[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
*A61K 31/41* (2006.01)
*C07D 235/04* (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99809848.5

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1243545C

[22] 申请日 1999.7.16 [21] 申请号 99809848.5
[30] 优先权
[32] 1998. 7.16 [33] US [31] 60/093,112
[86] 国际申请 PCT/US1999/016171 1999.7.16
[87] 国际公布 WO2000/003709 英 2000.1.27
[85] 进入国家阶段日期 2001.2.19
[71] 专利权人 研究发展基金会
地址 美国内华达州
[72] 发明人 S·M·克尔温 W·戴维
审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 徐 迅

权利要求书 1 页 说明书 30 页 附图 10 页

[54] 发明名称

# 切割 DNA 的抗肿瘤剂

[57] 摘要

一种化学组合物及其用途。这种化学组合物包括氮杂－烯二炔、氮杂－烯炔丙二烯或氮杂－二丙二烯。这些化合物是优选的非水解性的、阳离子性的、可结合于核酸的化合物。另外，相信在核酸存在下，这些化合物可进行化学反应产生切割核酸的反应性中间体。

1．一种化合物，其特征在于，该化合物是结构为 $R^4R^3C=XR^1$ 的氮杂-衍生物，式中 $X=NR^2$；

式中 $R^1$ 和 $R^4$ 分别选自 $-C\equiv C-R^5$ 或 $-CR^5R^6-C\equiv C-R^7$；

式中 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$ 各是氢、苯基；

式中 $R^2$ 是苯基；

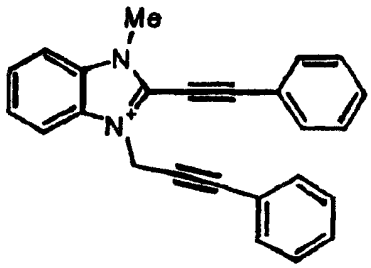
式中 $R^3$ 是 $-NR^8R^9$，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 分别是氢或 $C_1-C_6$ 烷基；

式中 $R^2$ 和 $R^3$ 与主结构上的亚铵结合形成含有芳环和含有 X 的杂环的二环系统。

2．如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，式中的 X 是 $NR^2$，且式中的 $R^1$ 和 $R^4$ 是 $-C\equiv C-R^5$。

3．如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，式中的 $X=NR^2$，式中的 $R^1$ 和 $R^4$ 各是 $-C\equiv C-R^5$、$-CR^5R^6-C\equiv C-R^7$，且式中的 $R^2$ 和 $R^3$ 与主结构中的亚铵结合形成苯并咪唑。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，该化合物具有式：




。

5．一种药物组合物，其特征在于，含有权利要求 1 所述的化合物和药物学上可接受的载体。

6. 如权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于，所述载体是缓冲液。

7. 如权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，所述缓冲液是三(羟甲基)氨基甲烷 磷酸缓冲液。

8. 权利要求 1 所述的化合物的用途，其特征在于，该化合物用于制备切割 DNA 的药物。

# 切割 DNA 的抗肿瘤剂

## 技术领域

本发明一般涉及治疗癌症的方法和化合物。具体地说，一实施例涉及用 DNA 反应性化合物，该化合物在存在 DNA 时结合于 DNA 并进行一系列化学反应，从而产生切割 DNA 的反应性中间体。

## 背景技术

1972 年，Robert Bergman 和其合作者证明取代的 3-己烯-1,5-二炔(1A/1B，图 1)的气相热重排，并提出在此过程中的中间体 1,4-二去氢苯 2(Jones 和 Bergman，1972)。由液相 CIDNP 实验间接证明存在单线态 1,4-二去氢苯中间体，后者产生取代的苯产物 3(Lockhart 和 Bergman，1981)。Bergman 的最初发现对发现抗肿瘤抗生素的整个种类有显著意义，以刺孢霉素$\gamma_1^1$(4，图 2)(Lee,1987)为例，通过 Bergman 环化作用，从烯二炔(enediyne)中心可生成 1,4-二苯炔中间体，它们有强烈的细胞毒作用。这种双自由基从 DNA 核糖主链上夺取氢原子，导致 DNA 链的裂变(Hangeland, 1992)。

虽然简单，但非环状烯二炔进行 Bergman 环化通常需要比生理相关温度高的温度，在生理条件下，有张力的合成的烯二炔可环化并生成能切割 DNA 的双自由基(Nicolaou, Dai, Tsay, Estevez 和 Wrasidlo, 1992)，而且已设计、合成了大量的这些反应性烯二炔并评估它们的生物反应性(Grissom, Gunawardena, Klingberg 和 Huang，1996)。最近，Bergman 环化的合成应用有所拓展，主要由 Grisson 所作，他用从取代的 3-己烯-1,5-二炔和取代的 1，2-二乙炔苯经 Bergman 环化得到的 1,4－二去氢苯中间体再经自由基反应，迅速构成复环化合物(Grissom, Calkins, Huang 和 McMillen, 1994)。

以新制癌菌素生色团(Edo,1985)(5,图 3)推定的 DNA 链裂变化学为模型，Myers 和其合作者发现了有关的 1，2，4-三烯-5-炔的产生二自由基的环化(Myers，1989)。这些工作者发现烯炔丙二烯(enyne allene)6 经过放热转化成α，3-二脱氢甲苯中间体 7，其可从 1,4-环己二烯夺去氢原子产生甲苯(8)或与环己基二烯基自由基结

合形成加合物9(图4)。许多研究者用这种Myers环化来设计简单的产生二自由基的化合物，且这些化合物在生理条件下具有可证明的切割 DNA 的能力(Nicolaou, Maligres, Shin 和 Deleon, 1990)。Myers 这种环化也被 Grissom(Grissom, Klingberg, Huang,和Slattery,1997)和Wang(Wang, Wang, Tarli 和Gannet,1996)应用于在合成上构建多环分子。

Schmittel 和其合作者(Schmittel, Strittmatter 和 Kiau, 1995)及其它人(Gillman, Hulsen , Massa, Wocadlo, 1995)已报道了烯炔丙二烯 10(图 5)热环化的反常产物 12、13 和 14。这些产物在烯炔丙二烯的取代基 R、$R^1$ 或 $R^2$ 是大(基团)时较显著。在这种情况中，烯炔丙二烯经过环化变成苯并富瓦烯双基(benzofulvalene biradical)中间体 11，其结局取决于取代基的性质。Schmittel 已证明经过这种 $C^2$-$C^6$ 环化反应的烯炔丙二烯能切割 DNA，估计可能是双基 11 夺取氢原子的结果(Schmittel, Maywald,和 Strittmatter, 1997)。

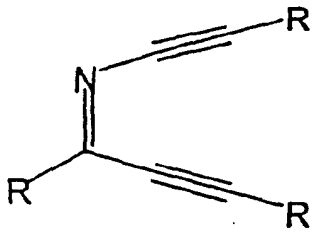
除了烯二炔和烯炔丙二烯有其合成和生物学前途外，这些系统的杂原子取代体尚未得到广泛的开发。Moore(Moore, 1992)已发现热分解环丁烯酮 15 产生的烯炔乙烯酮 16，通过中间体双基 17 产生醌 18(图 6)。这些环丁烯酮也表现出 DNA 切割能力，估计是双基中间体从 DNA 主链夺取氢原子的能力所致(Sullivan,1994)。Padwa(Padwa,1993)和 Nakatani(Nakatani,1994)用其它途径获得了烯炔丙二烯，也发现它们能通过双基中间体产生环芳化的产物。

与氧取代的烯炔丙二烯系相反，在我们的工作前已报道了一些氮杂取代的烯二炔或烯炔丙二烯。Wang 和其合作者报道了用同轴腈(coax nitrile)(19，图 7)进行氮杂-Myers 环化的失败(Wang, Wang 和 Sattsangi,1996)。Gillman 和其合作者已报道了在相关 2-丙二烯苯甲腈上的类似发现(Gillman 和 Heckhoff, 1996)。最近，Wang 和其合作者证明了由氮杂-Myers 环化(21)和 $C^2$-$C^6$ 环化(22)预计生成的产物可由乙烯酮亚胺(ketenimine)20 得到(图 8)(Shi 和 Wang，1998)。

发明内容

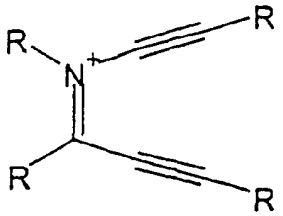
本文描述了烯二炔、烯炔丙二烯和二丙二烯新的氮杂衍生物的合成及用途。本文中的术语“氮杂衍生物”是指氮杂-烯二炔、氮杂-烯炔丙二烯和氮杂-二丙二烯。这些氮杂衍生物能潜在地产生新的反应性中间体，因此在研究这些中间体中是一种重要的工具。另外，这些相同的中间体可用于核酸链的剪切，并因此作为新一类抗肿瘤或抗病毒化合物的弹头。

氮杂-烯二炔衍生物，在一实施例中，具有以下通式：



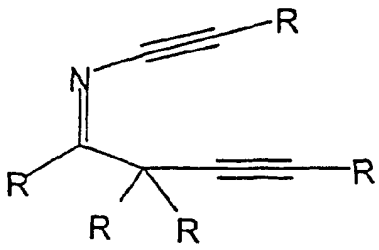
主结构包括偶联于两个炔基的亚胺。在主结构的 R 位置可连接有各种取代基。只要得到的化合物是相对稳定的，在主结构上可有任何已知的取代基。

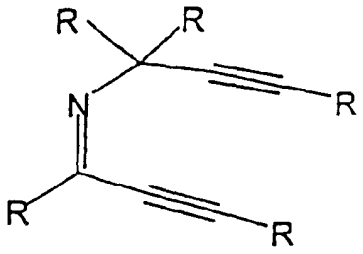
主结构也可形成具有以下结构的亚铵（iminium）离子(即主结构的盐)：



在主结构的 R 位置可连接有各种取代基。只要得到的化合物是相对稳定的，在主结构上可有任何已知的取代基。氮原子可以是质子化的、烷基化的或结合入环系的。

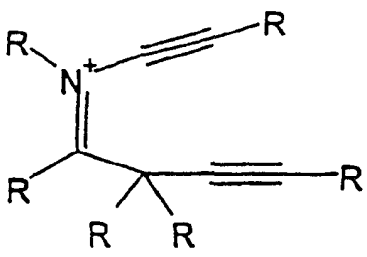
在其它实施例中的氮杂-烯二炔衍生物具有以下异构主结构：

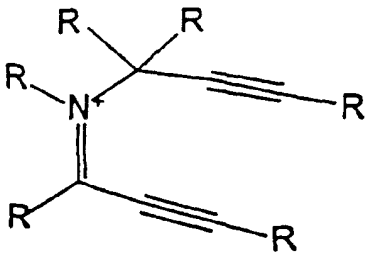




每个异构主结构包括共价偶联于炔基和炔丙基的亚胺。如上所示这些基团可连于氮或碳上。在主结构的 R 位置可连接有各种取代基。只要得到的化合物是相对稳定的，在主结构上可有任何已知的取代基。

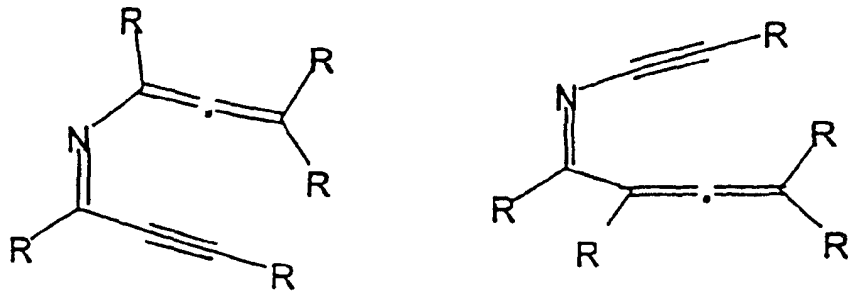
主结构也可形成具有以下结构的亚铵离子(即主结构的盐)：





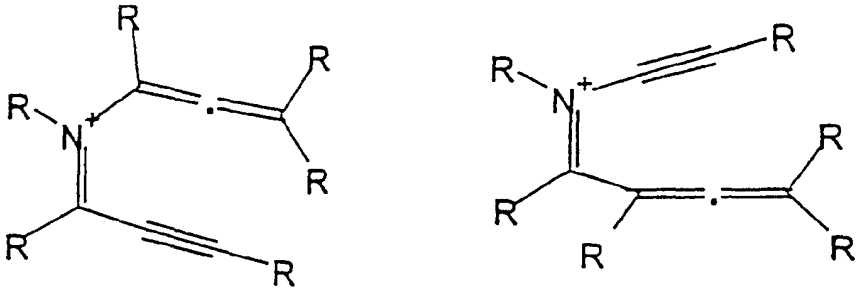
在主结构的 R 位置可连接有各种取代基。只要得到的化合物是相对稳定的，在主结构上可有任何已知的取代基。氮原子可以是质子化的、烷基化的或结合入环系的。

在其它实施例中的氮杂-烯炔丙二烯衍生物具有以下异构主结构：



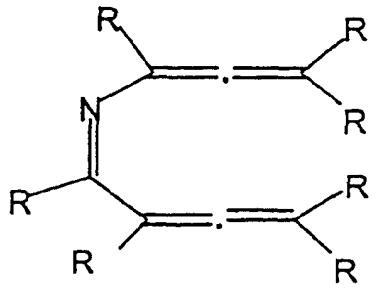
每个异构主结构包括共价偶联于炔基和丙二烯基的亚胺。如上所示这些基团可连于氮或碳上。在主结构的 R 位置可连接有各种取代基。只要得到的化合物是相对稳定的，在主结构上可有任何已知的取代基。

主结构也可形成具有以下结构的亚铵离子(即主结构的盐)：



在主结构的 R 位置可连接有各种取代基。只要得到的化合物是相对稳定的，在主结构上可有任何已知的取代基。氮原子可以是质子化的、烷基化的或结合入环系的。

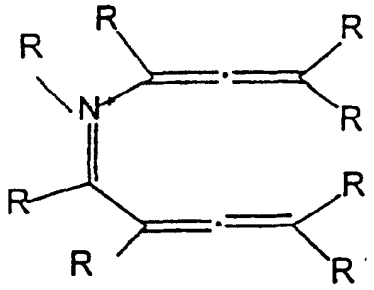
在其它实施例中的氮杂-二丙二烯衍生物具有以下异构主结构：



每个异构主结构包括共价偶联于两个丙二烯的亚胺。在主结构的 R 位置可连接有各种取代基。只要得到的化合物是相对稳定的，在主结构上可有任何已知的取代

基。

主结构也可形成具有以下结构的亚铵离子(即主结构的盐)：



在主结构的 R 位置可连接有各种取代基。只要得到的化合物是相对稳定的，在主结构上可有任何已知的取代基。氮原子可以是质子化的、烷基化的或结合入环系的。

在其它实施例中，低聚氮杂-衍生物是由上述定义的氮杂衍生物构成的二聚或低聚结构的化合物。可用 R 取代基 $R^1$、$R^2$、$R^3$ 或 $R^4$ 将化合物连接起来。“二聚”结构是指两个类似结构连接起来的化合物。“低聚”结构是指两个或多个类似或不同结构连接起来的化合物。单个氮杂衍生物可由连接基团连接起来。

可用氮杂-衍生物来治疗癌症和其它增生性的疾病。另外，这些氮杂-衍生物也可用于其它病症，如病毒和细菌的感染。这些氮杂-衍生物可用作荧光染色，而且通过它们所参与的双基化学，它们可用于制造染色坚牢的荧光材料(如塑料)，并可作为生化探针用于如 FISH 和流式细胞术技术。同样也由于在非常温和的条件下这些化合物能产生双基中间体，它们也可用作游离基反应(包括聚合反应)的引发剂。

当将氮杂-衍生物用于临床应用时，必须制备复合物(如适用于预计应用的药物组合物)。

通常，氮杂-衍生物的合成是通过将亚胺与亲电子化合物反应完成的。可通过将羰基化合物(如酮或醛)与亲核胺衍生物反应形成亚胺。也可用羰基与亲核胺反应形成为亚铵盐的氮杂-衍生物。

确信化合物能表现出切割核酸的细胞毒作用。当用氮杂-衍生物处理核酸时，核酸与氮杂-衍生物相互作用将使衍生物进行氮杂-Bergman 类型的反应。据信氮杂-Bergman 反应产生双基。据信这种双基品种与核酸作用导致切割核酸链。这种作用机制可用于治疗癌症、病毒感染或细菌感染。

附图说明

本发明进一步的益处，本领域的技术人员易从以下优选实施例的详述和参考附图得出：

图 1 显示了取代的 3-已烯-1,5-二炔的气相热重排；

图 2 显示了分子刺孢霉素$\gamma_1^1$；

图 3 显示了新制癌菌素生色团；

图 4 显示了 1，2，4-三烯-5-炔的产生双基的环化；

图 5 显示了烯炔丙二烯的热环化；

图 6 显示了烯炔乙烯酮的重排，通过双基中间体产生醌；

图 7 显示丙二烯腈；

图 8 显示了氮杂 Myers 环化和 $C^2$-$C^6$ 环化预测的产物由乙烯酮亚胺反应得到；

图 9 显示了 C，N-二炔基亚胺(3-氮杂-烯二炔)的合成途径；

图 10 显示了 C，N-二炔基亚胺的反应；

图 11 显示了将烯二炔转化成腈的能级图；

图 12 显示了氮杂-烯二炔的合成；

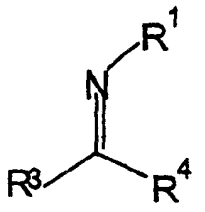
图 13 显示了氮杂-烯二炔的反应；

图 14 显示了用氮杂-烯二炔进行 DNA 切割的结果。

具体实施方式

本文描述了烯二炔、烯炔丙二烯和二丙二烯新氮杂衍生物的合成及其用途。适当构建的氮杂衍生物可经历热反应产生双基中间体。据信这些氮杂-衍生物经历这些产生双基的反应的倾向和这些双基中间体经历自由基夺取原子的反应和其它导致 DNA 链剪切反应的便利，取决于氮原子在起始烯二炔、烯炔丙二烯或二丙二烯上的位置以及取代基的性质。氮杂-Bergman 环化具有比相应的 Bergman 环化易进行的优点。因此，这些氮杂-衍生物在生理条件下能诱导 DNA 链剪切。

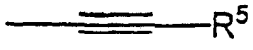
在一实施例中，氮杂-衍生物具有结构式 A：



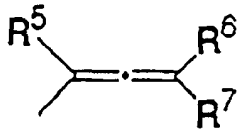

(A)

式中 $R^1$ 和 $R^4$ 各是：

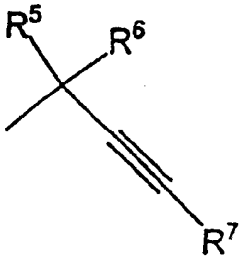
取代的乙炔基，结构为：



取代的丙二烯基，结构为：



或取代的炔丙基，结构为：



式中 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$ 各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、烷基($C_1$-$C_4$)芳基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦、亚砜、砜、杂环取代基，或者 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$ 自己连接起来或彼此连接起来形成 9-26 元环；

另外，$R^1$ 或 $R^4$ 各是：

卤素、磺酸酯、烷基或

具有以下结构的取代链烯基：



式中 $R^5$ 和 $R^6$ 的定义如上，$R^{20}$、$R^{21}$ 和 $R^{22}$ 各是氢、卤素、羧酸衍生物、磺酸酯衍生物、磷酸酯衍生物或醇。

它在体外或体内能转化成取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的炔丙基。

和 $R^1$ 或 $R^4$ 各是取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的炔丙基：

所有情况，式中 $R^3$ 是 $R^1$、烷基、苯基、芳基、烷基($C_1$-$C_4$)芳基、杂环取代基和表现为式-$OR^8$、-$SR^8$、-$NR^8R^9$ 的基团，式中 $R^8$ 和 $R^9$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、烷基($C_1$-$C_4$)芳基、杂环取代基、三氟甲磺酰基、甲硅烷基、取代的乙炔基、取代

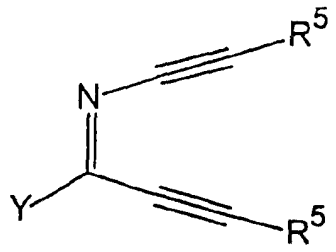
的丙二烯基、取代的炔丙基、糖、核酸反应性化合物或C-糖苷。

本文所述的“烷基”包括支链的、环状和直链饱和的脂族烃基团。“链烯基”包括直链、环状或支链构型的烃链和一个或多个在链的任何稳定点(stable point)上的碳-碳不饱和键。“炔基”包括直链、环状或支链构型的烃链和一个或多个在链的任何稳定点上的碳-碳三键。“环烷基”包括饱和的环状基团，包括单-、双-或多-环系，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基和环辛基。“烷基羰基”包括通过羰基将指定数目的碳原子连接于化合物残基的指定位置上的烷基。“烷氧基羰基”包括通过羰基将指定数目的碳原子连接于化合物残基的指定位置上的烷氧基。“苯基”包括连接在化合物残基的指定位置上的苯环。“芳基”包括取代的芳环系，其中环可被以下基团所取代：氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、卤素、卤代烷基和芳基($C_1$-$C_4$)烷基，和表现为式-$NO_2$、-CN、-SCN的基团，和杂环取代基，-OR、-SR、-NR'R''、-$CO_2$R、-RNC(=NR)NRR'和-C(=NR)NRR'，式中R是氢、烷基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基或芳基。“芳基($C_1$-$C_4$)烷基”包括通过$C_1$-$C_4$烷基基团连接于化合物残基的指定位置的芳基。“碳环”包括任何稳定的3-8元单环或二环系，或7-14元二环或三环系，或至多26元的多环碳环系，它们均可是饱和的(如环己基)、部分未饱和的(如环己烯)或芳族。这些碳环的例子包括(但并非限制于)，环丙基、环戊基、环己基、苯基、联苯基、萘基、茚满基(2，3-二氢化茚基)和金刚烷基。“核酸反应性化合物”在本文中的定义为寡核酸、肽、类肽、嵌入剂、冠醚、肽核酸、G-四重反应剂(quadruplex interactive agent)、三重反应剂、RNA反应性剂、RNA-DNA异源双链反应剂、DNA烷化剂、RNA烷化剂、DNA裂解剂、RNA裂解剂、DNA金属化试剂、RNA金属化试剂、DNA沟结合剂、卟啉、氨基糖苷类、糖或寡糖。“羟基烷基”是指通过碳连接的化合物，通式为$C_nH_{2n}OH$，式中n为正整数。“取代的羟基烷基”是指通过碳连接的化合物，通式为$C_nH_{2n}OR$，式中n为正整数，且R是烷基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基、磺酰基或甲硅烷基。“烷基羧酸衍生物”是指通过碳连接的化合物，通式为$C_nH_{2n}CO_2R$，式中R是氢、烷基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或氨基，且n为正整数。“链烯基羧酸衍生物”是指通过碳连接的化合物，通式为$C_nH_{[(2n-2)-q]}CO_2R$，式中R是氢、烷基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或氨基，且n为正整数，q代表从第一个碳基团和终端羧酸衍生物间的双键数量。“氧化膦”是指通过磷连接的化合物，通式为R(=O)RR'，式中R和R'各是烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或-O烷基。“亚砜”是指通过硫连接的化合物，通式为S(=O)R，式中R

是烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基。“砜”是指通过硫连接的化合物，通式为 $SO_2R$，式中 R 是烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基。

本文所用的术语“杂环”是指稳定的 5-到 7-元单环或二环或 7-到 10-元二环，是饱和的或未饱和的，且是由碳原子和 1-4 个杂原子组成的，这些环包括任何双环基团，其中上述定义的杂环稠合于苯环。术语“杂原子”是指氮、氧、硫或硒，所述的氮、硫和硒原子可任选地被氧化，且氮可任选地被季铵化。术语“杂环取代基”是指共价偶联于另一有机分子(取代其氢或其它取代基)的杂环。杂环取代基可在任何杂原子或碳原子上连接于侧基，产生稳定的结构。如果结果得到的化合物是稳定的，则本文所述的杂原子环可在碳上或氮上被取代。杂环取代基的例子包括(但并不限制于)二氮杂䓬、氧氮杂䓬（oxazepine）、1H-吲唑、2-吡咯烷酮基、2H，6H-1，5，2-二噻嗪基、2H-吡咯基、3H-吲哚基、4-哌啶酮基、4aH-咔唑、4H-喹嗪基、6H-1，2，5-噻二嗪基、吖啶基、吖辛因基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、咔唑、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、邻二氮萘基、十氢喹啉基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基(苯并咪唑基)、咪唑啉基、咪唑基、二氢吲哚基、中氮茚基、吲哚基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异二氢吲哚基、异喹啉基（苯并咪唑基）、异噻唑基、isoxolyl、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、oxazipine、噁唑烷基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩砒嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、咔啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、苯硫基、三嗪基和呫吨基。还包括含如上述杂环的稠环和螺环化合物。

在一实施例中，氮杂-衍生物的结构为：

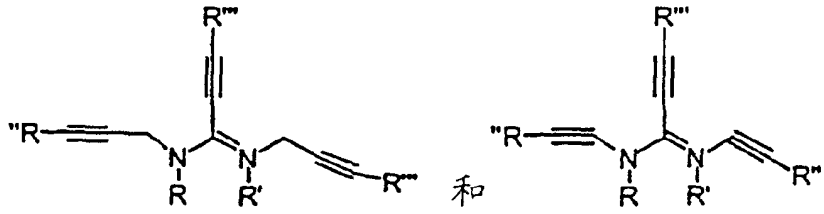



式中 $R^5$ 的例子各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、

苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦、亚砜、砜、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基；

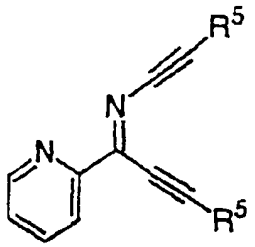
式中 Y 是 $R^1$、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基和式为-$OR^8$、-$SR^8$、-$NR^8R^9$的基团，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、三氟甲磺酰基、甲硅烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、或杂环取代基、糖、核酸反应性化合物或 C-糖苷。

在一实施例中，Y 是-OMe、-OTf、-SMe、$NMe_2$、苯基、p-$MeC_4H_6$、p-$MeOCC_4H_6$、p-t-Bu $C_4H_6$、或 p-$CF_3C_4H_6$；$R^1$ 是苯基或 $CH_2OTMS$；和 $R^2$ 是苯基或-$CH_2CH_2CH{=}CHCO_2Me$。在另一实施例中，Y 是-$NR^3R^4$，式中 $R^3$ 或 $R^4$ 是取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基。这些化合物的例子可具有结构：



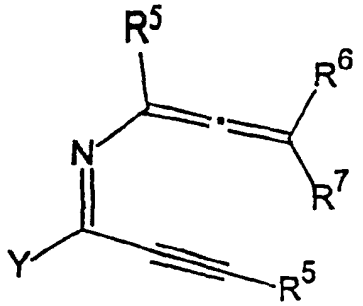

式中 R、R'、R''和 R'''各是氢、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物和链烯基羧酸衍生物、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基、或核酸反应性化合物。

在另一实施例中，Y 是杂环取代基。在一 Y 是杂环化合物的实施例中，化合物的结构是：




式中各 $R^5$ 的例子定义如上。

在另一实施例中，氮杂-衍生物的结构为：

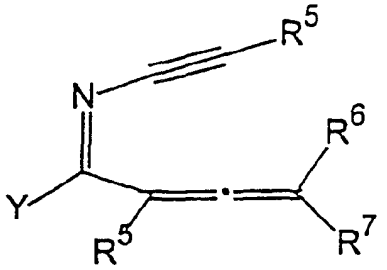


式中 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$ 的例子各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦、亚砜、砜、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基；

式中 Y 是 $R^1$、烷基、苯基、芳基、杂环取代基和式为-$OR^8$、-$SR^8$、-$NR^8R^9$ 的基团，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、砜、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基、三氟甲磺酰基、甲硅烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、糖、C-糖苷核酸反应性化合物。

在另一实施例中，Y 是 Me；乙炔基取代基 $R^5$ 是苯基；$R^2$ 和 $R^3$ 是氢；和丙二烯基取代基 $R^5$ 是 $POMe_2$ 或 Me。

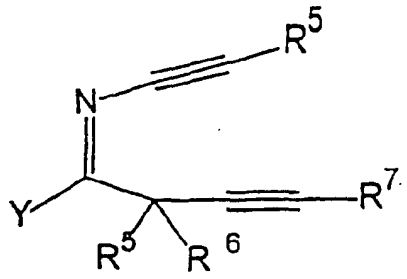
在另一实施例中，氮杂-衍生物的结构为：



式中 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$ 的例子各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦、亚砜、砜、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基；

式中 Y 是 $R^1$、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基和式为-$OR^8$、-$SR^8$、-$NR^8R^9$ 的基团，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、砜、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基、三氟甲磺酰基、甲硅烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、糖或 C-糖苷。

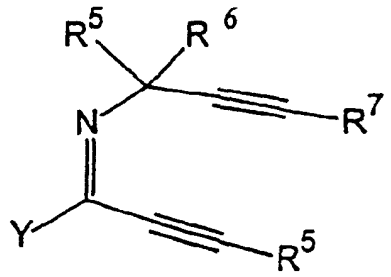
在另一实施例中，氮杂-化合物的结构为：



式中 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$ 的例子各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦、亚砜、砜、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基；

式中 Y 是 $R^1$、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基和式为-$OR^8$、-$SR^8$、-$NR^8R^9$ 的基团，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、三氟甲磺酰基、甲硅烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、杂环取代基、糖或 C-糖苷。

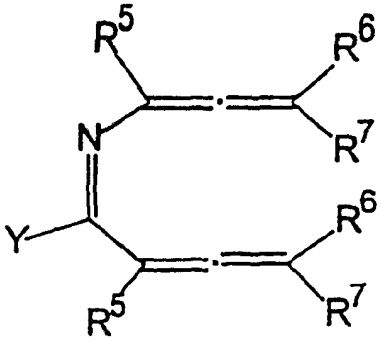
在另一实施例中，氮杂-衍生物的结构为：



式中 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$ 的例子各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦、亚砜、砜、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基；和

式中 Y 是 $R^1$、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基和式为-$OR^8$、-$SR^8$、-$NR^8R^9$ 的基团，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、三氟甲磺酰基、甲硅烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、杂环取代基、糖、C-糖苷、核酸衍生物。

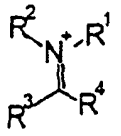
在另一实施例中，氮杂-衍生物的结构为：



式中 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$ 的例子各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦、亚砜、砜、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基；和

式中 Y 是 $R^1$、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基和式为-$OR^8$、-$SR^8$、-$NR^8R^9$ 的基团，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、三氟甲磺酰基、甲硅烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、杂环取代基、糖、C-糖苷、或核酸衍生物。

在另一实施例中，氮杂-衍生物具有结构 B 的盐：



(B)

式中 $R^1$ 和 $R^4$ 各是取代的乙炔基、取代的炔丙基或取代的丙二烯基，这些基团的结构如上所述；

式中 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$(上述取代的乙炔基、取代的炔丙基和取代的丙二烯基中的)的例子各是氢、烷基、取代的烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦、亚砜、砜、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基；且式中 $R^5$、$R^6$ 和 $R^7$ 一起或彼此形成 9-26 元环；

另外，$R^1$ 或 $R^4$ 各是：

卤素、磺酸酯、烷基或

取代的链烯基，结构为：



式中 $R^5$ 和 $R^6$ 的定义如上，$R^{20}$、$R^{21}$ 和 $R^{22}$ 各是氢、卤素、羧酸衍生物、磺酸酯衍生物、磷酸酯衍生物或醇。

在体内或体外它能转化成取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的炔丙基。

和 $R^1$ 或 $R^4$ 各是取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的炔丙基；

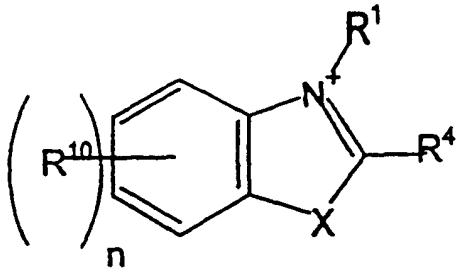
所有情况中 $R^2$ 都是 $R^1$、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基；

所有情况中 $R^3$ 是 $R^1$、烷基、取代的烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基，和式为-$OR^8$、-$SR^8$、-$NR^8R^9$ 的基团，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、三氟甲磺酰基、甲硅烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、糖、C-糖苷、核酸反应性化合物、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、或杂环取代基；

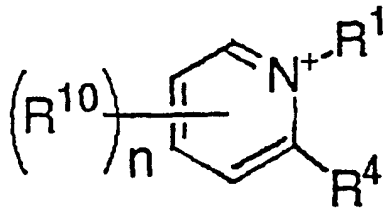
另外，所有情况中，式中 $R^2$ 和 $R^3$ 与分子中亚铵部分结合形成杂环或取代的杂环。杂环的例子可包括(但并不限制于)二氮杂萆、1H-吲唑、2-吡咯烷酮、2H，6H-1，5，2-二噻嗪、2H-吡咯、3H-吲哚、4-哌啶酮、4aH-咔唑、4H-喹嗪、6H-1，2，5-噻二嗪、吖啶、吖辛因、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、咔唑、苯并二氢吡喃、苯并吡喃、邻二氮萘、十氢喹啉、呋喃、呋咱、咪唑烷、咪唑啉、咪唑、二氢吲哚、中氮茚、吲哚、异苯并呋喃、异苯并二氢吡喃、异二氢吲哚、异喹啉（苯并咪唑）、异噻唑、isoxole、吗啉、萘啶、八氢异喹啉、oxazipine、噁唑烷、噁唑嗪、菲啶、菲咯啉、吩砒嗪、吩嗪、吩噻嗪、phenoxathine、吩噁、酞嗪、哌嗪、哌啶、蝶啶、嘌呤、吡喃、吡嗪、吡唑烷、吡唑啉、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯烷、吡咯啉、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、奎宁环、咔啉、四氢呋喃、四氢异喹啉、四氢喹啉、四唑、噻蒽、噻唑、噻吩、苯硫、三嗪和呫吨。也包括含如上所述杂环的稠环和螺环化合物。术语“取代的杂环”是指若本文所述的在碳或氮上被取代的杂环(若得到的化合物是稳定的)。

杂环的例子包括：

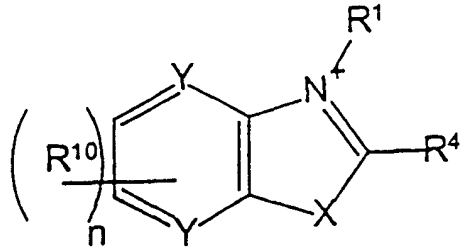
结构为下式的吲哚环：



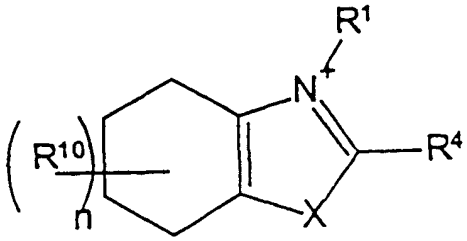
结构为下式的吡啶鎓环：



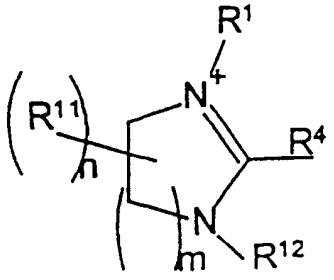
结构为下式的(稠合)杂环：



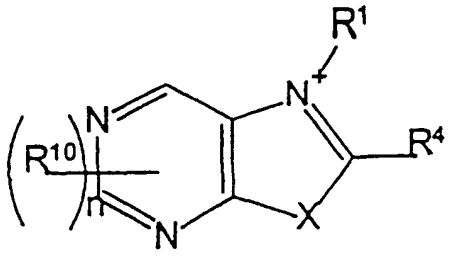
结构为下式的四氢吲哚环：



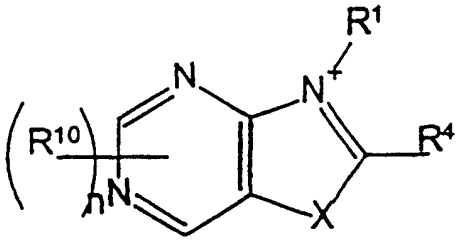
结构为下式的脒环：



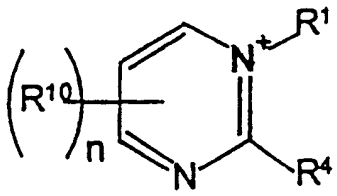
结构为下式的噁唑环：



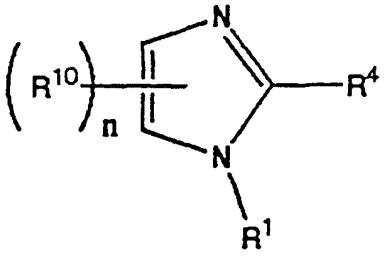
结构为下式的异构嘌呤环：



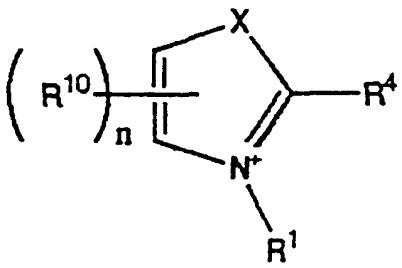
结构为下式的嘧啶环：



结构为下式的咪唑环：

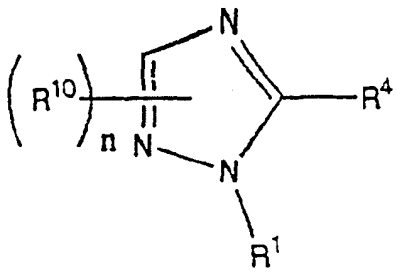


结构为下式的噻唑或噁唑环：

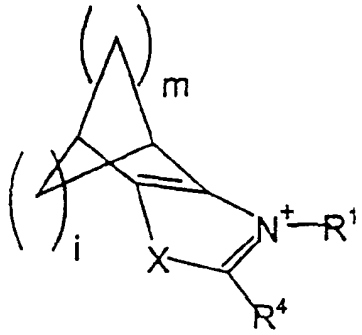


X=S, O

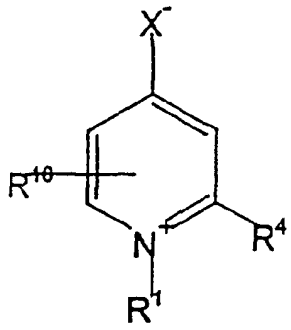
结构为下式的三唑：



结构为下式的二环系：



结构为下式的吡啶酮环系：

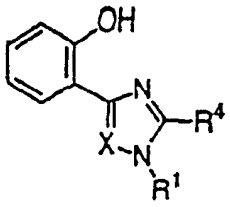


式中 X 是氧、硫或 $NR^{14}$；式中 Y 各是 $CR^{10}$ 或 $NR^{14}$；$R^{10}$ 是氢、烷基、取代的烷基、链烯基、炔基、环烷基、$-NO_2$、-CN、-SCN、烷基羰基、烷氧基羰基、卤素、卤化烷基、苯基、芳基、杂环取代基、糖、和式为 $-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-NR^{12}R^{13}$、$-CO_2R^{12}$、$-R^{12}NC(=NR^{12})NR^{12}R^{13}$ 和 $-C(=NR^{12})NR^{12}R^{13}$ 的基团，式中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基或杂环取代基，式中 $R^{11}$ 是烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基；式中 $R^{14}$ 是 H、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、糖、C-糖苷或核酸。

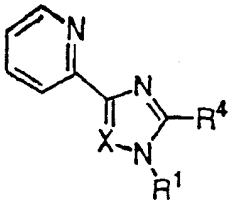
具有这种盐结构的化合物带有结合的抗衡离子(如阴离子)。这些抗衡离子的离子包括(但并不限制于)氟、氯、溴、碘、四氟硼酸根、乙酸根和磷酸根。

取代的杂环包括：

结构为下式的吡咯环：

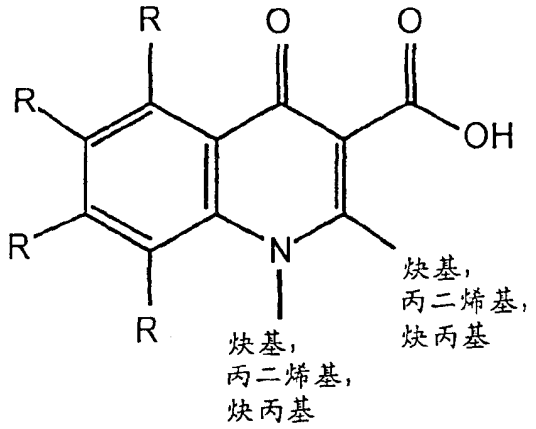



或




式中 X 是氮或碳，吡咯由酚或吡啶环取代。

在一实施例中，氮杂衍生物具有以下结构：

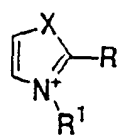



式中炔基、丙二烯基或炔丙基是指结构如上述的取代的炔基、取代的丙二烯基和取代的炔丙基。R 是指氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、$-NO_2$、-CN、-SCN、烷基羰基、烷氧基羰基、卤素、卤化烷基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、杂环取代基、和式为$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-NR^{12}R^{13}$、$-CO_2R^{12}$、$-R^{12}NC(=NR^{12})NR^{12}R^{13}$ 和$-C(=NR^{12})NR^{12}R^{13}$ 的基团，式中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基或杂环取代基。

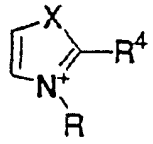
在另一实施例中，氮杂衍生物为结构(B)，式中 $R^1$ 或 $R^2$ 基团(或两者都)是取代的链烯基，该链烯基能转化成上述定义的取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的炔丙基。此取代的链烯基在本实施例中命名为“R”。

在一优选实施例中，化合物的结构为：

吡咯




X=N, O, 或S




X=N, O, 或S

吡啶



式中 $R^1$ 和 $R^4$ 是取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的炔丙基，且 R 是卤素、磺酸酯、烷基、链烯基或能转化成上述定义的 $R^1$ 或 $R^4$ 的基团。

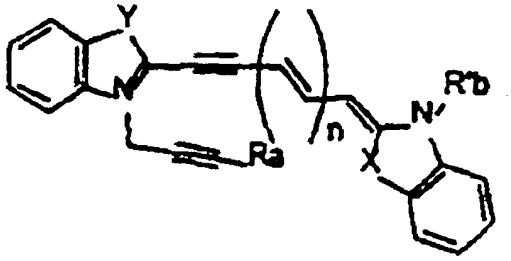
在另一优选实施例中，能转化成取代的乙炔基、取代的丙二烯基、或取代的炔丙基的基团的结构为：



式中 $R^5$ 和 $R^6$ 的定义如上，$R^{20}$、$R^{21}$ 和 $R^{22}$ 各是氢、卤素、羧酸衍生物、磺酸酯衍生物、磷酸酯衍生物或醇。

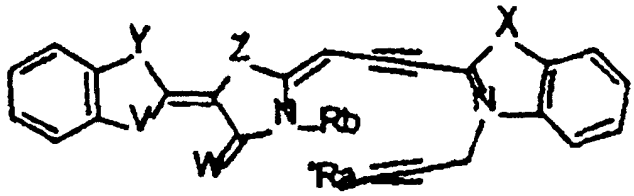
在另一实施例中，氮杂衍生物是由通式结构 A 或 B 化合物构成的二聚或低聚结构。$R^1$、$R^2$、$R^3$ 或 $R^4$ 取代基的任一 R 可将这些化合物连接起来。“二聚”结构是指由两个类似结构连接起来的化合物。“低聚”结构是指由两个或多个类似或不同结构连接起来的化合物。

一低聚氮杂-衍生物的例子具有以下结构：



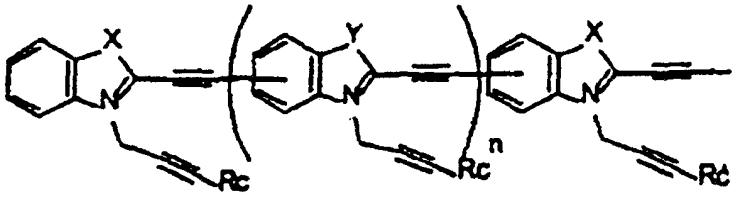
式中 X 和 Y 是氧、硫或 $NR^{25}$，n＝0 到 4，$R^a$ 是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦或亚砜；和 $R^b$ 和 $R^{25}$ 是 H、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、糖、C-糖苷或核酸反应性化合物。

在另一实施例中，低聚氮杂-衍生物的结构为：



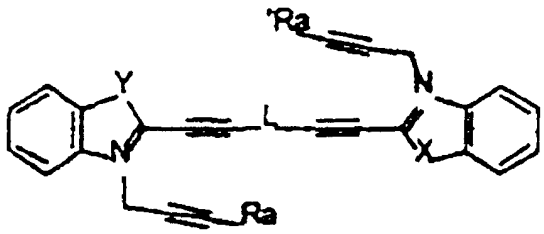
式中 X、Y、W、V 和 Z 是氧、硫或 $NR^{25}$；n＝0 到 4，$R^a$ 是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦或亚砜；和 $R^b$ 和 $R^{25}$ 是 H、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、糖或 C-糖苷。

在另一实施例中，低聚氮杂-衍生物的结构为：



式中 X 和 Y 是氧、硫或 $NR^{25}$，n＝0 到 4，每个 $R^c$ 的例子各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦或亚砜；和 $R^{26}$ 是 H、烷基、苯基、芳基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、糖或 C-糖苷。

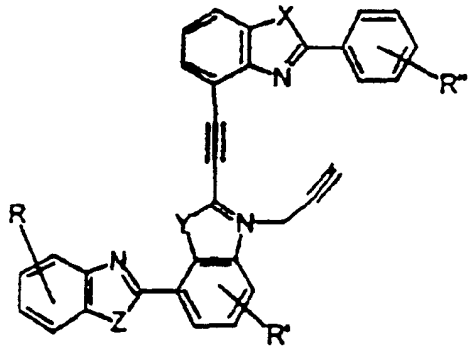
在另一实施例中，低聚氮杂-衍生物的结构为：



式中 X 和 Y 是氧、硫或 $NR^{25}$，n＝0 到 4，每个 $R^a$ 的例子各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦或亚砜；和 $R^{25}$ 是 H、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基、取代的乙炔基、取代的丙二烯基、取代的炔丙基、糖或 C-糖苷，和 L 是连接基分子，L 是单键，烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)

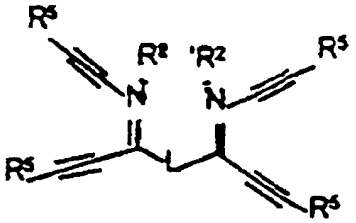
烷基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、或杂原子或杂环取代基。

在另一实施例中，低聚氮杂-衍生物的结构为：



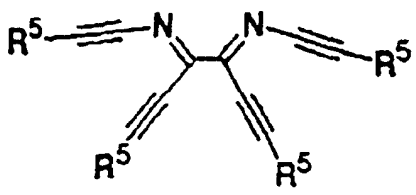
式中 X、Y 和 Z 是氧、硫或 $NR^{25}$，n＝0 到 4，每个 $R^d$ 的例子各是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、$-NO_2$、-CN、-SCN、烷基羰基、烷氧基羰基、卤素、卤化烷基、和式为 $-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-NR^{12}R^{13}$、$-CO_2R^{12}$ 的基团，式中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各是氢、烷基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)烷基。

在另一实施例中，低聚氮杂-衍生物的结构为：



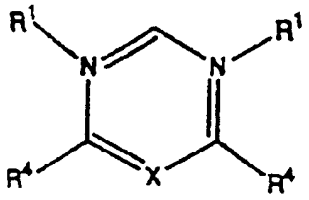
式中 R 是氢、烷基、烷基($C_1$-$C_4$)芳基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、核酸反应性化合物、氧化膦、或亚砜；$R^2$ 是 $R^1$、烷基、芳基、苯基、芳基、芳基($C_1$-$C_4$)、杂环取代基，且可通过一个或多个碳原子或杂原子键连于另一个 $R^2$；L 是连接基分子，L 是键，烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、或杂原子或杂环取代基。

在一实施例中，低聚氮杂-衍生物的结构为：



式中 L 是键，$R^5$ 的定义如上述取代的乙炔基的。

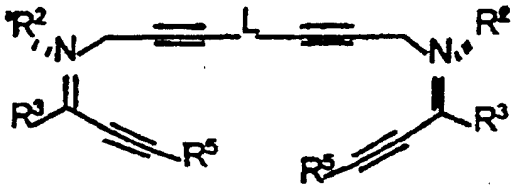
在另一实施例中，低聚氮杂-衍生物的结构为：



X=C, N

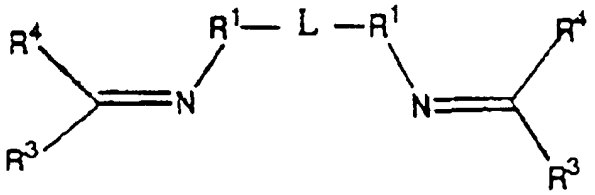
式中 $R^1$ 和 $R^4$ 的定义如上，L 是氮或碳，一个氮杂分子的 $R^2$ 连接于另一氮杂分子上的 $R^2$，从而组成杂环。

在另一实施例中，低聚氮杂-衍生物的结构为：



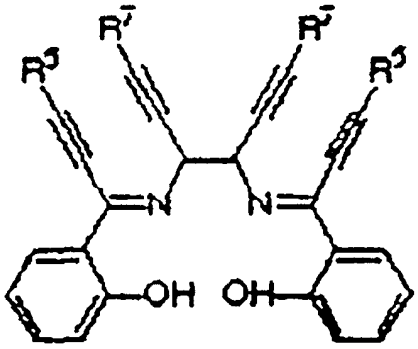
式中 $R^2$、$R^3$ 和 $R^5$ 的定义如上，L 为是连接基分子，L 是单键，烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基、芳基、烷基($C_1$-$C_4$)芳基、羟基烷基、取代的羟基烷基、烷基羧酸衍生物、链烯基羧酸衍生物、或杂原子或杂环取代基。

另一实施例中，低聚氮杂-衍生物的结构为：



式中 $R^1$ 各是通过取代的炔丙基或取代的丙二烯基的取代基 $R^5$ 连接于第二个分子的取代的炔丙基或取代的丙二烯基；$R^4$ 各是取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的乙炔基；和 $R^3$ 的例子各是苯基、芳基、杂环取代基、$CR^{10}$ 或 $NR^{14}$；$R^{10}$ 和 $R^{14}$ 的定义如上。

在一实施例中，二聚氮杂-衍生物的结构为：



式中氮杂衍生物的取代的炔丙基通过键连接于第二个氮杂衍生物的取代的炔丙基(式中一取代的炔丙基的 $R^5$ 是连接于第二个取代的炔丙基的键)。也可由取代的乙炔基和酚取代此氮杂-衍生物。

在用这些氮杂-衍生物进行临床应用时，需要制备复合物如用于预定应用的药物组合物。通常，制备的药物组合物基本上不含热原及其它可能对人或动物有害的杂质。通常也可能需要用适当的缓冲液使复合物稳定并适于靶细胞吸收。

本发明的组合物水溶液包括有效剂量的氮杂-衍生物，分散于药学上可接受的载体或含水介质中。这些组合物也可用于接种。术语“药学或药学上可接受的”是指当适当地给予动物或人时，不会产生毒副、过敏或不良作用的组合物。

本文所用的“药学上可接受的载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、包被、抗细菌试剂、抗真菌试剂、等渗和缓释吸收剂等。用于药物活性物质的这些介质和试剂的用法是本领域熟知的。除了与此活性组分不相容的常规介质或试剂外，可将其用于治疗组合物。也可将其它补充的活性组分加入到此组合物中。

可用适当混有表面活性剂(如羟基丙基纤维素)而配成的治疗组合物的水溶液。也可在甘油、液态聚乙二醇、它们的混合物及在油中制备分散剂。在普通储存和使用的条件下，这些制剂含有防止微生物生长的防腐剂。

本发明的治疗组合物宜以下列形式给药：可注射的组合物(液态溶液或悬浮液)；适于注射前配制溶液或悬浮液液体的固态。也可乳化这些制剂。这种目的的组合物通常含有药学上可接受的载体。例如，此组合物在每毫升磷酸盐缓冲盐水中可含有 10mg、25mg、50mg、或至多 100mg 人血清白蛋白。其它药学上可接受的载体包括水溶液、无毒赋形剂(包括盐、防腐剂、缓冲液等)。

无水溶剂的例子有丙二醇、聚乙二醇、植物油和可注射的有机酯(如油酸乙酯)。含水载体包括水、醇/水溶液、盐水、肠胃外载体(如氯化钠、林格氏葡萄糖等)。用于静脉内的载体包括流质和营养补充液。防腐剂包括抗微生物剂、抗氧剂、

螯合剂和惰性气体。按熟知的参数调节药物组合物各种成分的 pH 和精确浓度。

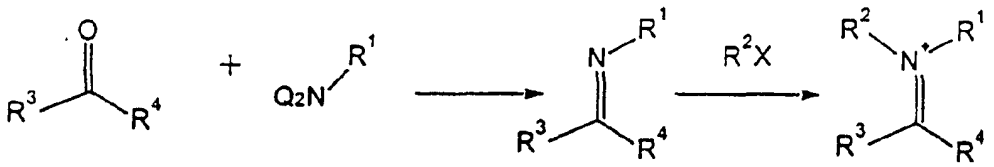
其它制剂适于口服吸收。口服制剂含有普通的赋形剂，如药用级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。组合物可以溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶囊、缓释制剂或粉末的形式。当局部给药时，可以乳剂、油膏、药膏或喷雾剂的形式。

本发明治疗组合物可包括传统的药物制剂。本发明治疗组合物的给药可通过任何通常的途径，只要通过该途径能达到靶组织。包括口、鼻、颊、直肠、阴道或局部。普通给药特别适于治疗皮肤癌，以防止化疗诱导的脱发或其它皮肤过度增生(hyperproliferative)的失调。另外，可通过原位、皮内、皮下、肌内、腹腔内、或静脉内注射给药。这些组合物通常作为药学上可接受的组合物给予，包括生理可接受的载体、缓冲液或其它赋形剂。对于治疗肺的病症，优选的途径是用气雾剂送递到肺。气雾剂的量在 0.01ml 到 0.5ml 之间。类似地，治疗与结肠相关的疾病的优选方法是通过灌肠剂。灌肠剂的量约为 1ml 和 100ml 之间。

按照预计的目的确定治疗组合物的有效剂量。术语“单位剂量”或“剂量”是指适于用于使用者的个别单位，每个单位含有预定量的治疗组合物，由其能产生所需的响应(上述)计得，同时考虑到给药过程，即适当的途径和疗程。给药的量取决于治疗和单位剂量以及所需的保护作用。

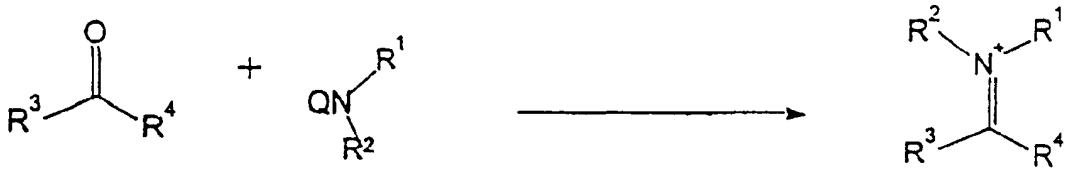
治疗组合物的精确剂量取决于医师的判断而且与个体的情况相关。影响剂量的因数包括患者的身体和临床状况、给药的途径、预计治疗的目标(相对于痊愈的病症的缓和)以及特定治疗物质的药效、稳定性和毒性。对于瞬时给药而言，预计含有单位剂量的治疗组合物量的范围为 5-30mg 氮杂-衍生物。

权利要求书中所述的化合物可由一种或多种总体路线合成。在一实施例中，将适当的酮或醛($R^3COR^4$)用胺($R^1NQ$)缩合，式中 $R^4$ 和 $R^3$ 的定义如上，或是能转化成那些基团的基团，Q 是氢、带硅的基团、带锡的基团或金属及其相关配位体。将得到的亚胺与亲电子化合物 $R^2X$ 反应，式中 $R^2$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。

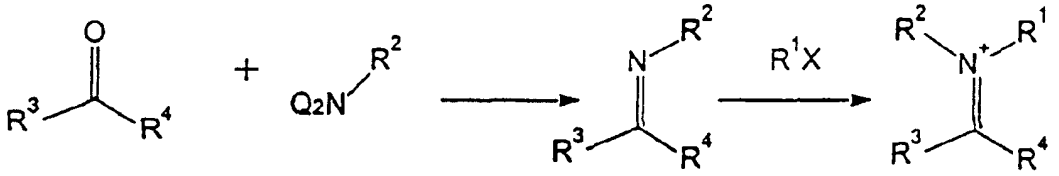



在另一实施例中，化合物可由适当的醛或酮($R^3COR^4$)与胺($R^2NQR^1$)缩合直接制

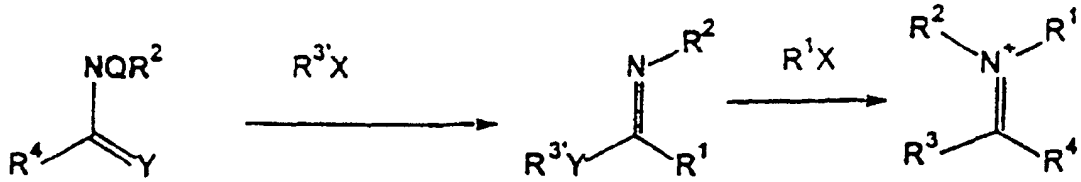
得，式中 $R^1$、$R^2$、$R^3$ 和 $R^4$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，Q 是氢、带硅的基团或金属。



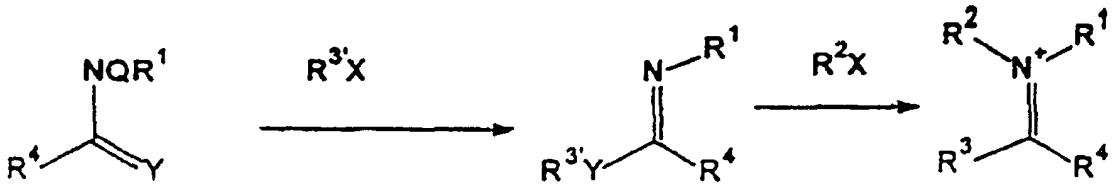
在另一实施例中，化合物可由适当的酮或醛($R^3COR^4$)与胺($R^2NQ$)缩合制得，式中 $R^1$、$R^2$、$R^3$ 和 $R^4$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，Q 是氢、带硅的基团、带锡的基团或金属及其相关配位体。将得到的亚胺与亲电子化合物 $R^1X$ 反应，式中 $R^1$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。



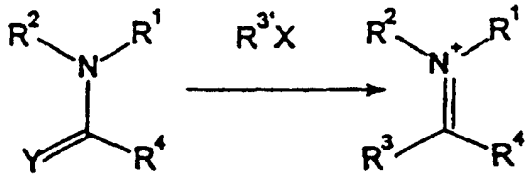
在另一实施例中，化合物可由适当的酰胺、硫代酰胺或脒($R^4CYNQR^2$)制得，式中 $R^4$ 和 $R^2$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，Y 是氧、硫或(取代的)氮，Q 是氢、带硅的基团、带锡的基团或金属及其相关配位体，和亲电子的 $R^{3'}X$，式中 $R^{3'}$ 当连接于 Y 形成 $R^{3'}Y$-时与 $R^3$ 相等或是能转化成 $R^3$ 的基团，且 X 是离去基团。得到的亚胺可与亲电子化合物 $R^1X$ 反应，式中 $R^1$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。



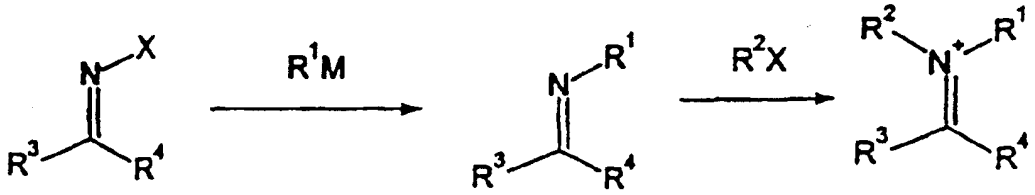
在另一实施例中，化合物可由适当的酰胺、硫代酰胺或脒($R^4CYNQR^1$)制得，式中 $R^1$ 和 $R^4$ 的定义如上，或是能转化成 $R^1$ 或 $R^4$ 的基团，Y 是氧、硫或(取代的)氮，Q 是氢、带硅的基团、带锡的基团或金属及其相关配位体，和亲电子的 $R^{3'}X$，式中 $R^{3'}$ 当连接于 Y 形成 $R^{3'}Y$-时与 $R^3$ 相等或是能转化成 $R^3$ 的基团，且 X 是离去基团。得到的亚胺可与亲电子化合物 $R^2X$ 反应，式中 $R^2$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。



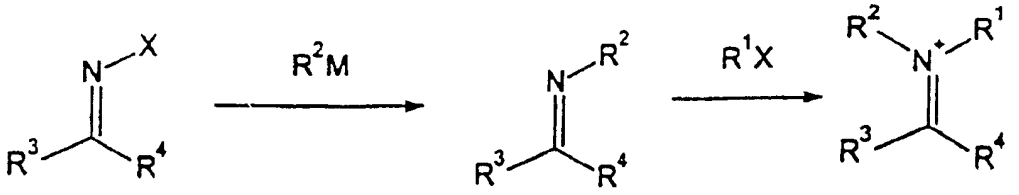
在另一实施例中，化合物可由适当的酰胺、硫代酰胺或脒($R^4CYNR^1R^2$)制得，式中 $R^1$、$R^1$ 和 $R^4$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，Y 是氧、硫或(取代的)氮，和亲电子的 $R^{3'}X$，式中 $R^{3'}$ 当连接于 Y 形成 $R^{3'}Y$-时与 $R^3$ 相等或是能转化成 $R^3$ 的基团，且 X 是离去基团。



在另一实施例中，化合物可由适当的亚胺衍生物 $R^3(C=NX)R^4$ 制得，式中 $R^4$ 和 $R^3$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，和 X 是离去基团，和亲核的 $R^1M$，式中 $R^1$ 的定义如上或是能转化成 $R^1$ 的基团，M 是氢、带锡的基团、带硅的基团、或金属及其相关配位体。得到的亚胺可与亲电子化合物 $R^2X$ 反应，式中 $R^1$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。

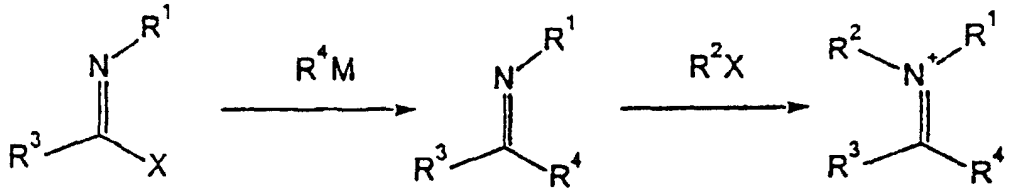


在另一实施例中，化合物可由适当的亚胺衍生物 $R^3(C=NX)R^4$ 制得，式中 $R^4$ 和 $R^3$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，和 X 是离去基团，和亲核的 $R^2M$，式中 $R^2$ 的定义如上或是能转化成 $R^2$ 的基团，M 是氢、带锡的基团、带硅的基团、或金属及其相关配位体。得到的亚胺可与亲电子化合物 $R^1X$ 反应，式中 $R^1$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。

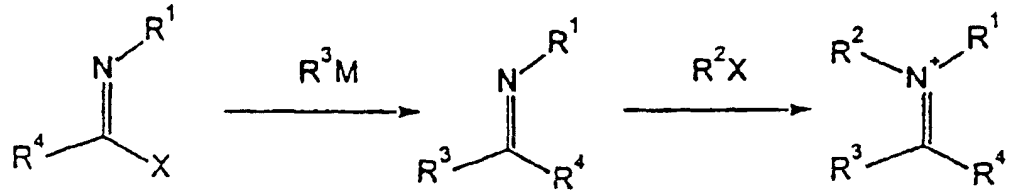


在另一实施例中，化合物可由适当的亚胺衍生物 $R^3(C=NR^1)X$ 制得，式中 $R^1$

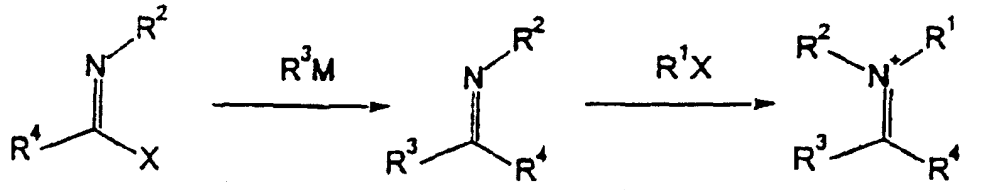
和 $R^3$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，和 X 是离去基团，和亲核的 $R^4M$，式中 $R^4$ 的定义如上或是能转化成 $R^4$ 的基团，M 是氢、带锡的基团、带硅的基团、或金属及其相关配位体。得到的亚胺可与亲电子化合物 $R^2X$ 反应，式中 $R^2$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。



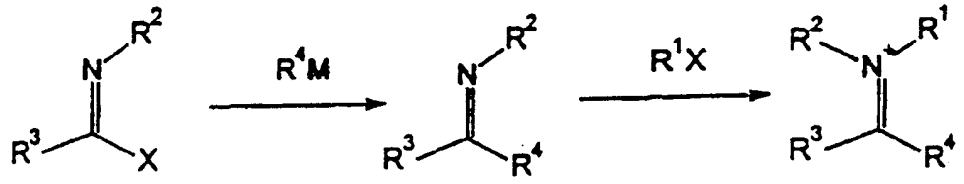
在另一实施例中，化合物可由适当的亚胺衍生物 $R^4(C=NR^1)X$ 制得，式中 $R^1$ 和 $R^4$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，和 X 是离去基团，和亲核的 $R^3M$，式中 $R^3$ 的定义如上或是能转化成 $R^3$ 的基团，M 是氢、带锡的基团、带硅的基团、或金属及其相关配位体。得到的亚胺可与亲电子化合物 $R^2X$ 反应，式中 $R^2$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。



在另一实施例中，化合物可由适当的亚胺衍生物 $R^4(C=NR^2)X$ 制得，式中 $R^4$ 和 $R^2$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，和 X 是离去基团，和亲核的 $R^3M$，式中 $R^3$ 的定义如上或是能转化成 $R^3$ 的基团，M 是氢、带锡的基团、带硅的基团、或金属及其相关配位体。得到的亚胺可与亲电子化合物 $R^1X$ 反应，式中 $R^1$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。



在另一实施例中，化合物可由适当的亚胺衍生物 $R^3(C=NR^2)X$ 制得，式中 $R^2$ 和 $R^3$ 的定义如上，或是能转化成这些基团的基团，和 X 是离去基团，和亲核的 $R^4M$，式中 $R^4$ 的定义如上或是能转化成 $R^4$ 的基团，M 是氢、带锡的基团、带硅的基团、或金属及其相关配位体。得到的亚胺可与亲电子化合物 $R^1X$ 反应，式中 $R^1$ 的定义如上，或是能转化成该基团的基团，X 是离去基团。



在另一实施例中，氮杂-衍生物的结构为(A)或(B)，式中 $R^1$ 和 $R^4$ 任一(但不是两者都)由能转化成取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的炔丙基的基团(本实施例中定义为 R)组成。

在一优选实施例中，(可由此方法产生)的化合物具有以下结构：

吡咯



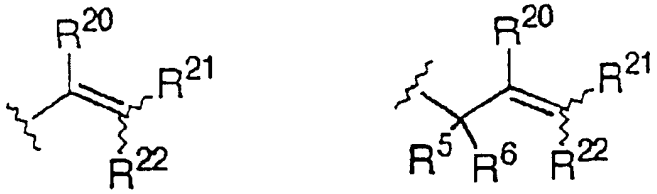
X=N, O, 或 S　　X=N, O, 或 S

吡啶



式中 $R^1$ 和 $R^4$ 是如上定义的取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的炔丙基，R 是卤素、磺酸酯、烷基、链烯基或能转化成上述 $R^1$ 或 $R^4$ 的基团。

在另一优选实施例中，能转化成取代的乙炔基、取代的丙二烯基或取代的炔丙基的基团结构为：



式中 $R^5$ 和 $R^6$ 的定义如上，$R^{20}$、$R^{21}$ 和 $R^{22}$ 各是氢、卤素、羧酸衍生物、磺酸酯衍生物、磷酸酯衍生物或醇。

通常，所有上述的化合物都可以是连接于核酸的非水解性的阳离子化合物。存在核酸时，它们也可进行一系列反应产生切割 DNA 的反应性中间体。在体内它们能转化成具有产生有切割 DNA 能力的反应性中间体的化合物。由于它们的亲酯

性和阳离子特性，这些化合物可选择性地位于癌细胞上。因此这些化合物是癌症选择性细胞毒类试剂。这些化合物可分开地使之最佳化，从而每种化合物都有抗各种肿瘤类型的独特活性谱。

除了治疗癌症和其它增生性疾病外，这些化合物还可用于治疗其它病症，如病毒和细菌的感染。另外，这些化合物可用作荧光染色，而且通过它们具有的双基化学优点，它们可用于制造染色坚牢的荧光材料(如塑料)，并可作为生化探针用于如 FISH 和流式细胞术技术。同样也由于在非常温和的条件下这些化合物产生的双基化学的优点，它们也可用作游离基反应(包括聚合反应)的引发剂。

这类化合物具有一些特性，使它们易于被修饰以便使其药效最大化，而将副作用最小化。例如，可修饰取代基的性质，使其保留水解稳定性而改变与 DNA 和其它蛋白受体反应的程度和性质。通过为氮杂-衍生物选择适当的取代基，也可改变双基中间体的形成速度和影响其对 DNA 的切割化学。

以下包括的实施例用于说明本发明的实例。通过本发明公开的内容，本领域技术人员易对所公开的实施例进行许多变化，得到相同或类似的结果，而这些都是在本发明的的精神和范围中的。

C，N-二炔基亚胺(3-氮杂-烯二炔)33a.b 的合成及试验

图 9 显示了合成 C，N-二炔基亚胺(3-氮杂-烯二炔)33a.b 的总体路线。色层法分离后得到空气中稳定的黄色油状亚胺。当 33a 的苯溶液加热回流过夜，产生收率为 88%的腈 35a(图 10)。分离出作为单一的立体异构体腈 35a，通过与标准(E)-35a 比较命名为(Z)-几何形状。标准(E)-35a 是由 1-丙炔基三丁基锡和 2-氰基-2-苯基乙酰苯的(E)-烯醇式三氟甲磺酸酯进行偶合合成的(用钯催化)。加热在苯中的亚胺 33a 溶液，苯中含有大量过量的 1,4-环己二烯(1,4-chd)作为氢原子阱，或在净 1,4-chd 中，150℃两小时，得到唯一可分离到的产物腈 35a。亚胺 33b 含有侧双键，它可作为推定的双基中间体 34(图 10)分子内的阱。我们发现加热含有大量过量 1,4-chd 的苯溶液 33b，仅得到近乎定量收率的腈 35b。这些反应没有一个可探测到可从 2，5-ddp 中间体 34 被捕获而产生的产物(如 36 或 38)。

无论溶剂的极性，33a-35a 的热异构化 $t_{1/2}$ 为 40-50 分钟之间(110℃)。相应(Z)-1,6-二苯基己-3-烯-1,5-二炔经 Bergman 环化成邻-三联苯的 $t_{1/2}$ 比 33a 到 35a 的重排约慢 1000 倍。

化合物 VII(图 12)的合成

从 Aldrich Chemical Company 购得用于合成的化学试剂，且除非特别指出，未进一步纯化即被直接使用。在氩气下用烘干的玻璃器皿进行反应。用注射器将苯基炔丙基醛(1ml, 8.18mmol)加入到在 20ml 无水甲苯中的 1，2-苯二胺(437mg, 4.05mmol，在甲苯中再结晶过)溶液中。加入催化量的 88％甲酸(160μl)，将溶液回流 3 小时，并用 Dean Stark 阱除去水。用旋转蒸发器除去溶剂并进行柱层析后（氧化硅，$CHCl_3$），用甲醇重结晶得到黄色晶体。在一典型的操作步骤中，通过套管将在 2ml 蒸馏过的 1，2-二氯乙烷中溶解的苯并咪唑(87mg, 0.26mmol)加入到用 2ml 蒸馏过的 1，2-二氯乙烷配制的三甲基氧鎓四氟硼酸盐(51mg, 0.34mmol)中。回流此反应液若干小时或在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩到一半体积，加入醚以沉淀产物。冷冻后，将产物过滤。从 $CH_2Cl_2$/己烷再结晶得到褐色固体。

在中性 pH，化合物 VII 在水中是无限期地稳定的，但在碱性水溶液中进行一系列反应(见图 13)。用超螺旋 DNA 培养时，化合物 VII 切割 DNA，得到明显的单链切口 。在 DNA 切割分析中化合物 VII 的效能与最先进的烯二炔报道的一样。

由化合物 VII 造成的 DNA 切割

图 14 中显示的凝胶表示了用化合物 VII 进行 DNA 切割实验的结果。20℃用 0(泳道 1，5)、1(泳道 2，6)、100(泳道 3，7)、或 1000(泳道 4)μM 化合物 VII 培养超螺旋 DNA(50μM，在 50mM TRIS 磷酸缓冲液中，pH8)24 小时。将泳道 5-8 的样品加样到琼脂糖凝胶上，而泳道 1-4 的样品在加样到凝胶前先在 70℃加热 90 秒。在 60V 电泳 2 小时后，用溴化乙锭染色和 UV 透射观察 DNA 产物。

鉴于本文的描述，本发明各方面的进一步改进和其它实施对本领域技术人员而言是显然的。另外，本文的描述仅起说明作用，并且是出于向本领域技术人员说明进行本发明的一般方法。应该理解，本发明所示的形式和本文的描述均被作为优选实例列出。在阅读本发明描述后，对本领域技术人员而言，显然可对本文所述的和所示的要素和材料进行替换，一些部分和方法也可颠倒，也可单独用本发明的一些特点。对本文所述的要素所作的改变仍在下列权利要求书所述的本发明的精神和范围中。

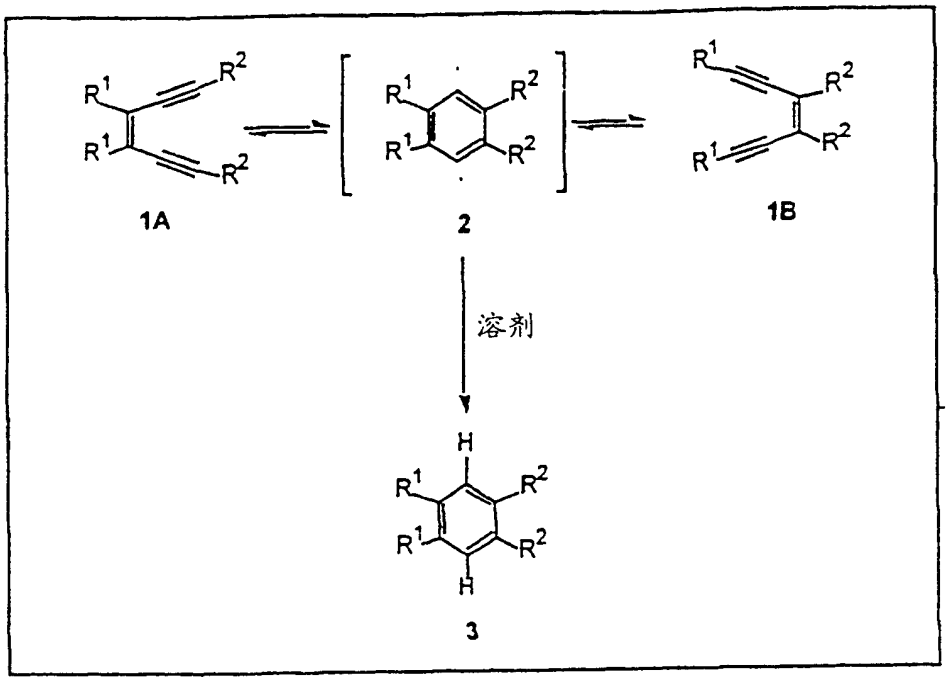



图 1

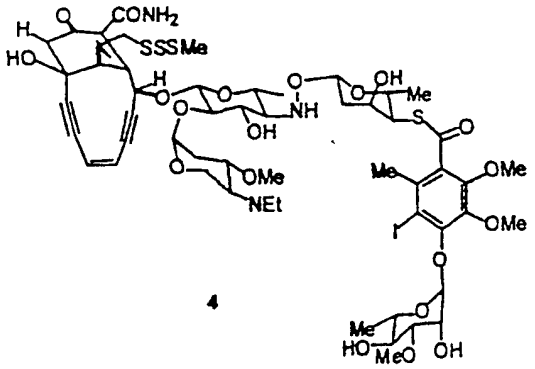
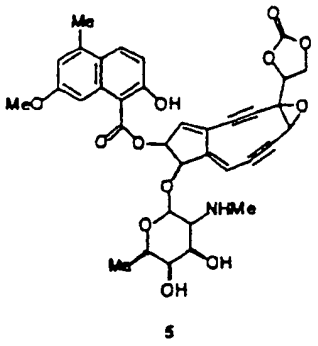
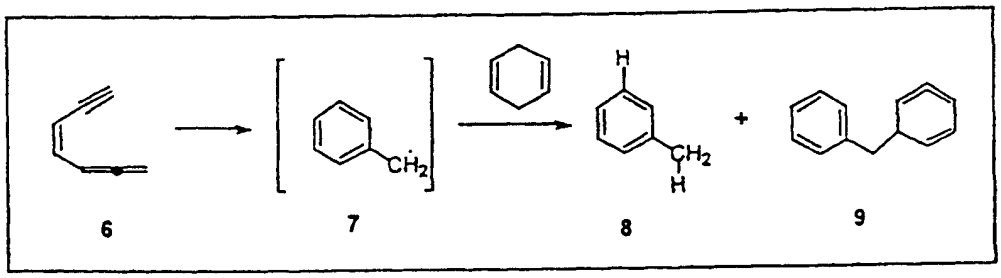



图 2




5

图 3




6 7 8 9

图 4

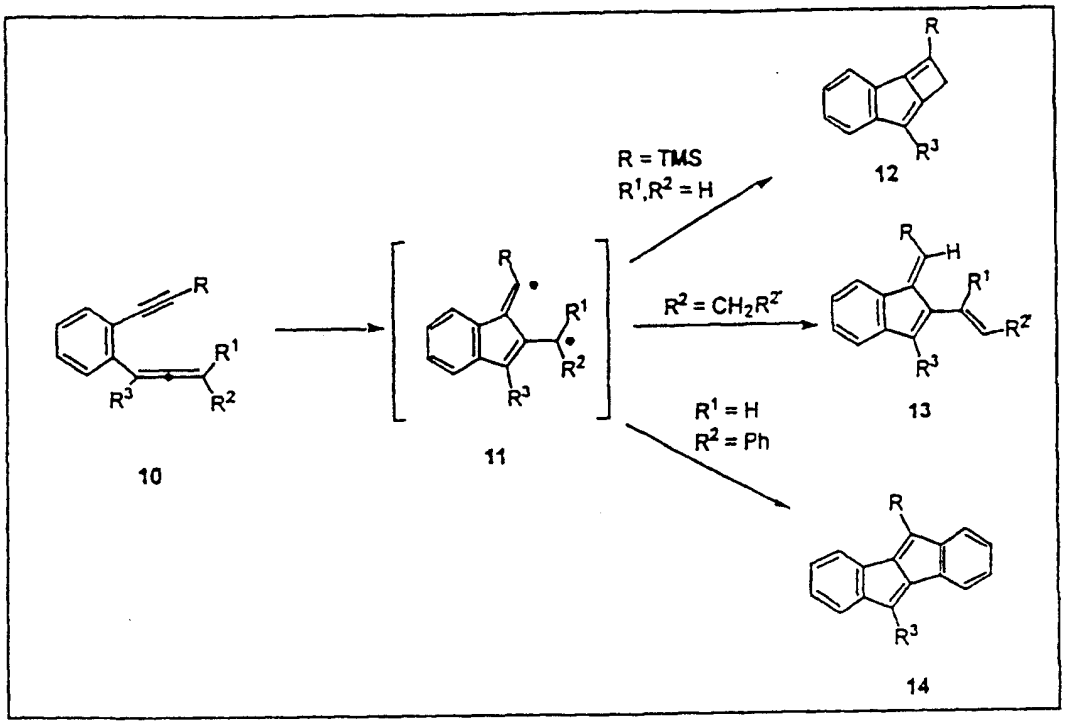

R = TMS
R¹,R² = H
R² = CH₂R^Z
R¹ = H
R² = Ph
10
11
12
13
14

图 5

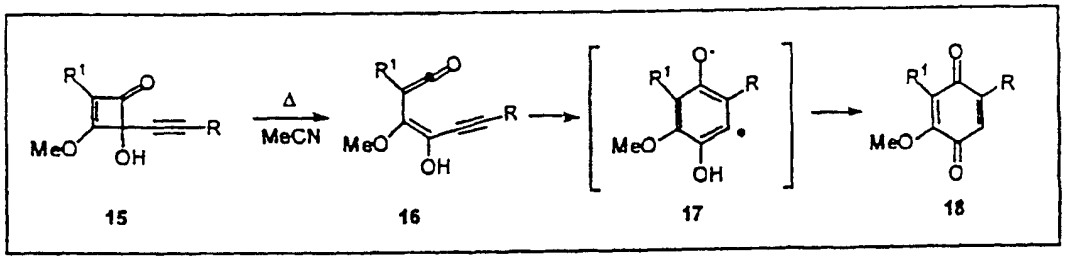
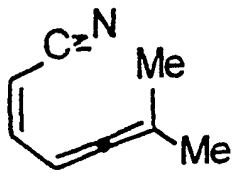

MeO
OH
Δ
MeCN
15
16
17
18

图 6




19

图 7

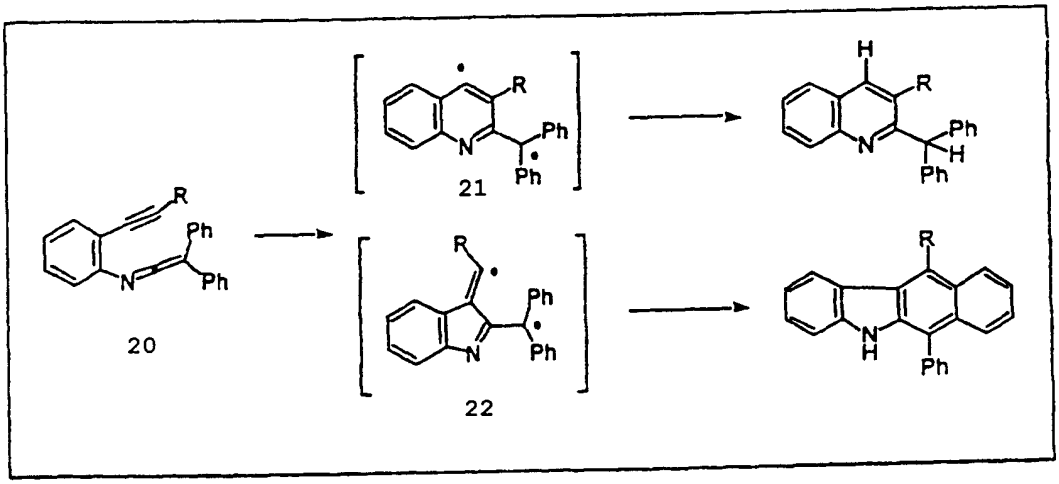



图 8

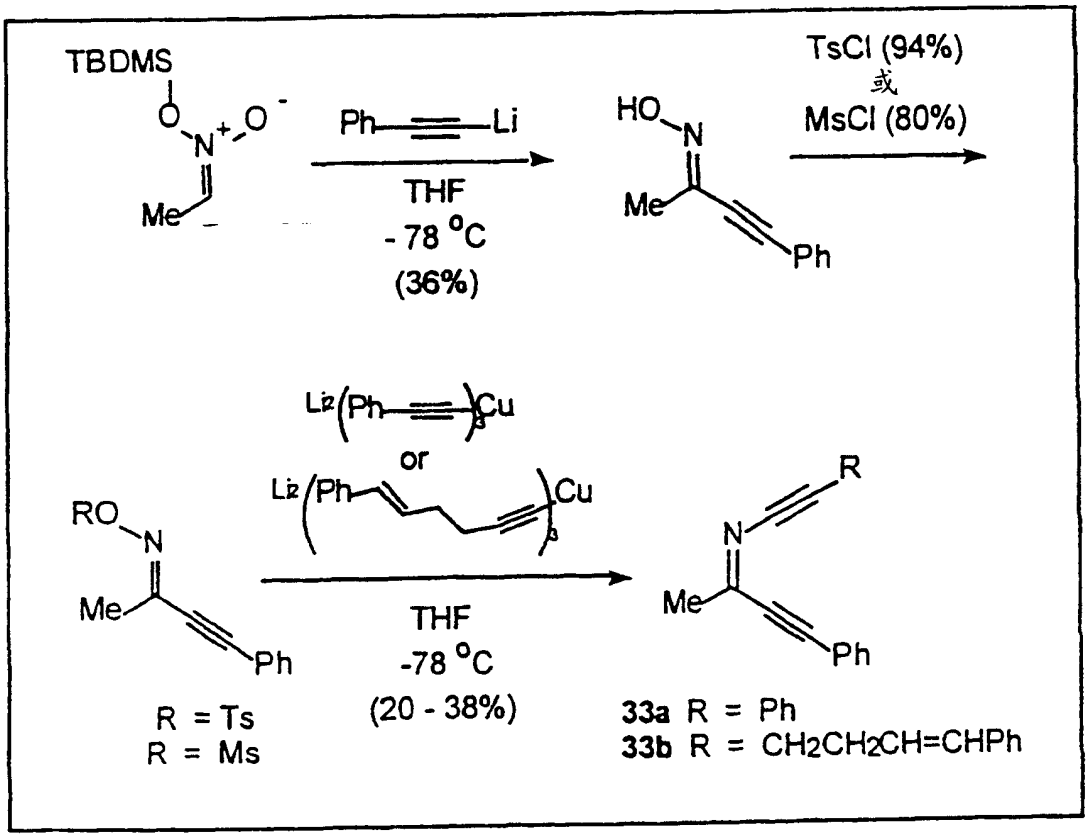

TBDMS
Me
Ph—≡—Li
THF
-78 °C
(36%)
HO
N
Me
Ph
TsCl (94%)
或
MsCl (80%)
Li2(Ph—≡—)3Cu
or
Li2(Ph
Cu
RO
N
Me
Ph
R = Ts
R = Ms
THF
-78 °C
(20 - 38%)
R
N
Me
Ph
33a R = Ph
33b R = CH2CH2CH=CHPh

图 9

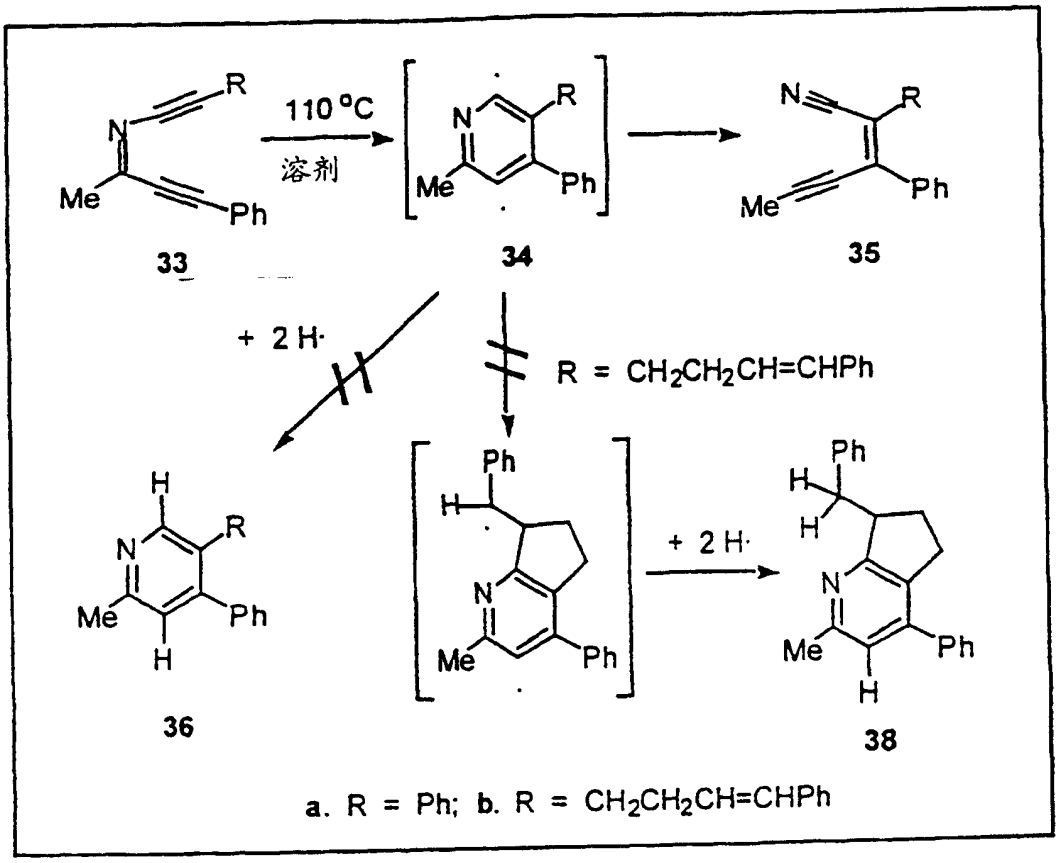

110 °C
溶剂
33
34
35
+ 2 H·
R = CH2CH2CH=CHPh
36
+ 2 H·
38
a. R = Ph; b. R = CH2CH2CH=CHPh

图 10

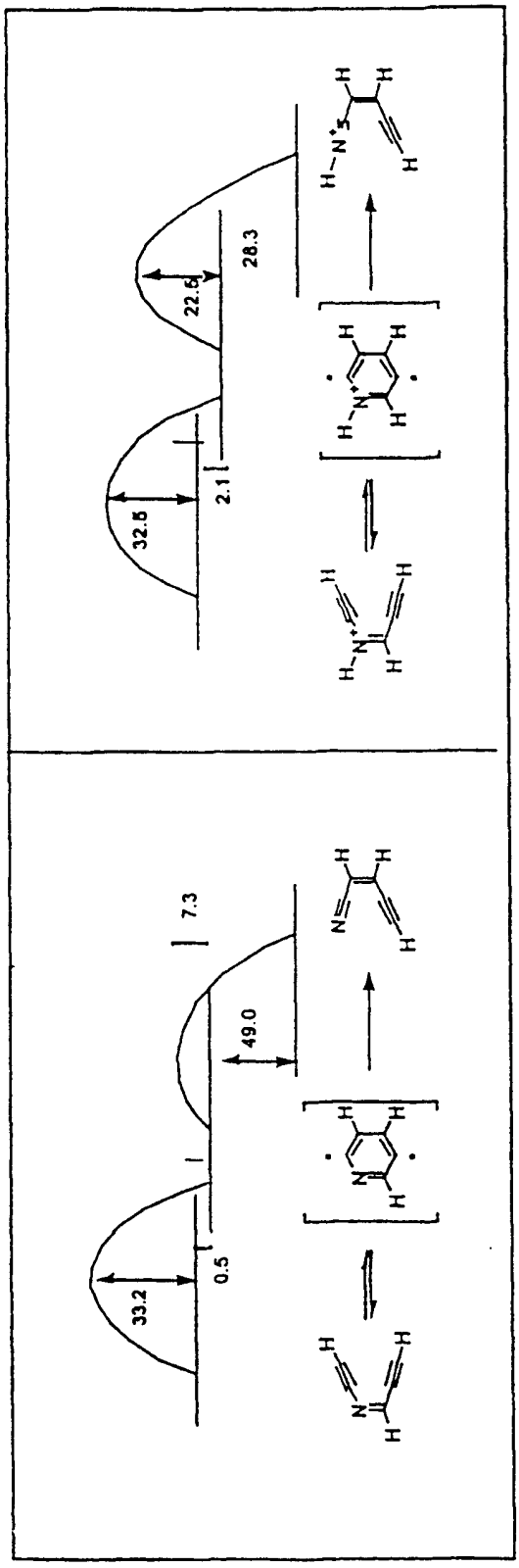



图 11

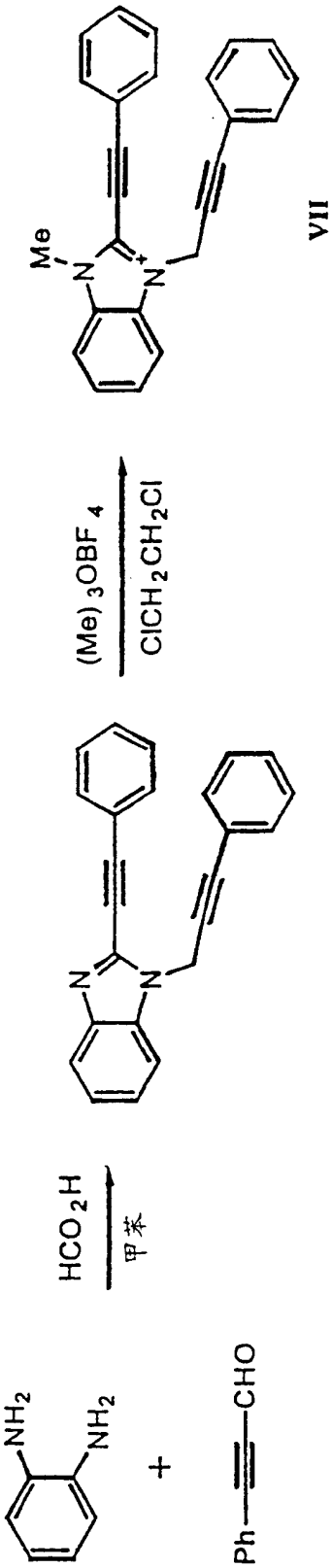



图 12

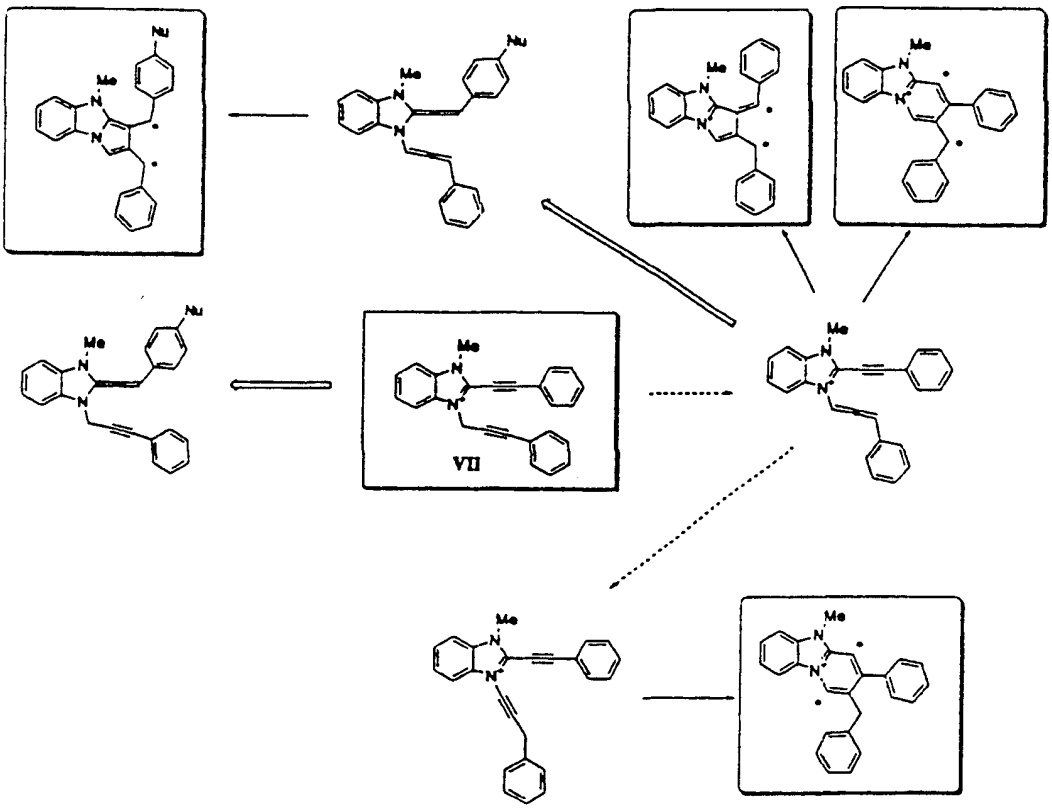



图 13

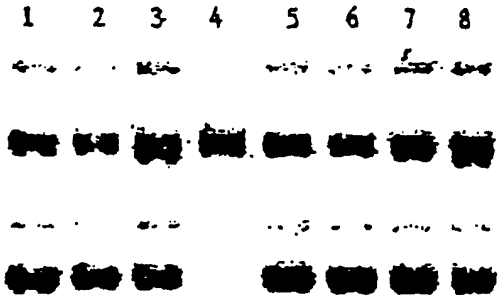



图 14