



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106943406 A

(43)申请公布日 2017. 07. 14

(21)申请号 201710081268.6

A61P 35/00(2006.01)

(22)申请日 2011.02.03

(30)优先权数据

61/301,174 2010.02.03 US

(62)分案原申请数据

201180017703.X 2011.02.03

(71)申请人 麦迪韦逊科技有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 丹尼尔·楚 王兵 冯英 沈宇乔

伦纳德·埃德温·波斯特

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

A61K 31/5025(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

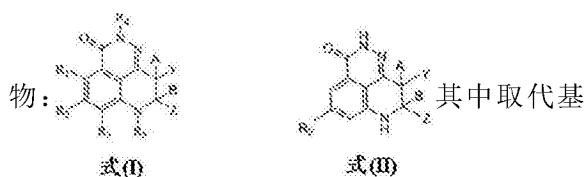
权利要求书10页 说明书84页 附图5页

(54)发明名称

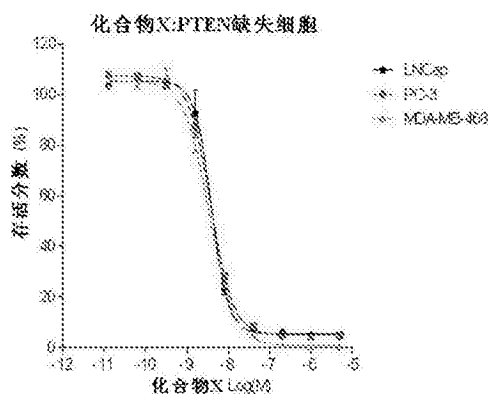
用于PTEN基因缺失相关疾病的治疗的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的二氢吡啶并酞嗪酮抑制剂

(57)摘要

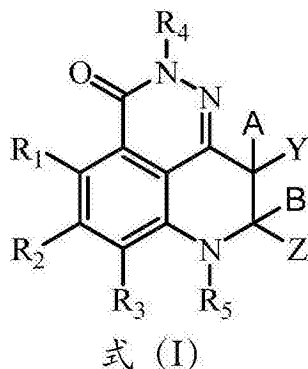
一种具有式(I)和式(II)所示结构的化合物:



Y、Z、A、B、R₁、R₂、R₃、R₄和R₅如本文所定义。本文提供了聚(ADP-核糖)聚合酶活性的抑制剂。本文还描述了含有至少一种本文所述化合物的药物组合物以及本文所述化合物或药物组合物在治疗通过抑制PARP活性而改善的与PTEN缺失相关的疾病、紊乱和病症中的用途。



1. 一种抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或病症的个体中的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的式(I)的化合物,或其异构体、立体异构体、对映异构体、盐、溶剂化物、化学受保护形式或前药:



其中:

Y和Z各自独立地选自:

a) 任选被1、2或3个R₆取代的芳基;其中每个R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基;C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和(NR_AR_B) 磺酰基亚烷基;

b) 任选被1、2或3个R₆取代的杂芳基;和

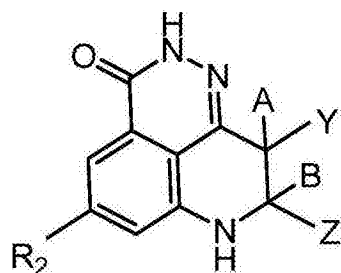
c) 取代基,独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和(NR_AR_B) 磺酰基亚烷基;

R₁、R₂和R₃各自独立地选自氢、卤素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、炔基、氨基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、硝基、NR_AR_B、NR_AR_B亚烷基和(NR_AR_B) 羰基;

A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代,其中B不是OH;R_A和R_B独立地选自氢、烷基、环烷基和烷基羰基;或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环,该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团:-O-、-NH-、-N(C₁-C₆-烷基)-、-NCO(C₁-C₆-烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆-烷基)-和-S-或S(O)_q-,其中q是1或2,且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代;

R₄和R₅各自独立地选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基和(NR_AR_B) 亚烷基。

2. 一种抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或病症的个体中的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的式(II)的化合物,或其异构体、立体异构体、对映异构体、盐、溶剂化物、化学受保护形式或前药:



式 (II)

其中:

Y是任选被至少一个R₆取代的芳基或杂芳基;

Z是任选被至少一个R₆取代的芳基;

A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代,其中B不是OH;R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基;C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和(NR_AR_B) 磺酰基亚烷基;

R₂选自氢、Br、Cl、I或F;

R_A和R_B独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基和烷基羰基;或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环,该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团:-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、-NCO(C₁-C₆烷基)-、-NCO(C₃-C₈环烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆烷基)-和-S-或S(O)_q-,其中q是1或2,且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代。

3. 一种抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或病症的个体中的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的选自由下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:

9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8,9-双(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8,9-二(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8,9-二(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8,9-二(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-异丙基-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-

酮;

8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-

酮;

8,9-双(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-(羟基甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8,9-双(3-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(哌啶-3-基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(哌啶-4-基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8,9-双(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-(羟基甲基)苯基)-9-(4-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-(吗啉基甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-(羟基甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-(羟基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-(羟基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-(羟基甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-(羟基甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-苯基-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-苯基-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-苯基-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

5-氟-9-苯基-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

5-氟-9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-

de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(4-((二甲基氨基) 甲基) 苯基)-5-氟-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

5-氟-8,9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(4-((二甲基氨基) 甲基) 苯基)-5-氟-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-酮;

5-氟-9-(4-((甲基氨基) 甲基) 苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-酮;

9-(3-((二甲基氨基) 甲基) 苯基)-5-氟-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-酮;

8-(4-((二甲基氨基) 甲基) 苯基)-5-氟-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-酮;

5-氟-9-(3-((甲基氨基) 甲基) 苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-酮;

5-氟-8-(4-((甲基氨基) 甲基) 苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-酮;

7-甲基-8,9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

7-乙基-8,9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-((二甲基氨基) 甲基) 苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(1-异丙基-1H-咪唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

8-苯基-9-(噻唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(呋喃-3-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-((4-乙基哌嗪-1-基) 甲基) 苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

9-苯基-8-(4-(哌嗪-1-基甲基) 苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

8,9-双(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

8-苯基-9-(1-丙基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并 [4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

- 9-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
9-(3-((二乙基氨基)甲基)苯基)-8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
9-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
9-苯基-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
9-苯基-8-(哌啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
9-苯基-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8,9-双(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8,9-双(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
9-(3-((环丙基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(3-(吗啉基甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-(吡啶-1-基甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-氟苯基)-9-甲基-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-氟苯基)-9-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞

嗪-3 (7H) -酮;

9-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-8-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-氯苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-氟苯基)-9-(噻唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-8-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-((4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(4-氟苯基)-8-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(4-氟苯基)-8-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(4-氟苯基)-8-(4-((3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

9-(4-氟苯基)-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-氟苯基)-9-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

5-氯-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8,9-双(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

8-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-苯基-8-(4-(吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-苯基-8-(4-(吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-(4-(吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-氟苯基)-8-(喹啉-6-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-对甲苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-氯苯基)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-甲氧基苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-氯苯基)-8-(4-(二乙基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

(E)-6-氟-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)亚甲基氨基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;

5-氟-9-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-乙基苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-异丙基苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-9-对甲苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-氟苯基)-8-(4-(1-甲基吡咯烷-2-基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-氟苯基)-8-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3

(7H)-酮;

8-(4-氟苯基)-9-甲基-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-氟苯基)-8-(1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

9-(4-氟苯基)-9-羟基-8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

(8S,9R)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8R,9S)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8R,9S)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8S,9R)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8R,9S)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8S,9R)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8R,9S)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8R,9S)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8S,9R)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8R,9S)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

(8S,9R)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,和

(8R,9S)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮。

4. 一种抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或病症的个体中的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、药学可接受的溶剂化物、或药学可

接受的前药,以及其药学可接受的载体、赋形剂、粘合剂或稀释剂。

5. 一种在需要PARP抑制的患有PTEN缺失有关的疾病或病症的个体中抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法,包括向该个体施用治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物。

6. 一种治疗通过抑制PARP而改善的与PTEN缺失有关的疾病的方法,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的如权利要求1-3中任一项所述的化合物。

7. 一种治疗与PTEN缺失有关的癌症的方法,其中所述癌症是同源重组(HR)依赖性DNA双链断裂(DSB)修复途径缺失,包括向需要治疗的所述个体施用治疗有效量的权利要求1-3任一项的化合物。

8. 一种治疗与PTEN缺失相关的疾病的方法,其中所述疾病与废除或减少的控制磷酸肌醇3-激酶的信号通路能力有关,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的权利要求1-3任一项的化合物。

9. 一种治疗与PTEN缺失相关的疾病的方法,其中所述疾病归因于异常调节的着丝粒的稳定性,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的权利要求1-3任一项的化合物。

10. 一种制品,其包括包装材料、如权利要求1-3中任一项所述的化合物和标签,其中所述化合物有效地用于调节酶聚(ADP-核糖)聚合酶的活性,或用于治疗、预防或改善与PTEN缺失相关的疾病或病症的一种或多种症状,其中所述化合物包装在所述包装材料内,且其中所述标签表明所述化合物或其药学可接受的盐、药学可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学可接受的前药或药学可接受的溶剂化物或包含所述化合物的药物组合物用于调节聚(ADP-核糖)聚合酶的活性,或用于治疗、预防或改善与PTEN缺失相关的疾病或病症的一种或多种症状。

用于PTEN基因缺失相关疾病的治疗的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的二氢吡啶并酞嗪酮抑制剂

[0001] 本申请是中国申请号为201180017703.X、发明名称为“用于PTEN基因缺失相关疾病的治疗的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的二氢吡啶并酞嗪酮抑制剂”且申请日为2011年2月3日的专利申请(PCT申请号为PCT/US2011/023532)的分案申请。

技术领域

[0002] 本文描述了化合物、制造所述化合物的方法、含有所述化合物的药物组合物和药物、以及使用所述化合物调节PARP活性以治疗或预防与在第十染色体上丢失的同源性磷酸酶和张力蛋白(PTEN)缺失相关的疾病或病症的方法。

背景技术

[0003] 聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族包括大约18种蛋白,所有这些蛋白都在其催化结构域显示出一定水平的同源性,但它们的细胞功能不同(Ame等,BioEssays,26(8),882-893(2004))。PARP-1和PARP-2是该家族的独特成员,其催化活性由DNA链断裂的发生而刺激。

[0004] PARP通过其识别并迅速结合到DNA单链或双链断裂的能力而参与DNA损伤的信号传导(D'Amours等,Biochem.J,342,249-268(1999))。其参与各种DNA相关的功能,包括基因扩增、细胞分裂、分化、凋亡、DNA碱基切除修复并影响端粒长度和染色体稳定性(d'Adda di Fagagna等,Nature Gen,23(1),76-80(1999))。

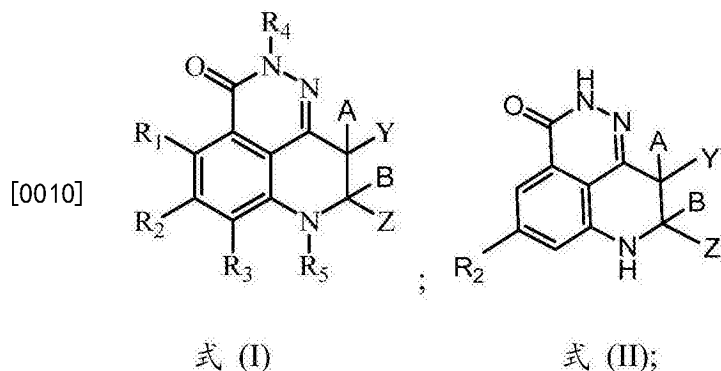
[0005] 在第十染色体上丢失的同源性磷酸酶和张力蛋白(PTEN)是一种脂质和蛋白磷酸酶。PTEN通过在丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸残基上的蛋白底物的去磷酸化起蛋白磷酸酶的作用(Myers等,Proc Natl Acad Sci USA 94:9052-9057(1997))。PTEN通过磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸酶(PIP3)(一种磷酸肌醇3-激酶(PI3激酶)通路的关键信号组分)去磷酸化起作用(Maehama和Dixon,J Biol Chem 273:13375-13378(1998))。

[0006] PTEN是一个已知的肿瘤抑制基因,已被牵连到细胞进程包括调解MAP激酶信号通路、丝粒细胞维持,和牵连到通过介导Rad51蛋白基因表达的DNA修复途径。(Gu等,J Cell Bio 143:1375-1383(1998);Weng等.,Hum Mol Genet(2001);和Shen等,Cell128:157-170(2007))。

[0007] 发明概述

[0008] 本文提供化合物、组合物和用于调节PARP的活性以治疗或预防与PTEN缺失相关的疾病或病症的方法。在本文提供的化合物之中,化合物是PARP的抑制剂。本文也描述了这些化合物、组合物和用于治疗与PTEN缺失有关的疾病、紊乱或病症的方法中的用途。

[0009] 在一个方面是抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或紊乱的个体中聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的式(I)和式(II)的化合物:



[0011] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、A、B、Y和Z如在发明的详细描述中的定义。在另一个方面是一个治疗与PTEN缺失相关的能通过抑制PARP而改善的疾病、紊乱和病症的方法,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式(I)和式(II)的化合物。

[0012] 在一个方面是治疗与PTEN缺失相关的癌症的方法,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式(I)和式(II)的化合物。在某些方面,所述癌症是子宫内膜癌、神经母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤/间变性星形细胞瘤)、前列腺癌、肾癌、小细胞肺癌、脑膜瘤、头颈部癌、甲状腺癌、膀胱癌、大肠癌、乳腺癌或黑色素瘤。

[0013] 在某些其他方面,本文提供的是治疗与PTEN缺失相关的癌症的方法,其中一个或多个癌细胞具有废除或降低的控制磷酸肌醇3激酶信号通路的能力,包括向需要治疗的所述个体施用治疗有效量的式(I)和式(II)的化合物。在某些实施方案中,所述癌症包括一个或多个相对于正常细胞具有废除或降低的控制磷酸肌醇3激酶信号通路的能力的癌细胞。

[0014] 在另一个方面是治疗在同源重组(HR)依赖性DNA双链断裂(DSB)修复途径缺失的癌症的方法,包括向需要治疗的所述个体施用治疗有效量的式(I)和式(II)的化合物。在某些实施方案中,所述癌症包括一个或多个具有相对于正常细胞降低或废除的利用HR修复DNA DSB的能力的癌细胞。在一个实施方案中,癌细胞具有PTEN缺失表型。在另一个实施方案中,癌细胞的PTEN缺失。在另一个实施方案中,所述个体对于在编码HR依赖性DNA DSB修复途径的组分的基因中的突变是杂合的。在进一步的实施方案中,所述个体是对PTEN的突变是杂合的。在某些方面,所述癌症是子宫内膜癌、神经母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤/间变性星形细胞瘤)、前列腺癌、肾癌、小细胞肺癌、脑膜瘤、头颈部癌、甲状腺癌、膀胱癌、大肠癌、乳腺癌或黑色素瘤。

[0015] 在另一个方面是一种治疗癌症的方法,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式(I)和式(II)的化合物以及电离辐射、一种或多种化疗试剂,或其组合相联合。

[0016] 在一个实施方案中,式(I)或式(II)的化合物与电离辐射、一种或多种化疗剂或它们的组合同时施用。在另一个实施方案中,式(I)或式(II)的化合物与电离辐射、一种或多种化疗剂或其组合依次施用。

[0017] 在一个方面是式(I)或式(II)的化合物在配制用于治疗聚(ADP-核糖)聚合酶介导的与PTEN缺失相关的疾病或病症的药物中的用途。

[0018] 在另一个方面是一种制品,其包括包装材料、式(I)或式(II)的化合物和标签,其中所述化合物有效地用于调节酶聚(ADP-核糖)聚合酶的活性,或用于治疗、预防或改善与PTEN缺失相关的疾病或病症的一种或多种症状,其中所述化合物包装在所述包装材料内,且其中所述标签表明所述化合物或其药学可接受的盐、药学可接受的N-氧化物、药学活性

代谢物、药學可接受的前药或药學可接受的溶剂化物或包含所述化合物的药物组合物用于调节聚(ADP-核糖)聚合酶的活性,或用于治疗、预防或改善与PTEN缺失相关的疾病或病症的一种或多种症状。

[0019] 附图的简要说明

[0020] 本发明新颖的特征在所附的权利要求中特别阐明。通过参考下面的给出了应用本发明原理的示例性的实施方案的详细描述和下面的附图将会更好理解本发明的特点和优势:

[0021] 图1提供了在用本文描述的PARP抑制剂(化合物X)处理过的PTEN^{-/-}(PTEN缺失)肿瘤细胞系上进行体外细胞毒性检测的结果。(-●-) LNCap肿瘤细胞系; (-■-) PC-3肿瘤细胞系; 和 (-▲-) MDA-MB-468肿瘤细胞系。

[0022] 图2提供了在用本文描述的PARP抑制剂(化合物X)处理过的PTEN野生型肿瘤细胞系进行体外细胞毒性检测的结果。(-●-) MDA-MB-231肿瘤细胞系; 和 (-■-) LoVo肿瘤细胞系。

[0023] 图3提供了PARP抑制剂(化合物X)在PTEN缺失的LNCaP异种移植物模型体内疗效研究的结果。

[0024] 图4提供了PARP抑制剂(化合物X)在PTEN缺失的MDA-MB-668异种移植物模型体内疗效研究的结果。

[0025] 图5提供了PARP抑制剂(化合物X)在PTEN缺失的PC-3异种移植物模型体内疗效研究的结果。

[0026] 本发明的详细说明

[0027] 本文提供了用于治疗与PTEN缺失相关的疾病或紊乱包括某些癌症的方法,包括施用本文描述的聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂。在一些实施方案中,这里提出的方法包括向患有与PTEN缺失相关的疾病或紊乱的需要治疗的个体施用本文描述的PARP抑制剂。在一些实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是癌症。在某些实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是子宫内膜癌。在某些实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是神经母细胞瘤。在某些实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是前列腺癌。在某些实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是膀胱癌。在某些实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是乳腺癌。在某些实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是大肠癌。在某些实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是黑色素瘤。

[0028] 聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)

[0029] 哺乳动物的酶PARP-1是一个多域(multidomain)蛋白。PARP-1牵连到传导DNA损伤的信号,通过它能够识别并迅速结合到DNA单或双链断裂的能力。D'Amours,等, Biochem.J., 342, 249-268 (1999); 和Virag等, Pharmacological Reviews, 第54卷, 第3期, 375-429 (2002) 的公开内容通过参考并入本文。

[0030] 聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族包括大约18种蛋白,所有这些蛋白都在其催化结构域显示出一定水平的同源性,但它们的细胞功能不同。PARP-1和PARP-2是该家族的独特成员,其催化活性由DNA链断裂的发生而刺激。Ame等, BioEssays, 26 (8), 882-893 (2004) 的公开内容通过参考并入本文。

[0031] PARP-1参与多种DNA相关的功能,包括基因扩增、细胞分裂、分化、凋亡、DNA碱基切

除修复以及对端粒长度和染色体稳定性的影响。d'Adda di Fagagna,等,Nature Gen.,23(1),76-80(1999)的公开内容通过参考并入本文。

[0032] 研究PARP-1调节DNA修复和其他进程的机制,确定其在细胞核内形成聚(ADP-核糖)链的重要性。DNA结合的、活化的PARP-1采用NAD⁺去合成在各种核靶蛋白包括拓扑异构酶、组蛋白和PARP本身上的聚(ADP-核糖)。Althaus,F.R.和Richter,C.,ADP-核糖基化蛋白质酶学和生物学意义(ADP-Ribosylation of Proteins:Enzymology and Biological Significance),Springer-Verlag,Berlin(1987);和Rhun,等,Biochem.Biophys.Res.Commun.,245,1-10(1998)的公开内容通过参考并入本文。

[0033] 聚(ADP-核糖)也与恶变有关。例如,PARP-1的活性在分离的SV40转移的纤维原细胞的细胞核中更高,而白血病细胞和结肠癌细胞均表现出比相应的正常白细胞和结肠黏膜更高的酶活性。此外,恶性前列腺肿瘤比良性前列腺细胞具有提高的活性PARP的水平,其与更多水平的遗传不稳定相关。Miwa,等,Arch.Biochem.Biophys.,181,313-321(1977);Burzio,等,Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,149,933-938(1975);Hirai,等,Cancer Res.,43,3441-3446(1983);和Mcnealy,等,Anticancer Res.,23,1473-1478(2003)的公开内容通过参考并入本文。

[0034] 在用烷化剂处理的细胞中,PARP的抑制导致在DNA链断裂和细胞杀伤的显著增加。PARP-1抑制剂还通过抑制潜在的致命损伤修复加强辐射响应的影响。PARP抑制剂在放射增敏缺氧的肿瘤细胞中也有效。在某些肿瘤细胞系中,化学抑制PARP活性也与对非常低剂量的照射的显著敏感性相关。

[0035] 此外,PARP-1敲除(PARP-/-)动物表现出在响应烷化剂和 γ -射线辐照中基因组不稳定。数据表明,在维持基因组稳定性的PARP-1和PARP-2同时拥有在维持基因组稳定性中的重叠和非冗余的功能,使得它们均是感兴趣的目标。Wang,等,Genes Dev.,9,509-520(1995);Menissier de Murcia,等.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,94,7303-7307(1997);和Menissier de Murcia,等,EMBO.J.,22(9),2255-2263(2003)的公开内容通过参考并入本文。

[0036] 在第十染色体上丢失的同源性磷酸酶和张力蛋白(PTEN)

[0037] PTEN有两个主要结构域,N-末端磷酸酶结构域和C-末端结构域(Lee等,1999)。虽然PTEN抑制肿瘤的作用已主要归功于其N-末端的脂质磷酸酶活性(Cantley和Neel,Proc Natl Acad Sci USA 96:4240-4245(1999)),超过40%的PTEN肿瘤突变发生在C-端结构域,其在抑制肿瘤中是显著的(Waite和Eng,Am J.Hum Gen 70:829-844(2002))。这一事实表明,PTEN可以通过其在抑制肿瘤的重要的C-端结构域具有附加的功能。在C-末端结构域包含C2结构域和尾部区域,其可能与PTEN稳定性相关(Georgescu等,Proc Natl Acad Sci USA 96:10182-10187(1999))和蛋白质-蛋白质相互作用(Fanning和Anderson,Curr Opin Cell Biol 11:432-439(1999))。据了解,C2结构域在PTEN的稳定性(Georgescu等,Cancer Res 60:7033-7038(2000))及其补充至磷脂膜发挥作用,(Das等,Proc Natl Acad Sci USA 100:7491-7496(2003))。这个域的晶体结构分析显示为 β -三明治结构(Lee等,Cell 99:323-334(1999)),表明它与DNA和其他蛋白质相互作用的基础。此外,据了解,PTEN基因使用C2结构域与着丝粒相互作用(Shen等,Cell 128:157-170(2007))。

[0038] PTEN活性

[0039] 在第十染色体上丢失的同源性磷酸酶和张力蛋白 (PTEN), 是一种脂质和蛋白磷酸酶。PTEN通过在丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸残基上的蛋白底物的去磷酸化起蛋白磷酸酶的作用 (Myers等, Proc Natl Acad Sci USA 94:9052-9057 (1997))。PTEN通过磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸酶 (PIP3) (一种磷酸肌醇3-激酶 (PI3激酶) 通路的关键信号组分) 的去磷酸化起作用 (Maehama和Dixon, J Biol Chem 273:13375-13378 (1998))。

[0040] PTEN磷酸酶还靶向不同的蛋白质。焦点粘着激酶 (FAK), 非受体酪氨酸蛋白激酶, 已被认定为PTEN直接的蛋白靶标。类似地, PTEN也减少p130Cas的酪氨酸磷酸化, 一种FAK的下游效应。通过靶向和去磷酸化FAK和p130Cas, PTEN调节动态细胞表面的相互作用并抑制细胞迁移和侵袭。此外, PTEN的脂质磷酸酶活性被理解为在参与抑制细胞运动和Rac1和Cdc42的磷酸化 (Liliental等, Curr Biol 10:401-404 (2000))。除了FAK/p130Cas、Rac1和Cdc42, PTEN也可以通过直接靶向和去磷酸化Shc激酶来调节细胞运动, 从而抑制有丝分裂原活化蛋白 (MAP) 激酶信号通路。

[0041] 作为一种重要的细胞内信号转导通路, MAP激酶级联提供PTEN的多个潜在靶标。PTEN基因可灭活多个近膜端 (membraneproximal) 的蛋白质上游MAP激酶, 例如Ras和IRS-1 (Gu等, J Cell Bio 143:1375-1383 (1998); Weng等, Hum Mol Genet 10:605-616 (2001b))。原型MAP激酶, 细胞外信号调节激酶, 往往受到PTEN的状态的影响。已知PTEN的蛋白磷酸酶的活性抑制FAK和细胞外信号调节激酶和随后阻止基质金属蛋白酶9的表达和分泌, 这可能有助于抑制胶质母细胞瘤的侵袭。PTEN也抑制下游的MAP激酶蛋白磷酸化。一个突出的例子是ETS-2, MAP激酶途径的核靶标和转录因子, 其DNA结合的能力是由磷酸化控制。PTEN也调节另一个转录因子Sp1的磷酸化 (可能是通过其蛋白磷酸酶的活性调节)。

[0042] 除了细胞内传导分子, 受体酪氨酸激酶也可以作为PTEN的直接蛋白靶标。PTEN生理上与血小板衍生生长因子受体有联系, 并直接去磷酸化所述受体, 而磷酸酶缺失的PTEN基因突变 (C124S) 不仅未能去磷酸化血小板衍生的生长因子受体, 还可在主要的负面方式起作用以提高其磷酸化 (Mahimainathan和Choudhury, J Biol Chem 279:15258-15268 (2004))。

[0043] PTEN与疾病

[0044] 基因或染色体不稳定是癌症的一个标志。肿瘤抑制基因在维持基因组稳定发挥作用, 并知道这些肿瘤抑制基因的功能丧失导致基因组不稳定。遗传不稳定是肿瘤抑制基因损失不可避免的后果。事实上, PTEN突变和遗传不稳定的频繁发生已在大范围的PTEN缺失的癌症中发现。同样, 已知一些肿瘤细胞系是PTEN缺失的。PTEN空胚胎干细胞被证明表现在响应电离辐射的DNA修复检查点缺陷, 从而导致具有DNA双链缺口和断裂的未修复的染色体的积累。进一步的机理研究发现, 观察到的G2检查点缺陷可能由检查点蛋白CHK1的功能障碍 (由于缺失PTEN) 导致。PTEN缺失直接提高AKT激酶活性, 其引发CHK1磷酸化。磷酸化的CHK1进行泛素化, 阻止其进入细胞核。封存 (sequestering) 在细胞质中的CHK1损害其在启动DNA修复检查站的正常功能。此外, CHK1在PTEN缺失细胞中的失活导致DNA双链断裂的积累 (Puc和Parsons, Cell Cycle 4:927-929 (2005))。CHK1定位在大型面板的主要人类乳腺癌的检查表明在更低的PTEN表达和提高的AKT的磷酸化的肿瘤细胞中增加的CHK1细胞质水平。此外, 非整倍体经常被观察到在具有PTEN低表达人类乳腺癌和从Pten^{+/}小鼠的前列腺上皮内瘤中 (Puc和Parsons, Cell Cycle 4:927-929 (2005))。这种在体外和体内的观察表

明,PTEN缺失造成功能障碍的重要检查点蛋白在启动致癌信号过程中涉及。

[0045] 此外,核PTEN维持染色体稳定的作用在小鼠和人类系统中已被证实(Shen等,Cell 128:157-170 (2007))。首先,PTEN与着丝粒相互作用,并保持其稳定性。据认为,PTEN通过其C2结构域这样做,所以没有该C2结构域的突变PTEN失去与着丝粒相互作用的能力。第二,PTEN对DNA的修复可能是必要的,因为失去PTEN导致高频率的双链断裂。PTEN通过调控同源重组修复DNA双链断裂的重要组成部分的Rad51蛋白影响双链断裂。也证明PTEN与细胞核内的着丝粒的不可分割的组成部分生理相关,打乱其导致破坏着丝粒的断裂和大规模的染色体畸变(Shen等,Cell 128:157-170 (2007))。

[0046] 细胞质被认为是PTEN的主要位点以引起其肿瘤抑制功能,并且通过其磷酸酶活性阻止PI3-激酶通路的能力被认为是抑制癌变的重要机制。虽然PTEN的细胞分布在不同的组织中变化,内源性PTEN大多在神经元、神经胶质瘤、甲状腺、胰腺和皮肤细胞的细胞核区域中发现(Yin和Shen,Oncogene 27:5443-5453 (2008))。越来越多的证据表明,通过从细胞核到细胞质的PTEN转运,可能伴随恶变。核PTEN的功能可能偏离其在调节PIP3在细胞膜的作用,但在控制的遗传稳定性和涉及染色质功能的替代作用是一致的。此外,最近核PTEN高表达水平与在G0/G1期细胞周期阻滞联系在一起(Ginn-Pease和Eng,Cancer Res 63:282-286 (2003)),表明核PTEN在抑制细胞生长中的可能作用。类似地,发现PTEN抗致癌作用的多个方面例如调节细胞的生长和迁移,与其磷酸酶活性是独立的。事实上,体细胞PTEN突变确定发生在磷酸酶结构域的外面,这意味着,PTEN能通过除了拮抗PI3-激酶通路外的其它活性对抑制肿瘤起作用。

[0047] 已确定在多种肿瘤中或者通过突变、缺失或者启动子甲基化使PTEN失活。检测PTEN缺失最常见的方式是通过免疫组织化学(IHC)染色石蜡包埋的患者肿瘤部分(Pallares等,Modern Pathology 18:719-727 (2005))。也可以利用商业实验室如Quest Diagnostics (Madison,NJ USA) 或者Quintiles (Durham,NC USA),起提供用IHC分析肿瘤样品中的PTEN的服务。在大量肿瘤样品中,PTEN突变也可以通过检查单链构象多态性(SSCP)分析和DNA测序来确定(Minaguchi等,Cancer Lett.210:57-62 (2004))。该方法特别适于PTEN缺失肿瘤,其仍使突变蛋白显示在IHC上。此外,PTEN表达水平可以采用逆转录耦合聚合酶链反应(RT-PCR法)测定(Mutter等,J.Clin.Endocrin.&Metab.85:2334-2338, (2000))。

[0048] PARP抑制剂

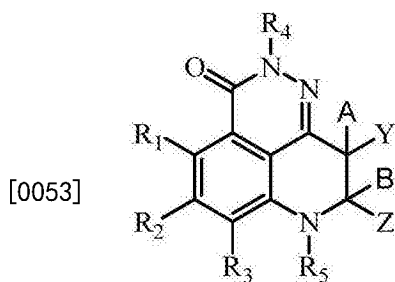
[0049] 在某些肿瘤细胞中的PTEN缺失导致同源重组缺陷,其使得肿瘤细胞对PARP抑制剂治疗敏感。使用本文描述的PARP抑制剂治疗与PTEN缺失相关的疾病或紊乱,包括某些癌症。在一些实施方案中,本文描述的PARP抑制剂减少或抑制PARP1和/或PARP2的一个或两个的活性。在一些实施方案中,本文描述的PARP抑制剂减少或抑制PARP1的活性,而不影响PARP2的活性。在一些实施方案中,本文描述的PARP抑制剂抑制PARP2的活性,而不影响PARP1的活性。在一些实施方案中,本文描述的PARP抑制剂是一个或多个PARPs的实质完全抑制剂。这里所用的“实质上完全抑制”是指,例如,一个或多个靶标PARPs抑制>95%。在其他的实施方案中,“实质上完全抑制”是指,例如,一个或多个靶标PARPs抑制>90%。在其他实施方案中,“实质上完全抑制”是指,例如,一个或多个靶标PARPs抑制>80%。在其他实施方案中,所述的PARP抑制剂是一个或多个PARPs的部分抑制剂。此处所用“部分抑制”是指,例如,约40%

和约60%的抑制一个或多个靶标PARPs。在其他实施方案中,“部分抑制”是指,例如,在约50%和约70%的一个或多个靶标PARPs抑制。

[0050] 在一些实施方案中,这里提供的化合物具有式(I)和式(II)的结构以及药学上可接受的盐、溶剂化物、酯、酸及其前药。在某些实施方案中,这里提供了具有式(I)或式(II)的化合物,其是酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制剂。

[0051] 这里公开了8-B,Z-2-R4-4-R1-5-R2-6R3-7R5-9-A,Y-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,8-B,Z-5-R2-9-A,Y-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,其中,A,B,Z,Y,R1,R2,R3,R4和R5在此进一步描述。在某些实施方案中,异构体包括对映异构体、非对映异构体,以及具有以式(I)和式(II)代表的结构的化合物的化学保护形式,也提供。

[0052] 式(I)如下:



式(I)

[0054] 其中:

[0055] Y和Z每个独立的选自由下面所组成的组:

[0056] a) 任选被1、2或3个R₆取代的芳基;其中每个R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基;C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基烯基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳基氧基、杂芳基硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和(NR_AR_B) 磺酰基亚烷基;

[0057] b) 任选被1、2或3个R₆取代的杂芳基;

[0058] c) 取代基,独立地选自由氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和(NR_AR_B) 磺酰基亚烷基所组成的组;

[0059] R₁、R₂和R₃各自独立地选自由氢、卤素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、炔基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、硝基、NR_AR_B、NR_AR_B亚烷基和(NR_AR_B) 羰基所组成的组;

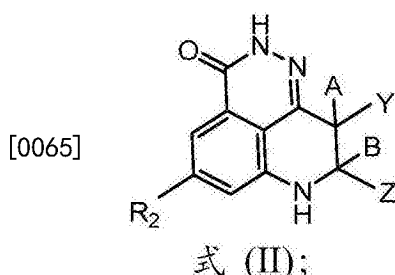
[0060] A和B各自独立地选自由氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代,其中B不是OH;

[0061] R_A 和 R_B 独立地选自氢、烷基、环烷基和烷基羰基所组成的组；或 R_A 和 R_B 与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环，该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团： $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-NCO(C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{芳基})-$ 、 $-N(\text{芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{取代的-芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{杂芳基})-$ 、 $-N(\text{杂芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{取代的-杂芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 和 $-S-$ 或 $S(O)_q-$ ，其中 q 是1或2，且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代；

[0062] R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基和 (NR_AR_B) 亚烷基。

[0063] 或其异构体、盐、溶剂化物、化学保护的形式以及前药。

[0064] 如下的式(II)：



[0066] 其中：

[0067] Y 是任选被至少一个 R_6 取代的芳基或杂芳基；

[0068] Z 是任选被至少一个 R_6 取代的芳基；

[0069] A 和 B 各自独立地选自氢、 Br 、 Cl 、 F 、 I 、 OH 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、烷氧基、烷氧基烷基，其中 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自 OH 、 NO_2 、 CN 、 Br 、 Cl 、 F 、 I 、 C_1-C_6 烷基和 C_3-C_8 环烷基的至少一个取代基取代，其中 B 不是 OH ；

[0070] R_6 选自 OH 、 NO_2 、 CN 、 Br 、 Cl 、 F 、 I 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_2-C_8 杂环烷基； C_2-C_6 烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_2-C_6 炔基、芳基、芳基烷基、 C_3-C_8 环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、 C_2-C_8 杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、 NR_AR_B 、 $(NR_AR_B)C_1-C_6$ 亚烷基、 (NR_AR_B) 羰基、 (NR_AR_B) 羰基亚烷基、 (NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；

[0071] R_2 选自氢、 Br 、 Cl 、 I 或 F ；

[0072] R_A 和 R_B 独立地选自自由氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基和烷基羰基所组成的组；或 R_A 和 R_B 与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环，该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团： $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-NCO(C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-NCO(C_3-C_8\text{-环烷基})-$ 、 $-N(\text{芳基})-$ 、 $-N(\text{芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{取代的-芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{杂芳基})-$ 、 $-N(\text{杂芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-N(\text{取代的-杂芳基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 和 $-S-$ 或 $S(O)_q-$ ，其中 q 是1或2，且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0073] 在某些实施方案中，提供了式(I)的化合物或其治疗可接受的盐，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地选自自由氢、烷基和卤素所组成的组； R_4 是氢，且 R_5 选自自由氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基和 (NR_AR_B) 亚烷基所组成的组； R_A 和 R_B 独立地选自自由氢、烷基、环烷基和烷基羰基所组成的组；或 R_A 和 R_B 与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环，该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团： $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-NCO(C_1-C_6-$

烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆-烷基)-和-S-或S(O)_q-,其中q是1或2,且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代。

[0074] 在一个实施方案中是式(I)的化合物,其中Y是芳基。在另一个实施方案中,芳基是苯基。在另一个实施方案中,苯基被选自Br、Cl、F或I的至少一个R₆取代。在一个实施方案中,R₆是F。在一个实施方案中,苯基被选自(NR_AR_B)C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B)羰基、(NR_AR_B)羰基亚烷基、(NR_AR_B)磺酰基和(NR_AR_B)磺酰基亚烷基的至少一个R₆取代。在一个实施方案中,R₆是(NR_AR_B)C₁-C₆亚烷基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基和亚叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基是亚甲基。在另一个实施方案中,R_A和R_B各自独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是乙基。在另一个实施方案中,C₃-C₈环烷基是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在另一个实施方案中,C₃-C₈环烷基是环丙基。在另一个实施方案中,R₆是羟基亚烷基。在一个实施方案中,羟基亚烷基选自CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、CH(OH)CH₃、CH(OH)CH₂CH₃、CH₂CH(OH)CH₃和CH₂CH₂CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中,R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起形成6元杂环,该6元杂环具有选自-O-、-NH或-N(C₁-C₆烷基)所组成的组中的1个杂原子或杂官能团。在另一个实施方案中,杂官能团是-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在一个实施方案中,Y是任选被至少一个R₆取代的杂芳基。在另一个实施方案中,杂芳基选自自由呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑、吡咯、噻吩、噁唑、异噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三嗪、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并呋喃、哒嗪、1,3,5-三嗪、噻吩并噻吩、喹啉、喹啉和异喹啉所组成的组。在另一个实施方案中,杂芳基是咪唑。在另一个实施方案中,咪唑被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在一个实施方案中,杂芳基是呋喃。在另一个实施方案中,杂芳基是噻唑。在另一个实施方案中,杂芳基是1,3,4-噁二唑。在另一个实施方案中,杂芳基被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在一个实施方案中,Z是芳基。在另一个实施方案中,芳基是苯基。在另一个实施方案中,苯基被选自Br、Cl、F或I的至少一个R₆取代。在另一个实施方案中,R₆是F。在另一个实施方案中,R₆是Cl。在一个实施方案中,苯基被选自(NR_AR_B)C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B)羰基、(NR_AR_B)羰基亚烷基、(NR_AR_B)磺酰基和(NR_AR_B)磺酰基亚烷基的至少一个R₆取代。在另一个实施方案中,R₆是(NR_AR_B)C₁-C₆亚烷基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基和亚叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基是亚甲基。在另一个实施方案中,R_A和R_B各自独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中,R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起形成6元杂环,该6元杂环具有选自以下的1个杂原子或杂官能团:-O-、-NH或-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中,杂官能团是-N(C₁-C₆烷基)。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲

基。在一个实施方案中,Z是任选被至少一个R₆取代的杂芳基。在另一个实施方案中,杂芳基选自呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑、吡咯、噻吩、噁唑、异噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三嗪、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并呋喃、哒嗪、1,3,5-三嗪、噻吩并噻吩、喹啉、喹啉和异喹啉。在另一个实施方案中,杂芳基是咪唑。在另一个实施方案中,咪唑被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在一个实施方案中,杂芳基是呋喃。在另一个实施方案中,杂芳基是噻唑。在另一个实施方案中,杂芳基是1,3,4-噁二唑。在另一个实施方案中,杂芳基被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中,R₂是氢。在另一个实施方案中,R₂选自F、Cl、Br和I。在另一个实施方案中,R₂是F。

[0075] 在一个实施方案中是式(I)的化合物,其中A是氢。在另一个实施方案中,A是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,A选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基。在另一个实施方案中,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基任选被OH、NO₂、CN、Br、Cl、F和I取代。在另一个实施方案中,A是甲基。在另一个实施方案中,A选自F、Cl、Br和I。在另一个实施方案中,A是C₃-C₈环烷基。在另一个实施方案中,A是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一个实施方案中,A被OH、NO₂或CN取代。在另一个实施方案中,B是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,B选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基。在另一个实施方案中,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基任选被OH、NO₂、CN、Br、Cl、F和I取代。在一个实施方案中是式(I)的化合物,其中B是氢。在另一个实施方案中,B是甲基。在另一个实施方案中,B选自F、Cl、Br和I。在另一个实施方案中,B是C₃-C₈环烷基。在另一个实施方案中,B是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一个实施方案中,A被OH、NO₂或CN取代。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中A是氢,且B选自Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中B是氢,其A选自Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代。在另一个实施方案中,A和B均为氢。在另一个实施方案中,A和B均选自Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代。

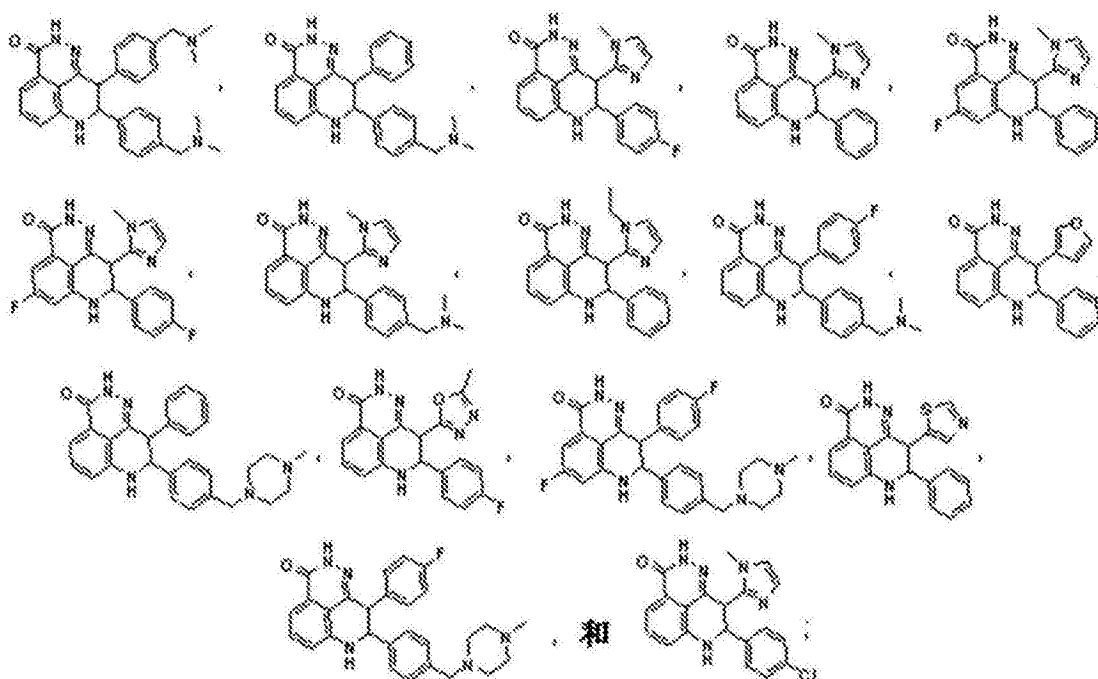
[0076] 在一个实施方案中是式(II)的化合物,其中Y是芳基。在另一个实施方案中,芳基是苯基。在另一个实施方案中,苯基被选自Br、Cl、F或I的至少一个R₆取代。在一个实施方案中,R₆是F。在一个实施方案中,苯基被选自(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和(NR_AR_B) 磺酰基亚烷基的至少一个R₆取代。在一个实施方案中,R₆是(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基和亚叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基是亚甲基。在另一个实施方案中,R_A和R_B各自独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中,C₁-C₆

烷基是甲基。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是乙基。在另一个实施方案中, C₃-C₈环烷基是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在另一个实施方案中, C₃-C₈环烷基是环丙基。在另一个实施方案中, R₆是羟基亚烷基。在一个实施方案中, 羟基亚烷基选自CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、CH(OH)CH₃、CH(OH)CH₂CH₃、CH₂CH(OH)CH₃和CH₂CH₂CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中, R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起形成6元杂环, 该6元杂环具有选自以下的1个杂原子或杂官能团: -O-、-NH或-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中, 杂官能团是-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基。在一个实施方案中, Y是任选被至少一个R₆取代的杂芳基。在另一个实施方案中, 杂芳基选自呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑、吡咯、噻吩、噁唑、异噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三嗪、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并呋喃、吡嗪、1,3,5-三嗪、噻吩并噻吩、喹啉、喹啉和异喹啉。在另一个实施方案中, 杂芳基是咪唑。在另一个实施方案中, 咪唑被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基。在一个实施方案中, 杂芳基是呋喃。在另一个实施方案中, 杂芳基是噻唑。在另一个实施方案中, 杂芳基是1,3,4-噁二唑。在另一个实施方案中, 杂芳基被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基。在一个实施方案中, Z是芳基。在另一个实施方案中, 芳基是苯基。在另一个实施方案中, 苯基被选自Br、Cl、F或I的至少一个R₆取代。在另一个实施方案中, R₆是F。在另一个实施方案中, R₆是Cl。在一个实施方案中, 苯基被选自(NR_AR_B)C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B)羰基、(NR_AR_B)羰基亚烷基、(NR_AR_B)磺酰基和(NR_AR_B)磺酰基亚烷基的至少一个R₆取代。在另一个实施方案中, R₆是(NR_AR_B)C₁-C₆亚烷基。在另一个实施方案中, C₁-C₆亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基和亚叔丁基。在另一个实施方案中, C₁-C₆亚烷基是亚甲基。在另一个实施方案中, R_A和R_B各自独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基。在一个实施方案中, C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中, R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起形成6元杂环, 该6元杂环具有选自以下的1个杂原子或杂官能团: -O-、-NH或-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中, 杂官能团是-N(C₁-C₆烷基)。在一个实施方案中, C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中, R₂是氢。在另一个实施方案中, R₂选自F、Cl、Br和I。在另一个实施方案中, R₂是F。

[0077] 在一个实施方案中是式(II)的化合物, 其中A是氢。在另一个实施方案中, A是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中, A选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基。在另一个实施方案中, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基任选被OH、NO₂、CN、Br、Cl、F和I取代。在另一个实施方案中, A是甲基。在另一个实施方案中, A选自F、Cl、Br和I。在另一个实施方案中, A是C₃-C₈环烷基。在另一个实施方案中, A是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一个实施方案中, A被OH、NO₂或CN取代。在一个实施方案中是式(II)的化合物, 其中B是氢。在另一个实施方案中, B是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中, B选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基。在另一个实施方案中, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基任选被OH、NO₂、CN、Br、Cl、F和I取代。在另一个实施方案中, B是甲基。在另一个实施方

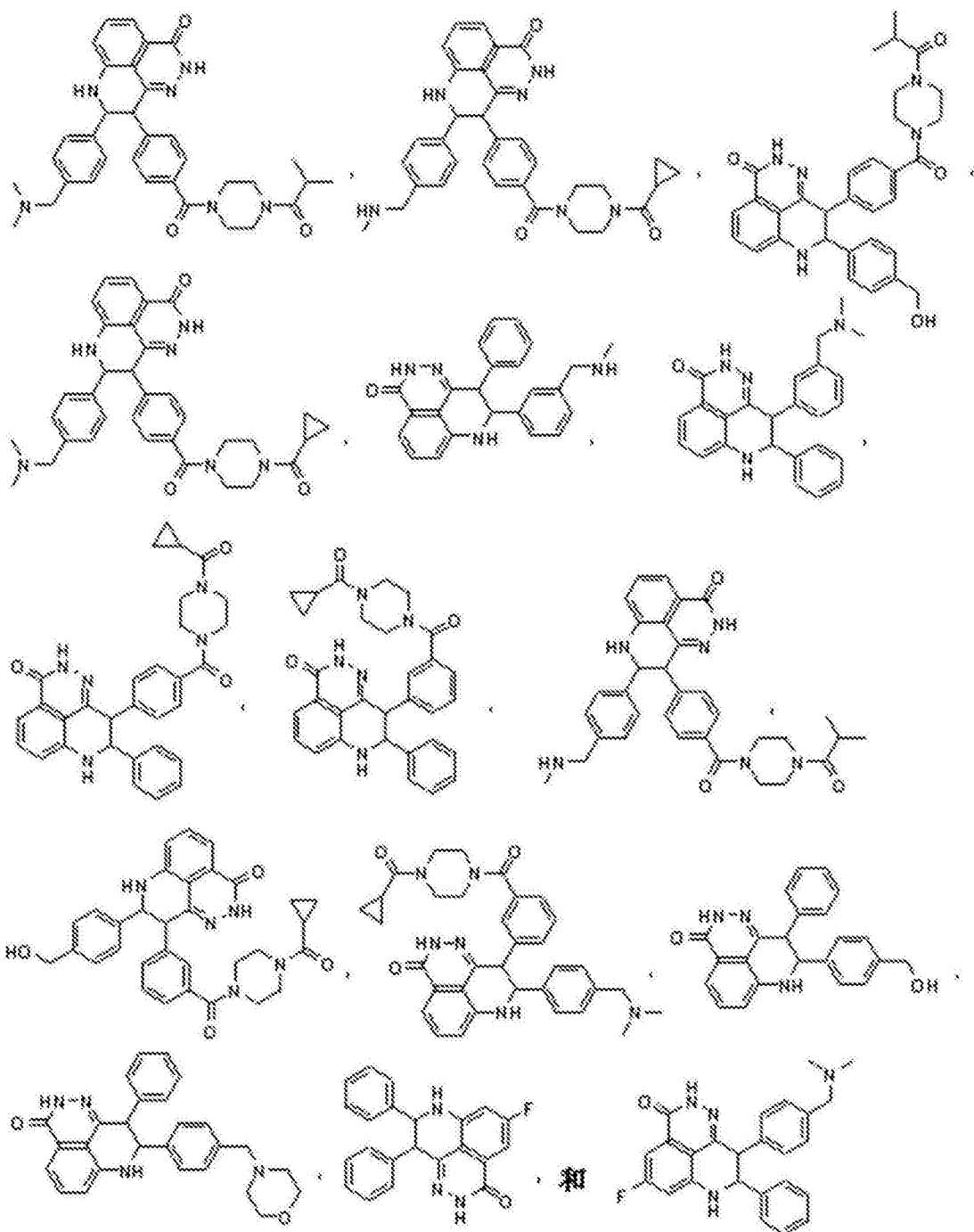
案中,B选自F、Cl、Br和I。在另一个实施方案中,B是C₃-C₈环烷基。在另一个实施方案中,B是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一个实施方案中,A用OH、NO₂或CN取代。在另一个实施方案中是式(II)的化合物,其中A是氢,且B选自Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代。在另一个实施方案中是式(II)的化合物,其中B是氢,且A选自Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代。在另一个实施方案中,A和B均为氢。在另一个实施方案中,A和B均选自Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代。

[0078] 在另一方面,化合物选自:

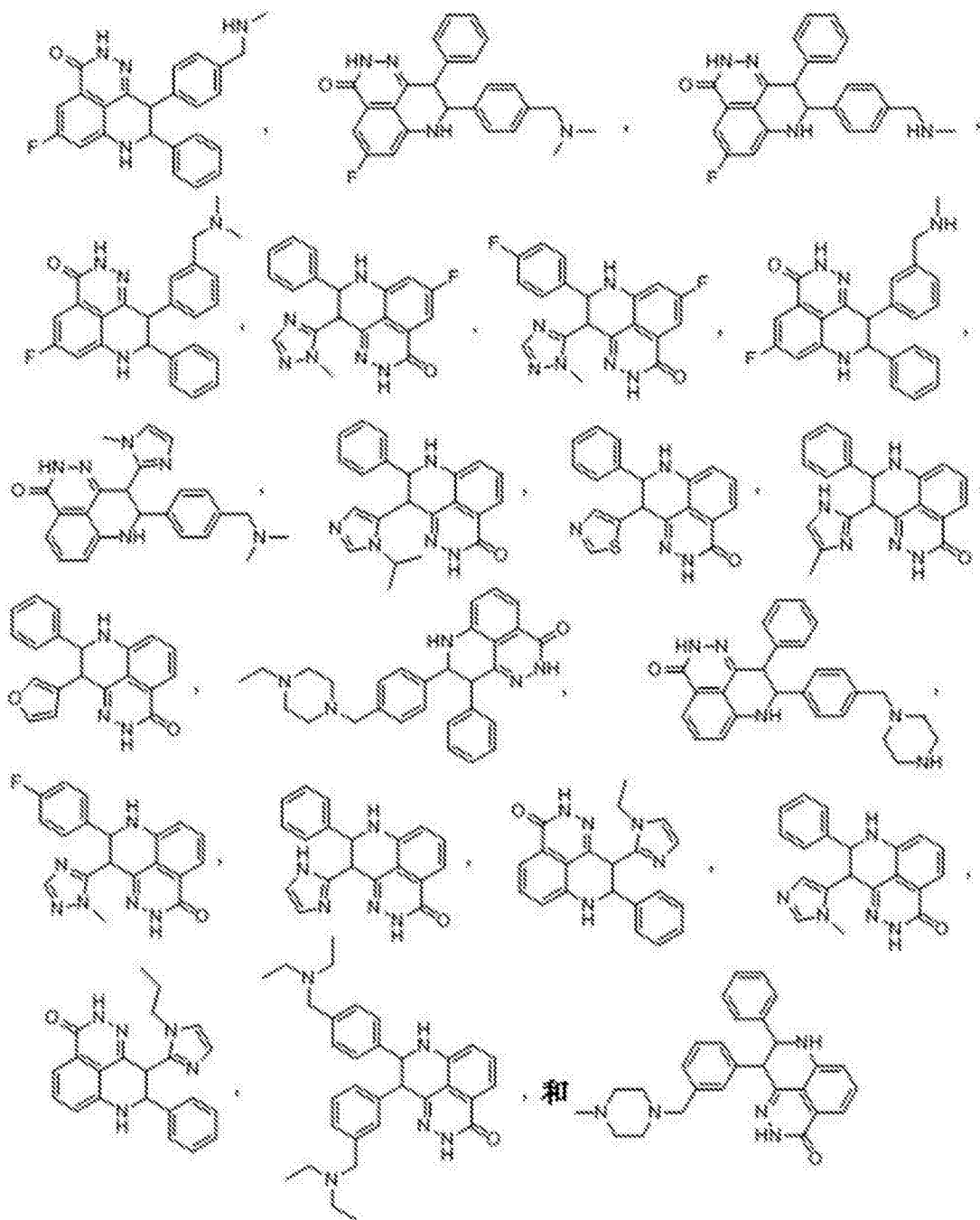


[0080] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0081] 在另一个方面,化合物选自:

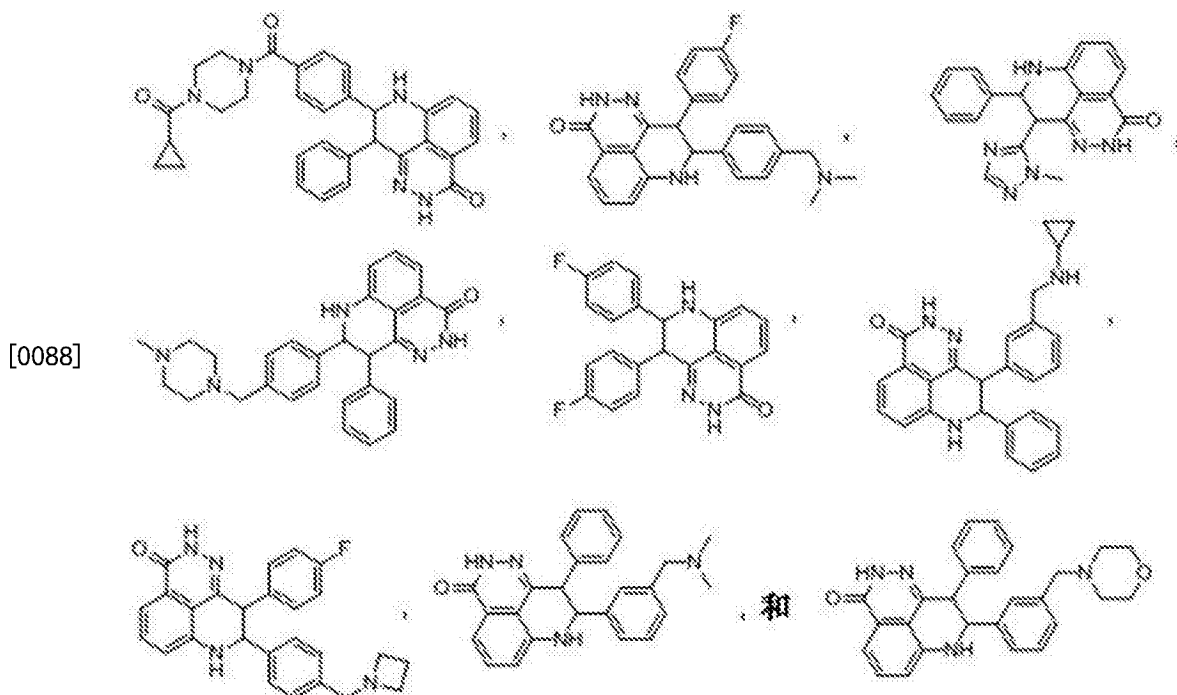


[0085]



[0086] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0087] 在进一步的实施方案中,化合物选自:



[0089] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0090] 在进一步的实施方案中,化合物选自:

[0091] (8S,9R)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0092] (8R,9S)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0093] (8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0094] (8R,9S)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0095] (8S,9R)-8-(4-氟苯基)-9-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0096] (8R,9S)-8-(4-氟苯基)-9-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0097] (8S,9R)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0098] (8R,9S)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0099] (8S,9R)-5-氟-8-(4-四氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0100] (8R,9S)-5-氟-8-(4-四氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0101] (8S,9R)-8-(4-四氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0102] (8R,9S)-8-(4-四氟苯基-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

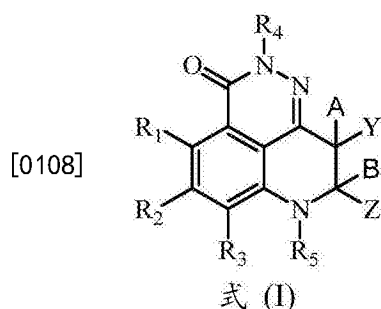
[0103] (8S,9R)-8-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,和

[0104] (8R,9S)-8-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,

[0105] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0106] 在另一个方面中是一种药物组合物,其含有式(I)和式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、药学可接受的溶剂化物或药学可接受的前药以及药学可接受的载体、赋形剂、粘合剂或稀释剂。

[0107] 在某些实施方案中,提供了式(I)的化合物的PARP抑制剂:



[0109] 或其治疗可接受的盐,其中R₁、R₂和R₃各自独立地选自氢、卤素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、炔基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、硝基、NR_AR_B、NR_AR_B亚烷基和(NR_AR_B)羰基所组成的组;

[0110] R_A和R_B独立地选自氢、烷基、环烷基和烷基羰基;或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环,该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团:-O-、-NH-、-N(C₁-C₆-烷基)-、-NCO(C₁-C₆-烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆-烷基)-和-S-或S(O)_q-,其中q是1或2,且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代;R₄和R₅各自独立地选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基和(NR_AR_B)亚烷基;

[0111] A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代,其中B不是OH;

[0112] Y和Z各自独立地选自如下的组:

[0113] a) 任选被1、2或3个取代基R₆取代的芳基;R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基;C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B)C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B)羰基、(NR_AR_B)羰基亚烷基、(NR_AR_B)磺酰基和(NR_AR_B)磺酰基亚烷基;

[0114] b) 任选被1、2或3个取代基R₆取代的杂芳基;R₆如之前所定义的;

[0115] c) 取代基,独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷

基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0116] 在某些实施方案中提供PARP抑制剂的式(I)的化合物或其治疗可接受的盐，其中R₁、R₂、R₃独立地选自氢、烷基和卤素；R₄是氢，且R₅选自由氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基和(NR_AR_B) 亚烷基所组成的组；R_A和R_B独立地选自氢、烷基、环烷基和烷基羰基；或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环，该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团：-O-、-NH-、-N(C₁-C₆-烷基)-、-NCO(C₁-C₆-烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆-烷基)-和-S-或S(O)_q，其中q是1或2，且3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代；A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代，其中B不是OH；Y和Z各自独立地选自：

[0117] a) 任选被1、2或3个R₆取代的芳基；其中每个R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基；C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；

[0118] b) 任选被1、2或3个R₆取代的杂芳基；

[0119] c) 取代基，独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0120] 在一些实施方案中提供式(I)的化合物或其治疗可接受的盐的PARP抑制剂，其中R₁、R₂和R₃独立地选自自由氢、烷基和卤素所组成的组；R₄和R₅是氢；R_A和R_B独立地选自自由氢、烷基、环烷基和烷基羰基所组成的组；或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环，该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团：-O-、-NH-、-N(C₁-C₆-烷基)-、-NCO(C₁-C₆-烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆-烷基)-和-S-或S(O)_q，其中q是1或2，且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代；A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代；Y和Z各自独立地选自如下的组：

[0121] a) 任选被1、2或3个R₆取代的芳基；其中每个R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基；C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基

烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；

[0122] b) 任选被1、2或3个R₆取代的杂芳基；

[0123] c) 取代基，独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、(NR_AR_B) 亚烷基、NR_AR_B羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0124] 在一些实施方案中提供了式 (I) 的化合物或其治疗可接受的盐，其中R₁、R₂、R₃、R₄和R₅是氢；R_A和R_B独立地选自氢、烷基、环烷基和烷基羰基；或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环，该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团：-O-、-NH-、-N(C₁-C₆-烷基)-、-NCO(C₁-C₆-烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆-烷基)-和-S-或S(O)_q，其中q是1或2，且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代；A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代，其中B不是OH；Y和Z各自独立地选自：

[0125] a) 任选被1、2或3个R₆取代的芳基；其中每个R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基；C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；

[0126] b) 任选被1、2或3个R₆取代的杂芳基；

[0127] c) 取代基，独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0128] 在一个实施方案中是式 (I) 的化合物的PARP抑制剂，其中R₁、R₂、R₃各自独立地选自氢、烷基和卤素；R₄是氢，且R₅选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基和(NR_AR_B) 亚烷基；和其异构体、盐、溶剂化物、化学受保护形式和前药。

[0129] 在另一个实施方案中是式 (I) 的化合物的PARP抑制剂，其中R₁、R₂、R₃各自独立地选自氢、烷基和卤素；R₄和R₅是氢；和其异构体、盐、溶剂化物、化学受保护形式和前药。

[0130] 在另一个实施方案中是式 (I) 的化合物的PARP抑制剂，其中R₁、R₂、R₃、R₄各自是氢，且R₅是烷基。

[0131] 在另一个实施方案中是式 (I) 的化合物的PARP抑制剂，其中R₁、R₂、R₃、R₄各自是氢；

且R₅是甲基。

[0132] 在一个实施方案中是式(I)的化合物的PARP抑制剂,其中R₁、R₂和R₃各自是氢。

[0133] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物的PARP抑制剂,其中Y和Z各自独立地选自如下的组:

[0134] a) 任选被1、2或3个R₆取代的苯基;

[0135] b) 任选被1、2或3个R₆取代的吡啶基;和

[0136] c) 取代基,独立地选自氢、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基和(NR_AR_B) 羰基亚烷基。

[0137] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物的PARP抑制剂,其中Y和Z各自独立地选自如下的组:

[0138] a) 任选被1、2或3个R₆取代的苯基;

[0139] b) 任选被1、2或3个R₆取代的咪唑基;和

[0140] c) 取代基,独立地选自氢、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基和(NR_AR_B) 羰基亚烷基。

[0141] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物的PARP抑制剂,其中Y和Z各自独立地选自:

[0142] d) 任选被1、2或3个R₆取代的苯基;

[0143] e) 任选被1、2或3个R₆取代的三唑基;和

[0144] f) 取代基,独立地选自氢、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基和(NR_AR_B) 羰基亚烷基。

[0145] 在一个实施方案中是式(I)的化合物的PARP抑制剂,其中R₅是氢或烷基。在另一个实施方案中,R₅是氢。在另一个实施方案中,R₅是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,R₅是CH₃。在另一个实施方案中,R₅是CH₂CH₃。

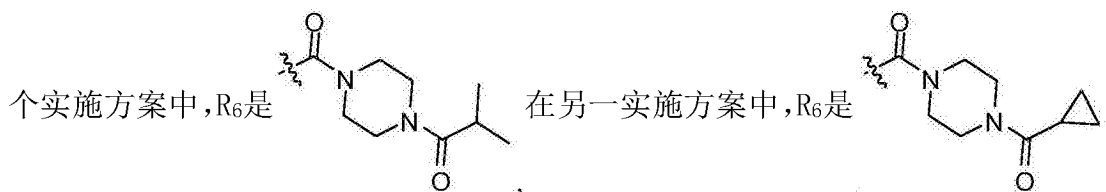
[0146] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物的PARP抑制剂,其中R₄是氢或烷基。在另一个实施方案中,R₄是氢。

[0147] 在一个实施方案中,R₂选自由氢、卤素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、炔基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、硝基、NR_AR_B、NR_AR_B亚烷基和(NR_AR_B) 羰基所组成的组。在另一个实施方案中,R₂是选自F、Cl、Br和I的卤素。在另一个实施方案中,R₂是氟。在一个实施方案中,R₂是氢。

[0148] 在另一个实施方案中,R₃选自由氢、卤素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、炔基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、硝基、NR_AR_B、NR_AR_B亚烷基和(NR_AR_B) 羰基所组成的组。在另一个实施方案中,R₃是氢。在一些实施方案中,R₁选自氢、卤素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、炔基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、硝基、NR_AR_B、NR_AR_B亚烷基和(NR_AR_B) 羰基。在另一个实施方案中,R₁是氢。

[0149] 本文还公开了式(I)的化合物的PARP抑制剂,其中Z是任选被1、2或3个R₆取代的芳基;其中每个R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基;C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环

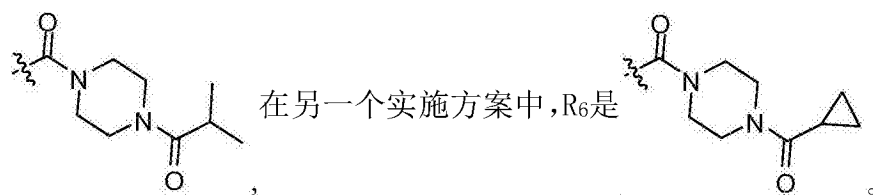
烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_{ARB}、(NR_{ARB}) C₁-C₆亚烷基、(NR_{ARB}) 羰基、(NR_{ARB}) 羰基亚烷基、(NR_{ARB}) 磺酰基和 (NR_{ARB}) 磺酰基亚烷基。在一个实施方案中是式 (I) 的化合物, 其中Z是任选地取代的苯基。在一个实施方案中,Z是苯基。在另一个实施方案中, 苯基任选被至少一个R₆取代, R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基; C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_{ARB}、(NR_{ARB}) C₁-C₆亚烷基、(NR_{ARB}) 羰基、(NR_{ARB}) 羰基亚烷基、(NR_{ARB}) 磺酰基和 (NR_{ARB}) 磺酰基亚烷基。在另一个实施方案中, R₆是 (NR_{ARB}) 亚烷基。在另一个实施方案中, R₆是CH₂ (NR_{ARB})。在另一个实施方案中, R₆是CH₂ (NR_{ARB}), 其中NR_{ARB}是吡啶、吡咯烷、哌啶或吗啉。在另一个实施方案中, R_A是H或烷基。在另一个实施方案中, R_A是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中, R_A是CH₃。在另一个实施方案中, R_B是H或烷基。在一个实施方案中, R_B是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中, R_B是CH₃。在另一个实施方案中, R₆是CH₂NHCH₃。在另一个实施方案中, R₆是CH₂NCH₃CH₃。在一个实施方案中, R₆是 (C=O) 杂环烷基 (C=O) 烷基。在一个实施方案中, R₆是 (C=O) 杂环烷基 (C=O) 烷基, 其中杂环烷基具有选自O、N和S的至少一个杂原子。在另一个实施方案中, 杂环烷基具有两个N原子。在另一个实施方案中, R₆是 (C=O) 杂环烷基 (C=O) 烷基, 其中烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中, 烷基是环丙基。在另一个实施方案中, 烷基是异丙基。在



[0150] 本文提供了式 (I) 的化合物的PARP抑制剂, 其中Z是任选地取代的杂芳基。在一个实施方案中, 杂芳基选自吡啶、嘧啶、吡嗪、吡唑、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑、1,3,4-噁二唑、哒嗪、1,3,5-三嗪、1,2,4-三嗪、喹啉、苯并咪唑、苯并三唑、嘌呤、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、三唑、咪唑、噻吩、呋喃、异苯并呋喃、吡咯、吡嗪、异吡啶、吡啶、异喹啉、喹啉、酞嗪、茶啉、喹啉、噌啉和蝶啶。在一个实施方案中,Z是吡啶。在另一个实施方案中,Z是任选地取代的吡啶。

[0151] 本文还公开了式 (I) 的化合物的PARP抑制剂, 其中Y是任选被1、2或3个R₆取代的芳基; 其中每个R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基; C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_{ARB}、(NR_{ARB}) C₁-C₆亚烷基、(NR_{ARB}) 羰基、(NR_{ARB}) 羰基亚烷基、(NR_{ARB}) 磺酰基和 (NR_{ARB}) 磺酰基亚烷基。在一个实施方案中是式 (I) 的化合物, 其中Y是任选地取代的苯基。在一个实施方案中,Y是苯基。在另一个实施方案中, 苯基任选被至少一个R₆取代, R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基; C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、

氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基。在另一个实施方案中，R₆是CH₂(NR_AR_B)。在另一个实施方案中，R_A是H或烷基。在另一个实施方案中，R_A是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中，R_A是CH₃。在另一个实施方案中，R_B是H或烷基。在一个实施方案中，R_B是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中，R_B是CH₃。在另一个实施方案中，R₆是CH₂NHCH₃。在另一个实施方案中，R₆是CH₂NCH₃CH₃。在一个实施方案中，R₆是(C=O)杂环烷基(C=O)烷基。在一个实施方案中，R₆是(C=O)杂环烷基(C=O)烷基，其中杂环烷基具有选自O、N和S的至少一个杂原子。在另一个实施方案中，杂环烷基具有两个N原子。在另一个实施方案中，R₆是(C=O)杂环烷基(C=O)烷基，其中烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中，烷基是环丙基。在另一个实施方案中，烷基是异丙基。在一个实施方案中，R₆是

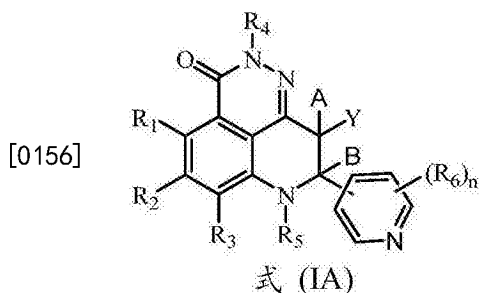


[0152] 本文提供了式(I)的化合物的PARP抑制剂，其中Y是任选地取代的杂芳基。在一个实施方案中，杂芳基选自吡啶、嘧啶、吡嗪、吡唑、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑、1,3,4-噁二唑、哒嗪、1,3,5-三嗪、1,2,4-三嗪、喹啉、苯并咪唑、苯并三唑、嘌呤、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、三唑、咪唑、噻吩、呋喃、异苯并呋喃、吡咯、吡嗪、异吡唑、吡唑、异噻啉、噻啉、酞嗪、萘啶、喹啉、噌啉和蝶啶。在一个实施方案中，Y是吡啶。在另一个实施方案中，Y是任选地取代的吡啶。在一个实施方案中，Y是咪唑。在另一个实施方案中，Y是任选地取代的咪唑。在一个实施方案中，Y是三唑。在另一个实施方案中，Y是任选地取代的三唑。

[0153] 在一个实施方案中，Y是取代基，独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基。在一个实施方案中，Y是烷基。在另一个实施方案中，Y是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中，Y选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中，Y是异丙基。

[0154] 本文还公开了式(I)的化合物，其中Y是任选地取代的杂环烷基。在一个实施方案中，杂环烷基选自吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代噁烷基、哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-吡啶基和喹啉基。在另一个实施方案中，杂环烷基选自吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-氧硫杂环戊基、吡啶基、异吡啶基、吗啉基和吡唑啉基。在另一个实施方案中，杂环烷基是哌啶基。

[0155] 在另一个方面中是式 (IA) 的化合物的PARP抑制剂:



[0157] 或其治疗可接受的盐、溶剂化物或前药,其中R₁、R₂和R₃各自独立地选自氢、卤素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、炔基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、硝基、NR_{AR}B、NR_{AR}B亚烷基和(NR_{AR}B)羰基所组成的组;

[0158] R_A和R_B独立地选自氢、烷基、环烷基和烷基羰基所组成的组;或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环,该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团:-O-、-NH-、-N(C₁-C₆-烷基)-、-NCO(C₁-C₆-烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆-烷基)-和-S-或S(O)_q-,其中q是1或2,且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代;R₄和R₅各自独立地选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基和(NR_{AR}B)亚烷基;A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代,其中B不是OH;

[0159] Y选自如下的组:

[0160] a) 任选被1、2或3个取代基R₆取代的芳基;R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基;C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_{AR}B、(NR_{AR}B)C₁-C₆亚烷基、(NR_{AR}B)羰基、(NR_{AR}B)羰基亚烷基、(NR_{AR}B)磺酰基和(NR_{AR}B)磺酰基亚烷基;

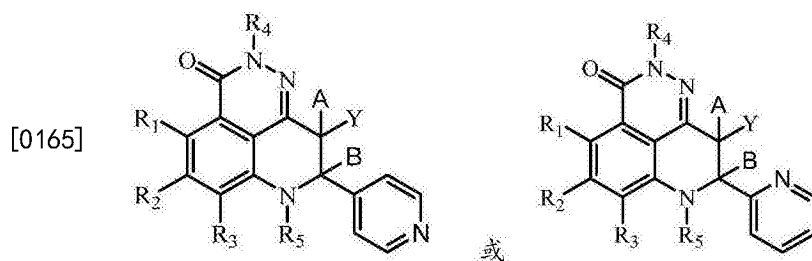
[0161] b) 任选被1、2或3个R₆取代的杂芳基;R₆是独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、羟基、羟基亚烷基、硝基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_{AR}B、(NR_{AR}B)亚烷基、(NR_{AR}B)羰基、(NR_{AR}B)羰基亚烷基、(NR_{AR}B)磺酰基和(NR_{AR}B)磺酰基亚烷基;

[0162] c) 取代基,独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、(NR_{AR}B)亚烷基、(NR_{AR}B)羰基、(NR_{AR}B)羰基亚烷基、(NR_{AR}B)磺酰基和(NR_{AR}B)磺酰基亚烷基;

和

[0163] n是0-4的整数;或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0164] 在另一个实施方案中是具有以下结构的式 (IA) 的化合物的PARP抑制剂:



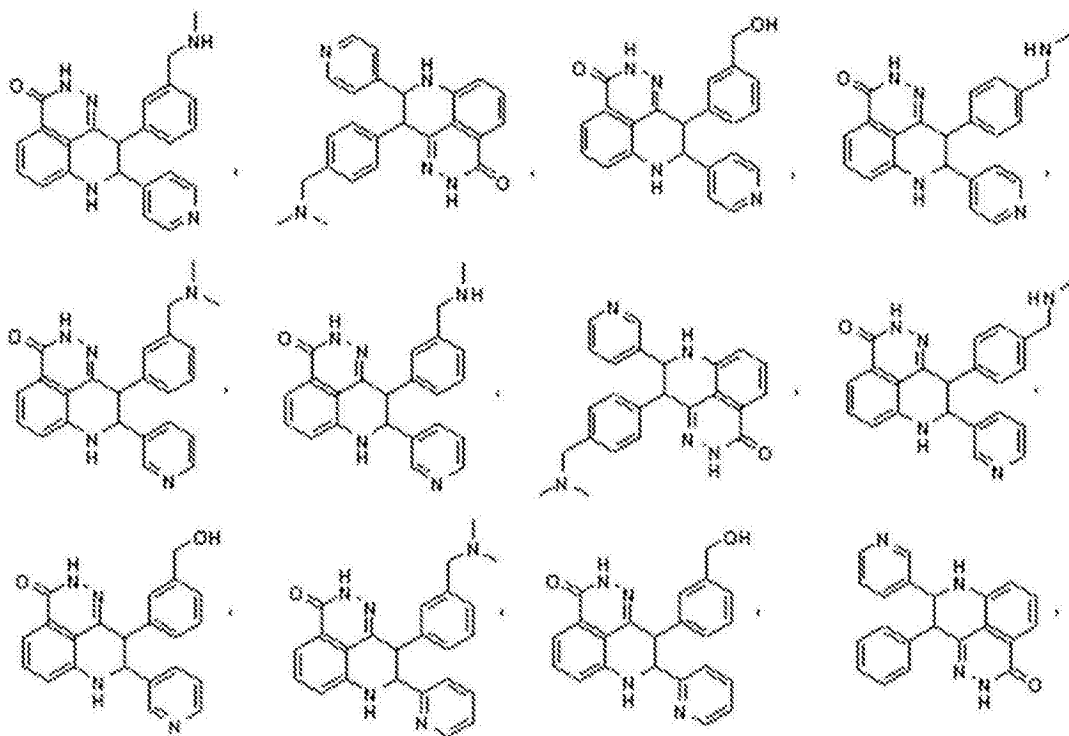
[0166] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0167] 在一个实施方案中是式 (IA) 的化合物的PARP抑制剂, 其中Y是芳基。在另一个实施方案中,Y是杂芳基。在另一个实施方案中,芳基是苯基。在另一个实施方案中是式 (IA) 的化合物, 其中苯基用至少一个R₆取代。在另一个实施方案中,苯基用选自Br、Cl、F或I的至少一个R₆取代。在一个实施方案中,R₆是F。在一个实施方案中是式 (IA) 的化合物, 其中苯基用选自 (NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基的至少一个R₆取代。在一个实施方案中,R₆是 (NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基和亚叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基是亚甲基。在另一个实施方案中,R_A和R_B各自独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是乙基。在一个实施方案中是式 (IA) 的化合物, 其中C₃-C₈环烷基是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在另一个实施方案中,C₃-C₈环烷基是环丙基。在一个实施方案中是式 (IA) 的化合物, 其中R₆是羟基亚烷基。在一个实施方案中,羟基亚烷基选自CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、CH(OH)CH₃、CH(OH)CH₂CH₃、CH₂CH(OH)CH₃和CH₂CH₂CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中,R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起形成6元杂环,该6元杂环具有选自以下的1个杂原子或杂官能团:-O-、-NH或-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中,杂官能团是-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。

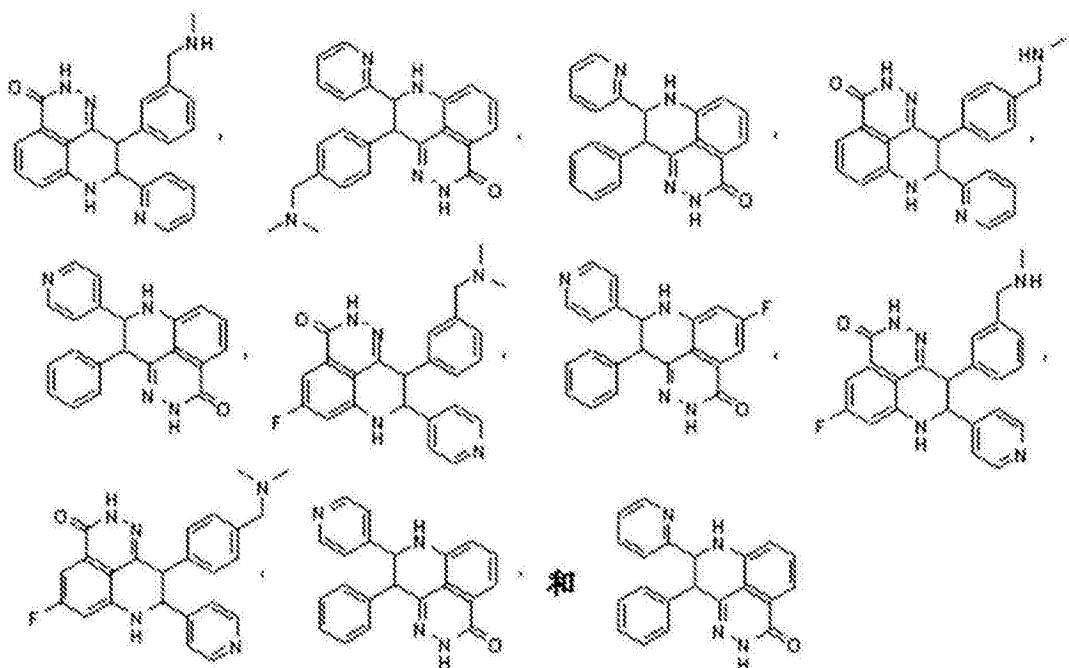
[0168] 在一个实施方案中是式 (IA) 的化合物的PARP抑制剂, 其中Y是任选被至少一个R₆取代的杂芳基。在另一个实施方案中,杂芳基选自呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑、吡咯、噻吩、噁唑、异噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三嗪、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并呋喃、哒嗪、1,3,5-三嗪、噻吩并噻吩、喹啉、喹啉和异喹啉。在另一个实施方案中,杂芳基是咪唑。在另一个实施方案中,咪唑被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在一个实施方案中,杂芳基是呋喃。在另一个实施方案中,杂芳基是噻唑。在另一个实施方案中,杂芳基是1,3,4-噁二唑。在另一个实施方案中,杂芳基被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。

[0169] 在一个实施方案中是式 (IA) 的化合物的PARP抑制剂, 其中A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基, 其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代, 且B不是OH。

[0170] 在另一个实施方案中是选自以下的化合物的PARP抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0171]



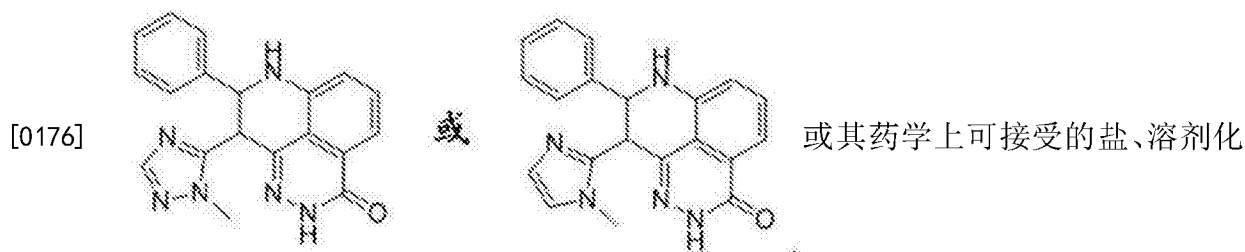
[0172] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或者它们的前药。

[0173] 在一个实施方案中是式(I)的化合物的PARP抑制剂,其中Y是选自呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑、吡咯、噻吩、噁唑、异噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三嗪、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并呋喃、哒嗪、1,3,5-三嗪、噻吩并噻吩、喹啉、喹啉和异喹啉的杂芳基。在另一个实施方案中,Y是咪唑基。在另一个实施方案中,咪唑基被C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正

丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中是式(I)的化合物, 其中Y是取代的咪唑基, 且Z选自芳基或杂芳基。在另一个实施方案中, Z是芳基。在另一个实施方案中, 芳基是苯基。在另一个实施方案中, 芳基是被卤素取代的苯基。在另一个实施方案中, Z是杂芳基。在另一个实施方案中, 杂芳基是呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑、吡咯、噻吩、噁唑、异噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三唑、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并呋喃、哒嗪、1,3,5-三唑、噻吩并噻吩、喹啉、喹啉和异喹啉。在另一个实施方案中, 杂芳基是咪唑。在另一个实施方案中, 咪唑基被C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基。

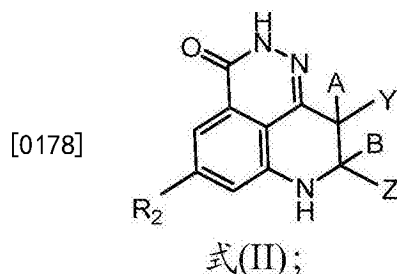
[0174] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物的PARP抑制剂, 其中Y是三唑基。在另一个实施方案中, 三唑基被C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中是式(I)的化合物, 其中Y是取代的三唑基, 且Z选自芳基或杂芳基。在另一个实施方案中, Z是芳基。在另一个实施方案中, 芳基是苯基。在另一个实施方案中, 芳基是被卤素取代的苯基。在另一个实施方案中, Z是杂芳基。在另一个实施方案中, 杂芳基是呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑、吡咯、噻吩、噁唑、异噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三唑、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并呋喃、哒嗪、1,3,5-三唑、噻吩并噻吩、喹啉、喹啉和异喹啉。在另一个实施方案中, 杂芳基是三唑。在另一个实施方案中, 三唑基被C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中, C₁-C₆烷基是甲基。

[0175] 在另一个实施方案中是选自以下的PARP抑制剂化合物:



物或前药。

[0177] 在一个方面中是式(II)的化合物的PARP抑制剂:



[0179] 其中:

[0180] Y是任选被至少一个R₆取代的芳基或杂芳基;

[0181] Z是任选被至少一个R₆取代的芳基;

[0182] R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基; C₂-C₆烯基、

烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；

[0183] R₂选自氢、Br、Cl、I或F；

[0184] A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基，其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代，其中B不是OH；

[0185] R_A和R_B独立地选自由氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基和烷基羰基所组成的组；或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环，该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团：-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、-NCO(C₁-C₆烷基)-、-NCO(C₃-C₈环烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆烷基)-和-S-或S(O)_q，其中q是1或2，且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0186] 在一个实施方案中是式(II)的化合物的PARP抑制剂，其中Y是芳基。在另一个实施方案中，芳基是苯基。在另一个实施方案中，苯基被选自Br、Cl、F或I的至少一个R₆取代。在一个实施方案中，R₆是F。在一个实施方案中，苯基被选自(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基的至少一个R₆取代。在一个实施方案中，R₆是(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基。在另一个实施方案中，C₁-C₆亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基和亚叔丁基。在另一个实施方案中，C₁-C₆亚烷基是亚甲基。在另一个实施方案中，R_A和R_B各自独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基。在一个实施方案中，C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中，C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中，C₁-C₆烷基是乙基。在另一个实施方案中，C₃-C₈环烷基是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在另一个实施方案中，C₃-C₈环烷基是环丙基。在另一个实施方案中，R₆是羟基亚烷基。在一个实施方案中，羟基亚烷基选自CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、CH(OH)CH₃、CH(OH)CH₂CH₃、CH₂CH(OH)CH₃和CH₂CH₂CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中，R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起形成6元杂环，该6元杂环具有选自以下的1个杂原子或杂官能团：-O-、-NH或-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中，杂官能团是-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中，C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中，C₁-C₆烷基是甲基。

[0187] 在一个实施方案中是式(II)的化合物的PARP抑制剂，其中Y是任选被至少一个R₆取代的杂芳基。在另一个实施方案中，杂芳基选自呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑、吡咯、噻吩、噁唑、异噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三嗪、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并呋喃、哒嗪、1,3,5-三嗪、噻吩并噻吩、喹啉、喹啉和异喹啉。在另一个实施方案中，杂芳基是咪唑。在另一个实施方案中，咪唑被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中，C₁-C₆烷基是甲基。在一个实施方案中，杂芳基是呋喃。在另一个实施方案中，杂芳基是噻唑。在另一个实施方案中，杂芳基是1,3,4-噁二唑。在另一个实施方案中，杂芳基被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中，C₁-C₆烷基是甲

基。

[0188] 在一个实施方案中是式 (II) 的化合物的PARP抑制剂,其中Z是芳基。在另一个实施方案中,芳基是苯基。在另一个实施方案中,苯基被选自Br、Cl、F或I的至少一个R₆取代。在另一个实施方案中,R₆是F。在另一个实施方案中,R₆是Cl。在一个实施方案中,苯基被选自(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和(NR_AR_B) 磺酰基亚烷基的至少一个R₆取代。在另一个实施方案中,R₆是(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基和亚叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆亚烷基是亚甲基。在另一个实施方案中,R_A和R_B各自独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中,R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起形成6元杂环,该6元杂环具有选自以下的1个杂原子或杂官能团:-O-、-NH或-N(C₁-C₆烷基)。在另一个实施方案中,杂官能团是-N(C₁-C₆烷基)。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中,R₆是CH₂(NR_AR_B),其中NR_AR_B是吡啶、吡咯烷、哌啶或吗啉。在另一个实施方案中,R₂是氢。在另一个实施方案中,R₂选自F、Cl、Br和I。在另一个实施方案中,R₂是F。在一个实施方案中是式 (II) 的化合物,其中A和B是氢。在另一个实施方案中,A和B独立地选自氢和C₁-C₆烷基。

[0189] 在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物的PARP抑制剂,其中Z是芳基,且Y独立地选自如下的组:

[0190] a) 任选被1、2或3个R₆取代的苯基;

[0191] b) 任选被1、2或3个R₆取代的咪唑基;

[0192] c) 任选被1、2或3个R₆取代的三唑基;和

[0193] d) 取代基,独立地选自氢、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基。

[0194] 在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物的PARP抑制剂,其中Z是苯基,且Y独立地选自如下的组:

[0195] e) 任选被1、2或3个R₆取代的苯基;

[0196] f) 任选被1、2或3个R₆取代的咪唑基;

[0197] g) 任选被1、2或3个R₆取代的三唑基;和

[0198] h) 取代基,独立地选自自由氢、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基所组成的组。

[0199] 在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物的PARP抑制剂,其中Z是被1、2或3个R₆取代的苯基,且Y独立地选自:

[0200] i) 任选被1、2或3个R₆取代的苯基;

[0201] j) 任选被1、2或3个R₆取代的咪唑基;

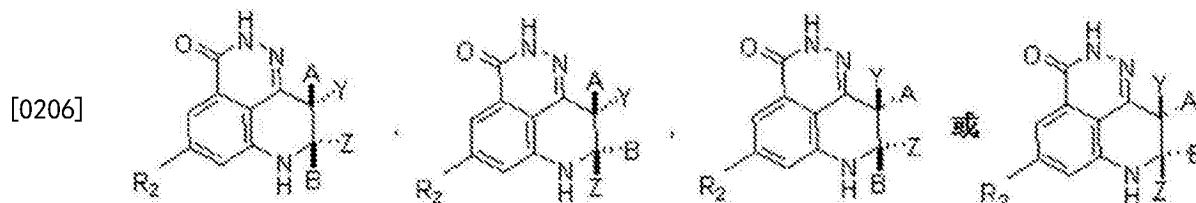
[0202] k) 任选被1、2或3个R₆取代的三唑基;和

[0203] l) 取代基,独立地选自自由氢、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、环烷基、

基、环烷基烷基、卤代烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、(NR_AR_B) 亚烷基、(NR_AR_B) 羰基所组成的组。

[0204] 在另一个实施方案中,A选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基。在另一个实施方案中,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基任选被OH、NO₂、CN、Br、Cl、F和I取代。在另一个实施方案中,A是甲基。在另一个实施方案中,A选自F、Cl、Br和I。在另一个实施方案中,A是C₃-C₈环烷基。在另一个实施方案中,A是OH。在另一个实施方案中,A是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一个实施方案中,A被OH、NO₂或CN取代。在另一个实施方案中,A是氢。在另一个实施方案中,B是氢。在另一个实施方案中,B是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,B选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基。在另一个实施方案中,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基任选被OH、NO₂、CN、Br、Cl、F和I取代。在另一个实施方案中,B是甲基。在另一个实施方案中,B选自F、Cl、Br和I。在另一个实施方案中,B是C₃-C₈环烷基。在另一个实施方案中,B是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一个实施方案中,A用OH、NO₂或CN取代。在另一个实施方案中是式(II)的化合物,其中A是氢,且B选自Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代。在另一个实施方案中是式(II)的化合物,其中B是氢,且A选自Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代。在另一个实施方案中,A和B均为氢。在另一个实施方案中,A和B均选自Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代,其中B不是OH。

[0205] 本文还描述了式(I)、(IA)或(II)的化合物的PARP的抑制剂的立体异构体,如对映异构体、非对映异构体以及对映异构体或非对映异构体的混合物。在一个实施方案中是具有以下结构的式(II)的化合物的立体异构体:



[0207] 其中:

[0208] Y是任选被至少一个R₆取代的芳基或杂芳基;

[0209] Z是任选被至少一个R₆取代的芳基;

[0210] A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代,其中B不是OH;

[0211] R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基;C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳

硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基；

[0212] R₂选自氢、Br、Cl、I或F；

[0213] R_A和R_B独立地选自由氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基和烷基羰基所组成的组；或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环，该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团：-O-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、-NCO(C₁-C₆烷基)-、-NCO(C₃-C₈环烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆烷基)-和-S-或S(O)_q-，其中q是1或2，且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0214] 在一个实施方案中是如上所示的式(II)的化合物的PARP抑制剂的立体异构体，具有如上所示的取代基，其中R₂是氟。在另一个实施方案中是如上所示的式(II)的化合物，具有如上所示的取代基，其中Y是咪唑基。在另一个实施方案中是如上所示的式(II)的化合物，具有如上所示的取代基，其中Y的咪唑基被C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中，C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中是如上所示的式(II)的化合物，具有如上所示的取代基，其中Y是三唑基。在另一个实施方案中是如上所示的式(II)的化合物，具有如上所示的取代基，其中Y的三唑基被C₁-C₆烷基取代。在另一个实施方案中，C₁-C₆烷基是甲基。在另一个实施方案中是如上所示的式(II)的化合物，具有如上所示的取代基，其中Y基团是芳基。在另一个实施方案中是如上所示的式(II)的化合物，具有如上所示的取代基，其中Y的芳基是苯基。在另一个实施方案中，苯基被卤素取代。在另一个实施方案中，卤素是F。在另一个实施方案中，卤素选自Br、Cl和I。在另一个实施方案中是如上所示的式(II)的化合物，具有如上所示的取代基，其中Z是芳基。在另一个实施方案中是如上所示的式(II)的化合物，具有如上所示的取代基，其中Z的芳基是苯基。在另一个实施方案中，Z的苯基被选自F、Br、Cl和I的卤素取代。在另一个实施方案中，Z的苯基被F取代。在另一个实施方案中，Z的苯基被C₁-C₆亚烷基(NR_AR_B)取代。在另一个实施方案中，C₁-C₆亚烷基是亚甲基。在另一个实施方案中，NR_AR_B是吡啶。

[0215] 在一个实施方案中是选自以下的PARP化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：

[0216] (8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮，

[0217] (8R,9S)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮，

[0218] (8S,9R)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮，

[0219] (8R,9S)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮，

[0220] (8S,9R)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮，

[0221] (8R,9S)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮，

- [0222] (8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,
- [0223] (8R,9S)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,
- [0224] (8S,9R)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,
- [0225] (8R,9S)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,
- [0226] (8S,9R)-8-(4-(吡啶-1-基甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮,和
- [0227] (8R,9S)-8-(4-(吡啶-1-基甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮。
- [0228] 在一个方面中是选自以下的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:
- [0229] 9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0230] 8,9-双(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0231] 8,9-二(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0232] 8,9-二(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0233] 8,9-二(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-cfe]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0234] 9-异丙基-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0235] 9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0236] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0237] 9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0238] 8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-1H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0239] 8,9-双(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0240] 9-(4-(羟基甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0241] 9-(3-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0242] 8,9-双(3-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0243] 9-(哌啶-3-基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0244] 9-(哌啶-4-基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-

酮;

[0245] 8,9-双(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0246] 9-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0247] 9-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0248] 8-(4-(羟基甲基)苯基)-9-(4-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0249] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0250] 9-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0251] 9-(3-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0252] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0253] 8-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0254] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0255] 8-(4-(吗啉基甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0256] 8-(4-(羟基甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0257] 9-(3-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0258] 9-(3-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-(羟基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0259] 9-(4-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞酞嗪-3(7H)-酮;

[0260] 9-(3-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0261] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0262] 9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0263] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

- [0264] 9-(3-(羟基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0265] 9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0266] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0267] 9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0268] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0269] 9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0270] 9-(3-(羟基甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0271] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0272] 9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0273] 9-(3-(羟基甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0274] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0275] 9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0276] 9-苯基-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0277] 9-苯基-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0278] 9-苯基-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0279] 5-氟-9-苯基-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0280] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0281] 5-氟-9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0282] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0283] 5-氟-8,9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0284] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0285] 5-氟-9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;

- [0286] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0287] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0288] 5-氟-9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0289] 5-氟-8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0290] 7-甲基-8,9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0291] 7-乙基-8,9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0292] 5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0293] 5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0294] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0295] 9-(1-异丙基-1H-咪唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0296] 9-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0297] 8-苯基-9-(噻唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0298] 9-(呋喃-3-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0299] 8-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0300] 9-苯基-8-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0301] 8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0302] 9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0303] 8,9-双(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0304] 9-(1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0305] 9-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0306] 8-苯基-9-(1-丙基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0307] 9-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0308] 9-(3-((二乙基氨基)甲基)苯基)-8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0309] 9-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0310] 8-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0311] 9-苯基-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0312] 9-苯基-8-(哌啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0313] 9-苯基-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0314] 8-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0315] 8,9-双(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0316] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0317] 8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0318] 8,9-双(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0319] 9-(3-((环丙基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0320] 8-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0321] 8-(3-(吗啉基甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0322] 8-(4-(吡丁啶-1-基甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0323] 5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0324] 9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0325] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0326] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0327] 8-(4-氟苯基)-9-甲基-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0328] 8-(4-氟苯基)-9-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0329] 8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-

de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0330] 9-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0331] 9-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-8-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0332] 8-(4-氯苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0333] 9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0334] 8-(4-氟苯基)-9-(噻唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0335] 9-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-8-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0336] 8-(4-((4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0337] 8-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0338] 9-(4-氟苯基)-8-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0339] 9-(4-氟苯基)-8-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0340] 9-(4-氟苯基)-8-(4-((3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0341] 9-(4-氟苯基)-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0342] 9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0343] 8-(4-氟苯基)-9-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0344] 8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0345] 8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0346] 5-氯-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0347] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0348] 8,9-双(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0349] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

- [0350] 8-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0351] 8-(4-((3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0352] 9-苯基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0353] 9-苯基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0354] 9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0355] 9-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0356] 9-(4-氟苯基)-8-(喹啉-6-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0357] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-对甲苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0358] 9-(4-氯苯基)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0359] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-甲氧基苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0360] 8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0361] 8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0362] 9-(4-氯苯基)-8-(4-(二乙基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;(E)-6-氟-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)亚甲基氨基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;
- [0363] 5-氟-9-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0364] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-乙基苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0365] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-异丙基苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0366] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0367] 8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-9-对甲苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0368] 9-(4-氟苯基)-8-(4-(1-甲基吡咯烷-2-基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0369] 9-(4-氟苯基)-8-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞

嗪-3 (7H) -酮;

[0370] 8-(4-氟苯基)-9-甲基-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

[0371] 9-(4-氟苯基)-8-(1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

[0372] 5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

[0373] 9-(4-氟苯基)-9-羟基-8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮;

[0374] (8S,9R)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0375] (8R,9S)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0376] (8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0377] (8R,9S)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0378] (8S,9R)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0379] (8R,9S)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0380] (8S,9R)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0381] (8R,9S)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0382] (8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0383] (8R,9S)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0384] (8S,9R)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0385] (8R,9S)-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,

[0386] (8S,9R)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮,和

[0387] (8R,9S)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3 (7H) -酮。

[0388] 在一些实施方案中,本文提供了药物组合物,其含有式(I)、(IA)或(II)的化合物或立体异构体,或其药学可接受的盐、药学可接受的溶剂化物、药学可接受的前药以及药学

可接受的载体、赋形剂、粘合剂或稀释剂。

[0389] 某些实施方案提供了一种在认为需要治疗的患有与PTEN缺失相关的疾病、紊乱或病症的个体中抑制PARP的方法,包括向所述个体施用治疗可接受量的式(I)、(IA)或(II)的化合物或其治疗可接受的盐。

[0390] 在一个方面是一种在患有与PTEN缺失有关的疾病、紊乱和病症的个体中抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)或(II)的化合物。

[0391] 在另一个方面是治疗被抑制PARP所改善的与PTEN缺失相关的疾病、紊乱和病症的方法,包括向需要治疗的所述个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)或(II)的化合物。在某些实施方案中,所述疾病、紊乱和病症涉及多发性错构瘤综合征。在其它实施方案中,所述疾病、紊乱和病症涉及巨头、多发脂肪瘤和血管瘤综合征。在进一步的其它实施方案中,所述疾病、紊乱和病症是小脑发育不良性神经节细胞瘤。

[0392] 在某些方面,本文提供了治疗与PTEN缺失相关的癌症的方法,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)或(II)的化合物。在某些实施方案中,所述癌细胞具有PTEN缺失表型。在某些实施方案中,所述癌症是子宫内膜癌、神经母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤/间变性星形细胞瘤)、前列腺癌、肾癌、小细胞肺癌、脑膜瘤、头颈部癌、甲状腺癌、膀胱癌、大肠癌、乳腺癌或黑色素瘤。

[0393] 在某些其它方面,本文提供了治疗与PTEN缺失有关的癌症的方法,其中一个或多个癌细胞具有废除的或降低的控制磷酸肌醇3-激酶信号通路的能力,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)或(II)的化合物。在某些实施方案中,癌症包括一个或多个癌细胞,具有相对于正常细胞废除或降低的控制磷酸肌醇3-激酶信号通路的能力。

[0394] 在另一个方面是治疗与PTEN缺失有关的癌症的方法,其中一个或多个癌细胞在同源重组(HR)依赖性DNA双链断裂(DSB)修复通路缺失,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)或(II)的化合物。在某些实施方案中,所述癌症包括一个或多个具有相对于正常细胞降低的或废除的利用HR修复DNA DSB的能力。在一个另外的实施方案中,所述个体对于在编码HR依赖性DNA DSB修复途径的组分的基因中的突变是杂合的。在某些实施方案中,一种或多种癌细胞具有RAD51缺失表型。在另一个实施方案中,癌细胞在RAD51是缺失的。在另一个实施方案中,癌细胞具有一个BRCA1或者BRCA2缺失表型。在另一个实施方案中,癌细胞在BRCA1或者BRCA2是缺失的。在另一个实施方案中,所述个体对在BRCA1或者BRCA2中的突变是杂合的。在另一个进一步的实施方案中,所述个体对在PTEN的突变是杂合的。

[0395] 在一些实施方案中,癌症的治疗方法包括治疗子宫内膜癌、神经母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤/间变性星形细胞瘤)、前列腺癌、肾癌、小细胞肺癌、脑膜瘤、头颈部癌、甲状腺癌、膀胱癌、大肠癌、乳腺癌或黑色素瘤。在一些实施方案中,癌症的治疗方法进一步包括施用电离辐射或化疗剂。

[0396] 在一些实施方案中,本文提供的是治疗与PTEN缺失相关的癌症的方法,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)或式(II)的化合物以及电离辐射或一种或多种化疗剂。在一些实施方案中,本文描述的化合物与电离辐射或者一种或多种化疗剂同时施用。在其它的实施方案中,本文描述的化合物与电离辐射或者一种或多种化疗剂依次施

用。

[0397] 在一个实施方案中,式(I)、(IA)或式(II)的化合物与电离辐射、一种或多种化疗剂或其组合同时施用。在另一个实施方案中,式(I)、(IA)或式(II)的化合物与电离辐射、一种或多种化疗剂或其组合依次施用。

[0398] 在一个方面是式(I)、(IA)或式(II)的化合物在配制用于治疗聚(ADP-核糖)聚合物介导的与PTEN缺失相关的疾病或病症的药物中的用途。

[0399] 某些实施方案提供了一种增强在确认需要治疗的个体中增强细胞毒素癌症治疗的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)或(II)的化合物或其治疗可接受的盐。

[0400] 某些实施方案中提供了在确认需要治疗的个体中治疗子宫内膜癌、神经母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤/间变性星形细胞瘤)、前列腺癌、肾癌、小细胞肺癌、脑膜瘤、头颈部癌、甲状腺癌、膀胱癌、大肠癌、乳腺癌或黑色素瘤的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)或(II)的化合物或其治疗可接受的盐。

[0401] 某些实施方案提供了式(I)、(IA)或(II)的化合物或其治疗可接受的盐,在制备用于抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或紊乱的确认需要所述治疗的个体中的PARP酶的药物中的用途。

[0402] 某些实施方案提供了式(I)、(IA)或(II)的化合物或其治疗可接受的盐,在制备用于抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或紊乱的确认需要所述治疗的个体中的肿瘤生长的药物中的用途。

[0403] 某些实施方案提供了式(I)、(IA)或(II)的化合物或其治疗可接受的盐,在制备用于抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或紊乱的确认需要所述治疗的个体中的治疗癌症的药物中的用途。

[0404] 某些实施方案提供了式(I)、(IA)或(II)的化合物或其治疗可接受的盐,在制备用于治疗在确认需要所述治疗的个体中某些癌症:包括但不限于,子宫内膜癌、神经母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤/间变性星形细胞瘤)、前列腺癌、肾癌、小细胞肺癌、脑膜瘤、头颈部癌、甲状腺癌、膀胱癌、大肠癌、乳腺癌或黑色素瘤的药物中的用途。

[0405] 某些实施方案中提供了式(I)、(IA)或(II)的化合物或其治疗可接受的盐,在制备用于在确认需要治疗的个体中增加细胞毒性癌症治疗的药物中的用途,包括向所述个体施用治疗有效量的式(I)、(IA)或(II)的化合物或其治疗可接受的盐。

[0406] 本文提供了一种制品,其包括包装材料、在所述包装材料内的本文提供的化合物和标签,其中所述化合物有效地用于调节酶聚(ADP-核糖)聚合酶的活性,或用于治疗、预防或改善与PTEN缺失相关的疾病或病症的一种或多种症状,且其中所述标签表明所述化合物或组合物,或其药学可接受的盐、药学可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学可接受的前药或药学可接受的溶剂化物用于治疗、预防或改善与PTEN缺失相关的疾病或病症的一种或多种症状。

[0407] 上述内容的各种变量的任意组合也在本文描述范围内。

[0408] 在一个实施方案中,本文公开了药物组合物,其含有本文公开的化合物、任何所述化合物的药学可接受的盐、药学可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学可接受的前药、或药学可接受的溶剂化物。在一些实施方案中,所述药物组合物还含有药学可接受的稀释

剂、赋形剂或粘合剂。在一些实施方案中,所述药物组合物还含有第二种药物活性成分。

[0409] 在一个实施方案中,患者中与PTEN缺失相关的疾病或病症或患者中与PTEN缺失相关的疾病或病症是癌症或非癌症紊乱。在一些实施方案中,疾病或病症是医源性的。

[0410] 在一些实施方案中是在患有与PTEN缺失相关的疾病或紊乱的个体中降低/抑制PARP活性的方法,包括向该个体施用至少一次有效量的本文描述的化合物。

[0411] 本文提供的一些实施方案是在患有与PTEN缺失相关的疾病或紊乱的个体中直接或间接调节(包括降低和/或抑制)PARP活性的方法,包括向所述个体施用至少一次有效量的至少一种本文描述的化合物。

[0412] 在另一些实施方案中是治疗与PTEN缺失相关的病症或疾病的方法,包括向该个体施用至少一次有效量的至少一种本文描述的化合物。

[0413] 一些实施方案包括本文描述的化合物在制备用于在个体中治疗与PTEN缺失相关的疾病或病症的药物中的用途,其中PTEN缺失有助于疾病或病症的病理和/或症状。

[0414] 在上述实施方案的任一种中,进一步的实施方案是通过肠内、肠外或两者进行施用的实施方案,且其中:

[0415] (a) 向个体全身施用有效量的化合物;

[0416] (b) 向个体口服施用有效量的化合物;

[0417] (c) 向个体静脉内施用有效量的化合物;

[0418] (d) 吸入施用有效量的化合物;

[0419] (e) 鼻腔施用有效量的化合物;

[0420] (f) 向个体注射施用有效量的化合物;

[0421] (g) 向个体局部(真皮)施用有效量的化合物;

[0422] (h) 眼部施用有效量的化合物;和/或

[0423] (i) 向个体直肠施用有效量的化合物。

[0424] 在上述任一实施方案中,进一步的实施方案是包括单次施用有效量的化合物,包括进一步的实施方案,其中向个体施用化合物(i)一次;(ii)一天多次;(iii)频繁施用;或(iv)连续施用。

[0425] 在上述任一实施方案中,进一步的实施方案是包括多次施用有效量的化合物,包括进一步的实施方案,其中:

[0426] (i) 以单剂量施用化合物;

[0427] (ii) 多次施用之间的时间间隔为6小时;

[0428] (iii) 每8小时向个体施用化合物。

[0429] 在进一步或备选实施方案中,所述方法包括药物假期,其中化合物的施用被暂时中止或正在施用的化合物的剂量被暂时减少;在药物假期结束时,化合物的剂量恢复。在一些实施方案中,药物假期的长度可在2天到1年间变化。

[0430] 在涉及到增殖性紊乱(包括癌症)的治疗的任一上述实施方案中,进一步的实施方案包括施用至少一种额外药物,其选自阿仑单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化或者非聚乙二醇化)、贝伐单抗、西妥昔单抗、铂类化合物如顺铂、克拉屈滨、柔红霉素/阿霉素/去甲氧柔红霉素、依立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉妥单抗、甲氨蝶呤、紫杉醇(Taxol®)/替莫唑胺、硫鸟嘌呤、包括激素(抗雌激素、抗雄激素或释放激素类似物的促性腺

激素)的药物类、干扰素(例如 α 干扰素)、氮芥(例如马利兰、马法兰或二氯甲基二乙胺)、类维生素A(例如维甲酸)、拓扑异构酶抑制剂(例如依立替康或拓扑替康)、酪氨酸激酶抑制剂(例如, gefinitinib或伊马替尼)以及治疗因这些治疗引起的征候或症状的药剂(包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼/奥坦西隆/帕诺斯琼和屈大麻酚)。

[0431] 本文所述的化合物、方法和组合物的其他目的、特点和优点从以下说明中将变得很明显。然而,应该理解,说明和具体例子以及具体实施方案仅是说明目的,因为在本说明书精神和范围内各种变化和修改根据详细说明将是显而易见的。

[0432] 本文描述了化合物、制备所述化合物的方法、含有所述化合物的药物组合物和药物、以及使用所述化合物治疗或预防与PARP活性相关的疾病或病症的方法。

[0433] 在一些实施方案中,PARP抑制剂(例如式(I)、(IA)或(II)所示的)可用于:(a)通过例如抑制细胞PARP(PARP-1和/或PARP-2)的活性防止或抑制聚(ADP-核糖)链形成;(b)治疗血管疾病;感染性休克;脑和心血管的缺血性损伤;脑和心血管的再灌注损伤;神经毒性,包括对中风和帕金森氏病的急性和慢性治疗;失血性休克;炎性疾病,如关节炎、炎性肠道疾病、溃疡性结肠炎和克罗恩病;多发性硬化症;糖尿病继发效应;以及对心血管手术后的细胞毒性或通过抑制PARP的活性改善的疾病的急性治疗;(c)在癌症治疗中用作辅助治疗或增强用电离辐射和/或化疗剂治疗肿瘤细胞的功效。

[0434] 在具体实施方案中,本文提供的化合物(例如式(I)、(IA)或(II))与以下试剂一同用于抗癌的联合治疗中(或作为辅助治疗):烷化剂,如甲磺酸甲酯(MMS)、替莫唑胺与达卡巴嗪(DTIC);拓扑异构酶-1抑制剂,如拓扑替康、伊立替康、鲁吡替康、依喜替康、勒托替康、吉马替康、二氟替康(高喜树碱);以及7-取代的非-硅基喜树碱;7-甲硅烷基喜树碱, BNP 1350;和非喜树碱拓扑异构酶-I抑制剂,如吡啶并咪唑;双拓扑异构酶-I和II抑制剂,如苯并吩嗪、XR 11576/MLN 576和苯并吡啶并咪唑。在一些实施方案中,根据特定药剂的施用方法,例如作为静脉内制剂或通过口服施用这样的组合。

[0435] 在一些实施方案中,将PARP抑制剂(例如式(I)、(IA)或(II)的化合物)用于治疗通过抑制PARP改善的与PTEN缺失相关的疾病或紊乱,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的本文提供的化合物(在一个实施方案中,化合物处于药物组合物的形式)。在一些实施方案中,将PARP抑制剂(例如式(I)、(IA)或(II)的化合物)用于治疗癌症,包括向需要治疗的个体联合施用治疗有效量的本文提供的化合物(在一个实施方案中,化合物处于药物组合物的形式)和放疗(电离辐射)或化疗剂,所述施用同时或依次进行。

[0436] 在一些实施方案中,将PARP抑制剂(例如式(I)、(IA)或(II)的化合物)用于制备用于治疗同源重组(HR)依赖性DNA双链断裂(DSB)修复活性缺失的与PTEN缺失相关的癌症的药物,或用于治疗患有HR依赖性DNA DSB修复活性缺失的癌症的患者,包括向所述患者施用治疗有效量的所述化合物。

[0437] HR依赖性DNA DSB修复途径通过同源机理修复DNA中的双链断裂(DSB)以重新形成连续的DNA螺旋。HR依赖性DNA DSB修复途径的组分包括但不限于ATM(NM_000051)、RAD51(NM_002875)、RAD51L1(NM_002877)、RAD51C(NM_002876)、RAD51L3(NM_002878)、DMC1(NM_007068)、XRCC2(NM_005431)、XRCC3(NM_005432)、RAD52(NM_002879)、RAD54L(NM_003579)、RAD54B(NM_012415)、BRCA1(NM_007295)、BRCA2(NM_000059)、RAD50(NM_005732)、MRE11A(NM_005590)和NBS1(NM_002485)。参与HR依赖性DNA DSB修复途径的其他蛋白包括调控因

子,如EMSY.HR组分也记载在Wood等,Science,291,1284-1289(2001)中,其公开内容通过参考并入本文。K.K.Khanna和S.P.Jackson,Nat.Genet.27(3):247-254(2001);和Hughes-Davies等,Cell,115,第523-535页的公开内容通过参考并入本文。

[0438] 在一些实施方案中,HR依赖性DNA DSB修复缺失的与PTEN缺失相关的癌症包含一种或多种癌细胞,该癌细胞具有相对于正常细胞降低或废除的利用该途径修复DNA DSB的能力,即HR依赖性DNA DSB修复途径的活性在一种或多种癌细胞中降低或废除。

[0439] 在某些实施方案中,HR依赖性DNA DSB修复途径中的一种或多种组分的活性在具有HR依赖性DNA DSB修复缺失的癌症的个体的一种或多种癌细胞中废除。HR依赖性DNA DSB修复途径的组分包括以上列举的组分。

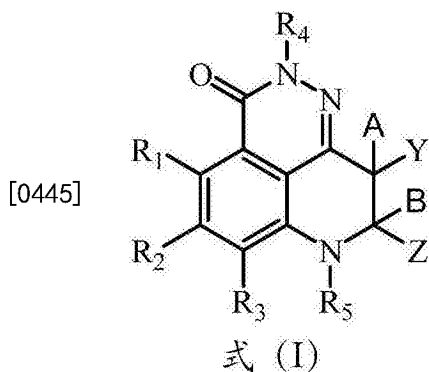
[0440] 在一些实施方案中,癌细胞具有PTEN缺失表型,即,PTEN活性在癌细胞中降低或废除。在某些实施方案中,具有该表型的癌细胞在PTEN上是缺失的,即,PTEN的表达和/或活性在癌细胞中降低或废除,例如通过扩增、突变或多态性在基因编码特定于PTEN的调节因子。

[0441] 在一些实施方案中,癌细胞具有BRCA1和/或BRCA2缺失表型,即BRCA1和/或BRCA2活性在癌细胞中降低或废除。在某些实施方案中,具有这种表型的癌细胞缺失BRCA1和/或BRCA2,即BRCA1和/或BRCA2的表达和/或活性在癌细胞中降低或废除,例如通过编码核酸中的突变或多态性,或通过编码调控因子的基因中的扩增、突变或多态性,例如编码BRCA2调控因子的EMSY基因,或通过表观遗传机制,如基因启动子甲基化。

[0442] 在某些情况下,与癌症相关的突变和多态性通过在核酸水平下检测变体核酸序列的存在,或通过蛋白水平下检测变体(即,突变体或等位基因变体)多肽的存在来检测。

[0443] 本发明还涉及以下项:

[0444] 1.一种抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或病症的个体中的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的式(I)的化合物,或其异构体、立体异构体、对映异构体、盐、溶剂化物、化学受保护形式或前药:



[0446] 其中:

[0447] Y和Z各自独立地选自:

[0448] a) 任选被1、2或3个R₆取代的芳基;其中每个R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基;C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷基氧基、C₂-C₈杂环烷基硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_AR_B、(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和(NR_AR_B) 磺酰基亚烷基;

[0449] b) 任选被1、2或3个R₆取代的杂芳基;和

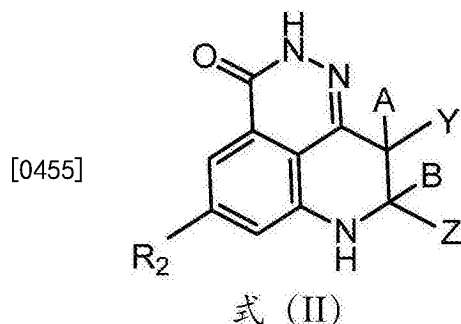
[0450] c) 取代基,独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、(NR_{AR}B) 亚烷基、(NR_{AR}B) 羰基、(NR_{AR}B) 羰基亚烷基、(NR_{AR}B) 磺酰基和 (NR_{AR}B) 磺酰基亚烷基;

[0451] R₁、R₂和R₃各自独立地选自氢、卤素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、炔基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、硝基、NR_{AR}B、NR_{AR}B亚烷基和 (NR_{AR}B) 羰基;

[0452] A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代,其中B不是OH;R_A和R_B独立地选自氢、烷基、环烷基和烷基羰基;或R_A和R_B与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环,该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团:-O-、-NH-、-N(C₁-C₆-烷基)-、-NCO(C₁-C₆-烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基-C₁-C₆-烷基)-、-N(取代的-杂芳基-C₁-C₆-烷基)-和-S-或S(O)_q-,其中q是1或2,且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代;

[0453] R₄和R₅各自独立地选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基和 (NR_{AR}B) 亚烷基。

[0454] 2. 一种抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或病症的个体中的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的式(II)的化合物,或其异构体、立体异构体、对映异构体、盐、溶剂化物、化学受保护形式或前药:



[0456] 其中:

[0457] Y是任选被至少一个R₆取代的芳基或杂芳基;

[0458] Z是任选被至少一个R₆取代的芳基;

[0459] A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选被选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基和C₃-C₈环烷基的至少一个取代基取代,其中B不是OH;R₆选自OH、NO₂、CN、Br、Cl、F、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈杂环烷基;C₂-C₆烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₂-C₆炔基、芳基、芳基烷基、C₃-C₈环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、C₂-C₈杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫基、NR_{AR}B、(NR_{AR}B) C₁-C₆亚烷基、(NR_{AR}B) 羰基、(NR_{AR}B) 羰基亚烷基、(NR_{AR}B) 磺酰基和 (NR_{AR}B) 磺酰基亚烷基;

- [0460] R_2 选自氢、Br、Cl、I或F；
- [0461] R_A 和 R_B 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基和烷基羰基；或 R_A 和 R_B 与它们所连接的原子一起形成3-10元杂环，该3-10元杂环任选地具有选自以下的1-3个杂原子或杂官能团： $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-NCO(C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-NCO(C_3-C_8\text{环烷基})-$ 、 $-N(\text{芳基})-$ 、 $-N(\text{芳基}-C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-N(\text{取代的}-\text{芳基}-C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-N(\text{杂芳基})-$ 、 $-N(\text{杂芳基}-C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-N(\text{取代的}-\text{杂芳基}-C_1-C_6\text{烷基})-$ 和 $-S-$ 或 $S(O)_q-$ ，其中 q 是1或2，且该3-10元杂环任选被一个或多个取代基取代。
- [0462] 3.如项1或2所述的方法，其中 Y 是芳基。
- [0463] 4.如项1、2或3所述的方法，其中所述芳基是苯基。
- [0464] 5.如项1-4中任一项所述的方法，其中所述苯基被至少一个选自Br、Cl、F或I的 R_6 取代。
- [0465] 6.如项1-5中任一项所述的方法，其中 R_6 是F。
- [0466] 7.如项1-4中任一项所述的方法，其中所述苯基被至少一个选自 $(NR_AR_B)C_1-C_6$ 亚烷基、 (NR_AR_B) 羰基、 (NR_AR_B) 羰基亚烷基、 (NR_AR_B) 磺酰基和 (NR_AR_B) 磺酰基亚烷基的 R_6 取代。
- [0467] 8.如项7所述的方法，其中 R_6 是 $(NR_AR_B)C_1-C_6$ 亚烷基。
- [0468] 9.如项8所述的方法，其中 C_1-C_6 亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基和亚叔丁基。
- [0469] 10.如项9所述的方法，其中 C_1-C_6 亚烷基是亚甲基。
- [0470] 11.如项7-10中任一项所述的方法，其中 R_A 和 R_B 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基。
- [0471] 12.如项7-11中任一项所述的方法，其中 C_1-C_6 烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。
- [0472] 13.如项7-12中任一项所述的方法，其中 C_1-C_6 烷基是甲基。
- [0473] 14.如项7-12中任一项所述的方法，其中 C_1-C_6 烷基是乙基。
- [0474] 15.如项7-11中任一项所述的方法，其中 (NR_AR_B) 是吡啶、吡咯烷、哌啶或吗啉。
- [0475] 16.如项7-11所述的方法，其中 C_3-C_8 环烷基是环丙基。
- [0476] 17.如项1-3中任一项所述的方法，其中 R_6 是羟基亚烷基。
- [0477] 18.如项17所述的方法，其中羟基亚烷基选自 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH(OH)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(OH)CH_3$ 和 $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 。
- [0478] 19.如项7-11中任一项所述的方法，其中 R_A 和 R_B 与它们所连接的氮原子一起形成6元杂环，该6元杂环具有1个选自以下的杂原子或杂官能团： $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 。
- [0479] 20.如项19所述的方法，其中所述杂官能团是 $-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 。
- [0480] 21.如项19或20所述的方法，其中 C_1-C_6 烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。
- [0481] 22.如项19-21中任一项所述的方法，其中 C_1-C_6 烷基是甲基。
- [0482] 23.如项1所述的化合物，其中 Y 是任选被至少一个 R_6 取代的杂芳基。
- [0483] 24.如项23所述的方法，其中所述杂芳基选自呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑、吡咯、噻吩、噁唑、异噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三嗪、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并呋喃、哒嗪、1,3,5-三嗪、噻吩并噻吩、喹啉、喹啉和异喹

啉。

[0484] 25. 如项24所述的方法, 其中所述杂芳基是咪唑。

[0485] 26. 如项25所述的方法, 其中咪唑被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。

[0486] 27. 如项26所述的方法, 其中C₁-C₆烷基是甲基。

[0487] 28. 如项24所述的方法, 其中所述杂芳基是呋喃。

[0488] 29. 如项24所述的方法, 其中所述杂芳基是噻唑。

[0489] 30. 如项24所述的方法, 其中所述杂芳基是1,3,4-噁二唑。

[0490] 31. 如项28-30中任一项所述的方法, 其中杂芳基被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基的C₁-C₆烷基取代。

[0491] 32. 如项28-31中任一项所述的方法, 其中C₁-C₆烷基是甲基。

[0492] 33. 如项1-32中任一项所述的方法, 其中Z是芳基。

[0493] 34. 如项33所述的方法, 其中所述芳基是苯基。

[0494] 35. 如项33-34中任一项所述的方法, 其中所述苯基被至少一个选自Br、Cl、F或I的R₆取代。

[0495] 36. 如项33-35中任一项所述的方法, 其中R₆是F。

[0496] 37. 如项33-35中任一项所述的方法, 其中R₆是Cl。

[0497] 38. 如项33-34中任一项所述的方法, 其中所述苯基被至少一个选自(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基、(NR_AR_B) 羰基、(NR_AR_B) 羰基亚烷基、(NR_AR_B) 磺酰基和(NR_AR_B) 磺酰基亚烷基的R₆取代。

[0498] 39. 如项38所述的方法, 其中R₆是(NR_AR_B) C₁-C₆亚烷基。

[0499] 40. 如项39所述的方法, 其中C₁-C₆亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基和亚叔丁基。

[0500] 41. 如项40所述的方法, 其中C₁-C₆亚烷基是亚甲基。

[0501] 42. 如项38-41中任一项所述的方法, 其中R_A和R_B各自独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基。

[0502] 43. 如项38-42中任一项所述的方法, 其中C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0503] 44. 如项38-43中任一项所述的方法, 其中C₁-C₆烷基是甲基。

[0504] 45. 如项38-41中任一项所述的方法, 其中R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起形成6元杂环, 该6元杂环具有1个选自以下的杂原子或杂官能团: -O-、-NH或-N(C₁-C₆烷基)。

[0505] 46. 如项45所述的方法, 其中所述杂官能团是-N(C₁-C₆烷基)。

[0506] 47. 如项45或46所述的方法, 其中C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0507] 48. 如项45-47中任一项所述的方法, 其中C₁-C₆烷基是甲基。

[0508] 49. 如项1-48中任一项所述的方法, 其中R₂是氢。

[0509] 50. 如项1-48中任一项所述的方法, 其中R₂选自F、Cl、Br和I。

[0510] 51. 如项50所述的方法, 其中R₂是F。

[0511] 52. 一种抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或病症的个体中的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的方法, 包括向所述个体施用治疗有效量的选自由下组成的组的化合物或其药学

上可接受的盐、溶剂化物或前药：

- [0512] 9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0513] 8,9-双(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0514] 8,9-二(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0515] 8,9-二(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0516] 8,9-二(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0517] 9-异丙基-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0518] 9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0519] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0520] 9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0521] 8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0522] 8,9-双(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0523] 9-(4-(羟基甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0524] 9-(3-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0525] 8,9-双(3-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0526] 9-(哌啶-3-基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0527] 9-(哌啶-4-基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0528] 8,9-双(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0529] 9-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0530] 9-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0531] 8-(4-(羟基甲基)苯基)-9-(4-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0532] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮；
- [0533] 9-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,

2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0534] 9-(3-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0535] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0536] 8-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0537] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0538] 8-(4-(吗啉基甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0539] 8-(4-(羟基甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0540] 9-(3-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0541] 9-(3-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-(羟基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0542] 9-(4-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0543] 9-(3-(4-异丁酰基哌嗪-1-羰基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0544] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0545] 9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0546] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0547] 9-(3-(羟基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0548] 9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0549] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0550] 9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0551] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

[0552] 9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮;

- [0553] 9-(3-(羟基甲基)苯基)-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0554] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0555] 9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0556] 9-(3-(羟基甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0557] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0558] 9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0559] 9-苯基-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0560] 9-苯基-8-(吡啶-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0561] 9-苯基-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0562] 5-氟-9-苯基-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0563] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0564] 5-氟-9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0565] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0566] 5-氟-8,9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0567] 9-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0568] 5-氟-9-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0569] 9-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0570] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0571] 5-氟-9-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0572] 5-氟-8-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-酮;
- [0573] 7-甲基-8,9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0574] 7-乙基-8,9-二苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0575] 5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0576] 5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0577] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0578] 9-(1-异丙基-1H-咪唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0579] 9-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0580] 8-苯基-9-(噻唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0581] 9-(呋喃-3-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0582] 8-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0583] 9-苯基-8-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0584] 8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0585] 9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0586] 8,9-双(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0587] 9-(1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0588] 9-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0589] 8-苯基-9-(1-丙基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0590] 9-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0591] 9-(3-((二乙基氨基)甲基)苯基)-8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0592] 9-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0593] 8-(4-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0594] 9-苯基-8-(吡啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0595] 9-苯基-8-(哌啶-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0596] 9-苯基-8-(吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0597] 8-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

[0598] 8,9-双(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

- [0599] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0600] 8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0601] 8,9-双(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0602] 9-(3-((环丙基氨基)甲基)苯基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0603] 8-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0604] 8-(3-(吗啉基甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0605] 8-(4-(吡丁啶-1-基甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0606] 5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0607] 9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0608] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0609] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0610] 8-(4-氟苯基)-9-甲基-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0611] 8-(4-氟苯基)-9-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0612] 8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0613] 9-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0614] 9-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-8-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0615] 8-(4-氯苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0616] 9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0617] 8-(4-氟苯基)-9-(噻唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0618] 9-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-8-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

- [0619] 8-(4-((4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0620] 8-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0621] 9-(4-氟苯基)-8-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0622] 9-(4-氟苯基)-8-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0623] 9-(4-氟苯基)-8-(4-((3-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0624] 9-(4-氟苯基)-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0625] 9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0626] 8-(4-氟苯基)-9-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0627] 8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0628] 8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0629] 5-氯-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0630] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0631] 8,9-双(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0632] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-氟-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0633] 8-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0634] 8-(4-((3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0635] 9-苯基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0636] 9-苯基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0637] 9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0638] 9-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;

- [0639] 9-(4-氟苯基)-8-(喹啉-6-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0640] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-对甲苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0641] 9-(4-氯苯基)-8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0642] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-甲氧基苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0643] 8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-9-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0644] 8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0645] 9-(4-氯苯基)-8-(4-(二乙基氨基)甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0646] (E)-6-氟-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)亚甲基氨基)异苯并呋喃-1(3H)-酮;
- [0647] 5-氟-9-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0648] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-乙基苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0649] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-异丙基苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0650] 8-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-(4-(三氟甲基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0651] 8-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-9-对甲苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0652] 9-(4-氟苯基)-8-(4-(1-甲基吡咯烷-2-基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0653] 9-(4-氟苯基)-8-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0654] 8-(4-氟苯基)-9-甲基-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0655] 9-(4-氟苯基)-8-(1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0656] 5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0657] 9-(4-氟苯基)-9-羟基-8-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0658] (8S,9R)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮;
- [0659] (8R,9S)-5-氟-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-

de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0660] (8S,9R) -5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0661] (8R,9S) -5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0662] (8S,9R) -8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0663] (8R,9S) -8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0664] (8S,9R) -5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0665] (8R,9S) -5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-苯基-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0666] (8S,9R) -5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0667] (8R,9S) -5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0668] (8S,9R) -8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0669] (8R,9S) -8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮,

[0670] (8S,9R) -8-(4-((二甲基氨基) 甲基) 苯基)-5-氟-9-(甲基-1H-1,2,4-三唑-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮, 和

[0671] (8R,9S) -8-(4-((二甲基氨基) 甲基) 苯基)-5-氟-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de] 酞嗪-3 (7H) -酮。

[0672] 53. 一种抑制在患有与PTEN缺失相关的疾病或病症的个体中的聚(ADP-核糖) 聚合酶(PARP) 的方法, 包括向所述个体施用治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含如项1-52中任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、药学可接受的溶剂化物、或药学可接受的前药, 以及其药学可接受的载体、赋形剂、粘合剂或稀释剂。

[0673] 54. 一种在需要PARP抑制的患有PTEN缺失有关的疾病或病症的个体中抑制聚(ADP-核糖) 聚合酶(PARP) 的方法, 包括向该个体施用治疗有效量的如项1-52中任一项所述的化合物。

[0674] 55. 一种治疗通过抑制PARP而改善的与PTEN缺失有关的疾病的方法, 包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的如项1-52中任一项所述的化合物。

[0675] 56. 如项55所述的方法, 其中所述与PTEN缺失有关的疾病选自癌症、考登病、小脑发育不良型节细胞瘤(Lhermitte-Duclos病) 和Bannayan Zonana综合征所组成的组。

[0676] 57. 如项56所述的方法, 其中所述疾病是癌症。

[0677] 58. 如项57所述的方法, 其中所述癌症选自子宫内膜癌、胶质母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤/间变性星形细胞瘤)、小细胞肺癌、脑膜瘤、头颈部癌、肾癌、前列腺癌、大肠

癌、甲状腺癌、膀胱癌、乳腺癌和黑色素瘤所组成的组。

[0678] 59. 项58所述的方法,其中所述的施用与电离辐射、一种或多种化疗剂或其组合相联合。

[0679] 60. 项59所述的方法,其中如项1-52中任一项所述的化合物与电离辐射、一种或多种化疗剂或其组合同时施用。

[0680] 61. 项59所述的方法,其中如项1-52中任一项所述的化合物与电离辐射、一种或多种化疗剂或其组合依次施用。

[0681] 62. 一种治疗与PTEN缺失有关的癌症的方法,其中所述癌症是同源重组 (HR) 依赖性DNA双链断裂 (DSB) 修复途径缺失,包括向需要治疗的所述个体施用治疗有效量的项1-52任一项的化合物。

[0682] 63. 项62所述的方法,其中所述与PTEN缺失相关的癌症包括一种或多种相对于正常细胞具有降低或废除的利用HR修复DNA DSB的能力的癌细胞。

[0683] 64. 项63所述的方法,其中所述癌细胞具有PTEN缺失表型。

[0684] 65. 项63所述的方法,其中所述癌细胞的PTEN上缺失。

[0685] 66. 项62所述的方法,所述癌症包括一种或多种缺失了利用HR修复DNA DSB中涉及的蛋白的癌细胞。

[0686] 67. 项66所述的方法,其中所述癌细胞的ATM、Rad51、Rad52、Rad54、Rad50、MRE11、NBS1、XRCC2、XRCC3、cABL、RPA、CtIP或MBC缺失。

[0687] 68. 项67所述的方法,其中所述癌细胞的Rad51缺失。

[0688] 69. 项62所述的方法,其中所述个体对在编码HR依赖性DNA DSB修复途径的组分的基因中的突变是杂合的。

[0689] 70. 项62所述的方法,其中所述个体对PTEN的突变是杂合的。

[0690] 71. 项62-70任一项的方法,其中所述癌症选自子宫内膜癌、胶质母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤/间变性星形细胞瘤)、前列腺癌、肾癌、小细胞肺癌、脑膜瘤、头颈部癌、甲状腺癌、膀胱癌、大肠癌、乳腺癌和黑色素瘤所组成的组。

[0691] 72. 项62所述的方法,其中所述治疗进一步包括施用电离辐射或者化疗剂。

[0692] 73. 一种治疗与PTEN缺失相关的疾病的方法,其中所述疾病与废除或减少的控制磷酸肌醇3-激酶的信号通路能力有关,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的项1-52任一项的化合物。

[0693] 74. 项73所述的方法,其中所述与PTEN缺失相关的疾病是癌症。

[0694] 75. 一种治疗与PTEN缺失相关的疾病的方法,其中所述疾病归因于异常调节的着丝粒的稳定性,包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的项1-52任一项的化合物。

[0695] 76. 项75所述的方法,其中所述与PTEN缺失相关的疾病是癌症。

[0696] 77. 如项1-52中任一项所述的化合物在配制用于治疗聚(ADP-核糖)聚合酶介导的与PTEN缺失有关的疾病或病症的药物中的用途。

[0697] 78. 一种制品,其包括包装材料、如项1-52中任一项所述的化合物和标签,其中所述化合物有效地用于调节酶聚(ADP-核糖)聚合酶的活性,或用于治疗、预防或改善与PTEN缺失相关的疾病或病症的一种或多种症状,其中所述化合物包装在所述包装材料内,且其中所述标签表明所述化合物或其药学可接受的盐、药学可接受的N-氧化物、药学活性代谢

物、药学可接受的前药或药学可接受的溶剂化物或包含所述化合物的药物组合物用于调节聚(ADP-核糖)聚合酶的活性,或用于治疗、预防或改善与PTEN缺失相关的疾病或病症的一种或多种症状。

[0698] 定义

[0699] 除非另有规定,本文使用的所有技术和科学术语具有要求保护主题所属领域的标准含义。倘若对于某术语存在多个定义,则以本节定义为准。当参考URL或其他标识或地址,应该理解这样的标识符可以改变,互联网上的特定信息可以发生变化,但通过搜索互联网可以找到同等的信息。所述参考证明了此类信息可获得并且公开传播。

[0700] 应该理解,上述的一般性说明和下面的详细说明仅是解释说明性的,对要求保护的主体没有限制。在本申请中,单数的使用包括复数,除非另有明确说明。必须指出,在本说明书和所附权利要求书中使用的单数形式“一种”或“一个”包括复数指代,除非文意另有明确规定。在本申请中,使用“或”是指“和/或”,除非另有说明。此外,各种形式的术语“包括”的使用不是限制性的。

[0701] 除非另有说明,使用质谱、NMR、HPLC、蛋白化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的传统方法。除非有具体的定义,使用分析化学、有机合成化学和医药化学的标准命名及标准实验室步骤和技术。在某些情况下,标准技术被用于化学合成、化学分析、药物制备、配方和药物递送以及患者的治疗。在一些实施方案中,标准技术被用于重组的DNA、寡核苷酸合成以及组织培养和转化(例如,电穿孔、脂质转染)。在一些实施方案中,例如,使用制造商说明书的试剂盒或按常规或如本文描述的技术进行反应和纯化技术。

[0702] 在本申请和所附权利要求书中使用的以下术语具有以下含义:

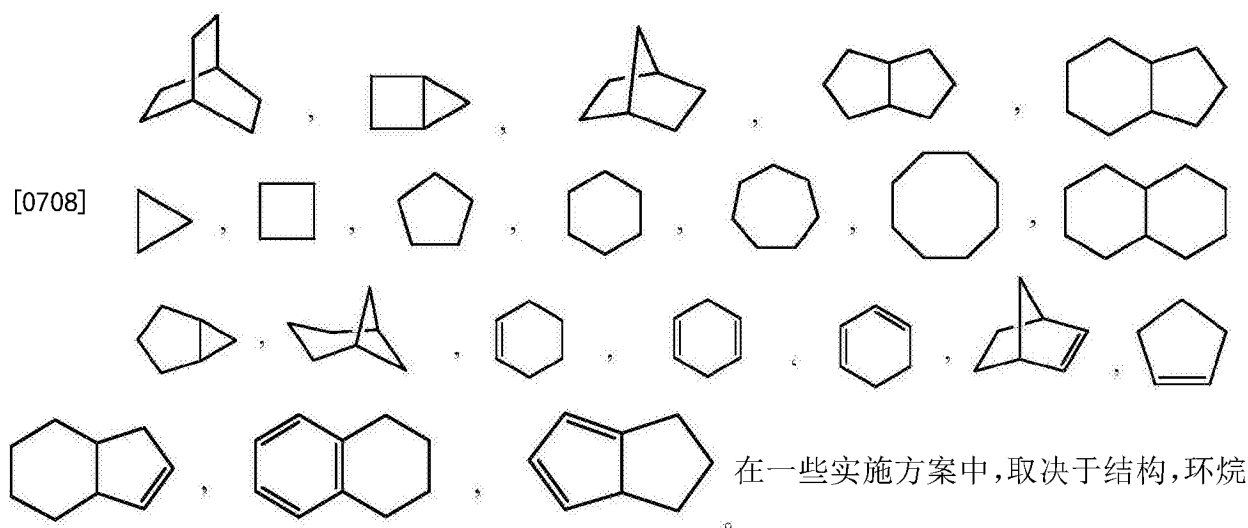
[0703] 本文中使用的术语“烯基”是指含有2-10个碳原子并含有通过除去两个氢形成的至少一个碳-碳双键的直链、支链或环状(在这种情况下,也称作“环烯基”)烃。在一些实施方案中,取决于结构,烯基是单基或双基(即,亚烯基)。在一些实施方案中,烯基任选被取代。烯基的示例性例子包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基和3-癸烯基。

[0704] 本文中使用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母分子部分连接的本文定义的烷基。烷氧基的示例性例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0705] 本文中使用的术语“烷基”是指含有1-10个碳原子的直链、支链或环状(在这种情况下,也称作“环烷基”)烃。烷基的示例性例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0706] 本文中使用的术语“C₁-C₆-烷基”是指含有1-6个碳原子的直链、支链或环状(在这种情况下,也称作“环烷基”)烃。烷基的代表性例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、新戊基、环戊基和正己基。

[0707] 本文中使用的术语“环烷基”是指仅含有碳和氢的单环或多环基团,包括饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的那些。环烷基包括具有3-10个环原子的基团。环的代表性例子包括但不限于以下部分:



基是单基或双基(例如,环亚烷基)。

[0709] 本文中使用的术语“环烷基”是指任选被1、2、3或4个选自以下的取代基取代的基团:烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基羰氧基、烷硫基、烷硫基烷基、炔基、羧基、氰基、甲酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、羟基、羟基亚烷基、巯基、氧代、-NR_ARA和(NR_AR_B)羰基。

[0710] 本文中使用的术语“环烷基烷基”是指通过本文定义的烷基与母分子部分连接的本文定义的环境基。环境基烷基的代表性例子包括但不限于环丙基甲基、2-环丁基乙基、环戊基甲基、环己基甲基和4-环庚基丁基。

[0711] 本文中使用的术语“碳环”是指含有一种或多种共价闭合的环结构并且形成环骨架的原子均为碳原子的化合物。

[0712] 本文中使用的术语“碳环”是指其中形成环的每个原子是碳原子的环。碳环包括由3、4、5、6、7、8、9或多于9个碳原子形成的碳环。碳环任选被取代。

[0713] 本文中使用的术语“烷氧基烷基”是指通过本文定义的烷基与母分子部分连接的至少一个如本文定义的烷氧基。烷氧基烷基的示例性例子包括但不限于2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、叔丁氧基乙基和甲氧基甲基。

[0714] 本文中使用的术语“烷氧基羰基”是指通过本文定义的羰基与母分子部分连接的如本文定义的烷氧基。烷氧基羰基的示例性例子包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0715] 本文中使用的术语“烷氧基羰基烷基”是指通过本文定义的烷基与母分子部分连接的如本文定义的烷氧基羰基。

[0716] 本文中使用的术语“烷基羰基”是指通过本文定义的羰基与母分子部分连接的如本文定义的烷基。烷基羰基的示例性例子包括但不限于乙酰基、1-氧代丙基、2,2-二甲基-1-氧代丙基、1-氧代丁基和1-氧代戊基。

[0717] 本文中使用的术语“烷基羰氧基”是指通过氧原子与母分子部分连接的如本文定义的烷基羰基。烷基羰氧基的示例性例子包括但不限于乙酰氧基、乙基羰氧基和叔丁基羰氧基。

[0718] 本文中使用的术语“烷硫基”或“硫代烷氧基”是指通过硫原子与母分子部分连接的如本文定义的烷基。烷硫基的示例性例子包括但不限于甲硫基、乙硫基、丁硫基、叔丁硫

基和己硫基。

[0719] 本文中使用的术语“烷硫基烷基”是指通过本文定义的烷基与母分子部分连接的如本文定义的烷硫基。烷硫基烷基的示例性例子包括但不限于甲硫基甲基、2-(乙硫基)乙基、丁硫基甲基和己硫基乙基。

[0720] 本文中使用的术语“炔基”是指含有2-10个碳原子并含有至少一个碳-碳三键的直链、支链烃。在一些实施方案中,炔基任选被取代。炔基的示例性例子包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和1-丁炔基。

[0721] 本文中使用的术语“芳香基”是指具有含有 $4n+2\pi$ 电子的离域 π -电子体系的平面环,其中n是整数。在一些实施方案中,芳香环由5、6、7、8、9或多于9个原子形成。在其他实施方案中,芳香基任选被取代。该术语包括单环或稠环多环(即,共用相邻碳原子对的环)基团。

[0722] 本文中使用的术语“芳基”是指其中形成环的每个原子是碳原子的芳香环。在一些实施方案中,芳基环由5、6、7、8、9或多于9个碳原子形成。芳基的例子包括但不限于苯基、萘基、菲基、蒽基、芴基和茚基。

[0723] 在一些实施方案中,本文中使用的术语“芳基”是指是任选被独立地选自以下的1、2、3、4或5个取代基取代的芳基:烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基羰氧基、烷硫基、烷硫基烷基、炔基、羰基、氰基、甲酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、羟基、羟基亚烷基、巯基、硝基、 $-NR_A R_A$ 和 $(NR_A R_B)$ 羰基。

[0724] 本文中使用的术语“芳基烷基”是指通过本文定义的烷基与母分子部分连接的如本文定义的芳基。芳基烷基的示例性例子包括但不限于苄基、2-苯基乙基、-苯基丙基、1-甲基-3-苯基丙基和2-萘-2-基乙基。

[0725] 本文中使用的术语“羰基”是指 $-C(=O)-$ 基团。

[0726] 本文中使用的术语“羧基”是指 $-COOH$ 基团。

[0727] 本文中使用的术语“氰基”是指 $-CN$ 基团。

[0728] 本文中使用的术语“甲酰基”是指 $-C(=O)H$ 基团。

[0729] 本文中使用的术语“卤代”或“卤素”是指 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

[0730] 本文中使用的术语“巯基”是指 $-SH$ 基团。

[0731] 本文中使用的术语“硝基”是指 $-NO_2$ 基团。

[0732] 本文中使用的术语“羟基”是指 $-OH$ 基团。

[0733] 本文中使用的术语“氧代”是指 $=O$ 基团。

[0734] 本文中使用的术语“键”或“单键”是指两个原子之间或当由键连接的原子被认为是更大结构的一部分时两个部分之间的化学键。

[0735] 本文中使用的术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括其中至少一个氢被卤素原子取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。在两个或更多个氢原子被卤素原子取代的一些实施方案中,卤素原子彼此相同。在两个或更多个氢原子被卤素原子取代的另一些实施方案中,卤素原子彼此不相同。术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别包括卤代烷基和卤代烷氧基,其中卤素是氟。在一些实施方案中,卤代烷基任选被取代。

[0736] 术语“烷基胺”是指 $-N(烷基)_x H_y$ 基团,其中x和y选自 $x=1, y=1$ 和 $x=2, y=0$ 。在一些实施方案中,当 $x=2$ 时,烷基与它们连接的N原子一起任选地形成环系。

[0737] 本文中使用的术语“酰胺”是具有式-C(O)NHR或-NHC(O)R的化学部分,其中R选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基(经环碳结合)和杂环烷基(经环碳结合)。在一些实施方案中,酰胺部分在氨基酸或肽分子与本文所述的化合物之间形成键,从而形成前药。在一些实施方案中,本文所述的化合物上的任何胺或羧基侧链被酰胺化。

[0738] 术语“酯”是指具有式-COOR的化学部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(经环碳结合)和杂环烷基(经环碳结合)。在一些实施方案中,本文描述的化合物上的任何羟基或羧基侧链被酯化。

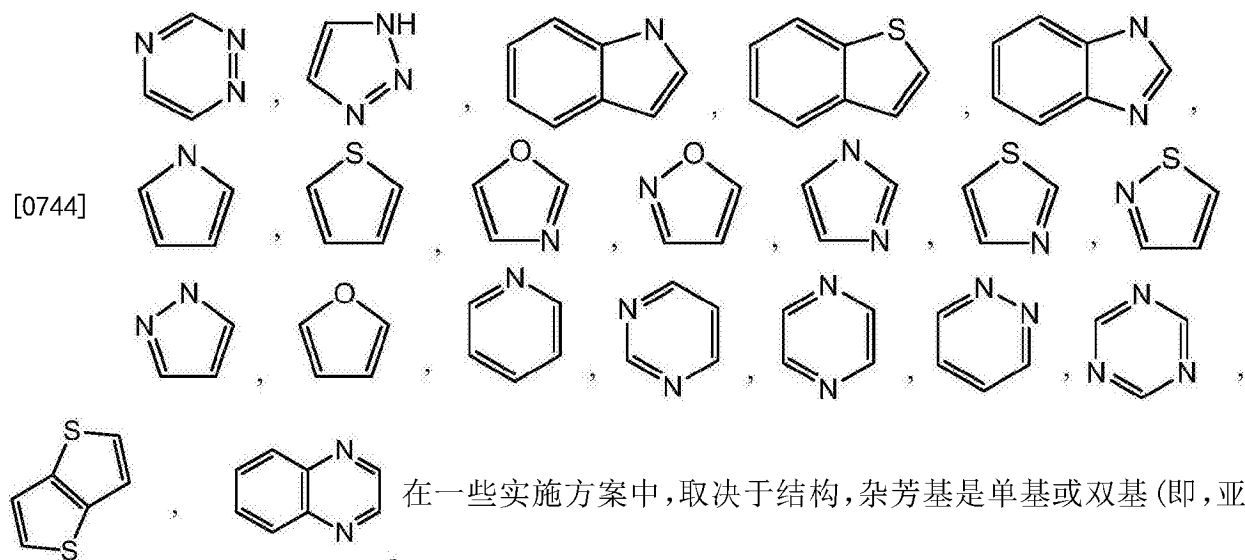
[0739] 本文中使用的术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”包括任选地取代的烷基、烯基和炔基,其中一个或多个骨架链原子是选自碳之外的原子,例如,氧、氮、硫、硅、磷或其组合。

[0740] 本文中使用的术语“杂原子”指碳或氢之外的原子。杂原子通常独立地选自氧、硫、氮、硅和磷,但不限于这些原子。在存在两个或更多个杂原子的实施方案中,两个或更多个杂原子彼此相同,或两个或更多个杂原子中的一些或全部彼此不相同。

[0741] 本文中使用的术语“环”是指任何共价闭合的结构。环包括例如碳环(例如,芳基和环烷基)、杂环(例如,杂芳基和杂环烷基)、芳香基(例如,芳基和杂芳基)和非芳香基(例如,环烷基和杂环烷基)。在一些实施方案中,环任选被取代。在一些实施方案中,环形成环系的一部分。

[0742] 本文中使用的术语“环系”是指两个或更多个的环,其中两个或更多个环稠合。术语“稠合”是指其中两个或更多个环共用一个或多个键的结构。

[0743] 术语“杂芳基”或“杂芳香基”是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。含N的“杂芳香基”或“杂芳基”部分是指其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳香基团。在一些实施方案中,多环杂芳基是稠合或非稠合的。杂芳基的示例性例子包括但不限于以下部分:

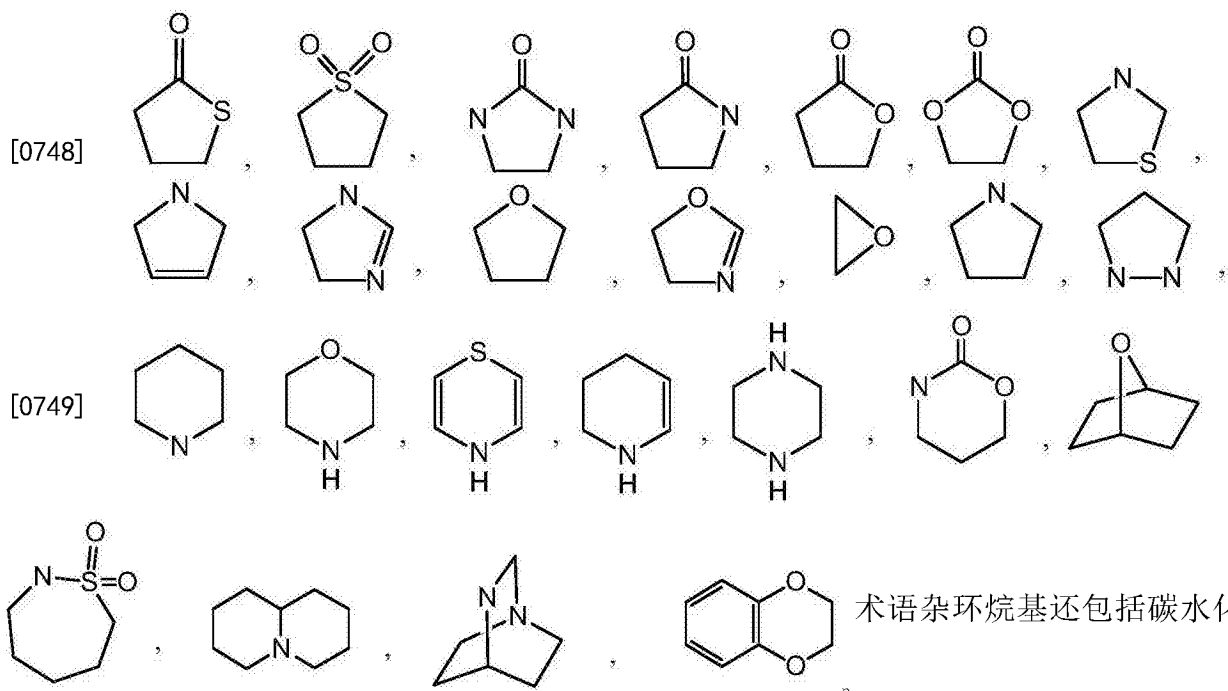


[0745] 术语“杂芳基”是指被0、1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代的杂芳基:烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基羰氧基、烷硫基、烷硫基烷基、炔基、羧基、氰基、甲酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、羟基、羟基亚烷基、巯基、硝基、-NR_AR_B

和-(NR_AR_B)羰基。

[0746] 本文中使用的术语“杂芳基烷基”是指通过本文定义的烷基与母分子部分连接的如本文定义的杂芳基。杂芳基烷基的示例性例子包括但不限于吡啶基甲基。

[0747] 本文中使用的术语“杂环烷基”或“非芳香族杂环”是指其中形成环的一个或多个原子是杂原子的非芳香环。“杂环烷基”或“非芳香族杂环”基团是指含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基。在一些实施方案中,基团与芳基或杂芳基稠合。在一些实施方案中,杂环烷基环由3、4、5、6、7、8、9或多于9个原子形成。在一些实施方案中,杂环烷基环任选被取代。在一些实施方案中,杂环烷基含有一个或多个羰基或硫代羰基、例如,含有氧或硫的基团。杂环烷基的例子包括但不限于内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺、环状氨基甲酸酯、四氢硫代吡喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁英、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、丁二酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉酮、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧戊烷、1,3-二硫杂环戊烯、1,3-二硫戊烷、异噻唑啉、异噻唑烷、噻唑啉、噻唑烷、噻唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷和1,3-氧硫杂环戊烷。也被称作非芳香族杂环的杂环烷基的示例性例子包括但不限于:



合物的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。

[0750] 本文中使用的术语“杂环”是指杂芳基和杂环烷基,指含有1-4个各自选自O、S和N的杂原子的基团,其中每个杂环基团在其环系中具有4-10个原子,条件是所述基团的环不含有两个相邻的O或S原子。这里,在指明杂环中存在的碳原子数量时(例如,C₁-C₆杂环),至少一个其他原子(杂原子)必定存在于环中。定义如“C₁-C₆杂环”仅指环中的碳原子数量,而不是指环中的原子总数。在一些实施方案中,应该理解,杂环在环中具有额外的杂原子。定义如“4-6元杂环”是指环中所含的原子总数(即,4、5或6元环,其中至少一个原子是碳原子,

至少一个原子是杂原子,其余2-4个原子是碳原子或杂原子)。在一些实施方案中,在具有两个或更多个杂原子的杂环中,两个或更多个的杂原子彼此相同或不同。在一些实施方案中,杂环任选被取代。在一些实施方案中,在杂原子处或经由碳原子与杂环结合。杂环烷基包括在环系中仅具有4个原子的基团,但杂芳基在环系中必须具有至少5个原子。杂环基团包括苯并稠合的环系。4-元杂环基团的例子是氮杂环丁基(衍生自吡丁啶)。5-元杂环基团的例子是噻唑基。6-元杂环基团的例子是吡啶基,10-元杂环基团的例子是喹啉基。杂环烷基的例子是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代噁烷基,哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑基、二噻烷基、二硫杂戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-吡啶基和喹啉基。杂芳基的例子是吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吡啶基、吡唑基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、萘啶基、和呋喃吡啶基。在一些实施方案中,作为衍生于上述基团的上述基团在可能时是C-连接或N-连接的。例如,在一些实施方案中,衍生自吡咯的基团是吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外,在一些实施方案中,衍生自咪唑的基团是咪唑-1-基或咪唑-3-基(均为N-连接的)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(均为C-连接的)。杂环基团包括苯并稠合的环系,和被一个或两个氧代(=O)部分取代的环系,如吡咯烷-2-酮。在一些实施方案中,取决于结构,杂环基团是单基或双基(即,亚杂环基团)。

[0751] 本文描述的杂环被0、1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基羰氧基、烷硫基、烷硫基烷基、炔基、羰基、氰基、甲酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、羟基、羟基亚烷基、巯基、硝基、-NR_AR_B和-(NR_AR_B)羰基。

[0752] 术语“杂环烷氧基”是指通过烷氧基与母分子部分连接的如本文定义的杂环烷基。

[0753] 术语“杂环烷硫基”是指通过烷硫基与母分子部分连接的如本文定义的杂环烷基。

[0754] 术语“杂环氧基”是指通过氧原子与母分子部分连接的如本文定义的杂环烷基。

[0755] 术语“杂环硫基”是指通过硫原子与母分子部分连接的如本文定义的杂环烷基。

[0756] 术语“杂芳基烷氧基”是指通过烷氧基与母分子部分连接的如本文定义的杂芳基。

[0757] 术语“杂芳基烷硫基”是指通过烷硫基与母分子部分连接的如本文定义的杂芳基。

[0758] 术语“杂芳氧基”是指通过氧原子与母分子部分连接的如本文定义的杂芳基。

[0759] 术语“杂芳硫基”是指通过硫原子与母分子部分连接的如本文定义的杂芳基。

[0760] 在一些实施方案中,术语“元环”包括任何环状结构。术语“元”是指构成环的骨架原子数量。因此,例如,环己基、吡啶、吡喃和硫代吡喃是6-元环,环戊基、吡咯、呋喃和噻吩是5-元环。

[0761] 本文中使用的术语“非芳香族5、6、7、8、9、10、11或12-双环杂环”是指由两个碳环

构成的如本文定义的杂环烷基,这两个碳环在同一个碳原子处稠合在一起(形成螺环结构)或在不同碳原子处稠合在一起(其中两个环共用一个或多个键),在整个环系中具有5-12个原子,其中形成环的一个或多个原子是杂原子。非芳香族5、6、7、8、9、10、11或12-双环杂环的示例性例子包括但不限于2-氮杂双环[2.2.1]庚基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氮杂双环[3.2.0]庚基、3-氮杂双环[3.2.0]庚基、4-氮杂螺[2.4]庚基、5-氮杂螺[2.4]庚基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、4-氮杂螺[2.5]辛基、5-氮杂螺[2.5]辛基、5-氮杂螺[3.4]辛基、6-氮杂螺[3.4]辛基、4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基、1,3-二氮杂双环[2.2.2]辛基、5-氮杂螺[3.5]壬基、6-氮杂螺[3.5]壬基、5-氧代-8-氮杂螺[3.5]壬基、八氢环戊[c]吡咯基、八氢-1H-喹啉基、2,3,4,6,7,9a-六氢-1H-喹啉基、十氢吡啶并[1,2-a]氮杂卓基、十氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡辛基、1-氮杂双环[2.2.1]庚基、1-氮杂双环[3.3.1]壬基、奎宁环基和1-氮杂双环[4.4.0]癸基。

[0762] 本文中使用的术语“羟基亚烷基”是指通过本文定义的亚烷基与母分子部分连接的至少一种如本文定义的羟基。羟基亚烷基的示例性例子包括但不限于羟基亚甲基、2-羟基-亚乙基、3-羟基亚丙基和4-羟基亚庚基。

[0763] 本文中使用的术语“ $\text{NR}_\text{A}\text{NR}_\text{B}$ ”是指通过氮原子与母分子部分连接的两个基团 R_A 和 R_B 。 R_A 和 R_B 各自独立地是氢、烷基和烷基羰基。 $\text{NR}_\text{A}\text{NR}_\text{B}$ 的示例性例子包括但不限于氨基、甲基氨基、乙酰基氨基和乙酰基甲基氨基。

[0764] 本文中使用的术语“(NR_ANR_B)羰基”是指通过本文定义的羰基与母分子部分连接的如本文定义的 $\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 基团。(NR_ANR_B)羰基的示例性例子包括但不限于氨基羰基、(甲基氨基)羰基、(二甲基氨基)羰基和(乙基甲基氨基)羰基。

[0765] 本文中使用的术语“ $\text{NR}_\text{C}\text{NR}_\text{D}$ ”是指通过氮原子与母分子部分连接的两个基团 R_C 和 R_D 。 R_C 和 R_D 各自独立地是氢、烷基和烷基羰基。 $\text{NR}_\text{C}\text{NR}_\text{D}$ 的示例性例子包括但不限于氨基、甲基氨基、乙酰基氨基和乙酰基甲基氨基。

[0766] 本文中使用的术语“(NR_CNR_D)羰基”是指通过本文定义的羰基与母分子部分连接的如本文定义的 $\text{R}_\text{C}\text{R}_\text{D}$ 基团。(NR_CNR_D)羰基的示例性例子包括但不限于氨基羰基、(甲基氨基)羰基、(二甲基氨基)羰基和(乙基甲基氨基)羰基。

[0767] 本文中使用的术语“硫烷基”是指(烷基)S-基团。

[0768] 本文中使用的术语“部分”是指分子的特定片段或官能团。化学部分经常被认为是嵌在分子中或与分子连接的化学实体。

[0769] 本文中使用的术语“亚磺酰基”是指 -S(=O)-R ,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(经环碳结合)和杂环烷基(经环碳结合)。

[0770] 本文中使用的术语“磺酰基”是指 $\text{-S(=O)}_2\text{R}$,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(经环碳结合)和杂环烷基(经环碳结合)。

[0771] 本文中使用的术语“O羰基”是指式 RC(=O)O- 的基团。

[0772] 本文中使用的术语“C羰基”是指式 -C(=O)OR 的基团。

[0773] 本文中使用的术语“乙酰基”是指式 -C(=O)CH_3 的基团。

[0774] 本文中使用的术语“三卤代甲烷磺酰基”是指式 $\text{X}_3\text{CS(=O)}_2\text{-}$ 的基团,其中X是卤素。

[0775] 本文中使用的术语“异氰酸酯基”是指式 -NCO 的基团。

[0776] 本文中使用的术语“硫氰酸酯基”是指式 -CNS 的基团。

- [0777] 本文中使用的术语“异硫氰酸酯基”是指式 $-\text{NCS}$ 的基团。
- [0778] 本文中使用的术语“S磺酰氨基”是指式 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2$ 的基团。
- [0779] 本文中使用的术语“N磺酰氨基”是指式 $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 的基团。
- [0780] 本文中使用的术语“三卤代甲烷磺酰氨基”是指式 $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2\text{NR}-$ 的基团。
- [0781] 本文中使用的术语“O氨基甲酰基”是指式 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_2$ 的基团。
- [0782] 本文中使用的术语“N氨基甲酰基”是指式 $\text{ROC}(=\text{O})\text{NH}-$ 的基团。
- [0783] 本文中使用的术语“O硫代氨基甲酰基”是指式 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$ 的基团。
- [0784] 本文中使用的术语“N硫代氨基甲酰基”是指式 $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}-$ 的基团。
- [0785] 本文中使用的术语“C酰氨基”是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 的基团。
- [0786] 本文中使用的术语“N酰氨基”是指式 $\text{RC}(=\text{O})\text{NH}-$ 的基团。
- [0787] 本文中使用的取代基“R”本身而不带任何数字标识是指选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(经环碳结合)和非芳香族杂环(经环碳结合)的取代基。
- [0788] 术语“取代的”是指被提及的基团被独立地选自以下的一个或多个额外基团任选地取代(取代的或未取代的):烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、巯基、烷巯基、芳巯基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、氰基、卤代、羰基、硫代羰基、异氰酸酯基、硫氰酸酯基、异硫氰酸酯基、硝基、全卤代烷基、全氟烷基、甲硅烷基和氨基(包括单和二-取代的氨基),和其受保护的衍生物。举例来说,任选的取代基是 L_sR_s ,其中每个 L_s 独立地选自键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、-(取代的或未取代的 C_1-C_6 烷基)或-(取代的或未取代的 C_2-C_6 烯基);和每个 R_s 独立地选自H、(取代的或未取代的低级烷基)、(取代的或未取代的低级环烷基)、杂芳基或杂烷基。
- [0789] 术语“保护基”是指一种可去除基团,其在合成过程中针对不希望的反应改变官能团(例如,羟基、酮或胺)的反应性并在之后被去除。羟基保护基的例子包括但不限于甲硫基甲基、叔二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、醚(如甲氧基甲基)、和酯(包括乙酰基、苯甲酰基)等。酮保护基的例子包括但不限于缩酮、肟、O-取代的肟例如O-苄基肟、O-苯硫基甲基肟、1-异丙氧基环己基肟等。胺保护基的例子包括但不限于叔丁氧基羰基(Boc)和苄氧羰基(Cbz)。
- [0790] 本文定义的术语“任选取代的”是指被提及的基团被0、1或多个本文定义的取代基取代。
- [0791] 术语“受保护-羟基”是指用上面定义的羟基保护基保护的羟基。
- [0792] 在一些实施方案中,本文描述的化合物作为立体异构体存在,其中存在不对称或手性中心。立体异构体根据手性碳原子周围的取代基构型被命名为(R)或(S)。本文使用的术语(R)和(S)是IUPAC 1974Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem, (1976), 45:13-30中定义的构型,通过参考将其内容并入本文。本文描述的实施方案特别包括各种立体异构体和其混合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体以及对映异构体或非对映异构体的混合物。在一些实施方案中,化合物的各立体异构体从含有不对称或手性中心的商业原料合成制备,或通过制备外消旋混合物,然后拆分而制备。拆分方法例如:(1)将对映异构体的混合物与手性助剂结合,通过重结晶或色谱分离得到的非对映异构体混合物,从助剂中释放光学纯的产品;或(2)在手性色谱

柱上直接分离光学对映异构体的混合物。

[0793] 本文描述的方法和制剂包括使用本文描述的化合物的N-氧化物、晶型(也称为多晶型)或药学可接受的盐以及这些化合物具有同类活性的活性代谢物。在某些情况下,化合物作为互变异构体存在。所有互变异构体均包含在本文提供的化合物的范围内。在一些实施方案中,本文描述的化合物以未溶剂化的形式以及与药学可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化的形式存在。本文提供的化合物是溶剂化形式也被认为由本文所公开。

[0794] 在整个说明书中,在一些实施方案中,选择基团和其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0795] 本文描述的化合物的制备

[0796] 在一些实施方案中,使用任何合成技术来合成本文描述的化合物,包括标准合成技术以及本文描述的合成方法。在具体实施方案中,使用以下合成方法。

[0797] 通过亲电试剂与亲核试剂的反应形成共价键

[0798] 在题为“共价键和其前体的例子”的表中给出共价键和形成它们的前体官能团的选择例子。前体官能团被显示作为亲电基团和亲核基团。在一些实施方案中,直接连接、或经由下面定义的任何可用间隔基或连接基连接有机物质上的官能团。

[0799] 表1:共价键和其前体的例子

[0800]

共价键产物	亲电子试剂	亲核试剂
-------	-------	------

[0801]

碳酰胺类	活化酯类	胺类 / 苯胺类
碳酰胺类	酰基叠氮化物	胺类 / 苯胺类
碳酰胺类	酰基卤化物	胺类 / 苯胺类
酯类	酰基卤化物	醇类 / 酚类
酯类	酰基酯类	醇类 / 酚类
碳酰胺类	酰基酯类	胺类 / 苯胺类
亚胺类	醛类	胺类 / 苯胺类
胺类	醛类或酮类	脒类
胺类	醛类或酮类	羟基胺类
烷基胺类	烷基卤化物	胺类 / 苯胺类
酯类	烷基卤化物	羧酸类
硫醚类	烷基卤化物	硫醇类
醚类	烷基卤化物	醇类 / 酚类
硫醚类	碳酸烷基酯类	硫醇类
酯	碳酸烷基酯类	羧酸类
醚类	碳酸烷基酯类	醇类 / 酚类
酯类	酸酐类	醇类 / 酚类
碳酰胺类	酸酐类	胺类 / 苯胺类
硫代酚类	芳基卤化物	硫醇类
芳基胺类	芳基卤化物	胺类
硫醚类	氮丙啶类	硫醇类
硼酸酯类	硼酸酯类	二醇类
碳酰胺类	羧酸类	胺类 / 苯胺类
酯类	羧酸类	醇类

[0802]

腈类	腈腈类	羧酸类
N-酰基脲类或酸酐类	碳二亚胺类	羧酸类
酯类	重氮烷烃类	羧酸类
硫醚类	环氧化物类	硫醇类
硫醚类	卤代乙酰胺类	硫醇类
氨基三嗪类	卤代三嗪类	胺类 / 苯胺类
三嗪基醚类	卤代三嗪类	醇类 / 酚类
脲类	亚胺脲类	胺类 / 苯胺类
脲类	异氰酸酯类	胺类 / 苯胺类
氨基甲酸酯类	异氰酸酯类	醇类 / 酚类
硫脲类	异硫脲酸酯类	胺类 / 苯胺类
硫醚类	马来酰亚胺类	硫醇类
亚磷酸酯类	亚磷酸胺类	醇类
甲硅烷基醚类	甲硅烷基卤化物	醇类
烷基胺类	磷酸酯类	胺类 / 苯胺类
硫醚类	磷酸酯类	硫醇类
酯类	磷酸酯类	羧酸类
醚类	磷酸酯类	醇类
磺酰胺类	磺酰基卤化物	胺类 / 苯胺类
磺酰胺类	磺酰基卤化物	酚类 / 醇类

[0803] 一般地,碳亲电试剂很容易受到互补亲核试剂(包括碳亲核试剂)的攻击,其中攻击性亲核试剂使电子对转移到碳亲电试剂,从而在亲核试剂和亲电试剂之间形成一个新键。

[0804] 适合的碳亲核试剂包括但不限于烷基、烯基、芳基和炔基格氏试剂、有机锂、有机锌、烷基-、烯基-、芳基-和炔基-锡试剂(有机锡烷)、烷基-、烯基-、芳基-和炔基-硼烷试剂(有机硼烷和有机硼酸酯);这些碳亲核试剂的优点是在水或极性有机溶剂中是动力学稳定的。其他碳亲核试剂包括磷叶立德、烯醇和烯醇酯试剂;这些碳亲核试剂的优点是相对容易从前体生成。与碳亲电试剂联合使用的碳亲核试剂在碳亲核试剂和碳亲电试剂之间产生新的碳-碳键。

[0805] 适合连接碳亲电试剂的非碳亲核试剂包括但不限于伯和仲胺、硫醇、硫醇酯和硫醚、醇、醇盐、叠氮化物、氨基脒等。与碳亲电试剂联合使用的这些非碳亲核试剂通常产生杂原子键(C-X-C), 其中X是杂原子, 例如氧或氮。

[0806] 保护基的使用

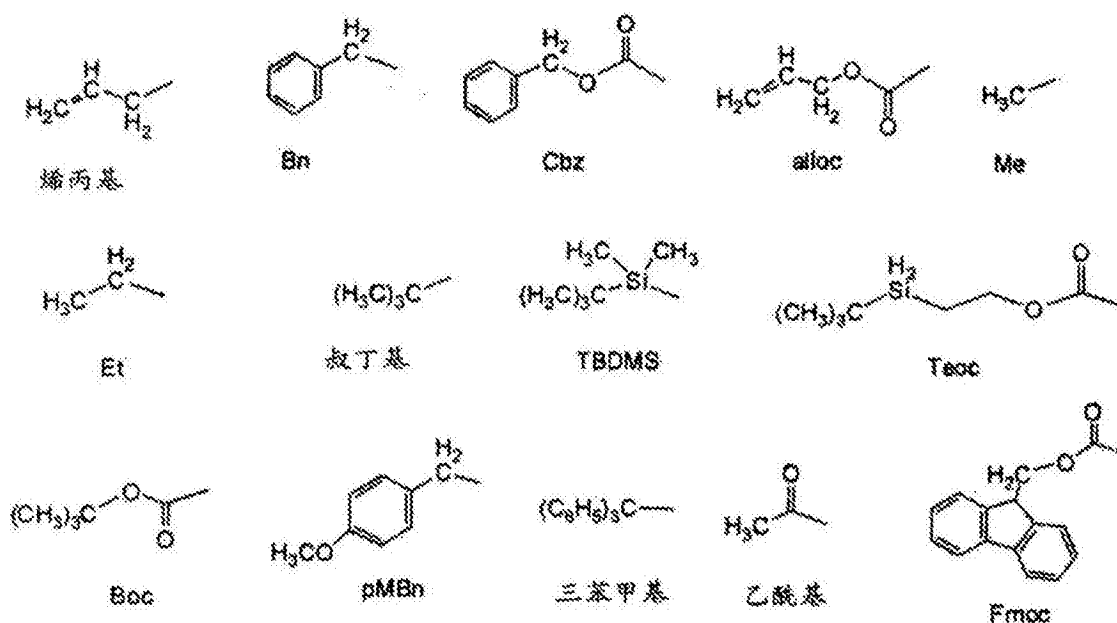
[0807] 术语“保护基”是指阻断一些或所有反应性部分并防止这些基团在去除保护基之前参与化学反应的化学部分。在具体实施方案中, 使用多于一个的保护基。在更具体的实施方案中, 可以通过不同的工艺去除各保护基。在完全不同的反应条件下断裂保护基满足了不同去除的要求。在不同实施方案中, 利用酸、碱或氢解作用去除保护基。诸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基等基团是酸不稳定的, 在一些实施方案中, 当存在被Cbz基团(可通过氢解作用去除保护)的氨基时, 所述基团被用于保护羧基和羟基反应性部分; Fmoc基团是碱不稳定的。在一些实施方案中, 当存在被酸不稳定基团(如叔丁基氨基甲酸酯)阻断或由酸碱稳定的但可水解去除的氨基甲酸酯阻断的胺时, 羧酸和羟基反应性部分由碱不稳定基团阻断, 例如但不限于甲基、乙基和乙酰基。

[0808] 在某些实施方案中, 羧酸和羟基反应性部分由水解可去除的保护基如苄基阻断; 而在一些实施方案中, 能够与酸形成氢键的胺基团由碱不稳定的基团如Fmoc阻断。在不同实施方案中, 例如, 羧酸反应性部分通过转化成简单的酯衍生物受保护, 或利用氧化可去除的保护基如2,4-二甲氧基苄基阻断, 而在一些实施方案中, 共存的氨基用氟化物不稳定的甲硅烷基氨基甲酸酯阻断。

[0809] 在某些情况下, 在酸和碱保护基存在下可使用烯丙基阻断基团, 因为形成物是稳定的。在一些实施方案中, 这些基团其后利用金属或 π -酸催化剂去除。例如, 在一些实施方案中, 在酸不稳定的叔丁基氨基甲酸酯或碱不稳定的乙酸酯胺保护基的存在下, 用Pd-催化反应对烯丙基阻断的羧酸去保护。在一些实施方案中, 保护基是与化合物或中间体连接的树脂。只要残余物与树脂连接, 则官能团就被阻断且不能反应。一旦从树脂释放, 则官能团可以反应。

[0810] 在一些实施方案中, 作为非限制性例子, 阻断/保护基选自:

[0811]



[0812] 其他保护基记载在Greene和Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999中。

[0813] 式(I)的化合物

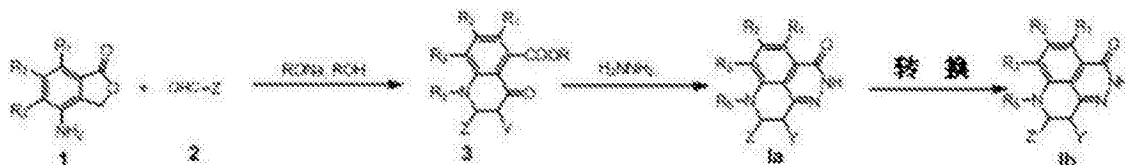
[0814] 本发明使用的化合物的制备公开在W02010/017055。

[0815] 在一些实施方案中,如合成方案1和2所示,以各种方式制备式(I)的化合物(包括Ia-I f)。在各方案中,各变量(例如,R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、Y和Z)的定义与前文定义相同,并且R是烷基、Y'是由Y定义的相同或不同基团,Z'是由Z定义的相同或不同基团。在一些实施方案中,使用合适的备选原料,通过使用与下面所述相似的方法合成各化合物。

[0816] 在一些实施方案中,根据合成方案1合成式(Ia和Ib)的化合物,其中Y与Z相同。因此,中间体3(其中R₅是氢)的制备如下:在碱(优选碱醇盐)的存在下,在适宜溶剂(如乙酸乙酯或丙酸乙酯)中,在环境温度或升高的温度下,使4-氨基异苯并呋喃-1(3H)-酮1与醛2缩合。通过在环境温度或升高的温度下用水合肼处理中间体3制备式Ia的化合物(其中R₅是氢)。通过与R₇-CHO(其中R₇是烷基或取代的烷基)的还原胺化反应从式Ia的化合物(其中R₅是氢)制备式Ia的化合物(R₅是烷基或取代的烷基)。在一些实施方案中,通过进一步修饰Ia完成式Ib的化合物的制备。通过Y和Z部分上的适宜的官能团转换,可以提供式Ib的化合物(在2-或3-位具有不同的Y'和Z'实体)。

[0817] 合成方案1

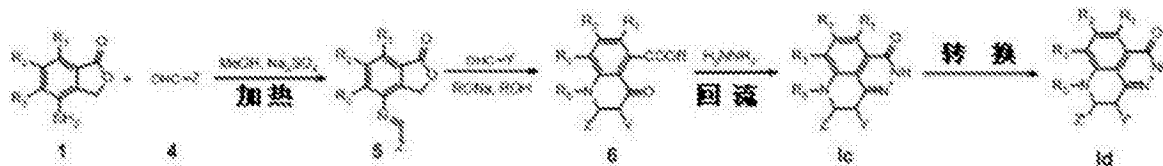
[0818]



[0819] 在一些实施方案中,根据合成方案2合成式(Ic和Id)的化合物。例如,通过在升高的温度下,在水吸收剂(如硫酸钠或硫酸镁)的存在下,使试剂1与醛4缩合来制备中间体5。在碱(优选碱醇盐)的存在下,在适宜溶剂(如乙酸乙酯或丙酸乙酯)中,在环境温度或升高的温度下,该中间体与另一种醛的后续缩合反应生成中间体6(其中R₅是氢)。通过在环境温度或升高的温度下,用水合肼处理中间体6制备式Ic的化合物(其中R₅是氢)。通过与R₇-CHO(其中R₇是烷基或取代的烷基)的还原胺化反应从式Ic(R₅是氢)的化合物制备式Ic(R₅是烷基或取代的烷基)的化合物。在一些实施方案中,通过进一步修饰Ic完成式Id的化合物的制备。通过Y和Z部分上的适宜的官能团转换,可以提供式Ic的化合物(在2-或3-位具有不同的Y'和Z'实体)。

[0820] 合成方案2

[0821]



[0822] 某些制药学术语

[0823] 本文中使用的关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”是指对于正在接受治疗的个体的总体健康不存在永久性不利影响。

[0824] 本文中使用的术语“选择性结合化合物”是指是指选择性地结合到一种或多种靶蛋白的任何部分的化合物。

[0825] 本文中使用的术语“选择性地结合”是指选择性结合化合物与靶蛋白(例如PARP)结合的亲和力大于其结合到非靶蛋白的亲和力。在一些实施方案中,特异性结合是指与靶标结合的亲和力比与非靶标的亲和力大至少约10倍、约50倍、约100倍、约250倍、约500倍、约1000倍或更多。

[0826] 本文中使用的术语“靶蛋白”是指能够被选择性结合化合物结合的蛋白分子或其一部分。在一些实施方案中,靶蛋白是酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)。

[0827] 本文中使用的术语“治疗”涵盖了响应性或预防性措施或二者,例如,旨在抑制、减缓或延迟疾病或紊乱的症状发作,实现症状或疾病状态的全部或部分减轻,和/或缓解、改善、减轻或治愈疾病或紊乱和/或其症状。

[0828] 在本文中,通过施用特定化合物或药物组合物改善特定紊乱的症状是指可归因于化合物或组合物的施用或与之相关的严重程度的任何减轻、发作延迟、减缓发展或缩短持续时间,无论是永久的或临时的、持续的或瞬时的。

[0829] 本文中使用的术语“调控剂”是指改变分子活性的化合物。例如,调控剂包括这样的化合物,其使得分子的某种活性强度与没有调控剂时的活性强度相比增大或下降。在一些实施方案中,调控剂是抑制剂,其降低分子的一种或多种活性的强度。在一些实施方案中,抑制剂完全阻止分子的一种或多种活性。在一些实施方案中,调控剂是激活剂,其增大分子的至少一种活性的强度。在一些实施方案中,调控剂的存在导致活性,而该活性在没有调控剂时不发生。

[0830] 本文中使用的术语“选择性调控剂”是指选择性地调控靶标活性的化合物。

[0831] 本文中使用的术语“PARP”是指包括大约18种蛋白的酶聚(ADP-核糖)聚合酶家族,尤其是聚(ADP-核糖)聚合酶-1(PARP-1)和聚(ADP-核糖)聚合酶-2(PARP-2)。

[0832] 本文中使用的术语“选择性PARP调控剂”是指选择性地调控与酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)相关的至少一种活性的化合物。在不同实施方案中,选择性调控剂选择性地调控PARP-1、PARP-2、PARP-1和PARP-2两者、或酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族的若干成员的活性。

[0833] 本文中使用的术语“抑制PARP的方法”是指抑制酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族中的一种或多种的活性的方法。本文中使用的术语“抑制PARP”是指抑制酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族中的一种或多种的活性。

[0834] 本文中使用的术语“调节酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的活性”是指调节酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族中的一种或多种的活性。

[0835] 本文中使用的术语“选择性地调控”是指选择性调控剂相比于其对非靶标的调控以更大程度调节靶标活性的能力。在一些实施方案中,靶标活性被选择性地调控了例如约2倍以上到约500倍以上,在一些实施方案中,约2倍、5倍、10倍、50倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍或大于500倍。

[0836] 本文中使用的术语“靶标活性”是指能够被选择性调控剂调控的生物活性。某些示范性靶标活性包括但不限于亲和性、信号传导、酶活性、肿瘤生长、炎症或炎症有关进程以及与疾病或病症相关的一种或多种症状改善。

[0837] 本文中使用的术语“激动剂”是指一种化合物,它的存在导致蛋白(例如PARP)的生物活性与在蛋白的天然配体存在下的生物活性相同。

[0838] 本文中使用的术语“部分激动剂”是指一种化合物,它的存在导致蛋白的生物活性与在蛋白的天然配体存在下的生物活性类型相同,但强度更低。

[0839] 本文中使用的术语“拮抗剂”或“抑制剂”是指一种化合物,它的存在导致蛋白的生物活性强度下降。在一些实施方案中,拮抗剂的存在导致蛋白(例如酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP))的生物活性完全抑制。

[0840] 本文中使用的 IC_{50} 是指在测量应答的试验中特定测试化合物在达到最大应答(如PARP的调控)的50%抑制时的量、浓度或剂量。

[0841] 本文中使用的 EC_{50} 是指引起由特定测试化合物诱发、诱导或增强的特定应答的50%最大表达下的剂量依赖应答的特定测试化合物的剂量、浓度或量。

[0842] 本文中使用的术语“癌症”是指细胞异常生长,其往往在不受控制的方式下增殖,且在某些情况下发生转移(扩散)。癌症的种类包括但不限于实体瘤(如膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤)或血液肿瘤(如白血病))。

[0843] 本文中使用的术语“与PTEN缺失相关的疾病、病症或者紊乱”或者“与PTEN缺失相关的疾病或者紊乱”表示由PTEN活性的部分和/或彻底损失(例如,PTEN缺失)引起、介导或者相关途径影响(积极的或消极的)的疾病、病症或紊乱。在一些实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱表示涉及控制磷酸肌醇3激酶信号通路异常的能力的疾病或紊乱。在其它实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是指涉及同源重组(HR)依赖性DNA双链断裂(DSB)信号通路的缺失的疾病或紊乱。在进一步其它实施方案中,与PTEN缺失相关的疾病或紊乱是指与着丝粒的稳定性调节异常相关的疾病或紊乱。

[0844] 本文中使用的术语“载体”是指促进化合物进入细胞或组织的相对无毒的化学物质或药剂。

[0845] 本文中使用的术语“共同施用”等是指包括将所选治疗剂施用至单一患者,并意图包括这样的治疗方案,其中通过相同或不同的施用途径或在相同或不同时间施用药剂。

[0846] 术语“稀释剂”是指被用于在递送之前稀释感兴趣的化合物的化学物质。稀释剂包括用于稳定化合物的化学物质,因为它们提供更稳定的环境。在一些实施方案中施用在缓冲溶液(其也可以提供pH值控制或维持)中溶解的盐作为稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。

[0847] 本文中使用的“放射治疗”(放疗)或“电离辐射疗法”是指利用电离辐射作为控制癌细胞增殖的癌症治疗的一部分。电离辐射疗法可用于治疗或辅助治疗癌症。此外,它还可以用来作为姑息治疗(其中治愈是不可能的且目的是用于局部疾病控制或缓解症状),或作为一种医学治疗(其中治疗具有生存利益并且可以治愈)。精确的治疗意图(治疗、辅助、新辅助治疗或姑息)将取决于肿瘤的类型、位置和阶段以及患者的一般健康。

[0848] 本文中使用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指被施用的足以在一定程度上减轻正在接受治疗的疾病或病症的一种或多种症状的药剂或化合物的量。结果包括减少和/或减轻疾病的迹象、症状或病灶,或对生物系统的任何其他所需变化。例如,医疗用“有效量”是指提供疾病症状临床上显著降低所需的含有本文公开的化合物的组合物的量。在任

何个案情况下,使用任何合适的技术,如剂量升级研究,确定适宜的“有效”量。

[0849] 本文中使用的术语“增强”是指增加或延长想要效果的效力或期限。因此,就增强治疗剂的效果而言,术语“增强”是指增加或延长其他治疗剂对系统的效果的效力或期限的能力。本文中使用的“增强有效量”是指足以提高另一种治疗剂在所需系统中的效果的量。

[0850] 本文中使用的术语“可酶解的连接子”是指可由一种或多种酶降解的不稳定或可降解的键。

[0851] 术语“炎性紊乱”是指特征在于以下一种或多种迹象的疾病或病症:疼痛(痛楚,来自有害物质的生成和神经的刺激)、热(发热,来自血管舒张)、发红(发炎,来自血管舒张和增加的血流)、肿(肿瘤,来自流体的过度流入或受限流出)、以及机能丧失(机能障碍,可以是部分或完全的、临时或永久的)。炎症具有多种形式,包括但不限于以下一种或多种炎症:急性、粘合性、萎缩性、卡他性、慢性、肝硬化性、扩散性、传播性、渗出性、纤维蛋白性、纤维化、局灶性、肉芽肿性、增生性、肥大性、间质性、转移性、坏死性、闭塞性、薄壁性、生长性、生产性、增生性、伪膜性、化脓性、硬化性、浆液增生性、浆液性、简单性、特异性、亚急性、化脓性、毒性、创伤性和/或溃疡性。炎性紊乱还包括但不限于影响血管(多动脉炎、颞动脉炎);关节(关节炎:结晶、骨质、银屑病、反应性、类风湿、瑞特氏);胃肠道(克罗恩病、溃疡性结肠炎);皮肤(皮炎);或多个器官和组织(系统性红斑狼疮)的炎性紊乱。

[0852] 术语“试剂盒”和“制品”作为同义词使用。

[0853] 本文公开的化合物的“代谢物”是当化合物代谢时形成的化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指当化合物代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。本文中使用的术语“代谢”是指特定物质由生物体改变的过程总和(包括但不限于水解反应和酶催化反应)。因此,在某些情况下,酶对化合物产生特定的结构改变。在一些实施方案中,通过将化合物施用至主体并分析来自主体的组织样本而识别本文公开的化合物的代谢物或通过将化合物与肝细胞在体外培养并分析得到的化合物而识别本文公开的化合物的代谢物。

[0854] 本文中使用的术语“调控”是指与靶标的直接或间接相互作用,从而改变靶标的活性,例如,包括提高靶标的活性、抑制靶标活性、限制靶标的活性或延长靶标的活性。

[0855] 本文中使用的“药学可接受的”或“治疗可接受的”是指不废除化合物的生物活性或性能且相对无毒的物质,如载体或稀释剂。在某些情况下,无毒和非废除性物质包括当施用至个体时不会造成实质性的、不良的生物效应和/或不以有害方式与组合物中包含的任何成分相互作用的物质。

[0856] 术语“药学可接受的盐”或“治疗可接受的盐”是指对所施用的生物体不会造成重大刺激并且不废除化合物的生物活性或性能的化合物制剂。在某些情况下,通过使本文描述的化合物与酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对苯磺酸、水杨酸等)反应得到药学可接受的盐。在某些情况下,通过使本文描述的具有酸性基团的化合物与碱反应形成盐得到药学可接受的盐,如铵盐、碱金属盐如钠或钾盐、碱土金属盐如钙或镁盐、有机碱(如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺)的盐以及与诸如精氨酸、赖氨酸等氨基酸形成的盐,或者通过事先确定的其他方法得到要药学可接受的盐。

[0857] 本文中使用的术语“药物组合”是指通过混合或组合多于一种的活性成分而得到的包括活性成分的固定和非固定组合的产品。术语“固定组合”是指活性成分(例如本文描述的化合物和共同试剂)以单一实体或剂型的形式同时施用至患者。术语“非固定组合”是

指活性成分(例如本文描述的化合物和共同试剂)以分离的实体形式同时、协作或顺序地施用至患者,而没有特定的间隔时间限制,其中,这种施用在患者体内提供了两种化合物的有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如施用三种或更多种的活性成分。

[0858] 术语“药物组合物”是指本文描述的化合物与其他化学成分(如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂)的混合物。药物组合物有助于施用化合物至生物体。本领域中存在施用化合物的多种技术,包括但不限于:静脉内、口服、气雾、胃肠外、眼、肺和局部施用。

[0859] “前药”是指可以在体内转换成母药的药剂。前药往往是有用的,因为在某些情况下,它们比母药更易于施用。在某些情况下,前药是可通过口服而生物利用的,而母药则不是。在某些情况下,前药在药物组合物中比母药具有更好的溶解度。前药的非限制性例子是作为酯(“前药”)施用的本文描述的化合物,以促进跨细胞膜的递送,水溶性不利于在细胞膜中的移动,但一旦进入细胞内(此时水溶性是有益的),酯则可代谢水解成活性实体羧酸。前药的另一个例子可以是与酸或氨基结合的短肽(聚氨基酸),肽被代谢而露出活性成分。在一些实施方案中,经体内施用,前药被化学转化为化合物的生物学、药学或治疗学活性形式。在一些实施方案中,前药通过一个或多个步骤或过程经酶代谢为化合物的生物学、药学或治疗学活性形式。为制备前药,修饰药学活性化合物,使得活性化合物经体内施用而再生。在一些实施方案中,前药被设计成改变药物的代谢稳定性或输送特性、掩盖副作用或毒性、改善药物的味道或改变药物的其他特征或属性。

[0860] 术语“个体”或“患者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的例子包括但不限于任何哺乳动物类成员:人类、诸如黑猩猩等非人类灵长目动物、以及其他猩猩和猴子物种;农场动物,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜动物,如兔子、狗和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的例子包括但不限于鸟类、鱼类等。在本文提供的方法和组合物的一个实施方案中,哺乳动物是人类。

[0861] 本文中使用的术语“治疗”包括减轻、缓和或减轻疾病或病症症状,防止额外症状,减轻或防止这些症状的基本代谢病因,抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症的发展,减轻疾病或病症,导致疾病或病症减退,减轻由疾病或病症所造成的症状,或预防性和/或治疗性停止疾病或病症的症状。

[0862] 药物组合物/制剂

[0863] 在一些实施方案中,药物组合物以任何方式配制,包括使用有助于将活性化合物加工成药物制剂的一种或多种生理可接受的载体,包括赋形剂和/或辅料。在一些实施方案中,适宜的制剂依赖于选择的施用途径。在不同实施方案中,任何技术、载体和赋形剂依情况使用。

[0864] 本文提供的药物组合物含有本文描述的化合物和药学可接受的稀释剂、赋形剂和/或载体。此外,在一些实施方案中,本文描述的化合物作为药物组合物施用,其中本文描述的化合物与其他活性成分混合,如在联合治疗。

[0865] 本文中使用的药物组合物是指本文描述的化合物与其他化学成分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。在一些实施方案中,药物组合物有助于将化合物施用到生物体。在一些实施方案中,实施本文提供的治疗方法或用途包括施用或使用包括治疗有效量的本文提供的化合物的药物组合物。在具体实施方案中,本文

提供的治疗方法包括将药物组合物施用至患有待治疗的疾病或病症的哺乳动物。在一个实施方案中,哺乳动物是人。在一些实施方案中,治疗有效量随疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康状况、所用化合物的功效和其他因素变化。在不同的实施方案中,本文描述的化合物单独使用或与作为混合物成分的一种或多种治疗剂联合使用。

[0866] 在一些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制用于静脉注射。在某些方面中,将本文提供的静脉注射制剂配制成水溶液,且在一些实施方案中,在生理相容缓冲液如Hank溶液、Ringer溶液或生理盐水缓冲液中配制。在一些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制用于经粘膜施用。在某些方面中,经粘膜制剂包括适用于待渗透屏障的渗透剂。在一些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制用于胃肠外注射,适当的制剂包括水性溶液或非水性溶液,且在一个实施方案中,与含有生理相容缓冲液或赋形剂配制。

[0867] 在一些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制用于口服施用。在某些方面中,本文提供的口服制剂含有药理学可接受的载体或赋形剂配制的本文描述的化合物。这些载体能够将本文描述的化合物配制成片剂、粉剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆、药酒、浆剂、悬浮液等,供待治疗的患者口服摄取。

[0868] 在一些实施方案中,通过混合一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文描述的化合物,任选地研磨得到的混合物,并在需要时在加入适当辅料后加工成混合物颗粒,获得药片或糖衣丸芯,从而得到口服用药物制剂。适合的赋形剂特别包括填料,如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、三乙基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他物质,如聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要,任选地加入崩解剂,如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或褐藻酸或其盐,如海藻酸钠。

[0869] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物被配制成具有适合包衣的糖衣丸芯。在一些实施方案中,使用浓缩的糖溶液形成适合的包衣,并任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及适当的有机溶剂或溶剂混合物。在一些实施方案中,将染料和/或颜料加到片剂、糖衣丸和/或其包衣中,例如用于识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0870] 在一些实施方案中,口服使用的药物制剂包括由明胶制成的压接式胶囊以及由明胶和甘油或山梨醇等增塑剂制成的软密封胶囊制剂。在一些实施方案中,压接式胶囊含有与填料混合的活性成分,如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁以及任选的稳定剂。在一些实施方案中,在软胶囊中,活性化合物溶解或悬浮在适当的液体(如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。此外,任选地加入稳定剂。在一些实施方案中,口服施用的制剂处于适于此种施用的剂型中。

[0871] 在一些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制用于口腔或舌下施用。在一些实施方案中,口腔或舌下组合物采用以传统方式配制的片剂、含片或凝胶形式。在一些实施方案中,胃肠外注射涉及团注或连续滴注。在一些实施方案中,注射用制剂以单位剂型存在,例如在安瓿中或在多剂量容器中,并具有添加的防腐剂。在一些实施方案中,本文描述的药物组合物处于适于胃肠外注射的形式中,如作为油性或水性载体中的无菌悬浮液、溶液或乳液,并任选地含有配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于胃肠外施用的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水性溶液。在一些实施方案中,将活性化合物的悬浮液

制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油如麻油或合成脂肪酸酯,如油酸乙酯或甘油三酸酯或脂质体。在一些实施方案中,水性注射悬浮液含有增大悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还含有适合的稳定剂或试剂,用于增大化合物的溶解度,以便制备高度浓缩溶液。在备选实施方案中,活性成分是粉状形式,在使用前用含有合适的运载体(例如,无菌无热原水)重配。

[0872] 在一些实施方案中,局部施用本文描述的化合物。在具体实施方案中,本文描述的化合物被配制成各种可局部施用的组合物,如溶液、悬浮液、洗液、凝胶、糊剂、药棒、香脂、霜剂或软膏。这种药物化合物任选地含有增溶剂、稳定剂、浸透压促进剂、缓冲液和/或防腐剂。

[0873] 在一些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制用于透皮施用本文描述的化合物。在一些实施方案中,这种组合物的施用使用透皮施用装置和透皮施用贴剂。在一些实施方案中,组合物是脂溶性乳液或缓冲的水溶液,在聚合物或粘合剂中溶解和/或分散。这些贴剂包括构造用于连续、脉动或按要求递送药剂的贴剂。在一些实施方案中,本文描述的化合物的透皮施用通过使用离子导入贴剂实现。在一些实施方案中,透皮贴剂提供本文提供的化合物(例如,式(I)、(IA)或(II)的化合物)的受控递送。在一些实施方案中,通过使用速控膜或通过聚合物基质或凝胶内捕捉化合物而减慢吸收速度。相反地,任选地使用吸收促进剂,用于增加吸收。吸收促进剂和载体包括可吸收的药学可接受的溶剂,用于帮助化合物通过皮肤。例如,透皮装置是绷带的形式,包括背衬件、含有化合物和任选载体的储药件、任选的速率控制屏障(用于在长时间内以可控的预定速率将化合物递送到主体皮肤)和将装置固定到皮肤的装置。

[0874] 在一些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制用于吸入施用。在一些实施方案中,在配制用于吸入的药物组合物中,本文描述的化合物是气溶胶、雾气或粉末的形式。在一些实施方案中,本文描述的药物组合物使用合适的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)从加压包装或喷雾器以气溶胶喷雾形式方便地递送。在加压气溶胶的某些方面中,通过设置阀门以递送计量量来确定剂量单位。在一些实施方案中,举例来说,在吸入器或吹入器中使用明胶的胶囊及药筒被配制成含有本文描述的化合物与适合的粉末基料如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0875] 在一些实施方案中,将本文描述的化合物配制成直肠组合物,如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气溶胶、栓剂、胶状栓剂或滞留灌肠剂。在一些实施方案中,直肠组合物任选地含有传统栓剂基料,如可可油或其他甘油酯,以及合成聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等。在组合物的某些栓剂形式中,首先融化低熔蜡,例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物,任选地与可可油组合。

[0876] 在本文提供的各种实施方案中,使用一种或多种生理可接受的载体(其包含有助于将活性化合物加工成药学可接受的制剂的赋形剂和助剂)以常规方式配制药物组合物。在一些实施方案中,适合的制剂取决于施用途径的选择。在不同实施方案中,合适地使用任何技术、载体和赋形剂。在一些实施方案中,以常规方式制造含有本文描述的化合物的药物组合物,例如,通过常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制作、捻成细粉、乳化、封装、包埋或压缩工艺来制造。

[0877] 在一些实施方案中,药物组合物含有至少一种药学可接受的载体、稀释剂或赋形

剂以及游离酸或游离碱形式或药学可接受的盐形式的本文描述的化合物作为活性成分。此外,本文描述的方法和药物组合物包括使用N-氧化物、结晶形式(也被称为多晶型)以及这些化合物具有相同类型活性的活性代谢物。在某些情况下,本文描述的化合物以互变异构体形式存在。所有的互变异构体都包含在本文描述的化合物的范围内。此外,还包括本文描述的化合物的溶剂化和非溶剂化的形式。溶剂化的化合物包括使用诸如水、乙醇等药学可接受的溶剂溶剂化的化合物。本文提供的化合物的溶剂化形式也认为是本文公开了的。在一些实施方案中,本文描述的药物组合物含有其他药物或药剂、载体、佐剂如保存、稳定、润湿或乳化剂、溶液促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲液。在其他实施方案中,本文描述的药物组合物还含有其他有治疗价值的物质。

[0878] 制备含有本文描述的化合物的组合物的方法包括将化合物与一种或多种惰性的、药学可接受的赋形剂或载体配制在一起,形成固体、半固体或液体。固体组合物包括但不限于粉末、片剂、分散颗粒剂、胶囊、药包和栓剂。液体组合物包括溶解化合物的溶液、含有化合物的乳液或者含有包含本文公开的化合物的脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液。半固体成分包括但不限于凝胶、悬浮液和霜剂。在不同的实施方案中,组合物是液体溶液或悬浮液、适于在使用前在液体中溶解或悬浮的固体、或乳液形式。这些组合物任选地含有少量无毒的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH值缓冲剂等。

[0879] 在一些实施方案中,含有本文描述的化合物的组合物可以是液体形式,其中药剂存在于溶液、悬浮液或二者中。在一些实施方案中,当组合物作为溶液或悬浮液施用,药剂的第一部分存在于溶液中,药剂的第二部分以在液体基质的悬浮液中的悬浮微粒形式存在。在一些实施方案中,液体组合物包括凝胶制剂。在其他实施方案中,液体组合物是水性的。

[0880] 有用的水性悬浮液任选地含有一种或多种聚合物作为悬浮剂。有用的聚合物包括水溶性聚合物,如纤维素聚合物,例如,羟丙基甲基纤维素,和水不溶性聚合物,如交联的含羧基聚合物。有用的组合物任选地包括粘附聚合物,例如选自羧基甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波菲、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠和葡聚糖。

[0881] 有用的组合物任选地含有增溶剂,以帮助本文描述的化合物的溶解性。术语“增溶剂”一般包括导致形成药剂的胶束溶液或真正溶液的试剂。增溶剂包括某些可接受的非离子型表面活性剂(例如聚山梨酯80),和眼用可接受的二醇类、聚乙二醇类(例如聚乙二醇400)和乙二醇醚类。

[0882] 有用的组合物任选地含有一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括包括酸类,如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱类,如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和的三羟基甲基氨基甲烷;和缓冲液,如柠檬酸/葡萄糖、碳酸氢钠和氯化铵。这些酸、碱和缓冲液的含有量必须维持组合物的pH值在可接受的范围内。

[0883] 有用的组合物任选地含有一种或多种盐,其量使得组合物的渗透压在可接受的范围内。这种盐包括含有钠、钾或铵阳离子以及氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0884] 某些有用的组合物任选地含有一种或多种防腐剂,以抑制微生物的活性。合适的

防腐剂包括含汞物质,如硼酸苯汞和硫柳汞;稳定的二氧化氯;季铵盐化合物,如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和西吡氯铵。

[0885] 一些有用的组合物任选地含有一种或多种表面活性剂,以提高物理稳定性或用于其他用途。适合的非离子表面活性剂包括聚乙二醇脂肪酸甘油酯和植物油,如聚氧乙烯(60)氢化的蓖麻油;和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如,octoxynol 10, octoxynol 40。

[0886] 某些有用的组合物任选地一种或多种抗氧化剂,以在需要时提高化学稳定性。适合的抗氧化剂例如包括抗坏血酸和焦亚硫酸钠。

[0887] 在一些实施方案中,水性悬浮液组合物包装在单剂量不可重新封口的容器中。在替代实施方案中,使用多剂量可重新封口的容器,在这种情况下,通常在组合物中含有防腐剂。

[0888] 在不同的实施方案中,使用任何用于疏水性药物化合物的递送系统。脂质体和乳液是疏水性药物的递送运载体或载体的例子。在一些实施方案中,使用某些有机溶剂如N-甲基吡咯烷酮。在一些实施方案中,使用缓释系统递送化合物,如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透基质。各种缓释材料可用在本文的实施方案中。在一些实施方案中,缓释胶囊在长达数周到超过100天的时间内释放化合物。在一些实施方案中,取决于治疗试剂的化学性质和生物稳定性,使用针对蛋白稳定化的额外策略。

[0889] 在一些实施方案中,本文描述的制剂或组合物受益于和/或任选地包括抗氧化剂、金属螯合剂、含巯基化合物及其他常用的稳定剂。这种稳定剂的例子包括但不限于:(a)约0.5%~约2%w/v甘油,(b)约0.1%~约1%w/v蛋氨酸,(c)约0.1%~约2%w/v单硫代甘油,(d)约1mM to约10mMEDTA,(e)约0.01%~约2%w/v抗坏血酸,(f)0.003%~约0.02%w/v聚山梨酯80,(g)0.001%~约0.05%w/v聚山梨酯20,(h)精氨酸,(i)肝素,(j)硫酸葡聚糖,(k)环糊精,(l)戊聚糖聚硫酸酯和其他类肝素,(m)二价阳离子如镁和锌;或(n)其组合。

[0890] 施用方法和治疗方案

[0891] 在一些实施方案中,将本文描述的化合物用于制备或制造用于治疗疾病或病症的药物,所述疾病或病症由酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)介导,或其中酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制改善了所述疾病或病症。在一些实施方案中,在需要治疗的个体中治疗本文描述的任何疾病或病症的方法包括向所述个体施用治疗有效量的含有至少一种本文描述的化合物或其药学可接受的盐、药学可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学可接受的前药或药学可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0892] 在一些实施方案中,施用含有本文描述的化合物的组合物用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗行应用中,将组合物施用至已经患有疾病或病症的患者,其量足以治愈或至少部分中止疾病或病症的症状。在一些实施方案中,此类用途的有效量取决于疾病或病症的严重程度、以前的治疗、患者的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医生的判断。在某些情况下,由照顾者通过常规实验确定治疗有效量(包括但不限于剂量递增的临床试验)被认为是恰当的。

[0893] 在某些预防性应用中,将含有本文描述的化合物的组合物施用至易感或以其他方式存在特定疾病、紊乱或病症风险的患者。在一些实施方案中,施用量被定义为“预防性有效量或剂量”。在此类用途的某些实施方案中,施用化合物的精确量取决于患者的健康状况、体重等等。在一些实施方案中,由照顾者通过常规实验确定预防有效量(包括但不限于

剂量递增临床试验)被认为是恰当的。在一些实施方案中,当用于患者时,此类用途的有效量取决于疾病、紊乱或病症的严重程度、以前的治疗、患者的健康状况和对药物的应答以及治疗医生的判断。

[0894] 在某些情况下,在施用本文描述的化合物或组合物后患者的病症没有改善或没有显著改善,且根据医生的判断,化合物可任选地长期施用,即在延长的时间期间内(包括患者的整个生存期)施用,以改善或以其他方式控制或限制患者的疾病或病症的症状。

[0895] 在其中患者的状况确实改善或没有显著改善的某些情况下,根据医生的判断,化合物可任选地连续施用;另外,药物的施用剂量任选地暂时减少或暂时中止一定时间长度(即“药物假期”)。在一些实施方案中,药物假期的长度在2天至1年之间变化,例如包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。在药物假期中的剂量减少包括减少从约10%到约100%,包括例如减少约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0896] 在一些实施方案中,一旦患者状况的改善已经发生,必要时施用维持剂量。在一些实施方案中,例如,维持剂量或用药频率或两者都随着症状变化而减少到其中维持改善的疾病、紊乱或病症的水平。然而,在一些实施方案中,在症状复发时,患者任选地长期间歇性治疗。

[0897] 在一些实施方案中,相当于有效量的给定药剂的量随各种因素变化,例如特定化合物、疾病或病症和其严重程度、有治疗需要的个体或主体的身份(如重量)。然而,在一些实施方案中,根据病情周围的具体情况确定有效量,包括例如施用的具体药剂、施用途径、正在接受治疗的病症以及正在接受治疗的个体或主体。然而,在一些实施方案中,成人治疗用剂量为约0.02~约5000mg/天,在具体实施方案中,约1~约1500mg/天。在各种实施方案中,所需的剂量方便地以单一剂量或同时(或在很短时间内)或在适当时间间隔施用的分剂量存在,例如作为每天两个、三个、四个或更多个子剂量。

[0898] 在一些实施方案中,本文描述的药物组合物处于适于精确剂量的单次施用的单位剂量形式中。在某些情况下,在单位剂量形式中,制剂分为含有适当量的一种或多种化合物的单位剂量。在一些实施方案中,单位剂型是含有制剂的离散量的包装形式。非限制性例子是包装药片或胶囊以及在小瓶或安瓿中的粉末。在一些实施方案中,水性悬浮液组合物包装在单剂量不可重新封口的容器中。在备选实施方案中,使用多剂量可重新封口的容器,在这种情况下,通常在组合物中含有防腐剂。例如,在一些实施方案中,胃肠外注射制剂以单位剂量形式存在,其中包括但不限于安瓿,或在加有防腐剂的多剂量容器中。

[0899] 在一些实施方案中,适于本文描述的化合物的日剂量为约0.01~约2.5mg/公斤体重。在一些实施方案中,更大个体包括但不限于人中的指定日剂量为约0.5mg~约100mg,以分次剂量方便地施用,包括但不限于一天最多四次或缓释形式。在一些实施方案中,适合的口服施用单位剂型含有约1~约50mg活性成分。由于各个个体化治疗方案的变量数量很大,因此上述范围只是建议性的,并且从这些推荐值显著偏离的状况并不少见。在一些实施方案中,根据一些变量改变剂量,不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病症、施用模式、各个个体的要求、正在接受治疗的疾病或病症的严重程度以及医生的判断。

[0900] 在一些实施方案中,通过在细胞培养物或实验动物中的药品标准程序确定治疗方案的毒性和功效,包括但不限于确定LD₅₀(群组50%致命的剂量)和ED₅₀(群组50%治疗有效的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,它可以表示为LD₅₀和ED₅₀之间的比率。在一些实施方案中,表现出较高治疗指数的化合物是优选的。在一些实施方案中,从细胞培养物实验和动物研究中获得的数据用于配制人类使用的剂量范围。在具体实施方案中,所述化合物的剂量在具有极小毒性的包括ED₅₀的循环浓度范围内。在一些实施方案中,剂量随使用剂型和所用的施用途径而在该范围内变化。

[0901] 联合治疗

[0902] 在某些情况下,将至少一种本文描述的化合物和另一种治疗剂联合施用是合适的。例如,如果接受本文描述的化合物之一的患者经历的一种副作用是炎症,那么在一些实施方案中,联合施用抗炎剂和初始治疗剂是合适的。在一些实施方案中,本文描述的化合物之一的治疗效果通过施用佐剂而增强(即,在一些实施方案中,佐剂本身具有极小的治疗效果,但与另一种治疗剂联合,患者的整体治疗效果增强)。在一些实施方案中,通过施用本文描述的化合物之一和同样具有治疗效果的另一种治疗剂(还包括治疗方案)增强患者得到的益处。在一些实施方案中,不管正在接受治疗的疾病、紊乱或病症如何,由于联合治疗的原因,患者经历的整体治疗效果是加成性或协同性的。

[0903] 在一些实施方案中,当药物用在治疗组合中时,治疗有效剂量发生变化。在一些实施方案中,以任何适宜方式确定联合治疗方案中使用的药物和其他药剂的治疗有效剂量,例如,通过使用节律剂量,即为了最大限度地减少毒副作用提供更频繁的低剂量。在一些实施方案中,本文描述的联合治疗方案包括以下治疗方案,其中本文描述的PARP抑制剂的施用在使用上述的第二种药剂治疗之前、期间或之后启动,并持续至第二种药剂的治疗期间的任何时间或用第二种药剂治疗结束后。还包括以下治疗法,其中联合使用的本文描述的PARP抑制剂和第二种药剂在治疗期间同时或在不同时间和/或以减少或增加的时间间隔施用。联合治疗还包括在不同时间启动和停止以有助于患者的临床管理的周期治疗法。例如,在一些实施方案中,联合治疗中的本文描述的PARP抑制剂在治疗初期每周施用,之后减少至每两周施用,并视情况进一步减少。

[0904] 在某些实施方案中,本文提供了用于联合治疗的组合物和方法。根据一个方面,本文描述的药物组合物用在治疗通过抑制PARP而改善的与PTEN缺失相关的疾病或病症的方法中。因此,根据某些方面,本文描述的药物组合物用于治疗与PTEN缺失相关的疾病或紊乱。在某个方面,本文描述的药物组合物与电离辐射或者一种或多种放疗剂或者同时使用,或者依次使用。

[0905] 在一些实施方案中,本文描述的联合治疗被用作特定治疗方案的一部分,该治疗方案意在从本文描述的PARP抑制剂和同期治疗的共同作用中获得有益效果。应该理解,根据各种因素任选地改变治疗、预防或改善寻求缓解的病症的施用方案。

[0906] 在本文描述的某些联合治疗中,共同施用的化合物的剂量随所用共同药物类型、使用的具体药物、正在接受治疗的疾病或病症等变化。在一些实施方案中,当与一种或多种生物活性剂共同施用,本文提供的化合物与生物活性剂同时或依次施用。在其中药剂依次施用的某些方面中,主诊医生将决定施用蛋白与生物活性剂的适当顺序。

[0907] 在各种实施方案中,多种治疗剂(其中之一是本文描述的化合物中的一种)以任何

顺序或同时施用。在某些情况下,施用是同时的,并且多种治疗剂任选地以单个统一的形式或以多个的形式提供(举例来说,作为一个药丸或作为两个独立的药丸)。在一些实施方案中,治疗剂中的一种以多剂量施用,或者两者均以多剂量施用。在某些情况下,施用不是同时的,多剂量之间的时间间隔是变化的,例如,从零周以上到少于四周。此外,联合的方法、组合物和制剂不限于只使用两种药物;也涵盖多个治疗组合的使用。

[0908] 在其他实施方案中,本文描述的化合物与为患者提供额外或协同益处的步骤联合使用。举例来说,患者有望在本文描述的方法中找到治疗和/或预防益处,其中本文公开的化合物的药物组合物和/或其他联合治疗与基因检测组合,以确定个体是否是已知与某些疾病或病症相关的突变基因的载体。

[0909] 在一些实施方案中,本文描述的化合物和联合治疗在疾病或病症的发生之前、期间或之后施用。在一些实施方案中,施用含有化合物的组合物的时间是变化的。因此,例如,在一些实施方案中,化合物被用作预防,并被持续施用至倾向于发展病症或疾病的个体,以防止疾病或病症的发生。在一些实施方案中,将化合物和组合物在症状发作期间或发作后尽快地施用至个体。在一些实施方案中,在症状发作的前48小时内、在症状发作的前6小时内或在症状发作的3小时内启动化合物的施用。最初的施用通过任何途径实现,例如,静脉注射、团注、5分钟至约5小时的输液、药丸、胶囊、透皮贴剂、口腔递送等或其组合。在一些实施方案中,在检测出或疑似疾病或病症的发作后尽快施用化合物,并持续治疗疾病所需的时间长度,例如,约1个月至约3个月。在一些实施方案中,治疗长度随每个个体而变化,并采用任何标准确定长度。在示例实施方案中,施用化合物或含有化合物的制剂至少2周、约1个月至约5年或约1个月至约3年。

[0910] 化疗剂

[0911] 在本文描述的一些实施方案中,治疗PARP介导的病症或疾病的方法,如增殖性紊乱,包括癌症,包括向患者联合施用本文描述的化合物、药物组合物或药物以及至少一种额外药物,该额外药物选自阿仑单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化或者非聚乙二醇化)、贝伐单抗、西妥昔单抗、铂类化合物如顺铂、克拉屈滨、柔红霉素/阿霉素/去甲氧柔红霉素、依立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉妥单抗、甲氨蝶呤、紫杉醇TM、泰素、替莫唑胺、硫鸟嘌呤、包括激素(抗雌激素、抗雄激素或释放激素类似物的促性腺激素)的药物类、干扰素(例如, α 干扰素)、氮芥(例如,马利兰、马法兰或二氯甲基二乙胺)、类维生素A(例如,维甲酸)、拓扑异构酶抑制剂(例如,依立替康或拓扑替康)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,吉非替尼或伊马替尼)以及治疗因这些治疗引起的征候或症状的药物(包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼/奥坦西隆/帕诺斯琼、和屈大麻酚)。

[0912] 放射治疗

[0913] 在本文描述的其它实施方案中,用于治疗PARP介导的病症或疾病,如增殖性紊乱,包括癌症,包括向患者联合施用本文描述的化合物、药物组合物或药物以及至少一种放疗(或者电离辐射)。放疗是使用电离放射作为部分治疗癌症以控制癌细胞的增殖。电离放射治疗可以用于治疗或辅助治疗癌症。此外,其可以用作姑息治疗(其中治愈是不可能的并且目的是用于局部疾病控制或者症状减轻)或者作为医学治疗(治疗具有生存利益并且其可以治愈)。精确的治疗意图(治疗、辅助、新辅助治疗,或姑息)将取决于肿瘤的类型、位置和阶段以及患者的一般健康。

[0914] 放射治疗通过破坏细胞的DNA进行。损害由一个光子、电子、质子、中子、或离子束直接或间接的电离构成DNA链的原子引起。间接电离由于水的电离而发生,形成自由基,尤其是羟基自由基,其随后破坏DNA。在放射治疗最常见的形式中,大部分的辐射效应是通过自由基。因为细胞具有修复DNA损伤、打开DNA双链的机制,被证明是修饰细胞特征最显著的技术。因为癌细胞通常是未分化和干细胞样,它们繁殖更多,并与大多数健康的分化细胞相比具有减弱的修复亚致死损伤的能力。DNA损伤通过细胞分裂继承,积累损伤至癌细胞,从而导致他们死亡或繁殖更慢。质子放射治疗通过不同的动能发送质子,准确地停止在肿瘤中。

[0915] 伽玛射线也可用于治疗某些类型的癌症,包括子宫癌、子宫内膜癌和卵巢癌。在此过程称为伽玛刀手术,多个伽玛射线集中光束定向以杀死癌细胞的生长。光束的目的是从不同的角度,把重点放在增长的辐射,同时尽量减少周围组织的损伤。

[0916] 试剂盒/制品

[0917] 对于本文描述的治疗应用,本文还描述了试剂盒和制品。在各种实施方案中,试剂盒包括载体、包装或划分以容纳一个或多个容器如小瓶、管等的容器,每个容器包括本文描述的方法中将要使用的单独元素。适合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器和试管。在一些实施方案中,容器由各种材料制成,如玻璃或塑料。

[0918] 在一些实施方案中,本文提供的制品含有包装材料。包装药物产品中使用的包材料包括但不限于吸塑包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子和适于选定的制剂及希望的施用和治疗模式的任何包装材料。

[0919] 在一些实施方案中,本文描述的容器容纳一种或多种本文描述的化合物,任选地与本文公开的另一种药剂组合或联用。容器任选地具有无菌接触口(例如,在一些实施方案中,容器是输液袋或具有可由皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。这种试剂盒任选地容纳化合物与识别说明或标签或有关本文描述的方法的使用的指示。

[0920] 在一些实施方案中,试剂盒包括一个或多个额外容器,每个容器容纳从使用本文描述的化合物的商业和用户角度而言所需的各种物质中的一种或多种(如试剂,任选地浓缩形式,和/或装置)。所述物质的非限制例子包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针头、注射器;载体、包装、容器、小瓶和/或管、列出内容物和/或使用说明的标签以及含有使用说明的包装插入物。任选地包括一组指示。

[0921] 在一些实施方案中,标签在容器上或与其连接。在一些实施方案中,当形成标签的字母、数字或其他字符连接在、模压在或蚀刻在容器本身上时,标签在容器上;当标签存在于保持容器的盛器或载体内时,标签与容器连接,例如,作为包装插入物。在一些实施方案中,标签指示特定治疗应用中将要使用的内容物。在一些实施方案中,标签指示使用内容物的说明,如本文描述的方法。

[0922] 在一些实施方案中,药物组合物以含有包含本文提供的化合物的一种或多种单位剂型的包装或分配装置提供。在一些实施方案中,包含有金属或塑料箔,如泡罩包装。包装或分配装置任选地伴随有施用说明。在一些实施方案中,包装或分配装置伴随有与容器连接的告知书,其形式由监管药品的制造、使用或销售的政府机构的规定,该告知书反映了政府机构对人类或牲畜施用的药物形式的批准。在一些实施方案中,该告知书例如是由美国食品和药物管理局对方药批准的标签,或批准的产品插入物。在一些实施方案中,含有本

文提供的化合物的组合物在相容的药物载体中配制,并放在标示针对适应病症治疗的适宜容器中。

实施例

[0923] 以下实施例意图用于说明所附权利要求书中限定的各实施方案。在一些实施方案中,通过多种合成路线制备化合物。本文引用的所有出版物、专利和专利申请均为了所有目的通过参考并入本文。

[0924] 实施例1

[0925] 实施例1a:胃肠外组合物

[0926] 为制备适于注射施用的胃肠外药物组合物,将100mg本文描述的化合物的水溶性盐溶解在DMSO中,然后与10ml 0.9%无菌生理盐水混合。将混合物结合入适于注射施用的剂量单元形式中。

[0927] 实施例1b:口服组合物

[0928] 为制备口服递送的药物组合物,将100mg本文描述的化合物与750mg淀粉混合。将混合物结合入适于口服施用的口服剂量单元,如硬明胶胶囊中。

[0929] 实施例1c:舌下(硬锭剂)组合物

[0930] 为制备口腔递送的药物组合物,如硬锭剂,混合100mg本文描述的化合物、420mg糖粉、1.6ml清玉米糖浆、2.4mL蒸馏水和0.42mL薄荷提取物。轻轻混合混合物并倒入模具中,形成适于口腔施用的锭剂。

[0931] 实施例1d:吸入组合物

[0932] 为制备吸入递送的药物组合物,将20mg本文描述的化合物与50mg无水柠檬酸和100ml 0.9%氯化钠溶液混合。将混合物结合入适于吸入施用的吸入递送单元,如喷雾器中。

[0933] 实施例1e:直肠凝胶组合物

[0934] 为制备直肠递送的药物组合物,将100mg本文描述的化合物与2.5g甲基纤维素(1500mPa)、100mg对羟基苯甲酸甲酯、5g甘油和100ml纯净水混合。然后将得到的凝胶混合物结合入适于直肠施用的直肠输送单元,如注射器中。

[0935] 实施例1f:局部凝胶组合物

[0936] 为制备药物局部凝胶组合物,将100mg本文描述的化合物与1.75g羟丙基纤维素、10ml丙二醇、10ml肉豆蔻酯异丙酯和100ml纯化醇USP混合。然后将得到的凝胶混合物结合入适于局部施用的容器,如管中。

[0937] 实施例1g:眼用溶液组合物

[0938] 为制备药物眼用溶液组合物,将100mg本文描述的化合物与0.9gNaCl在100ml纯净水中混合,使用0.2微米的过滤器过滤。然后将得到的等渗溶液结合入适于眼部施用的眼用递送单元,如滴眼液容器中。

[0939] 生物研究

[0940] 实施例1—PARP1抑制试验

[0941] 使用Trevigen的通用化学发光PARP检测试剂盒(Trevigen CAT#4676-096-K),根据制造商推荐的方案,评估测试化合物对人PARP 1酶的抑制效果。

[0942] 就在进行该评估之前,准备下面的试剂:A) 20×PARP的分析缓冲液用dH₂O稀释到1×;B) 10×PARP鸡尾酒,其含有NAD和生物素化的NAD的混合物,通过加入10×活化的DNA和1×PARP分析缓冲液稀释。PARP鸡尾酒和活化的DNA在稀释后均为1×;C) 所有测试化合物最初溶解在DMSO中,随后用1×PARP分析缓冲液连续稀释;D) 重组人PARP 1酶用1×PARP分析缓冲液稀释而产生0.5单位/15μl;E) 10×Strep-稀释剂用1×PBS/0.1%Triton X-100稀释到1×;F) 就在使用前,用1×Strep-稀释剂稀释Strep-HRP到500×。

[0943] 在预先铺有组蛋白的96孔板中进行PARP活性的化学发光检测。简言之,从包装上取下条板孔,加入50μl/孔的1×PARP缓冲液,使组蛋白再水合,并在室温下孵化30分钟。通过在纸巾上敲打条板孔实现从孔中除去1×PARP缓冲液。将连续稀释的测试化合物以10μl/孔体积加到复制孔中。测试化合物的最终检测浓度一般为1~0.0001μM。随后,将重组人PARP 1酶以15μl/孔体积加到0.5单位的PARP 1酶/孔。酶和抑制剂的组合体积为25μl。在室温下孵化酶/抑制剂混合物10分钟。为启动反应,将25μl/孔的1×PARP鸡尾酒加到所有的孔中。对照包括仅含有1×分析缓冲液(没有PARP)的背景孔和不含抑制剂的孔,用于确定最大或100%PARP活性值。在所有情况下,最终反应体积为50μl。

[0944] 反应被允许在室温下进行1小时。然后使用ELx50自动条板洗涤机(BIO-TEK),将板用200μl/孔1×PBS/0.1%Triton X-100洗涤4次。洗涤后,所有的孔用1×Strep-稀释剂以1:500稀释的50μl/孔Strep-HRP孵育60分钟。使用ELx50自动条板洗涤机(BIO-TEK),将板用200μl/孔1×PBS/0.1%Triton X-100洗涤4次。洗涤后,通过在纸巾上敲打板使孔干燥。混合等体积的PeroxyGlow™ A和B,每孔加入100μl。立即在被设置用来测量化学发光的板读取器(EnVision,Perkin Elmer)中确定光输出。

[0945] 然后使用下列公式计算每种化合物的酶活性%:

[0946] $\text{抑制}\% = (\text{活性对照}-X) / (\text{活性对照}-\text{阴性对照}) \times 100\%$

[0947] 使用GraphPad Prism5软件计算各测试化合物的IC₅₀值(抑制50%酶活性时的浓度)。

[0948] 所有的测试化合物已经具有或预计具有酶化的PARP抑制活性。在这些测试的化合物中,超过100个化合物在酶检测中具有小于50nM的PARP抑制活性,这些化合物中的大约60个具有小于5nM的抑制活性。

[0949] 化学增感分析测定PARP抑制剂增强细胞毒性药物的肿瘤细胞杀伤效果的程度,以PF₅₀(在GI₅₀下的增强因子)表示。将8000个LoVo细胞以50μl的体积接种到平底96孔微孔板的各孔中,在37℃下在含有10%(v/v)FBS的F12K(培养基)中培养过夜。向细胞添加仅50μl培养基、含有2μM PARP抑制剂的培养基、含有浓度增大的替莫唑胺(0-2000μM)的培养基、含有2μM PARP抑制剂及浓度增大的替莫唑胺(0-2000μM)的培养基。替莫唑胺的最终浓度范围在适用时为0-1000μM,PARP抑制剂的最终浓度在适用时为1μM。每孔中的DMSO的最终浓度为1%。细胞被允许生长5天,然后利用CellTiter Glo染色(Promega, Madison, WI, USA)测定细胞存活率。减去时刻0时值测定的细胞生长被表示为含有包含1%DMSO的培养基的对照孔的百分比。从计算机生成的曲线(GraphPad Software, Inc. San Diego CA)计算GI₅₀(抑制50%生长的药物浓度)值。增强因子[PF₅₀(在GI₅₀下的增强因子)]被计算作为单独替莫唑胺的GI₅₀/替莫唑胺+PARP抑制剂的GI₅₀。参考:Thomas H, D等(2007). Preclinical selection of a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor for clinical trial. Molecular

Cancer Therapy 6,945-956。

[0950] 大多数测试的化合物PF₅₀超过2X。

[0951] 实施例2——在PTEN^{-/-}细胞系中的体外细胞毒性试验

[0952] PTEN^{-/-}肿瘤细胞系的单剂细胞毒性试验

[0953] 分别在500、1000和1000个细胞/孔的密度下,将人类前列腺PC-3,LNCaP肿瘤细胞和乳腺癌MDA-MB-468肿瘤细胞(所有均PTEN缺失)接种在96孔组织培养皿中过夜。PC-3的培养基是DMEM培养基+10%FBS;LNCaP的培养基是RPMI-1640+10%FBS;MDA-MB-468的培养基是Leibovitz的L-15+10%FBS。

[0954] 对于PTEN的肿瘤细胞系野生型(MDA-MB-231和LoVo肿瘤细胞)于1500细胞/孔(MDA-MB-231)和1000(LoVo)细胞/孔的密度如上接种。MDA-MB-231的培养基是Leibovitz的L-15+10%FBS,LoVo的培养基是F-12K+10%FBS。

[0955] 所有的细胞随后用含化合物X(浓度上升的本文描述的PARP抑制剂)的新鲜培养基处理,并培养连续7天(PC-3)或12天(LNCaP,MDA-MB-468),培养基每5天更换以补充抑制剂。

[0956] 细胞存活由CellTiter GLO法(Promega)确定。细胞的存活分数以非处理对照的百分比表示,并且IC₅₀值使用GraphPad Prism5计算。

[0957] 毒性试验结果列于图1和图2。结果表明,PTEN^{-/-}肿瘤细胞系(即,PTEN缺失)(LNCaP,PC-3和MDA-MB-468)显示出对用本文描述的所述化合物X的处理的高敏感性(图1),而对于PTEN的细胞系野生型(MDA-MB-231和LoVo)并没有表现出对化合物X相同的敏感性水平(图2)。

[0958] 实施例3——在PTEN^{-/-}异种移植物中的抗癌功效研究

[0959] 雄性无胸腺Balb/c裸鼠(7-9周龄)用于PTEN缺失LNCaP和PC-3的体内异种移植物中。雌性无胸腺Balb/c裸鼠用于PTEN缺失MDA-MB-468的体内异种移植物研究中。所有小鼠实验操作前隔离至少1周。

[0960] 指数增长的细胞在裸鼠右侧皮下植入。载瘤小鼠随机根据肿瘤的大小分为8只/每个研究组(平均肿瘤大小约140-180立方毫米)。每天观察存活的小鼠并且每周两次用卡尺测量肿瘤的两个直径,并使用扁长椭球公式($V=0.5a \times b^2$)转换为肿瘤质量,其中a、b分别是肿瘤的长直径和短直径,并假设单位密度(1立方毫米=1毫克)。

[0961] 评估了PARP的抑制化合物(化合物X)在LNCaP、PC-3和MDA-MB-468异种移植物中的单剂活性。化合物X口服(p.o.)给药每日一次以在赋形剂10%DMAc/6%Solytal/84%PBS中的0.33毫克/千克共28天,并使用相同的赋形剂作为对照。最后一天给药后,对小鼠进行10多天的连续监测。。

[0962] 在体内异种移植物研究中的结果列于图3(LNCaP异种移植物)、图4(MDA-MB-468异种移植物)和图5(PC-3异种移植物)。结果表明,与仅用赋形剂(对照)处理相比,用本文描述的PARP的抑制化合物导致在所有三个PTEN缺失异种移植物模型的肿瘤生长显著放缓。

[0963] 实施例4式(I)、(IA)和(II)化合物的II期临床试验的安全性和有效性

[0964] II期临床试验的目的是研究式(I)、(IA)和(II)化合物的副反应和最佳剂量,以确定它在治疗患有晚期或复发子宫内膜癌(EC)的患者中表现如何。

[0965] 组成性的活性磷酸肌醇-3激酶(PI3K)/第十染色体上的同源性磷酸酶和张力蛋白(PTEN)信号通路在EC中是普遍的并且参与到所述疾病的发展和/或表达中。PTEN缺失已经

经常在EC患者中检测到。本文描述的式(I)、(IA)或(II)化合物是聚(ADP-核糖)聚合酶家族有效的抑制剂。此外,体内数据(如在上面的实施例3中所阐明的)证明施用式(I)、(IA)或(II)化合物导致在三个PTEN缺失异种移植物模型中的肿瘤生长的显著放缓。因此,式(I)、(IA)或(II)化合物可以具有治疗含有晚期或复发EC的个体的功效。

[0966] 目标:

[0967] 主要结果测量:

[0968] A. 疗效用在6个月的整体响应率和无进展存活期(PFS)所定义[时限:每8-10周]。

[0969] B. 式(I)、(IA)或(II)化合物在EC群体中的安全性[时限:每2-4周定期评估]。

[0970] 次要结果测量:

[0971] A. 响应和PFS的持续时间[时限:每8-10周]

[0972] B. 式(I)、(IA)或(II)化合物的药代动力学和药效学属性[时限:不超过每4周定期探访]

[0973] 第三:

[0974] A. 采用定量蛋白免疫印迹测量评估PARP的表达

[0975] B. 分析肿瘤活检样本(当可能时),用于PTEN缺失突变状态、PARP活性和PARP表达

[0976] C. 采用免疫组织化学技术分析来自原始诊断活检/手术过程(可用时)的石蜡切片,用于DNA修复酶的状态。

[0977] 患者:符合条件的个体将是18岁及以上的女性。

[0978] 标准

[0979] 合格标准:

[0980] • 个体患有EC病理证实诊断(子宫内膜样,浆液性,透明细胞腺癌,腺鳞癌,或混合组织学,任何等级),其是晚期或复发的并且是标准疗法无法治愈的,并已接受不超过两个事先的针对EC的系统治疗方案。

[0981] • 个体至少18岁。

[0982] • 个体有一个0、1或2的东部肿瘤协作组(ECOG)的一般状态评分。

[0983] • 个体至少有一个可测量病灶。

[0984] • 从归档或新鲜组织的组织样本,或个体肿瘤的组织块。

[0985] • 个体有足够的器官和骨髓功能。

[0986] • 个体是能够理解知情同意并遵守该协议,并在任何特定的研究或评估之前签署了知情同意书。

[0987] • 性活跃的具有分娩可能的个体并且她们的伴侣必须同意在研究过程中和研究药物的停药后3个月期间使用医学上可接受的避孕方法。

[0988] • 个体的生育能力在筛选时必须有一个阴性妊娠试验。

[0989] 排除标准:

[0990] • 个体有子宫肉瘤(平滑肌肉瘤)、混合缪勒肿瘤、子宫鳞状细胞癌和/或子宫腺肉瘤。

[0991] • 前处理的某些限制。

[0992] • 个体还没有从毒性恢复,由于前级 ≤ 1 的治疗,或治疗前的基线(不包括脱发和周围神经病变)。

- [0993] • 个体有已知的原发性脑肿瘤或脑转移。
- [0994] • 本研究筛选前,个体有2年之内的任何其他恶变诊断或恶变迹象(除了非黑色素瘤皮肤癌或宫颈原位癌)。
- [0995] • 个体有一个不受控制的糖尿病的诊断,或有>160mg/dL的空腹血糖。
- [0996] • 个体目前正在接受华法林抗凝治疗剂量($\leq$ 1毫克/天的低剂量华法林是允许的)。
- [0997] • 在筛选时,个体具有1.3倍正常实验室上限以上的凝血酶原时间(PT)/国际标准化比值(INR)或部分凝血活酶时间(PTT)测试结果。
- [0998] • 个体有不受控制的重大的并发疾病。
- [0999] • 个体有一个基线校正QT间隔 $\geq$ 470毫秒。
- [1000] • 个体是已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性(注:基线HIV筛查不是必需的)。
- [1001] • 个体怀孕或哺乳。
- [1002] • 个体先前发现的过敏或过敏研究治疗配方的组成部分。

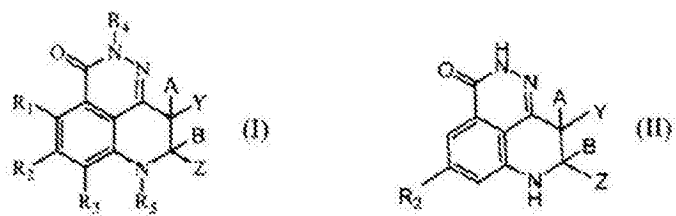
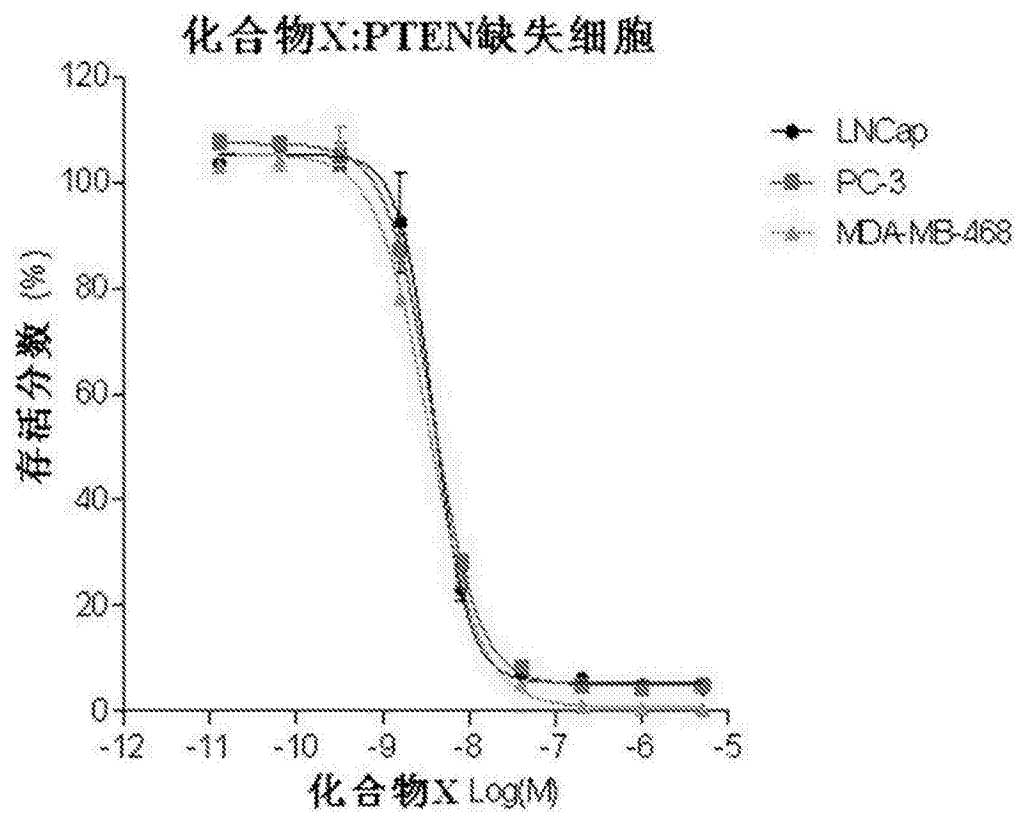


图1

化合物X:PTEN缺失细胞

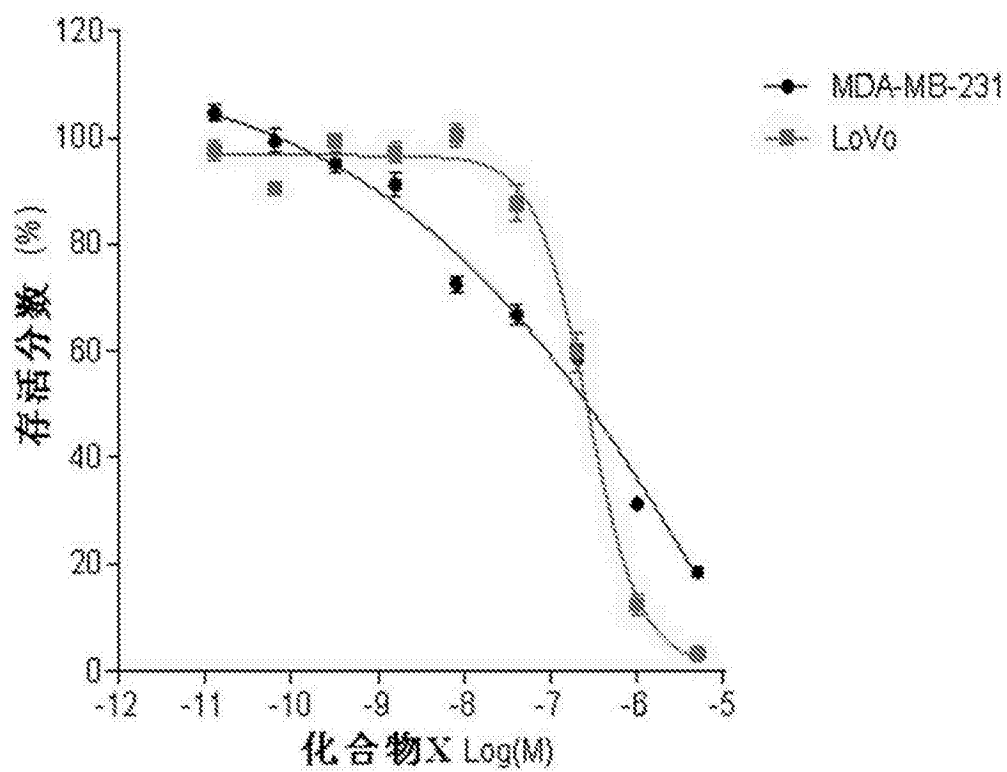


图2

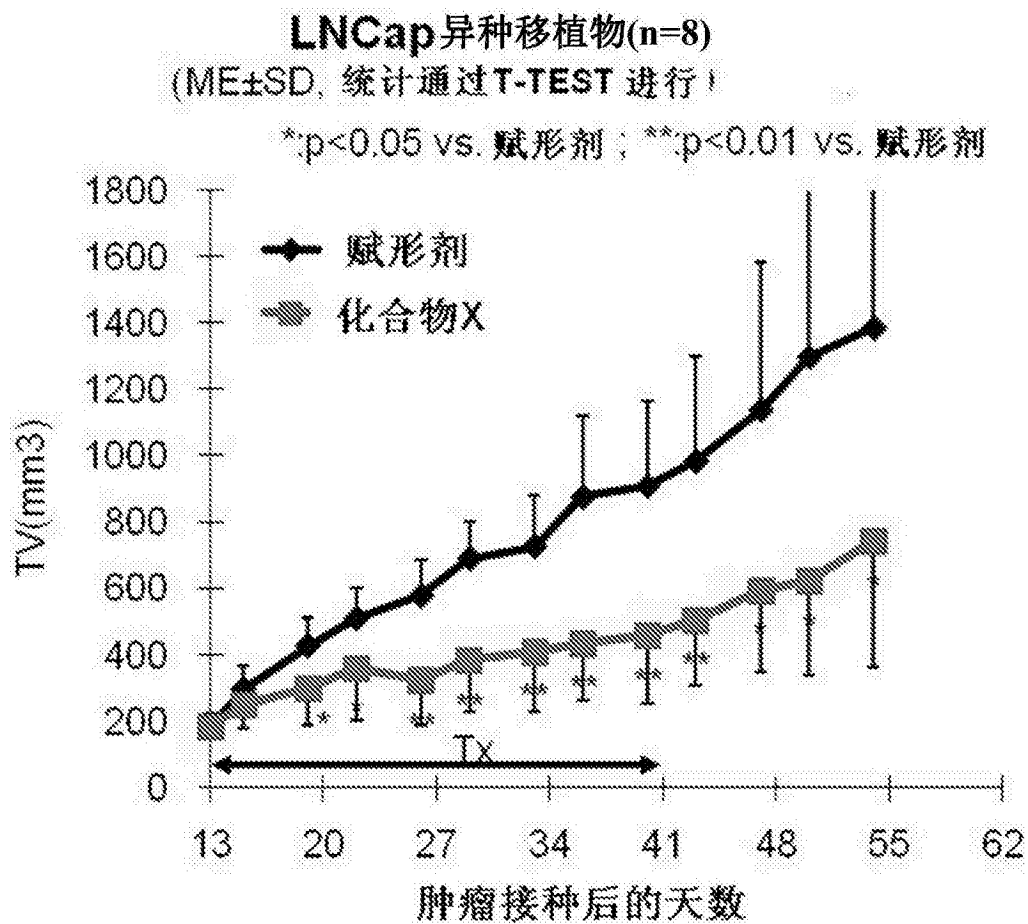


图3

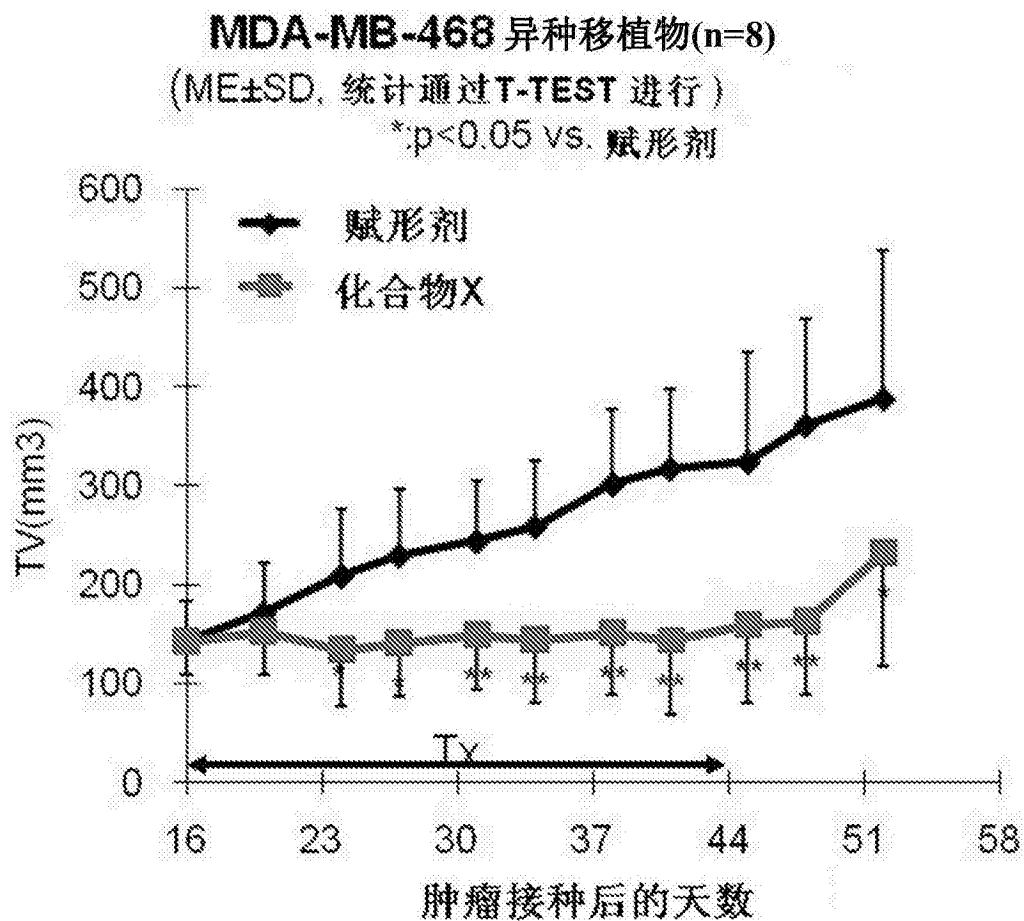


图4

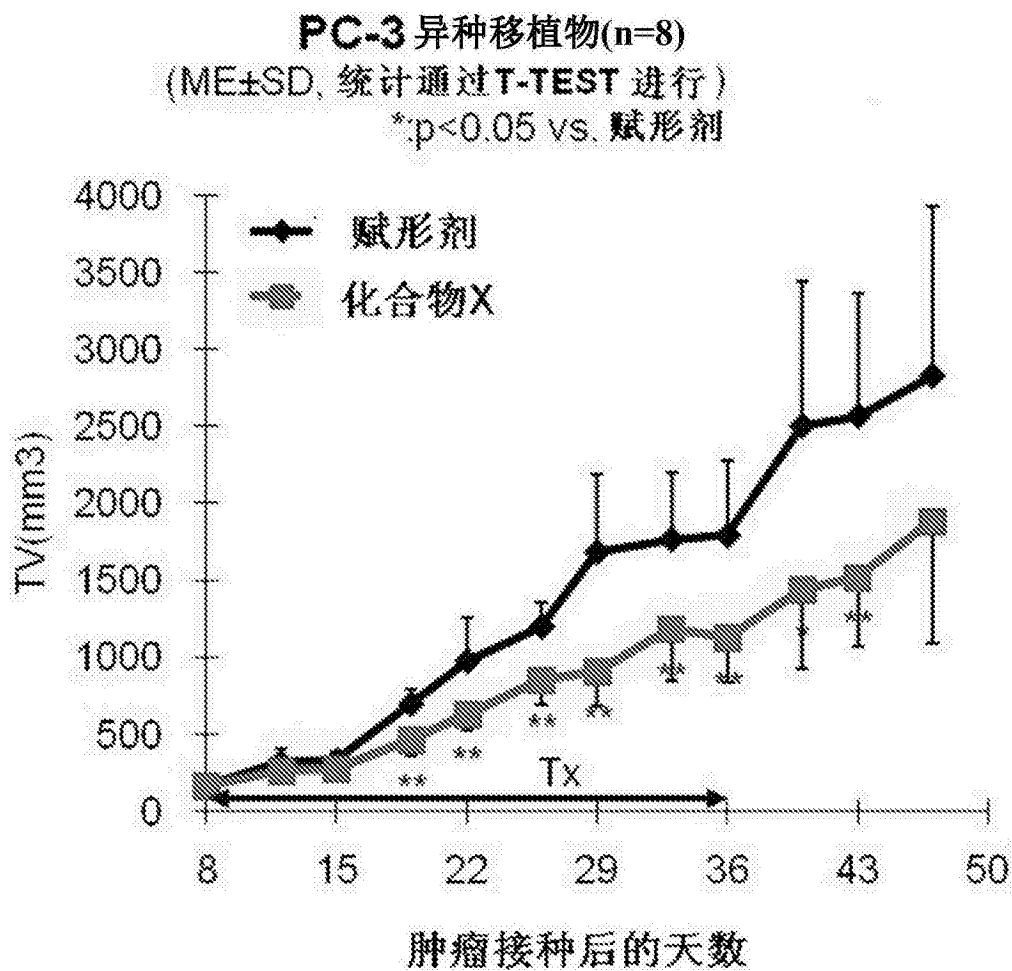


图5