



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103717609 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201280024255. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 05. 31

C07D 237/32(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07F 9/6584(2006. 01)

61/491, 851 2011. 05. 31 US

A61K 31/395(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 29/00(2006. 01)

2013. 11. 19

A61P 35/00(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2012/040304 2012. 05. 31

CN 101821242 A, 2010. 09. 01,

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 101821242 A, 2010. 09. 01,

W02012/166983 EN 2012. 12. 06

审查员 杨杰

(73) 专利权人 江苏康缘药业股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区
江宁工业城康缘药业科研楼 18 层
1801 室科研战略研究部

(72) 发明人 沈旺 杰克·满 张爱民 郑晓玲

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

权利要求书12页 说明书65页

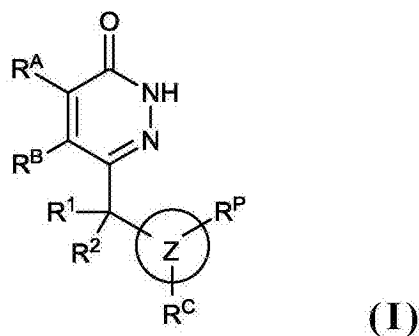
(54) 发明名称

聚(ADP-核糖)聚合酶的三环抑制剂

(57) 摘要

本发明提供包含含磷三环化合物(包括酞嗪-1(2H)-酮衍生物)的组合物。该化合物是聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)、尤其 PARP-1 和潜在 PARP-2 的强效抑制剂,其也在抑制聚(ADP-核糖)寡聚体形成中显示良好细胞活性。这些化合物可作为单一疗法或与其它治疗剂组合用于治疗与 PARP 相关的疾病,例如癌症、炎症疾病及缺血性疾病。因此,本发明亦提供治疗与 PARP 有关疾病的方法,其包含向有需要的个体施用有效量的本发明化合物。

1. 一种式(I)化合物,



其中

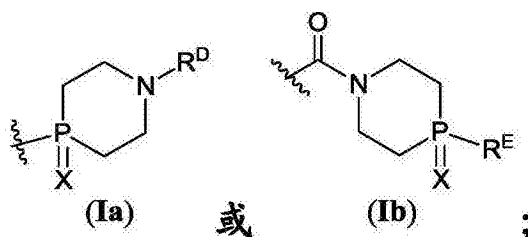
R^A 和 R^B 连同其所连接的碳原子一起形成含有0、1或2个选自S、O和N的杂原子的5、6或7元环;

R^1 及 R^2 各自独立地是氢、卤基、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基;

Z是被 R^3 和 R^4 取代的5或6元芳基或杂芳基;

R^3 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基;

R^4 是式(Ia)或(Ib)的部分:



各X是O;

R^5 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{14} 芳基,具有1至10个环碳原子和至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的不饱和杂芳基,具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基,

$-SO_2R^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(=N-CN)NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^5R^6$;

R^3 是 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基;

R^4 是 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基;

R^5 及 R^6 各自独立地是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基;

R^8 及 R^9 各自独立地是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基,或

R^8 及 R^9 连同其所连接的氮一起形成具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基;

R^7 是 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{14} 芳基或 $-OR^7$;和

R^7 是 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基;

或其医药上可接受的盐。

2. 权利要求1所述化合物,其中 R^1 和 R^2 各是氢,或其医药上可接受的盐。

3. 权利要求2所述化合物,其中 R^1 和 R^2 中之一是氢,且另一是卤基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基,或其医药上可接受的盐。

4. 权利要求3所述化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地是卤基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基, 或其医药上可接受的盐。

5. 权利要求1所述化合物, 其中 R^1 和 R^2 中之一是氢, 且 R^1 和 R^2 中之另一是羟基, 或其医药上可接受的盐。

6. 权利要求1所述化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地是氢或卤素, 或其医药上可接受的盐。

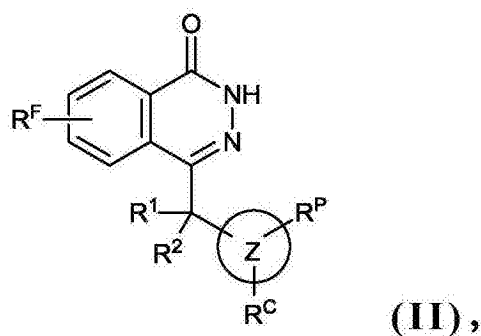
7. 权利要求1所述化合物, 其中 R^A 和 R^B 连同其所连接的碳原子一起形成5、6或7元碳环, 或其医药上可接受的盐。

8. 权利要求1所述化合物, 其中 R^A 和 R^B 连同其所连接的碳原子一起形成6元碳环, 或其医药上可接受的盐。

9. 权利要求1所述化合物, 其中 R^A 和 R^B 连同其所连接的碳原子一起形成含有1或2个选自S、O和N的杂原子的5、6或7元环, 或其医药上可接受的盐。

10. 权利要求1所述化合物, 其中 R^A 和 R^B 连同其所连接的碳原子一起形成含有1个选自S、O和N的杂原子的5、6或7元环, 或其医药上可接受的盐。

11. 权利要求1所述化合物, 其中该化合物具有式(II):



其中

R^F 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基;
或其医药上可接受的盐。

12. 权利要求11所述化合物, 其中 R^F 是氢, 或其医药上可接受的盐。

13. 权利要求11至12中任一项所述化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的至少一个是氢, 或其医药上可接受的盐。

14. 权利要求13所述化合物, 其中 R^1 和 R^2 各是氢, 或其医药上可接受的盐。

15. 权利要求14所述化合物, 其中 R^1 和 R^2 中之一或二者是氘, 或其医药上可接受的盐。

16. 权利要求13所述化合物, 其中 R^1 和 R^2 中之一是氢, 且 R^1 和 R^2 中之另一是羟基, 或其医药上可接受的盐。

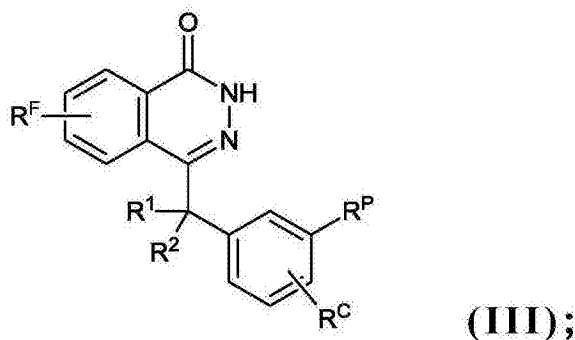
17. 权利要求1至12中任一项所述化合物, 其中Z是被 R^C 和 R^P 取代的5或6元杂芳基, 或其医药上可接受的盐。

18. 权利要求17所述化合物, 其中Z是被 R^C 和 R^P 取代的5元杂芳基, 或其医药上可接受的盐。

19. 权利要求17所述化合物, 其中Z是被 R^C 和 R^P 取代的6元杂芳基, 或其医药上可接受的盐。

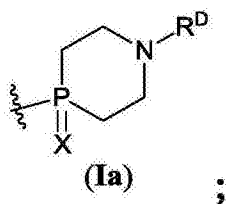
20. 权利要求1至12中任一项所述化合物, 其中Z是被 R^C 和 R^P 取代的5或6元芳基, 或其医药上可接受的盐。

21. 权利要求20所述化合物, 其中Z是被 R^C 和 R^P 取代的5元芳基, 或其医药上可接受的盐。
 22. 权利要求20所述化合物, 其中Z是被 R^C 和 R^P 取代的6元芳基, 或其医药上可接受的盐。
 23. 权利要求20所述化合物, 其中Z是被 R^C 和 R^P 取代的苯基, 或其医药上可接受的盐。
 24. 权利要求23所述化合物, 其中该化合物具有式(III):



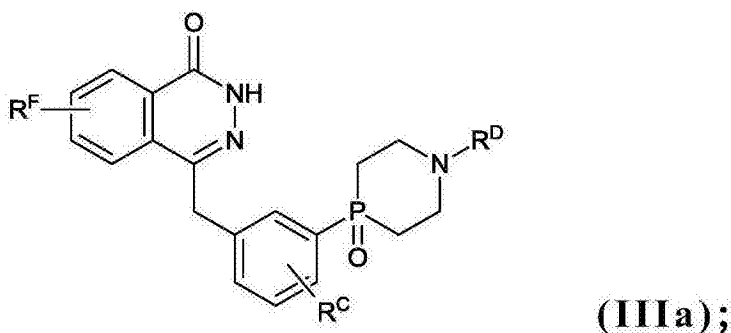
或其医药上可接受的盐。

25. 权利要求24所述化合物, 其中 R^F 是氢, 或其医药上可接受的盐。
 26. 权利要求24所述化合物, 其中 R^1 和 R^2 中的至少一个是氢, 或其医药上可接受的盐。
 27. 权利要求26所述化合物, 其中 R^1 和 R^2 各是氢, 或其医药上可接受的盐。
 28. 权利要求1至12中任一项所述化合物, 其中 R^C 是氢, 或其医药上可接受的盐。
 29. 权利要求1至12中任一项所述化合物, 其中 R^C 是卤基、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基, 或其医药上可接受的盐。
 30. 权利要求29所述化合物, 其中 R^C 是卤基, 或其医药上可接受的盐。
 31. 权利要求30所述化合物, 其中 R^C 是氟, 或其医药上可接受的盐。
 32. 权利要求29所述化合物, 其中 R^C 系 $-CF_3$, 或其医药上可接受的盐。
 33. 权利要求29所述化合物, 其中 R^C 是 C_1-C_3 烷基, 或其医药上可接受的盐。
 34. 权利要求29所述化合物, 其中 R^C 是 C_1-C_3 烷氧基, 或其医药上可接受的盐。
 35. 权利要求1至12中任一项所述化合物, 其中 R^P 具有式(Ia):



或其医药上可接受的盐。

36. 权利要求35所述化合物, 其中该化合物具有式(IIIa):



或其医药上可接受的盐。

37. 权利要求35所述化合物, 其中 R^D 是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基, 或其医药上可接受的盐。

38. 权利要求37所述化合物, 其中 R^D 是 C_1 - C_6 烷基, 或其医药上可接受的盐。

39. 权利要求37所述化合物, 其中 R^D 是 C_1 - C_6 环烷基, 或其医药上可接受的盐。

40. 权利要求37所述化合物, 其中 R^D 选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、三氟乙基、环丙基甲基、环丙基、环丁基和环戊基, 或其医药上可接受的盐。

41. 权利要求35所述化合物, 其中 R^D 是 C_6 - C_{14} 芳基, 或其医药上可接受的盐。

42. 权利要求41所述化合物, 其中 R^D 是苯基, 或其医药上可接受的盐。

43. 权利要求35所述化合物, 其中 R^D 是具有1至10个环碳原子和至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的不饱和杂芳基, 或其医药上可接受的盐。

44. 权利要求43所述化合物, 其中 R^D 是6元杂芳基, 或其医药上可接受的盐。

45. 权利要求43所述化合物, 其中 R^D 是5元杂芳基, 或其医药上可接受的盐。

46. 权利要求43所述化合物, 其中 R^D 是选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、喹唑啉基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基及噻二唑基的杂芳基, 或其医药上可接受的盐。

47. 权利要求35所述化合物, 其中 R^D 是具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基, 或其医药上可接受的盐。

48. 权利要求35所述化合物, 其中 R^D 系 $-C(O)NR^5R^6$, 或其医药上可接受的盐。

49. 权利要求48所述化合物, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地是氢或 C_1 - C_8 烷基, 或其医药上可接受的盐。

50. 权利要求49所述化合物, 其中 R^5 和 R^6 各是甲基, 或其医药上可接受的盐。

51. 权利要求35所述化合物, 其中 R^D 系 $-SO_2R^3$, 或其医药上可接受的盐。

52. 权利要求51所述化合物, 其中 R^3 是环丙基, 或其医药上可接受的盐。

53. 权利要求35所述化合物, 其中 R^D 系 $-C(=N-CN)NR^8R^9$, 或其医药上可接受的盐。

54. 权利要求53所述化合物, 其中 R^8 和 R^9 各自独立地是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基, 或其医药上可接受的盐。

55. 权利要求53所述化合物, 其中 R^8 和 R^9 连同其所连接的氮一起形成具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基, 或其医药上可接受的盐。

56. 权利要求55所述化合物, 其中所述杂环基是1-氮杂环丁基, 或其医药上可接受的盐。

57. 权利要求35所述化合物, 其中 R^D 系 $-C(O)R^4$, 或其医药上可接受的盐。

58. 权利要求57所述化合物, 其中 R^4 是 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基, 或其医药上可接受的盐。

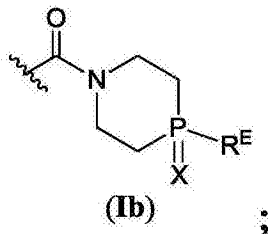
59. 权利要求58所述化合物, 其中 R^4 系 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基, 或其医药上可接受的盐。

60. 权利要求57所述化合物, 其中 R^4 是具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原

子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基,或其医药上可接受的盐。

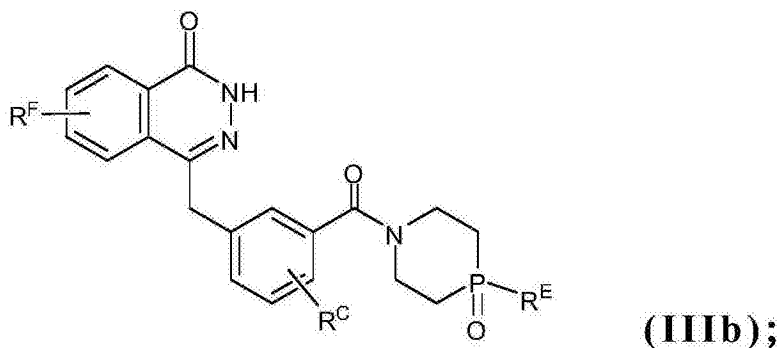
61. 权利要求60所述化合物,其中R⁴是选自吡咯烷基和四氢呋喃基的杂环基,或其医药上可接受的盐。

62. 权利要求1至12中任一项所述化合物,其中R^p具有式(Ib):



或其医药上可接受的盐。

63. 权利要求62所述化合物,其中所述化合物具有式(IIIb):



或其医药上可接受的盐。

64. 权利要求62所述化合物,其中R^E是C₁-C₈烷基,或其医药上可接受的盐。

65. 权利要求1所述化合物,其中所述化合物系选自

4-(3-(1-苯甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-(环戊烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-(环丙烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-(环丁烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-(3,3-二甲基丁酰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-(3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(四氢呋喃-2-羰基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊酰基-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-甲酰胺4-氧化物;

- 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊酰基-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
N-(氮杂环丁-1-基(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)亚甲基)氰胺;
- 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(3-(1-(6-氯哒嗪-3-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 6-(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)烟腈;
- 4-(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)苯甲腈;
- 2-(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)烟腈;
- 4-(3-(1-(2-氯嘧啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(3-(1-(4-氯嘧啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(3-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(喹唑啉-4-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(3-(1-(6-氯嘧啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(4-氟-3-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(4-氟-3-(1-(6-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(4-氟-3-(1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 4-(4-氟-3-(1-(5-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻唑啉-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻二唑-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(乙酰基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

(±)-4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氟)嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氯)嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(正丙基)嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-环丁基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(1-甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-乙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(1-异丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-(环丙基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(1-异丁基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-45丙基-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(1-异戊基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

4-[[4-氟-3-(4-甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮;

4-[[4-氟-3-(4-乙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮;

4-[[4-氟-3-(4-异丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮;

4-[[4-氟-3-(4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮;

4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮;

4-[(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮;

4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮;

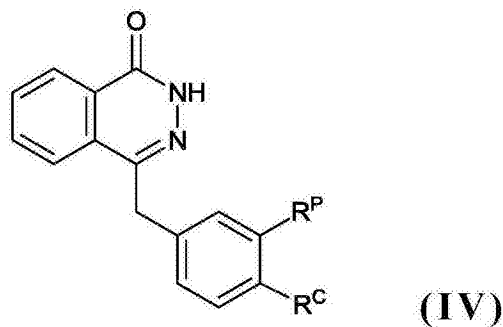
4-[(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮;

(±)-4-[(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟-1-苯基)(羟基甲基)]酞嗪-1(2H)-酮;和

(±)-4-[[4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯基]](羟基甲基)]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮;

或其医药上可接受的盐。

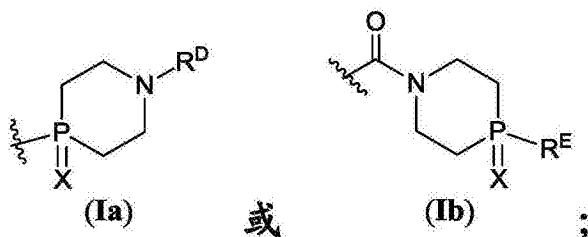
66. 一种式(IV)化合物,



其中

R^C 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基;

R^P 是式(Ia)或(Ib)的部分:



X是O;

R^D 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、具有1至10个环碳原子和至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的不饱和杂芳基、具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基、

$-SO_2R^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(=N-CN)NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^5R^6$;

R^3 是 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基;

R^4 是 C_1 - C_8 烷基、环烷基、 C_3 - C_8 烷氧基或具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基;

R^5 和 R^6 各自独立地是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基;

R^8 及 R^9 各自独立地是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基,或

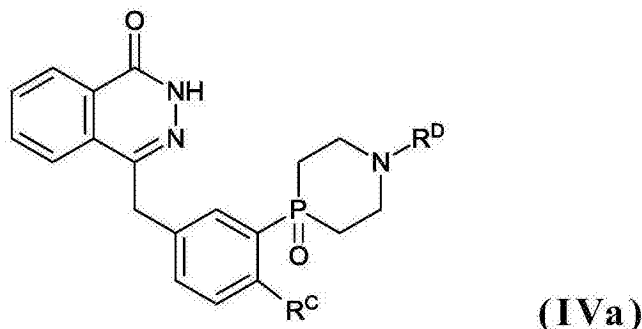
R^8 和 R^9 连同其所连接的氮一起形成具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基;

R^E 是被 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{14} 芳基或 $-OR^7$;和

R^7 是 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基;

或其医药上可接受的盐。

67. 权利要求66所述化合物,其中该化合物具有式(IVa):



或其医药上可接受的盐。

68. 权利要求67所述化合物,其中 R^C 是氟,或其医药上可接受的盐。

69. 权利要求67或68所述化合物,其中 R^D 是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基,或其医药上可接受的盐。

70. 权利要求69所述化合物,其中 R^D 选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、三氟乙基、环丙基甲基、环丙基、环丁基和环戊基,或其医药上可接受的盐。

71. 权利要求67或68所述化合物,其中 R^D 是 C_6 - C_{14} 芳基或具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂芳基,或其医药上可接受的盐。

72. 权利要求71所述化合物,其中 R^D 是苯基,或其医药上可接受的盐。

73. 权利要求71所述化合物,其中 R^D 是选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、喹唑啉基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基及噻二唑基的杂芳基,或其医药上可接受的盐。

74. 权利要求67或68所述化合物,其中 R^D 是 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2R^3$ 或 $-C(=N-CN)NR^8R^9$,或其医药上可接受的盐。

75. 权利要求74所述化合物,其中 R^D 系 $-C(O)NR^5R^6$,其中 R^5 和 R^6 各是甲基,或其医药上可接受的盐。

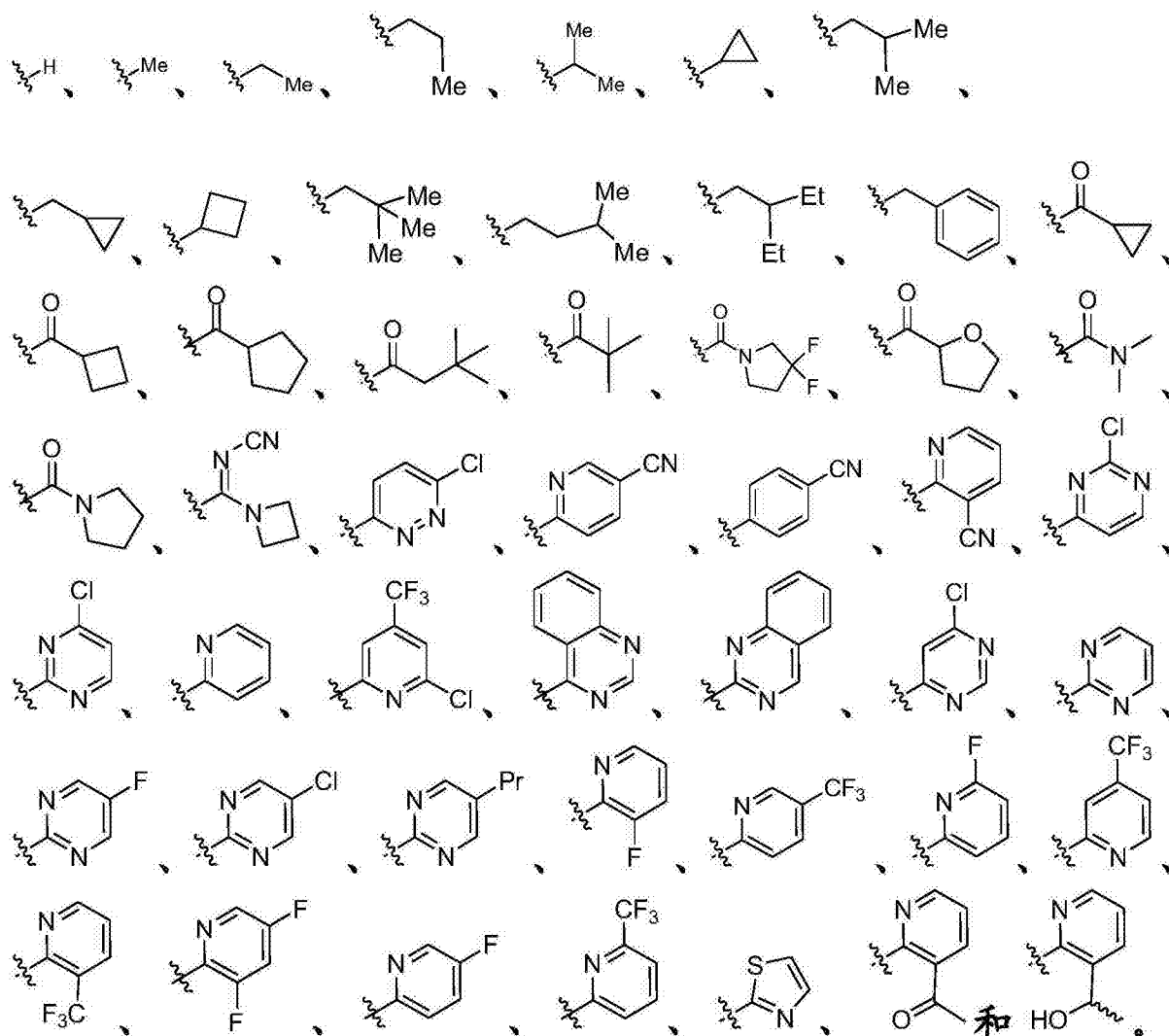
76. 权利要求74所述化合物,其中 R^D 系 $-C(=N-CN)NR^8R^9$,其中每一 R^8 和 R^9 连同其所连接的氮原子一起形成1-氮杂环丁基,或其医药上可接受的盐。

77. 权利要求67或68所述化合物,其中 R^D 系 $-C(O)R^4$,或其医药上可接受的盐。

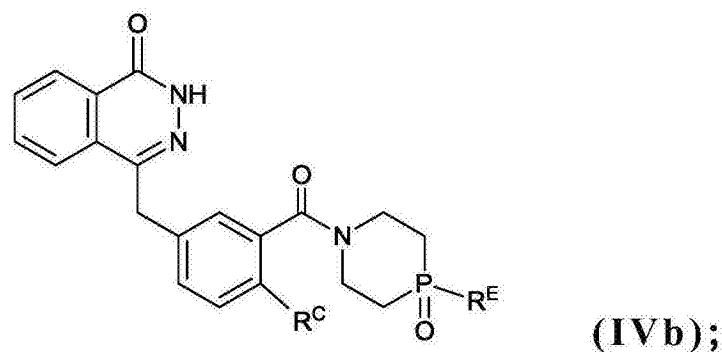
78. 权利要求77所述化合物,其中 R^4 系 C_1 - C_6 烷基或未被取代的 C_1 - C_6 环烷基,或其医药上可接受的盐。

79. 权利要求77所述化合物,其中 R^4 是选自吡咯烷基和四氢呋喃基的杂环基,或其医药上可接受的盐。

80. 权利要求67或68所述化合物,其中 R^D 系选自



81. 权利要求66所述化合物, 其中该化合物具有式(IVb):



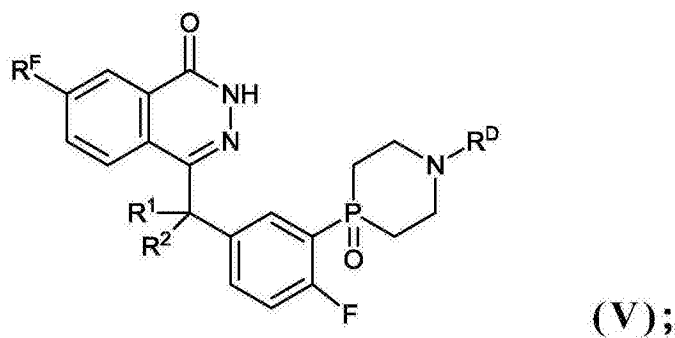
或其医药上可接受的盐。

82. 权利要求81所述化合物, 其中 R^C 是氟, 或其医药上可接受的盐。

83. 权利要求81或82所述化合物, 其中 R^E 系 C_1 - C_6 烷基, 或其医药上可接受的盐。

84. 权利要求81或82所述化合物, 其中 R^E 是 $-OR^7$, 其中 R^7 是 C_1 - C_6 烷基, 或其医药上可接受的盐。

85. 一种式(V)化合物,



其中

R^1 和 R^2 各自独立地是氢、卤基、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基；

R^D 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂芳基或具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族杂环基；

和

R^F 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基；

或其医药上可接受的盐。

86. 权利要求85所述化合物，其中 R^F 是氢，或其医药上可接受的盐。

87. 权利要求86所述化合物，其中 R^1 和 R^2 中之一是羟基，且 R^1 和 R^2 中另一是氢，或其医药上可接受的盐。

88. 权利要求85所述化合物，其中 R^F 是氟，或其医药上可接受的盐。

89. 权利要求88所述化合物，其中 R^1 和 R^2 各是氢，或其医药上可接受的盐。

90. 权利要求89所述化合物，其中 R^1 和 R^2 中之一者或二者是氘，或其医药上可接受的盐。

91. 权利要求85至90中任一项所述化合物，其中 R^D 是环丙基或2-嘧啶基，或其医药上可接受的盐。

92. 权利要求1至12和66、85中任一项所述化合物，其中所述化合物或其盐或溶剂化物能够抑制PARP-1酶活性，其 IC_{50} 小于100nM，或其医药上可接受的盐。

93. 权利要求1至12和66、85中任一项所述化合物，其中所述化合物或其盐或溶剂化物能够抑制细胞内聚ADP-核糖形成，其 E_{C50} 小于100nM，或其医药上可接受的盐。

94. 权利要求1至12和66、85中任一项所述化合物，其中所述化合物基本上纯，或其医药上可接受的盐。

95. 一种医药组合物，其包含如权利要求1至93中任一项的化合物或其医药上可接受的盐和医药上可接受的载体。

96. 一种医药组合物，其包含有效量的如权利要求1至93中任一项的化合物或其医药上可接受的盐和医药上可接受的载体。

97. 权利要求1至93中任一项的化合物或其医药上可接受的盐在制备用于治疗或预防有需要个体的可通过抑制PARP而改善的疾病的药物中的用途。

98. 权利要求97所述用途，其中所述可通过抑制PARP而改善的疾病是选自癌症、发炎疾病和缺血性疾病。

99. 权利要求1至93中任一项的化合物或其医药上可接受的盐在制备用于治疗或预防

癌症的药物中的用途。

100. 权利要求99所述用途, 其中该癌症是乳癌、卵巢癌或脑癌。

101. 权利要求99所述用途, 其中所述癌症是HR依赖性DNADSB修复活性有缺陷的癌症。

102. 权利要求99所述用途, 其中所述癌症是BRCA-1或BRCA-2缺陷肿瘤。

103. 权利要求99所述用途, 其中所述癌症是PTEN突变肿瘤。

104. 一种如权利要求1至93中任一项之一或更多种化合物或其医药上可接受的盐在用于制造用以治疗或预防PARP酶活性介导的疾病的药物中的用途。

105. 权利要求104所述用途, 其中所述疾病是乳癌、卵巢癌或脑癌。

106. 一种试剂盒, 其用于治疗或预防个体由PARP酶活性介导的疾病, 所述试剂盒包含:

(a) 如权利要求1至93中任一项的化合物或其医药上可接受的盐; 和

(b) 包装。

107. 一种试剂盒, 其用于治疗或预防个体由PARP酶活性介导的疾病, 所述试剂盒包含:

(a) 如权利要求95或96的医药组合物; 和

(b) 包装。

108. 权利要求106或107所述试剂盒, 其中PARP酶活性介导的所述疾病是选自癌症、发炎疾病和缺血性疾病。

109. 权利要求108所述试剂盒, 其中所述癌症是乳癌、卵巢癌或脑癌。

聚(ADP-核糖)聚合酶的三环抑制剂

[0001] 本申请要求2011年5月31日提交的美国临时专利申请61/491,851的优先权,该申请的全部内容以引用方式并入本文中。

技术领域

[0002] 本发明涉及含磷杂环化合物,例如酞嗪-1(2H)-酮衍生物,其是酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制剂。这些化合物可作为单一疗法或与其它治疗剂组合用于治疗与PARP相关的疾病,例如癌症、炎性疾病及缺血性疾病。

[0003] 发明背景

[0004] 聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族由18种含有PARP催化结构域的蛋白质组成(Amé等人,BioEssays(2004)26:882)。这些蛋白质包括PARP-1、PARP-2、PARP-3、端锚聚合酶-1、端锚聚合酶-2及其它。创始成员(founding member)也是研究最多的PARP-1是细胞核中最丰富的蛋白质。PARP-1是由如下3个主要结构域组成:含有2个锌指的氨基(N)末端DNA结合结构域(DBD)、自身修饰结构域和羧基(C)末端催化结构域。

[0005] PARP酶是细胞核和细胞质酶,其使NAD⁺裂解成烟酰胺和ADP-核糖以在目标蛋白质上形成具支链的长ADP-核糖聚合物,所述目标蛋白质包括拓扑异构酶、组蛋白和PARP自身(Le Rhun等人,Biochem.Biophys.Res.Commun.(1998)245:1-10)。

[0006] 聚(ADP-核糖基)化与若干生物过程有关,包括DNA修复、基因转录、细胞周期进展、细胞凋亡、细胞坏死、染色质功能和基因组稳定性。因此,PARP抑制剂可用于治疗各种与PARP酶活性相关的疾病。

[0007] 绝大部分已知PARP抑制剂与酶的烟酰胺结合结构域相互作用并表现为NAD⁺的竞争性抑制剂(Ferraris,J.Med.Chem.(2010)53(12):4561-4584及Bundschere等人,Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry(2009)9:816-821)。诸如苯甲酰胺及衍生物等烟酰胺的结构类似物属于最先被用作PARP抑制剂研究的化合物。

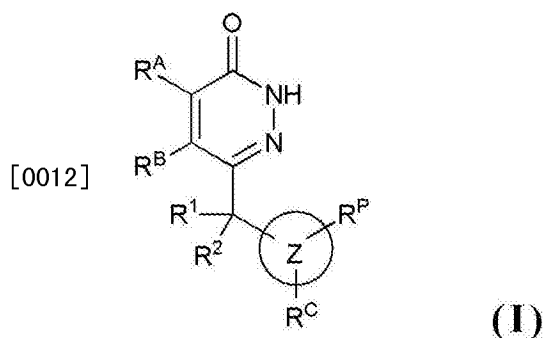
[0008] 已公开了被酰胺或芳基取代的4-苯甲基-2H-酞嗪-1-酮衍生物作为PARP抑制剂,例如在W02002/036576、W02003/070707、W02003/093261、W02004/080976、W02007/045877、W02007/138351、W02008/114023、W02008/122810和W02009/093032中。已公开了某些被酰胺取代的6-苯甲基哒嗪-3(2H)-酮衍生物作为PARP酶的强效抑制剂,例如在W02007/138351、US20080161280、US2008/0269234、W02009/004356、W02009/063244和W02009/034326中。

[0009] 然而,许多已知PARP抑制剂具有抑制活性较弱或缺少期望医药特性缺点。因此,当前仍然需要具有用于临床应用的合适医药特性的强效PARP酶抑制剂。

发明内容

[0010] 本发明揭示用于治疗与PARP相关的疾病(例如癌症、发炎疾病和缺血性疾病)的方法及组合物。

[0011] 在一个方面中,本发明提供式(I)化合物:



[0013] 其中

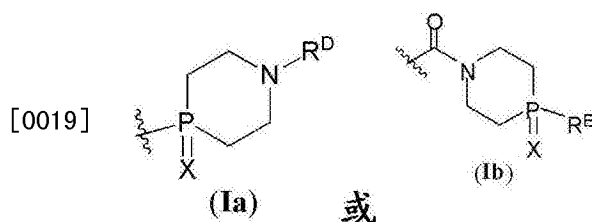
[0014] R^A 和 R^B 各自独立地是卤基、被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^A 和 R^B 连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的含有0、1或2个选自S、O和N的杂原子的5、6或7元环;

[0015] R^1 和 R^2 各自独立地是氢、卤基、羟基、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0016] Z是被 R^C 和 R^P 取代的5或6元芳基或杂芳基;

[0017] R^C 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0018] R^P 是式(Ia)或(Ib)的部分:



[0020] 各X独立地是O、S或不存在;

[0021] R^D 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、被取代或未被取代的杂环基、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(=N-CN)NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^5R^6$;

[0022] R^3 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0023] R^4 是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的烷氧基或被取代或未被取代的杂环基;

[0024] R^5 和 R^6 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0025] R^8 和 R^9 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基,或 R^8 和 R^9 连同其所连接的氮原子一起形成杂环基;

[0026] R^E 是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基或 $-OR^7$;和

[0027] R^7 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0028] 或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0029] 在一个实施方案中,PARP抑制剂化合物包括表1中的化合物中的任一、任一组合或全部,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,所述化合物能够抑制PARP-1酶活性,其 IC_{50} 小于约100nM。在一些实施方案中,所述化合物使用HT Universal比色PARP分析试剂盒所测量的PARP-1酶抑制 IC_{50} 小于约1,000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约

250nM、小于约150nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM或小于约1nM。在一些实施方案中,所述化合物能够抑制细胞内聚(ADP-核糖)形成,其EC₅₀小于约100nM。在一些实施方案中,所述化合物能够在人类癌细胞(例如诸如C41细胞的人类宫颈癌)中抑制细胞内聚(ADP-核糖)形成,其EC₅₀小于约1,000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM、小于约150nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM或小于约1nM。

[0030] 在另一方面中,本发明提供以基本上纯形式存在的任一的PARP(例如PARP-1)抑制剂化合物。

[0031] 在另一方面中,本发明提供包含本文所述化合物中的任一和载体(例如,医药上可接受的载体)的制剂。在一些实施方案中,所述制剂适于投药给个体。在一些实施方案中,所述制剂包含有效量的本文所述化合物中的任一和载体(例如,医药上可接受的载体)。在另一方面中,本发明提供包含PARP(例如PARP-1)抑制剂化合物或PARP(例如PARP-1)抑制剂化合物与医药上可接受的载体的组合的医药制剂。

[0032] 在另一方面中,本发明对有需要的个体提供治疗或预防可通过抑制PARP(例如PARP-1)改善的疾病的方法,该方法包括向该个体施用有效量的本文所详述化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体。在一些实施方案中,所述疾病是癌症(例如乳癌、卵巢癌或脑癌)、HR依赖性DNA DSB修复活性有缺陷的癌症、BRCA-1或BRCA-2缺陷肿瘤或PTEN突变肿瘤。在一些实施方案中,所述疾病是炎症性疾病或自体免疫疾病。在一些实施方案中,所述疾病是缺血、再灌注或肾衰竭。在一些实施方案中,所述疾病是逆转录病毒感染。

[0033] 本发明还提供本文所详述化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体在用于制造用以治疗或预防有需要的个体中可通过抑制PARP(例如PARP-1)改善的疾病的药物中的用途。

[0034] 在另一方面中,本发明提供用于治疗或预防个体的可通过抑制PARP(例如PARP-1)改善疾病的试剂盒,其包含本文所详述化合物中的任一或其医药上可接受的盐或溶剂化物;和包装。在一些实施方案中,所述试剂盒包含本文所述化合物中的任一或其医药上可接受的盐或溶剂化物的调配物;和包装。

[0035] 【实施方式】

[0036] 本发明尤其提供包含PARP抑制剂的组合物及其使用方法,包括治疗与PARP相关的疾病(例如癌症、炎症性疾病和缺血性疾病)的方法。

[0037] 定义

[0038] 除非另外明确指明,否则术语“一(a、an)”和诸如此类指一或更多个。

[0039] 提及“约”,本文的数值或参数包括(及描述)关于该数值或参数本身的实施方案。例如,提及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0040] 还应理解且本公开内容明确传达,提及“所述化合物”或“一种化合物”包括且是指本文所述的任何化合物或其医药上可接受的盐或其它形式。

[0041] 除非另有说明,否则本文所用的缩写具有其化学和生物领域内的常用含义。

[0042] 除非另外说明,否则本文单独或作为另一取代基的一部分所用的“烷基”是指饱和直链(即,非具支链)、具支链或环状烃链、或其组合。具体烷基是具有1至20个碳原子的烷基(“C₁-C₂₀烷基”)。更具体烷基是具有1至8个碳原子的烷基(“C₁-C₈烷基”)。当命名具有特定数

目碳的烷基残基时,具有该数目碳的任何和全部几何异构体均意欲涵盖在内及阐述;因此,例如,“丁基”意欲包括正丁基、第二丁基、异丁基、叔丁基和环丁基;“丙基”包括正丙基、异丙基和环丙基。当命名具有指定范围的碳原子的烷基残基时,具有该指定范围内(包括端点)的任何具体数目碳原子的任何和全部烷基均意欲涵盖在内及阐述;因此,“C₁-C₆烷基”包括具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。烷基是由诸如下述基团例示:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。环烷基是烷基子集,且可由一个环(例如环己基)或多个环(例如金刚烷基)组成。包含一个以上环的环烷基可稠合、螺环或桥接或其组合。优选的环烷基是具有3至13个环碳原子的饱和环状烃。更优选的环烷基是具有3至8个环碳原子的饱和环状烃(“C₃-C₈环烷基”)。环烷基的实施例包括金刚烷基、十氢萘基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0043] 除非另外说明,否则本文单独或作为另一取代基的一部分所用的“芳基”或“Ar”是指具有单个环(例如,苯基)或多个稠合环(例如,萘基或蒽基)的不饱和芳香族碳环基团,这些稠合环可为或可不为芳香族的。在一种变体中,芳基含有6至14个环碳原子。具有一个以上环且其中至少一个环系非芳香族的芳基可在芳香族环位置或非芳香族环位置连接至母体结构。在一种变体中,具有一个以上环且其中至少一个环是非芳香族的芳基在芳香族环位置连接至母体结构。芳基的实施例包括(但不限于)苯基、1-萘基、2-萘基和4-联苯。

[0044] 除非另外说明,否则本文单独或作为另一取代基的一部分所用的“杂芳基”或“HetAr”是指具有1至10个环碳原子和至少一个环杂原子(包括(但不限于)诸如氮、氧和硫等杂原子)的不饱和芳香族环状基团。杂芳基可具有单个环(例如,吡啶基、噻唑基)或多个稠合环(例如,酞嗪基、喹啉基),这些稠合环可为或可不为芳香族的。具有一个以上环且其中至少一个环是非芳香族的杂芳基可在芳香族环位置或非芳香族环位置连接至母体结构。在一种变体中,具有一个以上环且其中至少一个环是非芳香族的杂芳基在芳香族环位置连接至母体结构。杂芳基的非限制性实施例是吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、喹啉基、酞嗪基等。

[0045] 除非另外说明,否则本文单独或作为另一取代基的一部分所用的“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。

[0046] 除非另外说明,否则本文单独或作为另一取代基的一部分所用的“烷氧基”是指基团烷基-O-,其包括(作为实施例)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。“被取代烷氧基”是指基团被取代的烷基-O-。

[0047] 除非另外说明,否则本发明单独或作为另一取代基的一部分所用的“杂环”、“杂环状”或“杂环基”是指具有单个环或多个稠合环且具有1至10个环碳原子和1至4个选自O、N、P、Si和S的环杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳香族基团,且其中该氮、磷和硫原子可任选地被氧化且该氮杂原子可任选地被四级铵化。包含一个以上环的杂环可稠合、螺环或桥接或是其任一组合。在稠合环系统中,这些环中之一或更多个可为芳基或杂芳基。具有一个以上环且其中至少一个环是芳香族的杂环可在非芳香族环位置或芳香族环位置连接至母体结构。在一种变体中,具有一个以上环且其中至少一个环是芳香族的杂环在非芳香族环位置连接至母体结构。杂环基的实施例包括(但不限于)1,2-二氢酞嗪-1-基、酞嗪-1(2H)-酮-

4-基、1,4-氮杂磷杂环己基(azaphosphinanyl)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、1-氮杂环丁基等。

[0048] 术语“被取代”是指部分中之一或更多个氢原子被单价或二价基团替换。“任选地被取代”指示该部分可被取代或未被取代。缺少术语“任选地被取代”和“被取代”的部分意欲指未被取代部分(例如,除非指示为被取代苯基或任选地被取代的苯基,否则“苯基”意欲作为未被取代的苯基)。在一些实施方案中,“任选地被取代”的基团是未被取代的基团。在一些实施方案中,“任选地被取代”的基团是被取代基团。例如,“任选地被取代的烷基”在一个实施方案中是未被取代的烷基且在另一实施方案中是被取代烷基。

[0049] 除非另外明确指明,否则本文所用的“个体”意欲指哺乳动物,包括(但不限于)人类。本发明可用于人类医学及兽医情形中。

[0050] 与本发明化合物相关的术语“施用”及其变体(例如,“施用”化合物)意指将该化合物或该化合物的前药引入需要治疗动物的系统中。当本发明化合物或其前药与一或更多种其它活性剂(例如,细胞毒性剂等)组合提供时,“施用”及其变体各应理解为包括同时和相继引入该化合物或其前药与其它药物。本发明所用的术语“组合物”意欲涵盖包含指定量的指定成份的产品以及自指定量的指定成份的组合直接或间接产生的任何产品。

[0051] 本发明所用的术语“治疗有效量”意指活性化合物或医药物在组织、系统、动物或人类中引发研究者、兽医师、医师或其它临床医师所寻求的生物或医学反应的量。

[0052] “医药有效量”或“治疗有效量”将根据所施用的组合物、所治疗/预防的疾病、所治疗或预防疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康状况、施用途径和形式、主治医师或兽医从业人员的判断和本领域技术人员考虑到本发明所提供教导所了解的其它因素而变化。

[0053] 术语“治疗”是指受病理疾病侵袭的哺乳动物的治疗,且是指可通过(例如)杀死癌细胞来减轻所述疾病的作用,而且还指达成所述疾病进展的抑制的作用,且包括进展速率降低、进展速率停止、疾病改善和疾病治愈。

[0054] 术语“预防”包括对个体中疾病的发生或复发提供预防。个体可倾向于、易于患该疾病或具有患该疾病的风险,但尚未诊断出患有该疾病。

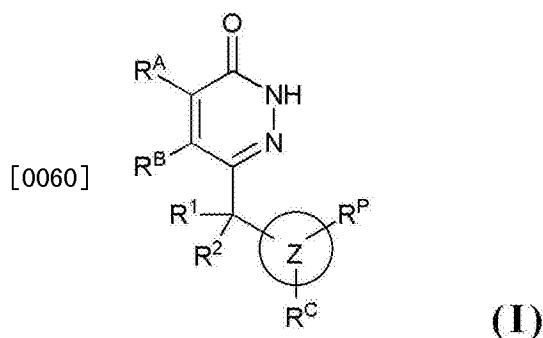
[0055] 本发明所用的术语“医药上可接受的”是指在合理的药学判断范畴内适于与个体(例如人类)组织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症并与合理的效益/风险比率相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。各载体、赋形剂等就与该调配物的其它成份兼容而言也必须为“可接受的”。

[0056] 本发明所用的“医药上适宜的载体”或“医药上可接受的载体”是指医药赋形剂,例如不与提取物有害地发生反应的适于经肠或非经肠应用的医药上、生理学上可接受的有机或无机载体物质。

[0057] 术语“辅助”是指化合物与已知治疗方式结合使用。这些方式包括不同癌症类型治疗所用的药物细胞毒性方案和/或电离辐射。特定言之,已知这些活性化合物可加强许多癌症化学疗法治疗的作用,其包括拓扑异构酶类毒性药物(例如,托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、卢比替康(rubitecan))、大部分已知烷基化剂(例如,DTIC、替莫唑胺(temozolamide))和用于治疗癌症的基于铂的药物(例如,卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin))。

[0058] PARP抑制剂

[0059] 在一个方面中,本发明提供式(I)化合物:



[0061] 其中

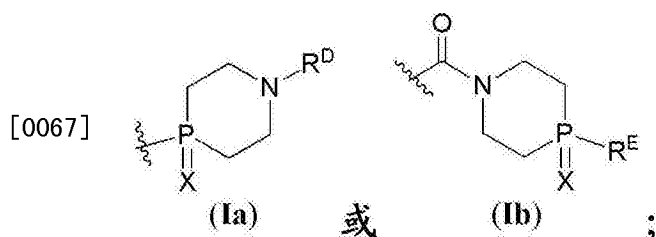
[0062] R^A 和 R^B 各自独立地是卤基、被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^A 和 R^B 连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的含有0、1或2个选自S、O和N的杂原子的5、6或7元环;

[0063] R^1 和 R^2 各自独立地是氢、卤基、羟基、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0064] Z是被 R^C 和 R^P 取代的5或6元芳基或杂芳基;

[0065] R^C 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0066] R^P 是式(Ia)或(Ib)的部分:



[0068] 各X独立地是O、S或不存在;

[0069] R^D 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、被取代或未被取代的杂环基、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(=N-CN)NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^5R^6$;

[0070] R^3 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0071] R^4 是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的烷氧基或被取代或未被取代的杂环基;

[0072] R^5 和 R^6 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

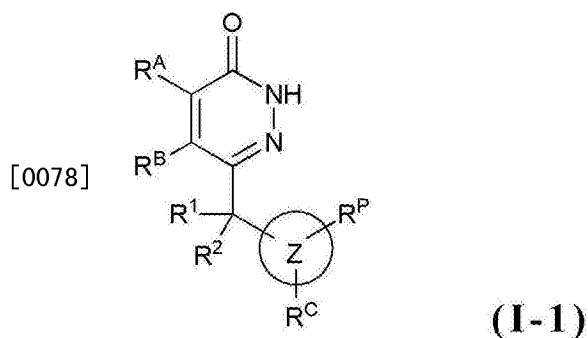
[0073] R^8 和 R^9 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基,或 R^8 和 R^9 连同其所连接的氮原子一起形成杂环基;

[0074] R^E 是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基或 $-OR^7$;和

[0075] R^7 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0076] 或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0077] 在一个方面中,本发明提供式(I-1)化合物:



[0079] 其中

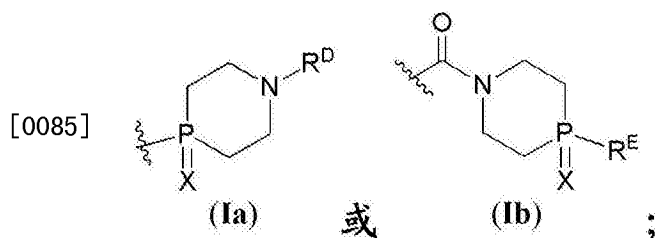
[0080] R^A 和 R^B 各自独立地是卤基、被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^A 和 R^B 连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的含有0、1或2个选自S、O和N的杂原子的5、6或7元环;

[0081] R^1 和 R^2 各自独立地是氢、卤基、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0082] Z是被 R^C 和 R^P 取代的5或6元芳基或杂芳基;

[0083] R^C 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0084] R^P 是式(Ia)或(Ib)的部分:



[0086] 各X独立地是O、S或不存在;

[0087] R^D 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、被取代或未被取代的杂环基、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(=N-CN)NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^5R^6$;

[0088] R^3 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0089] R^4 是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的烷氧基或被取代或未被取代的杂环基;

[0090] R^5 和 R^6 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0091] R^8 和 R^9 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基,或 R^8 和 R^9 连同其所连接的氮原子一起形成杂环基;

[0092] R^E 是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基或 $-OR^7$;和

[0093] R^7 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0094] 或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0095] “被取代”部分,例如被取代烷基、被取代烷氧基、被取代芳基、被取代杂芳基或被取代杂环基可具有一或多个取代基。式(I)的被取代部分上的取代基可为一个、两个、三个或更多个选自(但不限于)以下的基团:羟基、硝基、氨基(例如, $-NH_2$ 或二烷基氨基)、亚氨

基、氰基、卤基(例如F、Cl、Br、I)、卤代烷基(例如-CCl₃或-CF₃)、硫基、磺酰基、硫代酰胺基、脒基、亚脒基(imidino)、氧代、胺肟基、甲胺肟基、亚脒基、胍基、磺酰胺基、羧基、甲酰基、烷基、烷氧基、烷氧基-烷基、烷基羰基、烷基羰基氧基(-OCOR)、胺基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、羰基氨基、杂芳基羰基、杂芳烷基-羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、氨甲酰基(-NHCOOR-或-CONHR-)、脲(-NHCONHR-)、芳基等,其中R是任一适宜基团,例如,烷基或伸烷基。在一些实施方案中,任选地被取代部分仅任选地被本发明所述的所选基团取代。在一些实施方案中,上述基团(例如,烷基)任选地被诸如下述基团取代:烷基(例如,甲基或乙基)、卤代烷基(例如,-CCl₃、-CH₂CHCl₂或-CF₃)、环烷基(例如,-C₃H₅、-C₄H₇、-C₅H₉)、氨基(例如,-NH₂或二烷基胺基)、烷氧基(例如,甲氧基)、杂环基(例如,作为吗啉、哌嗪、哌啶、氮杂环丁烷)、羟基和/或杂芳基(例如,噁唑基)。在一些实施方案中,取代基基团本身任选地被取代。在一些实施方案中,取代基基团本身未被取代。取代至取代基团上的基团可为(例如)羧基、卤基、硝基、氨基、氰基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基羰基、-SR、硫代酰胺基、-SO₃H、-SO₂R或环烷基,其中R是任一适宜基团,例如,氢或烷基。

[0096] 在一些实施方案中,R¹和R²各是氢。在一些实施方案中,R¹和R²中之一是氢且另一是卤基、被取代或未被取代的C₁-C₃烷基或被取代或未被取代的C₁-C₃烷氧基。在一些实施方案中,R¹和R²各自独立地是卤基、被取代或未被取代的C₁-C₃烷基或被取代或未被取代的C₁-C₃烷氧基。在一些实施方案中,R¹和R²各自独立地是氢或卤素。

[0097] 在一些实施方案中,R¹和R²各是氢,且R¹和R²中之一或二者同位素富集氘(²H)。在一种变体中,R¹和R²中之一是氢且另一是氘。在另一变体中,R¹和R²二者均为氘。在一些实施方案中,R¹和R²中之一是羟基。在一些实施方案中,R¹和R²中之一是氢且另一是羟基。

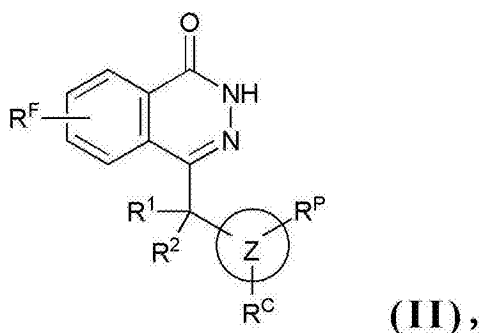
[0098] 应理解且本发明明确传达,适当时,本发明所述R¹和R²的每一变体可与本发明所述其它变量(例如,R^A、R^B、Z、R^C和R^P)的每一变体组合,如同单独列示每一组合一般。

[0099] 在一些实施方案中,R^A和R^B各自独立地是卤基或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R^A和R^B各自独立地是卤基。在一些实施方案中,R^A和R^B各自独立地是被取代或未被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R^A和R^B中之一是卤基且另一是被取代或未被取代的C₁-C₆烷基。

[0100] 在一些实施方案中,R^A和R^B连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的含有0、1或2个选自S、O和N的杂原子的5、6或7元环。在一些实施方案中,R^A和R^B连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的5、6或7元碳环。在一些实施方案中,R^A和R^B连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的6元碳环。在一些实施方案中,R^A和R^B连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的含有1或2个选自S、O和N的杂原子的5、6或7元环。在一些实施方案中,R^A和R^B连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的含有1个选自S、O和N的杂原子的5、6或7元环。在一些实施方案中,R^A和R^B连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的6元芳香族环(例如,苯环)。在一些实施方案中,R^A和R^B连同其所连接的碳原子一起形成被取代或未被取代的杂芳香族环。

[0101] 在一些实施方案中,R^A和R^B连同其所连接的原子一起形成芳香族环的式(I)化合物具有式(II):

[0102]



[0103] 其中 R^1 、 R^2 、 R^C 、 R^P 和 Z 是如对于式(I)所定义,且 R^F 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0104] 在一些实施方案中, R^F 是氢。在一些实施方案中, R^F 是卤基(例如氟)。在一些实施方案中, R^F 是 $-CF_3$ 或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^F 是被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基。

[0105] 应理解且本发明明确传达,适当时,本发明所述 R^A 和 R^B 的每一变体可与本发明所述其它变量(例如, R^1 、 R^2 、 Z 、 R^C 和 R^P)的每一变体组合,如同单独列示每一组合一般。

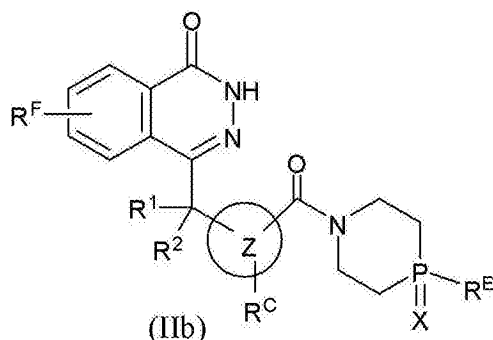
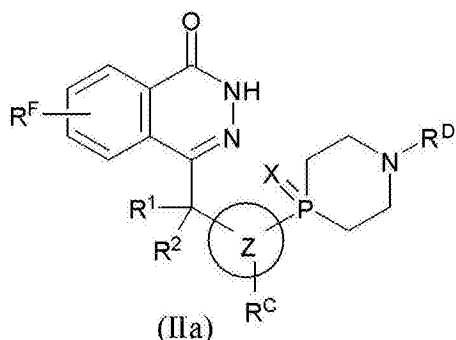
[0106] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 中的至少一个是氢。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各是氢。在一些实施方案中, R^F 、 R^1 和 R^2 各是氢。

[0107] 在一些实施方案中, Z 是被 R^C 和 R^P 取代的5或6元杂芳基。在一些实施方案中, Z 是被 R^C 和 R^P 取代的5元杂芳基。在一些实施方案中, Z 是被 R^C 和 R^P 取代的6元杂芳基。在一些实施方案中, Z 是被 R^C 和 R^P 取代的5或6元芳基。在一些实施方案中, Z 是被 R^C 和 R^P 取代的5元芳基。在一些实施方案中, Z 是被 R^C 和 R^P 取代的6元芳基。在一些实施方案中, Z 是被 R^C 和 R^P 取代的苯基。

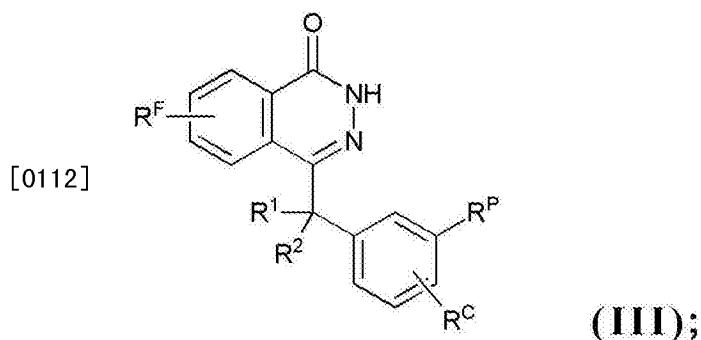
[0108] 应理解且本发明明确传达,适当时,本发明所述 Z 的每一变体可与本发明所述其它变量(例如, R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^P)的每一变体组合,如同单独列示每一组合一般。

[0109] 在一些实施方案中,该化合物具有式(II),其中 R^1 、 R^2 、 R^C 、 R^F 和 Z 是如对于式(II)所定义,且 R^P 是式(Ia)的部分;该化合物具有式(IIa)。在一些实施方案中,该化合物具有式(II),其中 R^1 、 R^2 、 R^C 、 R^F 和 Z 是如对于式(II)所定义,且 R^P 是式(Ib)的部分;该化合物具有式(IIb)。

[0110]



[0111] 本发明亦提供式(III)化合物:



[0113] 其中 R^1 、 R^2 、 R^C 、 R^P 和 R^F 是如对于式(I)或(II)所定义,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

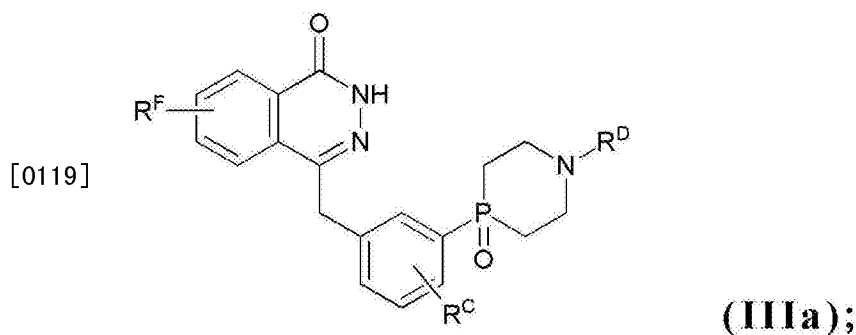
[0114] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 中的至少一个是氢。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各是氢。在一些实施方案中, R^F 是氢。在一些实施方案中, R^F 是卤基(例如,氟)。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 之一或二者同位素富集氘。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各是氘。

[0115] 在一些实施方案中, R^C 是氢。在一些实施方案中, R^C 是卤基、 $-CF_3$ 、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基。在一些实施方案中, R^C 是卤基(例如,氟)。在一些实施方案中, R^C 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^C 是被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^C 是被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基。在一些实施方案中, R^C 是连接至苯环的 R^P 基团邻位上。在一些实施方案中, R^C 是连接至苯环的 R^P 基团对位上。在一些实施方案中, R^C 是连接至苯环的 R^P 基团间位上。

[0116] 在一些实施方案中, R^P 具有式(Ia),其中X不存在。在一些实施方案中, R^P 具有式(Ia),其中X是O。在一些实施方案中, R^P 具有式(Ia),其中X是S。

[0117] 在一些实施方案中, R^P 具有式(Ib),其中X不存在。在一些实施方案中, R^P 具有式(Ib),其中X是O。在一些实施方案中, R^P 具有式(Ib),其中X是S。

[0118] 在一些优选的实施方案中,该化合物具有式(IIIa):



[0120] 其中 R^C 、 R^D 和 R^F 是如对于式(I)、(II)或(III)所定义,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0121] 在一种变体中, R^D 是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^D 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的 C_1 - C_6 环烷基。在另一变体中, R^D 是选自以下组:氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、三氟乙基、环丙基甲基、环丙基、环丁基和环戊基。在另一变体中, R^D 是氢、甲基或乙基。

[0122] 在一些实施方案中, R^D 是甲基或乙基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的芳

基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的苯基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的杂芳基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的6元杂芳基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的5元杂芳基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、喹唑啉基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基和噻二唑基的杂芳基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、喹唑啉基、噻唑基和噻二唑基的杂芳基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的吡啶基(例如, 2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的嘧啶基(例如, 2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基)。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的杂环基。

[0123] 在一种变体中, R^D 是 $-C(O)NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基。在另一变体中, R^5 和 R^6 各自独立地是氢或未被取代的烷基。在一种具体变体中, R^5 和 R^6 各是甲基。

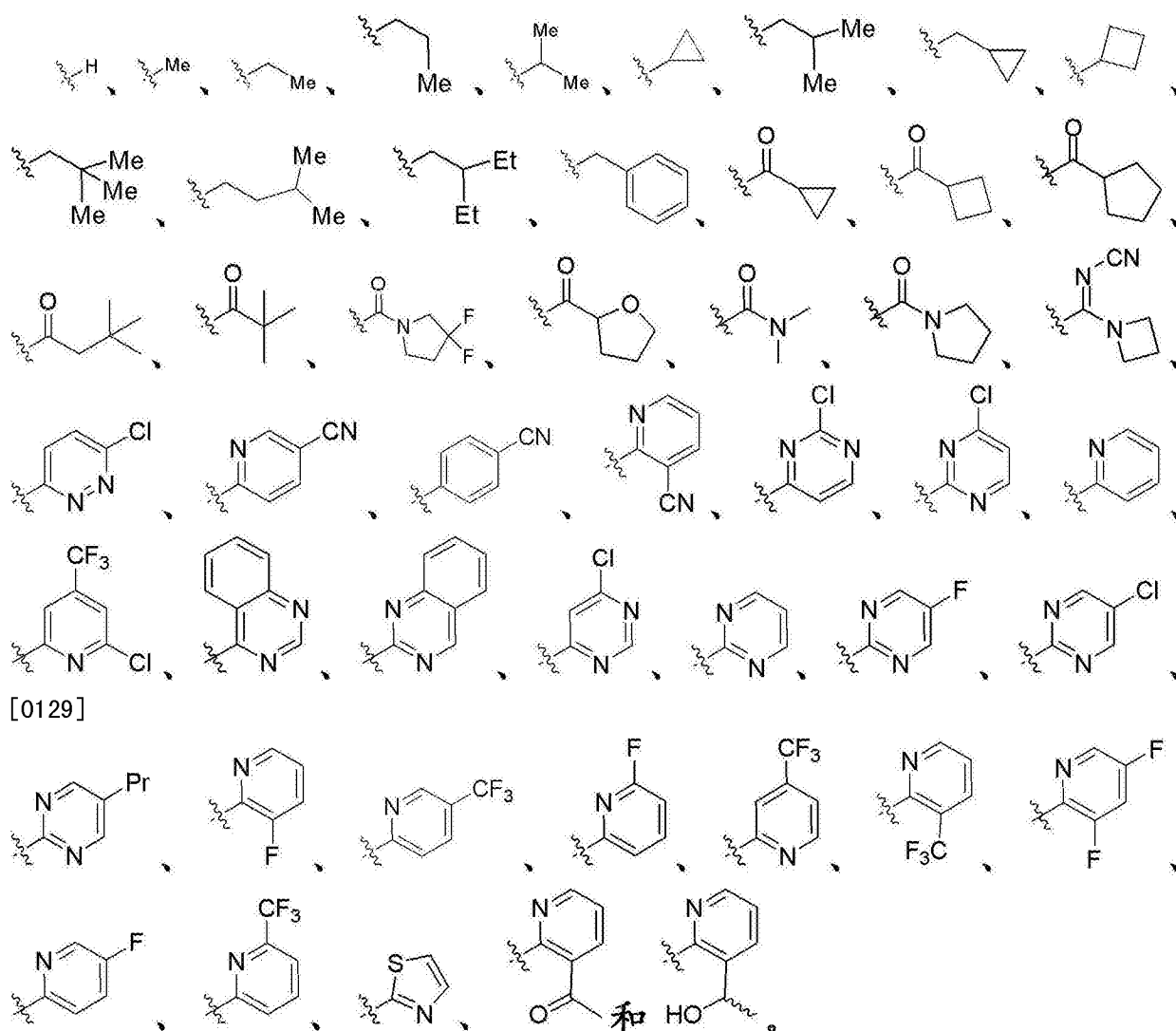
[0124] 在一种变体中, R^D 是 $-SO_2R^3$, 其中 R^3 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基。在另一变体中, R^3 是被取代或未被取代的环烷基(例如, 环丙基)。在另一变体中, R^3 是被取代或未被取代的烷基(例如, 甲基)。

[0125] 在一些实施方案中, R^D 是 $-C(O)R^4$, 其中 R^4 是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的烷氧基或被取代或未被取代的杂环基。在另一变体中, R^4 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基。在另一变体中, R^4 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基或未被取代的 C_1 - C_6 环烷基。在另一变体中, R^4 是被取代或未被取代的杂环基。在另一变体中, R^4 是被取代或未被取代的选自吡咯烷基和四氢呋喃基的杂环基。

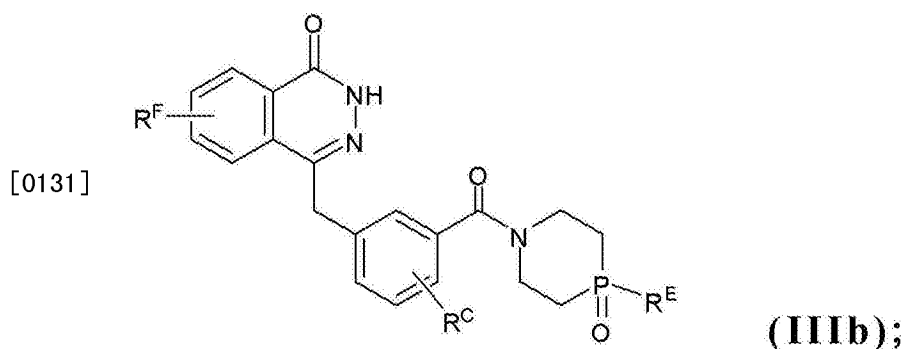
[0126] 在一些实施方案中, R^D 是 $-C(=N-CN)NR^8R^9$, 其中 R^8 和 R^9 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基。在一些实施方案中, R^D 是 $-C(=N-CN)NR^8R^9$, 其中 R^8 和 R^9 连同其所连接的氮原子一起形成被取代或未被取代的杂环基。在另一变体中, R^D 是 $-C(=N-CN)NR^8R^9$, 其中 R^8 和 R^9 连同其所连接的氮原子一起形成1-氮杂环丁基。

[0127] 在一些实施方案中, R^D 选自

[0128]



[0130] 在一些优选的实施方案中,该化合物具有式(IIIb):



[0132] 其中 R^C 、 R^E 和 R^F 是如对于式(I)、(II)或(III)所定义,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0133] 在一些实施方案中, R^E 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基。在另一变体中, R^E 是被取代或未被取代的烷基。在另一变体中, R^E 是未被取代的烷基。在另一变体中, R^E 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一变体中, R^E 是甲基、乙基或异丙基。在另一变体中, R^E 是被取代或未被取代的芳基。

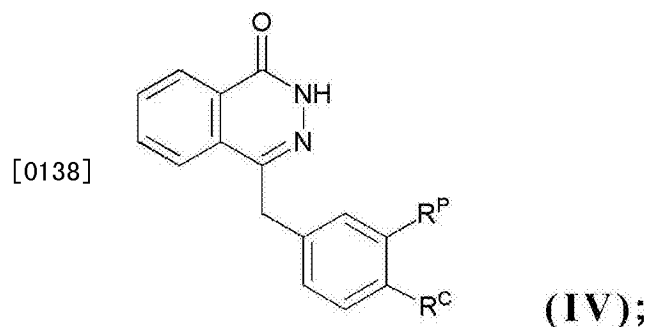
[0134] 在一些实施方案中, R^E 是 $-OR^7$,其中 R^7 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被

取代的环烷基。在一种变体中, R^7 是被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_6 环烷基。在另一变体中, R^7 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基(例如, 甲基或乙基)。

[0135] 适当时, 本发明所述实施方案和变体适于本发明所详述任一式的化合物。

[0136] 除非上下文另外明确指明或与化学基本原理不一致, 否则提及式(I)、(II)、(III)和/或(IV)的“变体”时, 变体意欲指(例如)式(II)、(III)和/或(IV)的各个子式, 例如, 本发明所述的式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)等。

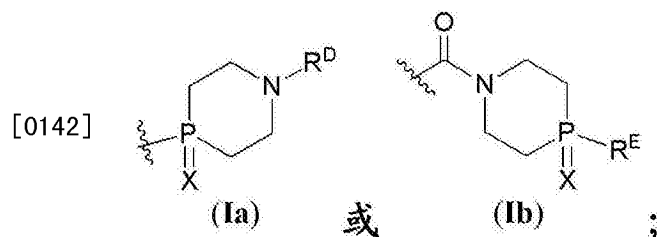
[0137] 在一些优选的实施方案中, 该化合物具有式(IV):



[0139] 其中

[0140] R^C 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0141] R^P 是式(Ia)或(Ib)的部分:



[0143] X是O;

[0144] R^D 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、被取代或未被取代的杂环基、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(=N-CN)NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^5R^6$;

[0145] R^3 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0146] R^4 是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的烷氧基或被取代或未被取代的杂环基;

[0147] R^5 和 R^6 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

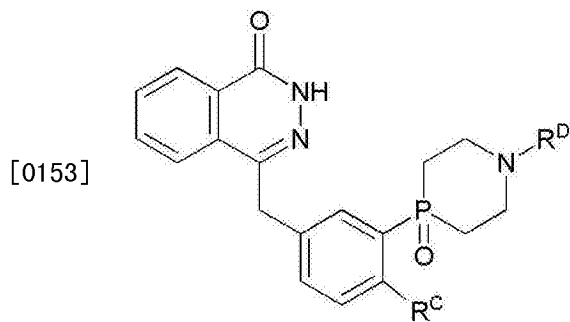
[0148] R^8 和 R^9 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基, 或 R^8 和 R^9 连同其所连接的氮原子一起形成杂环基;

[0149] R^E 是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基或 $-OR^7$; 且

[0150] R^7 是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基;

[0151] 或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0152] 在一些优选的实施方案中, 该化合物具有式(IVa):



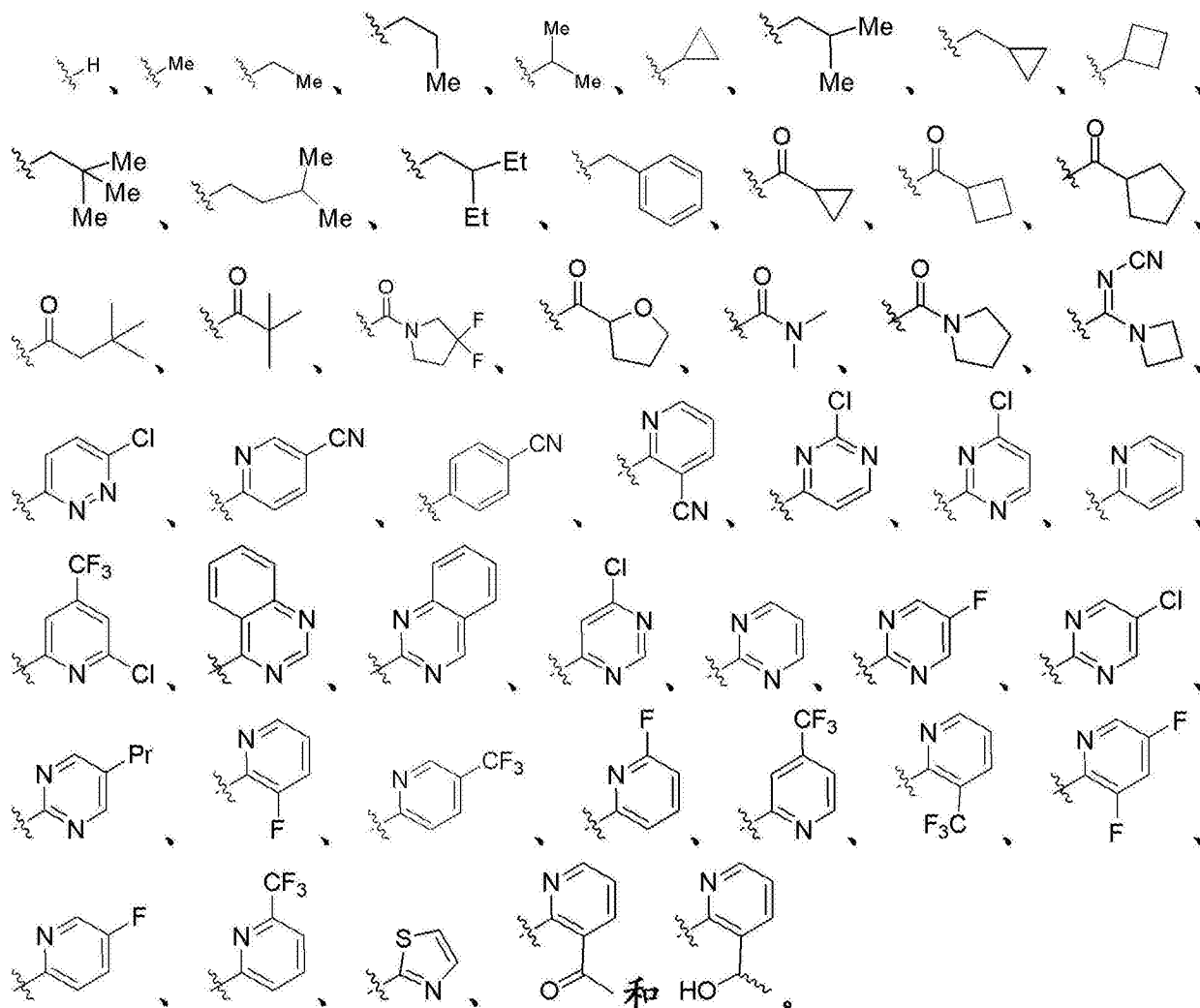
[0154] 其中 R^C 和 R^D 是如对于式(IV)所定义,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0155] 在一些变体中,该化合物具有式(IVa),其中适当时 R^D 是如对于式(IIIa)的变体所定义,如同每一变体皆个别地对于式(IVa)陈述一般。

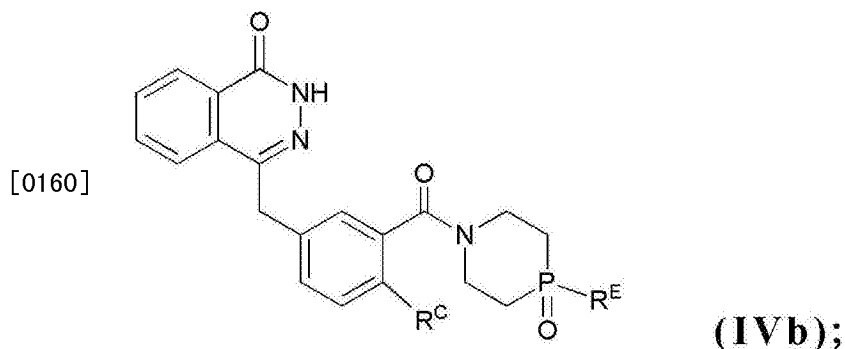
[0156] 在一种变体中,该化合物具有式(IVa),其中 R^D 是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。在另一变体中, R^D 选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、三氟乙基、环丙基甲基、环丙基、环丁基和环戊基。在另一变体中, R^D 是被取代或未被取代的芳基或被取代或未被取代的杂芳基。在一具体变体中, R^D 是被取代或未被取代的苯基。在一种变体中, R^D 是被取代或未被取代的选自以下基团吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、喹唑啉基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基和噻二唑基的杂芳基。在另一变体中, R^D 是 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2R^3$ 或 $-C(=N-CN)NR^8R^9$ 。在另一变体中, R^D 是 $-C(O)NR^5R^6$,其中 R^5 和 R^6 各是甲基。在另一变体中, R^D 是 $-C(=N-CN)NR^8R^9$,其中 R^8 和 R^9 各自独立地是氢、被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基。在另一变体中, R^D 是 $-C(=N-CN)NR^8R^9$,其中 R^8 和 R^9 连同其所连接的氮原子一起形成杂环基(例如,1-氮杂环丁基)。在另一变体中, R^D 是 $-C(O)R^4$ 。在这些变体中的一些变体中, R^4 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基或未被取代的 C_1 - C_6 环烷基。在这些变体中的一些变体中, R^4 是被取代或未被取代的选自吡咯烷基和四氢呋喃基的杂环基。

[0157] 在一种变体中,本发明提供式(IVa)化合物,其中 R^C 是卤基(例如,氟)且 R^D 是如对于式(IV)所定义。在这些变体中的一些变体中, R^D 选自

[0158]



[0159] 在一些优选的实施方案中,该化合物具有式(IVb):



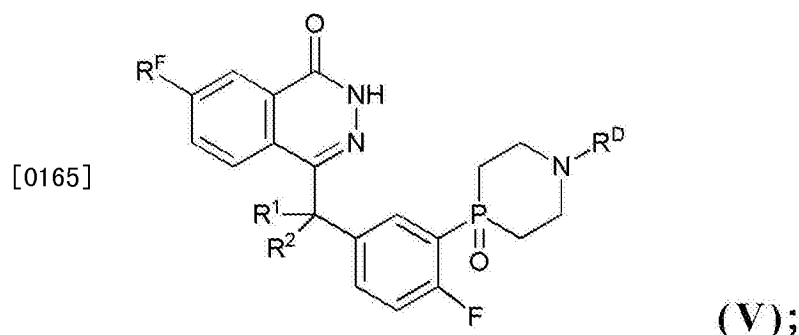
[0161] 其中R^C和R^E是如对于式(IV)所定义,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0162] 在一种变体中,该化合物具有式(IVb),其中R^E是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基或-OR⁷,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。在这些变体中的一些变体中,R^E是未被取代的C₁-C₆烷基。在这些变体中的一些变体中,R^E是-OR⁷,其中R⁷是未被取代的C₁-C₆烷基。

[0163] 在另一变体中,该化合物具有式(IVb),其中R^C是卤基(例如,氟)且R^E是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基或-OR⁷,或其医药上可接受的盐或溶剂化物。在这些变体中的一些变体中,R^E是未被取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基或异丙基)。在这些

变体中的一些变体中, R^E 是 $-OR^7$, 其中 R^7 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基 (例如, 乙基)。

[0164] 在一些实施方案中, 该化合物具有式 (V):



[0166] 其中

[0167] R^1 和 R^2 各自独立地是氢、卤基、羟基、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0168] R^D 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基或被取代或未被取代的杂环基; 且

[0169] R^F 是氢、卤基、 $-CF_3$ 、被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被取代或未被取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0170] 或其医药上可接受的盐或溶剂化物。

[0171] 在一些实施方案中, R^F 是氢。在一些实施方案中, R^F 是卤基 (例如, 氟)。在一些实施方案中, R^D 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基或被取代或未被取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^D 是氢。在一些实施方案中, R^D 是被取代烷基 (例如, 苯甲基)。在一些实施方案中, R^D 是被取代或未被取代的环烷基 (例如, 环丙基)。在一些实施方案中, R^D 是被取代或未被取代的杂芳基 (例如, 2-嘧啶基)。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地是氢或羟基。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各是氢。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各是氢, 且 R^1 和 R^2 中之一或二者同位素富集氘 (^2H)。在一种变体中, R^1 和 R^2 中之一是氢且另一是氘。在另一变体中, R^1 和 R^2 二者均为氘。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 中之一是羟基。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 中之一是氢且另一是羟基。

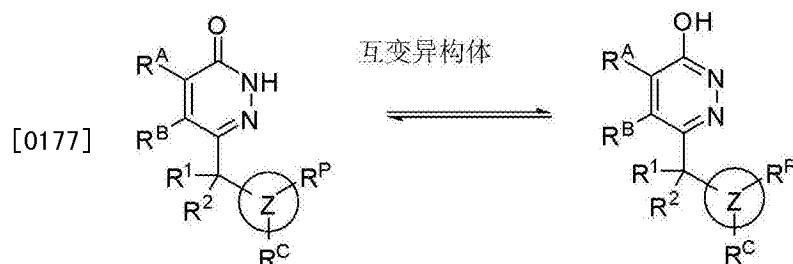
[0172] 本发明所描述化合物可以盐形式存在, 即使未描述盐, 且应理解, 本发明涵盖本发明所描述化合物的所有盐和溶剂化物 (例如, 水合物) 以及该化合物的非盐和非溶剂化物形式, 如本领域技术人员所充分了解。在一些实施方案中, 本发明化合物的盐是医药上可接受的盐。

[0173] 应理解, 提及医药上可接受的盐包括其溶剂加成形式或晶体形式, 尤其溶剂化物或多晶型物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂, 且通常在结晶过程期间形成。当溶剂是水时, 形成水合物, 或当溶剂是醇时, 形成醇化物。多晶型物包括相同元素组成的化合物的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同 X 射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学特性、稳定性和溶解性。诸如重结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素可使某单晶形式占主导地位。

[0174] 在化合物中存在一或多个三级胺部分的情况下, 例如式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物, 还提供并阐述 N-氧化物。这些 N-氧化物可通过常用方式 (例如, 使式 (I) 化合物与过硫酸氢钾制剂 (oxone) 于湿砷土存在下反应) 形成。

[0175] 本发明所描述化合物可具有不对称中心、手性轴和/或手性平面(如E.L. Eliel和S.H.Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley&Sons, New York, 1994, 第1119-1190页中所述), 且以外消旋物、可富集一种对映异构体的外消旋混合物、个别非对映异构体和立体异构体的混合物的形式存在。本发明涵盖所有立体异构体, 包括对映异构体和非对映异构体。

[0176] 本发明所描述化合物可以互变异构体形式存在。两种互变异构形式均意欲涵盖在本发明范畴内, 即使仅描述一种互变异构结构。



[0178] 本发明化合物亦可在构成这些化合物之一或更多个原子处含有非天然比例的原子同位素。在一些实施方案中, 该化合物经同位素标记, 例如同位素标记的式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物, 其中一或更多个原子的一部分由相同元素的同位素替换。可纳入本发明化合物中的实施性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氯的同位素, 例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵O、¹⁷O、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。某些同位素标记化合物(例如³H和¹⁴C)可用于化合物或底物组织分布研究中。其中某些较重同位素(例如²H)由于代谢稳定性可能较高而可提供某些治疗优势。

[0179] 化合物(诸如式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物)的前药包括在本发明范畴内。通常, 这些前药是化合物的官能基衍生物, 诸如式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物的官能基衍生物, 其在活体内轻易地转化成所需的式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物。用于选择和制备适宜前药衍生物的常用程序述于例如“Prodrugs: Challenges and Rewards”, V.J. Stella等人编辑, Springer, 2007中。前药可为生物活性物质(“母体药物”或“母体分子”)的药理学惰性衍生物, 其需要在体内转化以释放活性药物且其较母体药物分子具有改良的递送特性。活体内转化可为例如一些代谢过程(诸如羧酸酯、磷酸酯或硫酸酯的化学或酶水解)或敏感性官能团的还原或氧化的结果。

[0180] 在一个方面中, 本发明所详述化合物可呈纯化形式, 且本发明详述包含呈纯化形式的化合物的组合物。本发明提供包含本发明所详述化合物或其盐的组合物, 例如基本上纯化合物的组合物。在一些实施方案中, 含有本发明所详述化合物或其盐的组合物是呈基本上纯形式。除非另外说明, 否则“基本上纯”意指组合物含有不多于30%杂质, 其中杂质表示组合物大部分包含的化合物或其盐以外的化合物。在一些实施方案中, 提供基本上纯化合物或其盐的组合物, 其中该组合物含有不多于约30%、约25%、约20%、约15%、约10%、约5%、约3%或约1%的杂质。

[0181] 在一个方面中, 本发明提供包含本发明化合物或其盐或溶剂化物和适宜包装的试剂盒。在一个实施方案中, 试剂盒进一步包含使用说明书。在一个方面中, 试剂盒包含本发明化合物或其盐或溶剂化物和这些化合物治疗或预防有需要的个体的可通过抑制PARP(例如PARP-1)改善疾病的说明书。

[0182] 本发明提供包含存于适宜容器中的本发明化合物或其盐或溶剂化物的制品。容器可为小瓶、罐、安瓿等。

[0183] 本发明所详述化合物的代表性实施例(包括本发明的中间体和最终化合物)描述于下文表格和实施例中。应理解,在一个方面中,这些化合物中的任一均可用于本发明所详述方法中,包括(适当时)可分离并投药给个体的中间体化合物。

[0184] 代表性本发明化合物显示于表1中。在一些实施方案中,本发明提供表1中的化合物,其呈游离碱形式或呈其医药上可接受的盐、或立体异构体或互变异构体形式。

[0185] 表1. 实施例性化合物

[0186]

化合物	实施例编号
4-(3-(1-苯甲基-4-氧代(oxido)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	1
4-(3-(1-(环戊烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	2
4-(3-(1-(环丙烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	3
4-(3-(1-(环丁烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	4
4-(3-(1-(3,3-二甲基丁酰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	5
4-(3-(1-(3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	6
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(四氢呋喃-2-羰基)-1,4-氮杂磷杂	7

[0187]

化合物	实施例编号
环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊酰基-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	8
4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-甲酰胺4-氧化物	9
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊酰基-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	10
(E/Z)-N-(氮杂环丁-1-基(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)亚甲基)氟胺	11
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	12
4-(3-(1-(6-氯哒嗪-3-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	13
6-(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)烟腈	14
4-(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)苯甲腈	15
2-(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)烟腈	16
4-(3-(1-(2-氯嘧啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	17
4-(3-(1-(4-氯嘧啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	18
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	19
4-(3-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮	20

[0188]

化合物	实施例编号
杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(喹唑啉-4-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	21
4-(3-(1-(6-氯嘧啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	22
4-(4-氟-3-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	23
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	24
4-(4-氟-3-(1-(6-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	25
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	26
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	27
4-(4-氟-3-(1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	28
4-(4-氟-3-(1-(5-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	29
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(喹唑啉-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	30
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	31
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	32
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(噻二唑-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	33
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(乙酰基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂	34

[0189]

化合物	实施例编号
磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	
(±)-4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	35
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氟)嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	35
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氯)嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	36
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(正丙基)嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	37
4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	38
4-(3-(1-环丁基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	39
4-(4-氟-3-(1-甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	40
4-(3-(1-乙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	41
4-(4-氟-3-(1-异丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	42
4-(3-(1-(环丙基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	43
4-(4-氟-3-(1-异丁基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	44
4-(4-氟-3-(4-氧代-1-丙基-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	45
4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	46
4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)	47

	化合物	实施例编号
	苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	
	4-(4-氟-3-(1-异戊基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	48
	4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	49
	4-[[4-氟-3-(4-甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	50
	4-[[4-氟-3-(4-乙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	51
	4-[[4-氟-3-(4-异丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	52
[0190]	4-[[4-氟-3-(4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	53
	4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	54
	4-[(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	55
	4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	56
	4-[(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	57
	(±)-4-[(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟-1-苯基)(羟基甲基)]酞嗪-1(2H)-酮	58
	(±)-4-[[4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯基]](羟基甲基)]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮	59

[0191] 医药组合物

[0192] 本发明涵盖本发明所详述化合物中的任一者的医药组合物。因此，本发明包括包含本发明化合物或其医药上可接受的盐和医药上可接受的载体或赋形剂的医药组合物。在一个方面中，医药上可接受的盐是酸加成盐，例如由无机酸或有机酸形成的盐。本发明的医

药组合物可采取适于经口、经颊、非经肠、经鼻、局部或直肠施用的形式或适于通过吸入施用的形式。

[0193] 本发明涵盖本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的游离碱以及其医药上可接受的盐和立体异构体。本发明化合物可在胺的N原子处和/或含N杂环部分经质子化而形成盐。术语“游离碱”是指呈非盐形式的这些胺化合物。所涵盖医药上可接受的盐不仅包括本发明所述具体化合物的例示性盐,而且也包括游离形式的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的所有典型医药上可接受的盐。所述具体盐化合物的游离形式可使用本领域已知的技术来分离。例如,游离形式可通过用适宜稀碱水溶液(例如稀NaOH、碳酸钾、氨和碳酸氢钠水溶液)处理盐来再生。游离碱形式与其各别盐形式在某些物理特性(例如,在极性溶剂中的溶解性)方面可稍微不同,但对于本发明而言这些酸式和碱式盐是其各别游离形式的医药等效物。

[0194] 本发明化合物的医药上可接受的盐可自含有碱性或酸性部分的本发明化合物通过常用化学方法来合成。通常,碱性化合物的盐是通过离子交换色谱或通过适宜溶剂或各种溶剂组合中使游离碱与化学计量量或与过量形成期望盐的无机酸或有机酸反应来制备。同样,酸性化合物的盐是通过与合适的无机碱或有机碱反应来形成。

[0195] 因此,本发明化合物的医药上可接受的盐包括本发明化合物的常用无毒性盐,如通过使碱性本发明化合物与无机酸、有机酸或聚合酸反应所形成。例如,常用无毒性盐包括衍生自无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、氨基磺酸、磷酸、亚磷酸、硝酸等)以及自有机酸(例如,乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、巴莫酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、麸胺酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基-苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸、棕榈酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、苯基乙酸、天冬胺酸、肉桂酸、丙酮酸、戊酸、三氟乙酸等)制备的盐。适宜聚合盐的实施例包括衍生自诸如鞣酸和羧甲基纤维素等聚合酸的盐。优选地,本发明的医药上可接受的盐含有1当量的本发明所详述化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体,和1、2或3当量的无机酸或有机酸。在一些实施方案中,该医药上可接受的盐含有1当量的本发明所详述化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体,和1当量的无机酸或有机酸。

[0196] 当本发明化合物为酸性时,适宜“医药上可接受的盐”是指自医药上可接受的无毒性碱(包括无机碱和有机碱)制备的盐。衍生自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。尤其优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。衍生自医药上可接受的有机无毒性碱的盐包括一级胺、二级胺和三级胺、被取代胺(包括天然被取代胺)、环胺以及碱性离子交换树脂的盐,例如精氨酸、赖氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、乙胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基还原葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因(procaine)、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇、二环己基胺、丁胺、苯甲胺、苯基苯甲胺、胺丁三醇等的盐。

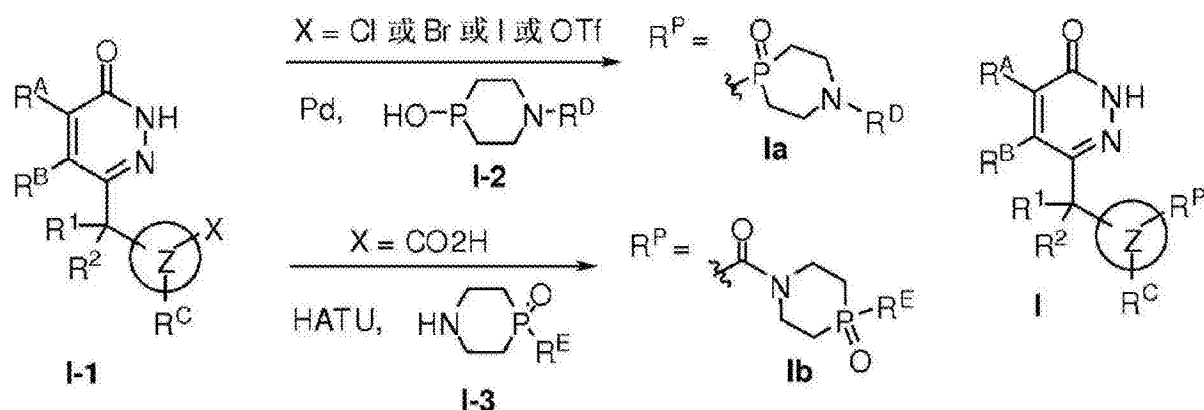
[0197] 通用合成方法

[0198] 式(I)化合物可用显示于反应图1中的程序来制备,其中X选自Cl、Br、I、OTf和羧

酸；且 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^P 如式(I)或本发明所述任何变体中所定义。

[0199] 反应图1

[0200]



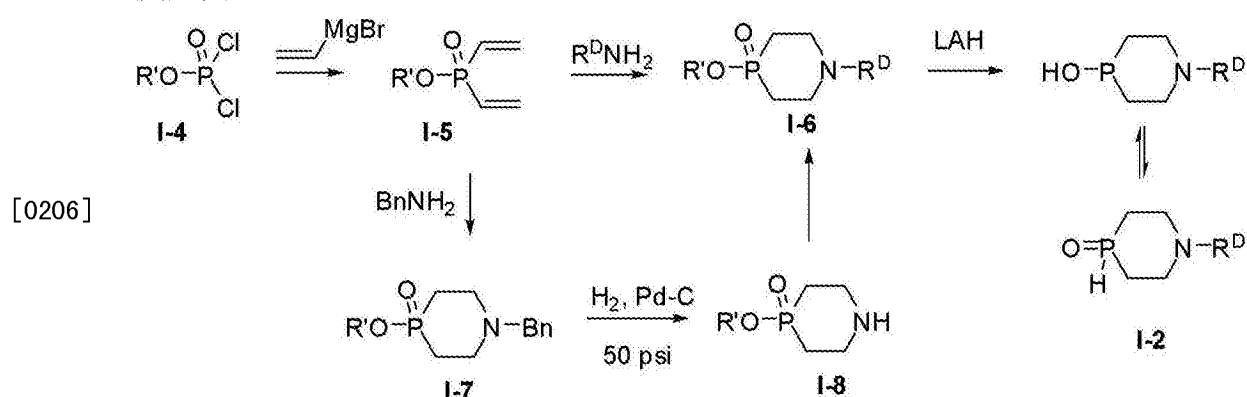
[0201] 当X是选自Cl、Br、I和OTf时，式I-1化合物可与式I-2化合物在钯催化条件下偶合，得到 R^P 是式Ia的式I化合物。

[0202] 或者，当X是羧酸时，式I-1化合物的酰胺与式I-3的含磷胺的偶合获得 R^P 是式Ib的式(I)化合物。

[0203] 式I-1化合物可按照公开于W02009/063244中的程序来制备。

[0204] 式I-2化合物可按照图解说于反应图2中的方法来合成，其中 R^D 是 C_1 - C_6 烷基或芳基，且 R^D 是如式(I)或本发明所述任何变体中所定义。

[0205] 反应图2



[0207] 使市售式I-4化合物与2当量的乙烯基格氏试剂(Grignard agent)在低温下反应，得到式I-5化合物。烷基胺 R^D-NH_2 迈克尔加成(Michael addition)至式I-5化合物，获得式I-6化合物，其可小心地在低温(-20°C 至 0°C)下由氢化铝锂还原，获得式I-2化合物。式I-2化合物以两种互变异构形式存在。

[0208] 或者，式I-5化合物与苯甲胺反应得到式I-7化合物，其可在一定压力下经碳载钯催化的氢解而转化成式I-8化合物。具有多种 R^D 的式I-6化合物可自式I-8化合物制备，例如其中 R^D 是 $-SO_2R^3$ 、 $-C(=O)R^4$ 、芳基和杂芳基(来自 S_NAr 反应或Pd催化的偶合)、烷基(经由还原胺化)。

[0209] 式I-3化合物可按照反应图3来制备，其中 R^E 是如式(I)或本发明所述任何变体中所定义。

[0210] 反应图3

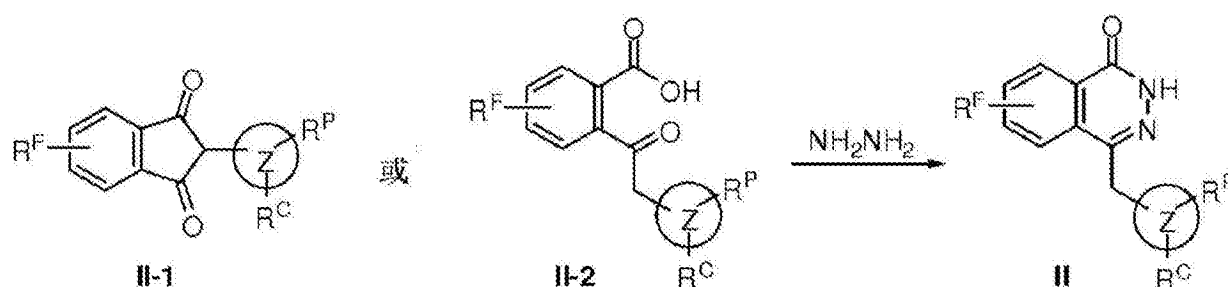


[0212] 使式I-9化合物与2当量的乙烯基格氏试剂在低温下反应,得到式I-10化合物。苯甲胺的迈克尔加成得到式I-11化合物,其可在一定压力下经碳载钯催化的氢解而转化成式I-3化合物。

[0213] 式(II)化合物可通过使式II-1化合物或式II-2化合物与肼如(例如)反应图4中所示反应来制备,其中 R^F 、 R^C 和 R^P 是如式(I)或本发明所述任何变体中所定义。

[0214] 反应图4

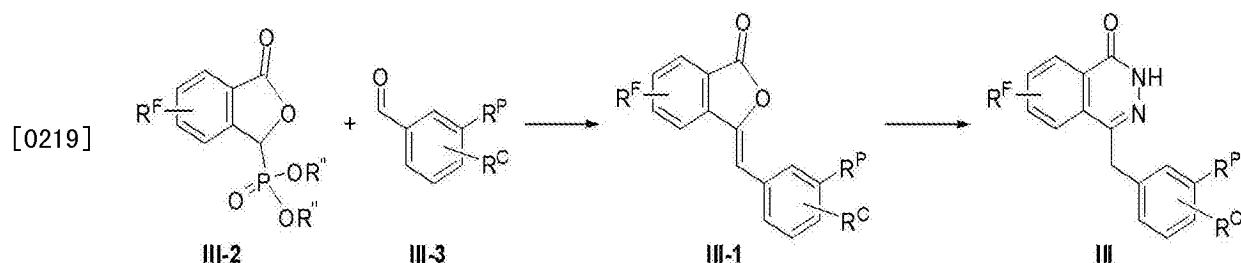
[0215]



[0216] 该反应通常是在肼来源(例如肼单水合物或肼水合物)中回流1至24小时实施。

[0217] 式III化合物可按照反应图5来制备,其中 R'' 是 C_1 - C_6 烷基(例如,Me、Et、i-Pr);且 R^F 、 R^C 和 R^P 是如式(I)或本发明所述任何变体中所定义。

[0218] 反应图5



[0220] 式(III)化合物可通过使式III-1化合物与肼来源(例如肼单水合物或肼水合物)反应、通常通过回流1至24小时来制备。

[0221] 式III-1化合物可通过使式III-2化合物与式III-3化合物反应来合成。该反应通常是用碱(例如三乙胺或六甲基二硅烷胺化锂)在诸如THF等溶剂中在介于-78°C至回流间的温度下实施。

[0222] 方法

[0223] 本发明的含磷杂环化合物(例如酞嗪-1(2H)-酮衍生物)是聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)(先前称为聚(ADP-核糖)合酶或聚(ADP-核糖基)转移酶)的抑制剂。这些化合物可用于通过疗法治疗人类或动物体的方法中。

[0224] 本发明提供用于治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)改善疾病的化合物(参见,例如,Nature Review Drug Discovery(2005)4:421-440)。

[0225] 因此,本发明提供用于制造药物的化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体,该药物是用于治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)改善的

疾病。

[0226] 在一些方面中,该化合物是用作DNA修复路径具有特定缺陷的肿瘤(例如含有PTEN、BRCA1和BRCA2突变的癌症)的单一疗法。

[0227] 在一些方面中,这些化合物可作为某些损伤DNA的化学治疗剂(例如抗癌烷基化剂、拓扑异构酶I抑制剂和辐射疗法)的增强剂。

[0228] 在其它方面中,这些化合物可用于减少细胞坏死(在中风和心肌梗塞中)、下调发炎和组织损伤、治疗逆转录病毒感染并抵抗化学疗法毒性。

[0229] 本发明还提供治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)改善疾病的方法,该方法包括向有需要的患者施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。在一些实施方案中,通过抑制PARP改善的疾病选自癌症、炎性疾病和缺血性疾病。在一些实施方案中,癌症是乳癌、卵巢癌或脑癌。

[0230] PARP的大多数生物效应与下列相关:(1)影响目标蛋白质的特性和功能的(ADP-核糖基)聚合过程;(2)在自(ADP-核糖基)聚合蛋白质裂解时产生不同细胞效应的PAR寡聚体;(3)形成功能复合物的PARP与核蛋白的物理缔合;和(4)其底物NAD⁺的细胞含量的降低(Jagtap等人,Nature Review Drug Discovery(2005)4:421-440)。

[0231] 氧自由基DNA损害(其由PARP识别)是这些疾病状态的主要影响因素,如通过PARP抑制所证实(J Neurosci.Res.(1994)39:38-46和PNAS(1996)93:4688-4692)。

[0232] PARP-1和PARP-2的催化活性是由DNA断裂来刺激(Tentori等人,Pharmacological Research(2005)52:25-33)。作为对DNA损害的响应,PARP-1和PARP-2结合单链和双链DNA缺口。在正常生理条件下,PARP具有极小活性;然而,当DNA受到损害时,PARP活性即刻增加至高达500倍。PARP-1和PARP-2二者均检测DNA链间断,从而可作为缺口传感器、为停止转录提供快速信号并随后募集损害位点DNA修复所需要的酶。由于癌症疗法(例如辐射和许多细胞毒性剂)通过诱导DNA损害起作用,故PARP抑制剂可用作化学和辐射增敏剂用于癌症治疗。例如,Löser等人(Mol Cancer Ther.(2010)9(6):1775-87)报导PARP抑制剂可有效地辐射增敏肿瘤细胞。

[0233] PARP抑制剂可用于特异性地杀死BRCA-1和BRCA-2缺陷肿瘤(Bryant等人,Nature(2005)434:913-916;和Farmer等人,Nature(2005)434:917-921;和Cancer Biology&Therapy(2005)4:934-936;Drew等人,J Natl.Cancer Inst(2011)103:1-13)。三重阴性状态乳癌(即雌激素受体-A及孕酮受体不表达及HER2/NEU癌基因不过表达或扩增)通常含有乳癌易患基因1(BRCA1)突变。三重阴性状态乳癌患者对当前批准的癌症疗法具有低反应率,但其可受益于PARP抑制剂(Alli等人,Cancer Res(2009)69(8):3589-96;Tutt等人,The Lancet(2010)376(9737):235-244)。

[0234] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防癌症的方法,其包含向有需要的患者施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。在一些实施方案中,癌症是下文详述的癌症。在一些实施方案中,癌症是乳癌、卵巢癌或脑癌。

[0235] 本发明化合物亦可用于治疗或预防癌症,包括实体肿瘤,例如纤维肉瘤、黏液肉

瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结肠直肠癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌、胃癌、口癌、鼻癌、喉癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状囊腺瘤、囊腺癌、髓质癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤(Wilms' tumor)、子宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、皮肤癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤和成视网膜细胞瘤；血液传播性癌症，例如急性成淋巴细胞性白血病(“ALL”)、急性成淋巴细胞性B细胞白血病、急性成淋巴细胞T细胞白血病、急性髓细胞性白血病(“AML”)、急性前髓细胞性白血病(“APL”)、急性单核母细胞性白血病、急性成红细胞性白血病、急性巨核母细胞性白血病、急性骨髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、未分化急性白血病、慢性髓细胞白血病(“CML”)、慢性淋巴细胞性白血病(“CLL”)、毛细胞白血病和多发性骨髓瘤；急性和慢性白血病，例如成淋巴细胞性、骨髓性、淋巴细胞性、髓细胞性白血病；淋巴瘤，例如何杰金氏病(Hodgkin's disease)、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's Lymphoma)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重链病及真性红细胞增多症；及CNS及脑癌，例如神经胶质瘤、纤维状细胞性星形细胞瘤、星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、前庭神经鞘瘤、腺瘤、转移性脑瘤、脑膜瘤、脊髓瘤和髓母细胞瘤。

[0236] 因此，本发明提供用于制造药物的化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体，该药物是用于治疗或预防癌症，例如本发明所详述的癌症(例如，乳癌、卵巢癌或脑癌)。

[0237] 本发明化合物亦可用于治疗同源重组(HR)依赖性DNA DSB修复活性有缺陷的癌症(参见WO2006/021801)。HR依赖性DNA DSB修复路径经由同源机制以改造连续DNA螺旋体来修复DNA双链断裂(DSB)(Nat. Genet. (2001) 27(3):247-254)。HR依赖性DNA DSB修复路径的组成部分包括(但不限于)ATM、ATR、RAD51、RAD52、RAD54、DMC1、XRCC2、XRCC3、RAD52、RAD54L、RAD54B、BRCA-1、BRCA-2、RAD50、MRE11A、NBS1、ADPRT(PARP-1)、ADPRTL2、(PARP-2) CTPS、RPA、RPA1、RPA2、RPA3、XPD5、ERCC1、XPF、MMS19、RAD51、XRCCR、XRCC3、BRCA1、BRCA2、RAD50、MRE11、NB51、WRN、BIMKU70、RU80、ATM、ATRCHK1、CHK2、FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、RAD1和RAD9。参与HR依赖性DNA DSB修复路径的其它蛋白质包括诸如EMSY等调控因子(Cell(2003)115:523-535)。

[0238] HR依赖性DNA DSB修复有缺陷的癌症可包含一或更多种癌细胞或由一或更多种癌细胞组成，相对于正常细胞，这些癌细胞修复DNA DSB的能力降低或消失，即在该一或更多种癌细胞中HR依赖性DNA DSB修复路径的活性可降低或消失。

[0239] 该HR依赖性DNA DSB修复路径之一或更多种组成部分的活性在患有HR依赖性DNA DSB修复有缺陷的癌症的个体的该一或更多种癌细胞中可能消失。HR依赖性DNA DSB修复路径的组成部分在此项技术中受到充分表征(参见，例如，Science(2001)291:1284-1289)且包括上文所列示的组成部分。

[0240] 在一些实施方案中，本发明提供治疗或预防HR依赖性DNA DSB修复活性有缺陷的

癌症的方法,其包含向有需要的患者施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0241] 本发明亦提供用于制造药物的化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体,该药物是用于治疗或预防HR依赖性DNA DSB修复活性有缺陷的癌症。

[0242] 一些癌细胞具有BRCA1和/或BRCA2缺陷表型。此表型的癌细胞在BRCA1和/或BRCA2方面可能有缺陷,即,BRCA1和/或BRCA2在这些癌细胞中的表达和/或活性可降低或消失,例如,借助编码核酸的突变或多态现象或借助编码调控因子的基因(例如,编码BRCA2调节因子的EMSY基因)的扩增、突变或多态现象(Cell(2003)115:523-535)。已知BRCA1和BRCA2是肿瘤抑制基因,其野生型等位基因通常在杂合载体的肿瘤中丢失(Oncogene,(2002)21(58):8981-93;Trends Mol.Med.,(2002)8(12):571-6)。BRCA1和/或BRCA2突变与乳癌的联系已经充分表征(Exp Clin.Cancer Res.,(2002)21(S增刊):9-12)。而且已知编码BRCA-2结合因子的EMSY基因的扩增与乳癌和卵巢癌有关。BRCA-1和/或BRCA-2突变的载体亦处于卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌的高风险下。BRCA-1和BRCA-2变异的检测已为本技术领域所熟知,且阐述于(例如)Genet.Test(1992)1:75-83;Cancer Treat Res(2002)107:29-59;Neoplasia(2003)50(4):246-50;Ceska Gynekol(2003)68(1):11-16)中。BRCA-2结合因子EMSY的扩增的测定阐述于Cell115:523-535中。已经证明PARP抑制剂可用于特异性地杀死BRCA-1和BRCA-2缺陷肿瘤(Nature(2005)434:913-916和917-920)。

[0243] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防BRCA-1或BRCA-2缺陷肿瘤的方法,其包含向有需要的个体施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0244] 因此,本发明提供用于制造药物的化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体,该药物用于治疗或预防BRCA-1或BRCA-2缺陷肿瘤。

[0245] 一些癌细胞具有突变肿瘤抑制基因,即磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)。PTEN缺陷引起人类肿瘤中的同源重组(HR)缺陷(Mendes-Pereira等人,EMBO Mol Med,(2009)1:315-322)。PTEN是人类癌症中最常见的突变基因之一。最新证据表明,PTEN对于细胞基因组稳定性的保持非常重要(Shen等人,Cell(2007)128:157-170)。由PTEN缺陷引起的HR缺陷使得肿瘤细胞在活体外和活体内对DNA修复酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制剂变得敏感。PARP抑制剂可能对患有PTEN突变肿瘤的患者有益(Dedes等人,Sci.Transl.Med.(2010)2(53):53ra75;和McEllin Cancer Res.(2010)70(13):5457-64)。

[0246] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防PTEN突变肿瘤的方法,其包含向有需要的个体施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0247] 因此,本发明提供用于制造药物的化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体,该药物用于治疗或预防PTEN突变肿瘤。

[0248] PARP抑制剂可有效地治疗炎症性疾病(Cuzzocrea,Pharmacological Research(2005)52:72-82和Virág,Pharmacological Research(2005)52:83-92)。

[0249] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防炎性疾病的方法,其包含向有需要的个体施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0250] 本发明化合物可用于治疗炎性疾病,包括由器官移植排斥引起的疾病;关节的慢性炎性疾病,包括关节炎、类风湿性关节炎;发炎症肠病,例如回肠炎、溃疡性结肠炎、巴雷特氏症候群(Barrett's syndrome)和克隆氏病(Crohn's disease);发炎症肺病,例如哮喘、成人呼吸窘迫症候群和慢性阻塞性气道疾病;眼睛的炎性疾病;齿龈的慢性炎性疾病;肾脏的炎性疾病;皮肤的炎性疾病;中枢神经系统的炎性疾病;心脏的炎性疾病,例如心肌病、缺血性心脏病和动脉粥样硬化;以及各种可能具有相当大发炎性成份的其它疾病,包括先兆子痫、慢性肝脏衰竭、脑和脊髓创伤。

[0251] 本发明亦提供用于制造药物的化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体,该药物用于治疗或预防炎性疾病。

[0252] PARP酶也可作为细胞死亡的介体。PARP在诸如缺血和再灌注损伤等病理疾病下的过度活化可导致细胞间NAD⁺的实质性缺失,进而可造成若干NAD⁺依赖性代谢途径受损并导致细胞坏死性死亡(Devalaraia-Narashimha等人,Pharmacological Research(2005)52:44-59)。作为PARP活化的结果,NAD⁺含量显著下降。过度PARP活化造成遭受重度DNA损害的细胞的NAD⁺严重缺失。聚(ADP-核糖)的较短半衰期达成快速转换率,由于聚(ADP-核糖)形成后其会由组成型活性聚(ADP-核糖)糖水解酶(PARG)迅速降解。PARP和PARG形成一个循环,该循环将大量NAD⁺转化成ADP-核糖,从而导致NAD⁺和ATP减少至小于正常水平的20%。此情形在缺血期间氧丧失已经严重危害细胞能量输出时尤其有害。再灌注期间的后续自由基产生被认为是组织损害的主要原因。部分ATP降低(在缺血和再灌注期间通常见于许多器官中)可能与由聚(ADP-核糖)转换引起的NAD⁺缺失有关。因此,预计,PARP抑制可保持细胞能量等级,进而增强缺血组织在受损伤后的存活率。因此,作为PARP抑制剂的化合物可用于治疗由PARP介导的细胞死亡引起的疾病,包括神经性疾病,例如中风、创伤和帕金森氏病(Parkinson's disease)。

[0253] PARP抑制剂也可用于治疗急性和慢性心肌病(Szabó,Pharmacological Research(2005)52:34-43)。例如,在兔子中单独注射PARP抑制剂使由心脏或骨骼肌缺血和再灌注引起的梗塞尺寸减小(Thiemermann等人,PNAS(1997)94:679-683)。也已报导在猪中(Eur.J.Pharmacol.(1998)359:143-150和Ann.Thorac.Surg.(2002)73:575-581)、在狗中(Shock.(2004)21:426-32)和在大鼠中(Bartha等人,JCardiovasc.Pharmacol.2008年9月;52(3):253-61)有类似发现。PARP抑制剂可有效地治疗某些血管疾病、败血性休克、缺血性损伤和神经毒性(Biochim.Biophys.Acta(1989)1014:1-7;J Clin.Invest.(1997)100:723-735)。

[0254] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防缺血性疾病和预防或治疗中风的方法,其包含向有需要的个体施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0255] 本发明化合物也可用于治疗或预防缺血性疾病,包括由器官移植引起者,例如稳

定型狭心症、不稳定型狭心症、心肌缺血、肝脏缺血、肠系膜动脉缺血、肠缺血、严重肢体缺血、慢性严重肢体缺血、大脑缺血、急性心脏缺血、缺血性肾病、缺血性肝病、缺血性视网膜病症、败血性休克和中枢神经系统的缺血性疾病，例如中风或大脑缺血。

[0256] 因此，本发明提供用于制造药物的化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体，该药物用于治疗或预防缺血性疾病和用于治疗或预防中风。

[0257] 在一些实施方案中，本发明提供治疗或预防再灌注损伤的方法，其包含向有需要的个体施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0258] 本发明化合物也可用于治疗或预防由自然发生事件引起和在手术程序期间发生的再灌注损伤，例如肠再灌注损伤；心肌再灌注损伤；由心肺分流术、主动脉瘤修复术、颈动脉内膜切除术或出血性休克引起的再灌注损伤；和由器官移植引起的再氧化损伤。

[0259] 因此，本发明提供用于制造药物的化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体，该药物用于治疗或预防再灌注损伤。

[0260] 本发明化合物也可用于治疗或预防慢性或急性肾衰竭。

[0261] 在一些实施方案中，本发明提供治疗或预防肾衰竭的方法，其包含向有需要的个体施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0262] 因此，本发明提供用于制造药物的化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体，该药物用于治疗或预防肾衰竭。

[0263] PARP抑制可有效地阻断哺乳动物细胞的逆转录病毒感染。重组逆转录病毒载体感染的该抑制发生于各种不同的细胞类型中(J Virology, (1996)70(6):3992-4000)。

[0264] 在一些实施方案中，本发明提供治疗或预防逆转录病毒感染的方法，其包含向有需要的个体施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0265] 本发明还提供用于制造药物的化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体，该药物用于治疗或预防逆转录病毒感染。

[0266] 而且已发现，PARP抑制剂在治疗或预防诸如I型糖尿病和糖尿病并发症等自体免疫疾病方面具有潜在应用，如活体外和活体内实验所证实(Szabó, Pharmacological Research (2005)52:60-71)。

[0267] 在一些实施方案中，本发明提供治疗或预防自体免疫疾病(例如，I型糖尿病)的方法，其包含向有需要的个体施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0268] 本发明还提供用于制造药物的化合物，例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体，该药物用于治疗或预防自体免疫疾病(例如，I型糖尿病)。

[0269] PARP在控制端粒功能方面起重要作用(Nature Gen., (1999)23:76-80)，且因此

PARP抑制可延迟人类纤维母细胞衰老特征的出现(Biochem.Biophys.Res.Comm.(1994)201(2):665-672和Biirkle等人,Pharmacological Research(2005)52:93-99)。

[0270] 在一些实施方案中,本发明提供延迟衰老发生的方法,其包含向有需要的个体施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物。

[0271] 本发明亦提供用于制造药物的化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体,该药物用于延迟衰老发生。

[0272] 在另一方面中,本发明提供抑制PARP-1酶活性的方法,其包含使PARP-1酶与本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)接触。在一些实施方案中,该化合物能够抑制PARP-1酶活性,其 IC_{50} 小于约100nM。在一些实施方案中,该化合物的PARP-1酶抑制 IC_{50} 小于约1,000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM、小于约150nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM或小于约1nM,如使用HT Universal比色PARP分析试剂盒所测量。

[0273] 在另一方面中,本发明提供抑制细胞内聚(ADP-核糖)形成的方法,其包含使细胞与本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)接触。在一些实施方案中,该化合物能够抑制细胞内聚(ADP-核糖)形成,其 EC_{50} 小于约100nM EC_{50} 。在一些实施方案中,该化合物能够在C41细胞中抑制细胞内聚(ADP-核糖)形成,其 EC_{50} 小于约1,000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM、小于约150nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM或小于约1nM。

[0274] 本发明化合物能够透过完整细胞膜并抑制细胞内PARP酶活性,由此抑制由PARP催化的聚(ADP-核糖)形成。

[0275] 施用

[0276] 根据标准医药规范,本发明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)可单独或与医药上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂组合以医药组合物形式投药给哺乳动物,优选为人类。

[0277] 本发明化合物可通过任一常用施用途投药给个体,无论是以全身/外周方式抑或在期望作用位点施用,包括(但不限于)经口(例如,通过摄取);局部(包括(例如)经皮、经鼻内、经眼、经颊和经舌下);肺部(例如,通过使用(例如)气溶胶通过(例如)嘴或鼻吸入或吹入疗法);直肠;阴道;非经肠(例如,通过注射,包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心脏内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼窝内、腹膜腔内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内注射);和通过植入储积物(例如,经皮下或肌肉内)。个体可为动物或人类。

[0278] 本发明亦提供包含一或更多种本发明化合物和医药上可接受的载体的医药组合物。含有活性成份的医药组合物可呈适于经口使用的形式,例如,片剂、锭剂、菱形锭、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊、或糖浆或酏剂。拟经口使用的组合物可按照本技术领域已知用于制造医药组合物的任一方法加以制备,且这些组合物可含有一或更多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂以提供医药上美观且适口的制剂。片剂含有活性成份与适于制造片剂且在医药上可接受的无毒性赋形剂的混合物。例如,这些赋形剂可为:惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例

如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或海藻酸；黏结剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可无包膜，或其可通过已知技术包膜以掩蔽药物的令人不愉快的味道或延迟在胃肠道中的崩解和吸收，并借此提供长期持续作用。例如，可使用水溶性味道掩蔽材料（例如，羟丙基-甲基纤维素或羟丙基纤维素）或时间延迟材料（例如，乙基纤维素、乙酸丁酸纤维素）。

[0279] 用于经口使用的调配物也可作为硬明胶胶囊存在，其中活性成份与惰性固体稀释剂（例如，碳酸钙、磷酸钙或高岭土）混合，或其可作为软明胶胶囊存在，其中活性成份与水溶性载体（例如，聚乙二醇）或油性介质（例如，花生油、液体石蜡或橄榄油）混合。

[0280] 水性悬浮液含有活性材料与适于制造水性悬浮液的赋形剂的混合物。这些赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂可为天然磷脂（例如，卵磷脂）、或环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物（例如，聚氧乙烯硬脂酸酯）、或环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物（例如，十七伸乙氧基鲸蜡醇）、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸与己糖醇的部分酯的缩合产物（例如，聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯）、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸与己糖醇酐的部分酯的缩合产物（例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯）。这些水性悬浮液亦可含有一或更多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯；一或更多种着色剂；一或更多种矫味剂；和一或更多种甜味剂，例如蔗糖、糖精或阿斯巴甜（aspartame）。可通过将活性成份悬浮于植物油（例如，花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）中或悬浮于诸如液体石蜡等矿物油中来调配油性悬浮液。这些油性悬浮液可含有增稠剂，例如，蜂蜡、硬石蜡或十六烷醇。可添加甜味剂（例如，彼等上文所述者）和矫味剂以提供适口经口制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂（例如，丁基化羟基苯甲醚或 α -生育酚）来保存。适于通过添加水来制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒含有活性成份与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一或更多种防腐剂的混合物。适宜分散剂或润湿剂和悬浮剂是通过已于上文中提到的来例示。也可存在其它赋形剂，例如，甜味剂、矫味剂和着色剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂（例如，抗坏血酸）加以保存。

[0281] 本发明的医药组合物也可呈水包油乳液形式。油相可为植物油（例如，橄榄油或花生油）或矿物油（例如，液体石蜡）或其混合物。适宜乳化剂可为天然磷脂（例如，大豆卵磷脂）、和衍生自脂肪酸与己糖醇肝的酯或部分酯（例如，山梨糖醇酐单油酸酯）、和这些部分酯与环氧乙烷的缩合产物（例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯）。这些乳液也可含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0282] 糖浆和酏剂可使用甜味剂（例如，甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖）来调配。这些调配物也可含有缓和剂、防腐剂、矫味剂和着色剂以及抗氧化剂。

[0283] 这些医药组合物可呈无菌可注射水溶液形式。可采用的可接受媒剂和溶剂包括水、林格氏溶液（Ringer's solution）和等渗氯化钠溶液。

[0284] 该无菌可注射制剂亦可为活性成份溶解于油相中的无菌可注射水包油微乳液。例如，可首先将活性成份溶解于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将该油性溶液引入水与甘油混合物中并处理以形成微乳液。

[0285] 这些可注射溶液或微乳液可通过局部浓注引入患者的血流中。或者，可有利地以维持本发明化合物的恒定循环浓度的方式施用该溶液或微乳液。可使用连续静脉内递送装置来维持此恒定浓度。

[0286] 这些医药组合物可呈用于肌内和皮下施用的无菌可注射水性或油性悬浮液形式。该悬浮液可根据已知技术使用已于上文提到的适宜分散剂或润湿剂和悬浮剂加以调配。无菌可注射制剂也可用于存于无毒性非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为溶解于1,3-丁二醇中的溶液。另外,习惯采用无菌不挥发油作为溶剂或悬浮介质。任何温和不挥发油(包括合成甘油单酯或甘油二酯)均可用于此目的。另外,在可注射制剂中可使用诸如油酸等脂肪酸。

[0287] 对于药物的直肠施用而言,该化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)也可以栓剂形式给药。可通过将药物与适宜无刺激赋形剂混合来制备这些组合物,该赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体从而在直肠中将熔化而释放药物。这些材料包括可可油、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0288] 对于局部使用而言,可采用含有式I化合物的乳霜、软膏、凝胶、溶液或悬浮液等。(对于本发明案而言,局部应用应包括漱口药水和漱口药。)

[0289] 本发明化合物可以鼻内形式经由局部使用适宜鼻内媒剂和递送装置施用,或经由经皮途径使用本领域技术人员所熟知的经皮皮肤贴片形式施用。当然,对于以经皮递送系统形式施用而言,整个剂量方案期间给药量应为连续的而非间歇的。本发明化合物也可作为栓剂采用诸如下述基质递送:可可油、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。当将本发明化合物投药给个体时,所选剂量量应根据各种因素而定,这些因素包括(但不限于)特定化合物的活性、个体症状的严重程度、施用途径、施用时间、化合物的排泄速率、治疗持续时间、组合中所用的其它药物、化合物和/或材料、和患者的年龄、性别、体重、疾病、总体健康状况和先前用药史。化合物的量和施用途径最终应由医师决定,但通常该剂量在作用位点应达到达成期望效果而不会造成实质性伤害或有害副作用的局部浓度。

[0290] 活体内施用可在整个治疗期间以单剂量连续或间歇方式(例如,以适宜间隔分剂量)实施。确定最有效施用方式和剂量的方法已为本领域技术人员所熟知,且应随用于疗法的调配物、疗法目的、所治疗靶细胞和所治疗个体而变化。可根据治疗医师所选择的剂量量和模式实施单次或多次施用。当活性化合物是盐、酯、前药等时,根据母体化合物计算所施用的量且因此实际所用重量应成比例增加。

[0291] 组合疗法

[0292] 本发明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)亦可与其它抗癌剂或化学治疗剂组合使用。

[0293] PARP抑制剂可增强抗癌药物的功效(Tentori等人,Pharmacological Research (2005)52:25-33),这些抗癌药物包括诸如顺铂和卡铂等铂化合物(Cancer Chemother.Pharmacol(1993)33:157-162和Mol Cancer Ther(2003)2:371-382)。PARP抑制剂已显示可增加诸如伊立替康和托泊替康等拓扑异构酶I抑制剂的抗肿瘤活性(Mol Cancer Ther(2003)2:371-382;和Clin.Cancer Res(2000)6:2860-2867;Daniel等人,Clin.Cancer Res(2009)15(4):1241-1249),且此已在活体内模型中得以证实(J Natl.Cancer Inst.(2004)96:56-67)。

[0294] PARP抑制剂亦可恢复对替莫唑胺(TMZ)的细胞毒性和抗增殖效应的敏感性

(Donawho等人, Clin. Cancer Res (2007) 13(9):2728-2737; Daniel等人, Clin. Cancer Res (2009) 15(4):1241-1249); Menear等人, J. Med. Chem. (2008) 51:6581-6591)。

[0295] PARP抑制剂可作为辐射增敏剂。PARP抑制剂在(缺氧)肿瘤细胞中敏化辐射疗法, 并通过防止肿瘤细胞在辐射疗法后自DNA的潜在致死(Br. J. Cancer (1984) 49(增刊VI):34-42; 和 Int. J. Radial Biol. (1999) 75:91-100)和亚致死(Clin. Oncol. (2004) 16(1):29-39)损害恢复来增强细胞杀死。据推测, 此机制是由于其防止DNA链断裂再结合的能力并通过影响若干DNA损害信号传导路径。

[0296] 本发明化合物可用作癌症治疗的化学增敏剂和辐射增敏剂。其可用于治疗先前已经受或目前正经受癌症治疗的哺乳动物。这些先前治疗包括预先化学疗法、辐射疗法、手术或免疫疗法(例如, 接种癌症疫苗)。

[0297] 在一些实施方案中, 本发明提供用于同时、分开或依序施用的包含化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)和第二抗癌剂的组合。在一些实施方案中, 本发明提供包含化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)、第二抗癌剂和医药上可接受的载体的医药组合物。

[0298] 在一些实施方案中, 本发明提供用于同时、分开或依序施用的化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)、辐射疗法和另一化学治疗剂的组合。

[0299] 本发明还提供用于制造药物的化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体), 该药物是用作癌症疗法中的辅助或用于通过与电离辐射或化学治疗剂组合来加强肿瘤细胞治疗。

[0300] 本发明还提供化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)用于制造药物的用途, 该药物用作癌症疗法中的辅助或用于通过与电离辐射和其它化学治疗剂组合来加强肿瘤细胞治疗。这些化合物也可与电离辐射和其它化学治疗剂组合使用。

[0301] 本发明还提供化学疗法或辐射疗法的方法, 该方法包括向有需要的患者施用有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)或包含本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)的组合物与电离辐射或化学治疗剂的组合。这些化合物也可与电离辐射和其它化学治疗剂组合施用。

[0302] 在组合疗法中, 本发明化合物可在向有需要的个体施用另一抗癌剂之前、同时或之后施用。

[0303] 本发明化合物和另一抗癌剂可以加性方式或协同方式起作用。本发明化合物与另一抗癌剂的协同组合可容许使用较低剂量的这些药物中之一或二者和/或以较小频率施用本发明化合物和其它抗癌剂中之一或二者和/或以较小频率施用这些药物可在不降低这些药物在癌症治疗中的功效的情况下降低与将这些药物施用个体相关的任何毒性。另外, 协同效应可改良这些药物在癌症治疗中的功效和/或减少与单独使用任一药物相关的任何不良或不期望副作用。

[0304] 与本发明化合物组合使用的抗癌剂或化学治疗剂的实施例可参见 Cancer Principles and Practice of Oncology, V.T.Devita和S.Hellman(编者), 第6版(2001), Lippincott Williams&Wilkins Publishers。普通技术人员应能够根据药物的具体特征和所涉及癌症辨别出可使用哪种药物组合。这些抗癌剂包括(但不限于)以下: HDAC抑制剂、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视色素受体调节剂、细胞毒性/细胞生长抑制剂、抗

增殖剂、异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂和其它血管生成抑制剂、细胞增殖和存活信号传导的抑制剂、细胞凋亡诱导剂和干扰细胞周期检查点的药物。本发明化合物在与辐射疗法共同施用时尤其有用。

[0305] “HDAC抑制剂”的实施例包括辛二酰基苯胺异羟肟酸(SAHA)、LAQ824、LBH589、PXD101、MS275、FK228、丙戊酸、丁酸和CI-994。

[0306] “雌激素受体调节剂”是指干扰或抑制雌激素与受体结合(与作用机制无关)的化合物。雌激素受体调节剂的实施例包括(但不限于)他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、LY353381、LY117081、托瑞米芬(toremifene)、氟维司群(fulvestrant)和SH646。

[0307] “雄激素受体调节剂”是指干扰或抑制雄激素与受体结合(与作用机制无关)的化合物。雄激素受体调节剂的实施例包括非那雄胺(finasteride)和其它5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特(nilutamide)、氟他胺(flutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、利阿唑(liarozole)和乙酸阿比特龙(abiraterone acetate)、MDV3100。

[0308] “类视色素受体调节剂”是指干扰或抑制类视色素与受体结合(与作用机制无关)的化合物。这些类视色素受体调节剂的实施例包括贝沙罗汀(bexarotene)、维A酸(tretinoin)、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、CC-二氟甲基鸟胺酸、ILX23-7553。

[0309] “细胞毒性/细胞生长抑制剂”是指主要通过直接干扰细胞的机能或抑制或干扰细胞有丝分裂而导致细胞死亡或抑制细胞增殖的化合物,其包括烷基化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、低氧可活化化合物、微管抑制剂/微管稳定剂、有丝分裂驱动蛋白的抑制剂、参与有丝分裂进程的激酶的抑制剂、抗代谢物、生物反应调节剂;激素/抗激素类治疗剂、造血生长因子、单株抗体靶向治疗剂、拓扑异构酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂和泛素连接酶抑制剂。

[0310] 细胞毒性剂的实施例包括(但不限于)环磷酰胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、卡莫司汀(car-mustine)(BCNU)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、白消安(busulfan)、曲奥舒凡(treosulfan)、塞特那(sertenef)、恶病质素(cachectin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、他索那明(tasonermin)、氯尼达明(lonidamine)、卡铂、六甲蜜胺(al tretamine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、二溴卫矛醇(dibromodulcitol)、雷莫司汀(ranimustine)、福莫司汀(fotemustine)、奈达铂(nedaplatin)、奥沙利铂脂质体(aroplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、替莫唑胺、甲磺酸甲酯、丙卡巴肼(procarbazine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、庚铂(heptaplatin)、雌莫司汀(estramustine)、甲苯磺酸英丙舒凡(improsulfan tosilate)、曲磷胺(trofوسفamide)、尼莫司汀(nimustine)、二溴螺氯铵(dibrospidium chloride)、嘌嘧替派(pumitepa)、乐铂(lobaplatin)、沙铂(satraplatin)、甲基丝裂霉素(profiromycin)、顺铂、伊罗夫文(irofulven)、右异环磷酰胺(dexifوسفamide)、顺式-胺二氯(2-甲基-吡啶)铂、苯甲基鸟嘌呤、葡磷酰胺(glufوسفamide)、GPX100、四氯化(反式,反式,反式)-双- μ -(己烷-1,6-二胺)- μ -[二胺-铂(II)]双[二胺(氯)铂(II)]、二氮丙啶基精胺(diarizidiny1-spermine)、三氧化二砷、1-(11-十二烷基胺基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星(zorubicin)、伊达比星(idarubicin)、柔红霉素(daunorubicin)、比生群(bisan-trene)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吡柔比星(pirarubicin)、吡蔡非特(pinafide)、伐芦比星(valrubicin)、胺柔比星(amrubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、吡柔比星

(pirarubicin)、抗瘤酮(antineoplaston)、3'-去胺基-3'-吗啉基-13-脱氧-10-羟基洋红霉素(3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxo-10-hydroxycarmino mycin)、脂质体蒽环霉素(annamycin)、加兰柔比星(galarubicin)、依利奈法德(elinafide)、MEN10755和4-去甲氧基-3-去胺基-3-氮丙啶基-4-甲基磺酰基-柔红霉素(参见W000/50032)。其它实施例包括Raf激酶抑制剂(例如Bay43-9006)和mTOR抑制剂(例如Wyeth的CCI-779和Ariad AP23573)。其它实施例是PBK抑制剂(例如LY294002)。在一个实施方案中,本发明化合物可与烷基化剂组合使用。

[0311] 烷基化剂的实施例包括(但不限于)氮芥类:环磷酰胺、异环磷酰胺、曲磷胺和苯丁酸氮芥;亚硝基脲类:卡莫司汀(BCNU)和洛莫司汀(CCNU);烷基磺酸酯类:白消安和曲奥舒凡;三氮烯类:达卡巴嗪、丙卡巴肼和替莫唑胺;含铂络合物:顺铂、卡铂、奥沙利铂脂质体和奥沙利铂。

[0312] 抗有丝分裂剂的实施例包括:同分异构秋水仙碱(allo-colchicine)、软海绵素B(halichondrin B)、秋水仙碱、秋水仙碱衍生物、多拉司他汀10(dolstatin 10)、美登素(maytansine)、根瘤菌素(rhizoxin)、硫代秋水仙碱(thio-colchicine)和半胱胺酸三苯甲基酯。低氧可活化化合物的一个实施例是替拉扎明(tirapazamine)。

[0313] 蛋白酶体抑制剂的实施例包括(但不限于)乳胞素(lactacystin)、波替单抗(bortezomib)、环氧甲酮四肽(epoxomicin),和肽醛类,例如MG132、MG115和PSI。

[0314] 微管抑制剂/微管稳定剂的实施例包括紫杉醇(paclitaxel)、硫酸长春地辛(vindesine sulfate)、长春新碱(vincristine)、长春花碱(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)、3',4'-二去氢-4'-脱氧-8'-去甲长春碱、多西紫杉醇(docetaxol)、根霉素、多拉司他汀、羟乙磺酸米伏布尔(mivobulin isethionate)、奥里斯他汀(auristatin)、西马多丁(cemadotin)、RPR109881、BMS184476、长春氟宁(vinfiunine)、克利特非辛(cryptophycin)、TDx258、埃坡霉素(epothilone)(参见例如美国专利第6,284,781号和第6,288,237号)和BMS188797。拓扑异构酶抑制剂的一些实施例是托泊替康、海卡他胺(hycaptamine)、伊立替康、卢比替康、依克沙替康(exatecan)、吉马替康(gimetecan)、双氟莫替康(difiomotecan)、甲硅烷基-喜树碱(silyl-camptothecin)、9-氨基喜树碱、喜树碱、克立那托(crisnatol)、丝裂霉素C(mitomycin C)、勒托替康(lurtotecan)、BNP1350、BNP11100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、替尼泊苷(teniposide)、索布佐生(sobuzoxane)、2'-二甲基氨基-2'-脱氧-依托泊苷、GL331、阿苏拉瑞(asulacriner)和地美司钠(dimesna);非喜树碱型拓扑异构酶-1抑制剂,例如吡啶并咪唑;和双重拓扑异构酶-1和II抑制剂,例如苯并吩嗪、XR20115761、MLN576和苯并吡啶并咪唑。

[0315] 在一实施方案中,有丝分裂驱动蛋白的抑制剂包括(但不限于)KSP的抑制剂、MKLP1的抑制剂、CENP-E的抑制剂、MCAK的抑制剂、Kif14的抑制剂、Mphosph1的抑制剂和Rab6-KIFL的抑制剂。

[0316] “参与有丝分裂进程的激酶的抑制剂”包括(但不限于)aurora激酶的抑制剂、Polo样激酶(PLK)的抑制剂(具体而言,PLK-I的抑制剂)、bub-1的抑制剂和bub-R1的抑制剂。

[0317] “抗增殖剂”包括反义RNA和DNA寡核苷酸,例如G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231和INX3001;和抗代谢物,例如依诺他滨(enocitabine)、卡莫氟(carmofur)、替加氟

(tegafur)、喷司他丁(pentostatin)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、三甲曲沙(trimetrexate)、氟达拉滨(fludarabine)、卡培他滨(capecitabine)、加洛他滨(galocitabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠(cytarabine ocfosfate)、福司他滨钠盐水合物(fosteabine sodium hydrate)、雷替曲塞(raltitrexed)、帕替曲塞(paltitrexid)、乙嘧替氟(emitofur)、噻唑呋林(tiazofurin)、地西他滨(decitabine)、诺拉曲塞(nolatrexed)、培美曲塞(pemetrexed)、奈拉滨(nelzarabine)、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、阿培里丁(aplidine)、海鞘素(ecteinascidin)、曲沙他滨(troxacitabine)、胺基蝶呤(aminopterin)、5-氟尿嘧啶(5-flurouracil)、阿拉诺新(alanosine)、苦马豆素(swainsonine)、洛美曲索(lometrexol)、右雷佐生(dexrazoxane)、甲硫胺酸酶和3-胺基吡啶-2-甲醛缩胺基硫脲。

[0318] 单株抗体靶向治疗剂的实施例包括具有连接至癌细胞特异性或靶细胞特异性单株抗体的细胞毒性剂或放射性同位素的治疗剂。实施例包括百克沙(Bexxar)。

[0319] “HMG-CoA还原酶抑制剂”是指3-羟基-3-甲基戊二酰基-CoA还原酶的抑制剂。可使用的HMG-CoA还原酶抑制剂的实施例包括(但不限于)洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(faivastatin)和阿托伐他汀(atorvastatin)。本发明所用的术语HMG-CoA还原酶抑制剂包括具有HMG-CoA还原酶抑制活性的化合物的所有医药上可接受的内酯和开环酸形式(即,其中内酯环打开以形成游离酸)以及盐和酯形式,且因此这些盐、酯、开环酸和内酯形式的使用包括在本发明的范畴内。

[0320] “异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂”是指抑制任一种或任一组合的异戊二烯基-蛋白转移酶的化合物,这些异戊二烯基-蛋白转移酶包括法呢基-蛋白转移酶(FPTase)、I型香叶基香叶基-蛋白转移酶(GGPTase-I)和II型香叶基香叶基-蛋白转移酶(GGPTase-II,亦称为Rab GGPTase)。

[0321] “血管生成抑制剂”是指抑制新血管形成(与作用机制无关)的化合物。血管生成抑制剂的实施例包括(但不限于)诸如酪氨酸激酶受体FIt-I(VEGFR1)和Flk-1/KDR(VEGFR2)的抑制剂等酪氨酸激酶抑制剂、表皮源、纤维母细胞源或血小板源生长因子的抑制剂、MMP(基质金属蛋白酶)抑制剂、整合素阻断剂、干扰素- α 、介白素-12、多硫酸戊聚糖酯(pentosan polysulfate);环氧合酶抑制剂,包括非类固醇消炎药(NSAID)(例如阿司匹林(aspirin)和布洛芬(ibuprofen))以及选择性环氧合酶-2抑制剂(例如塞利西卜(celecoxib)和罗非考昔(rofecoxib))(PNAS(1992)89:7384;J Mol.Endocrinol.(1996)16:107;Jpn.J.Pharmacol.(1997)75:105;Cancer Res(1991)57:1625;Cell(1998)93:705;Intl.J.Mol.Med.(1998)2:715;J Biol.Chem.(1999)274:9116)、类固醇消炎药(例如,皮质类固醇、盐皮质激素、地塞米松(dexamethasone)、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylpred)、倍他米松(betamethasone))、甲酰胺三唑、康布瑞塔汀A-4(combretastatin A-4)、角鲨胺、沙立度胺(thalidomide)、血管抑制素、肌钙蛋白-1、血管紧张素II拮抗剂(参见J.Lab.Clin.Med.(1985)105:141-145)和VEGF抗体(参见Nature Biotechnology(1999)17:963-968;Kim等人,(1993)Nature 362:841-844;W000/44777;和W000/61186)。

[0322] “干扰细胞周期检查点的药物”是指抑制转导细胞周期检查点信号的蛋白激酶、借此使癌细胞对DNA损害剂敏感的化合物。这些药物包括ATR、ATM、Chk1和Chk2激酶的抑制剂

及cdk和cdc激酶抑制剂,且其具体实施例是夫拉平度(flavopiridol)、CYC202(Cyclacel)、LY2606368和BMS-387032。

[0323] “细胞增殖和存活信号传导路径的抑制剂”是指抑制细胞表面受体和这些表面受体的下游信号转导级联的医药物。这些药物包括EGFR和/或HER2的抑制剂(例如吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)和曲妥珠单抗(trastuzumab))、IGFR的抑制剂、细胞因子受体的抑制剂、MET的抑制剂、PI3K的抑制剂、丝胺酸/苏胺酸激酶的抑制剂、Raf激酶的抑制剂(例如,PLX-4032和PLX-4720)、MEK的抑制剂(例如,AZD6244、CI-1040和PD-098059)和mTOR的抑制剂(例如,依维莫司(Everolimus)和Ariad AP23573)。这些药物包括小分子抑制剂化合物和抗体拮抗剂。

[0324] “细胞凋亡诱导剂”包括TNF受体家族成员(包括TRAIL受体)的活化剂。

[0325] 在一实施方案中,本发明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)可与一或更多种(特定言之,一种、两种或三种)选自替莫唑胺、顺铂、卡铂、奥沙利铂、伊立替康和托泊替康的药物组合用于治疗癌症。

[0326] 本发明化合物还可与下列治疗剂中的任一或更多者组合用于治疗癌症:阿巴瑞克(abarelix)(Plenaxis**depot**[®]);阿地白介素(aldesleukin)(**Prokine**[®]);阿地白介素(Aidesleukin)(**Proleukin**[®]);阿仑珠单抗(Alemtuzumabb)(**Campath**[®]);阿曲诺英(alitretinoin)(**Panretin**[®]);别嘌呤醇(allopurinol)(**Zyloprim**[®]);六甲嘧胺(**Hexalen**[®]);胺磷汀(amifostine)(**Ethyol**[®]);阿那曲唑(anastrozole)(**Arimidex**[®]);三氧化二砷(**Trisenox**[®]);天冬酰胺酶(**Elspar**[®]);阿扎胞苷(azacitidine)(**Vidaza**[®]);贝伐单抗(bevacuzimab)(**Avastin**[®]);贝沙罗汀胶囊(**Targretin**[®]);贝沙罗汀凝胶(**Targretin**[®]);博来霉素(bleomycin)(**Blenoxane**[®]);波替单抗(bortezomib)(**Velcade**[®]);静脉内使用的白消安(**Busulfex**[®]);经口白消安(**Myleran**[®]);卡普睾酮(calusterone)(**Methosarb**[®]);卡培他滨(**Xeloda**[®]);卡铂(**Paraplatin**[®]);卡莫司汀(**BCNU**[®], **BiCNU**[®]);卡莫司汀(**Gliadel**[®]);卡莫司汀与聚苯丙生(Polifeprosan)20植入物(Gliadel**Wafer**[®]);塞利西卜(**Celebrex**[®]);西土西单抗(cetuximab)(**Erbitux**[®]);苯丁酸氮芥(**Leukeran**[®]);顺铂(**Platinol**[®]);克拉屈滨(cladribine)(**Leustatin**[®], **2-CdA**[®]);氯苯吩嗪(clofarabine)(**Clolar**[®]);环磷酰胺(**Cytosan**[®], **Neosar**[®]);环磷酰胺(**Cytosan Injection**[®]);环磷酰胺(Cytosan**Tablet**[®]);阿糖胞苷(Cytosar-**U**[®]);阿糖胞苷脂质体(**DepoCyt**[®]);达卡巴嗪(**DTIC-Dome**[®]);更生霉素(dactinomycin)、放线菌素D(actinomycin D)(**Cosmegen**[®]);促红血球生成素α(Darbepoetin alfa)(**Aranesp**[®]);柔红霉素脂质体(**DanuoXome**[®]);柔红霉素,道诺霉素(daunomycin)(**Daunorubicin**[®]);柔红霉素,道诺霉素(**Cerubidine**[®]);地尼白介素2(Denileukin diftitox)(**Ontak**[®]);右雷佐生(**Zinecard**[®]);多西他赛(docetaxel)(**taxotere**[®]);多柔比星(Adriamycin**PFS**[®]);多柔比星(

Adriamycin®, **Rubex®**);多柔比星(**Adriamycin PFS Injection®**);多柔比星脂质体(**Doxil®**);丙酸甲雄烷酮(**Dromostanolone®**);丙酸甲雄烷酮(**Masterone Injection®**);爱立特氏B溶液(**Elliott's B Solution**)(**Elliott's B Solution®**);表柔比星(**Ellence®**);阿法依伯汀(**Epoetin alfa**)(**epogen®**);埃罗替尼(**Tarceva®**);雌莫司汀(**Emcyt®**);磷酸依托泊苷(**Etopophos®**);依托泊苷,VP-16(**Vepesid®**);依西美坦(exemestane)(**Aromasin®**);非格司亭(**Filgrastim**)(**Neupogen®**);氟尿苷(动脉内)(**FUDR®**);氟达拉滨(**Fludara®**);氟尿嘧啶,5-FU(**Adrucil®**);氟维司群(**Faslodex®**);吉非替尼(**Iressa®**);吉西他滨(gemcitabine)(**Gemzar®**);吉姆单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(**Mylotarg®**);乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)(**Zoladex Implant®**);乙酸戈舍瑞林(**Zoladex®**);乙酸组胺瑞林(histrelin acetate)(**Histrelin implant®**);羟基脲(**Hydrea®**);替坦异贝莫单抗(Ibritumomab Tiuxetan)(**Zevalin®**);伊达比星(**Idamycin®**);异环磷酰胺(**IFEX®**);甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)(**Gleevec®**);干扰素 α 2a(Roferon **A®**);干扰素 α -2b(**IntronA®**);伊立替康(**Camptosar®**);来那度胺(lenalidomide)(**Revlimid®**);来曲唑(letrozole)(**Femara®**);甲酰四氢叶酸(leucovorin)(**Wellcovorin®**,**leucovorin®**);乙酸亮丙瑞林(**Eligard®**);左旋咪唑(levamisole)(**Ergamisol®**);洛莫司汀,CCNU (**CeeBU®**);双氯乙基甲胺(meclorethamine),氮芥(**Mustargen®**);乙酸甲地孕酮(**Megace®**);美法仑(melphalan),L-PAM(**Alkeran®**);巯基嘌呤,6-MP(**Purinethol®**);美司钠(mesna)(**Mesnex®**);美司钠(Mesnex **tabs®**);胺甲蝶呤(**Methotrexate®**);甲氧沙林(methoxsalen)(**Uvadex®**);丝裂霉素C(**Mutamycin®**);米托坦(mitotane)(**Lysodren®**);米托蒽醌(mitoxantrone)(**Novantrone®**);苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)(**Durabolin-50®**);耐拉滨(nelarabine)(**Arranon®**);诺非单抗(Nofetumomab)(**Verluma®**);奥普瑞白介素(Oprelvekin)(**Neumega®**);奥沙利铂(**Eloxatin®**);紫杉醇(**Paxene®**);紫杉醇(**Taxol®**);紫杉醇蛋白质结合颗粒(**Abraxane®**);帕利夫明(palifermin)(**Kepivance®**);帕玛二磷酸(pamidronate)(**Aredia®**);培加酶(pegademase)(Adagen(Pegademase Bovine)®);培加帕酶(pegaspargase)(**Oncaspar®**);培非司亭(Pegfilgrastim)(**Neulasta®**);培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)(**Alimta®**);喷司他丁(**Nipent®**);哌泊溴烷(pipobroman)(**Vercyte®**);普利霉素(plicamycin),光辉霉素(mithramycin)(**Mithracin®**);卟吩姆钠(porfimer sodium)(**Photofrin®**);丙卡巴肼(**Matulane®**);奎纳克林(quinacrine)(**Atabrine®**);拉布立酶(Rasburicase)(**Elitek®**);利妥昔单抗(Rituximab)(**Rituxan®**);沙格司亭(sarrgramostim)(**Leukine®**);沙格司亭(**Prokine®**);索拉非尼(sorafenib)(

Nexavar®);链脲霉素(streptozocin)(**Zanosar®**);马来酸舒尼替尼(sunitinib maleate)(**Sutent®**);滑石粉(**Sclerosol®**);他莫昔芬(**Nolvadex®**);替莫唑胺(**Temodar®**);替尼泊苷,VM-26(**Vumon®**);睾内酯(**Teslac®**);硫鸟嘌呤,6-TG(**Thioguanine®**);噻替派(thiotepa)(**Thioplex®**);托泊替康(**Hycamtin®**);托瑞米芬(**Fareston®**);托西莫单抗(Tositumomab)(**Bexxar®**);托西莫单抗/I-131托西莫单抗(**Bexxar®**);曲妥珠单抗(**Herceptin®**);维A酸, ATRA(**Vesanoid®**);尿嘧啶氮芥(Uracil Mustard **Capsules®**);伐芦比星(valrubicin)(**Valstar®**);长春花碱(**Velban®**);长春新碱(**Oncovin®**);长春瑞滨(**Navelbine®**);福瑞斯达(Vorinostat)(**Zolinza®**);唑来膦酸盐(zoledronate)(**Zometa®**);尼勒替尼(nilotinib)(**Tasigna®**)和达沙替尼(dasatinib)(**Sprycel®**)。

[0327] 本发明的另一实施方案是本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)与抗病毒剂(例如核苷类似物,包括更昔洛韦(ganciclovir))组合用于治疗癌症的用途。

[0328] 本发明的另一实施方案是本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)与基因疗法组合用于治疗癌症的用途。关于治疗癌症的基因策略的综述,参见Hall等人(Am J Hum Genet(1997)61:785-789)和Kufe等人(Cancer Medicine,第5版,第876-889页,BCDecker,Hamilton2000)。可使用基因疗法来递送任一肿瘤抑制基因。这些基因的实施例包括(但不限于)可经由重组病毒介导的基因转移递送的p53、uPA/uPAR拮抗剂(“Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice,” Gene Therapy, August(1998)5(8):1105-13)和干扰素 γ (J. Immunol.(2000)164:217-222)。

[0329] 本发明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)也可与固有多重药物抗性(MDR)、尤其与转运蛋白的高水平表达有关的MDR的抑制剂组合施用。这些MDR抑制剂包括p-糖蛋白(P-gp)抑制剂,例如LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853、维拉帕米(verapamil)和PSC833(伐司朴达(Valspodar))。

[0330] 本发明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)可与镇吐药结合使用,以治疗恶心或呕吐,包括可由使用本发明化合物(单独或与辐射疗法一起)引起的急性、延迟、后期和预想呕吐。为预防或治疗呕吐,本发明化合物可与其它镇吐药结合使用,这些镇吐药尤其为神经激肽-1受体拮抗剂、5HT₃受体拮抗剂(例如,昂丹司琼(ondansetron)、格拉司琼(granisetron)、托烷司琼(tropisetron)和扎托司琼(zatisetron))、GABA_B受体激动剂(例如,巴氯芬(baclofen))、皮质类固醇(例如,Decadron(地塞米松)、Kenalog、Aristocort、Nasalide、Preferid、Benecorten)、抗多巴胺剂,例如吩噻嗪类(例如,丙氯拉嗪(prochlorperazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、硫利哒嗪(thioridazine)和美索达嗪(mesoridazine))、甲氧氯普胺(metoclopramide)或屈大麻酚(dronabinol)。在一实施方案中,施用选自神经激肽-1受体拮抗剂、5HT₃受体拮抗剂和皮质类固醇的镇吐药作为佐剂,以治疗或预防可由施用本发明化合物引起的呕吐。

[0331] 本发明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)也可与用于治疗贫血的药物一起施用。此贫血治疗剂是(例如)连续红血球生成受体活化剂(例如,阿法依伯汀)。

[0332] 本发明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)也可与用于治疗嗜中性白血球减少症的药物一起施用。此嗜中性白血球减少症治疗剂是(例如)可控嗜中性粒细胞生成和功能的造血生长因子,例如人类粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。G-CSF的实施例包括非格司亭。

[0333] 本发明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)也可与诸如左旋咪唑、异丙肌苷(isoprinosine)和日达仙(Zadaxin)等免疫增强药物一起施用。

[0334] 本发明化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)也可与Xgeva™(地诺单抗(denosumab))或双膦酸盐类(应理解为包括双膦酸盐类、二膦酸盐类、双膦酸类和二膦酸类)组合,以用于治疗或预防癌症(包括骨癌)。双膦酸盐类的实施例包括(但不限于):依替膦酸盐(etidronate)(Didronel)、帕米膦酸盐(pamidronate)(Aredia)、阿伦膦酸盐(alendronate)(Fosamax)、利塞膦酸盐(risedronate)(Actonel)、唑来膦酸盐(zoledronate)(Zometa)、伊班膦酸盐(ibandronate)(Boniva)、英卡膦酸盐(incadronate)或斯孟膦酸盐(cimadronate)、氯膦酸盐(clodronate)、EB-1053、米诺膦酸盐(minodronate)、奈力膦酸盐(neridronate)、吡膦酸盐(piridronate)和替鲁膦酸盐(tiludronate),包括其任一及所有医药上可接受的盐、衍生物、水合物和混合物。

[0335] 本发明涵盖本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)与电离辐射和/或与选自下列的第二化合物的组合的用途:HDAC抑制剂、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视色素受体调节剂、细胞毒性/细胞生长抑制剂、抗增殖剂、异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、血管生成抑制剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR- δ 激动剂、抗病毒剂、固有多重药物抗性的抑制剂、镇吐药、用于治疗贫血的药物、用于治疗嗜中性白血球减少症的药物、免疫增强药物、细胞增殖和存活信号传导的抑制剂、干扰细胞周期检查点的药物、细胞凋亡诱导剂和双膦酸盐。

[0336] 申请专利范围的范畴还包括治疗癌症的方法,其包含将治疗有效量的本发明所详述化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)化合物或其任何变体)与辐射疗法组合和/或与选自以下的化合物组合施用:HDAC抑制剂、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视色素受体调节剂、细胞毒性/细胞生长抑制剂、抗增殖剂、异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、血管生成抑制剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR- δ 激动剂、抗病毒剂、固有多重药物抗性的抑制剂、镇吐药、用于治疗贫血的药物、用于治疗嗜中性白血球减少症的药物、免疫增强药物、细胞增殖和存活信号传导的抑制剂、干扰细胞周期检查点的药物、细胞凋亡诱导剂和双膦酸盐。

实施例

[0337] 可通过参照以下实施例进一步理解本发明,提供这些实施例以供举例说明而非意欲加以限制。

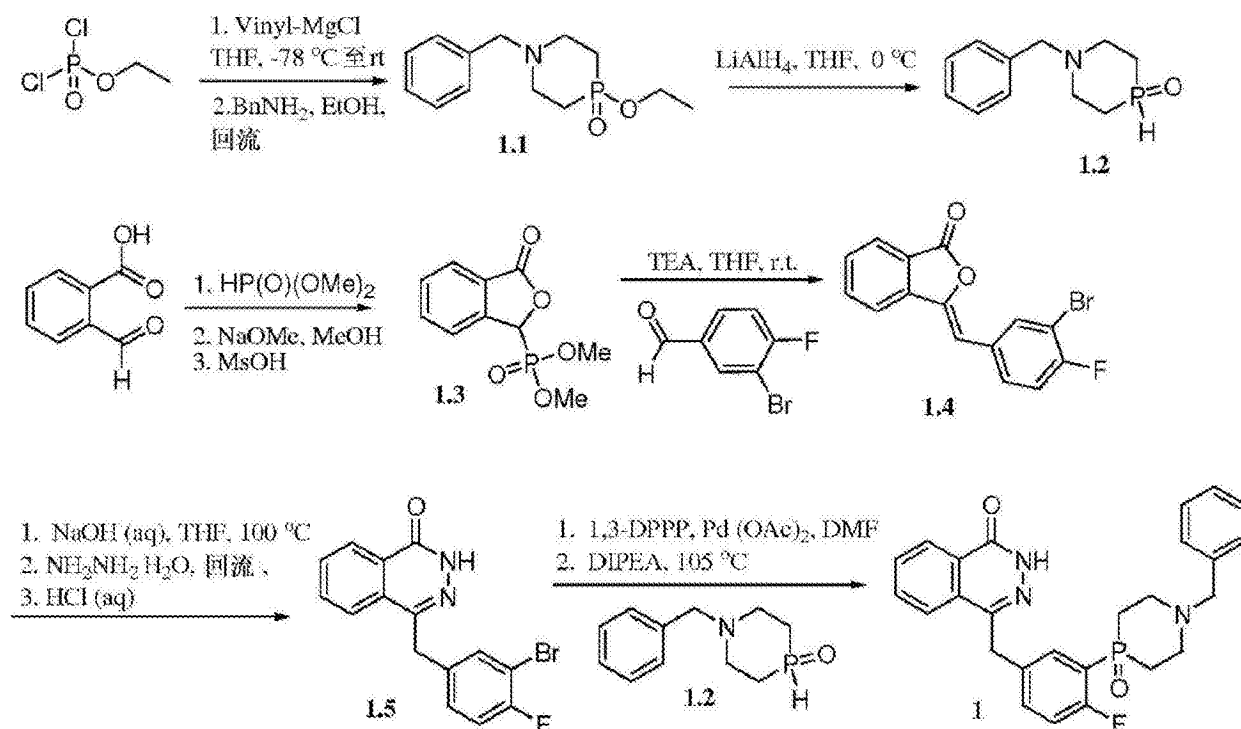
[0338] 化学描述和下文实施例中所用的缩写是:AcCl(乙酰氯);Cbz-Cl(氯甲酸苄甲基酯);DCM(二氯甲烷);DIPEA(二异丙基乙胺);DMF(二甲基甲酰胺);DMSO(二甲基亚砷);eq.

(当量);EtOAc(乙酸乙酯);EtOH(乙醇);mol.sieves(分子筛);HATU[六氟磷酸(7-氮杂苯并三唑-1-基)-四甲基脒鎓盐];MeCN(乙腈);MeOH(甲醇);MS(质谱);MW(微波);NBS(N-溴琥珀酰亚胺);NMR(核磁共振);iPrOH(异丙醇);RT(室温);sat.aq.(饱和水溶液);SiO₂(硅胶);和THF(四氢呋喃)。t-BuOH(叔丁醇);TLC(薄层层析)和TFA(三氟乙酸)。

[0339] 实施例1

[0340] 4-(3-(1-苯甲基-4-氧代(oxido)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮

[0341]



[0342] 步骤1.1:1-苯甲基-4-乙氧基-1,4-氮杂磷杂环己烷4-氧化物(1.1)的合成:

[0343] 化合物 1.1 是如文献中所公开由二乙烯基亚磷酸乙酯(Maier, L.Helv.Chim.Acta1971,54,275)随后与苯甲基胺在回流乙醇中偶合(Dunne等人, J.Org.Chem.,2005,70,10803-10809)来制备。

[0344] 步骤1.2:1-苯甲基-1,4-氮杂磷杂环己烷4-氧化物(1.2)的合成:

[0345] 在0℃下,经5分钟时间,将2M氢化铝锂的THF溶液(3.16mL,6.32mmol)逐滴添加至 1.1(2.00g,7.90mmol)的THF(30mL)搅拌溶液中。在0℃下搅拌45分钟后,非常缓慢地逐滴添加H₂O(300μL),随后添加15%NaOH(300μL),随后添加H₂O(900μL)。所得浆液在室温下搅拌 1h,过滤,滤饼用THF(200mL)洗涤,且浓缩滤液得到粗半固体。使用0-30%(梯度)MeOH/DCM 实施柱层析,获得黄色油状产物7(1.20g,72.6%)。

[0346] 步骤1.3:3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基磷酸二甲酯(1.3)的合成

[0347] 在0℃下,在氮气中,将亚磷酸二甲酯(100g,0.909mol)逐滴添加至甲醇钠(0.909mol)存于甲醇(800ml)中的经搅拌溶液中。添加完成后,将反应混合物再搅拌5分钟,并经0.5h分5份添加2-羧基苯甲醛(95.5g,0.64mol)。使经搅拌混合物升温至室温,随后将其再搅拌30分钟。随后在冰中冷却反应,并分份添加甲磺酸(96g,1.0mol),同时保持反应温度在10℃以下。在真空中移除溶剂。将残留物分配于DCM(1.8L)与水(0.45L)之间,并分离有

机层,用水(2×450mL)洗涤并干燥(MgSO₄)。在真空中移除溶剂,用醚(150mL)研磨残留物。通过过滤收集所得固体,用醚(30mL)洗涤并在真空中干燥,得到白色结晶固体状1.3(140g)。¹H NMR(250MHz, DMSO-d₆)δ(ppm):3.65(d, 3H), 3.85(d, 3H), 6.4(d, 1H), 7.75(m, 2H), 7.85–8.05(m, 2H); LCMS, m/z(M+H):243。

[0348] 步骤1.4:3-(3-溴-4-氟苯亚甲基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.4)的合成:

[0349] 在0℃下,将TEA(2.11mL, 15.17mmol)逐滴添加至3-溴-4-氟苯甲醛(3.08g, 15.17mmol)和化合物1.3(3.67g, 15.17mmol)的THF(40mL)搅拌溶液中。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜,浓缩,并将残留物在H₂O(300mL)中制成浆液,保持1h,过滤,用H₂O(2×150mL)、己烷(2×100mL)、醚(2×150mL)洗涤,并干燥,得到白色粉末状1.4(3.80g, 78.5%)。

[0350] 步骤1.5:4-(3-溴-4-氟苯基)酞嗪-1(2H)-酮(1.5)的合成:

[0351] 在室温下,将NaOH水溶液(13N, 4.25mL)添加至1.4(3.80g, 11.91mmol)的H₂O(60mL)悬浮液中。将混合物在90℃下搅拌1h,冷却至70℃,缓慢添加胍单水合物(8.11mL, 116.70mmol),并在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用浓HCl酸化至pH~4,过滤,用H₂O(2×150mL)洗涤,在醚(200mL)中超声处理,过滤,用醚(100mL)洗涤并干燥,获得白色粉末状1.5(3.17g, 79.9%)。

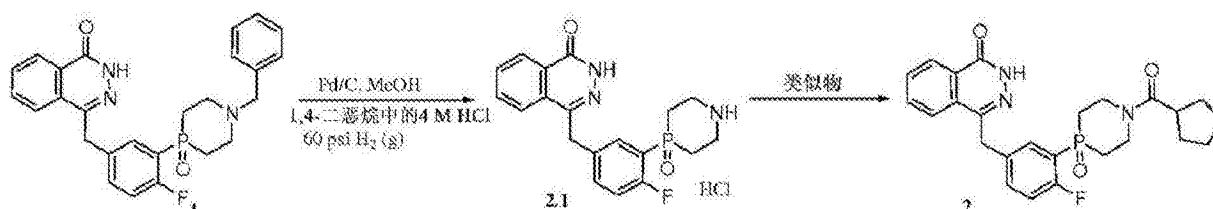
[0352] 步骤1.6:4-(3-(1-苯甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯基)酞嗪-1(2H)-酮(1)的合成:

[0353] 将乙酸钯(II)(386mg, 1.72mmol)和1,3-双(二苯基膦基)丙烷(710mg, 1.72mmol)在DMF(30mL)中搅拌15分钟。添加10(3.82g, 11.47mmol)、7(2.40g, 11.47mmol)和DIPEA(10mL, 57.36mmol)的DMF(30mL)溶液,并将反应混合物在120℃下搅拌过夜。浓缩后,使用0–10%(梯度)MeOH/DCM柱层析,得到淡黄色半固体,将其稀释于DCM(100mL)中,用H₂O(2×100mL)洗涤,水性层用DCM(100mL)萃取,合并的有机层随后用盐水(100mL)洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩,在醚中超声处理并过滤,获得浅黄色固体状1(3.27g, 61.8%)。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz)δ8.35(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.82(m, 3H), 7.65(m, 1H), 7.32(m, 3H), 7.24(m, 3H), 4.43(s, 2H), 3.66(s, 2H), 2.94(m, 8H), 2.42(m, 2H), 2.07(t, 2H)。MS(ESI)m/z=462.2(MH⁺)。

[0354] 实施例2

[0355] 4-(3-(1-(环戊烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0356]



[0357] 步骤2.1:4-(4-氟-3-(4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(2.1)的合成

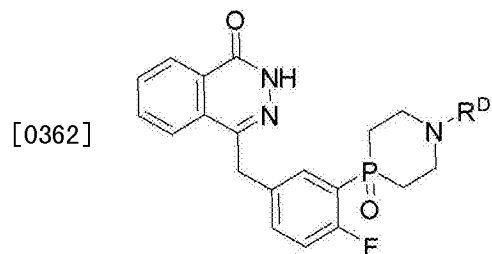
[0358] 将化合物1(1.00g, 2.17mmol)、1,4-二噁烷中的4M HCl(2mL)和Pd(OH)₂/C(20%wt.

湿度, 1g) 在 MeOH (30mL) 中的混合物在 60psi H_2 中氢化过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤, 用温 MeOH (100mL) 洗涤, 并将合并的滤液浓缩并冻干, 得到浅粉色盐酸盐形式的 2.1 (800mg, 90.5%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.35(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.84(m, 3H), 7.66(m, 1H), 7.22(m, 1H), 4.40(s, 2H), 3.21(m, 2H), 2.91(m, 2H), 2.40(m, 3H), 2.09(m, 2H)。LCMS (ESI+) m/z = 372.1 (M+H)。

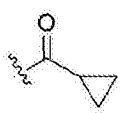
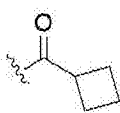
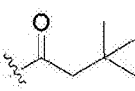
[0359] 步骤 2.2: 4-(3-(1-(环戊烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(2)的合成

[0360] 在 0°C 下, 将环戊烷羰基氯 (16 μ L, 0.13mmol) 添加至 2.1 (43.9mg, 0.11mmol) 和 DIPEA (28 μ L, 0.16mmol) 的 DCM (1mL) 溶液中, 并将反应混合物搅拌 1h。使用 10% MeOH/DCM 对浓缩的残留物实施制备型 TLC 并冻干, 得到白色粉末状 2 (38mg, 75.5%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.35(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.84(m, 3H), 7.66(m, 1H), 7.22(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.43(s, 2H), 4.32(m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.38(m, 2H), 2.15(m, 2H), 1.76(m, 8H)。LCMS (ESI+) m/z = 468.2 (M+H)。

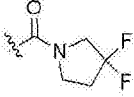
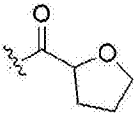
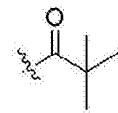
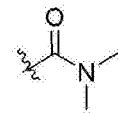
[0361] 实施例 3-10



[0363]

实施 例 编号	R ^D	化学名称	¹ H NMR (300 MHz) (溶剂) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
3		4-(3-(1-(环丙烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	(DMSO-d6) 12.58 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 2.08 (m, 6H), 0.74 (m, 4H)。	441
4		4-(3-(1-(环丁烷羰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	(DMSO-d6) 12.58 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.64 (m, 3H), 2.08 (m, 8H), 1.74 (m, 2H)。	455
5		4-(3-(1-(3,3-二甲基丁酰基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	(DMSO-d6) 12.58 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.32 (m,	471

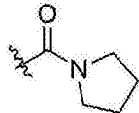
[0364]

			4H), 1.00 (s, 9H).	
6		4-(3-(1-(3,3-二 氟吡咯烷-1-羰 基) -4-氧代-1,4-氮 杂磷杂环己-4- 基) -4-氟苯甲基)酞 嗪-1(2H)-酮	(CD ₃ OD) 8.35 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.66 (m, 8H), 2.40 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.19 (t, 1H).	506
7		4-(4-氟-3-(4-氧 代-1-(四氢呋喃 -2-羰基)-1,4-氮 杂磷杂环己-4- 基)苯甲基)酞嗪 -1(2H)-酮	(DMSO-d ₆) 12.58 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 5H).	471
8		4-(4-氟-3-(4-氧 代-1-新戊酰基 -1,4-氮杂磷杂环 己-4-基)苯甲基) 酞嗪-1(2H)-酮	(CDCl ₃) 10.22 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).	457
9		4-(2-氟-5-((4-氧 代-3,4-二氢酞嗪 -1-基)甲基)苯 基)-N,N-二甲基 -1,4-氮杂磷杂环 己烷-1-甲酰胺 4-氧化物	(CDCl ₃) 10.14 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.03 (m, 2H).	443

[0365]

--	--	--	--	--

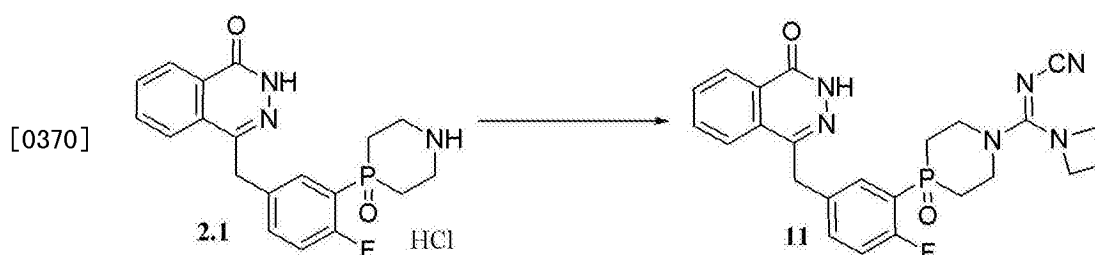
[0366]

10		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-新戊酰基-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) 12.58 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 4H)。	469
----	---	---	---	-----

[0367] 实施例3-10的化合物是使用合适的起始材料和试剂按照与实施例2中相同的程序来制备。

[0368] 实施例11

[0369] (E/Z)-N-(氮杂环丁-1-基(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)亚甲基)氰胺

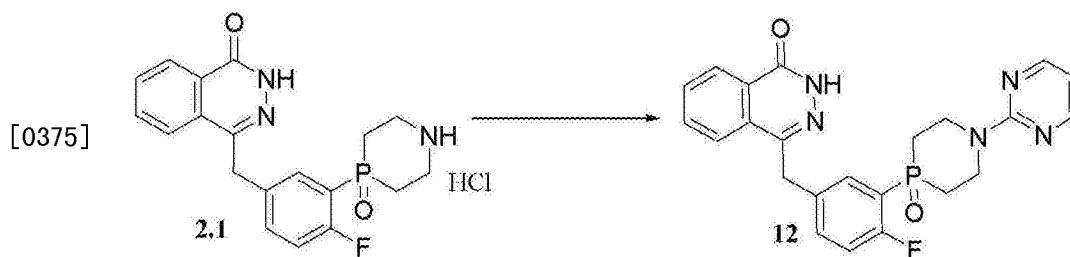


[0371] (E/Z)-N-(氮杂环丁-1-基(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-1-基)亚甲基)氰胺(11)的合成:

[0372] 将N-氰基二硫基亚氨基碳酸二甲酯(132mg, 0.90mmol)、DIPEA(157μL, 0.90mmol)和2.1(85mg, 0.18mmol)一起混合于异丙醇(2mL)中,并在100℃下搅拌过夜。冷却至室温后,添加氮杂环丁烷盐酸盐(169mg, 1.80mmol)和DIPEA(157μL, 0.90mmol),并将混合物在110℃下搅拌过夜。使用10%MeOH/DCM对浓缩的残留物实施制备型TLC并冻干,得到白色粉末状11(40mg, 46.3%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 12.55(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.89(m, 1H), 7.78(m, 2H), 7.61(m, 1H), 7.28(m, 1H), 4.38(s, 1H), 4.24(t, 2H), 3.70(m, 2H), 2.20(m, 8H)。LCMS(ESI+) m/z = 479.0(M+H)。

[0373] 实施例12

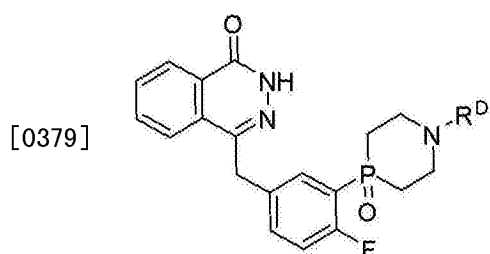
[0374] 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮



[0376] 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(12)的合成:

[0377] 将2.1(50mg, 0.12mmol)、DIPEA(107 μ L, 0.61mmol)和2-氯吡啶(70mg, 0.61mmol)在异丙醇(1mL)中的混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌过夜, 浓缩并使用10%MeOH/DCM实施制备型TLC并冻干, 获得白色粉末状3a(30mg, 54.4%)。 ^1H NMR(CD_3OD , 300MHz) δ 8.38(m, 3H), 7.96(d, 1H), 7.85(m, 3H), 7.63(m, 1H), 7.16(m, 1H), 6.69(t, 1H), 4.73(m, 3H), 4.43(s, 2H), 3.91(m, 2H), 2.37(m, 2H), 2.05(t, 2H)。LCMS(ESI+) m/z = 451.2(M+H)。

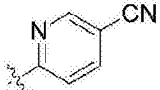
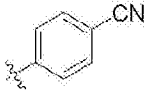
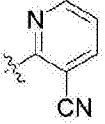
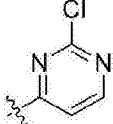
[0378] 实施例13-37



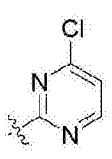
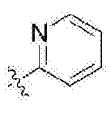
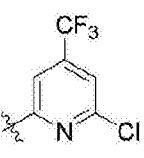
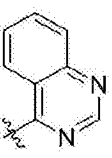
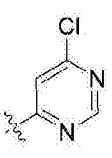
[0380]

实施例 编号	R^D	化学名称	^1H NMR (300 MHz) (溶剂) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
13		4-(3-(1-(6-氯吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯	(CDCl_3) 9.96 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (d,	484

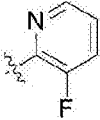
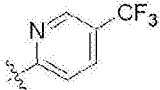
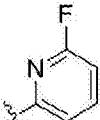
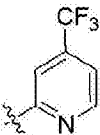
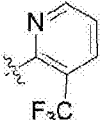
[0381]

		甲基) 酞 嗪 -1(2H)-酮	1H), 7.00 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.12 (m, 2H)。	
14		6-(4-(2-氟-5-((4- 氧代-3,4-二氢酞 嗪-1-基)甲基)苯 基)-4-氧代-1,4- 氮杂磷杂环己 -1-基)烟腈	(CDCl ₃) 10.23 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.11 (m, 2H)。	474.0
15		4-(4-(2-氟-5-((4- 氧代-3,4-二氢酞 嗪-1-基)甲基)苯 基)-4-氧代-1,4- 氮杂磷杂环己 -1-基)苯甲腈	(DMSO-d ₆) 8.38 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.90 (m, 7H), 7.65 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。	473.0
16		2-(4-(2-氟-5-((4- 氧代-3,4-二氢酞 嗪-1-基)甲基)苯 基)-4-氧代-1,4- 氮杂磷杂环己 -1-基)烟腈	(DMSO-d ₆) 12.57 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.16 (m, 2H)。	474.0
17		4-(3-(1-(2-氯 嘧 啶-4-基)-4-氧代 -1,4-氮杂磷杂环 己-4-基)-4-氟苯 甲 基) 酞 嗪 -1(2H)-酮		484.0

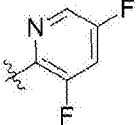
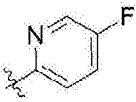
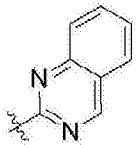
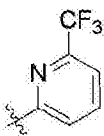
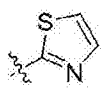
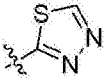
[0382]

18		4-(3-(1-(4-氯吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	484.0
19		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	449.0
20		4-(3-(1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	551.9
21		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(喹唑啉-4-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	500.0
22		4-(3-(1-(6-氯吡啶-4-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	484.0

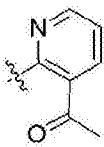
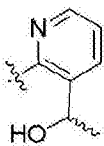
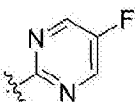
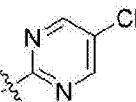
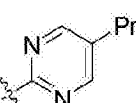
[0383]

23		4-(4-氟-3-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	467.0
24		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	517.0
25		4-(4-氟-3-(1-(6-氟吡啶-2-基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	467.0
26		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	517.0
27		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	517.0

[0384]

28		4-(4- 氟 -3-(1-(3,5- 二 氟 吡啶-2-基) -4- 氧代 -1,4- 氮 杂磷杂环己-4- 基)苯甲基)酞嗪 -1(2H)-酮	485
29		4-(4- 氟 -3-(1-(5- 氟吡啶-2-基)-4- 氧代-1,4-氮杂磷 杂环己-4-基)苯 甲 基) 酞 嗪 -1(2H)-酮	467.0
30		4-(4- 氟 -3-(4- 氧 代-1-(喹唑啉-2- 基)-1,4- 氮杂磷 杂环己-4-基)苯 甲 基) 酞 嗪 -1(2H)-酮	500.0
31		4-(4- 氟 -3-(4- 氧 代-1-(6-(三氟甲 基)吡啶-2-基) -1,4-氮杂磷杂环 己-4-基)苯甲基) 酞嗪-1(2H)-酮	517.0
32		4-(4- 氟 -3-(4- 氧 代-1-(噻唑-2-基) -1,4-氮杂磷杂环 己-4-基)苯甲基) 酞嗪-1(2H)-酮	455.0
33		4-(4- 氟 -3-(4- 氧 代-1-(噻二唑-2-	456.0

[0385]

		基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		
34		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(乙酰基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		491.2
35		(±)-4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(3-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		493.1
35		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氟)嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		468.1
36		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(氯)嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		484.1
37		4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(5-(正丙基)嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己		492.2

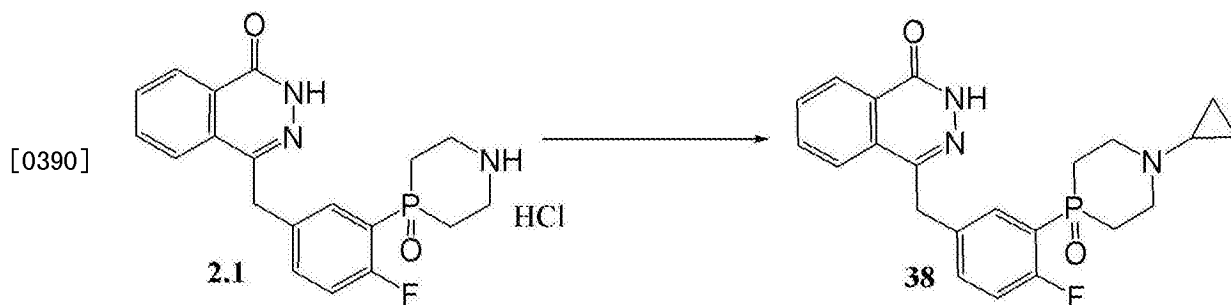
[0386]

		-4-基)苯甲基)酞 嗪-1(2H)-酮		
--	--	-------------------------	--	--

[0387] 实施例13-37的化合物是使用合适的起始材料及试剂遵循与实施例12中相同的程序来制备。

[0388] 实施例38

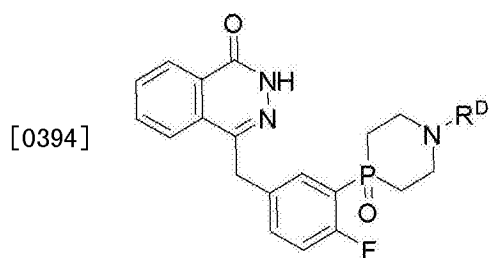
[0389] 4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮



[0391] 4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(38)的合成:

[0392] 将乙酸(56 μ L, 0.98mmol)添加至化合物2.1(100mg, 0.25mmol)和[(1-乙氧基-1-环丙基)氧基]三甲基硅烷(74 μ L, 0.37mmol)的MeOH(6mL)溶液中,并在室温下搅拌5分钟。添加NaBH₃CN(25mg, 0.40mmol),并将混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌4h,浓缩,稀释于EtOAc(30mL)中,用饱和NaHCO₃(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩并使用10%MeOH/DCM实施制备型TLC并冻干,获得白色粉末状38(60mg, 59.5%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 10.24(s, 1H), 8.45(d, 1H), 7.96(m, 1H), 7.76(m, 3H), 7.43(m, 1H), 7.05(m, 1H), 4.33(s, 2H), 3.17(m, 3H), 2.28(m, 2H), 1.93(m, 6H), 0.55(d, 2H)。LCMS(ESI+) m/z = 412.2(M+H)。

[0393] 实施例39-48



[0395]

实施例 编号	R ^D	化学名称	¹ H NMR (300 MHz) (溶剂) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
39		4-(3-(1-环丁基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮	(CDCl ₃) 9.85 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.01 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.96 (m, 6H), 1.72 (m, 2H).	426.2
40	Me	4-(4-氟-3-(1-甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		386.0
41	Et	4-(3-(1-乙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		400.1
42	CHMe ₂	4-(4-氟-3-(1-异丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		414.2
43		4-(3-(1-(环丙基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪		426.2

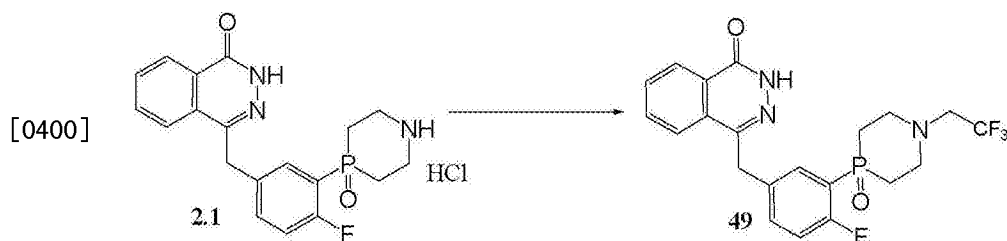
[0396]

		-1(2H)-酮		
44	CH_2CHMe_2	4-(4-氟-3-(1-异丁基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		427.2
45	n-Pr	4-(4-氟-3-(4-氧代-45丙基-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		414.2
46	CH_2Bu^t	4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		
47	CH_2CHEt_2	4-(4-氟-3-(1-新戊基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		
48	$(\text{CH}_2)_2\text{CHMe}_2$	4-(4-氟-3-(1-异戊基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮		

[0397] 实施例39-48的化合物是使用合适的起始材料及试剂遵循与实施例38中相同的程序来制备。

[0398] 实施例49

[0399] 4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮

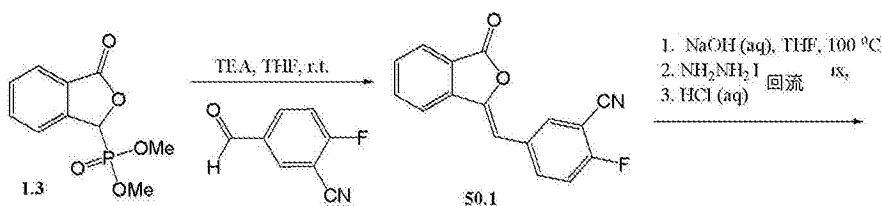


[0401] 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(49)的合成:

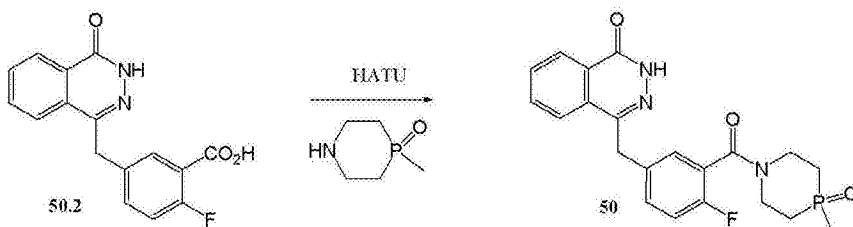
[0402] 在0℃下,将2,2,2-三氟乙醇(360μL,5.00mmol)添加至三氟甲磺酸酐(839μL,5.00mmol)的甲苯(3mL)溶液中,并在室温下搅拌1h。添加1.2(50mg,0.12mmol)和DIPEA(107μL,0.61mmol),并将混合物在100℃下搅拌过夜,浓缩并使用10%MeOH/DCM实施制备型TLC并冻干,获得浅褐色粉末状49。¹H NMR(CD₃OD,300MHz)δ8.35(d,1H),7.94(d,1H),7.84(m,3H),7.66(m,1H),7.22(m,1H),4.43(s,2H),3.24(s,2H),2.42(m,4H),2.01(m,4H)。MS(ESI⁺)m/z=454.2(M+H)。

[0403] 实施例50

[0404] 4-[[4-氟-3-(4-甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮



[0405]



[0406] 步骤50.1:3-(3-氰基-4-氟苯亚甲基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(50.1)的合成:

[0407] 经5分钟向1.3(2.42g,10.0mmol)和2-氟-5-甲酰基苯甲腈(1.49g,10mmol)存于THF(20mL)中的混合物中逐滴添加三乙胺(1.11g,11mmol),并将温度保持在15℃以下。使反应混合物经1h缓慢升温至20℃,且随后在真空中浓缩。用水(20mL)研磨残留物。通过过滤收集固体,用水(5mL)、醚(10mL)和己烷(10mL)洗涤,并干燥,生成E与Z同分异构体的混合物形式的化合物50.1。该材料未经进一步纯化即使用。

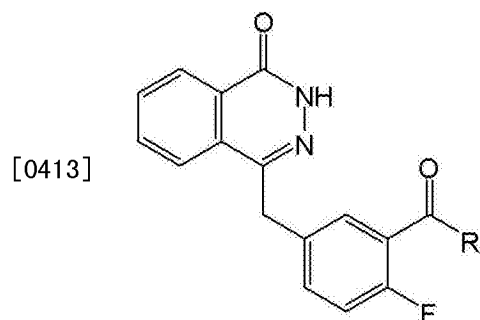
[0408] 步骤50.2:2-氟-5-[(4-氧代-3H-酞嗪-1-基)甲基]苯甲酸(5.2)的合成。

[0409] 同样地,向50.1(约10mmol)存于水(20mL)中的经搅拌悬浮液中添加NaOH水溶液(10N,5mL)。随后将反应加热至100℃,保持1h。在将反应混合物冷却至大约70℃后,添加胍水合物(5.0mL,100mmol)。将混合物在70℃下搅拌24h。将反应冷却至室温并用HCl(8N,约80mL)酸化至pH4。在将反应再次冷却至室温后,通过过滤收集固体,用水(10mL)、醚(3×10mL)洗涤,并干燥,生成白色固体状化合物50.2(2.41g)。MS(ESI⁺)m/z=299(M+H)。

[0410] 步骤50.3:4-[[4-氟-3-(4-甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮(50)的合成

[0411] 将HATU(85mg,0.22mmol)添加至化合物40.2(59mg,0.20mmol)和DIPEA(144μL,0.83mmol)的DMF(3mL)溶液中。5分钟后,添加4-甲基-1,4-氮杂磷杂环己烷4-氧化物(制备方法参见W02011/002523A1,39mg,0.30mmol),并在室温下搅拌过夜,浓缩,稀释于EtOAc(30mL)中,用H₂O(2×30mL)、盐水(30mL)洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩并使用15%MeOH/DCM实施制备型TLC,随后冻干,得到灰白色粉末状50。MS(ESI⁺)m/z=414(M+H)。

[0412] 实施例51-53



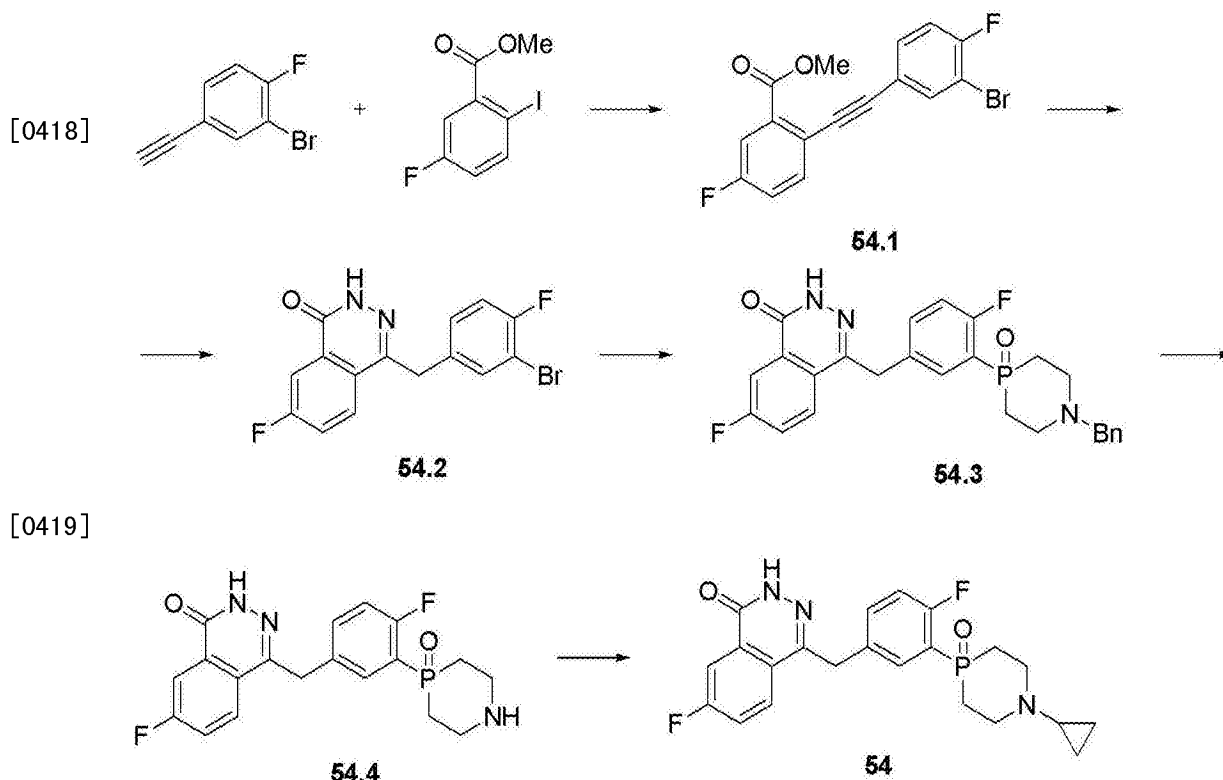
[0414]

实施例 编号	“R”基团	化学名称	LCMS m/z (M+H)
51		4-[[4-氟-3-(4-乙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	429
52		4-[[4-氟-3-(4-异丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	443
53		4-[[4-氟-3-(4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-1-羰基)苯基]甲基]-2H-酞嗪-1-酮	445

[0415] 实施例51-53的化合物是使用合适的起始材料及试剂按照与实施例50中相同的程序来制备。1,4-氮杂磷杂环己烷4-氧化物衍生物是通过使用与阐述于W02011/002523A1中的程序相同的程序来制得。

[0416] 实施例54

[0417] 4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮



[0420] 步骤1, 2-(2-(3-溴-4-氟苯基)乙炔基)-5-氟苯甲酸甲酯(54.1): 在氮气中, 向含有DMF(10mL)中的2-溴-4-乙炔基-1-氟苯(1.3g, 6.5毫摩尔)和5-氟-2-碘苯甲酸甲酯(2g, 7.1毫摩尔)的烧瓶中添加三乙胺(2mL)、CuI(200mg)、Pd(dppf)Cl₂(100mg), 将混合物加热至80℃, 保持过夜。冷却后, 移除溶剂, 并经由层析纯化残留物, 获得期望产物(1.67g)。

[0421] 步骤2, 4-(3-溴-4-氟苯甲基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮(54.2): 将2-(2-(3-溴-4-氟苯基)乙炔基)-5-氟苯甲酸甲酯(54.1, 1.5g, 4.3毫摩尔)与9毫摩尔的80%NH₂NH₂·H₂O的混合物在10mL乙醇中回流8h, 直至酯完全消失。冷却反应混合物并过滤沉淀。将酰肼与1.2当量的KOH的混合物在10mL EtOH中回流, 直至酰肼完全消失。通过层析纯化期望产物, 得到期望产物(860mg)。

[0422] 步骤3, 化合物(54.3): 将乙酸钡(II)(386mg, 1.72mmol)和1,3-双(二苯基膦基)-丙烷(710mg, 1.72mmol)在DMF(30mL)中搅拌15分钟。添加氧化膦(3.82g, 11.47mmol)、54.2(2.40g, 11.47mmol)和DIPEA(10mL, 57.36mmol)的DMF(10mL)溶液, 并将反应混合物在120℃下搅拌过夜。浓缩后, 使用0-10%(梯度)MeOH/DCM柱层析, 得到淡黄色半固体, 将其稀释于DCM(100mL)中, 用H₂O(2×100mL)洗涤, 水性层用DCM(100mL)萃取, 合并的有机层随后用盐水(100mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 浓缩, 在醚中超声处理并过滤, 获得浅黄色固体状54.3(3.27g, 61.8%)。

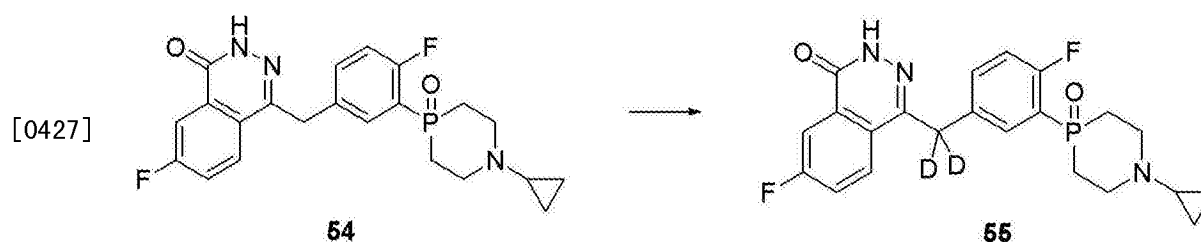
[0423] 步骤4化合物(54.4): 将54.3(1.00g, 2.17mmol)、1,4-二噁烷中的4M HCl(2mL)和Pd(OH)₂/C(20%wt.湿度, 1g)在MeOH(30mL)中的混合物在60psiH_{2(g)}中氢化过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤, 滤饼用温MeOH(100mL)洗涤, 将合并的滤液浓缩并冻干, 得到浅黄色

盐酸盐形式的54.4(800mg,90.5%)。

[0424] 步骤5,4-(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮(54)的合成:将乙酸(56μL,0.98mmol)添加至54.4(100mg,0.25mmol)和[(1-乙氧基-1-环丙基)氧基]三甲基硅烷(74μL,0.37mmol)的MeOH(6mL)溶液中,并在室温下搅拌5分钟。添加NaBH₃CN(25mg,0.40mmol),并将混合物在60℃下搅拌4h,浓缩,稀释于EtOAc(30mL)中,用饱和NaHCO₃(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩并使用10%MeOH/DCM实施制备型TLC并冻干,获得白色粉末状54(60mg,59.5%)。¹HNMR(CDCl₃,300MHz)δ8.31(d,1H),7.86(m,3H),7.66(m,1H),7.28(m,1H),3.14(m,4H),2.39(m,2H),2.10(m,2H),1.89(m,1H),0.47(m,4H)。LCMS(ESI+)m/z=430.0(M+H)。

[0425] 实施例55

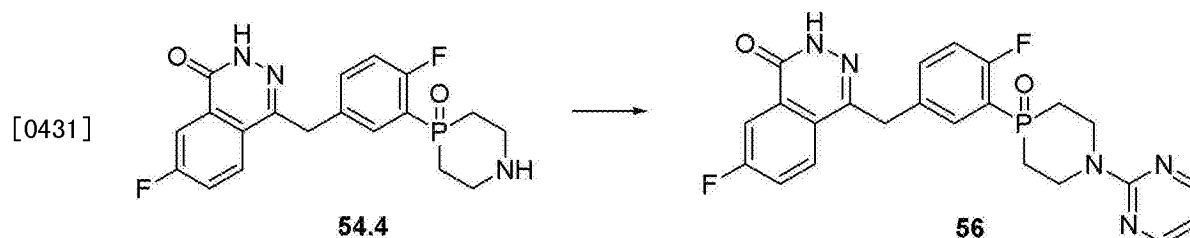
[0426] 4-[(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟苯基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮



[0428] 向化合物54(20mg)的D₂O:DMSO(2mL,1:1)溶液中添加DBU(1mL),并将混合物加热至50℃,保持2h。将反应混合物冷却至室温,并添加水。用二氯甲烷萃取期望产物并干燥,得到期望产物52(18mg)。LCMS(ESI+)m/z=432.0(M+H)。

[0429] 实施例56

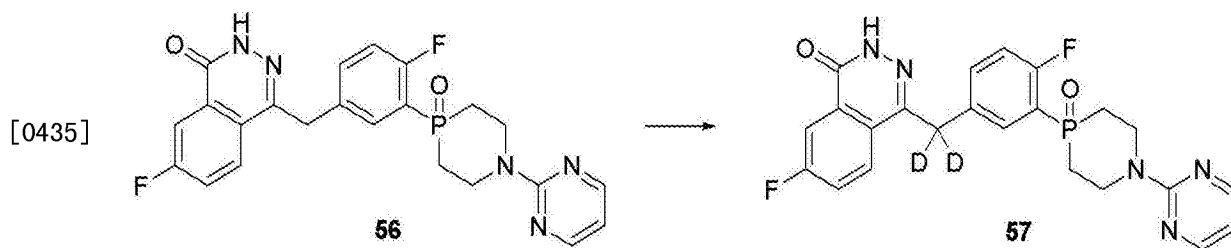
[0430] 4-(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯基)-7-氟酞嗪-1(2H)-酮



[0432] 将54.4(50mg,0.12mmol)、DIPEA(107μL,0.61mmol)和2-氯嘧啶(70mg,0.61mmol)在异丙醇(1mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜,浓缩并使用10%MeOH/DCM实施制备型TLC并冻干,获得白色粉末状56(30mg,54.4%)。¹HNMR(CD₃OD,300MHz)δ8.38(m,3H),7.96(d,1H),7.85(m,3H),7.63(m,1H),7.16(m,1H),6.69(t,1H),4.73(m,3H),4.43(s,2H),3.91(m,2H),2.37(m,2H),2.05(t,2H)。LCMS(ESI+)m/z=451.2(M+H)。

[0433] 实施例57

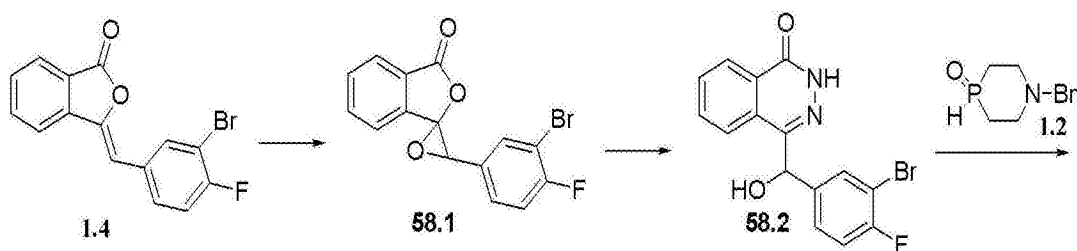
[0434] 4-[(4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯基)二氘甲基]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮



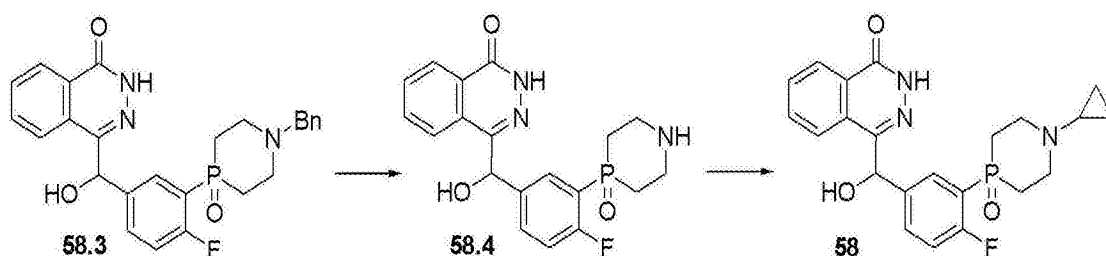
[0436] 遵循实施例55中所述的通用程序且获得期望产物57。

[0437] 实施例58

[0438] (±)-4-[(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟-1-苯基)(羟基甲基)]酞嗪-1(2H)-酮



[0439]



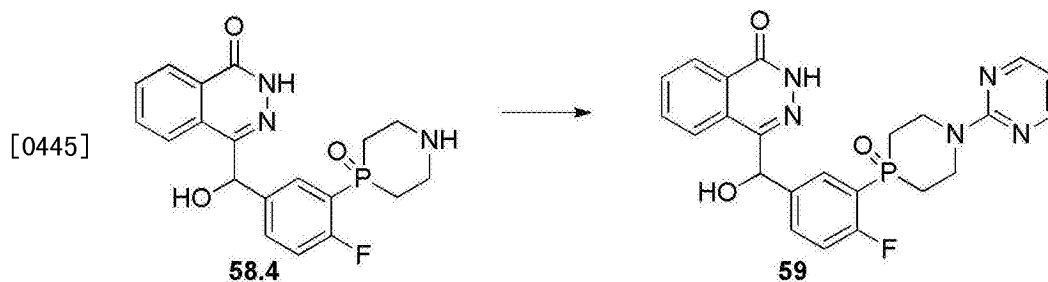
[0440] 步骤1,化合物58.1的合成。向化合物1.4(1.69g,5.0mmol)的DCM(20mL)溶液中添加mCPBA(2.88g,约60%纯,约10mmol)。将反应在室温下搅拌12小时。随后将反应用EtOAc(80mL)稀释,并将混合物用1M碳酸钠水溶液、水和盐水(各20mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到58.1的粗产物,其未经进一步纯化即使用。

[0441] 步骤2、3和4,(±)-4-[(3-(4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟-1-苯基)(羟基甲基)]-酞嗪-1(2H)-酮(58.4)的合成。标题化合物是用与自化合物1.4合成化合物2.1相同的程序使用化合物58.1代替化合物1.4来合成。MS(ESI) $m/z=388(M+H^+)$ 。

[0442] 步骤5,(±)-4-[(3-(1-环丙基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)-4-氟-1-苯基)(羟基甲基)]-酞嗪-1(2H)-酮(58)的合成。标题化合物是用与实施例38的合成相同的程序通过使用化合物58.4代替化合物2.1来合成。LCMS(ESI) $m/z=428(M+H^+)$ 。

[0443] 实施例59

[0444] (±)-4-[[4-氟-3-(4-氧代-1-(嘧啶-2-基)-1,4-氮杂磷杂环己-4-基)苯基]](羟基甲基)]-7-氟酞嗪-1(2H)-酮



[0446] 标题化合物是用与实施例12的合成相同的程序通过使用化合物58.4代替化合物2.1来合成。MS(ESI) $m/z = 466(M+H^+)$ 。

[0447] 实施例60

[0448] PARP-1酶分析

[0449] PARP-1酶活性的抑制是使用HT Universal比色PARP分析试剂盒(Trevigen, 目录号为4677-096-K)遵循标准程序来测量。

[0450] 将PARP化合物的系列稀释物添加至合适孔中。将化合物与PARP酶一起在室温下培育10分钟,并通过添加PARP底物混合液来起始反应。每一浓度的化合物在三个相同的孔中进行测试。反应15分钟后,停止反应,并向每一孔中添加Strep-HRP,并在室温下培育1h。添加TACS-SapphireTM比色底物并于黑暗中培育15分钟后,用EnVision仪器读取OD450。计算IC₅₀值(50%的酶活性受到抑制时的浓度),其在一系列不同浓度(通常为10 μ M至0.1nM)下进行测定。

[0451] 测试所选本发明化合物,且活性(IC₅₀)概述于表2中。

[0452] 实施例61

[0453] PARP细胞分析

[0454] 细胞内PARP酶的抑制使用免疫组织化学(IHC)分析来测定。该细胞分析测量由细胞内PARP催化的聚(ADP)-核糖的形成。活性指示该化合物可透过完整细胞而抑制PARP酶。

[0455] 材料:抗-PAR(Ab-1)小鼠mAb(10H)(Calbiochem, AM-80);在山羊中产生的抗小鼠IgG(完整分子)-FITC抗体(sigma, F2012);DAPI(sigma, D9542)。

[0456] 分析程序:将C41细胞(人类宫颈癌;ATCC号为CRL-1594)以8.0E4个细胞/孔种植至96孔板中,并在37 $^{\circ}$ C下培育过夜。将细胞用37 $^{\circ}$ C的温PBS洗涤一次,并在96孔板中用测试化合物处理2h。将细胞用37 $^{\circ}$ C的温PBS洗涤一次,并通过用1.0mMH₂O₂损害DNA10分钟来活化PARP。将细胞用冰冷PBS洗涤一次,并用预冷却的甲醇/丙酮(7:3)在-20 $^{\circ}$ C下固定10分钟。空气干燥后,将板用PBS再水合,并使用存于PBS-Tween(0.05%)中的5%脱脂奶粉(阻断溶液)在室温下阻断30分钟。将细胞与抗PAR抗体10H(1:100)在阻断溶液中于室温下一同培育60分钟,随后用PBS-Tween20洗涤5次,并与山羊抗小鼠FITC偶合抗体(1:50)和1 μ g/mLDAPI在阻断溶液中于室温下一同培育60分钟。用PBS-Tween20洗涤5次后,使用Vector3微量板读数器(PerkinElmer)实施分析,对于FITC,该读数器设定为激发波长(485nm)且发射波长(535nm),或对于DAPI,设定为激发波长(364nm)且发射波长(454nm)。PARP活性(FITC信号)相对于细胞数量经归一化(DAPI)。基于在一系列不同浓度下测定的PARP活性来计算EC₅₀值(50%的PARP活性受到抑制时的浓度)。

[0457] 测试所选本发明化合物,且活性(EC₅₀)概述于表2中。

[0458] 表2. PARP抑制数据

[0459]

实施例编号	IC ₅₀ (PARP-1抑制) ^a	EC ₅₀ (PARP细胞分析) ^a
1	+++	ND
2	+	ND
3	+++	ND
4	+++	ND
5	+++	ND
6	+++	ND
7	++	ND
8	+++	ND
9	++	ND
10	++	ND
11	+++	ND
12	+++	+++
13	+++	++
14	+++	+++
15	+	ND
16	+++	ND
17	+++	ND
18	+++	++

[0460]

实施例编号	IC ₅₀ (PARP-1抑制) ^a	EC ₅₀ (PARP细胞分析) ^a
19	+++	++
20	++	ND
21	+++	++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	ND
25	+++	+++
26	+++	ND
27	++	ND
28	+++	++
29	ND	ND
30	+++	ND
31	++	ND
32	ND	ND
33	ND	ND
34	+++	ND
35	++	ND
35	+++	+++
36	+++	++
37	++	ND
38	+++	+++
39	+++	+++
40	++	ND
41	+++	++
42	+++	ND
43	+++	++

[0461]

实施例编号	IC ₅₀ (PARP-1抑制) ^a	EC ₅₀ (PARP细胞分析) ^a
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	ND
47	++	ND
48	+++	++
49	+++	ND
50	+++	ND
51	+++	ND
52	+++	ND
53	+++	ND
54	+++	ND
55	+++	ND
56	+++	ND
57	+++	ND
58	+++	ND
59	+++	ND

[0462] ^a“+++”指示IC₅₀或EC₅₀值在100nM以下；“++”指示IC₅₀或EC₅₀值介于100nM与1000nM之间；“+”指示IC₅₀或EC₅₀值介于1000nM与10,000nM之间；且“ND”意指未测定。

[0463] 通篇中的所有参考文献(例如出版物、专利、专利申请案及公开专利申请案)全部以引用方式并入本发明中。

[0464] 尽管已出于理解清楚的目的通过举例说明和实施例相当详细地阐述了前述发明，但本领域技术人员应该清楚，可对本发明进行某些微小改动和修改。因此，不应将说明和实施例理解为限制本发明的范畴。