



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201331192 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：101101792

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(71)申請人：浙江貝達藥業有限公司(中國大陸) ZHEJIANG BETA PHARMA INC. (CN)

中國大陸

胡邵京(中國大陸) (CN)

中國大陸

(72)發明人：胡邵京(CN)；李海軍(CN)；龍偉(CN)；沈曉燕(CN)；譚芬來(CN)；王印祥(CN)

(74)代理人：胡建全

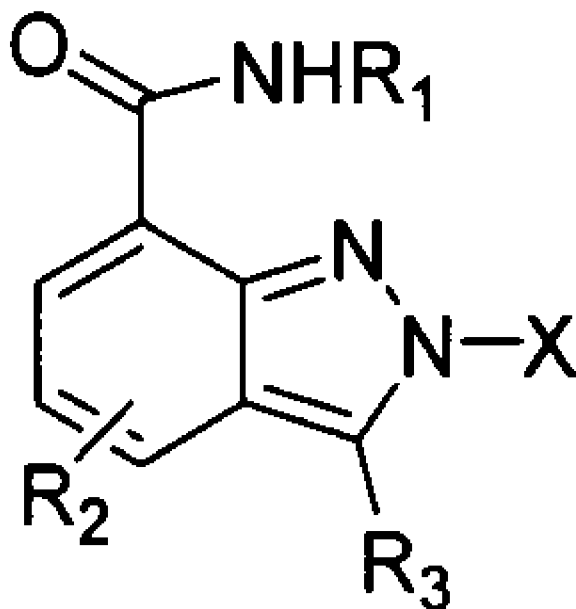
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：0 共 78 頁

(54)名稱

醯胺基取代的吡啶衍生物類聚(A D P-核糖)聚合酶抑制劑

(57)摘要

本發明涉及一種可作為聚(ADP-核糖)聚合酶(poly(ADP-ribose)polymerase,PARP)抑制劑的醯胺基取代的吡啶和苯並三唑類化合物。PARP 曾被稱為聚(ADP-核糖)合成酶和聚(ADP-核糖)合成轉移酶。本發明的化合物可以在具有 DNA 修復途徑確定缺陷的腫瘤中用作單藥治療方法，用作某些 DNA-損傷藥物如抗癌劑和放射療法的增強劑，用於降低細胞壞死(中風和心肌梗死)、調節炎症性和組織損傷、治療逆轉錄病毒感染和預防化療中毒。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101101792

※ 申請日：101.1.17

※IPC 分類：

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

醯胺基取代的吡啶衍生物類聚(ADP-核糖)聚合酶抑制劑

二、中文發明摘要：

本發明涉及一種可作為聚(ADP-核糖)聚合酶 (poly(ADP-ribose)polymerase, PARP) 抑制劑的醯胺基取代的吡啶和苯並三唑類化合物。PARP 曾被稱為聚(ADP-核糖)合成酶和聚(ADP-核糖)合成轉移酶。本發明的化合物可以在具有 DNA 修復途徑確定缺陷的腫瘤中用作單藥治療方法，用作某些 DNA-損傷藥物如抗癌劑和放射療法的增強劑，用於降低細胞壞死（中風和心肌梗死）、調節炎症性和組織損傷、治療逆轉錄病毒感染和預防化療中毒。

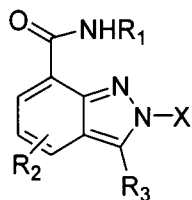
三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及一種可作為聚(ADP-核糖)聚合酶 (Poly(ADP-ribose)polymerase, PARP) 抑制劑的醯胺基取代的吡啶和苯並三唑類化合物。PARP 先前也被稱作聚(ADP-核糖)合成酶 (poly(ADP-ribose)synthase) 和聚腺苷酸二磷酸核糖轉移酶 (聚(ADP-核糖)合成轉移酶 (poly(ADP-ribosyl)polymerase))。本發明所述的化合物可用作 DNA 修復途徑特異性缺陷相關腫瘤的單藥治療方法，以及特定 DNA 損傷藥物（如抗癌藥物）和放射療法的增強劑。進一步地，本發明所述的化合物還可用於減少細胞壞死（在中風和心肌梗死中）、下調炎症和組織損傷、治療逆轉錄病毒感染以及預防化療中毒。

【先前技術】

聚(ADP-核糖)聚合酶 (Poly(ADP-ribose)polymerase, PARP) 組成了一個包括 18 種蛋白的超家族，這些蛋白均含有 PARP 催化結構域[Bioessays (2004) 26:1148]。這些蛋白包括二磷酸腺甘核糖多聚酶-1 (PARP-1)、PARP-2、PARP-3、端錨聚合酶-1 (tankyrase-1)、端錨聚合酶-2、vault PARP 和 Ti PARP。PARP 成員 PARP-1 包括 3 個主要的結構域：一個含有 2 個鋅指結構的氨基 N-端 DNA 結合域(DNA-binding domain, DBD)、一個自身修飾域 (the automodification domain, AMD) 和一個羧基 C-端催化域。

PARP 是一種細胞核質酶，可將尼克醯二核苷酸 (NAD^+) 降解為煙醯胺 (nicotinamide) 和 ADP-核糖，從而在目標蛋白（包括拓撲異構酶、組織蛋白和 PARP 自身）上形成長鏈的、支化 ADP-核糖聚合物[Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 245:1-10]。聚 ADP 核糖化與包括 DNA 修復、細胞周期過程、細胞凋亡、染色質功能和基因穩定性在內的多種生物學過程相關。

DNA 鏈的斷裂可迅速地刺激 PARP-1 和 PARP-2 的催化活性[Pharmacological Research (2005) 52:25-33]。當 DNA 損傷時，PARP-1 做出響應並與單鏈和雙鏈 DNA 缺口結合。在正常生理條件下，PARP 的活性是最低的。但是，一旦 DNA 損傷發生，PARP 活性立即激活且高達 500 倍。PARP-1 和 PARP-2 同時監測 DNA 鏈中斷，可作為 DNA 缺口傳感器、為終止轉錄提供快速信號以及在損傷位點處聚集 DNA 修復酶。因為針對癌症治療的放療以及許多化療方法通過誘導 DNA 損傷實現，所以 PARP 抑制劑可作為

癌症治療的化學增敏劑和放射增敏劑。 研究表明, PARP 抑制劑可作用於放射增敏厭氧腫瘤細胞[美國專利號 US5,032,617、US5,215,738 和 US5,041,653]。

PARP 的絕大多數生物學效應與下列因素相關: 該聚 ADP-核糖化過程, 其影響靶點蛋白的性質與功能; PAR 低聚物, 當從聚 ADP-核糖化蛋白裂解時, 其會給予顯著的細胞學效果; PARP 和核蛋白的物理結合形成功能性複合物; 其底物 NAD^+ 的細胞水平的降低[Nature R 除了與 DNA 修復相關外, PARP 還可作為細胞凋亡調節子。 在諸如缺血性和再灌注損傷等病理條件下, PARP 的顯著激活可導致細胞間的 NAD^+ 大量消耗, 從而引起多種 NAD^+ 依賴性代謝途徑的損傷以及導致細胞凋亡[參見 Pharmacological Research (2005) 52:44-59]。 由於 PARP 激活的結果, NAD^+ 水平顯著地降低。 大量的 PARP 激活會導致遭受大量 DNA 損傷的細胞內的 NAD^+ 嚴重消耗。 由於聚(ADP-核糖)的半衰期短, 其周轉率具有快速的特點。 因為一旦聚(ADP-核糖)形成, 其立即被組成性激活性聚(ADP-核糖)甘油水解酶 (poly(ADP-ribose) glycohydrolase, PARG) 降解。 PARP 和 PARG 形成一個周期, 將大量的 NAD^+ 轉化為 ADP-核糖, 導致 NAD^+ 和 ATP 下降至正常水平的 20% 以下。 當缺氧狀況已經徹底地危及細胞能量釋放時, 這在缺血過程中是相當不利的。 隨後, 在再灌注過程中, 自由基產物聚集是導致組織損傷的主要原因。 在許多器官的缺血和再灌注過程中, 部分 ATP 的迅速下降是典型的。 由於聚(ADP-核糖)的逆轉, 部分 ATP 的迅速下降會導致 NAD^+ 消耗。 因此, PARP 抑制劑有待保存細胞能量水平, 從而增強缺血組織在損傷後存活。 因此, PARP 抑制劑類化合物可用於治療細胞凋亡調節的 PARP 誘發的疾病, 包括神經系統疾病, 如中風、腦創傷和帕金森綜合症。

review (2005) 4:421-440]。

PARP 抑制劑可用於特異性地殺死 BRCA-1 和 BRCA-2 缺陷的腫瘤[Nature (2005) 434:913-916 和 917-921; Cancer Biology & Therapy (2005) 4:934-936]。

PARP 抑制劑還可以增強抗腫瘤藥物的效果[Pharmacological Research (2005) 52:25-33], 包括可增強鉑類化合物如順鉑 (cisplatin) 和卡鉑 (carboplatin) 的效果[Cancer Chemother Pharmacol (1993) 33:157-162; Mol Cancer Ther (2003) 2:371-382]。 PARP 抑制劑也可以增強拓撲異構酶 I 抑制劑, 如伊立替康 (Irinotecan) 和拓撲替康 (Topotecan) 的抗腫瘤活性[Mol Cancer Ther (2003) 2:371-382; Clin Cancer Res (2000) 6:2860-2867], 且上述增強作用已在體內模型中進一步驗證[J Natl Cancer Inst (2004) 96:56-67]。 PARP

抑制劑還可以修復細胞毒素的敏感性以及替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 的抗惡性細胞增生效果 [Curr Med Chem (2002) 9:1285-1301; Med Chem Rev Online (2004) 1:144-150]。該研究結果已在大量體外模型中 [Br J Cancer (1995) 72:849-856; Br J Cancer (1996) 74:1030-1036; Mol Pharmacol (1997) 52:249-258; Leukemia (1999) 13:901-909; GHa (2002) 40:44-54; Clin Cancer Res (2000) 6:2860-2867 and (2004) 10:881-889] 和體內模型中 [Blood (2002) 99:2241-2244; Clin Cancer Res (2003) 9:5370-5379; J Natl Cancer Inst (2004) 96:56-67] 被證實。PARP 抑制劑還可以預防選擇性 N3-腺嘌呤甲基化藥物如 MeOSO₂(CH₂)-lexitropsin (Me-Lex) 誘導的組織壞死的出現 [Pharmacological Research (2005) 52:25-33]。

PARP 抑制劑也可作為放射增敏劑。研究表明, PARP 抑制劑對如下有效: 在放射增敏(缺氧)腫瘤細胞中; 阻止放療後的腫瘤細胞從 DNA 的潛在致死性損傷 [Br. J. Cancer (1984) 49(Suppl. VI):34-42; Int. J. Radiat. Biol. (1999) 75:91-100] 和亞致死性損傷 (Clin. Oncol. (2004) 16(1):29-39) 再生, 推測其原因是通過 PARP 抑制劑能阻止 DNA 鏈斷裂的再接合以及影響多種 DNA 損傷信號通路。

PARP 抑制劑也可用於治療急性的和慢性的的心肌疾病 [Pharmacological Research (2005) 52:34-43]。比如, 已有研究表明單一地注射 PARP 抑制劑可降低大鼠心髒或骨骼肌因缺血和再灌注誘發的梗死大小。在這些研究中, 在閉塞或再灌注前一分鐘單一地注射 PARP 抑制劑 3-氨基-苯甲醯胺 (10mg/kg), 也可以類似地降低心肌梗死大小 (32%~42%)。此外, 另一種 PARP 抑制劑 1,5-二羥基異噻啉 (1mg/kg) 相對水平的心梗死大小降低率為 38%~48%。通過上述研究結果, 可以合理的推斷 PARP 抑制劑可用於預先地搶救缺血性心髒病或骨骼肌組織再灌注性損傷 [PNAS (1997) 94:679-683]。類似的研究結果也在豬 [Eur. J. Pharmacol. (1998) 359:143-150; Ann. Thorac. Surg. (2002) 73:575-581] 和狗 [Shock. (2004) 21:426-32] 身上被發現。 (2004) 21:426-32)。

PARP 抑制劑還可用於治療某些血管疾病、感染性休克、缺血性損傷和神經中毒 [Biochim. Biophys. Acta (1989) 1014:1-7; J. CHn. Invest. (1997) 100: 723-735]。氧自由基引發的 DNA 損傷會導致 DNA 鏈斷裂, 如 PARP 抑制劑研究所揭示的, 是這些疾病狀態的主要貢獻因素, 其中該 DNA 鏈斷裂隨後可被 PARP 所識別 [J. Neurosci. Res. (1994) 39:38-46; PNAS (1996) 93:4688-4692]。此外, PARP 在失血性休克的發病機理中也有

作用[PNAS (2000) 97:10203-10208]。 PARP 抑制劑也可用於治療炎症性疾病[harmacological Research (2005) 52:72-82 和 83-92]。

研究表明，抑制 PARP 活性可有效地阻斷哺乳動物細胞的有效的逆轉錄病毒感染。重組逆轉錄病毒載體感染的這種抑制作用也存在於各種不同細胞類型中[J. Virology, (1996) 70(6):3992-4000]。 因此，PARP 抑制劑已被開發用於抗病毒治療法以及腫瘤治療中[國際專利公開號 WO91/18591]。

體外和體內實驗表明 PARP 抑制劑可用於治療或預防自身免疫疾病，如 I 型糖尿病和糖尿病並發症[Pharmacological Research (2005) 52:60-71]。

推斷抑制 PARP 可作為延緩人類纖維母細胞衰老特徵的發生[Biochem. Biophys. Res. Comm. (1994) 201(2):665-672; Pharmacological Research (2005) 52:93-99]。 這可能與 PARP 控制端粒功能的作用有關[Nature Gen., (1999) 23(1):76-80]。

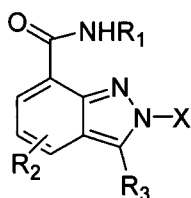
目前，絕大多數的 PARP 抑制劑可與 PARP 酶的煙醯胺結合域作用，且還可作為相對於 NAD^+ 的競爭抑制劑[Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14:1531-1551]。 煙醯胺的結構類似物，如苯甲醯胺及其衍生物屬於第一類研究的 PARP 抑制劑化合物。 但是，這些分子的抑制活性弱，且具有其它與 PARP 抑制活性不相關的效果。因此，提供一類潛在的 PARP 酶抑制劑是必要的。

上文中已經論述了結構上相關的 PARP 抑制劑。國際專利公開號 WO1999/59973 的公開了醯胺基取代的稠合 5 元雜芳香環的苯環。國際專利公開號 WO2001/85687 公開了一類醯胺基取代的吡啶類化合物。國際專利公開號 WO1997/04771、WO2000/26192、WO2000/32579、WO2000/64878、WO2000/68206、WO2001/21615、WO2002/068407、WO2003/106430 和 WO2004/096793 公開了一類醯胺基取代的苯並咪唑化合物，國際專利公開號 WO2000/29384 公開了另一類醯胺基取代的苯並咪唑和吡啶化合物，歐洲專利 EP0879820 公開了一類醯胺基取代的苯並噁唑化合物。

我們意外地發現，本發明所述的醯胺基取代的吡啶類化合物對 PARP 活性的抑制顯示出高活性。

【發明內容】

本發明提供一種抑制聚(ADP-核糖)聚合酶 (PARP) 的化合物。具體地說，這些化合物可用於抑制 PARP-1 和/或 PARP-2。本發明提供了一種結構式 (I) 所示的化合物，



結構式 (I)

以及其藥學上可接受的鹽、氮氧化物、前體藥物、溶劑化物、異構體、多晶態或上述化合物的混合物，

其中， R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、環烷基、烷氧基 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 NR_4R_5 、 (NR_4R_5) 烷基、 (NR_4R_5) 羰基、 (NR_4R_5) 羰基烷基、烷氧基 C_{1-6} 烷基 (NR_4R_5) 、 (NR_4R_5) 磺醯基；

R_2 選自氫、鹵素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、環烷基、炔基、氰基、鹵代烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥基烷基、硝基、 NR_4R_5 或 (NR_4R_5) 羰基；

R_3 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、鹵素、氰基、鹵代 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷氧基，當 R_1 是 $NHNR_4R_5$ 時， R_3 獨立地選自氫、鹵素、氰基、鹵代 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷氧基；

X 選自：

- 1) 芳基，或者含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的芳基；或者
- 2) 雜環芳基，或者含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的雜環芳基；或者
- 3) L-T 基團，其中，所述 L 選自亞烯基、亞烷基、亞炔基、環亞烷基或螺雜環，所述 T 選自雜芳基、雜芳基烷氧基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜芳基烷基硫基、雜環、雜環烷氧基、雜環烷基硫基、雜環氧基、雜環硫基或 NR_5R_6 ；或者
- 4) 含有 1、2 或 3 個選自 N、S 或 O 原子的非芳香性的 4~13 元雜環，該雜環還可以進一步地含有 1、2 或 3 個 R_6 取代基；

其中，

各個 R_4 獨立地選自烯基、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、環烷基、環烷基烷基、氰基、鹵代烷氧基、鹵代烷基、鹵素、羥基、羥基烷基、硝基、氧代、雜芳基、雜芳基烷氧基、雜芳香氧基、雜芳基硫基、雜芳基烷基硫基、雜環、雜環烷氧基、雜環烷基硫基、雜環氧基、雜環硫基、 NR_5R_6 、 (NR_5R_6) 烷基、 (NR_5R_6) 羰基、 (NR_5R_6) 羰基烷基或 (NR_5R_6) 磺醯基；

各個 R_5 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{1-6} 烷氧基羰基，或者，

各個 R_5 獨立地選自 C_{6-10} 芳基， C_{6-10} 芳基氧基， C_{6-10} 芳基羰基， C_{3-10} 環烷基，含有 1 個 N 原子的 4 元飽和雜環，含有 1、2 或 3 個獨立選自 N、O 或 S 原子的 5 元或 6 元飽和的或部分飽和的雜環，含有 1、2、3 或 4 個獨立選自 N、O 或 S 雜原子且至多 1 個雜原子是 O 或 S 的 5 元雜芳香環，含有 1、2 或 3 個 N 原子的 6 元雜芳香環，或者，含有 1、2、3 或 4 個獨立選自 N、O 或 S 雜原子的不飽和的、部分飽和的或飽和的 7~15 元雜環；其中，上述任意的環也可以地被 1 個或 1 個以上獨立選自 $(CH_2)_m R_9$ 的基團取代， m 是任意選自 0、1、2、3、4、5 或 6 的整數， R_9 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、環烷基、炔基、氰基、鹵代烷氧基、鹵代烷基、經基、經基烷基或硝基；

各個 R_6 獨立地選自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、羰基烷基、烷基、炔基、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷氧基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、氰基、鹵素、硝基、氧代、鹵代烷基、雜芳基烷氧基、經基烷基、雜芳基、氫、經基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜芳基烷基硫基、雜環、羰基雜環、雜環烷氧基、雜環烷基硫基、雜環氧基、雜環硫基、 $NR_4 R_5$ 、 $(NR_4 R_5)$ 烷基、 $(NR_4 R_5)$ 羰基、 $(NR_4 R_5)$ 羰基烷基或 $(NR_4 R_5)$ 磺醯基，且當所述雜環是雙環時，可以單環取代、雙環取代或者不取代。

本發明還進一步提供了上述技術方案的優選技術方案：

作為優選， R_1 選自 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、烷氧基 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、經基 C_{1-4} 烷基、 $(NR_4 R_5)C_{1-6}$ 烷基、 $(NR_4 R_5)C_{1-6}$ 羰基烷基、 $-(CH_2)_{1-4}(NR_4 R_5)$ 或烷氧基 C_{2-4} 烷基 $(NR_4 R_5)$ 。

作為優選， R_1 選自氫、 $NR_4 R_5$ 或 $-(CH_2)_{1-4}(NR_4 R_5)$ 。

作為優選， R_1 選自 $-(CH_2)_{1-3}(NR_4 R_5)$ 或 $NR_4 R_5$ ，且 R_4 和 R_5 是甲基。

作為優選， R_1 是氫。

作為優選， R_2 選自 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 環烷基、 C_{2-4} 烯基、鹵代烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷基或經基 C_{1-4} 烷基。

作為優選， R_2 選自氫、鹵素、氰基、經基或硝基。

作為優選， R_2 選自氫、 $NR_4 R_5$ 或 $-(NR_4 R_5)$ 羰基。

作為優選， R_2 是氫。

作為優選， R_3 選自 C_{1-4} 烷基、 C_{6-8} 芳基、氫、氰基、鹵素、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基。

作為優選， R_3 選自氫、氰基或鹵素。

作為優選， R_3 選自 C_{1-4} 烷基或 C_{6-8} 芳基。

作為優選， R_3 選自甲基、苯基、氫、溴、氯或氰基。

作為優選， X 選自 C_{6-12} 芳基，或含 1、2、3 或 4 個 R_4 取代基的 C_{6-12} 芳基。

作為優選， X 選自苯基，或含 1、2、3 或 4 個 R_4 取代基的苯基。

作為優選， R_4 選自 C_{1-6} 烷氧基、烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-12} 雜芳基、 $(NR_5R_6)C_{1-6}$ 烷基或 (NR_5R_6) 羰基 C_{1-6} 烷基。

作為優選， R_4 選自烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{4-12} 雜芳基、 C_{4-12} 雜環或 $(NR_5R_6)C_{1-6}$ 烷基。

作為優選， X 選自鹵代苯基，或含有至少一個 N 或 O 原子的雜芳基。

作為優選， X 選自溴代苯基，或含有至少一個 N 原子的雜芳基。

作為優選， X 選自 5~12 元雜芳基，或含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的 5~12 元雜芳基。

作為優選， X 選自 5~7 元雜芳基，或含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的 5~7 元雜芳基。

作為優選， R_4 選自 C_{1-6} 烷氧基、烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-12} 雜芳基、 $(NR_5R_6)C_{1-6}$ 烷基或 (NR_5R_6) 羰基 C_{1-6} 烷基。

作為優選， R_4 選自氰基、羥基、硝基或鹵素。

作為優選， X 是 L-T 基團，其中 L 選自 C_{2-6} 亞烯基、 C_{1-6} 亞烷基、 C_{2-6} 亞炔基、 C_{4-12} 亞環烷基或 C_{5-12} 螺雜環。

作為優選， X 是 L-T 基團，其中 T 選自 C_{6-12} 雜芳基、 C_{6-12} 雜芳基烷氧基、 C_{6-12} 雜芳基氧基、 C_{6-12} 雜芳基硫基、 C_{3-12} 雜環、 C_{3-12} 雜環烷氧基、 C_{3-12} 雜環烷基硫基、 C_{3-12} 雜環氧基或 C_{3-12} 雜環硫基。

作為優選， X 選自 5~12 元雜芳基，或含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的 5~12 元雜芳基， T 選自 C_{6-12} 雜芳基、 C_{6-12} 雜芳基烷氧基、 C_{6-12} 雜芳基氧基或 C_{6-12} 雜芳基硫基。

作為優選， X 選自 5~12 元雜芳基，或含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的 5~12 元雜芳基， T 選自 C_{3-12} 雜環、 C_{3-12} 雜環烷氧基、 C_{3-12} 雜環烷基硫基、 C_{3-12} 雜環氧基或 C_{3-12} 雜環硫基。

作為優選，X 選自非芳香性的 5~10 元雜環，或含有 1、2 或 3 個 R_6 取代基的非芳香性的 5~10 元雜環，且該雜環含有 1、2 或 3 個選自 N、S 或 O 的雜原子。

作為優選，X 選自非芳香性的 5~6 元不飽和雜環，或者含有 1 或 2 個 R_6 取代基的非芳香性的 5~6 元不飽和雜環，且所述非芳香性的 5~6 元不飽和雜環含有 1 或 2 個 N 原子；或者，X 選自 5~6 元飽和、部分飽和或不飽和的碳氫環，或者含有 1 或 2 個 R_6 取代基的 5~6 元飽和、部分飽和或不飽和的碳氫環；或者，X 選自 5~6 元不飽和或部分飽和的雜環，或者含有 1 或 2 個 R_6 取代基的不飽和或部分飽和的 5~6 元雜環且所述 5~6 元不飽和或部分飽和的雜環含有 1 或 2 個 N 原子。

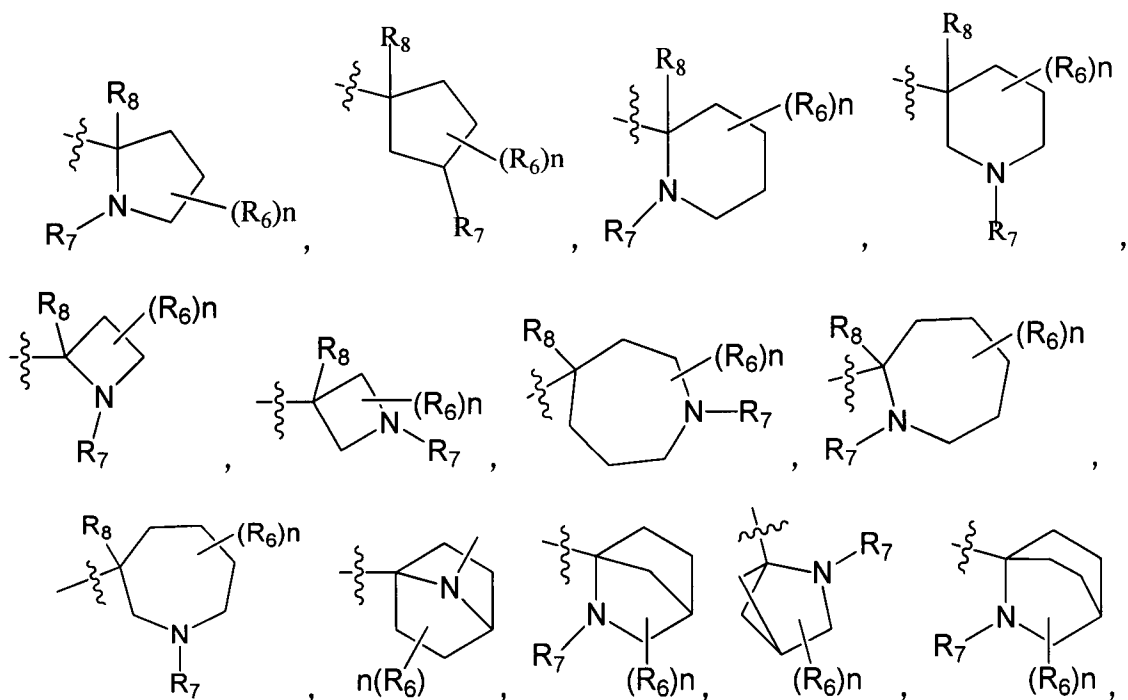
作為優選，X 選自非芳香性的 5~6 元不飽和雜環，或者含有 1 個 R_6 取代基的非芳香性的 5~6 元不飽和雜環，且所述非芳香性的 5~6 元不飽和雜環含有 1 或 2 個 N 原子；或者，X 選自 5~6 元飽和、部分飽和或不飽和的碳氫環，或者含有 1 個 R_6 取代基的 5~6 元飽和、部分飽和或不飽和的碳氫環；或者，X 選自 5~6 元不飽和或部分飽和的雜環，或者含有 1 個 R_6 取代基的不飽和或部分飽和的 5~6 元雜環且所述 5~6 元不飽和或部分飽和的雜環含有 1 或 2 個 N 原子。

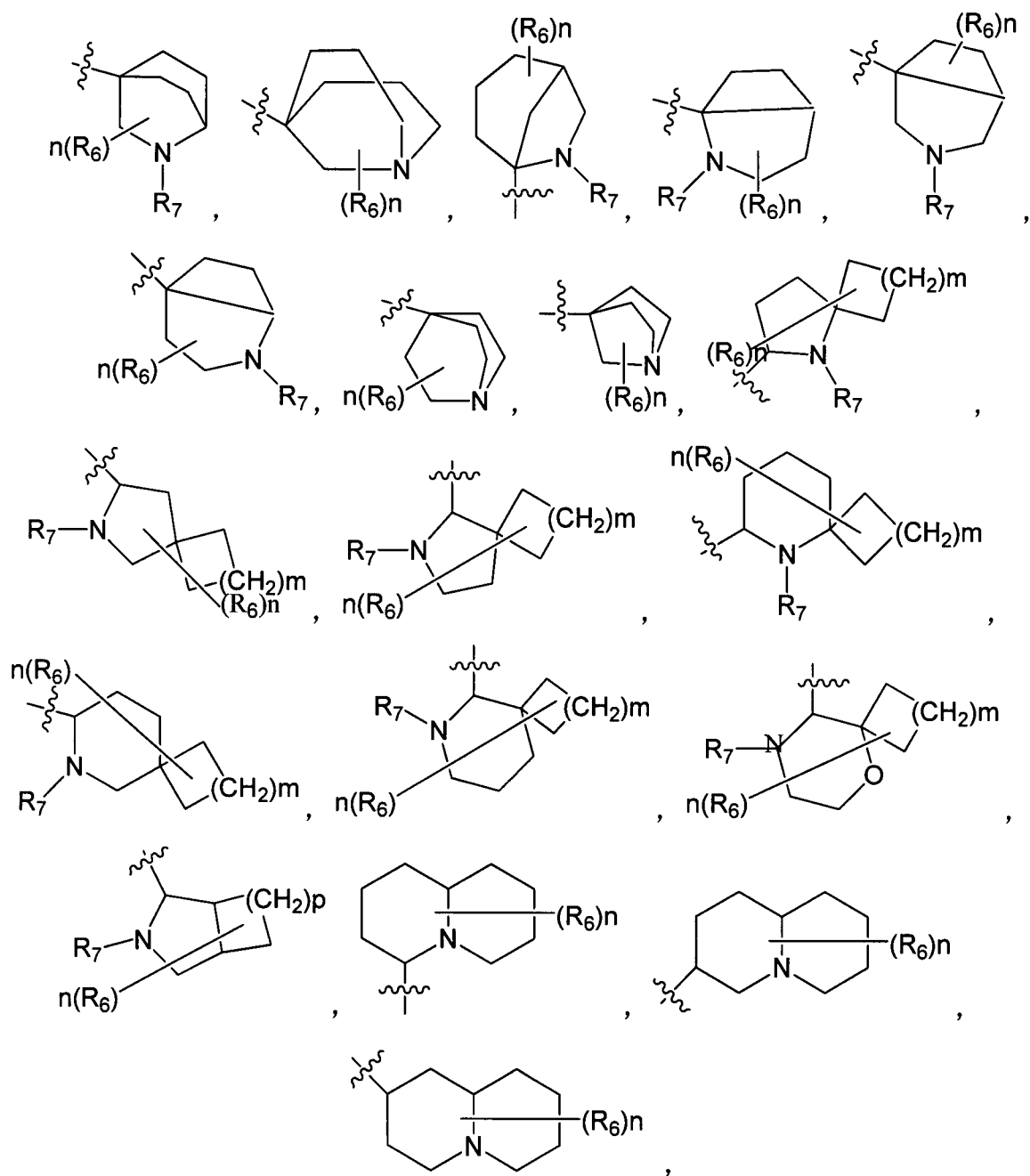
作為優選，X 選自鹵代芳基或吡啶基取代的芳基。

作為優選，X 選自鹵代苯基或吡啶基取代的苯基。

作為優選，X 選自呋喃基、吡咯烷基或吡啶基。

作為優選，X 選自：





其中，

n 選自 0、1、2 或 3;

m 選自 0、1、2 或 3;

p 選自 0、1、2 或 3;

R₇ 選自氫、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、含有取代基的或不含有取代基的羰基烷基、烷基、炔基、含有取代基的或不含有芳基、芳基烷基、烷基芳基、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷基、羥基烷基、氧代、雜芳基、雜環、雜環烷基、含有取代基的或不含有取代基的羰基芳基、

含有取代基的或不含有取代基的羰基雜芳基、含有取代基的或不含有取代基的羰基雜環、 (NR_4R_5) 烷基、 (NR_4R_5) 羰基、 (NR_4R_5) 磺醯基或 (NR_4R_5) 羰基烷基；

R_8 選自氫、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、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷基、羥基烷基氧基、雜芳基、雜環、雜環烷基、 (NR_4R_5) 烷基、 (NR_4R_5) 羰基、 (NR_4R_5) 羰基烷基或 (NR_4R_5) 磺醯基。

作為優選， R_6 選自 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{6-13} 芳基。

作為優選， R_6 是氫。

作為優選， R_6 選自 C_{1-6} 烷基。

作為優選， R_6 是甲基。

作為優選， R_7 選自氫、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、含有取代基的或不含有取代基的羰基 C_{1-6} 烷基、含有取代基的或不含有取代基的羰基 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的羰基雜環、 C_{1-6} 烷基 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{5-12} 雜芳基或 $(NR_4R_5)C_{1-6}$ 烷基。

作為優選， R_7 選自氫、烷基苯基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羰基 C_{1-4} 烷基或取代的羰基雜環。

作為優選， R_7 選自苄基、叔丁氧羰基或羰基甲基。

作為優選， R_7 選自含有取代基的羰基吡啶基。

作為優選， R_7 是羰基吡啶基，且其 N 上連接的氫原子被叔丁氧羰基取代。

作為優選， R_8 選自 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、烷氧基 C_{1-6} 羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{4-12} 雜芳基、 C_{4-13} 雜環或 $(NR_4R_5)C_{1-6}$ 烷基。

作為優選， R_8 選自氫、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、氧代基、 C_{3-6} 雜環烷基、 (NR_4R_5) 羰基 C_{1-6} 烷基或 (NR_4R_5) 磺醯基。

作為優選，所述化合物選自：

3-甲基-2(吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2(吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2(吡啶-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2-(吡咯烷-3-基)-7-醯胺基-2H-吡啶；

- 3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(4-甲基-哌啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(4-甲基-哌啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(3-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-溴-2-(哌啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-溴-2-(哌啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-溴-2-(哌啶-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-溴-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-溴-2-(吡咯烷-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-溴-2-(4-甲基-哌啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-溴-2-(3-甲基-哌啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-溴-2-(3-甲基-哌啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-氰基-2-(哌啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-氰基-2-(哌啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-氰基-2-(哌啶-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-氰基-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-氰基-2-(吡咯烷-2-基)-7-醯胺基-2H-吲唑;
- 3-氰基-2-(4-甲基-哌啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-氰基-2-(3-甲基哌啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-氰基-2-(3-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(哌啶-4-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胍基)-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(哌啶-3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胍基)-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(哌啶-2-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胍基)-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(哌啶-3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胍基)-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胍基)-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(4-甲基哌啶 4-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胍基)-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(3-甲基-哌啶 3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胍基)-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(3-甲基-吡咯烷 3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胍基)-2H-吲唑;
- 3-甲基-2-(哌啶-4-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吲唑;

3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
 3-甲基-2-(吡啶-2-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
 3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
 -3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
 3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-4-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
 3-甲基-2-(3-甲基-吡啶-3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
 3-甲基-2-(3-甲基-吡咯烷-3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
 3-苯基-2-(鹽酸吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
 4-(7-甲醯胺基-3-苯基-2H-吡啶-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 2-(1-乙醯基吡啶-4-基)-3-苯基-7-甲醯胺基-2H-吡啶
 4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吡啶-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 2-(1-乙醯基吡啶-4-基)-3-甲基-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
 4-[4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吡啶-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 3-[4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吡啶-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯
 2-(1-甲基吡啶-4-基)-3-苯基-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
 4-[4-(7-甲醯胺基-3-苯基-2H-吡啶-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 3-[4-(7-甲醯胺基-3-苯基-2H-吡啶-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 3-[4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吡啶-2-基)吡啶-1-羰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;
 3-溴-2-(4-(溴-苯基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶);
 3-氯-2-(4-(吡啶-3-基)苯基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
 或 3-氯-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶。

作為優選，所述異構體包括外消旋體、外消旋混合物、互變異構體、光學異構體、立體異構體或個別的非對映異構體，或它們的混合物。

作為優選，所述鹽包括酸成鹽、堿成鹽、聚鹽、內鹽或兩性離子。

本發明還進一步提供了一種藥物組合物，該藥物組合物含有至少一種上述所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體，和至少一種藥學上可接受的輔料。

本發明還提供了上述化合物和藥物組合物的應用，用於制備治療和/或預防疾病的藥物，其特徵在於，該疾病通過抑制聚(ADP-核糖)聚合酶能夠減輕病情。

本發明又進一步提供了上述應用的優選技術方案：

作為優選，用於制備治療和/或預防癌症、炎症性疾病、再灌注性損傷、缺血性疾病、中風、腎衰竭、心血管疾病、心血管疾病外的其他血管疾病、糖尿病、神經變性疾病、抗逆轉病毒感染、視網膜損傷或皮膚衰老及紫外線誘發的皮膚損傷的藥物。

作為優選，用於制備癌症治療的化學增敏劑或放射增敏劑。

本發明還提供了使用上述化合物和藥物組合物治療和/或預防癌症、炎症性疾病、再灌注性損傷、缺血性疾病、中風、慢性或急性腎衰竭、心血管疾病、心血管疾病外的其他血管疾病、糖尿病、神經退行性疾病、抗逆轉病毒感染、視網膜損傷或皮膚衰老及紫外線誘發的皮膚損傷的方法，包括通過同時、分開或連續的給藥方式，對治療對象施用有效治療量的至少一種上述所述的化合物或至少一種上述所述的藥物組合物。

本發明還進一步提供了上述應用的優選技術方案：

作為優選，所述炎症性疾病選自器官移植排異、炎症性腸病、炎症性肺病、炎症性眼病、慢性炎症性牙齦病、炎症性腎病、炎症性皮膚病、炎症性中樞神經系疾病、糖尿病並發症、炎症性心髒疾病，以及各種其他具有顯著炎症性要素或機體系統炎症性的疾病。

作為優選，所述缺血性疾病是由器官移植導致的疾病。

作為優選，所述糖尿病選自 I 型糖尿病（胰島素依賴型糖尿病）、II 型糖尿病（非胰島素依賴糖尿病）、妊娠糖尿病、自身免疫糖尿病、胰島素病、胰腺疾病引起的糖尿病、其他激素疾病伴發的糖尿病、A 型胰島素抵抗綜合徵、B 型胰島素抵抗綜合徵、脂肪萎縮性糖尿病或 3-細胞毒素誘發的糖尿病。

作為優選，所述神經退行性疾病選自多聚穀氨醯胺序列延長引起的神經退行性疾病、亨廷頓氏舞蹈症、肯尼迪病、小腦萎縮症、齒狀核紅核蒼白球路易體萎縮症、蛋白聚集相關的神經退行性疾病、馬查多-約瑟夫病、阿爾茨海默氏症、帕金森症、肌肉萎縮性側索硬化症、海綿狀腦病、朊病毒相關疾病和多發性硬化症。

作為優選，所述癌症選自實體瘤、血源性癌症、急性或慢性白血病、淋巴瘤、中樞神經系統癌和腦癌、缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復活性的癌症、BRCA-1 或 BRCA-2 缺乏性腫瘤。

作為優選，用於治療和/或預防癌症，包括通過同時、分開或連續的給藥方式，對治療對象施用有效治療量的至少一種申請專利範圍第 1~49 項任意一項所述的化合物，或至少一種申請專利範圍第 50 項所述的藥物組合物。

作為優選，用於治療和/或預防缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復活性的癌症，包括通過同時、分開或連續的給藥方式，對治療對象施用有效治療量的至少一種申請專利範圍第 1~49 項任意一項所述的化合物，或至少一種申請專利範圍第 50 項所述的藥物組合物。

作為優選，用於預防和/或治療缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復活性的癌症，該癌症含有一種或一種以上與正常細胞相比，其同源重組 DNA 雙鏈斷裂修復能力降低或完全缺乏的癌症細胞。

作為優選，用於預防和/或治療含有一種或一種以上與正常細胞相比其同源重組 DNA 雙鏈斷裂修復能力降低或完全缺乏的癌症細胞的癌症，其中，所述癌症細胞具有 BRCA-1 缺陷表型或 BRCA-2 缺陷表型。

作為優選，用於預防和/或治療含有一種或一種以上與正常細胞相比其同源重組 DNA 雙鏈斷裂修復能力降低或完全缺乏的癌症細胞的癌症，其中，所述癌症細胞缺乏 BRCA-1 或 BRCA-2。

作為優選，用於預防和/或治療缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復途徑的癌症，其中，所述治療對象的同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復途徑相對應的基因編碼部位突變為雜合子。

作為優選，用於治療和/或預防缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復途徑的癌症，其中，所述治療對象的 BRCA-1 和/或 BRCA-2 突變為雜合子。

作為優選，用於治療和/或預防缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復途徑的癌症，其中，所述癌症選自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

作為優選，用於治療和/或預防癌症，還進一步包括，通過同時、分開或連續的給藥方式，對治療對象施用至少一種抗癌劑或化療劑。

作為優選，用於治療癌症和/或加強治療腫瘤細胞，進一步包括施用至少一種電離輻射劑或化療劑。

作為優選，包括對治療對象施用含有至少一種上述所述化合物的藥物組合物，給藥劑量範圍為每天 100 μ g/kg 體重~250 mg/kg 體重。

本發明還提供了一種化療或放療方法，包括對治療對象施用有效治療量的至少一種上述所述的化合物或上述所述的藥物組合物。

本發明還包括結構（I）的化合物的 N-氧化物。通常，這些 N-氧化物可在結構式（I）化合物上任何可能的 N 原子上形成。所述的 N-氧化物可采用常規的方法制得，如在濕氧化鋁存在下，將結構式（I）的化合物與臭氧反應。結構式（I）的化合物的前體藥物也包括本發明的保護範圍之內。

通常，這些前體藥物將是結構式（I）的化合物的功能性衍生物，其在體內容易轉化為期望的結構式（I）的化合物。關於選擇和制備適宜前體藥物的常用手段是公知的，例如，參見 Elsevier 公司 1985 年出版的《前體藥物設計（Design of Prodrugs）》（H. Bundgaard 編寫）一書。前體藥物可以是生物活性物質（母體藥物或母體分子）的藥理學惰性衍生物，其要求在體內轉化從而釋放活性藥物，且其較所述的母體藥物分子具有更好的釋放性能。這種體內轉化可以是，例如某些代謝過程，如羧基酯、磷酸酯或硫酸酯的化學或酶水解，或敏感官能團的還原或氧化的結果。

結構式（I）的化合物的溶劑化物和鹽，如水合物也包括在本發明的保護範圍之內。

本發明所述的化合物可以含有不對稱中心、手性軸和手性面（參見約翰·威利父子出版公司（John Wiley & Sons，紐約市）於 1994 年出版的《碳化合物的立體化學（Stereochemistry of Carbon Compounds）》（E. Eliel 和 S.H. Wilen 編）一書的第 1119 頁-第 1190 頁），可以存在外消旋體、外消旋混合物、含有所有可能的異構體的個別非對映體，以及上述所有形式的混合物，包括光學異構體以及本發明中包括的所有這類立體異構體。此外，本文中所述得化合物可以存在互變異構體，即使文中僅描述了一種互變異構體結構，所有互變異構體也均包括在本發明的保護範圍內。本發明化合物可以存在不同的同分異構體形式，且所有的同分異構體均包含在本發明的範圍內。

本發明的化合物可以存在大量不同的多晶態形式。在化合物的任何構成部分中，當任何變量（如 R_1 和 R_2 等）發生不止一次變化時，在各種其他發生變化的情況下，該變量每次發生變化的定義是獨立的。同樣地，取代基和變量的組合也是允許的，只要這種組合可以形成穩定的化合物。畫在環體系內的取代基線條是指所示化學鍵可以連接在任何可取代的環原子上。

可以這樣理解，本發明所述的化合物上的取代基和取代方式可由本領域普通技術人員進行選擇，從而提供化學性質穩定的這類化合物，且這些化合物可采用本技術領域已

知技術，由易得到的起始原料較容易地制備。這些技術方法將在下文中論述。如果取代基自身被一個以上的基團取代，可以這樣理解，只要所得化合物的結構穩定，上述多個基團可以連接在相同的或不同的碳原子上。術語“可選擇性地含有取代基的”等價於術語“不含取代基的或含有一個或一個以上取代基的”。在該情況下，優選實施方案是含有 0~3 個取代基。更加優選，含有 0~2 個取代基。飽和的、部分飽和的或不飽和的雜環上的取代基可連接在該雜環上任何可取代的位置上。本文中所述“烷基”是指，包括含有確定碳原子個數的支鏈的、直鏈的飽和脂肪烴基團。例如， C_{1-6} 烷基是指，包括含有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子直鏈的、支鏈的烷基基團。例如，“ C_{1-6} 烷基”特別包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基、異丁基、戊基、己基等。”優選地，所述烷基是甲基或乙基。術語“環烷基”是指含有確定碳原子數的單環的、雙環的或多環的飽和脂肪烴基團。例如，“ C_{3-7} 環烷基”包括環丙基、甲基-環丙基、2,2-二甲基-環丁基、2-乙基-環戊基、環己基等。在本發明的一個實施方案中，術語“環烷基”不僅包括上述基團，還進一步包括單環的不飽和脂肪族烴基團。例如，該實施方案中定義的“環烷基”包括環丙基、甲基-環丙基、2,2-二甲基-環丁基、2-乙基-環戊基、環己基、環戊烯基、環丁烯基、7,7-二甲基-二環[2.2.1]庚基等。優選地，所述環烷基是環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

本文中術語“ C_{2-6} 烯基”是指含有 2~6 個碳原子且含有至少一個 C-C 雙鍵的，直鏈的或支鏈的非芳香族烴基。優選含有 1 個 C-C 雙鍵，且至多可以含有 4 個非芳香性的 C-C 雙鍵。所述烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基和 2-甲基丁烯基。優選地，所述烯基包括乙烯基和丙烯基。

本文中術語“ C_{2-6} 炔基”是指含有 2~6 個碳原子且含有至少一個 C-C 三鍵的，直鏈或支鏈烴基，該烴基至多可以含有 3 個 C-C 三鍵。所述炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。優選地，所述炔基包括乙炔基和丙炔基。

術語“烷氧基”指的是-OR，其中R是烷基或環烴基。典型的烷氧基包括，但並不僅限於，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。優選地，所述烷氧基是甲氧基或乙氧基。

術語“鹵代 C_{1-6} 烷基”和“鹵代 C_{1-6} 烷氧基”分別指 C_{1-6} 烷基或基團中的 1 個或 1 個以上（優選 1~3 個）氫原子被鹵原子，特別優選地是氟（F）原子或氯（Cl）原子取代所得的基團。所述的“鹵代 C_{1-6} 烷基”和“鹵代 C_{1-6} 烷氧基”優選氟代 C_{1-6} 烷基和氟代 C_{1-6}

2

•

唑基、二氫異噻唑基、二氫噁二唑基、二氫噁唑基、二氫吡嗪基、二氫吡唑基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氫喹啉基、二氫異喹啉基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻唑基、二氫噻吩基、二氫三唑基、二氫氮雜環丁基、二氫異色烯基、二氫色烯基、二氫咪唑啉酮基、二氫三唑酮基、二氫苯並二噁基、二氫噻唑並嘧啶基、二氫咪唑並吡嗪基、亞甲基二氧基苯甲醯基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫喹啉基、噻唑烷酮基、咪唑啉酮基、異吲哚酮基、八氫喹啉基、八氫異吲哚基、咪唑並吡啶基、氮雜雙環庚基 (azabicycloheptanyl)、色烯基 (chromenonyl)、三唑並嘧啶基、二氫苯並噁嗪基、噻唑並噻唑、氮陽離子雙環庚基 (azoniabicycloheptanyl)、氮陽離子雙環辛基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、蝶啶基、二氫喹啉基、二氫酞嗪基、苯並異噁唑基、四氫萘啶基、二苯並[b,d]呋喃基、二氫苯並噻唑基、咪唑並噻唑基、四氫吲哚基、四氫苯並噻吩基、六氫萘啶基、四氫咪唑並吡啶基、四氫咪唑並吡嗪基、吡咯並吡啶基或它們的 N-氧化物。進一步的實例包括氮陽離子螺[5.5]十一烷基 (azoniaspiro[5.5]undecanyl)、氮雜環庚基 (azepanyl)、八氫吲嗪基、12-二氫螺己烷-1,3-吲哚基、氮陽離子雙環[3.1.0]己基、二氮螺[4.4]壬基、六氫吡咯並[3,4-b]吡咯基、氧雜氮陽離子雙環[2.2.1]庚基、二氮陽離子螺[5.5]十一烷基、二氮陽離子螺[3.3]庚基、二氮陽離子螺[3.5]壬基、二氮陽離子螺[4.5]癸烷基、八氫吡咯並[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯並[3,4-b]吡咯基、八氫環戊基[c]吡咯基、二氫吲哚基、氮陽離子螺[4.5]癸烷基、二氮陽離子雙環[2.2.2]辛基、二氮陽離子雙環[2.2.1]庚基、二氮陽離子雙環[3.2.1]辛基、四氫苯硫基、氧雜氮陽離子螺[4.5]癸基和氧氮雜環庚基。雜環取代基可通過碳原子或雜原子進行連接。

優選地，4 元飽和雜環取代基是氮雜環丁基。

優選地，5 元或 6 元飽和的或部分飽和的雜環是吡咯烷基、呋啶基、呋嗪基、嗎啉基、四氫呋喃基和硫代嗎啉基。更加優選地，所述雜環是二氫咪唑基。

優選地，7 元飽和雜環是二氮雜環庚基。更優選地，所述雜環是氮雜環庚基和氧雜氮環庚基。

優選地，5 元雜芳香環是噻吩基、噻唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、呋喃基和吡咯基。優選地，6 元雜芳香環為吡啶基、嘧啶基、噻嗪基和吡嗪基。

優選地，飽和的、部分飽和的或不飽和 6~13 元烴環是環己基、環己二烯基、環庚基、環辛烷、苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基、茚基、金剛烷基、四氫苯並[7]輪烯基、

二氫茛基和四氫茛基。 優選地，飽和的、部分飽和的或不飽和的 7~13 元雜環是四氫喹啉基、喹啉基、吲哚基、吲哚並吡啶基、苯並噻唑基、喹喔啉、苯並噻二唑基、苯並噁唑基、二氫苯並二羧基喹啉基、苯並三唑基、苯並間二氧雜環戊烯基、二氫異吲哚基、二氫吲哚基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯並異噻唑基、二氫咪唑並吡嗪基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、噻唑並三唑基、二氫噻唑並嘧啶基、二氫苯並噁嗪基、二氫苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、二氫苯並噁唑基、二氫喹啉基、二氫酞嗪基、吲哚基、苯並異噁唑基、四氫蔡啶基、三唑並嘧啶基、二苯並[ϵ, η]呋喃基、蔡啶基、二氫喹啉基、二氫異苯並吡喃基、二氫苯並吡喃基、二氫苯並噻唑基、咪唑並噻唑基、四氫吲哚基、四氫苯並噻吩基、六氫蔡啶基、四氫咪唑並吡啶基、四氫咪唑並吡嗪基和吡咯並吡啶基。 更優選地，所述雜環是喹啉基和吲哚基。 更優選地，飽和的、部分飽和的或不飽和的 7~15 元雜環包括氮陽離子螺[5.5]十一烷基、氮雜環庚基、八氫吲哚基、12-二氫螺環己烷-1,3-吲哚基、八氫異吲哚基、氮陽離子雙環[3.1.0]己基、二氮陽離子螺[4.4]壬基、六氫吡咯並[3,4-b]吡咯基、氧雜氮陽離子雙環[2.2.1]庚基、二氮陽離子螺[5.5]-十一烷基、二氮陽離子螺[3.3]庚基、二氮陽離子螺[3.5]壬基、二氮陽離子螺[4.5]癸基、八氫吡咯並[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯並[3,4-b]吡咯基、八氫環戊烷基[c]-吡咯基、二氫吲哚基、氮陽離子螺[4.5]癸基、二氮陽離子雙環[2.2.2]辛基、二氮陽離子雙環[2.2.1]庚基、二氮陽離子雙環[3.2.1]辛基、四氫苯硫基、氧雜氮陽離子螺[4.5]癸基和氧氮雜環庚基。

本文中，術語“鹵素”是指氟、氯、溴和碘，優選氟和氯。

本發明包括結構式 (I) 的化合物的遊離城，還包括其藥學上可接受的鹽和其立體異構體。 本發明所述的化合物的醯胺基的和/或含 N 雜環部分的 N 原子可被質子化成鹽。 術語“遊離城”是指非鹽形態的胺類化合物。 所述的包括在本發明中的藥學上的可接受的鹽，不僅僅包括本文中用於具體化合物舉例說明的鹽，還包括所有典型的結構式 (I) 化合物遊離形式所對應的藥學上可以接受的鹽。 所述的這些具體鹽化合物的遊離形式可採用本領域已知的技術分離得到。例如，所述遊離形式可用採用諸如 NaOH、碳酸鉀、氨水和碳酸氫鈉等的適宜的稀城水溶液處理其鹽進行再生。 這些遊離形式的物理特性，如極性水溶液中的溶解度，會稍不同於它們各自的鹽形式。但是，就本發明而言，它們的酸鹽和城鹽與它們各自的遊離形式在藥學上是等價的。

本發明所述的化合物的藥學上可接受的鹽，可由含有城性部分或酸性部分的本發明化合物經常規化學方法處理制得。 通常，所述城性化合物的鹽可採用離子交換色譜法

制備，或還可以在適宜的溶劑或各種混合溶劑中，將遊離堿經化學計量或過量的相應成鹽無機酸或有機酸作用制得。類似地，所述酸性化合物的鹽可采用適宜的無機堿或有機堿制備。因此，本發明所述的化合物的藥學上可接受的鹽包括，堿性的本發明化合物經無機酸、有機酸或高分子酸形成的常見無毒鹽。例如，常見的無毒鹽包括，無機酸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、亞硫酸、氨基磺酸、磷酸、亞磷酸、硝酸和類似無機酸衍生的鹽，以及有機酸如醋酸、丙酸、琥珀酸、甘醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、穀氨酸、苯甲酸、水楊酸、磺胺酸、2-乙醯基-苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、醋酸、草酸、羥乙磺酸、棕櫚酸、葡萄糖酸、苯乙酸、天冬氨酸、肉桂酸、丙酮酸、乙烷磺酸、二磺酸、頤草酸、三氟乙酸和類似有機酸衍生的鹽。適宜的高分子酸鹽的實例包括，高分子酸如單寧酸、羧甲基纖維素等高分子酸衍生的鹽。優選地，本發明所述的藥學上可接受的鹽含有1當量的結構式(I)的化合物和1、2或3當量的無機酸或有機酸。更具體地，本發明所述藥學上可接受的鹽是三氟乙酸鹽或鹽酸鹽。在一個實施方案中，所述的鹽是三氟乙酸鹽。在另一個實施方案中，所述的鹽是鹽酸鹽。當本發明所述的化合物是酸性時，適宜的“藥學上可接受的鹽”是指由藥學上可接受的無毒堿（包括無機堿和有機堿）制得的鹽。這些無機堿衍生的鹽包括，鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳(III)鹽、錳(II)鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽等類似的無機堿衍生的鹽。特別優選銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽和鈉鹽。藥學上可接受的有機無毒堿衍生的鹽包括，伯胺、仲胺、叔胺、含有取代基的胺(包括天然的含有取代基的胺)、環胺和堿性離子交換樹脂，例如精氨酸、賴氨酸、甜菜堿、咖啡堿、膽堿、N₁N₁-二苄基乙二胺、乙胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基呱啶、葡萄糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、組氨酸、哈胺(hydrabamine)、異丙胺、賴氨酸、葡甲胺、嗎啉、呱嗪、呱啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可堿、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇(tromethamine)、二環己胺、丁胺、苄胺、苄基苄胺、氨丁三醇等類似的有機無毒堿衍生的鹽。上述藥學上可接受的鹽和其他典型的藥學上可接受的鹽的制備方法更完整的描述，參見文獻Berg等(1977) J. Pharm. Sci., 'Pharmaceutical Salts', 66:1-19。

還值得注意的是，本發明所述的化合物是潛在的內鹽或兩性離子，由於在生理條件下化合物中去質子化酸部分，如羧基可以是陰離子，且該電荷可以對抗質子化的或烷基化的城部分，如季氮原子陽離子電荷達到內部平衡。

本發明提供了一種化合物，用於治療和/或預防通過抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)改善的疾病[參見，例如，Nature Review Drug Discovery (2005) 4:421-440]。

因此，本發明提供了一種結構式(I)的化合物，用於制造治療和/或預防通過抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)改善的疾病的藥物。本發明還提供了一種方法，用於治療和/或預防通過抑制聚(ADP核糖)聚合酶(PARP)改善的疾病。該方法包括對患者根據其需要給藥治療有效量的結構式(I)的化合物和/或含有結構式(I)的化合物的藥物組合物。

本發明所述的 PARP 抑制劑可用於治療國際公開專利號 WO2005/082368 中指定的疾病。

本發明所述的化合物可用於治療炎症性疾病，包括：器官移植排異引發的疾病，如慢性炎症性關節病，包括關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎和骨再吸收增加辦法的骨病；炎症性腸病，如回腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特綜合徵(Barrett's syndrome)和克羅恩氏病(Crohn's disease)；炎症性肺病，如哮喘、成人呼吸窘迫綜合徵和慢性呼吸道阻塞病；炎症性眼病，包括角膜營養不良、沙眼、眼盤尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎和眼內炎；牙齦慢性炎症性疾病，包括牙齦炎和牙周炎；結核病；麻風病；炎症性腎病，包括尿毒症並發症、腎小球腎炎和腎病(nephrosis)；炎症性皮膚病，包括硬化性皮炎、銀屑病和濕疹；炎症性中樞神經系統(central nervous system, CNS)疾病，包括慢性神經系統脫髓鞘性疾病；多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)、艾滋病(AIDS)相關的神經退行性疾病和阿爾茨海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森症、亨廷頓氏舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和病毒性或自身免疫性腦炎；糖尿並發症包括，但不限於，免疫複合體血管炎、全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus, SLE)；炎症性心髒疾病，如(原發性)心肌症、缺血性心髒病、高膽固醇血症和動脈粥樣硬化；以及各種其他具有顯著炎症性特徵的疾病，包括子癲癇前期、慢性肝衰竭、腦和脊髓損傷、多器官功能障礙綜合徵(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)。這些炎症性疾病也可以是機體的全身性炎症，可用革蘭氏陽性或革蘭氏陰性休克、出血性或過敏性休克、或響應前炎性細胞因子

(pro-inflammatory cytokines) 的癌症化療誘發的休克(如前炎性細胞因子伴隨的休克)例證。這些休克可以被諸如癌症治療法給藥的化療試劑所引發。因此,本發明提供了一種可用於制備治療和/或預防炎症性疾病藥物的結構式(I)的化合物。

本發明還提供了一種治療和/或預防再灌注性損傷的方法 包括對患者根據其需要給藥治療有效量的結構式(I)的化合物或含有至少一種結構式(I)的化合物的組合物。

本發明所述的化合物也可用於治療和/或預防缺血性疾病,包括:器官移植引發的缺血性疾病,如穩定型心絞痛、不穩定型心絞痛、心肌缺血、肝缺血、腸系膜動脈缺血、腸內缺血,關鍵肢體缺血,慢性重症肢體缺血、腦缺血、急性心髒缺血、缺血性腎病、缺血性肝病、缺血性視網膜病、敗血性休克以及中樞神經系統缺血性疾病的中,如中風或腦缺血。

本發明還提供了一種治療和/或預防中風的方法 包括對患者根據其需要給藥治療有效量的結構式(I)的化合物或含有至少一種結構式(I)的化合物的組合物。

本發明所述的化合物也可用於治療和/或預防慢性或急性腎衰竭。

本發明所述的化合物也可用於治療和/或預防除了心血管疾病的血管疾病,例如外圍血管閉塞、血栓閉塞性脈管炎、雷諾氏綜合徵(Raynaud's syndrome)和雷諾氏現象、手足發紺、紅斑性肢痛病、靜脈血栓形成、曲張靜脈、動靜脈瘻管、淋巴水腫和脂肪水腫。因此,本發明提供了一種可用於制備治療和/或預防血管疾病藥物的結構式(I)的化合物。

本發明還提供了一種治療和/或預防心血管疾病的方法 包括對患者根據其需要給藥治療有效量的結構式(I)的化合物或含有至少一種結構式(I)的化合物的組合物。

本發明所述的化合物也可用於治療和/或預防糖尿病,包括I型糖尿病(胰島素依賴型糖尿病)、II型糖尿病、(非胰島素依賴糖尿病)、妊娠糖尿病、自身免疫糖尿病、異常胰島素血(insulinopathies)、胰腺疾病引起的糖尿病、其他激素疾病伴發的糖尿病(如庫欣綜合徵(Cushing's syndrome)、肢端肥大症、嗜鉻細胞瘤、胰升糖素瘤、原發性醛固酮增多症或生長抑素瘤)、A型胰島素抵抗綜合徵、B型胰島素抵抗綜合徵、脂肪萎縮性糖尿病或3-細胞毒素誘發的糖尿病。本發明所述的化合物還可用於治療和/或預防糖尿病並發症,例如糖尿病白內障、青光眼、視網膜病變、腎病(如microalbuminuria和進展性糖尿病腎病)、多發神經病變、足壞疽、動脈粥樣硬化冠狀動脈疾病、外圍血管疾病、非酮症高血糖-高滲性昏迷、單神經病、自主神經病變、足部潰瘍、關節問題

以及皮膚或粘膜並發症（如感染、脛斑、念球菌感染或糖尿病肥胖脂性漸進性壞死）、高血脂、高血壓、胰島素抵抗綜合徵、冠狀動脈疾病、視網膜病變、糖尿病神經病變、多發神經病變、單神經病、自主神經病變、足部潰瘍、關節問題、真菌感染、細菌感染和（尤其是原發性）心肌病變。因此，本發明提供了一種可用於制備治療和/或預防糖尿病藥物的結構式（I）的化合物。

本發明所述的化合物還可以用於治療和/或預防癌症，包括：實體瘤，如纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、艾文氏瘤（Ewing's tumor）、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、結腸直腸癌、腎癌、胰腺癌、骨癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻咽癌、咽喉癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓狀癌、支氣管源癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽管癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、腎母細胞瘤（Wilms'tumor）、宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮細胞癌、皮膚癌、黑色素瘤、成神經細胞瘤以及成視網膜細胞瘤；血源性癌症，如急性淋巴細胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）、急性成淋巴細胞 B-細胞白血病、急性成淋巴細胞 T-細胞白血病、急性粒細胞性白血病（acute myeloblasts leukemia, AML）、急性早幼粒細胞白血病（acute promyelocyte leukemia, APL）、急性單核細胞白血病、急性紅細胞白血病、急性巨核細胞白血病、急性髓單核細胞白血病、急性非淋巴細胞白血病、急性未分化型白血病、慢性髓細胞白血病（chronic myelocytic leukemia, CML）、慢性淋巴細胞白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）、毛細胞白血病和多發性骨髓瘤；急性和慢性白血病，如成淋巴細胞的、骨髓性的、淋巴細胞的、髓細胞白血病；淋巴瘤，如何傑金病（Hodgkin's disease）、非何傑金淋巴瘤（non-Hodgkin's Lymphoma）、多發性骨髓瘤、華氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）、重鏈病和真性紅細胞增多症；中樞神經系統和腦癌，如神經膠質瘤、毛細胞星形細胞瘤、星形細胞瘤、間變性星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、成神經管細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜細胞瘤、松果體瘤、成血管細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、前庭神經鞘瘤、腺瘤、轉移性腦瘤、腦膜瘤、脊髓瘤和成神經管細胞瘤。

本發明所述的化合物也可用於治療和/或預防缺乏同源重組（Homologous Recombination, HR）依賴性 DNA 雙鏈斷裂（double-strand breaks, DSB）修復活性的癌症[參見國際專利申請公開號 WO 2006/021801]。

該 HR 依賴性 DNA DSB 修復途徑，通過同源機制修復 DNA 的雙鏈斷裂從而重組連續的 DNA 螺旋[Nat. Genet. (2001) 27(3):247-254]。該 HR 依賴性 DNA DSB 修復途徑的因素，包括但不限於，ATM (NM-000051)、RAD51 (NM-002875)、RAD51 L1 (NM-002877)、RAD51 C (NM-002876)、RAD51L3 (NM-002878)、DMC1 (NM-007068)、XRCC2 (NM7005431)、XRCC3 (NM-005432)、RAD52 (NM-002879)、RAD54L (NM-003579)、RAD54B (NM-012415)、BRCA-1 (NM-007295)、BRCA-2 (NM-000059)、RAD50 (NM-005732)、MRE11A (NM-005590)、NBS1 (NM-002485)、ADPRT (PARP-1)、ADPRTL2、(PARP02) CTPS、RPA、RPA1、RPA2、RPA3、XPD,ERCC1、XPF、MMS19、RAD51、RAD51p、RAD51C、RAD51D,DMC1、XRCCR、XRCC3、BRCA1、BRCA2、RAD52、RAD54、RAD50,MRE11、NBS1、WRN、BLMKU70、RU80、ATM、ATRCHK1、CHK2、FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、RAD1 和 RAD9。其他 HR 依賴性 DNA DSB 修復途徑涉及的蛋白包括諸如 EMSY 等的調節因子[Cell (2003) 115:523-535]。

在另一個實施方案中，這些癌細胞具有 BRCA-1 和/或 BRCA-2 缺乏表型。具有該表型的癌細胞可能缺乏 BRCA-1 和/或 BRCA-2 例如，在癌細胞中 BRCA-1 和/或 BRCA-2 的表達和/或活性可能被降低或抑制，如：通過在編碼核苷酸時突變或多形態的方式；或通過在基因編碼調節因子時擴增、突變或多形態的方式，如編碼 BRCA-2 調節因子的 EMSY 基因[Cell (2003) 115:523-535]。

BRCA-1 和 BRCA-2 是已知的腫瘤抑制劑，其野生型等位基因經常在腫瘤雜合載體中丟失[Oncogene (2002) 21(58):8981-93; Trends Mol Med., (2002) 8(12):571-6]。BRCA-1 和/或 BRCA-2 突變與乳腺癌的相關性已經被很好地表徵[Exp Clin Cancer Res. (2002) 21(3 Suppl):9-12]。擴增 EMSY 基因，其編碼一種 BRCA-2 結合因子，也稱與乳腺癌和卵巢癌相關。BRCA-1 和/或 BRCA-2 的突變載體也會提高患卵巢癌、前列腺癌和胰臟癌的風險。BRCA-1 和 BRCA-2 的變異檢測是本領域所公知的現有技術且在文獻，例如歐洲專利 EP 699 754；歐洲專利 EP 705 903；Genet. Test (1992) 1:75-83；Cancer Treat

Res (2002) 107:29-59; Neoplasm (2003) 50(4):246-50; Ceska Gynecol (2003) 68(1):11-16 中有描述。BRCA-2 結合因子 EMSY 擴增的測量在文獻 Cell 115:523-535 中有描述。研究表明, PARP 抑制劑可用於特異性殺死 BRCA-1 和 BRCA-2 缺乏性腫瘤[Nature (2005) 434:913-916 和 917-920]。

本發明還提供了一種治療和/或預防 BRCA-1 或 BRCA-2 缺乏性腫瘤的方法, 包括對患者根據其需要給藥治療有效量的結構式 (I) 的化合物或含有至少一種結構式 (I) 的化合物的組合物。

本發明所述的化合物可用於治療和/或預防神經退行性疾病, 包括多聚穀氨醯胺序列延長引起的神經退行性疾病、亨廷頓氏舞蹈症、肯尼迪病、小腦萎縮症、齒狀核紅核蒼白球路易體萎縮症 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA)、蛋白聚集相關的神經退行性疾病、Machado-Joseph 病、阿爾茨海默氏症、帕金森症、肌肉萎縮性側索硬化症、海綿狀腦病、朊病毒 (prion) 相關疾病和多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS)。

本發明所述的化合物也可以用於治療和/或預防逆轉錄病毒感染[美國專利號 US 5652260]、視網膜損傷[Curr. Eye Res. (2004), 29:403]、皮膚衰老和紫外線引發的皮膚損傷[美國專利號 US 5589483; Biochem. Pharmacol (2002) 63:921]。

根據標準的藥學實踐, 本發明所述的化合物可以單獨地或聯合藥學上可接受的載體、賦形劑、稀釋劑、佐劑、填充劑、緩沖劑、穩定劑、防腐劑和潤滑劑以藥物組合物形式給藥哺乳動物, 優選人。

本發明所述的化合物可以任何方便的給藥途徑給藥對象, 不論是系統性地/外圍地或在期望作用點上地, 包括但不限於: 口服給藥 (例如吞咽); 局部給藥 (包括, 例如, 透皮、鼻內、眼睛, 口腔及舌下); 經肺給藥 (例如, 通過利用諸如氣溶膠的、通過口腔或鼻部的吸入或吹入治療); 經直腸、陰道給藥; 腸胃外給藥 (例如, 通過注射, 包括皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、動脈內、心髒內、鞘內、脊柱內、囊內、被膜下、眶內、腹膜內、氣管內、表皮下、關節內、蛛網膜下腔及胸骨內); 滴注給藥 (例如, 皮下或肌肉內)。

本發明還提供含有一種或一種以上本發明所述的化合物和藥學上可接受輔料的藥物組合物。術語“藥學上可接受的輔料”是指任意的至少可與本發明提供的至少一種化合物一起給藥的稀釋劑、佐劑, 賦形劑或載體等。

含有活性組分的藥物組合物可以是適於口服給藥的形式，例如，以片劑、糖錠劑、錠劑、水性或油性混懸劑、分散散劑或顆粒劑、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿劑或酏劑形式。用於口服給藥的組合物可以根據本領域已知的藥物組合制備方法制得。這些藥物組合物可含有至少一種選自甜味劑、調味劑、著色劑或防腐劑的試劑，以獲得藥學上美觀和可口的制劑產品。片劑含有活性成分並混有適合制備片劑的無毒的藥學上可接受的輔料。這些輔料可以是，例如：惰性稀釋劑，如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；制粒劑以及崩解劑，如微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、玉米澱粉或海藻酸；粘合劑，如澱粉、明膠、聚乙烯-吡咯酮或阿拉伯樹膠；及潤滑劑，如硬脂酸鎂、十八酸或滑石粉。這些片劑可以是未包衣的，或者也可以採用現有技術進行包衣以掩蓋所述藥物令人不快的味道或延時胃腸道崩解吸收借此提供較長周期內的持續作用。例如，可採用水溶性味道掩蔽劑，如羥基丙基-甲基纖維素或羥丙基纖維素，或延遲劑，如乙基纖維素、醋酸丁酸纖維素。

水性混懸劑含有活性成分並混有適合制備水溶性懸浮劑的輔料。這些輔料可以是助懸劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基-纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯-吡咯酮、黃芪膠和阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或環氧烷基和脂肪酸的縮合物，例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或環氧乙烷基與長鏈脂肪醇的縮合物，例如十七烷基乙氧基鯨蠟醇（heptadecaethyleneoxycetanol），或環氧乙烷與脂肪酸己糖醇衍生的偏酯的縮合物，如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯，或環氧乙烷與脂肪酸己糖醇酐衍生的偏酯的縮合物，如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水懸浮液也可含有至少一種防腐劑如乙基對-羥基苯甲酸酯或正-丙基對-羥基苯甲酸酯，至少一種著色劑，至少一調味劑，以及至少一種甜味劑如蔗糖、糖精或阿巴斯甜。

油性混懸劑可以通過懸浮活性組分在植物油，例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油，或者礦物油，例如石蠟油，中配制。這些油性混懸劑可以含有增稠劑，例如蜂蠟、固體石蠟或鯨蠟醇。可以添加諸如上文所述的那些甜味劑和調味劑，以提供適口的口服制劑產品。這些組合物可以通過添加諸如丁基化的苯甲醚或 α -生育酚等抗氧化劑進行保存。

可分散的散劑和顆粒劑適合制備水性混懸液，且該混懸液是通過向含有分散劑、潤濕劑、助懸劑和至少一種防腐劑的混合物中加入水溶性活性成分制成。適宜的分散劑或潤濕劑以及懸浮劑的那些實例已經在上文中提及。還可以含有其他輔料，例如甜味劑、

調味劑和著色劑。這些組合物可以通過添加諸如抗壞血酸等抗氧化劑進行保存。本發明所述的藥物組合物也可以是水包油乳劑。該油相可以是植物油，例如橄欖油或花生油，或者礦物油，例如液體石蠟油，或者它們的混合物。適宜的乳化劑可以是：天然存在的磷脂，如大豆卵磷脂；和脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯，如山梨糖醇酐單油酸酯；和所述偏酯與環氧乙烷的縮合物，如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。這些乳劑也可以含有甜味劑、矯味劑、防腐劑和抗氧化劑。糖漿劑和酞劑可以用甜味劑進行配制，如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。這些制劑也可以含有潤滑劑、防腐劑、矯味劑、著色劑以及抗氧化劑。這些藥學組合物可以是無菌注射用水溶液形式。

該無菌注射劑也可以是無菌注射用水包油微乳劑，其中活性成分溶解在油相中。例如，活性成分可以首先溶解於大豆油和卵磷脂的混合物中。然後將所得油溶液注入水和甘油混合物中，處理形成微乳液。

這些注射液或微乳液可以通過局部一次性注射進入患者血流中。作為一種選擇，通過這種方式給藥是有利的，以保持本發明化合物的恒定循環濃度。為了保持這種恒定的濃度，可採用連續式靜脈輸液裝置。這種裝置的一個實例是 Deltec CADD-PLUS™ 型 5400 靜脈泵。

該藥物組合物可以是肌內及皮下給藥的無菌注射用水性懸浮劑或油性懸浮劑形式。該懸浮劑可以根據採用上述那些適當的分散劑或潤濕劑以及助懸劑的已知技術手段進行配制。該無菌注射劑也可以是無菌注射液或懸浮液，溶於無毒的胃腸外可接受的稀釋劑或溶劑，例如 1,3-丁二醇溶液。另外，無菌的、非揮發性油通常被用作溶解或懸浮介質。出於此目的，包括合成的單-或二-甘油酯在內的任何溫和的非揮發性油都可被採用。另外，脂肪酸，如油酸可用於制備注射劑。結構式 (I) 的化合物也可以採用藥物栓劑的形式直腸給藥。這些組合物通過混合藥物和適當的非刺激性輔料制備。這些輔料常溫下是固體但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中熔化而釋放藥物。這些輔料物質包括可可脂、甘油處理的明膠、氫化植物油、不同分子量的聚乙烯甘油醇混合物以及聚乙烯甘油醇脂肪酸酯。

對於局部用藥，可採用含有結構式 (I) 的霜劑、軟膏劑、凝膠劑、溶液劑或混懸液等。鑒於此應用的本申請目的，局部施用可以包括漱口水以及含漱劑。

本發明所述的化合物可以採用鼻內局部給藥的形式，通過適當的鼻內載體以及給藥裝置的局部應用，或者通過採用那些本領域普通技術人員公知的透皮皮膚貼劑的給藥形

式。採用透皮給藥系統形式給藥，當然，整個劑量方案的給藥劑量是連續的而不是間歇的。本發明所述的化合物也可以採用栓劑形式給藥，採用的基質，例如可可脂、甘油處理的明膠、氫化植物油、不同分子量的聚乙烯甘油醇混合物以及聚乙烯甘油醇脂肪酸酯。

當本發明所述的化合物施用於對象時，所選擇的劑量水平將取決於多種因素，包括，但不可以限於，具體化合物的活性，個體症狀的嚴重性，給藥途徑，給藥時間，化合物代謝率，治療持續時間，聯合使用的其他藥物、化合物和/或物質，患者的年齡、性別、體重、疾病、健康狀況和既往醫藥史。化合物的給藥劑量和給藥途徑最終將由醫師判斷，雖然常規劑量將實現作用點局部濃度。該作用點可實現預期效果，且不會導致大量有害的或有毒的副作用。

在整個治療過程中，體內給藥採用單一劑量、連續給藥或間歇性給藥（例如，適當時間間隔的分散劑量）都是有效的。判定最有效給藥方式和劑量的方法是本領域技術人員公知的。這些方法將隨著治療用劑型、治療目的、接受治療的靶細胞和接受治療的對象變化而變化。施用藥物的劑量水平和給藥方式一樣，施用單劑還是多劑均由治療醫師來選擇。

一般而言，活性化合物的適用劑量範圍為約 100 μ g/千克（治療對象的體重）/天~約 250mg/千克（治療對象的體重）/天。當所述活性化合物是鹽、酯、前體藥物或類似物時，其給藥劑量基於母體化合物計算，因此實際施用的重量成比例地增加。

本發明的化合物也可聯合抗癌劑或化療劑使用。本發明所述的化合物也可用作癌症治療的化療增敏劑和放療增敏劑。它們可以用於治療接受過或正在進行癌症治療的哺乳動物。這種早期治療方法包括早期的化學療法、放射療法、手術或免疫療法，例如癌症疫苗。

因此，本發明提供了一種結構式 (I) 化合物和抗癌劑的聯合應用，採用同時、間隔或依次給藥。

本發明還提供了一種結構式 (I) 的化合物的應用，用於制備輔助癌症治療或增強電離輻射或化療劑治療腫瘤細胞效果的藥物。

本發明還提供了一種化療或放療的方法，包括對患者根據其需要給藥治療有效量的結構式 (I) 的化合物或含有至少一種結構式 (I) 的化合物和電離輻射或放療劑的組合物。在聯合療法中，可以根據對象的需要將本發明所述的化合物在其他抗癌劑之前（例

如，5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周前）、同時或之後（例如，5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周後）給藥。在各種實施方案中，本發明的化合物和另一種抗癌劑的給藥時間間隔 1 分鐘、10 分鐘、30 分鐘、小於 1 小時、1 小時~2 小時、2 小時~3 小時、3 小時~4 小時、4 小時~5 小時、5 小時~6 小時、6 小時~7 小時、7 小時~8 小時、8 小時~9 小時、9 小時~10 小時、10 小時~11 小時、11 小時~12 小時、不超過 24 小時或不超過 48 小時。

本發明所述的化合物和其他抗癌劑可以疊加或協同作用。本發明的化合物和另一種抗癌劑的協同聯合可以允許使用較低用量的一種或兩種這些試劑和/或不太頻繁劑量的一種或兩種本發明的化合物和其他抗癌劑，和/或不太頻繁地給藥試劑可以降低任何對象給藥各種試劑相關的毒性，不降低試劑在癌症治療中效果。另外，協合效應可能會增強這些試劑在癌症治療中的效果和/或降低任何任意一種試劑使用相關的不利或副作用。用於聯合本發明所述的化合物的癌症試劑或化療試劑的實例可參見 Lippincott Williams & Wilkins 出版社於 2010 年出版的《癌-腫瘤學原理和實踐(Cancer Principles and Practice of Oncology)》（V.T. Devita 和 S. Hellman 編，第六版，2001 年 02 月 15 日）一書。本領域的普通技術人員基於藥物的具體特性和所涉及的癌症，可以辨別哪種試劑組合將是有用的。這些抗癌劑包括，但不限於，如下：組蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）抑制劑、雌激素受體調節劑、雄激素受體調節劑、類維生素 A 受體調節劑、細胞毒素/抑制細胞劑、抗惡性細胞增生劑、異戊二烯-蛋白轉移酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、HIV 蛋白酶抑制劑、逆轉錄酶抑制劑或其他血管生成抑制劑、細胞增殖抑制劑或存活信號轉導抑制劑、細胞凋亡誘導劑和細胞周期檢查點幹擾劑。本發明的化合物可優選應用於放療的聯合用藥。

HDAC 抑制劑的實例包括辛二醯苯胺異羥肟酸（suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA）、LAQ824、LBH589、PXD101、MS275、FK228、丙戊酸、丁酸和 CI-994。“雌激素受體調節劑”是指幹擾或抑制雌激素與受體結合的化合物，而不考慮機理。雌激素受體調節劑的實例包括，但不限於，它莫西芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY17081、托瑞米芬、氟維司群、4-[7-(2,2-二甲基-1-氧丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙

氧基]苯基]-2H-1-苯並呋喃-3-基]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯、4,4'-二羥基二苯甲酮-2,4-二硝基苯基-胺和 SH646。 “雄激素受體調節劑”是指幹擾或抑制雄激素與受體結合的化合物，而不考慮機理。 雄激素受體調節劑的實例包括非那甯胺和其他 5 α -還原酶抑制劑、尼魯米特、氟他胺、比卡魯胺、利阿唑和阿比特龍醋酸酯。

“類維生素 A 受體調節劑”是指幹擾或抑制類維生素 A 與受體結合的化合物，而不考慮機理。 該類維生素 A 受體調節劑的實例包括貝沙羅汀、維甲酸、13-順-維甲酸、9-順-維甲酸、 α -二氟甲基鳥氨酸， ILX23-7553、反-N-（4'-羥基苯基）維甲醯胺（trans-N-(4'-hydroxyphenyl) retinamide）和 N-4-羧基苯基維甲醯胺。

“細胞毒素/細胞生長抑制劑”是指主要通過直接幹擾細胞功能或抑制或幹擾細胞有絲分裂（mitosis）引起細胞死亡或抑制細胞增殖的化合物，包括烷基化劑、腫瘤壞死因子、嵌入劑、缺氧活化化合物、微管抑制劑/微管-穩定劑、有絲分裂驅動蛋白抑制劑、有絲分裂過程相關激酶抑制劑、抗代謝物、生物響應調節劑、激素/抗激素治療劑、造血生長因子、單克隆抗體靶向治療劑、拓撲異構酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑和泛素連接酶抑制劑。 細胞毒素劑的實例包括，但不限於，環磷醯胺（cyclophosphamide）、苯丁酸氮芥卡莫司汀（chlorambucil carmustine, BCNU）、洛莫司汀（lomustine, CCNU）、白消安（busulfan）、蘇消安（treosulfan）、sertenif、惡病質素（cachectin）、異環磷醯胺（ifosfamide）、他索納名（tasonermin）、氯尼達明（lonidamine）、卡鉑、六甲蜜胺（altretamine）、潑尼氮芥（prednimustine）、二溴衛矛醇（dibromodulcitol）、雷莫司汀（ranimustine）、福莫司汀（fotemustine）、奈達鉑（Nedaplatin）、aroplatin、奧沙利鉑（Oxaliplatin）、替莫唑胺（Temozolomide）、甲磺酸甲酯、甲基苄肼（procarbazine）、達卡巴嗪（dacarbazine）、heptaplatin、雌莫司汀（estramustine）、英丙舒凡甲磺酸鹽（improsulfan tosilate）、曲磷胺（trofosfamide）、尼莫司汀（nimustine）、二溴螺氯鉍（dibrospidium）鹽酸鹽、嘧啶替派（pumitepa）、洛鉑（lobaplatin）、賽特鉑（satraplatin）、甲基絲裂黴素（profiromycin）、順鉑、伊洛福芬（irofulven）、dexifosfamide、順-氨基二氯(2-甲基-吡啶)鉑、苄基鳥嘌呤、葡磷醯胺（glufosfamide）、GPX100、(反,反,反)-雙-mu-(己烷-1,6-二胺)-mu-[二胺-鉑(II)]雙[二胺(氯)鉑(II)]四氯化物、二 arizidiny spermine、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羥基十一烷基)-3,7-二甲基黃嘌呤、佐柔比星（zorubicin）、伊達比星（idarubicin）、柔紅黴素（daunorubicin）、比生群（bisantrene）、米托蒽醌（mitoxantrone）、吡柔比星（pirarubicin）、吡蔡非特（Pinafide）、戊柔比星

(valrubicin)、氨柔比星(amrubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、抗癌肽類(antineoplaston)、3'-脫氨基-3'-嗎啉代-13-脫氧-10-羥基洋紅黴素、annamycin、加柔比星(galarubicin)、依利奈法德(elinafide)、MENI 0755 和 4-去甲氧基-3-脫氨基-3-aziridinyl-4-甲基磺醯基-柔紅黴素[WO 00/50032]。

在一個實施方案中，本發明所述的化合物可聯合烷基化試劑應用。

烷基化試劑包括，但不限於，氮芥類：環磷醯胺、異環磷醯胺、曲磷胺(trofosfamide)和苯丁酸氮芥(chlorambucil)；亞硝基脲類：卡莫司汀(carmustine, BCNU)和洛莫司汀(lomustine, CCNU)；烷基磺酸鹽類：白消安和蘇消安(treosulfan)；三氮烯類：達卡巴嗪、甲基苄肼和替莫唑胺；鉑配合物類：順鉑、卡鉑、aroplatin 和奧沙利鉑。

在一個實施方案中，所述烷基試劑是達卡巴嗪。達卡巴嗪給藥對象的施用劑量範圍是約 150 mg/~約 250 mg/ (對象體表區域面積)。在另一個實施方案中，達卡巴嗪可以 5 天連續靜脈給藥對象，每天一次，劑量範圍約 150 mg/m²~約 250 mg/m²。

在一個實施方案中，所述烷基化試劑是甲基苄肼。甲基苄肼給藥對象的劑量範圍是約 50 mg/m²~約 100 mg/m² (對象體表區域面積)。在另一個實施方案中，甲基苄肼可以 5 天連續靜脈給藥對象，每天一次，劑量範圍約 50 mg/m²~約 100 mg/m²。在一個實施方案中，所述烷基試劑是替莫唑胺。替莫唑胺給藥對象的劑量範圍是約 150 mg/m² (對象體表區域面積) 到約 200 mg/m²。在另一個實施方案中，替莫唑胺可以 5 天連續口服給藥對象，每天一次，劑量範圍約 150 mg/m² 到約 200 mg/m²。

抗有絲分裂劑的實例包括別秋水仙堯、軟海綿素 B、秋水仙堯、秋水仙堯衍生物、dolstatin 10、美登素、利索新、硫代秋水仙堯和三苯甲基半胱氨酸。

缺氧活化化合物的一個實例是替拉紫明。

蛋白酶體抑制劑的實例包括，但不限於，乳胞素、硼替佐米，epoxomicin 和肽醛類如 MG 132、MG 115 和 PSI。

實施例微管抑制劑/微管-穩定劑的實例包括紫杉醇、長春地辛硫酸酯、長春新城、長春花城、長春瑞濱、3',4'-二去氫-4'-脫氧-8'-norvincal leukoblastine、多西他賽、利索新、多拉司他汀、米伏布林(mivobulin) 羥乙基磺酸酯、auristatin、西馬多丁、RPR1 09881、BMS 184476、長春氟寧、cryptophycin、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺醯胺、脫水長春城、N,N-二甲基-L-纈氨醯基-L-纈氨醯基-N-甲基-L-纈氨醯基-L-脯氨醯基-L-脯

氨酸-t-丁醯胺、TDX258、埃博黴素（參見例如美國專利 US6,284,781 和 US6,288,237）和 BMS 188797。拓撲異構酶抑制劑的某些實例是托泊替康、hycaptamine、伊立替康、魯比替康、依沙替康、吉美替康（gimetecan）、diflomotecan、甲矽烷基-喜樹城、9-氨基喜樹城、喜樹城、克立那托（crisnatol）、絲裂黴素（mitomycin）C、6-乙氧基丙醯基-3',4'-O-exo-苯亞甲基-教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡啶並[3,4,5-k]吡啶-2-(6H)丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氫-9-羥基-4-甲基-1H,12H-苯並[de]吡喃並[3',4':b,7]-吡啶並[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮、勒托替康、7-[2-(N-異丙基氨基)乙基]-(20S)喜樹城、BNP1350、BNPII 100、BN80915、BN80942、依托泊苷磷酸酯、替尼泊苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脫氧-依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羥基-5,6-二甲基-6H-吡啶並[4,3-b]嘓啶-1-甲醯胺、asulacrine、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羥基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro 氟(3',4':6,7)萘並(2,3-d)-1,3-二氧-6-酮、2,3-(亞甲基二氧)-5-甲基-7-羥基-8-甲氧基苯並[c]-phenanthridinium、6,9-雙[(2-氨基乙基)氨基]苯並[g]異喹啉-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羥基-2-(2-羥基乙基氨基甲基)-6H-吡啶並[4,5,1-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-硫雜蒽-4-基甲基]甲醯胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲醯胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羥基-7H-茛並[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司鈉；非喜樹城類拓撲異構酶-1 抑制劑，如吡啶嘓啶類；和雙拓撲異構酶-1 和 II 抑制劑，如苯並吩嗪類、XR 20 115761MLN 576 和苯並吡啶並吡啶。在一個實施方案中，所述拓撲異構酶抑制劑是伊立替康。伊立替康給藥對象劑量範圍是約 50 mg/m²~約 150 mg/m²（對象體表區域面積）。在另一個實施方案中，伊立替康可以靜脈滴注給藥對象，在 1-5 天的 5 天連續給藥劑量範圍是約 50mg/m²~約 150mg/m²，每天一次，然後再在 28-32 的 5 天連續靜脈滴注給藥，劑量範圍約 50mg/m²~約 150mg/m²（對象體表區域面積），每天一次，最後再在 55-59 的 5 天連續靜脈滴注給藥，劑量範圍約 50mg/m²~約 150mg/m²。

有絲分裂驅動蛋白抑制劑的實例，尤其是人有絲分裂驅動蛋白抑制劑 KSP 在國際專利公開號 WO 01/30768、WO 01/98278、WO 02/056880、WO 03/050,064、WO 03/050,122、WO 03/049,527、WO 03/049,679、WO 03/049,678、WO 03/039460、WO 03/079973、WO 03/099211、WO 2004/039774、WO 03/105855、WO 03/106417、WO 2004/087050、WO 2004/058700、WO 2004/058148 和 WO 2004/037171，以及美國專利

申請號 US 2004/132830 和 US 2004/132719 的文獻中均有記載。在一個實施方案中，有絲分裂驅動蛋白抑制劑包括，但不限於，KSP 抑制劑、MKLP1 抑制劑、CENP-E 抑制劑、MCAK 抑制劑、KIFL4 抑制劑、Mphosphl 抑制劑和 Rab6-KIFL 抑制劑。“有絲分裂過程相關的激酶抑制劑”包括，但不限於，極光激酶抑制劑、polo-樣激酶（Polo-like kinases, PLK）抑制劑優選 PLK-I 抑制劑、bub-1 抑制劑和 bub-R1 抑制劑。

“抗惡性細胞增殖劑”包括反義 RNA 和反義 DNA 寡核苷酸，例如 G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231 和 INX3001，和抗代謝物，例如依諾他濱（enocitabine）、卡莫氟（carmofur）、替加氟（tegafur）、噴司他丁（pentostatin）、去氧氟尿苷（doxifluridine）、三甲曲沙（trimetrexate）、氟達拉濱（fludarabine）、卡培他濱（capecitabine）、加洛他濱（galocitabine）、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽酯（cytarabine ocfosfate）、fosteabine 氫氧化鈉、雷替曲塞（raltitrexed）、paltitrexid、乙嘧替氟（emitefur）、tiazofurin、地西他濱（decitabine）、諾拉曲特（nolatrexed）、培美曲塞（pemetrexed）、nelzarabine、2'-脫氧-2'-甲基 idenecytidine、2'-氟亞甲基-2'-脫氧胞苷、N-[5-(2,3-二氫-苯並呋喃基)磺醯基]-N-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脫氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四二烯醯基 J 甘氨酸基氨基 J-L-甘油-B-L-manno-hepto 吡喃糖基 J 腺嘌呤、aplidine、海鞘素（ecteinascidin）、曲沙他濱（troxacitabine）、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氫-3H-嘧啶並[5,4-b][1,4]噻嗪-6-基-(5)-乙基]-2,5-thienoyl-L-穀氨酸、氨喋呤（aminopterin）、5-氟尿嘧啶（5-flurouracil）、阿拉諾新（alanosine）、11-乙醯基-8-(甲醯胺基氧甲基)-4-甲醯基-6-甲氧基-14-氧雜-1,11-二氮雜四環(7.4.1.0.0)-十四烷-2,4,6-trienyl-9-基乙酸酯、苦馬豆素（swainsonine）、洛美曲索（lometrexol）、右雷佐生（dexrazoxane）、蛋氨酸酶（methioninase）、2'-氰基-2'-脫氧-N4-棕櫚醯基-1-B-D-arabino furanosyl 胞嘧啶和 3-氨基嘧啶-2-甲醛縮氨基硫脲。

單克隆抗體靶向治療劑的實例包括，那些連接癌症細胞特異性或靶細胞特定單克隆抗體具有細胞毒素劑或放射性同位素的治療劑。例子包括百克沙。

“HMG-CoA 還原酶抑制劑”是指 3-羥基-3-甲基戊二醯-CoA 還原酶抑制劑。可使用的 HMG-CoA 還原酶抑制劑包括，但不限於，洛伐他汀（lovastatin, MEVACOR®; 參見美國專利號 US4,231,938、US4,294,926 和 US4,319,039）、辛伐他汀（simvastatin、ZOCOR®; 參見美國專利號 US4,444,784、US4,820,850 和 US4,916,239）、普伐他汀（pravastatin, PRAVACHOL®; 參見美國專利號 US4,346,227、US4,537,859、US4,410,629、US5,030,447 和 US5,180,589）、氟伐他汀（fluvastatin, LESCOL®; 參見美國專利號

US5,354,772、US4,911,165、US4,929,437、US5,189,164、US5,118,853、US5,290,946 和 US5,356,896) 和阿托伐他汀 (atorvastatin, LIPITOR®; 參見美國專利號 US5,273,995、US4,681,893、US5,489,691 和 US5,342,952)。這些 HMG-CoA 還原酶抑制劑及其他的在本發明的方法中可用的 HMG-CoA 還原酶抑制劑公開見文獻: 化學工業 (Chemistry & Industry) 出版社於 1996 年 02 月 05 日出版的,《降膽固醇藥物 (Cholesterol Lowering Drugs)》(M. Yalpani 編) 的第 85-89 頁中的第 87 頁; 美國專利號 US4,782,084 和 US4,885,314。本文中的術語 HMG-CoA 還原酶抑制劑包括, HMG-CoA 還原酶抑制活化合物性所有藥學上可接受的內酯和開環酸形式 (例如, 其中內酯環打開形成遊離酸) 以及鹽和酯形式。因此這些鹽、酯、開環酸和內酯形式的用途也包括在本發明範圍內。“異戊二烯基-蛋白轉移酶抑制劑”是指可抑制任何一種異戊二烯基-蛋白轉移酶或其任意組合物的化合物, 包括法尼基蛋白轉移酶 (farnesyl-protein transferase, FPTase)、I 型香葉烯基蛋白轉移酶 (geranylgeranyl-protein transferase type I, GGPTase-I) 和 II-型香葉烯基蛋白轉移酶 (geranylgeranyl-protein transferase type-II, GGPTase-II, 亦稱 Rab GGPTase)。

異戊二烯基-蛋白轉移酶抑制劑的實例可見於下列出版物以及專利: 國際專利公開號 WO 96/30343、WO 97/18813、WO 97/21701、WO 97/23478、WO 97/38665、WO 98/28980、WO 98/29119、WO 95/32987; 美國專利號 US 5,420,245、US 5,523,430、US 5,532,359、US 5,510,510、US 5,589,485、US 5,602,098; 歐洲專利公開號 EP 0 618 221、EP 675,112、EP 604,181、EP 0 696 593; 國際專利公開號 WO 94/19357、WO 95/08542、WO 95/11917、WO 95/12612、WO 95/12572、WO 95/10514、US 5,661,152、WO 95/10515、WO 95/10516、WO 95/24612、WO 95/34535、WO 95/25086、WO 96/05529、WO 96/06138、WO 96/06193、WO 96/16443、WO 96/21701、WO 96/21456、WO 96/22278、WO 96/24611、WO 96/24612、WO 96/05168、WO 96/05169、WO 96/00736; 美國專利號 US 5,571,792; 國際專利公開號 WO 96/17861、WO 96/33159、WO 96/34850、WO 96/34851、WO 96/30017、WO 96/30018、WO 96/30362、WO 96/30363、WO 96/31111、WO 96/31477、WO 96/31478、WO 96/31501、WO 97/00252、WO 97/03047、WO 97/03050、WO 97/04785、WO 97/02920、WO 97/17070、WO 97/23478、WO 97/26246、WO 97/30053、WO 97/44350、WO 98/02436 和美國專利號 US 5,532,359。用於異戊二烯基-蛋白質轉移酶抑制劑在血管生成中的作用的實例參見 European J. of Cancer (1999), 35(9):1394-1401。

“血管生成抑制劑”是指可抑制新血管形成的化合物，而不考慮機理。血管生成抑制劑的實例包括，但不限於：酪氨酸激酶抑制劑如酪氨酸激酶受體 FIT-I (tyrosine kinase receptors FIT-I, VEGFR1) 抑制劑和 FIK-I/KDR (VEGFR2) 抑制劑；表皮源性抑制劑；成纖維細胞源性抑制劑或血小板生長抑制劑；基質金屬蛋白酶 (matrix metalloprotease, MMP) 抑制劑；整合素阻斷劑；幹擾素- α ，白細胞介素-12；戊聚糖多硫酸酯；環氧酶抑制劑，包括非甾體抗炎藥 (nonsteroidal anti-inflammatories, NSAIDs) 如阿司匹林和布洛芬，以及選擇性環氧合酶-2 抑制劑如塞來考昔和羅非考昔[PNAS (1992) 89:7384; JNC/ (1982) 69:475; Arch. Ophthalmol. (1990) 108:573; Anat. Rec. (1994) 238:68; FEBS Letters (1995) 372:83; Clin. Orthop. (1995) 313:76; J. Mol. Endocrinol. (1996) 16:107; Jpn. J. Pharmacol. (1997) 75:105; Cancer Res. (1997) 57:1625; Cell (1998) 93:705; Intl. J. Mol. Med. (1998) 2:715; J. Biol. Chem. (1999) 274:9116]; 甾體類抗炎劑{如皮質類固醇、鹽皮質激素、地塞米松 (dexamethasone)、強的松 (prednisone)、潑尼松龍 (prednisolone)、methylpred、倍他米松 (betamethasone)}；羧基氨基三唑 (carboxyamidotriazole)；康普立停 A-4 (Combretastatin A-4)；角鯊胺 (Squalamine)；6-O-氯乙酰基-羰基-煙酸醇 (6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol)；薩力多胺 (thalidomide)；血管生成抑制素；肌鈣蛋白-1；血管緊張素 II 拮抗劑[J. Lab. Clin. Med. (1985) 105:141-145]和 VEGF 抗體[Nature Biotechnology (1999) 17:963-968; Kim 等. Nature (1993) 562:841-844; 國際專利公開號 WO 00/44777; 國際專利公開號 WO 00/61186]。

其他調節或抑制血管生成的以及也可以用於與本發明所述的化合物聯合的治療藥物包括調節或抑制凝固和纖維蛋白溶解系統的藥物[參見綜述 Clin. Chem. La. Med. (2000) 38:679-692]。該調節或抑制凝固和纖維蛋白溶解路徑的藥物的實例包括，但不限於肝素 (heparin)[參見 Thromb. Haemost. (1998) 80:10-23]、小分子肝素和羧肽酶 U 抑制劑{亦稱凝血酶激活的纖溶抑制物的抑制劑 (inhibitors of active thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFIa)}[參見 Thrombosis Res. (2001) 101:329-354]。TAFIa 抑制劑已公開見國際專利公開號 WO 03/013,526 和美國專利號 US60/349,925(申請日 2002 年 02 月 18 日)。

“細胞周期檢驗點幹擾劑”是指可抑制轉導細胞周期檢驗點信號蛋白激酶的化合物，因此能敏化 DNA 損傷藥物對癌症細胞的作用。這些藥物包括 ATR 抑制劑、ATM 抑制劑、Chk1 激酶抑制劑、Chk2 激酶抑制劑、cdk 激酶抑制劑和 cdc 激酶抑制劑，具體實例是 7-羥基星形孢菌素()、星形孢菌素()、flavopiridol、CYC202 (Cyclacel) 和 BMS-387032。

“細胞增殖和存活信號通路抑制劑”是指可抑制細胞表面受體和這些表面受體的信號轉導通路下遊的化合物。這些藥物包括，EGFR 抑制物的抑制劑{如吉非替尼（gefitinib）和厄洛替尼（erlotinib）}、ERB-2 抑制劑{如曲妥珠單抗（trastuzumab）}、IGFR 抑制物（例如國際專利公開號 WO 03/059951 中公開的那些）、細胞因子受體，MET 抑制劑、PI3K 抑制劑（例如 LY294002）、絲氨酸/蘇氨酸激酶（包括，但不限於，Akt 抑制劑，如國際專利公開號 WO 03/086404、WO 03/086403、WO 03/086394、WO 03/086279、WO 02/083675、WO 02/083139、WO 02/083140 和 WO 02/083138 中公開的）、Raf 抑制劑（如 BAY-43-9006）、MEK 抑制劑（如 CI-1040 和 PD-098059）和 mTOR 抑制劑（如惠氏公司的 CCI-779 和阿瑞雅德公司的 AP23573）。這些藥物包括小分子抑制劑化合物和抗體拮抗劑。

“細胞凋亡誘導劑”包括 TNF 受體家族成員活化劑（包括 TRAIL 受體）。本發明也包括聯合 NSAID's，其中 NSAID's 是選擇性 COX-2 抑制劑。出於本發明的目的，作為選擇性 COX-2 抑制劑的 NS AID's 的定義是：當用細胞或微粒體試驗評估的 COX-2 IC₅₀ 值較 COX-I IC₅₀ 值的比例測量時，那些抑制 COX-2 較 COX-I 具有至少 100 倍特異性的 NS AID's 化合物。

這些化合物包括，但不限於，以下專利公開的化合物：美國專利號 US5,474,995、US 5,861,419、US 6,001,843、US 6,020,343、US 5,409,944、US 5,436,265、US 5,536,752、US 5,550,142、US 5,604,260、US5,698,584、US 5,710,140；國際專利公開號 WO 94/15932；美國專利號 US 5,344,991、US 5,134,142、US 5,380,738、US 5,393,790、US 5,466,823、US 5,633,272 和 US 5,932,598；據此所有的這些化合物均被參考合並。

具體應用於本發明的治療方法中的 COX-2 抑制劑是 5-氯-3-(4-甲基磺醯基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶或其藥學上可接受的鹽。

已公開的具體的 COX-2 抑制劑化合物及在本發明中使用的化合物包括，但不限於：帕瑞考昔（parecoxib）、CELEBREX[®]和 BEXTRA[®]及其藥學上可接受的鹽。

其他血管生成抑制劑的實例包括，但不限於，內皮抑素（endostatin）、ukrain、ranpirnase、IM862、5-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)環氧乙基]-1-氧雜螺[2,5]oct-6-基(氯乙醯基)氨基甲酸酯、acetyldinanaline、5-氨基-1-[[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲醯基)苯基]甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺、CM101、角鯊胺（squalamine）、康普立停（combretastatin）、RPI4610、NX31838、硫酸鹽化的甘露五糖磷酸酯、7,7-(羧基-雙[亞氨基-N-甲基-4,2-吡

咯並羰基亞氨基[N-甲基-4,2-吡咯]-羰基亞氨基]-雙-(1,3-萘二磺酸鹽)和 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亞甲基]-2-吲哚酮(3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone, SU5416)。

如以上使用,“整合素阻斷劑”是指:可選擇性地拮抗、抑制或阻礙生理配體與 0Cyβ3 整合蛋白結合的化合物,可選擇性地拮抗、抑制或阻礙生理配體與 αvβ5 整合蛋白結合的化合物,可拮抗、抑制或阻礙生理配體既與 0Cyβ3 整合蛋白又與 0Cyβ5 整合蛋白的化合物,以及可拮抗、抑制或阻礙具體整合蛋白在毛細管內皮細胞上表達活性的化合物。該術語也可以指整合蛋白 0Cyβ6j 0Cvβ8、oqβi、0C2βl、0C5βi、0C6βl 和 0C6β4 的拮抗劑。該術語也可以指整合蛋白 αvβ3、αvβ5、αvβ6、oCvβ8、oqβi、0C2βl、βsoq、0C6βl 和 0C6β4 任意組合的拮抗劑。

酪氨酸激酶抑制的某些具體實例包括: N-(三氟甲基苯基)-5-甲基異惡唑-4-甲醯胺、3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)甲基 idenyl]吲哚啉-2-酮、17-(烯丙基氨基)-17-去甲氧基格爾德黴素、4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]喹啉、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉胺、BIBXl 382、2,3,9,10,11,12-六氫-10-(羥甲基)-10-羥基-9-甲基-9, 12-環氧基-1H-二吲哚並[1,2,3-fg:3',2',l'-kl]吡咯並[3,4-i][1,6]苯並二氮雜環辛-1-酮、SH268、染料木素 (genistein)、STI571、CEP2563、4-(3-氯苯基氨基)-5,6-二甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶甲烷磺酸鹽、4-(3-溴-4-羥基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹啉、4-(4'-羥基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹啉、SU6668、STI571A、N-4-氯苯基-4-(4-吡啶基甲基)-1-酞嗪胺和 EMD121974。

在一個實施方案中,本發明所述的化合物可用於治療和或預防諸如 Me-Lex (MeOSO₂(CH₂)-lexitropsin) 等選擇性 N3-腺嘌呤甲基化試劑誘導的壞疽出現。

與除了抗癌化合物以外的化合物的聯用也包括在本發明的所述方法的範圍內。例如,本發明要求保護的化合物聯合 PPAR-γ (如 PPAR-gamma) 激動劑和 PPAR-δ (如 PPAR-delta) 激動劑用於治療特定的惡性腫瘤。PPAR-γ 和 PPAR-δ 是核過氧化物酶體增植物激活受體 (peroxisome proliferator-activated receptors) γ 和 δ。PPAR-γ 在內皮細胞上的表達及其在血管生成中的關係已經在文獻中有報道[參見 J. Cardiovasc. Pharmacol. (1998) 31:909-913; J. Biol. Chem. (1999) 274:9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. (2000) 41:2309-2317]。最近,體外研究結果已表明 PPAR-γ 激動劑可以抑制 VEGF 血管響應; 曲格列酮 (troglitazone) 和羅格列酮 (rosiglitazone) 馬來酸都可以抑制小鼠的視網膜新血管形成進展。[Arch. Ophthalmol. (2001) 119:709-717]。PPAR-γ 激動劑和 PPAR-γ/α

激動劑的實例包括，但不限於，噻唑烷二酮類{如 DRF2725、CS-OI1、曲格列酮、羅格列酮和吡格列酮 (Pioglitazone) }、非諾貝特 (fenofibrate)、吉非貝齊 (gemfibrozil)、氯貝丁酯 (clofibrate)、GW2570、SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NPOI10、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[(5,7-二丙基-3-三氟甲基-1,2-苯並異噻唑-6-yl)氧基]-2-甲基丙酸[公開在美國專利號 US09/782,856 中]和 2(R)-7-(3-(2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯氧基)丙氧基)-2-乙基色烷-2-羧酸[公開在美國專利號 US60/235,708 和 60/244,697 中]。本發明的另一個實施方案是應用本發明的化合物聯合抗病毒劑{如核苷類似物，包括更昔洛韋 (ganciclovir) }用於治療癌症，參見國際專利公開號 WO98/04290。

本發明的另一實施方案是應用本發明的化合物聯合基因療法治療癌症。對於治療癌症的基因策略參見 Hall 等於 1997 年發表的文章 *Am J Hum Genet*, 61:785-789 和 BC Decker, Hamilton 公司於 2000 年出版的《Cancer Medicine》(Kufe 等編，第五版)一書的第 876-889 頁。基因療法可用於傳遞任何腫瘤抑制基因。這些基因的實例包括，但不限於，第 53 頁，其可通過重組病毒介導的基因轉移[例如，見美國專利號 6,069,134]、uPA/uPAR 拮抗劑["Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," *Gene Therapy*, August (1998) 5(8):1105-13]和幹擾素 gamma[J *Immunol* (2000) 164:217-222]進行傳遞。

本發明所述的化合物也可以聯合固有的多藥耐藥性 (inherent multidrug resistance, MDR) 抑制劑，尤其是轉運蛋白高水平表達相關的 MDR 抑制劑給藥。該 MDR 抑制劑包括糖蛋白 (p-glycoprotein, P-gp)，如 LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853、戊脈安以 (verapamil) 和伐司樸達 (PSC833, valspodar) 的抑制劑。

本發明所述的化合物可用於聯合止吐劑用於治療惡心或嘔吐，包括急性、遲滯性、晚期和先行嘔吐，其可以是由本發明的化合物、單獨地或與放射療法一起使用誘發的。為了預防和/或治療嘔吐，本發明所述的化合物可用於聯合其他止吐劑，尤其是神經激肽-1 受體拮抗劑，5HT₃ 受體拮抗劑如昂丹司瓊 (ondansetron)、格拉司瓊 (granisetron)、托烷司瓊 (tropisetron) 和紮托司瓊 (zatisetron)，GABA_B 受體拮抗劑如巴氯芬 (baclofen)，皮質類固醇如地塞米松 (Decadron, dexamethasone)、Kenalog、Aristocort、Nasalide、Preferid、Benecorten 或其他諸如美國專利號 US2,789,118、2,990,401、3,048,581、3,126,375、3,929,768、3,996,359、3,928,326 和 3,749,712 中公開的類似物，抗多巴胺能

藥如吩噻嗪類{例如普魯氯嗪 (prochlorperazine)、氟非那嗪 (fluphenazine)、硫利達嗪 (thioridazine) 和美索達嗪 (mesoridazine) }, 甲氧氯普胺 (metoclopramide) 或屈大麻酚 (dronabinol) 。 在一個實施方案中, 止吐劑選自神經激肽-1 受體拮抗劑、5HT₃ 受體拮抗劑和皮質類固醇, 可作為佐劑給藥以治療和/或預防因本發明的化合物給藥過程中導致的嘔吐。

神經激肽-1 受體拮抗劑與本發明所述化合物的聯合應用全面論述見,例如: 美國專利號 US5,162,339、5,232,929、5,242,930、5,373,003、5,387,595、5,459,270、5,494,926、5,496,833、5,637,699、5,719,147; 歐洲專利公開號 EP 0 360 390、0 394 989、0 428 434、0 429 366、0 430 771、0 436 334、0 443 132、0 482 539、0 498 069、0 499 313、0 512 901、0 512 902、0 514 273、0 514 274、0 514 275、0 514 276、0 515 681、0 517 589、0 520 555、0 522 808、0 528 495、0 532 456、0 533 280、0 536 817、0 545 478、0 558 156、0 577 394、0 585 913、0 590 152、0 599 538、0 610 793、0 634 402、0 686 629、0 693 489、0 694 535、0 699 655、0 699 674、0 707 006、0 708 101、0 709 375、0 709 376、0 714 891、0 723 959、0 733 632 和 0 776 893; 國際專利公開號 WO 90/05525、90/05729、91/09844、91/18899、92/01688、92/06079、92/12151、92/15585、92/17449、92/20661、92/20676、92/21677、92/22569、93/00330、93/00331、93/01159、93/01165、93/01169、93/01170、93/06099、93/09116、93/10073、93/14084、93/14113、93/18023、93/19064、93/21155、93/21181、93/23380、93/24465、94/00440、94/01402、94/02461、94/02595、94/03429、94/03445、94/04494、94/04496、94/05625、94/07843、94/08997、94/10165、94/10167、94/10168、94/10170、94/11368、94/13639、94/13663、94/14767、94/15903、94/19320、94/19323、94/20500、94/26735、94/26740、94/29309、95/02595、95/04040、95/04042、95/06645、95/07886、95/07908、95/08549、95/11880、95/14017、95/15311、95/16679、95/17382、95/18124、95/18129、95/19344、95/20575、95/21819、95/22525、95/23798、95/26338、95/28418、95/30674、95/30687、95/33744、96/05181、96/05193、96/05203、96/06094、96/07649、96/10562、96/16939、96/18643、96/20197、96/21661、96/29304、96/29317、96/29326、96/29328、96/31214、96/32385、96/37489、97/01553、97/01554、97/03066、97/08144、97/14671、97/17362、97/18206、97/19084、97/19942 和 97/21702; 以及英國專利公開號 GB 2 266 529、2 268 931、2 269 170、2 269 590、2 271 774、2 292 144、2 293

168、2 293 169 和 2 302 689。這些化合物的制備在上述專利和出版物中有全面論述，據此其可通過參考合並。

在一個實施方案中，用於聯合本發明的化合物的神經激肽-1 受體拮抗劑選自：
2-(R)-(1-(R)-(3,5- 雙(三氟甲基基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑並)甲基)嗎啉或其藥學上可接受的鹽，其公開在美國專利號 US 5,719,147 中。

本發明所述的化合物也可以與用於貧血治療的藥物一起給藥。這些貧血治療藥物是，例如，持續促紅細胞生成素受體激動劑{如依泊亭(Epoetin) alfa}。

本發明所述的化合物也可以與用於中性粒細胞減少症治療的藥物一起給藥。這些中性粒細胞減少症治療藥物是，例如，造血生長因子，其可以調節嗜中性白細胞，如人粒細胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)的生成和功能。G-CSF 的實例包括非格司亭(filgrastim)。

本發明所述的化合物可也可以與免疫增強藥物，如左旋咪唑(levamisole)、異丙酯肌苷(isoprinosine)和日達仙(Zadaxin)一起給藥。本發明所述的化合物也可聯合雙膦酸鹽類(理解為包括雙膦酸鹽、二膦酸鹽、雙膦酸和雙膦酸)用於治療和/或預防癌症，包括骨癌。雙膦酸鹽的實例包括，但不限於：依替膦酸鹽(etidronate, Didronel)、帕米膦酸鹽(pamidronate, Aredia)、阿侖膦酸鹽(alendronate, Fosamax)、利塞膦酸(risedronate, Actonel)、唑來膦酸鹽(zoledronate, Zometa)、伊班膦酸鹽(ibandronate, Boniva)、因卡膦酸鹽(incadronate)或英卡膦酸鹽(cimadronate)、氯屈膦酸鹽(clodronate)、EB-1053、米諾膦酸鹽(minodronate)、利塞膦酸鹽(neridronate)、吡利膦酸鹽(piridronate)和替魯膦酸鹽(tiludronate)，包括它們任何的以及所用的藥學上可接受的鹽、衍生物、水合物及其混合物。

因此，本發明的範圍包括本發明要求保護的化合物聯合電離輻射和/或第二種化合物的應用，其中所述第二種化合物選自：HD AC 抑制劑、雌激素受體調節劑、雄激素受體調節劑、類維生素 A 受體調節劑、細胞毒素/細胞抑制劑、抗增殖劑、異戊二烯-蛋白轉移酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、血管生成抑制劑、PPAR- γ 激動劑、PPAR- δ 激動劑、抗病毒劑、固有的多藥耐藥性抑制劑、止吐劑、用於貧血治療的藥物、用於治療嗜中性白血球減少症的藥物、免疫增強藥物、細胞增殖抑制劑和存活信號抑制劑、細胞周期檢驗點幹擾劑、凋亡誘導劑和雙膦酸鹽。

關於本發明所述的化合物的術語“給藥”及其變量（例如“給藥”化合物）是指將所述化合物或其前體藥物藥導入需要治療的動物系統中。當本發明的化合物或其前體藥物聯合一種或一種以上其他活性藥物（如胞毒素劑等）提供時，術語“給藥”及其變量可各自理解為包括同時地和相繼地引入本發明的化合物或其前體藥物和其他的藥物。

本文中術語“組合物”是指涵蓋含有確定含量的指定成分的產品，以及任何可以由確定含量的指定成分組合直接地或間接地形成的產品。

本文中，術語“治療有效量”是指可引發組織、系統、動物或人生物學或醫學反應的活性化合物或藥物試劑的含量，其可有由研究人員、獸醫、醫師或其它臨床醫生探求。

術語“治療”是指治療罹患病理學疾病的哺乳動物，也可以指通過殺死癌細胞減輕疾病的效果，但是也可引起抑制疾病進展，和包括緩解進展速度、停止進展速度、改善疾病和治療疾病的效果。也包括作為預防方法（例如，預防）的治療。

本文中術語“藥學上可接受的”是指：與合理的收益/風險幾率相對應，在合理的醫學判斷範疇內，適合用於接觸對象（如人）組織同時不產生過多毒性、刺激性、過敏性反應或其他問題或並發症的化合物、物質、組合和/或劑型。各種載體、輔料等從與制劑產品的其他組分兼容的意義上來說，也必須是“可接受的”。

術語“輔助的”是指使用化合物聯合已知的治療方法。此類方法包括不同癌症類型治療中使用的細胞毒素方案藥物和/或電離輻射。具體地，這些活性化合物是已知的可增強多種癌症化療治療作用的化合物，其包括用於治療癌症的拓撲異構酶毒性物{如托泊替康（topotecan）、伊立替康（irinotecan）、魯比替康（rubitecan）}、大多數的已知烷基化試劑{如 DTIC、替莫唑胺（temozolamide）}和鉑基藥物{如卡鉑（carboplatin）、順鉑（cisplatin）}。

本申請專利範圍書範圍也包括一種治療癌症的方法，其包括給藥治療有效量的結構式（I）的化合物聯合放射療法 and/或下述化合物。這些化合物選自：HDAC 抑制劑、雌激素受體調節劑、雄激素受體調節劑、類維生素 A 受體調節劑、細胞毒素/細胞抑制劑、抗增殖劑、異戊二烯-蛋白轉移酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、血管生成抑制劑、PPAR- γ 激動劑、PPAR- δ 激動劑、抗病毒劑、固有的多藥耐藥性抑制劑、止吐劑、用於貧血治療的藥物、用於治療嗜中性白血球減少症的藥物、免疫增強藥物、細胞增殖抑制劑和存活信號抑制劑、細胞周期檢驗點幹擾劑、凋亡誘導劑和雙膦酸鹽。

除非另有所指，本文中所用來表示不同成分的數量、反應條件以及說明書和申請專利範圍中所引用的數字在所有情況下都可以理解為有“大約的、大致的”意思。相應地，除有明確的特指外，在說明書及申請專利範圍中所引用的數字參數都是近似的參數，在各自的實驗條件下由於標準誤差的不同有可能會得到不同的數字參數。

本文中，當某一個變量參數在一個化學通式中被引用超過一次時，每一次引用時的定義相對於其他任一次引用的定義都是獨立的。本文所描述的化合物可能含有一個或多個手性中心和/或雙鍵以及諸如此類的結構，也可能存在立體異構體，例如雙鍵立體異構體（比如幾何異構體）、旋光異構體或非對映異構體。相應地，在本文描述的範圍內的任意化學結構，無論是整體還是部分中含有上述類似結構，都包括了此化合物的所有可能的對映異構體和非對映異構體，其中也包括了任一種單純的立體異構體（如單純的幾何異構體、單純的對映異構體或單純的非對映異構體）、對應異構體以及這些異構體的任意一種混合物。消旋異構體和立體異構體的混合物可由本領域技術人員利用公知的分離技術或手性合成法進一步被拆分成對映異構體或立體異構體。

本發明的實施方案可用以下實施例進行解釋。但是，應該這樣理解，本發明的實施方案不限於這些實施例的具體內容，因為它們的其他變量對於本領域的普通技術人員來說根據本發明公開內容是已知的或顯而易見。

除非另有說明，所有溫度都用攝氏度表達。

【實施方式】

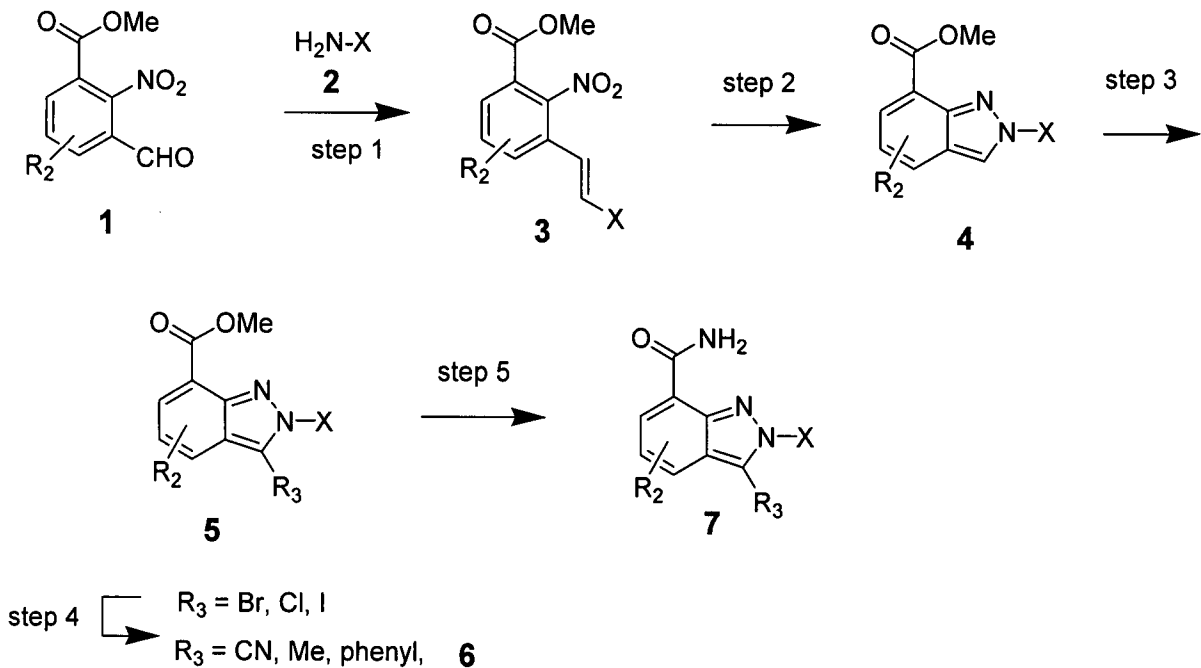
合成

一般來說，本發明所述的化合物可根據方案 1 制備，方案 1 描述了本發明所述的化合物的通用合成路徑，且並非旨在是限定性的。更具體地說，方案 1 描述了吡啶化合物的合成方法。隨後，我們對上述通用合成方法說明的具體實施例進行描述，以使得本領域技術人員能夠制備和使用本發明的吡啶類化合物。該通式中的所有變量已在上文中定義。當本發明所述的化合物具有手性中心時，可採用標準的分離方法（如 SFC）從其外消旋混合物中分離出對映異構體。

苯甲醛（1）可商業購得或採用本領域技術人員已知的常規方法制得。在方案 1 的步驟 1 中，亞胺可由苯甲醛和相應的胺 2 在催化劑（如 4-甲基苯磺酸）存在下容易地制得。方案 1 的後續步驟 2 是閉環反應，將關鍵中間體 3 在高溫下用疊氮化鈉處理引入最終的 N 原子並消除氮氣形成吡啶環，完成閉環反應。在步驟 3 中，將吡啶類化合物

4 與 NBS、NCS 或碘反應，引入鹵原子 R_3 ，如氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br) 或碘 (I)。
對於化合物 6， R_3 為氰基、甲基或苯基，其可由相應的溴化物或碘化物經耦合反應（如 Suzuki 耦合或 Hartwig 耦合）制得。在步驟 5 中，將酯轉化成伯醯胺，得到目標醯胺化合物 7。

通用方案 1

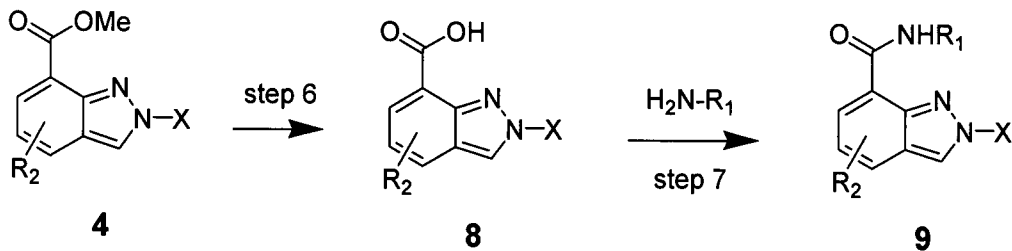


二者擇一地，**方案 2** 概括了另一種可用於制備本發明的醯胺類化合物（如化合物 9）的通用方法。

在**方案 2**的**步驟 6**中，將關鍵中間體 4 在鹼金屬氫氧化物或鹼性醇醇化物（如氫氧化鈉、丁醇鉀）存在下水解得到酸 8。

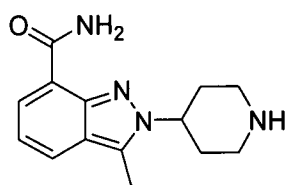
在**步驟 7**中，將酸 8 與適當的胺或肼進行耦合反應可制得目標醯胺類化合物 9。

通用方案 2



實施例 1

3-甲基-2(吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



步驟 1: 4-[(3-甲氧基羰基-2-硝基-苯亞甲基)-氨基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物 3) 的合成

3-醛基-2-硝基苯甲酸甲酯 **1** (1.0eq) 和 4-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯 **2** (1.05eq) 的混合物溶解到乙醇 (0.2M) 中，在氮氣保護下回流攪拌 2 小時，直至 TLC 顯示反應完成 (己烷/EtOAc=75:25)。蒸發除去溶劑，得到化合物 **3** 的白色固體，用於下一步無需進一步純化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K): δ 8.51 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.41 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.67 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.43 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.31 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.16 (2H, d, J=7.8 Hz), 3.94 (3H, s)。

步驟 2: 2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-7-甲酸甲酯 (化合物 4) 的合成

4-[(3-甲氧基羰基-2-硝基-苯亞甲基)-氨基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯 **3** (1.0eq) 和 NaN₃ (1.05eq) 溶於無水 DMF (0.3M)，在氮氣保護和 90°C 溫度下攪拌過夜。所得粗產品真空濃縮，殘留物經矽膠 (silica) 快速制備色譜純化，用 10:90~40:60 的 EtOAc/石油醚梯度洗脫，獲得目標化合物 **4** 的棕色油狀物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K): δ 8.50 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.96-7.90 (3H, m), 7.49 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.38 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.03 (3H, s)。MS (ES) C₁₅H₁₂N₂O₂ 理論值 252，實測值 253 (M+H)⁺。

步驟 3: 2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-7-甲酸甲酯 (化合物 5) 的合成

將 2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-7-甲酸甲酯 **4** (5.49g, 26.0mmol) 溶於 100mL 的四氫呋喃 (THF) 中，在溫度 -78°C 下，向所得溶液中加入 2.0 M 的二異丙基氨基鋰 THF/正庚烷/乙苯溶液 (19.5mL, 39.0mmol)。所得暗橙色溶液在 0°C~5°C 溫度下攪拌 15 分鐘後，在 -78°C 溫度下再次淬冷 15 分鐘。加入碘甲烷 (2.5mL, 40mmol)，上述橙色溶液緩慢升溫至室溫，然後攪拌 17 個小時以上。加入水 (100mL)，用 100mL 乙醚萃取。有機層用 200mL 飽和食鹽水溶液洗，MgSO₄ 乾燥，濃縮，得到橙色固體。過柱提純 (0-50% EtOAc/正己烷) 制得 7-溴-2,3-二甲基-2H-吡啶 (8: R=R'=Me; 5.28 g, 90%) 的沾有黃色的白色固體，無需進一步純化可使用。

步驟 4: 4-(7-甲醯胺基-3-甲基-吡啶-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯的合成

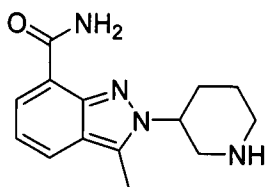
在封管中，將 2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-3-甲基-2H-吡啶-7 甲酸甲酯（化合物 5）在 THF 和 32%aq. NH_3 溶液的混合物中加熱過夜，加熱溫度為 70°C 。所得溶液真空濃縮，殘留物經矽膠（silica）快速制備色譜純化，用 30:70~50:50 的 EtOAc/石油醚梯度洗脫，獲得目標化合物的白色固體。 ^1H NMR（400MHz, DMSO, 300K）： δ 9.33 (1H, s), 8.56 (1H, bs), 8.16 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 8.08-8.00 (2H, m), 7.88 (1H, bs), 7.63 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 7.50 (1H, t, 7.4 Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.9$ Hz)。MS (ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ 理論值 237，實測值 $238 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

步驟 5： 3-甲基-2-(吡啶-4-基)-2H-吡啶-7-甲醯胺（化合物 6）的合成

4-(7-甲醯胺基-3-甲基-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯的三氟乙酸（TFA）/二氯甲烷（DCM）1:1（0.1M）溶液，室溫下攪拌 20 分鐘。真空條件下蒸幹溶劑後，乙醚（ Et_2O ）處理，分離得到標題化合物的淡黃色固體。 ^1H NMR（D6 DMSO, 300K, 600 MHz）： δ (ppm) 8.85 (1H, s), 8.57 (1H, br. s), 8.45 (2H, br. s), 8.01 (1H, d, $J=6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.85 (1H, br. s), 7.25-7.19 (1H, m), 3.34-3.23 (2H, m), 3.07-2.94 (2H, m), 2.85-2.73 (2H, m), 2.26-2.15 (2H, m), 1.65 (3H, s)。MS (ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 理論值 258，實測值 $259 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

實施例 2

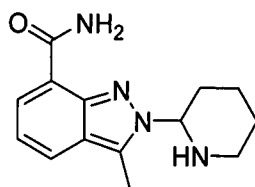
3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



按照實施例1中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯代替4-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯，計算 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 的理論值為 258，實測值為 $259 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

實施例 3

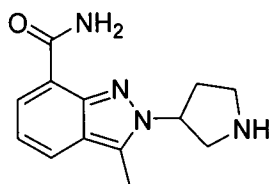
3-甲基-2-(吡啶-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



按照實施例1中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用2-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯代替4-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯，計算 $C_{14}H_{18}N_4O$ 的理論值為 258，實測值為 259 (M+H)⁺。

實施例 4

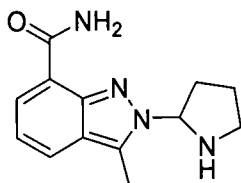
3-甲基-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



按照實施例1中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯，計算 $C_{13}H_{16}N_4O$ (M+H)⁺理論值為 245.2923，實測值為245.2907。

實施例 5

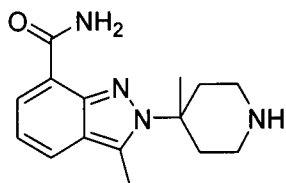
3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



按照實施例1中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用2-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯，計算 $C_{13}H_{16}N_4O$ (M+H)⁺理論值為 245.2923，實測值為245.2907。

實施例 6

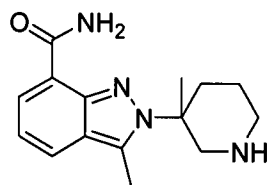
3-甲基-2-(4-甲基-哌啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



按照實施例1中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用4-氨基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯，計算 $C_{15}H_{20}N_4O$ (M+H)⁺理論值為 273.3455，實測值為273.3457。

實施例 7

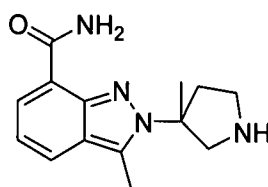
3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成:



按照實施例1中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-氨基-3-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯代替4-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯，計算 $C_{15}H_{20}N_4O$ ($M+H$)⁺理論值為273.3455，實測值為273.3457。

實施例 8

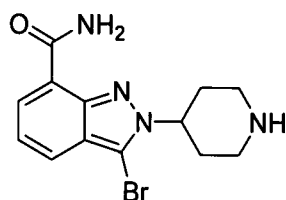
3-甲基-2-(3-甲基-吡咯烷-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成:



按照實施例1中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-氨基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-氨基-吡啶-1-甲酸叔丁酯，計算 $C_{14}H_{18}N_4O$ ($M+H$)⁺理論值為259.3189，實測值為259.3176。

實施例 9

3-溴-2-(吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成:



步驟 1: 3-溴-2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-7-甲酸甲酯的合成:

將 2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-7-甲酸甲酯 **4** (0.659 g, 2.38 mmol) 溶於 2 mL 乙酸中，向所得溶液中逐滴加入溴 (0.122 mL, 2.38 mmol)。所得黃-橙色溶液攪拌 15 分鐘，逐漸產生橙色固體沉澱。所得混合物濃縮得黃色固體，用 20 mL 的 10% NaOH 水溶液處理，20 mL 乙醚分離。有機層用 20 mL 飽和食鹽水溶液洗， $MgSO_4$ 乾燥，過濾，濃縮，得到帶有黃色的白色固體。過柱提純 (0-10% EtOAc/正己烷) 制得 3-溴-7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K): δ 8.50 (1H, s), 8.12

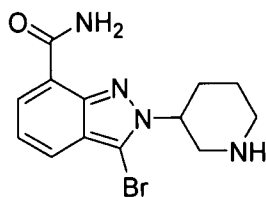
(1H, d, J=7.0 Hz), 7.96-7.90 (3H, m), 7.49 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.38 (1H, t, J=1 7.4 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.03 (3H, s)。 MS (ES) $C_{15}H_{12}N_2O_2$ 理論值 252, 實測值 253 (M+H)⁺。

步驟 2: 3-溴-2-(吡啶-4-基)-2H-吡唑-7-甲醯胺 (化合物 6) 的合成

A solution of 4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯溶於 TFA/DCM 1:1 (0.1 M) 中, 室溫下攪拌 20 分鐘。真空下蒸幹溶劑, 用乙醚 (Et₂O) 處理, 分離得到標題化合物的淡黃色固體。 ¹H NMR (D₆ DMSO, 300K, 600 MHz): δ (ppm) 8.85 (1H, s), 8.57 (1H, br. s), 8.45 (2H, br. s), 8.01 (1H, d, J=6 Hz), 7.96 (1H, d, J=8 Hz), 7.85 (1H, br. s), 7.25-7.19 (1H, m), 3.34-3.23 (2H, m), 3.07-2.94 (2H, m), 2.85-2.73 (2H, m), 2.26-2.15 (2H, m), 1.65 (3H, s)。 MS (ES) $C_{13}H_{15}BrN_4O$ 理論值 323, 實測值 324 (M+H)⁺。

實施例 10

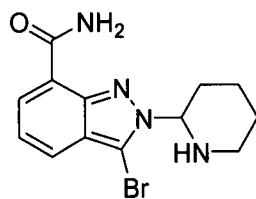
3-溴-2-(吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物, 並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯, $C_{13}H_{15}BrN_4O$ (M+H)⁺理論值為324.04, 實測值為 323.9007。

實施例 11

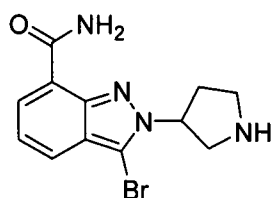
3-溴-2-(吡啶-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物, 並用2-(7-甲醯胺基-3-溴-吡唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯, $C_{13}H_{15}BrN_4O$ (M+H)⁺理論值為324.04, 實測值為 323.9007。

實施例 12

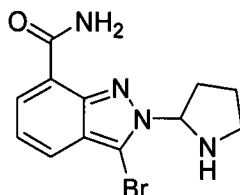
3-溴-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{12}H_{13}BrN_4O$ (M+H)⁺理論值為310.1618，實測值為 310.1624。

實施例 13

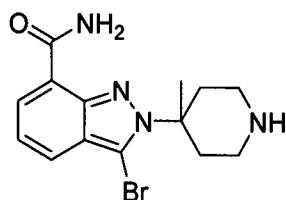
3-溴-2-(吡咯烷-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用2-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{12}H_{13}BrN_4O$ (M+H)⁺理論值為310.1618，實測值為 310.1624。

實施例 14

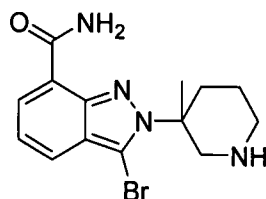
3-溴-2-(4-甲基-吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{14}H_{17}BrN_4O$ (M+H)⁺理論值為338.2150，實測值為338.2147。

實施例 15

3-溴-2-(3-甲基-吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：

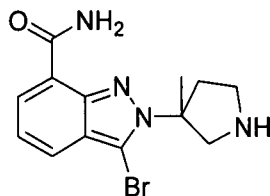


按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基

-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{14}H_{17}BrN_4O$ (M+H)⁺理論值為338.2150，實測值為338.2147。

實施例 16

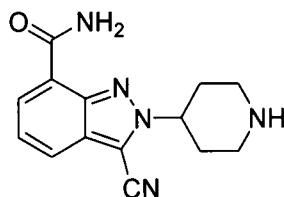
3-溴-2-(3-甲基-吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{13}H_{15}BrN_4O$ (M+H)⁺理論值為324.1884，實測值為324.1897。

實施例 17

3-氰基-2-(吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成：



步驟 1： 3-溴-2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-7-甲酸甲酯的合成

將 2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-7-甲酸甲酯 **4** (0.659 g, 2.38 mmol) 溶於 2 mL 乙酸中，向所得溶液中逐滴加入溴 (0.122 mL, 2.38 mmol)。所得黃-橙色溶液攪拌 15 分鐘，逐漸形成橙色固體沉澱。所得混合物濃縮得黃色固體，用 20 mL 的 10% NaOH 水溶液處理，20 mL 乙醚分離。有機層用 20mL 飽和食鹽水溶液洗， $MgSO_4$ 乾燥，過濾，濃縮，得到帶有黃色的白色固體。柱色譜法 (0-10% EtOAc/正己烷) 制得 3-溴-7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K): δ 8.50 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.96-7.90 (3H, m), 7.49 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.38 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.03 (3H, s)。MS (ES) $C_{15}H_{12}N_2O_2$ 理論值 252，實測值 253 (M+H)⁺。

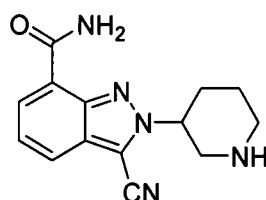
步驟 2： 3-溴-2-(吡啶-4-基)-2H-吡啶-7-甲醯胺 (化合物 **6**) 的合成

4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯溶於 TFA/DCM 1:1 (0.1 M) 中，室溫下攪拌 20 分鐘。真空下蒸幹溶劑，用乙醚 (Et_2O) 處理，分離得到標題化合物的

淡黃色固體。 ^1H NMR (D6 DMSO, 300K, 600 MHz): δ (ppm) 8.85 (1H, s), 8.57 (1H, br. s), 8.45 (2H, br. s), 8.01 (1H, d, $J=6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.85 (1H, br. s), 7.25-7.19 (1H, m), 3.34-3.23 (2H, m), 3.07-2.94 (2H, m), 2.85-2.73 (2H, m), 2.26-2.15 (2H, m), 1.65 (3H, s)。MS (ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ 理論值 269, 實測值 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實施例 18

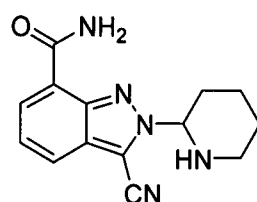
3-氰基-2-(吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 理論值為270.3018，實測值為270.3027。

實施例 19

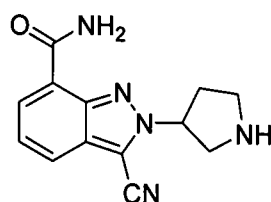
3-氰基-2-(吡啶-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 理論值為270.3018，實測值為270.3027。

實施例 20

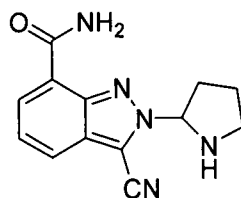
3-氰基-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 理論值為256.2752，實測值為256.2758。

實施例 21

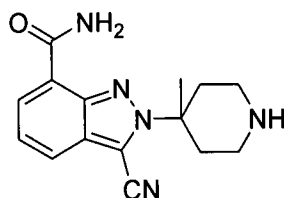
3-氰基-2-(吡咯烷-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{13}H_{13}N_5O$ (M+H)⁺理論值為256.2752，實測值為256.2758。

實施例 22

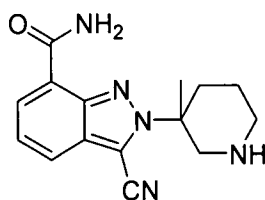
3-氰基-2-(4-甲基-哌啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{15}H_{17}N_5O$ (M+H)⁺理論值為284.3284，實測值為284.3297。

實施例 23

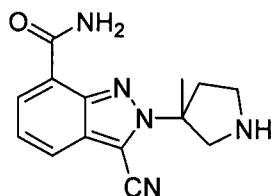
3-氰基-2-(3-甲基哌啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{15}H_{17}N_5O$ (M+H)⁺理論值為284.3284，實測值為284.3297。

實施例 24

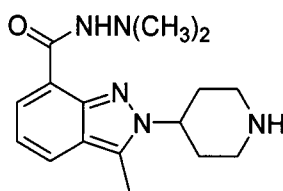
3-氰基-2-(3-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{14}H_{15}N_5O$ (M+H)⁺理論值為270.3018，實測值為270.3032。

實施例 25

3-甲基-2-(吡啶-4-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯肼基)-2H-吲唑的合成：



步驟 1： 3-溴-2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-2H-吲唑-7-甲酸甲酯的合成

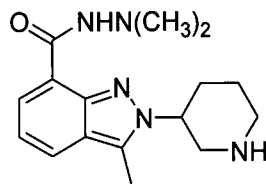
將 2-(1-叔丁氧基羰基-吡啶-4-基)-2H-吲唑-7-甲酸甲酯 **4** (0.659 g, 2.38 mmol) 溶於 2 mL 乙酸中，向所得溶液中逐滴加入溴 (0.122 mL, 2.38 mmol)。所得黃-橙色溶液攪拌 15 分鐘，逐漸形成橙色固體沉澱。所得混合物濃縮得黃色固體，用 20 mL 的 10% NaOH 水溶液處理，20 mL 乙醚分離。有機層用 20 mL 飽和食鹽水溶液洗，MgSO₄ 乾燥，過濾，濃縮，得到帶有黃色的白色固體。過柱提純 (0-10% EtOAc/正己烷) 制得 3-溴-7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吲唑。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) : 8.50 (1H, s), 8.12 (1, d, J=7.0 Hz), 7.96-7.90 (3H, m), 7.49 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.38 (1, t, J=7.4 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.03 (3H, s)。MS (ES) C₁₅H₁₂N₂O₂ 理論值 252，實測值 253 (M+H)⁺。

步驟 2： 3-溴-2-(吡啶-4-基)-2H-吲唑-7-甲醯胺 (化合物 **6**) 的合成

將 4-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯溶於 TFA/DCM 1:1 (0.1 M) 中，室溫下攪拌 20 分鐘。真空下蒸幹溶劑，用乙醚 (Et₂O) 處理，分離得到標題化合物的淡黃色固體。¹H NMR (D₆ DMSO, 300K, 600 MHz) : δ (ppm) 8.85 (1, s), 8.57 (1, br. s), 8.45 (2H, br. s), 8.01 (1, d, J=6 Hz), 7.96 (1, d, J=8 Hz), 7.85 (1, br. s), 7.25-7.19 (1, m), 3.34-3.23 (2H, m), 3.07-2.94 (2H, m), 2.85-2.73 (2H, m), 2.26-2.15 (2H, m), 1.65 (3H, s)。MS (ES) C₁₆H₂₃N₅O 理論值 301，實測值 302 (M+H)⁺。

實施例 26

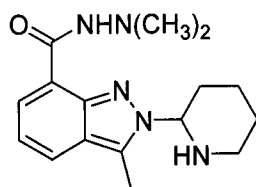
3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯肼基)-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{16}H_{23}N_5O$ (M+H)⁺理論值為302.3867，實測值為302.3856。

實施例 27

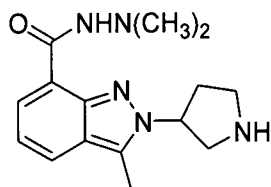
3-甲基-2-(吡啶-2-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯肼基)-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{16}H_{23}N_5O$ (M+H)⁺理論值為302.3867，實測值為302.3872。

實施例 28

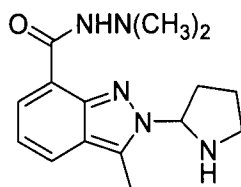
3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯肼基)-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{15}H_{21}N_5O$ (M+H)⁺理論值為288.3601，實測值為288.3624。

實施例 29

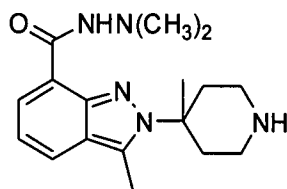
3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯肼基)-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{15}H_{21}N_5O$ (M+H)⁺理論值為288.3601，實測值為288.3624。

實施例 30

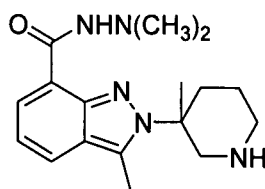
3-甲基-2-(4-甲基吡啶 4-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯肼基)-2H-吡啶的合成：



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{17}H_{25}N_5O$ (M+H)⁺理論值為316.4133，實測值為316.4139。

實施例 31

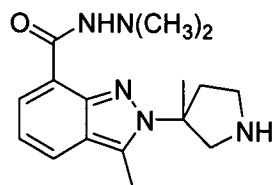
3-甲基-2-(3-甲基-吡啶 3-基)--7-(N',N'-二甲基甲醯肼基)2H-吡啶的合成：



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{17}H_{25}N_5O$ (M+H)⁺理論值為316.4133，實測值為316.4139。

實施例 32

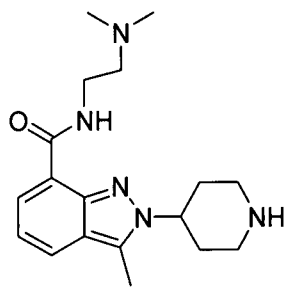
3-甲基-2-(3-甲基-吡咯烷 3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯肼基)-2H-吡啶的合成：



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{16}H_{23}N_5O$ (M+H)⁺理論值為302.3867，實測值為302.3873。

實施例 33

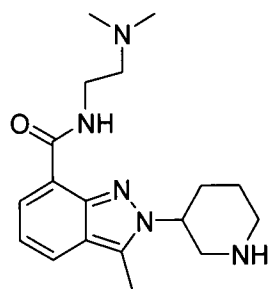
3-甲基-2-(吡啶-4-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{18}H_{27}N_5O$ (M+H)⁺理論值為330.4399，實測值為330.4405。

實施例 34

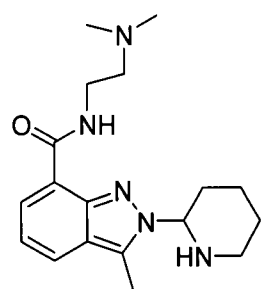
3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{18}H_{27}N_5O$ (M+H)⁺理論值為330.4399，實測值為330.4405。

實施例 35

3-甲基-2-(吡啶-2-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶的合成:

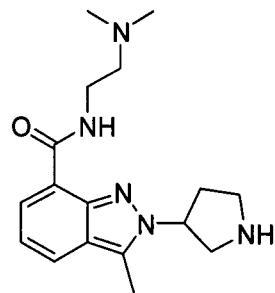


按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{18}H_{27}N_5O$ (M+H)⁺理論值為330.4399，實測值為330.4405。

實施例 36



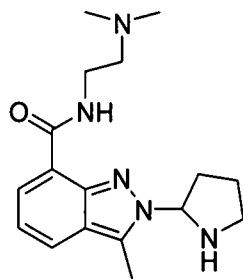
3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吲唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{17}H_{25}N_5O$ (M+H)⁺理論值為316.4133，實測值為316.4139。

實施例 37

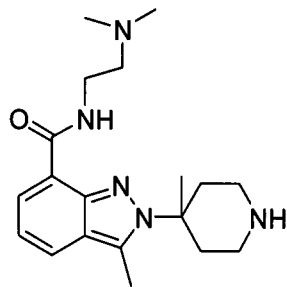
3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吲唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{17}H_{25}N_5O$ (M+H)⁺理論值為316.4133，實測值為316.4139。

實施例 38

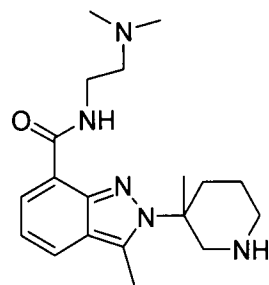
3-甲基-2-(4-甲基-吡啶 4-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吲唑的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吲唑-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯， $C_{19}H_{29}N_5O$ (M+H)⁺理論值為344.4665，實測值為344.4671。

實施例 39

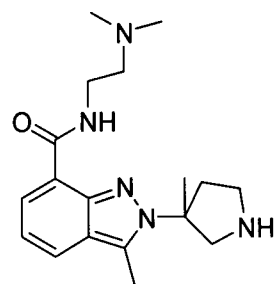
3-甲基-2-(3-甲基-吡啶 3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶的合成:



按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯，C₁₉H₂₉N₅O (M+H)⁺理論值為344.4665，實測值為344.4671。

實施例 40

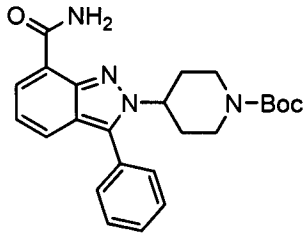
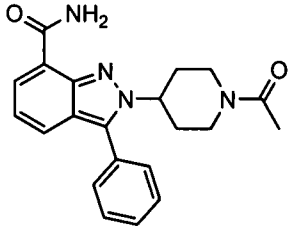
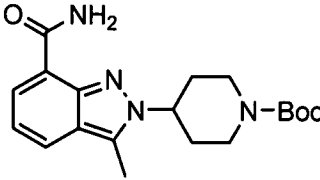
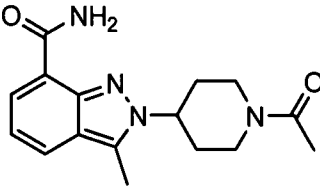
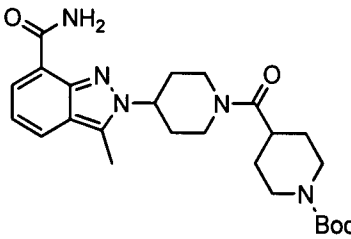
3-甲基-2-(3-甲基-吡咯烷-3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶的合成:

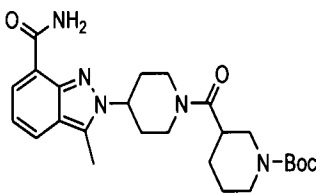
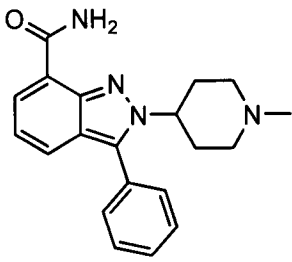
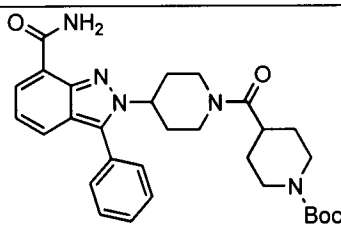


按照實施例9中所描述的相同步驟和條件合成目標標題化合物，並用3-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替4-(7-甲醯胺基-3-溴-吡啶-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯，C₁₈H₂₇N₅O (MH⁺)理論值為330.4399，實測值為330.4405。

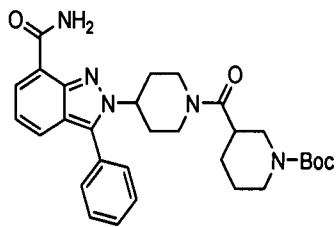
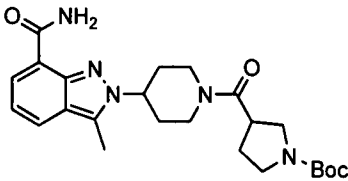
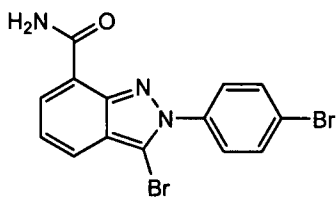
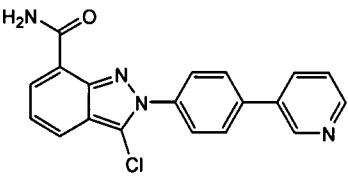
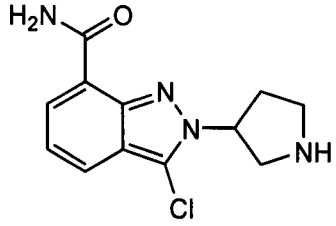
Ex No	Chemical Name	Structure	Physical Data
41	3-苯基-2-(鹽酸吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶		¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.20 (s, 1H)、8.12 (m, 1H)、7.93 (m, 2H)、7.84 (s, 1H)、7.41-7.57 (m, 4H)、7.22 (t, 1H)、4.88 (m, 1H)、3.09 (m, 2H)、2.55 (m, 2H)、2.08 (m, 4H)。 LC/MS(M+H) ⁺ : 理論值357.9，實測值358.0。



42	4-(7-甲醯胺基-3-苯基-2H-呔唑-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯		LC/MS(M+H) ⁺ ：理論值421.5，實測值421.5。
43	2-(1-乙醯基吡啶-4-基)-3-苯基-7-甲醯胺基-2H-呔唑		LC/MS(M+H) ⁺ 理論值363.4，實測值363.9。
44	4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-呔唑-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯		¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆)：8.56 (s, 1H)、7.95 (m, 1H)、7.71 (m, 2H)、7.17 (s, 1H)、4.78(m, 1H)、4.09 (m, 2H)、3.01 (m, 2H)、2.08 (m, 4H)。 LC/MS(M+H) ⁺ ：理論值359.4，實測值359.9。
45	2-(1-乙醯基吡啶-4-基)-3-甲基-7-甲醯胺基-2H-呔唑		¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆)：8.56 (s, 1H)、7.95 (m, 2H)、7.71 (s, 1H)、7.17 (m, 1H)、4.85 (m, 1H)、4.56 (d, 1H)、4.09 (d, 1H)、3.01 (m, 1H)、2.72 (m, 4H)、2.11 (s, 3H)、2.08 (m, 4H)。 LC/MS(M+H) ⁺ ：理論值301.4，實測值301.9。
46	4-[4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-呔唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯		¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆)：8.56 (s, 1H)、7.95 (m, 2H)、7.71 (s, 1H)、7.17 (m, 1H)、4.85 (m, 1H)、4.56 (d, 1H)、4.18 (d, 1H)、3.98 (m, 2H)、

			2.72-2.82 (m, 8H) 、 2.08 (m, 4H) 、 1.78 (m, 4H) 、 1.42 (s, 9H) 。 LC/MS (M+H) ⁺ : 理論值 470.4 , 實測值470.1 。
47	3-[4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吡唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯		¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.56 (s, 1H) 、 7.95 (m, 2H) 、 7.71 (s, 1H) 、 7.17 (m, 1H) 、 4.85 (m, 1H) 、 4.56 (d, 1H) 、 4.18 (d, 1H) 、 3.98 (m, 2H) 、 2.72-2.82 (m, 8H) 、 2.08 (m, 4H) 、 1.78 (m, 4H) 、 1.42 (s, 9H) 。 LC/MS (M+H) ⁺ : 測量值 470.4 , 實測值470.1 。
48	2-(1-甲基吡啶-4-基)-3-苯基-7-甲醯胺基-2H-吡唑		¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.20 (s, 1H) 、 8.12 (m, 1H) 、 7.93 (m, 2H) 、 7.84 (s, 1H) 、 7.41-7.57 (m, 4H) 、 7.22 (t, 1H) 、 4.84 (m, 1H) 、 2.99 (m, 2H) 、 2.16 (m, 5H) 、 2.08 (m, 4H) 。 LC/MS(M+H) ⁺ : 理論值335.4 , 實測值335.0 。
49	4-[4-(7-甲醯胺基-3-苯基-2H-吡唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯		LC/MS(M+H) ⁺ : 理論值 532.7 , 實測值534.0 。



50	3-[4-(7-甲醯胺基-3-苯基-2H-吡唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯		LC/MS(M+H) ⁺ ：理論值 532.7，實測值534.0。
51	3-[4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吡唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯		LC/MS(M+H) ⁺ ：理論值 456.6，實測值456.6。
52	3-溴-2-(4-(溴-苯基)-7-甲醯胺基-2H-吡唑		¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆)：8.21 (s, 1H)、8.11 (m, 1H)、7.71-7.92 (m, 6H)、7.36 (m, 1H)。LC/MS(M+H) ⁺ ：理論值396.0，實測值396.0。
53	3-氯-2-(4-(吡啶-3-基)苯基)-7-甲醯胺基-2H-吡唑		¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆)：9.02 (s, 1H)、8.58 (m, 1H)、8.28 (s, 1H)、8.22 (d, 1H)、8.17 (m, 1H)、7.93-8.02 (m, 6H)、7.56 (m, 1H)、7.38 (m, 1H)。LC/MS(M+H) ⁺ ：理論值 349.4，實測值349.9。
54	3-氯-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡唑		¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆)：9.78 (s, 1H)、9.61 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.08 (m, 1H)、7.87 (m, 1H)、7.32 (m, 1H)、5.78 (m, 1H)、3.77 (m, 2H)、3.46 (m, 2H)、2.76 (m, 2H)。LC/MS(M+H) ⁺ ：理論值 265.4，實測值265.7。

藥效試驗

聚(ADP-核糖)聚合酶-1 (Poly(ADP-ribose)polymerase-1, PARP-1) 酶抑制試驗

本發明所述的化合物的 PARP-1 酶抑制活性采用 Trevigen 公司 PARP 分析試劑盒進行試驗，如 Lee 等論述（方法參見 *Exp. Clin. Pharmacol.*, 27, 617-622, 2005）如下。

組蛋白包被 384-孔小體積 PS 反應板（Greiner bio-one, 784101），在溫度 25 °C 條件下放置 2 小時後，反應板用 PBS 緩沖液（7.5 mM Na₂HPO₄, 2.5 mM NaH₂PO₄, 145 mM NaCl, pH 7.4）洗 4 次。將 Strep-diluent（Trevigen 試劑盒提供）加到上述反應板上以阻斷非特異性信號，溫度 25 °C 下放置 1 小時，。然後，反應板用 PBS 洗 4 次，並將不同濃度的實施例化合物加到含有 PARP-1 酶（0.12 單位/孔）和 PARP 混合物（NAD⁺、生物素化 NAD⁺和裸 DNA）的反應液中，在溫度 25 °C 下孵化 30 分鐘。反應板上的各個孔用 PBS 洗 4 次。加入鏈黴親和素（streptavidin）連接的過氧化物酶（Strep-HRP，1:1000 比例稀釋），在溫度 37 °C 下孵化 30 分鐘，以測試 PARP 酶的核糖基化活性。反應板用 PBS 洗 4 次後，加 TACS-Sapphire 底物，在溫度 25 °C 下孵化 10 分鐘，進行比色反應。最後，加入 0.2N HCl 終止反應。用 Wallac Envision™（PerkinElmer Oy，圖爾庫，芬蘭）測定 450 nm 吸光值以對 PARP-1 酶的組蛋白核糖基化進行定量。本發明所述化合物不同濃度的測量值是三孔測量值的平均值，且用 SigmaPlot 10（Systat Software 公司，美國）進行結果分析，計算化合物的 IC₅₀ 值。此外，用商業獲得的二苯基苯醌（DPQ，Sigma 公司）作為對照品進行比較研究。研究結果如表 1。

表 1.

實施例	PARP-1 抑制 IC ₅₀ (nM)	實施例	PARP-1 抑制 IC ₅₀ (nM)	實施例	PARP-1 抑制 IC ₅₀ (nM)
1	146	14	<1000	27	<1000
2	<1000	15	<1000	28	<1000
3	<1000	16	<1000	29	<1000
4	<1000	17	<1000	30	<1000
5	<1000	18	<1000	31	<1000
6	<1000	19	<1000	32	<1000
7	<1000	20	<1000	33	<1000
8	<1000	21	<1000	34	<1000
9	88	22	<1000	35	<1000



10	<1000	23	<1000	36	<1000
11	<1000	24	<1000	37	<1000
12	<1000	25	<1000	38	<1000
13	<1000	26	<1000	39	<1000

細胞為對象的 PARP 酶抑制試驗

測量細胞培養基中積累的 NAD(P)H 含量，以確認本發明所述的化合物的 PARP-1 酶抑制活性。

取中國倉鼠卵巢細胞（中國倉鼠卵巢，CHO-K1），在補充有 10%胎牛血清（fetal bovine serum, FBS）的 RPMI 培養基中進行培養。將培養的 CHO-K1 細胞以密度 2.9×10³ 細胞/孔接種在 96-孔板上，在溫度 37℃、5%二氧化碳下培養 16 小時。然後，將細胞用不同濃度的實施例化合物處理，在溫度 37℃下孵化 2 小時。用 1.5 itim 甲磺酸甲酯（MMS, Methyl methanesulfonate）誘導 DNA 損傷，同時用細胞計數試劑盒-8（Cell count kit-8, CCK-8）溶液（DOJINDO，（CKOI-13）處理細胞用於比色檢測。 在用 MMS 處理 3 小時、4 小時和 5 小時時，用 Wallac Envision™（PerkinElmer Oy，圖爾庫，芬蘭）測定 450 nm 吸光值以定量分泌到培養基中的 NAD(P)H 數量。 本發明所述化合物不同濃度的測量值是四孔測量值的平均值，且測量值用回歸分析法進行計算。 此外，用商業獲得的二苯基苯醌（DPQ，Sigma 公司）作為對照品進行比較研究。

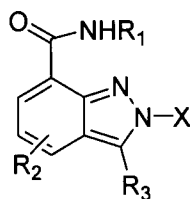
表 2 為：依次經不同濃度的本發明所述的化合物處理和 MMS 處理 4 小時中國倉鼠卵巢細胞（CHO-K1）後，NAD(P)H 分泌到培養基中的含量的定量結果。

表 2.

實施例	細胞內 PARP-1 抑制 IC ₅₀ (mM)	實施例	細胞內 PARP-1 抑制 IC ₅₀ (mM)
1	1.66	20	<5
6	<5	21	<5
9	<5	22	<5
10	<5	24	<5
11	<5	30	<5
12	<5	32	<5
14	<5	36	<5

七、申請專利範圍：

1、一種具有如下結構式 (I) 所示的至少一種化合物，



結構式 (I)

以及其藥學上可接受的鹽、氮氧化物、前體藥物、溶劑化物、異構體、多晶型或上述化合物的混合物，其特徵在於：

R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、環烷基、烷氧基 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 NR_4R_5 、 (NR_4R_5) 烷基、 $-(CH_2)_{1-6}(NR_4R_5)$ 、 (NR_4R_5) 羰基、 (NR_4R_5) 羰基烷基、烷氧基 C_{1-6} 烷基、 (NR_4R_5) 或 (NR_4R_5) 磺醯基；

R_2 選自氫、鹵素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、環烷基、炔基、氰基、鹵代烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥基烷基、硝基、 NR_4R_5 或 (NR_4R_5) 羰基；

R_3 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、鹵素、氰基、鹵代 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷氧基；

X 選自：

- 1) 芳基，或者含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的芳基；或者
- 2) 雜環芳基，或者含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的雜環芳基；或者
- 3) L-T 基團，其中，所述 L 選自亞烯基、亞烷基、亞炔基、環亞烷基或螺雜環，所述 T 選自雜芳基、雜芳基烷氧基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜芳基烷基硫基、雜環、雜環烷氧基、雜環烷基硫基、雜環氧基、雜環硫基或 NR_5R_6 ；或者
- 4) 含有 1、2 或 3 個選自 N、S 或 O 原子的非芳香性的 4~13 元雜環，該雜環還可以進一步地含有 1、2 或 3 個 R_6 取代基；

其中，

各個 R_4 獨立地選自烯基、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、環烷基、環烷基烷基、氰基、鹵代烷氧基、鹵代烷基、鹵素、羥基、羥基烷基、硝基、氧代、雜芳基、雜芳基烷氧基、雜芳香氧基、雜芳基硫基、雜芳基烷基硫基、雜環、雜環烷氧基、雜環烷基硫基、雜環氧基、雜環硫基、 NR_5R_6 、 (NR_5R_6) 烷基、 (NR_5R_6) 羰基、 (NR_5R_6) 羰基烷基或 (NR_5R_6) 磺醯基；

各個 R_5 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{1-6} 烷氧基羰基，或者，

各個 R_5 獨立地選自 C_{6-10} 芳基， C_{6-10} 芳基氧基， C_{6-10} 芳基羰基， C_{3-10} 環烷基，含有 1 個 N 原子的 4 元飽和雜環，含有 1、2 或 3 個獨立選自 N、O 或 S 原子的 5 元或 6 元飽和的或部分飽和的雜環，含有 1、2、3 或 4 個獨立選自 N、O 或 S 雜原子且至多 1 個雜原子是 O 或 S 的 5 元雜芳香環，含有 1、2 或 3 個 N 原子的 6 元雜芳香環，或者，含有 1、2、3 或 4 個獨立選自 N、O 或 S 雜原子的不飽和的、部分飽和的或飽和的 7~15 元雜環；其中，上述任意的環也可以地被 1 個或 1 個以上獨立選自 $(CH_2)_m R_9$ 的基團取代， m 是任意選自 0、1、2、3、4、5 或 6 的整數， R_9 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、環烷基、炔基、氰基、鹵代烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥基烷基或硝基；

各個 R_6 獨立地選自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、羰基烷基、烷基、炔基、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷氧基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、氰基、鹵素、硝基、氧代、鹵代烷基、雜芳基烷氧基、羥基烷基、雜芳基、氫、羥基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜芳基烷基硫基、雜環、羰基雜環、雜環烷氧基、雜環烷基硫基、雜環氧基、雜環硫基、 $NR_4 R_5$ 、 $(NR_4 R_5)$ 烷基、 $(NR_4 R_5)$ 羰基、 $(NR_4 R_5)$ 羰基烷基或 $(NR_4 R_5)$ 磺醯基，且當所述雜環是雙環時，可以單環取代、雙環取代或者不取代。

2、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_1 選自 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、烷氧基 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、 $(NR_4 R_5)C_{1-6}$ 烷基、 $(NR_4 R_5)C_{1-6}$ 羰基烷基、 $-(CH_2)_{1-4}(NR_4 R_5)$ 或烷氧基 C_{2-4} 烷基 $(NR_4 R_5)$ 。

3、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_1 選自氫、 $NR_4 R_5$ 或 $-(CH_2)_{1-4}(NR_4 R_5)$ 。

4、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_1 選自 $-(CH_2)_{1-3}(NR_4 R_5)$ 或 $NR_4 R_5$ ，且 R_4 和 R_5 是甲基。

5、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_1 是氫。

6、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_2 選自 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 環烷基、 C_{2-4} 烯基、鹵代烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷基或羥基 C_{1-4} 烷基。

7、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_2 選自氫、鹵素、氰基、羥基或硝基。

8、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_2 選自氫、 NR_4R_5 或 $-(NR_4R_5)$ 羰基。

9、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_2 是氫。

10、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_3 選自 C_{1-4} 烷基、 C_{6-8} 芳基、氫、氰基、鹵素、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基。

11、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_3 選自氫、氰基或鹵素。

12、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_3 選自 C_{1-4} 烷基或 C_{6-8} 芳基。

13、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於， R_3 選自甲基、苯基、氫、溴、氯或氰基。

14、如申請專利範圍第 13 項所述的化合物，其特徵在於， R_1 是氫。

15、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於， X 選自 C_{6-12} 芳基，或含 1、2、3 或 4 個 R_4 取代基的 C_{6-12} 芳基。

16、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於， X 選自苯基，或含 1、2、3 或 4 個 R_4 取代基的苯基。

17、如申請專利範圍第 15 或 16 項所述的化合物，其特徵在於， R_4 選自 C_{1-6} 烷氧基、烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-12} 雜芳基、 $(NR_5R_6)C_{1-6}$ 烷基或 (NR_5R_6) 羰基 C_{1-6} 烷基。

18、如申請專利範圍第 17 項所述的化合物，其特徵在於， R_4 選自烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{4-12} 雜芳基、 C_{4-12} 雜環或 $(NR_5R_6)C_{1-6}$ 烷基。

19、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於， X 選自鹵代苯基，或含有至少一個 N 或 O 原子的雜芳基。

20、如申請專利範圍第 1~13 項中任意一項所述的化合物，其特徵在於， X 選自溴代苯基，或含有至少一個 N 原子的雜芳基。

21、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於， X 選自 5~12 元雜芳基，或含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的 5~12 元雜芳基。

22、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於， X 選自 5~7 元雜芳基，或含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的 5~7 元雜芳基。

23、如申請專利範圍第 21 或 22 項所述的化合物，其特徵在於， R_4 選自 C_{1-6} 烷氧基、烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-12} 雜芳基、 $(NR_5R_6)C_{1-6}$ 烷基或 (NR_5R_6) 羰基 C_{1-6} 烷基。

24、如申請專利範圍第 21 或 22 項所述的化合物，其特徵在於， R_4 選自氰基、羥基、硝基或鹵素。

25、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，X 是 L-T 基團，其中 L 選自 C_{2-6} 亞烯基、 C_{1-6} 亞烷基、 C_{2-6} 亞炔基、 C_{4-12} 亞環烷基或 C_{5-12} 螺雜環。

26、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，X 是 L-T 基團，其中 T 選自 C_{6-12} 雜芳基、 C_{6-12} 雜芳基烷氧基、 C_{6-12} 雜芳基氧基、 C_{6-12} 雜芳基硫基、 C_{3-12} 雜環、 C_{3-12} 雜環烷氧基、 C_{3-12} 雜環烷基硫基、 C_{3-12} 雜環氧基或 C_{3-12} 雜環硫基。

27、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，X 選自 5~12 元雜芳基，或含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的 5~12 元雜芳基，T 選自 C_{6-12} 雜芳基、 C_{6-12} 雜芳基烷氧基、 C_{6-12} 雜芳基氧基或 C_{6-12} 雜芳基硫基。

28、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，X 選自 5~12 元雜芳基，或含有 1、2 或 3 個 R_4 取代基的 5~12 元雜芳基，T 選自 C_{3-12} 雜環、 C_{3-12} 雜環烷氧基、 C_{3-12} 雜環烷基硫基、 C_{3-12} 雜環氧基或 C_{3-12} 雜環硫基。

29、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，X 選自非芳香性的 5~10 元雜環，或含有 1、2 或 3 個 R_6 取代基的非芳香性的 5~10 元雜環，且該雜環含有 1、2 或 3 個選自 N、S 或 O 的雜原子。

30、如申請專利範圍第 29 項所述的化合物，其特徵在於，X 選自非芳香性的 5~6 元不飽和雜環，或者含有 1 或 2 個 R_6 取代基的非芳香性的 5~6 元不飽和雜環，且所述非芳香性的 5~6 元不飽和雜環含有 1 或 2 個 N 原子；或者，X 選自 5~6 元飽和、部分飽和或不飽和的碳氫環，或者含有 1 或 2 個 R_6 取代基的 5~6 元飽和、部分飽和或不飽和的碳氫環；或者，X 選自 5~6 元不飽和或部分飽和的雜環，或者含有 1 或 2 個 R_6 取代基的不飽和或部分飽和的 5~6 元雜環且所述 5~6 元不飽和或部分飽和的雜環含有 1 或 2 個 N 原子。

31、如申請專利範圍第 29 項所述的化合物，其特徵在於，X 選自非芳香性的 5~6 元不飽和雜環，或者含有 1 個 R_6 取代基的非芳香性的 5~6 元不飽和雜環，且所述非芳

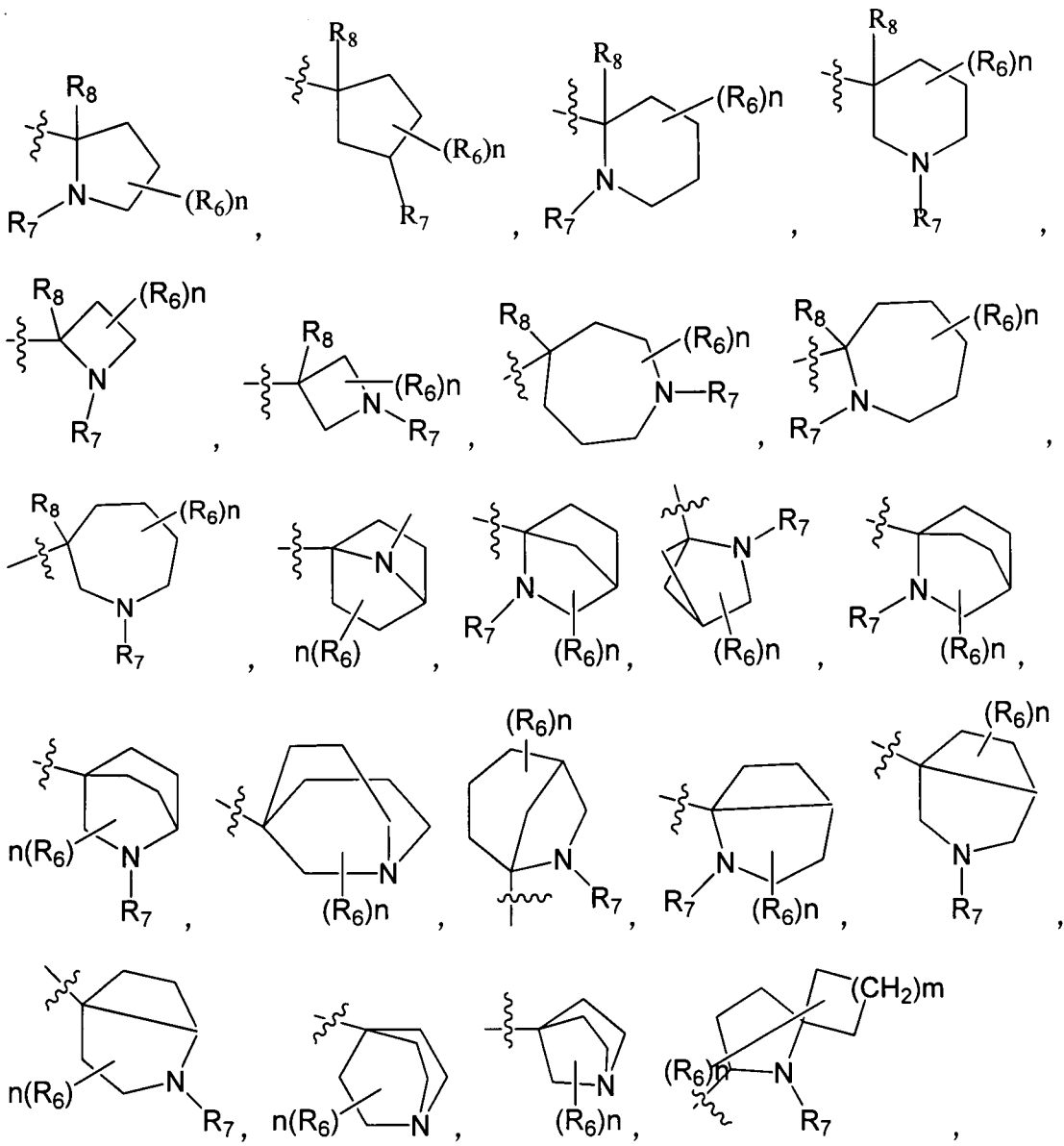
香性的 5~6 元不飽和雜環含有 1 或 2 個 N 原子；或者，X 選自 5~6 元飽和、部分飽和或不飽和的碳氫環，或者含有 1 個 R₆ 取代基的 5~6 元飽和、部分飽和或不飽和的碳氫環；或者，X 選自 5~6 元不飽和或部分飽和的雜環，或者含有 1 個 R₆ 取代基的不飽和或部分飽和的 5~6 元雜環且所述 5~6 元不飽和或部分飽和的雜環含有 1 或 2 個 N 原子。

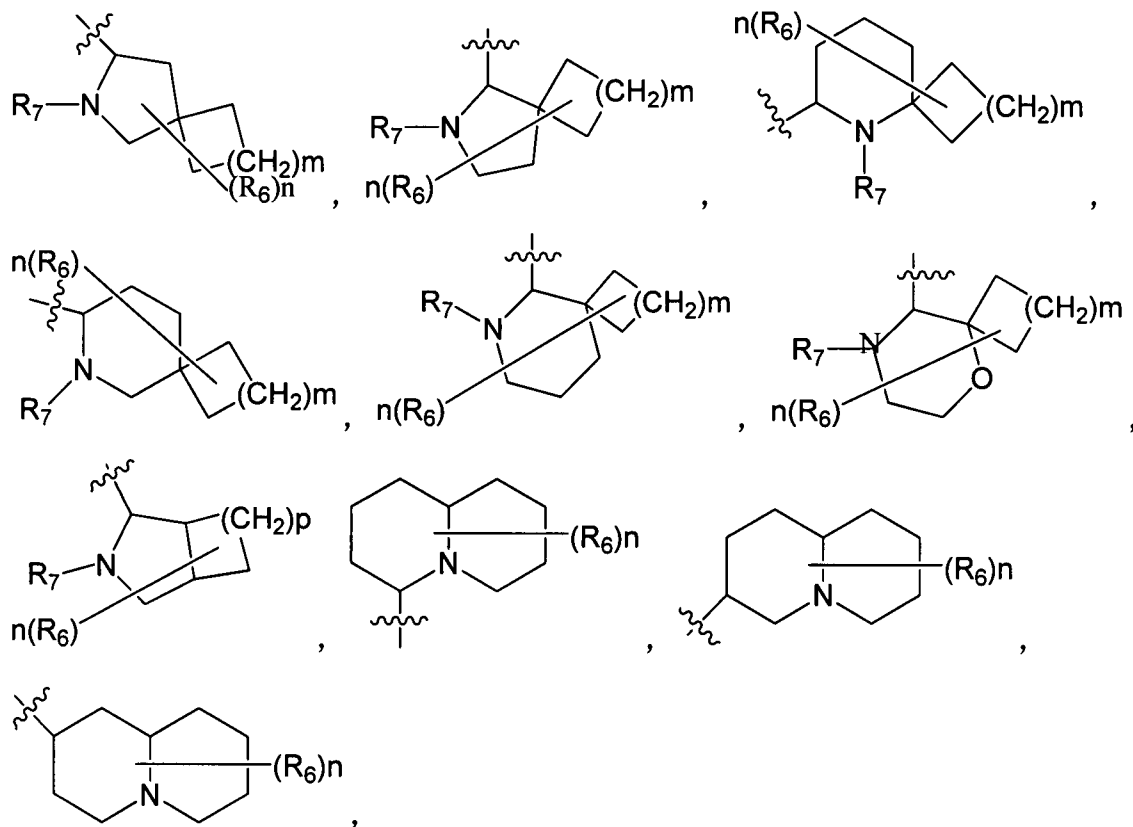
32、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，X 選自鹵代芳基或吡啶基取代的芳基。

33、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，X 選自鹵代苯基或吡啶基取代的苯基。

34、如申請專利範圍第 1~13 項中任意一項所述的化合物，其特徵在於 X 選自呋啶基、吡咯烷基或吡啶基。

35、如申請專利範圍第 1~13 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，X 選自：





其中,

n 選自 0、1、2 或 3;

m 選自 0、1、2 或 3;

p 選自 0、1、2 或 3;

R₇ 選自氫、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、含有取代基的或不含有取代基的羰基烷基、烷基、炔基、含有取代基的或不含有的芳基、芳基烷基、烷基芳基、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷基、羥基烷基、氧代、雜芳基、雜環、雜環烷基、含有取代基的或不含有取代基的羰基芳基、含有取代基的或不含有取代基的羰基雜芳基、含有取代基的或不含有取代基的羰基雜環、(NR₄R₅)烷基、(NR₄R₅)羰基、(NR₄R₅)磺醯基或(NR₄R₅)羰基烷基；

R₈ 選自氫、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、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷基、羥基烷基氧基、雜芳基、雜環、雜環烷基、(NR₄R₅)烷基、(NR₄R₅)羰基、(NR₄R₅)羰基烷基或(NR₄R₅)磺酰基。

36、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於，R₆ 選自 C₁₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基或 C₆₋₁₃ 芳基。

37、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於， R_6 是氫。

38、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於， R_6 選自 C_{1-6} 烷基。

39、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於， R_6 是甲基。

40、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於， R_7 選自氫、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、含有取代基的或不含有取代基的羰基 C_{1-6} 烷基、含有取代基的或不含有取代基的羰基 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的羰基雜環、 C_{1-6} 烷基 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{5-12} 雜芳基或 $(NR_4R_5)C_{1-6}$ 烷基。

41、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於， R_7 選自氫、烷基苯基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羰基 C_{1-4} 烷基或取代的羰基雜環。

42、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於， R_7 選自苜基、叔丁氧羰基或羰基甲基。

43、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於， R_7 選自含有取代基的羰基吡啶基。

44、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於， R_7 是羰基吡啶基，且其 N 上連接的氫原子被叔丁氧羰基取代。

45、如申請專利範圍第 34 項所述的化合物，其特徵在於， R_8 選自 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、烷氧基 C_{1-6} 羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{4-12} 雜芳基、 C_{4-13} 雜環或 $(NR_4R_5)C_{1-6}$ 烷基。

46、如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其特徵在於， R_8 選自氫、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、氧代基、 C_{3-6} 雜環烷基、 (NR_4R_5) 羰基 C_{1-6} 烷基或 (NR_4R_5) 磺基。

47、如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其特徵在於，所述化合物選自：

3-甲基-2(吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2(吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2(吡啶-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶；

3-甲基-2-(3-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-溴-2-(吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-溴-2-(吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-溴-2-(吡啶-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-溴-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-溴-2-(吡咯烷-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-溴-2-(4-甲基-吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-溴-2-(3-甲基-吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-溴-2-(3-甲基-吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-氰基-2-(吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-氰基-2-(吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-氰基-2-(吡啶-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-氰基-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-氰基-2-(吡咯烷-2-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-氰基-2-(4-甲基-吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-氰基-2-(3-甲基吡啶-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-氰基-2-(3-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吡啶;
3-甲基-2-(吡啶-4-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胺基)-2H-吡啶;
3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胺基)-2H-吡啶;
3-甲基-2-(吡啶-2-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胺基)-2H-吡啶;
3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胺基)-2H-吡啶;
3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胺基)-2H-吡啶;
3-甲基-2-(4-甲基吡啶 4-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胺基)-2H-吡啶;
3-甲基-2-(3-甲基-吡啶 3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胺基)-2H-吡啶;
3-甲基-2-(3-甲基-吡咯烷 3-基)-7-(N',N'-二甲基甲醯胺基)-2H-吡啶;
3-甲基-2-(吡啶-4-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
3-甲基-2-(吡啶-2-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;
3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吡啶;

-3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吲唑;
 3-甲基-2-(4-甲基-吡啶 4-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吲唑;
 3-甲基-2-(3-甲基-吡啶 3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吲唑;
 3-甲基-2-(3-甲基-吡咯烷 3-基)-7-[N-(2-(二甲基氨基)乙基)甲醯胺基]-2H-吲
 唑;
 3-苯基-2-(鹽酸吡啶-4-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
 4-(7-甲醯胺基-3-苯基-2H-吲唑-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 2-(1-乙醯基吡啶-4-基)-3-苯基-7-甲醯胺基-2H-吲唑
 4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吲唑-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 2-(1-乙醯基吡啶-4-基)-3-甲基-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
 4-[4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吲唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 3-[4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吲唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯
 2-(1-甲基吡啶-4-基)-3-苯基-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
 4-[4-(7-甲醯胺基-3-苯基-2H-吲唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 3-[4-(7-甲醯胺基-3-苯基-2H-吲唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡啶-1-甲酸叔丁酯;
 3-[4-(7-甲醯胺基-3-甲基-2H-吲唑-2-基)吡啶-1-羰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;
 3-溴-2-(4-(溴-苯基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑;
 3-氯-2-(4-(吡啶-3-基)苯基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑; 或
 3-氯-2-(吡咯烷-3-基)-7-甲醯胺基-2H-吲唑。

48、如申請專利範圍第 1~47 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，所述異構體包括外消旋體、外消旋混合物、互變異構體、光學異構體、立體異構體或個別的非對映異構體，或它們的混合物。

49、如申請專利範圍第 1~47 項任意一項所述的化合物，其特徵在於，所述鹽包括酸成鹽、堿成鹽、聚鹽、內鹽或兩性離子。

50、一種藥物組合物，其特徵在於，含有至少一種申請專利範圍第 1~49 項任意一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或互變異構體，和至少一種藥學上可接受的輔料。

51、如申請專利範圍第 1~49 項任意一項所述的化合物或申請專利範圍第 50 項所述的藥物組合物的應用，用於制備治療和/或預防疾病的藥物，其特徵在於，該疾病通過抑制聚(ADP-核糖)聚合酶能夠減輕病情。

52、如申請專利範圍第 51 項所述藥物組合物的應用，其特徵在於，用於制備治療和/或預防癌症、炎症性疾病、再灌注性損傷、缺血性疾病、中風、腎衰竭、心血管疾病、心血管疾病外的其他血管疾病、糖尿病、神經變性疾病、抗逆轉病毒感染、視網膜損傷或皮膚衰老及紫外線誘發的皮膚損傷的藥物。

53、如申請專利範圍第 51 項所述藥物組合物的應用，其特徵在於，用於制備癌症治療的化學增敏劑或放射增敏劑。

54、一種治療和/或預防癌症、炎症性疾病、再灌注性損傷、缺血性疾病、中風、慢性或急性腎衰竭、心血管疾病、心血管疾病外的其他血管疾病、糖尿病、神經退行性疾病、抗逆轉病毒感染、視網膜損傷或皮膚衰老及紫外線誘發的皮膚損傷的方法，包括通過同時、分開或連續的給藥方式，對治療對象施用有效治療量的至少一種如申請專利範圍第 1~49 項任意一項所述的化合物或至少一種如申請專利範圍第 50 項所述的藥物組合物。

55、如申請專利範圍第 54 項所述的方法，所述炎症性疾病選自器官移植排異、炎症性腸病、炎症性肺病、炎症性眼病、慢性炎症性牙齦病、炎症性腎病、炎症性皮膚病、炎症性中樞神經系疾病、糖尿病並發症、炎症性心髒疾病，以及各種其他具有顯著炎症性要素或機體系統炎症性的疾病。

56、如申請專利範圍第 54 項所述的方法，所述缺血性疾病是由器官移植導致的疾病。

57、如申請專利範圍第 54 項所述的方法，所述糖尿病選自 I 型糖尿病（胰島素依賴型糖尿病）、II 型糖尿病（非胰島素依賴糖尿病）、妊娠糖尿病、自身免疫糖尿病、胰島素病、胰腺疾病引起的糖尿病、其他激素疾病伴發的糖尿病、A 型胰島素抵抗綜合徵、B 型胰島素抵抗綜合徵、脂肪萎縮性糖尿病或 3-細胞毒素誘發的糖尿病。

58、如申請專利範圍第 54 項所述的方法，所述神經退行性疾病選自多聚穀氨醯胺序列延長引起的神經退行性疾病、亨廷頓氏舞蹈症、肯尼迪病、小腦萎縮症、齒狀核紅核蒼白球路易體萎縮症、蛋白聚集相關的神經退行性疾病、馬查多-約瑟夫病

(Machado-Joseph)、阿爾茨海默氏症、帕金森症、肌肉萎縮性側索硬化症、海綿狀腦病、朊病毒相關疾病和多發性硬化症。

59、如申請專利範圍第 54 項所述的方法，所述癌症選自實體瘤、血源性癌症、急性或慢性白血病、淋巴瘤、中樞神經系統癌和腦癌、缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復活性的癌症、BRCA-1 或 BRCA-2 缺乏性腫瘤。

60、如申請專利範圍第 59 項所述的方法，用於治療和/或預防癌症，包括通過同時、分開或連續的給藥方式，對治療對象施用有效治療量的至少一種如申請專利範圍第 1~49 項任意一項所述的化合物，或至少一種如申請專利範圍第 50 項所述的藥物組合物。

61、如申請專利範圍第 59 項所述的方法，用於治療和/或預防缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復活性的癌症，包括通過同時、分開或連續的給藥方式，對治療對象施用有效治療量的至少一種如申請專利範圍第 1~49 項任意一項所述的化合物，或至少一種如申請專利範圍第 50 項所述的藥物組合物。

62、如申請專利範圍第 59 項所述的方法，用於預防和/或治療缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復活性的癌症，該癌症含有一種或一種以上與正常細胞相比，其同源重組 DNA 雙鏈斷裂修復能力降低或完全缺乏的癌症細胞。

63、如申請專利範圍第 59 項所述的的方法，用於預防和/或治療含有一種或一種以上與正常細胞相比其同源重組 DNA 雙鏈斷裂修復能力降低或完全缺乏的癌症細胞的癌症，其中，所述癌症細胞具有 BRCA-1 缺陷表型或 BRCA-2 缺陷表型。

64、如申請專利範圍第 59 項所述的的方法，用於預防和/或治療含有一種或一種以上與正常細胞相比其同源重組 DNA 雙鏈斷裂修復能力降低或完全缺乏的癌症細胞的癌症，其中，所述癌症細胞缺乏 BRCA-1 或 BRCA-2。

65、如申請專利範圍第 59 項所述的方法，用於預防和/或治療缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復途徑的癌症，其中，所述治療對象的同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復途徑相對應的基因編碼部位突變為雜合子。

66. 如申請專利範圍第 59 項所述的方法，用於治療和/或預防缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復途徑的癌症，其中，所述治療對象的 BRCA-1 和/或 BRCA-2 突變為雜合子。

67. 如申請專利範圍第 59 項所述的方法，用於治療和/或預防缺乏同源重組依賴性 DNA 雙鏈斷裂修復途徑的癌症，其中，所述癌症選自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

68. 如申請專利範圍第 59 項所述的方法，用於治療和/或預防癌症，還進一步包括，通過同時、分開或連續的給藥方式，對治療對象施用至少一種抗癌劑或化療劑。

69. 如申請專利範圍第 59 項所述的方法，用於治療癌症和/或加強治療腫瘤細胞，進一步包括施用至少一種電離輻射劑或化療劑。

70. 一種化療或放療方法，其特徵在於，包括對治療對象施用有效治療量的至少一種如申請專利範圍第 1~49 項任意一項所述的化合物或如申請專利範圍第 50 項所述的藥物組合物。

71. 如申請專利範圍第 54~70 項任意一項所述的方法，其特徵在於，包括對治療對象施用含有至少一種如申請專利範圍第 1~55 項中所述化合物的藥物組合物，給藥劑量範圍為每天 100 μ g/kg 體重~250 mg/kg 體重。