg, 1.70 mmol), 反应12小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到4-[[3-(6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-羰基)-4-氟-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮**17** (50 mg, 浅黄色固体), 产率: 21.7%。

MS m/z (ESI): 405.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.87 (*br. s*, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 3H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 4H), 3.75-3.62 (m, 2H)

实施例 18

4-[[4-氟-3-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮



第一步

吡咯烷-1-基-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲酮

在封管中, 加入吡咯烷(560 mg, 8 mmol), 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸甲酯 **3b** (400 mg, 1.60 mmol)和 0.4 mL 水, 50°C 反应 4 小时。减压浓缩, 得到粗品吡咯烷-1-基-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲酮 **18a** (460 mg, 黄色固体), 产物不经分离直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 289.1 [M+1]

第二步

4-[[4-氟-3-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮

将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (417 mg, 1.40 mmol)溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(1 g,

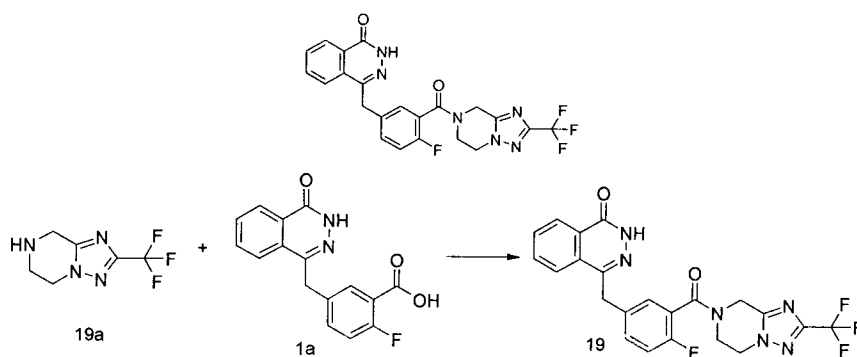
2.80 mmol), 粗品吡咯烷-1-基-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲酮 **18a** (400 mg, 1.40 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.7 mL, 4.20 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[4-氟-3-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮 **18** (150 mg, 浅黄色固体), 产率: 18.0%。

MS *m/z* (ESI): 569.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.57 (*br. s*, 1H), 8.26 (*d*, 1H), 7.83-7.93 (*m*, 3H), 7.46-7.50 (*m*, 2H), 7.26-7.31 (*m*, 1H), 5.07 (*s*, 1H), 4.84 (*s*, 1H), 4.27-4.34 (*m*, 2H), 4.26-4.27 (*m*, 1H), 4.07-4.17 (*m*, 2H), 3.89-3.92 (*m*, 2H), 3.66-3.68 (*m*, 1H), 3.48-3.49 (*m*, 1H), 3.36-3.38 (*m*, 1H), 1.76-1.91 (*m*, 4H)

实施例 19

15 4-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮



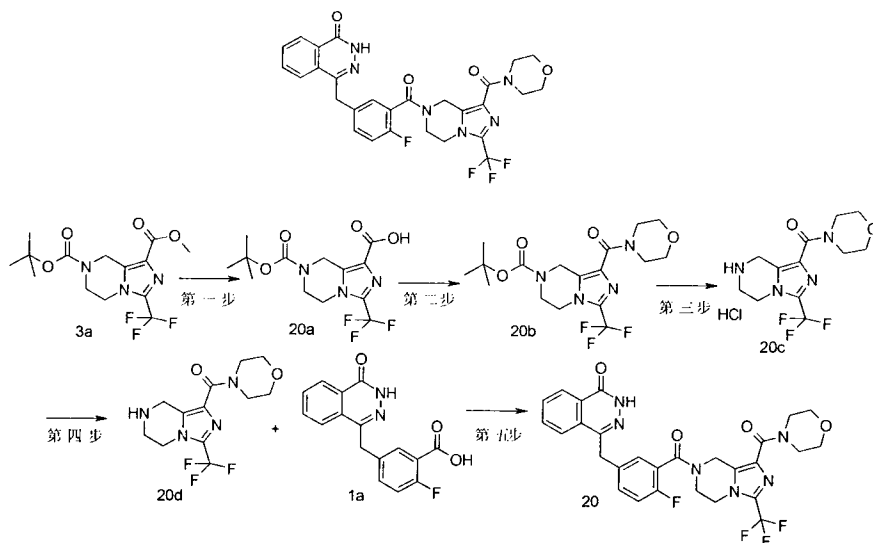
将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (780 mg, 2.65 mmol)溶解于 15 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(1.80 g, 4.77 mmol), 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪 **19a** (560 mg, 2.92 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2009025784”制备而得)和 N,N-二异丙基乙胺 (1.4 mL, 7.95 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[4-氟-3-[2-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮 **19** (205 mg, 浅黄色固体), 产率: 16.4%。

MS *m/z* (ESI): 473.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.67 (*br. s*, 1H), 8.48 (*s*, 1H), 7.77 (*m*, 3H), 7.42 (*m*, 2H), 7.11 (*t*, 1H), 5.10 (*s*, 1H), 4.75 (*s*, 1H), 4.39 (*s*, 2H), 4.32 (*d*, 3H), 3.88 (*s*, 1H)

实施例 20

4-[[4-氟-3-[1-(吗啉-4-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮



5

第一步

7-叔丁氧羰基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸

将 O7-叔丁基 O1-甲基 3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸酯 **3a** (4.10 g, 12 mmol) 溶解于 15 mL 四氢呋喃和甲醇(V/V = 2:1) 混合溶剂中, 加入 20 mL 2 M 氢氧化钠溶液, 反应 12 小时。减压浓缩, 滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 5-7, 过滤, 滤饼真空干燥, 得到 7-叔丁氧羰基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **20a** (2 g, 浅黄色固体), 产率: 50.0%。

MS m/z (ESI): 334.1 [M+1]

第二步

1-(吗啉-4-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

将 7-叔丁氧羰基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **20a** (330 mg, 1 mmol) 溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(756 mg, 2 mmol), 吗啉(174 mg, 2 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(0.5 mL, 3 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 加入 20 mL 饱和氯化铵溶液, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 1-(吗啉-4-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **20b** (400 mg, 黄色固体), 产率: 100.0%。

MS m/z (ESI): 405.1 [M-1]

第三步

吗啉-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]甲酮盐酸盐

将 1-(吗啉-4-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **20b** (470 mg, 1.27 mmol) 溶解于 20 mL 2 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液, 反应 12 小时。减压浓缩, 得到粗品吗啉-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]甲酮盐酸盐 **20c** (300 mg, 浅黄色油状物), 产物不经分离直接用于下步反应。

第四步

吗啉-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲酮

将粗品吗啉-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲酮盐酸盐 **20c** (330 mg, 1 mmol) 溶解于 10 mL 乙酸乙酯中, 加入碳酸钾(10 g, 72 mmol), 反应 4 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品吗啉-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲酮 **20d** (300 mg, 浅黄色固体), 产物不经分离直接用于下步反应。

第五步

4-[[4-氟-3-[1-(吗啉-4-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮

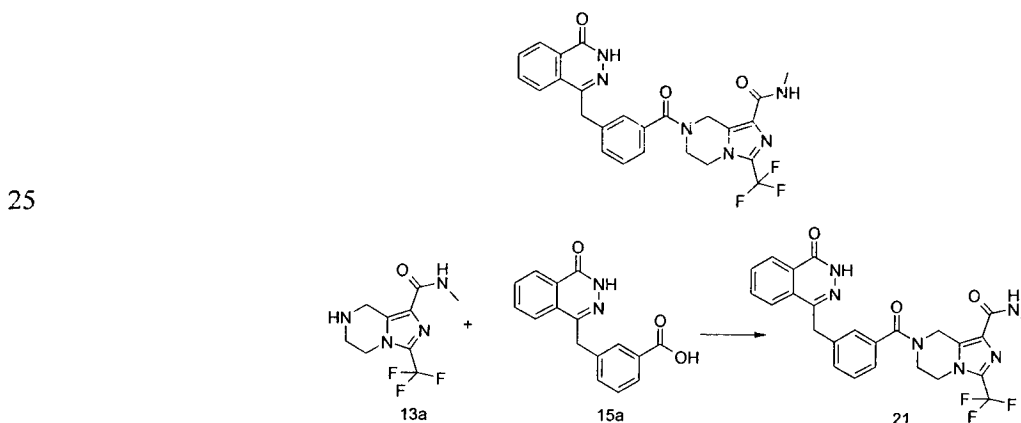
将 2-氟-5-[[4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酸 **1a** (390 mg, 1.30 mmol) 溶解于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(983 mg, 2.60 mmol), 粗品吗啉-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基]甲酮 **20d** (400 mg, 1.30 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.7 mL, 3.90 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[4-氟-3-[1-(吗啉-4-羰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮 **20** (150 mg, 浅黄色固体), 产率: 20.0%。

MS *m/z* (ESI): 585.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.58 (*br. s*, 1H), 8.27 (*d*, 1H), 7.83-7.98 (*m*, 3H), 7.48-7.50 (*m*, 2H), 7.27-7.32 (*m*, 1H), 5.07 (*s*, 1H), 4.82 (*s*, 1H), 4.27-4.35 (*m*, 2H), 4.26-4.27 (*m*, 1H), 4.07-4.12 (*m*, 3H), 3.59-3.66 (*m*, 6H), 3.17-3.18 (*m*, 2H)

实施例 21

N-甲基-7-[3-[[4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺



将 3-[[4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基]甲基]苯甲酸 **15a** (186 mg, 0.67 mmol) 溶解于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入 1-羟基苯并三唑(98 mg, 0.73 mmol), 粗品 *N*-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **13a** (150 mg, 0.61 mmol), 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(173 mg, 0.91 mmol) 和三乙胺(253 μL, 1.82

30

mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 N-甲基-7-[3-[(4-氧代-3*H*-咪唑-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺 **21** (280 mg, 浅黄色固体), 产率: 90.0%。

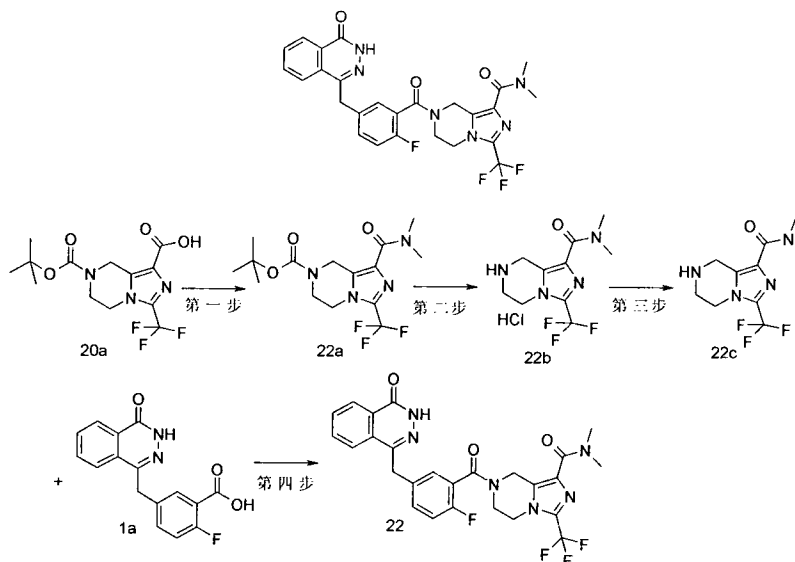
MS m/z (ESI): 511.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.80 (*br. s*, 1H), 8.49 (*d*, 1H), 7.89 (*m*, 2H), 7.79 (*t*, 1H), 7.52 (*m*, 2H), 7.43 (*m*, 2H), 5.26 (*s*, 2H), 4.35 (*s*, 2H), 4.22 (*m*, 4H), 3.01 (*m*, 3H)

10

实施例 22

7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-咪唑-1-基)甲基]苯甲酰基]-*N,N*-二甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺



15

第一步

1-(二甲基氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

将 7-叔丁氧羰基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸 **20a** (330 mg, 1 mmol) 溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(756 mg, 2 mmol), 二甲胺盐酸盐(156 mg, 2 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(387 mg, 3 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 依次用饱和氯化铵溶液(30 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 1-(二甲基氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **22a** (362 mg, 浅黄色固体), 产物不经分离直接用于下步反应。

25

MS m/z (ESI): 363.1 [M+1]

第二步

N,N-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐

将粗品 1-(二甲基氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-

甲酸叔丁酯 **22a** (362 mg, 1 mmol) 溶解于 3 mL 2 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液中, 反应 12 小时。减压浓缩, 得到粗品 N,N-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐 **22b** (262 mg, 浅黄色固体), 产物不经分离直接用于下步反应。

5

第三步

N,N-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-1-甲酰胺

将 N,N-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐 **22b** (234 mg, 0.80 mmol) 溶解于 10 mL 乙酸乙酯中, 加入碳酸钾 (10 g, 72 mmol), 反应 4 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 N,N-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-1-甲酰胺 **22c** (200 mg, 浅黄色固体), 产物不经分离直接用于下步反应。

10

第四步

7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-N,N-二甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-1-甲酰胺

将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (300 mg, 1 mmol) 溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (756 mg, 2 mmol), N,N-二甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-1-甲酰胺 **22c** (200 mg, 0.80 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.5 mL, 3 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-N,N-二甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-1-甲酰胺 **22** (45 mg, 浅黄色固体), 产率: 11.0%。

20

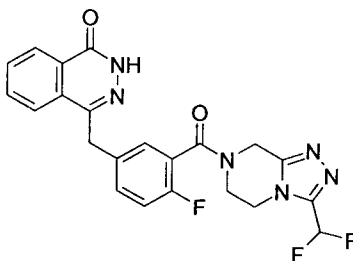
MS *m/z* (ESI): 543.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.58 (*br. s*, 1H), 8.27 (*d*, 1H), 7.83-7.96 (*m*, 3H), 7.49-7.51 (*m*, 2H), 7.27-7.31 (*m*, 1H), 4.80 (*s*, 1H), 4.35 (*s*, 2H), 4.26-4.27 (*m*, 1H), 4.05-4.07 (*m*, 1H), 3.66-3.67 (*m*, 1H), 3.30-3.39 (*m*, 6H), 2.88-2.97 (*m*, 2H)

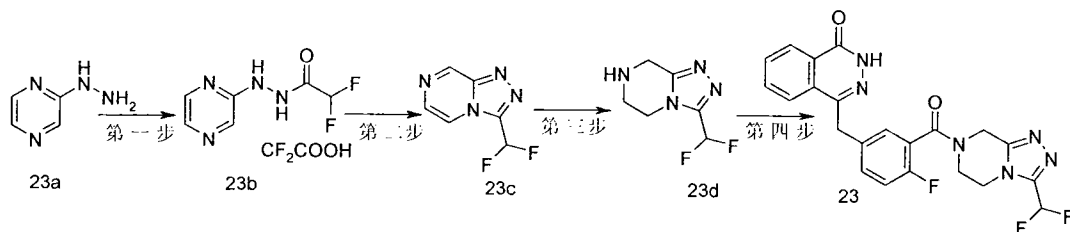
25

实施例 23

4-[[3-[3-(三二氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮



30



第一步

2,2-二氟-N'-吡啶-2-基-乙酰肼二氟乙酸盐

25 mL 茄形瓶中加入吡啶-2-基肼 **23a** (1 g, 9 mmol), 0℃下, 滴加二氟乙酸酐 (4 g, 22.98 mmol), 室温反应 3 小时。减压浓缩, 得到粗品 2,2-二氟-N'-吡啶-2-基-乙酰肼二氟乙酸盐 **23b** (2 g, 棕色油状物), 产物不经分离直接用于下步反应。

第二步

3-(三二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

将 2,2-二氟-N'-吡啶-2-基-乙酰肼二氟乙酸盐 **23b** (2 g, 0.01 mol) 溶解于 10 mL 多聚磷酸中, 140℃反应 7 小时, 50℃继续反应 12 小时。反应液趁热倒入 50 mL 冰水中, 滴加 30% 的氨水至反应液 pH 为 7~8, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物溶解于 30 mL 乙酸乙酯中, 加入 1 g 活性炭, 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 3-(三二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 **23c** (460 mg, 黄色固体), 产率: 30%。

MS m/z (ESI): 171 [M+1]

第三步

3-(三二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

将 3-(三二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 **23c** (460 mg, 2.70 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入 46 mg 10% 钯/碳, 氢气置换三次, 反应 3 小时。过滤, 滤饼用甲醇洗涤(10 mL), 滤液减压浓缩, 得到粗品 3-(三二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 **23d** (400 mg, 浅黄色油状物), 产物不经分离直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 175.0 [M+1]

第四步

4-[[3-[3-(三二氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2H-咪唑-1-酮

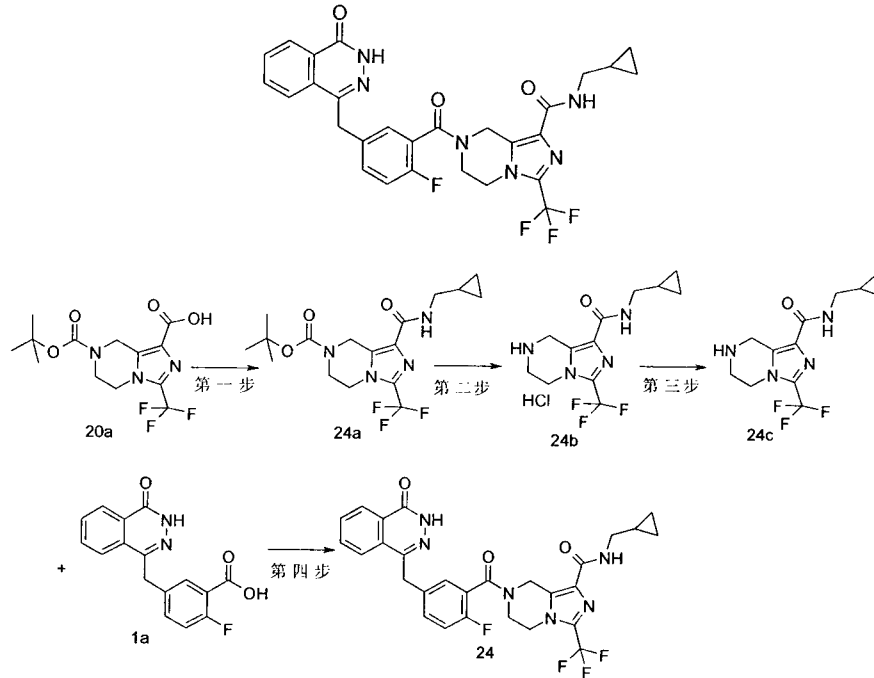
将 2-氟-5-[(4-氧代-3H-咪唑-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (685 mg, 2.30 mmol) 溶解于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(1.10 g, 3.45 mmol), 粗品 3-(三二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 **23d** (400 mg, 2.30 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(1.2 mL, 6.90 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[3-[3-(三二氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-羰基]-4-氟-苯基]甲基]-2H-咪唑-1-酮 **23** (200 mg, 白色固体), 产率: 20.0 %。

MS m/z (ESI): 454.6 [M+1]

实施例 24

N-(环丙基甲基)-7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-咪唑-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺

5



第一步

1-(环丙基甲基氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

10 将 7-叔丁氧羰基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酸 **20a** (330 mg, 1 mmol) 溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(756 mg, 2 mmol), 环丙基甲胺(142 mg, 2 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.5 mL, 3 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 依次用饱和氯化铵溶液(15 mL×3)、饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 1-(环丙基甲基氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **24a** (300 mg, 棕红色油状物), 产物不经分离直接用于下步反应。

15

MS *m/z* (ESI): 389.1 [M+1]

第二步

20 N-(环丙基甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐

将粗品 1-(环丙基甲基氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **24a** (300 mg, 0.77 mmol) 溶解于 20 mL 2 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液中, 反应 12 小时。减压浓缩, 得到粗品 N-(环丙基甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐 **24b** (250 mg, 浅黄色油状物), 产物不经分离直接用于下步反应。

25

MS m/z (ESI): 289.1 [M+1]

第三步

N-(环丙基甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

5 将 N-(环丙基甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐 **24b** (250 mg, 0.77 mmol) 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入碳酸钾(320 mg, 2.30 mmol), 反应 4 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 N-(环丙基甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 **24c** (250 mg, 黄色固体), 产物不经分离直接用于下步反应。

第四步

10 N-(环丙基甲基)-7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

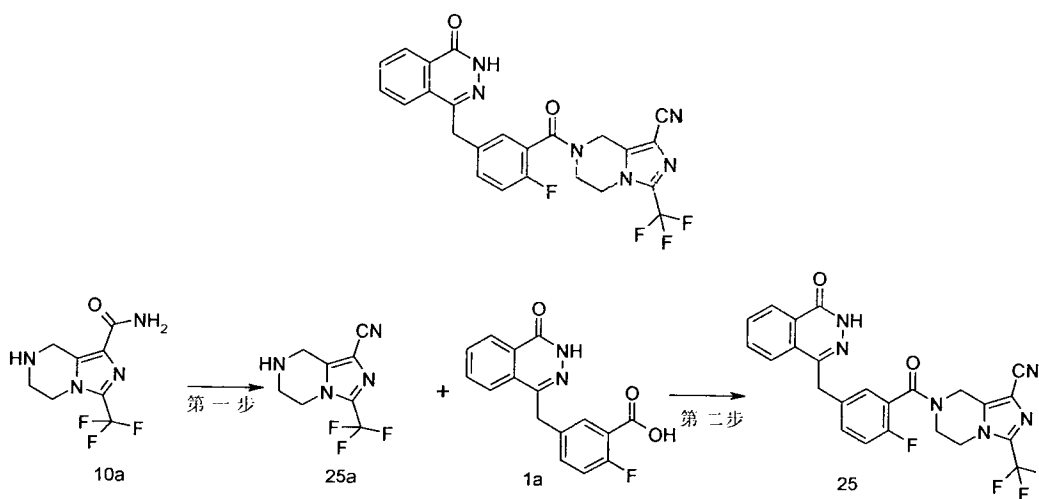
15 将 2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (300 mg, 1 mmol) 溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(756 mg, 2 mmol), 粗品 N-(环丙基甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 **24c** (250 mg, 0.87 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(0.5 mL, 3 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 N-(环丙基甲基)-7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 **24** (150 mg, 浅黄色固体), 产率: 30.0%。

MS m/z (ESI): 569.2 [M+1]

20

实施例 25

7-[2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈



25

第一步

3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈

将 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 **10a** (100 mg, 0.43 mmol) 溶解于 5 mL 三氯氧磷中, 回流反应 4 小时。减压浓缩, 加入 10 mL 饱和碳

酸钠溶液，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用得到粗品 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲腈 **25a** (100 mg, 棕色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 217.0 [M+1]

5

第二步

7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲腈

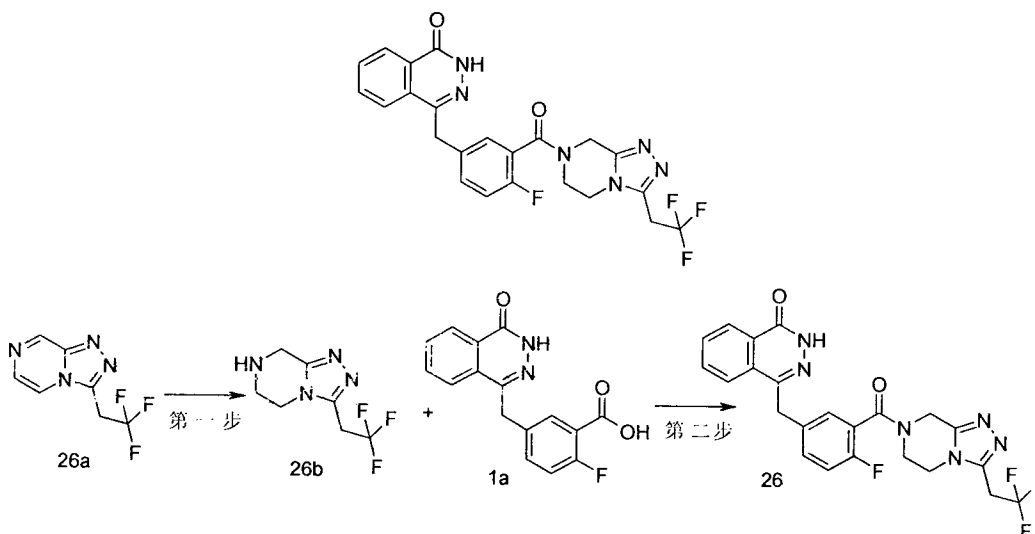
将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (210 mg, 0.70 mmol) 溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(350 mg, 0.92 mmol)，粗品 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲腈 **25a** (100 mg, 0.46 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(250 μ L, 1.18 mmol)，反应 12 小时。减压浓缩，用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到 7-[2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-甲腈 **25** (50 mg, 白色固体)，产率：21.9%。

15 MS *m/z* (ESI): 496.6 [M+1]

实施例 26

4-[[4-氟-3-[3-(2,2,2-三氟乙基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮

20



第一步

3-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪

25 将 3-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 **26a** (464 mg, 2.29 mmol, 采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(1), 141-151”制备而得) 溶解于 20 mL 甲醇中，加入 200 mg 10% 钯/碳，氢气置换三次，反应 3 小时。过滤，滤液减压浓缩，得到粗品 3-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 **26b** (480 mg, 无色油状物)，产物不经分离直接用于下步反应。

第二步

4-[[4-氟-3-[3-(2,2,2-三氟乙基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲基]-2*H*-酞嗪-1-酮

将 2-氟-5-[(4-氧代-3*H*-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸 **1a** (801 mg, 2.69 mmol) 溶解于
5 25 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(1.27
g, 3.36 mmol), 粗品 3-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 **26b**
(460 mg, 2.24 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.8 mL, 4.48 mmol), 反应 12 小时。减压
浓缩, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 加入
10 30 mL 乙酸乙酯, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤
液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 4-[[4-氟
-3-[3-(2,2,2-三氟乙基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-羰基]苯基]甲
基]-2*H*-酞嗪-1-酮 **26** (240 mg, 白色固体), 产率: 22.1 %。
MS *m/z* (ESI): 486.6 [M+1]

15 测试例:

生物学评价

例 1 PARP 酶活性测定实验

下面的体外筛选试验是用来测定本发明化合物对于 PARP 酶活性的抑制作用。

以下所述的实验通过使用 TREVIGEN HT F 同源聚(二磷酸腺苷-核糖)多聚酶抑
20 制试剂盒(TREVIGEN HT F homogeneous PARP Inhibition Assay Kit, 货号.
No4690-096-K) 来测定发明化合物对 PARP 酶活性的抑制作用。实验基于 PARP 参
与的 DNA 修复过程需要消耗 NAD^+ , NAD^+ 同时在另一反应中被用于将无荧光活
性的底物催化成高荧光活性的分子, 因此通过测定荧光信号的增强程度, 可得知
反应体系中 NAD^+ 的水平, 从而计算测试化合物对 PARP 酶活性的抑制程度。

25 实验的详细操作以及所用的试剂的配制, 如反应混合液(reaction mix), 循环反
应混合液(cycling mix)及缓冲液(buffer)等, 可参照 TREVIGEN HT F 同源聚(二磷酸
腺苷-核糖)多聚酶抑制试剂盒说明书。

实验步骤简述如下: 测试化合物溶解于二甲基亚砜, 随后用 1x 缓冲液稀释到
实验所需浓度。首先向圆底 96 孔板中加入 25 μL , 200 nM, NAD^+ 溶液, 随后加入
30 1 μL 测试化合物溶液并设置复孔对照。之后向各孔中加入 25 μL 含有 DNA, PARP
酶和反应缓冲液的反应混合液。在室温下温育 30 分钟后, 向各孔中加入 50 μL 循
环反应混合液, 避光、室温下温育 15~40 分钟。随后加入 50 μL 终止液, 在酶标
仪上读取各孔的荧光值 (Ex544 nm, Em590 nm)。通过 NAD^+ 标准曲线方程可计算
出化合物对 PARP 酶活性的抑制率。

35 化合物的 IC_{50} 值可通过不同浓度下的抑制率计算得出。

实施例化合物的编号	IC ₅₀ (PARP-1)/ μM
1	0.015
2	0.005
3	0.052
15	0.0023
19	0.0102

结论：本发明优选化合物对 PARP-1 激酶的抑制增殖具有明显的抑制活性。

例 2 细胞增殖抑制实验

下面的实验用于在体外条件下测定本发明所述化合物对三阴性表型的乳腺癌细胞株 MDA-MB-436 细胞的增殖抑制活性。

以下所述的体外细胞实验可测定受试化合物对三阴性表型的乳腺癌细胞的增殖抑制活性，化合物的抑制活性可用 IC₅₀ 值来表示。

实验方案简述如下：首先以 DMEM F12 附加 10%FBS (均购于 Gibco)作为完全培养基，将 MDA-MB-436 细胞以适宜的细胞密度(e.g. 3000 个/mL medium)接种于 96 孔培养板上，在 37°C，5%二氧化碳条件下，在恒温培养箱内培养过夜。测试化合物首先用二甲基亚砷溶解，随后用不含 FBS 的培养基稀释到实验所需的浓度。待细胞贴壁后，将原有培养基更换为加入了一系列梯度浓度受试化合物(一般为 7 或 9 个浓度点)溶液的新鲜培养基。此后，将细胞培养板在 37°C，5%CO₂ 条件下继续培养 72 个小时。72 小时后，采用 CCK8 (Cell Counting Kit-8, 货号: CK04, 购于 Dojindo)方法测定化合物对于细胞增殖的抑制活性。

化合物的 IC₅₀ 值可通过不同浓度下受试化合物对于细胞增殖的抑制数值计算得出。

实施例化合物的编号	IC ₅₀ (MDA-MB-436)/ μM
1	0.0008
3	0.19
5	0.32
7	0.071
10	0.14
12	0.59
13	0.12
15	0.0009
16	0.099
17	0.061
18	0.61
19	0.049
21	0.78
22	0.65

23	0.002
24	0.072
26	0.003

结论：本发明优选化合物对 MDA-MB-436 细胞抑制增殖具有明显的抑制活性。

药代动力学评价

测试例 1 本发明实施例 7、实施例 13 和实施例 19 化合物的药代动力学测试

5 1、摘要

以SD大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了大鼠分别灌胃和静脉注射给予实施例7化合物、实施例13化合物和实施例19化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

10 2.1 试验药品

实施例7化合物、实施例13化合物和实施例19化合物

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠24只，雌雄各半，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪)2003-0002。

15 2.3 药物配制

灌胃给药组：称取一定量药物，加入二甲基亚砷0.5 mL溶解，后加入生理盐水至10 mL，配置成1.5 mg/mL；

静脉注射给药组：称取适量药物，后加入0.5% 羧甲基纤维素钠配制成1.5 mg/mL混悬液。

20 2.4 给药

健康成年SD大鼠24只，雌雄各半，禁食过夜后分别灌胃给药，给药剂量均为15.0 mg/kg，给药体积10 mL/kg。

2.5 样品采集

灌胃给药组：于给药前及给药后 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 7.0, 9.0, 12.0, 24.0 小时由眼眶采血 0.2 mL，置于肝素化试管中，3500 转/分钟，离心 20 分钟分离血浆，于-20°C 保存，给药后 2 小时进食。

静脉注射给药组：于给药前及给药后 2 分钟, 15 分钟, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0 小时由眼眶采血 0.2 mL，置于肝素化试管中，3500 转/分钟，离心 20 分钟分离血浆，于-20°C 保存。

30 3. 操作

取给药后各时刻的大鼠空白血浆各 20 μ L，加入内标溶液 50 μ L，甲醇 140 μ L，混匀后涡旋混合 3 分钟，离心 10 分钟 (13500 转/分钟)，取上清液 20 μ L 进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数采用 DAS 2.0 软件计算。

4、药代动力学参数结果

本发明化合物的药代动力学参数如下：

编号	药代实验(15mg/kg)						
	口服度	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
		Cmax (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	t1/2(h)	MRT(h)	CL/F (l/h/kg)	Vz/F (l/kg)
实施 例 7	12.9%	971±1400 口服灌胃	4495±6671	3.87±4.03	12.7±15.4	15.4±12.4	103±134
		静脉注射	34820±15454	0.94±0.26	1.25±0.53	0.52±0.29	0.64±0.19
实施 例 13	16.8%	3073±719 口服灌胃	4298±3252	6.01±2.27	1.87±0.53	4.47±3.78	49.9±52.9
		静脉注射	29414±18543	5.05±1.34	0.89±0.44	0.72±0.45	4.70±2.17
实施 例 19		2335±1652 口服灌胃	12557±12372	9.79±4.82	3.50±1.46	3.45±3.21	7.97±5.38

结论：本发明实施例化合物药代数据较好，药代动力学性质明显改善。

5

抑瘤作用评价

测试例 2 测试本发明化合物对小鼠的抑瘤作用

1.实验目的

以 BALB/cA-nude 裸鼠为受试动物，评价本发明化合物与替莫唑胺(TMZ)联合给药后对人结肠癌 SW620 或人乳腺癌细胞 MX-1 移植瘤移植瘤裸小鼠的疗效。

10 2. 受试药物

实施例 1 和实施例 19 化合物

3. 实验动物

BALB/cA-nude 裸小鼠，SPF，16-20g，♀，购自上海西普尔·必凯实验动物有限责任公司。合格证号：SCXK(沪)2008-0016。

15 4. 实验步骤

4.1 裸小鼠实验室环境适应三天。

4.2 裸小鼠右肋部皮下接种结肠癌 SW620 细胞，待肿瘤长至 $339 \pm 132 \text{ mm}^3$ 后将动物随机分组(d0)。

20 裸小鼠皮下接种人乳腺癌 MX-1 细胞，待肿瘤生长至 $100 \sim 200 \text{ mm}^3$ 后，将动物随机分组(d0)。

4.3 给药剂量和给药方案见下表。每周测 2~3 次瘤体积，称鼠重，记录数据。

肿瘤体积 (V) 计算公式为：

$$V = 1/2 \times a \times b^2$$

其中： a、b 分别表示长、宽。

$$\text{抑瘤率}(\%) = (C - T) / C(\%)$$

其中： T、C 分别为实验结束时的实验组(待测化合物)及空白对照组的肿瘤体积。

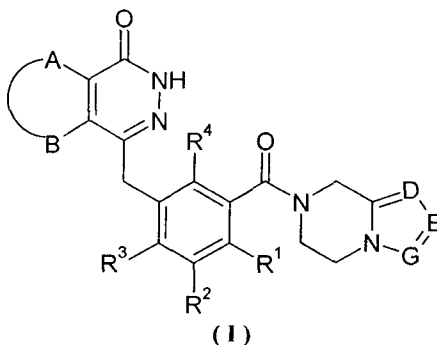
5. 给药剂量、给药方案和实验结果

化合物	细胞种类	TMZ 剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	时间 (天)	抑瘤率 (%)
实施例 1 (灌胃口服) + TMZ (灌胃口服)	结肠癌	50	1	44	++
实施例 19 (灌胃口服) + TMZ (灌胃口服)	结肠癌	50	10	52	++
实施例 19 (灌胃口服) + TMZ (灌胃口服)	乳腺癌	50	1	8	+++
		50	3	8	+++
		50	10	8	+++

- 5 结论：抑瘤率%数据范围表示：“+”：50%~60%；“++”：60%~80%；“+++”：80%~100%。本发明待测的化合物与替莫唑胺联用对结肠癌 SW620 细胞、人乳腺癌 MX-1 细胞具有很好的抑瘤率，均高于 60%。

权利要求书:

1、一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



5 其中:

A 和 B 与相连接的碳原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的取代基所取代;

R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氰基或烷氧基, 其中所述的烷基或烷氧基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基或烷氧基的取代基所取代;

D、E 或 G 各自独立地选自 N 原子或 $C(R^8)$;

15 R^5 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

20 R^6 或 R^7 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

25 或者, R^6 或 R^7 与相连接的氮原子形成杂环基, 其中所述的杂环基内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_m$ 杂原子, 并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

30 R^8 选自氢原子、烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、苄基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n NR^6R^7$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$, 其中烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或苄基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤

素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的取代基所取代；

m 选自 0, 1 或 2；且

5 n 选自 0, 1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 A 和 B 与相连接的碳原子一起形成芳基，所述芳基优选为苯基。

10 3、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^1 为氢原子。

4、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^1 为卤素，优选为氟原子。

15

5、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^8 选自氢原子、烷基、卤素、氰基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个卤素所取代。

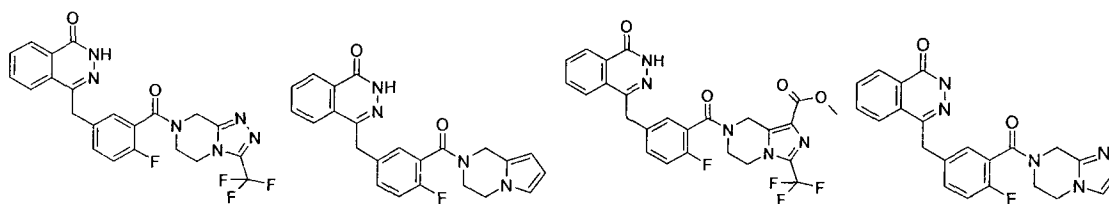
20 6、根据权利要求 5 所述的化合物或其可药用的盐，其中 R^8 选自三氟甲基。

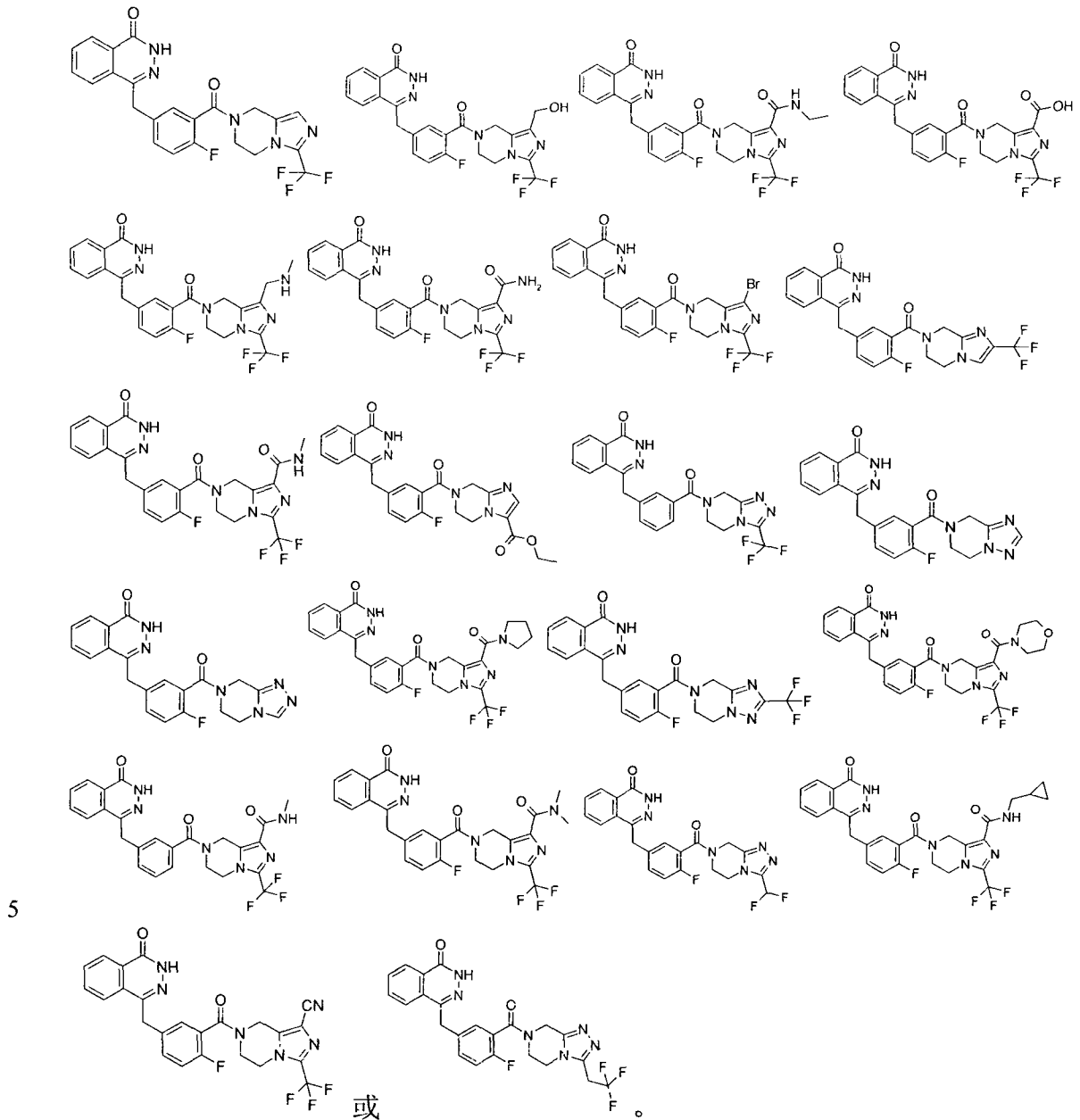
7、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 各自独立地为氢原子。

25 8、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^2 、 R^3 或 R^4 各自独立地为氢原子， R^1 为卤素，优选为氟原子。

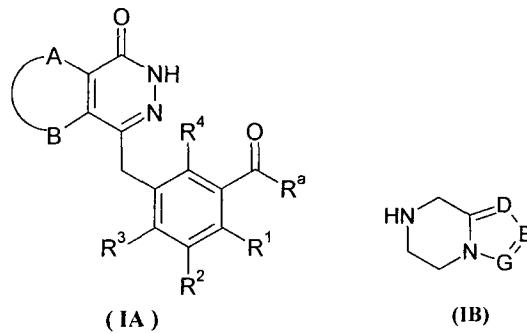
9、根据权利要求 1~8 任何一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中该化合物为：

30





10、一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



10

将通式(IA)化合物任选水解成羧酸与通式(IB)化合物或其盐反应，得到通式(I)化合物；

其中：

R^a 选自卤素、羟基或烷氧基；

A、B、D、E、G 或 R¹~R⁴ 的定义如权利要求 1 中所述。

5 11、一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐及可药用的载体或赋形剂。

12、根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备抑制 PARP 的药物中的用途。

10

13、根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，或根据权利要求 11 所述的药物组合物，其作为抑制 PARP 的药物。

14、一种抑制 PARP 的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，或根据权利要求 11 所述的药物组合物。

15

15、根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备在癌症治疗过程中作为辅剂或者用于使肿瘤细胞对电离辐射或化疗变得敏感的药物中的用途。

20

16、根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，或根据权利要求 11 所述的药物组合物，其作为在癌症治疗过程中作为辅剂或者用于使肿瘤细胞对电离辐射或化疗变得敏感的药物。

25

17、根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途，其中所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肝癌或结肠癌。

18、根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，或根据权利要求 11 所述的药物组合物，其作为治疗癌症的药物，其中所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肝癌或结肠癌。

30

19、一种治疗癌症的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，或根据权利要求 11 所述的药物组合物。

35

20、根据权利要求12、15或17任一项所述的用途，其中所述药物进一步与治疗有效剂量的选自下列的药物联合应用：替莫唑胺、阿霉素、紫杉醇、顺铂、卡铂、达卡巴嗪、拓扑替康、伊立替康、吉西他滨或贝伐单抗。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/001223

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CAPLUS, REGISTRY: PYRIDAZINONE, PARP, cancer, structure search in STN et al.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1788000 A (KUDOS PHARM LTD et al.) 14 June 2006 (14.06.2006) see the whole document, especially claims, description pages 15, 20, 21, 28, 29, 42.	1-20
A	CN 101641014 A (ABBOTT LAB) 03 February 2010 (03.02.2010) see the whole document, especially claims, description page 61.	1-20
A	CN 101501006 A (IST RICERCHE BIOL MOLECOLARE ANGELETTI) 05 August 2009 (05.08.2009) see the whole document, especially claims, description pages 39, 45-51, 60-61, examples 5, 12, 93.	1-20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search 26 Sep. 2011(26.09.2011)	Date of mailing of the international search report 27 Oct. 2011(27.10.2011)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. (86-10)62019451	Authorized officer XIAO, Ying Telephone No. (86-10)62411195

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/001223

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 14,19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14, 19 are directed to methods of treatment of the human/animal body(Article 17 (2) (a) (i) and Rule 39. 1(iv) PCT), however, the search has been carried out and based on the use in manufacturing medicament for treating corresponding diseases in claims 14,19.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/001223

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1788000A	14.06.2006	WO2004080976A1	23.09.2004
		US2005059663A1	17.03.2005
		AU2004220321A1	23.09.2004
		GB2415430A	28.12.2005
		BRPI0408284A	07.03.2006
		EP1633724A1	15.03.2006
		NO20054625A	11.11.2005
		US2006149059A1	06.07.2006
		ZA200507097A	28.06.2006
		MXPA05009661A	01.03.2006
		GB2415430B	12.07.2006
		JP2006519827T	31.08.2006
		KR20060054172A	22.05.2006
		INDELNP200503895E	27.04.2007
		CN1905864A	31.01.2007
		JP2008001718A	10.01.2008
		JP4027406B2	26.12.2007
		US2008200469A1	21.08.2008
		US7449464B2	11.11.2008
		NZ542680A	29.08.2008
		SG150548A1	30.03.2009
		MX262968B	10.12.2008
		TW200505871A	16.02.2005
US7662818B2	16.02.2010		
AU2004220321B2	25.02.2010		
CN1788000B	28.07.2010		
EP2305221A1	06.04.2011		
EP1633724B1	04.05.2011		
CN101641014A	03.02.2010	US2008161280A1	03.07.2008
		WO2008083027A1	10.07.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/001223

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101501006A	05.08.2009	TW200840579A	16.10.2008
		AU2007340020A1	10.07.2008
		KR20090094116A	03.09.2009
		CA2672868A1	10.07.2008
		EP2120579A1	25.11.2009
		NO20092698A	28.09.2009
		INCHENP200904452E	06.11.2009
		MXPA09007051A	31.07.2009
		WO2007138351A2	06.12.2007
		WO2007138351A3	07.08.2008
		EP2029551A2	04.03.2009
		KR20090015092A	11.02.2009
		NO20085397A	25.02.2009
		AU2007266836A1	06.12.2007
		US2009176765A1	09.07.2009
		INDELNP200809794E	20.03.2009
		CA2653529A1	06.12.2007
		MXPA08015014A	31.03.2009
		JP2009538896T	12.11.2009
		ZA200809238A	30.12.2009
RU2008152824A	10.07.2010		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/001223

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04 (2006.01)i

C07D403/12 (2006.01)i

A61K31/502 (2006.01)i

A61K31/5025 (2006.01)i

A61P35/00 (2006.01)i

A61P43/00 (2006.01)i

A. 主题的分类		
见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07D, A61K, A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CAPLUS, REGISTRY: 酞嗪酮, 哒嗪酮, PYRIDAZINONE, PARP, 癌症, cancer, STN 结构式检索等.		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1788000 A (库多斯药物有限公司等) 14.6 月 2006 (14.06.2006) 见全文, 尤其是权利要求, 说明书第 15、20、21、28、29、42 页.	1-20
A	CN 101641014 A (艾博特公司) 03.2 月 2010 (03.02.2010) 见全文, 尤其是权利要求, 说明书第 61 页.	1-20
A	CN 101501006 A (P.安杰莱蒂分子生物学研究所) 05.8 月 2009 (05.08.2009) 见全文, 尤其是权利要求, 说明书第 39、45—51、60—61 页, 实施例 5、12、93.	1-20
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 26.9 月 2011(26.09.2011)		国际检索报告邮寄日期 27.10 月 2011 (27.10.2011)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 肖瑛 电话号码: (86-10) 62411195

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：14, 19
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：治疗人体的方法（专利合作条约17(2)(a)(i)以及细则39.1(iv)）。但审查员还是针对这些权利要求的主题被修改为制药用途而进行了检索。

2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：
4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明： 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2011/001223

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1788000A	14.06.2006	WO2004080976A1	23.09.2004
		US2005059663A1	17.03.2005
		AU2004220321A1	23.09.2004
		GB2415430A	28.12.2005
		BRPI0408284A	07.03.2006
		EP1633724A1	15.03.2006
		NO20054625A	11.11.2005
		US2006149059A1	06.07.2006
		ZA200507097A	28.06.2006
		MXPA05009661A	01.03.2006
		GB2415430B	12.07.2006
		JP2006519827T	31.08.2006
		KR20060054172A	22.05.2006
		INDELNP200503895E	27.04.2007
		CN1905864A	31.01.2007
		JP2008001718A	10.01.2008
		JP4027406B2	26.12.2007
		US2008200469A1	21.08.2008
		US7449464B2	11.11.2008
		NZ542680A	29.08.2008
		SG150548A1	30.03.2009
		MX262968B	10.12.2008
		TW200505871A	16.02.2005
		US7662818B2	16.02.2010
		AU2004220321B2	25.02.2010
		CN1788000B	28.07.2010
		EP2305221A1	06.04.2011
EP1633724B1	04.05.2011		
CN101641014A	03.02.2010	US2008161280A1	03.07.2008
		WO2008083027A1	10.07.2008
		TW200840579A	16.10.2008
		AU2007340020A1	10.07.2008
		KR20090094116A	03.09.2009
		CA2672868A1	10.07.2008
		EP2120579A1	25.11.2009
		NO20092698A	28.09.2009
		INCHENP200904452E	06.11.2009
		MXPA09007051A	31.07.2009

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/001223

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101501006A	05.08.2009	WO2007138351A2	06.12.2007
		WO2007138351A3	07.08.2008
		EP2029551A2	04.03.2009
		KR20090015092A	11.02.2009
		NO20085397A	25.02.2009
		AU2007266836A1	06.12.2007
		US2009176765A1	09.07.2009
		INDELNP200809794E	20.03.2009
		CA2653529A1	06.12.2007
		MXPA08015014A	31.03.2009
		JP2009538896T	12.11.2009
		ZA200809238A	30.12.2009
		RU2008152824A	10.07.2010

A. 主题的分类

C07D487/04 (2006.01)i

C07D403/12 (2006.01)i

A61K31/502 (2006.01)i

A61K31/5025 (2006.01)i

A61P35/00 (2006.01)i

A61P43/00 (2006.01)i