



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101932572 A

(43) 申请公布日 2010.12.29

(21) 申请号 200980101861.6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.01.08

C07D 401/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/454 (2006.01)

61/010333 2008.01.08 US

A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.07.08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/000041 2009.01.08

(87) PCT申请的公布数据

W02009/087381 EN 2009.07.16

(71) 申请人 默沙东有限公司

地址 英国赫特福德郡

申请人 默克公司

(72) 发明人 J·R·富利 R·D·威尔逊

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 温宏艳 刘健

权利要求书 1 页 说明书 30 页

(54) 发明名称

2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡
唑-7-羧酰胺的药学可接受的盐

(57) 摘要

本发明涉及酰胺取代的吡唑的药学可接受的盐,其为酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制剂,以前称为聚(ADP-核糖)合酶和聚(ADP-核糖基)转移酶。本发明的化合物用作在DNA-修复途径中具有特异性缺陷的肿瘤中的单一疗法和用作某些DNA-损伤剂例如抗癌剂和放疗的增强剂。此外,本发明的化合物用于降低细胞坏死(在中风和心肌梗死中)、向下调节炎症和组织损伤、治疗逆转录病毒感染和保护免受化疗的毒性。

1. (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓 4-甲基苯磺酸盐；
(3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓硫酸盐；
(3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓苯硫酸盐；
(3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓富马酸盐；
(3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓琥珀酸盐；
及其立体异构体和互变异构体。
2. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 的化合物或其立体异构体或互变异构体与药学可接受的载体的结合。
3. 权利要求 1 的化合物或其立体异构体或互变异构体和抗癌剂,其用于同时、单独或顺序给药。
4. 权利要求 1 的化合物或其立体异构体或互变异构体,其用于治疗中。
5. 权利要求 1 的化合物或其立体异构体或互变异构体在制备用于治疗或预防可以通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而改善的病症的药物中的用途。
6. 权利要求 1 的化合物或其立体异构体或互变异构体在制备用于治疗或预防以下疾病的药物中的用途:癌症、炎性疾病、再灌注损伤、局部缺血性病症、中风、肾衰竭、心血管疾病、非心血管疾病的血管疾病、糖尿病、神经变性疾病、逆转录病毒感染、视网膜损伤或皮肤衰老和 UV-诱导的皮肤损伤。
7. 权利要求 1 的化合物或其立体异构体或互变异构体,其用于治疗或预防权利要求 5 或 6 的病症。
8. 权利要求 1 的化合物或其立体异构体或互变异构体作为用于癌症治疗的化学增敏剂和 / 或放射增敏剂的用途。
9. 一种治疗或预防癌症、炎性疾病、再灌注损伤、局部缺血性病症、中风、肾衰竭、心血管疾病、非心血管疾病的血管疾病、糖尿病、神经变性疾病、逆转录病毒感染、视网膜损伤或皮肤衰老和 UV-诱导的皮肤损伤的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的权利要求 1 的化合物或包含权利要求 1 的化合物的组合物。

2-[4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基]-2H-吡唑-7-羧酰胺的 药学可接受的盐

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及酰胺取代的吡唑的药学可接受的盐,其为酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制剂,以前称为聚(ADP-核糖)合酶和聚(ADP-核糖基)转移酶。本发明的化合物用作在DNA-修复途径中具有特异性缺陷的肿瘤中的单一疗法和用作某些DNA-损伤剂例如抗癌剂和放疗的增强剂。此外,本发明的化合物用于降低细胞坏死(在中风和心肌梗死中)、向下调节炎症和组织损伤、治疗逆转录病毒感染和保护免受化疗的毒性。

背景技术

[0003] 聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)构成含有PARP催化域的18个蛋白质的超家族(Bioessays(2004)26:1148)。这些蛋白质包括PARP-1、PARP-2、PARP-3、端锚聚合酶-1、端锚聚合酶-2、vaultPARP和TiPARP。创始成员PARP-1的组成为三个主要的域:含有两个锌指的氨基(N)-末端DNA-结合域(DBD)、自身修饰域、和羧基(C)-末端催化域。

[0004] PARP是将 NAD^+ 裂解为烟酰胺和ADP-核糖以在靶蛋白上形成长的和分支ADP-核糖聚合物的核和细胞质酶,包括拓扑异构酶、组蛋白和PARP本身(Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998)245:1-10)。

[0005] 聚(ADP-核糖基)化参与几种生物学过程中,包括DNA修复、基因转录、细胞周期进展、细胞死亡、染色质功能和基因组稳定性。

[0006] 已经证实通过DNA链断裂可以迅速激活PARP-1和PARP-2的催化活性(参见Pharmacological Research(2005)52:25-33)。为了响应DNA损伤,PARP-1与单和双DNA切口结合。在正常的生理条件下,PARP活性最小,但是,当DNA损伤时,产生PARP活性立即激活,最高达500倍。PARP-1和PARP-2作为切口感受器都可以检测DNA链断裂,提供快速信号来停止转录并在损伤部位募集DNA修复所需的酶。由于用于癌症治疗的放疗和许多化疗方法通过诱导DNA损伤起效,因此PARP抑制剂可以用作用于癌症治疗的化学增敏剂和放射增敏剂。已经报道PARP抑制剂在放射增敏缺氧肿瘤细胞中是有效的(US5,032,617、US5,215,738和US5,041,653)。

[0007] PARP的绝大多数生物学效应涉及这种聚(ADP-核糖基)化过程,该过程影响靶蛋白的性质和功能;涉及PAR寡聚体,当由聚(ADP-核糖基)化的蛋白质裂解时,PAR寡聚体赋予不同的细胞效应;涉及PARP与核蛋白形成功能复合物的物理缔合;以及涉及其底物 NAD^+ 的细胞水平的降低(Nature Review(2005)4:421-440)。

[0008] 除了参与DNA修复,PARP还可用作细胞死亡的中介物。在病理病症例如局部缺血和再灌注损伤中其过度活化会导致细胞间 NAD^+ 的大量损耗,这可以导致几种 NAD^+ 依赖性代谢途径的损伤并导致细胞死亡(参见Pharmacological Research(2005)52:44-59)。作为PARP活化的结果, NAD^+ 水平显著下降。广泛的PARP活化导致遭受大量DNA损伤的细胞中 NAD^+ 的严重损耗。聚(ADP-核糖)的短半衰期导致快速更新率,由于一旦形成聚(ADP-核糖),其被组成性活性聚(ADP-核糖)糖原水解酶(PARG)快速降解。PARP和PARG形成将大

量 NAD^+ 转化为 ADP-核糖的循环,使 NAD^+ 和 ATP 降至小于正常水平的 20%。在局部缺血期间当缺氧已经显著损伤 (compromised) 细胞能量输出时,这种情况是特别有害的。在再灌注期间随后的自由基生成被假定为组织损伤的主要原因。在局部缺血和再灌注期间,在许多器官中典型的部分 ATP 下降,会与由于聚 (ADP-核糖) 更新导致的 NAD^+ 损耗相关。因此,预期 PARP 抑制可以保存细胞能量水平,从而使损伤后局部缺血性组织的存活成为可能。作为 PARP 抑制剂的化合物因此可以用于治疗由 PARP 介导的细胞死亡引起的病症,包括神经学病症,例如中风、外伤和帕金森病。

[0009] 已经证实 PARP 抑制剂可以用于特异性杀伤 BRCA-1 和 BRCA-2 缺陷肿瘤 (Nature(2005) 434 :913-916 和 917-921 ;和 Cancer Biology &Therapy(2005) 4 :934-936)。

[0010] 已经证实 PARP 抑制剂可以提高抗癌药物的功效 (Pharmacological Research(2005) 52 :25-33), 所述药物包括铂化合物,例如顺铂和卡铂 (Cancer Chemother Pharmacol(1993) 33 :157-162 和 Mol Cancer Ther(2003) 2 :371-382)。已经证实 PARP 抑制剂可以提高拓扑异构酶 I 抑制剂例如伊立替康和托泊替康的抗肿瘤活性 (Mol Cancer Ther(2003) 2 :371-382 ;和 Clin Cancer Res(2000) 6 :2860-2867), 这在体内模型中已经得以证实 (J Natl Cancer Inst(2004) 96 :56-67)。

[0011] 已经证实 PARP 抑制剂恢复对替莫唑胺 (TMZ) 的细胞毒性和抗增殖效应的敏感性 (参见 Curr Med Chem(2002) 9 :1285-1301 和 Med Chem RevOnline(2004) 1 :144-150)。这在许多体外模型 (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 ;Glia(2002) 40 :44-54 ;和 ClinCancer Res(2000) 6 :2860-2867 和 (2004) 10 :881-889) 和体内模型 (Blood(2002) 99 :2241-2244 ;Clin Cancer Res(2003) 9 :5370-5379 和 J NatlCancer Inst(2004) 96 :56-67) 中已经得以证实。还已经证实 PARP 抑制剂可以防止由选择性 N3-腺嘌呤甲基化试剂例如 $\text{MeOSO}_2(\text{CH}_2)\text{-lexitropsin}(\text{Me-Lex})$ 诱导的坏死的出现 (Pharmacological Research(2005) 52 :25-33)。

[0012] 已经证实 PARP 抑制剂可以用作放射增敏剂。已经报道 PARP 抑制剂可以有效用于放射增敏 (缺氧的) 肿瘤细胞和有效用于预防肿瘤细胞在放射治疗后从潜在的致死 (Br. J. Cancer(1984) 49(增刊 VI) :34-42 ;和 Int. J. Radiat. Bioi. (1999) 75 :91-100) 和亚致死 (Clin. Oncol. (2004) 16(1) :29-39) DNA 损伤中恢复,大概是通过其防止 DNA 链断裂再结合的能力和通过影响几种 DNA 损伤信号途径来进行。

[0013] 还已证实 PARP 抑制剂可以用于治疗急性和慢性心肌疾病 (参见 Pharmacological Research(2005) 52 :34-43)。例如,已经证实单次注射 PARP 抑制剂降低兔子心肌或骨骼肌的局部缺血和再灌注引起的梗死大小。在这些研究中,在闭塞前 1 分钟或在再灌注前 1 分钟单次注射 3-氨基-苯甲酰胺 (10mg/kg) 在心脏中引起类似的梗死大小的降低 (32-42%), 而另一种 PARP 抑制剂 1,5-二羟基异喹啉 (1mg/kg) 降低相当程度的梗死大小 (38-48%)。这些结果使得可以合理地假设 PARP 抑制剂能够挽救先前的局部缺血性心脏或骨骼肌组织的再灌注损伤 (PNAS(1997) 94 :679-683)。在猪 (Eur. J. Pharmacol. (1998) 359 :143-150 和 Ann. Thorac. Surg. (2002) 73 :575-581) 和狗 (Shock(2004) 21 :426-32) 中也已报道了类似的发现。

[0014] 已经证实 PARP 抑制剂可以用于治疗某些血管疾病、脓毒性休克、局部缺血性损

伤和神经毒性 (Biochim. Biophys. Acta (1989) 1014 :1-7 ; J. Clin. Invest. (1997) 100 : 723-735)。如 PARP 抑制剂研究所表明, 导致 DNA 中链断裂的氧自由基 DNA 损伤是这种疾病状态的主要贡献因素, DNA 中链断裂随后被 PARP 所识别 (J. Neurosci. Res. (1994) 39 : 38-46 和 PNAS (1996) 93 : 4688-4692)。也已经证实 PARP 在出血性休克的发病机理中起作用 (PNAS (2000) 97 : 10203-10208)。

[0015] 已经证实 PARP 抑制剂可以用于治疗炎症疾病 (参见 Pharmacological Research (2005) 52 : 72-82 和 83-92)。

[0016] 还已经证实通过抑制 PARP 活性可以阻断哺乳动物细胞的有效逆转录病毒感染。已经表明这种重组逆转录病毒载体感染的抑制在各种不同的细胞类型中发生 (J. Virology, (1996) 70 (6) : 3992-4000)。因此, 研发了 PARP 的抑制剂用于抗病毒疗法中和癌症治疗中 (WO 91/18591)。

[0017] 体外和体内实验已经证实 PARP 抑制剂可以用于治疗或预防自身免疫疾病, 例如 I 型糖尿病和糖尿病并发症 (Pharmacological Research (2005) 52 : 60-71)。

[0018] 据推测 PARP 抑制可以延迟人类成纤维细胞中老化特征的发作 (Biochem. Biophys. Res. Comm. (1994) 201 (2) : 665-672 和 Pharmacological Research (2005) 52 : 93-99)。这可能与 PARP 在控制端粒功能中起的作用有关 (Nature Gen., (1999) 23 (1) : 76-80)。

[0019] 迄今为止, 绝大多数的 PARP 抑制剂与酶的烟酰胺结合域相互作用, 并且表现为 NAD⁺ 的竞争性抑制剂 (Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14 : 1531-1551)。烟酰胺的结构类似物, 例如苯甲酰胺和衍生物, 是首批用于研究用作 PARP 抑制剂的化合物。但是, 这些分子具有弱的抑制活性, 并且具有与 PARP 抑制不相关的其他作用。因此, 需要提供有效的 PARP 酶的抑制剂。

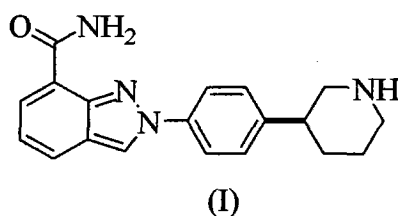
[0020] 以前已经描述了结构相关的 PARP 抑制剂。WO 1999/59973 公开了与 5 元杂芳环稠合的酰胺取代的苯环 ; WO2001/85687 公开了酰胺取代的吡啶类化合物 ; WO 1997/04771、WO 2000/26192、WO 2000/32579、WO 2000/64878、WO 2000/68206、WO 2001/21615、WO 2002/068407、WO 2003/106430 和 WO 2004/096793 公开了酰胺取代的苯并咪唑类化合物 ; WO 2000/29384 公开了酰胺取代的苯并咪唑类化合物和吡啶类化合物 ; 以及 EP 0879820 公开了酰胺取代的苯并噁唑类化合物。结构相关的吡啶羧酰胺类化合物还公开于 WO2007/113596 和 WO07/113596 中。

发明内容

[0021] 现已令人惊讶地发现本发明的酰胺取代的吡啶类化合物对聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP) 的活性显示特别高水平的抑制作用。因此, 本发明的化合物特别用作 PARP-1 和 / 或 PARP-2 的抑制剂。它们还显示特别好的细胞活性水平, 在 BRCA1 和 BRCA2 缺陷细胞系中证实有良好的抗增殖作用。

[0022] 本发明提供了式 I 化合物的药学可接受的盐 :

[0023]



[0024] 2-{4-[(3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基 }-2H-吡唑-7-羧酰胺

[0025] 及其立体异构体和互变异构体。

[0026] 本发明的具体化合物为：

[0027] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓 4-甲基苯磺酸盐；

[0028] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓硫酸盐；

[0029] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓苯磺酸盐；

[0030] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓富马酸盐；

[0031] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓琥珀酸盐；

[0032] 及其立体异构体和互变异构体。

[0033] 本发明的一个具体化合物为：

[0034] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓 4-甲基苯磺酸盐；

[0035] 或其立体异构体或互变异构体。

[0036] 本发明的一个具体化合物为：

[0037] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓硫酸盐；

[0038] 或其立体异构体或互变异构体。

[0039] 本发明的一个具体化合物为：

[0040] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓苯磺酸盐；

[0041] 或其立体异构体或互变异构体。

[0042] 本发明的一个具体化合物为：

[0043] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓富马酸盐；

[0044] 或其立体异构体或互变异构体。

[0045] 本发明的一个具体化合物为：

[0046] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基] 苯基} 哌啶鎓琥珀酸盐；

[0047] 或其立体异构体或互变异构体。

[0048] 本发明在其范围内还包括诸化合物的 N-氧化物。一般而言,这种 N-氧化物可以在任何可用的氮原子上形成。N-氧化物可以通过常规方式形成,例如在湿氧化铝存在下,将所述化合物与过硫酸氢钾制剂 (oxone) 反应。

[0049] 本发明在其范围内包括诸化合物的前药。一般而言,这种前药是化合物的功能衍生物,其在体内容易转化为所需的化合物。用于选择和制备适合的前药衍生物的常规方法描述于,例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard 编辑, Elsevier, 1985。

[0050] 前药可以是生物活性物质 (“母体药物”或“母体分子”) 的药理学非活性衍生物,为了释放活性药物其在体内需要转化,并且与母体药物分子相比具有改善的递送性质。体内转化可以是,例如作为某些代谢过程的结果,例如羧酸、磷酸或硫酸酯的化学或酶水解,或敏感官能度的还原或氧化。

[0051] 本发明在其范围内包括化合物的溶剂化物,例如水合物。

[0052] 本发明化合物可以具有不对称中心、手性轴和手性平面(正如描述于 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, 第 1119-1190 页),并且可以作为与所有可能的异构体及其混合物(包括光学异构体)的外消旋体、外消旋混合物和作为单一的非对映异构体存在,所有这些立体异构体都包括在本发明内。此外,本文所公开的化合物可以作为互变异构体存在,并且两种互变异构形式都意欲包括在本发明的范围内,即使仅描述了一种互变异构结构。

[0053] 所述化合物可以不同的异构形式存在,所有这些都包括在本发明内。

[0054] 所述化合物可以多种不同的多晶型物存在。

[0055] 本发明化合物的游离碱可以在胺和/或含 N 杂环部分的 N 原子(们)上质子化以形成盐。术语“游离碱”是指非盐形式的胺化合物。所述具体盐化合物的游离形式可以使用本领域已知的技术进行分离。例如,游离形式可以通过使用合适的稀碱水溶液处理盐来再生,所述稀碱水溶液为例如稀含水 NaOH、碳酸钾、氨和碳酸氢钠。游离形式在某些物理性质上可以与它们的各个盐形式存在某些不同,例如在极性溶剂中的溶解度,但是另一方面,用于本发明目的的酸式盐和碱式盐与它们的各个游离形式是药学上相当的。

[0056] 药学可接受的盐可以通过常规化学方法由含有碱性部分的式 I 化合物合成。一般地,碱性化合物的盐可以通过离子交换色谱法制备,或者通过在适当的溶剂或各种溶剂的组合中将游离碱与化学计量量或与过量的所需的形成盐的无机或有机酸反应来制备。

[0057] 因此,本发明的药学可接受的盐可以通过与无机酸、有机酸或聚合物酸反应由式 I 化合物制备。例如,常规的无毒性盐包括由酸衍生的那些,所述酸为例如甲苯磺酸、硫酸、苯磺酸、富马酸或琥珀酸,特别是甲苯磺酸。

[0058] 优选地,本发明的药学可接受的盐含有 1 当量的式 (I) 化合物和 1、2 或 3 当量的酸。在一个实施方案中,本发明的药学可接受的盐含有 2 当量的式 (I) 化合物和 1 当量的酸。

[0059] 术语甲苯磺酸可以与 4-甲基苯磺酸互换使用,且甲苯磺酸盐(toluenesulfonates)也可以称为指甲苯磺酸盐(tosylate salts)。

[0060] 上述药学可接受的盐和其他典型的药学可接受的盐的制备更全面地由 Berg 等人(1977) *J. Pharm. Sci.*, 'Pharmaceutical Salts', 66:1-19 进行了描述。

[0061] 还应当指出,本发明化合物是潜在的内盐或两性离子,因为在生理条件下,化合物中的去质子化的酸性部分例如羧基可以是阴离子,随后该电荷可以与质子化或烷基化的碱性部分的阳离子电荷例如季氮原子在内部平衡掉。

[0062] 本发明的化合物可以通过治疗而用于人或动物体的治疗方法中。

[0063] 本发明提供了用于治疗或预防可以通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而改善的病症的化合物(参见,例如, *Nature Review DrugDiscovery* (2005) 4:421-440)。

[0064] 因此,本发明提供了用于制备治疗或预防可以通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而改善的病症的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0065] 本发明还提供了治疗或预防可以通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而改善的病症的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0066] 本发明的 PARP 抑制剂可以用于治疗 W02005/082368 中所详述的疾病。

[0067] 本发明的化合物可以用于治疗炎性疾病,包括由器官移植排斥引起的病症,例如:关节的慢性炎性疾病,包括关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎和与增加的骨吸收相关的骨病;炎性肠疾病,例如回肠炎、溃疡性结肠炎、巴雷特综合征,和克罗恩病;炎性肺病,例如哮喘、成人呼吸窘迫综合征,和慢性阻塞性气道疾病;眼部的炎性疾病,包括角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、葡萄膜炎、交感性眼炎和眼内炎;牙龈的慢性炎性疾病,包括龈炎和牙周炎;结核病;麻风病;肾的炎性疾病,包括尿毒症并发症、肾小球肾炎和肾病;皮肤的炎性疾病,包括硬皮病(sclerodermatitis)、牛皮癣和湿疹;中枢神经系统的炎性疾病,包括神经系统的慢性脱髓鞘疾病、多发性硬化、AIDS-相关的神经变性和阿尔茨海默氏病、传染性脑膜炎、脑脊髓炎、帕金森氏症、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化和病毒性或自身免疫脑炎;糖尿病并发症,包括但不限于免疫复合物血管炎、系统性红斑狼疮(SLE);心脏的炎性疾病,例如心肌病、局部缺血性心脏病、高胆固醇血症和动脉粥样硬化;以及各种具有显著炎性成分的其他疾病,包括先兆子痫、慢性肝衰竭、脑和脊髓创伤和多发性器官功能障碍综合征(MODS)(多发性器官衰竭(MOF))。炎性疾病还可以是身体的全身性炎症,例如革兰氏阳性或革兰氏阴性休克、出血性或过敏性休克,或者应答致炎细胞因子的癌症化疗引起的休克,例如与致炎细胞因子相关的休克。这种休克可以例如由治疗癌症时给予的化疗药物引起。

[0068] 因此,本发明提供了用于制备治疗或预防炎性疾病的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0069] 本发明还提供了治疗或预防炎性疾病的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0070] 本发明化合物还可以用于治疗或预防由天然存在的事件和在外科手术期间引起的再灌注损伤,例如肠再灌注损伤;心肌再灌注损伤;由心肺分流术、主动脉动脉瘤修复术、颈动脉动脉内膜剥离术或出血性休克引起的再灌注损伤;和由器官例如心、肺、肝、肾、胰、肠和角膜的移植引起的再充氧损伤。

[0071] 因此,本发明提供了用于制备治疗或预防再灌注损伤的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0072] 本发明还提供了治疗或预防再灌注损伤的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0073] 本发明化合物还可以用于治疗或预防局部缺血性病症,包括由器官移植引起的病症,例如稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌局部缺血、肝局部缺血、肠系膜动脉局部缺血、肠局部缺血、危急性肢体局部缺血、慢性危急性肢体局部缺血、脑局部缺血、急性心肌局部缺血、局部缺血性肾病、局部缺血性肝病、局部缺血性视网膜疾病、脓毒性休克和中枢神经系统的局部缺血性疾病,例如中风或脑局部缺血。

[0074] 因此,本发明提供了用于制备治疗或预防局部缺血性病症的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0075] 本发明还提供了治疗或预防局部缺血性病症的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0076] 本发明提供了用于制备治疗或预防中风的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0077] 本发明还提供了治疗或预防中风的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0078] 本发明化合物还可以用于治疗或预防慢性或急性肾衰竭。

[0079] 因此,本发明提供了用于制备治疗或预防肾衰竭的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0080] 本发明还提供了治疗或预防肾衰竭的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0081] 本发明化合物还可以用于治疗或预防非心血管疾病的血管疾病,例如外周动脉闭塞、闭塞性血栓性脉管炎、雷诺氏疾病和现象、手足发绀、红斑性肢痛病、静脉血栓形成、静脉曲张、动静脉瘘、淋巴水肿和脂肪水肿。

[0082] 因此,本发明提供了用于制备治疗或预防非心血管疾病的血管疾病的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0083] 本发明还提供了治疗或预防非心血管疾病的血管疾病的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0084] 本发明化合物还可以用于治疗或预防心血管疾病,例如慢性心力衰竭、动脉粥样硬化、充血性心力衰竭、循环性休克、心肌病、心脏移植、心肌梗死和心律失常,例如房颤、室上性心动过速、心房扑动和阵发性房性心动过速。

[0085] 因此,本发明提供了用于制备治疗或预防心血管疾病的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0086] 本发明还提供了治疗或预防心血管疾病的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0087] 本发明化合物还可以用于治疗和预防糖尿病,包括 I 型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病)、II 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病)、妊娠期糖尿病、自身免疫糖尿病、胰岛素病、由胰腺疾病引起的糖尿病、与其他内分泌疾病相关的糖尿病(例如库兴综合征、肢端肥大症、嗜铬细胞瘤、胰高血糖素瘤、原发性醛固酮增多症或生长抑素瘤)、A 型胰岛素抵抗综合征、B 型胰岛素抵抗综合征、脂肪缺乏性糖尿病、和由(3-细胞毒素诱导的糖尿病。本发明化合物还可用于治疗或预防糖尿病并发症,例如糖尿病白内障、青光眼、视网膜病、肾病(例如微白蛋白尿和进行性糖尿病性肾病)、多神经病、足部坏疽、动脉粥样硬化冠状动脉疾病、外周动脉疾病、非酮症性高血糖-高渗性昏迷、单一神经病变、自主神经病、足部溃疡、关节问题以及皮肤或粘膜并发症(例如感染、胫部斑、念珠菌感染或脂性渐进性坏死、糖尿病性肥胖(diabeticorumobesity))、高脂血症、高血压、胰岛素抵抗综合征、冠状动脉疾病、视网膜病、糖尿病性神经病、多神经病、单一神经病变、自主神经病、足部溃疡、关节问题、真菌感染、细菌感染和心肌病。

[0088] 因此,本发明提供了用于制备治疗或预防糖尿病的药物式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0089] 本发明还提供了治疗或预防糖尿病的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0090] 本发明化合物还可以用于治疗或预防癌症,包括实体瘤,例如纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、

滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结肠直肠癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口癌、鼻癌、喉癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头腺癌、囊腺癌、骨髓癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、子宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、皮肤癌、黑素瘤、成神经细胞瘤和成视网膜细胞瘤；血源性癌，例如急性成淋巴细胞性白血病（“ALL”）、急性成淋巴细胞性 B- 细胞白血病、急性成淋巴细胞性 T- 细胞白血病、急性髓细胞性白血病（“AML”）、急性前髓细胞性白血病（“APL”）、急性成单核细胞性白血病、急性成红细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性骨髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性未分化性白血病、慢性髓细胞性白血病（“CML”）、慢性淋巴细胞性白血病（“CLL”）、毛细胞性白血病和多发性骨髓瘤；急性和慢性白血病，例如成淋巴细胞性、骨髓性、淋巴细胞性、髓细胞性白血病；淋巴瘤，例如何杰金氏疾病、非何杰金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重链疾病和真性红细胞增多症；CNS 和脑癌，例如神经胶质瘤、毛细胞性星形细胞瘤、星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果状瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、前庭神经鞘瘤、腺瘤、转移性脑瘤、脑膜瘤、脊髓肿瘤和成神经管细胞瘤。

[0091] 因此，本发明提供了用于制备治疗或预防癌症的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0092] 本发明还提供了治疗或预防癌症的方法，所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0093] 本发明的化合物还可以用于治疗同源重组 (HR) 依赖性 DNA DSB 修复活性缺陷的癌症（参见 WO 2006/021801）。

[0094] HR 依赖性 DNA DSB 修复途径通过同源性机理修复 DNA 中的双链断裂 (DSBs) 以重新形成连续的 DNA 螺旋 (Nat. Genet. (2001) 27 (3) :247-254)。HR 依赖性 DNA DSB 修复途径的组分包括但不限于 ATM (NM-000051)、RAD51 (NM-002875)、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、NB51、WRN、BLMKU70、RU80、ATM、ATRCHK1、CHK2、FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、RAD1 和 RAD9。与 HR 依赖性 DNA DSB 修复途径中涉及的其他蛋白包括调节因子，例如 EMSY (Cell (2003) 115 :523-535)。

[0095] HR 依赖性 DNA DSB 修复缺陷的癌症可以包含或组成为一种或多种癌细胞，相对于正常细胞，所述癌细胞具有降低或丧失的通过该途径修复 DNA DSBs 的能力，即在一种或多种癌细胞中，HR 依赖性 DNA DSB 修复途径的活性可以是降低或丧失的。

[0096] 在患有 HR 依赖性 DNA DSB 修复缺陷的癌症的个体的一种或多种癌细胞中，HR 依赖性 DNA DSB 修复途径的一种或多种组分的活性可以是丧失的。本领域已经充分特征化了

HR 依赖性 DNA DSB 修复途径的组分（参见例如，Science (2001) 291 :1284-1289），其包括上文所列的组分。

[0097] 本发明提供了用于制备治疗或预防 HR 依赖性 DNA DSB 修复活性缺陷的癌症的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0098] 本发明还提供了治疗或预防 HR 依赖性 DNA DSB 修复活性缺陷的癌症的方法，所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0099] 在一个实施方案中，癌细胞的一种或多种表型的 HR 依赖性 DNADSB 修复活性是缺陷的，所述表型选自 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)、MREI 1A(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、NB51、WRN、BLMKU70、RU80、ATM、ATRCHK1、CHK2、FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANGC、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANGC、RAD1 和 RAD9。

[0100] 在另一个实施方案中，癌细胞具有 BRCA1 和 / 或 BRCA2 缺陷表型。具有该表型的癌细胞可以是 BRCA1 和 / 或 BRCA2 缺陷的，即在所述癌细胞中 BRCA-1 和 / 或 BRCA-2 的表达和 / 或活性可以是降低或丧失的，例如通过编码核酸中的突变或多态性，或通过编码调节因子的基因中扩增、突变或多态性，所述基因例如是编码 BRCA2 调节因子的 EMSY 基因 (Cell (2003) 115 :523-535)。

[0101] BRCA-1 和 BRCA-2 是已知的肿瘤抑制基因 (suppressors)，其野生型等位基因在杂合子携带者的肿瘤中通常是丧失的 (Oncogene, (2002) 21 (58) :8981-93 ;Trends Mol Med, (2002) 8 (12) :571-6)。BRCA-1 和 / 或 BRCA-2 突变与乳腺癌的关联性已被充分特征化 (Exp Clin Cancer Res., (2002) 21 (增刊 3) :9-12)。还已知编码 BRCA-2 结合因子的 EMSY 基因的扩增与乳腺癌和卵巢癌相关。BRCA-1 和 / 或 BRCA-2 突变的携带者患卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌的风险也升高。BRCA-1 和 BRCA-2 变异的检测是本领域众所周知的，并且描述于例如 EP 699754、EP 705903、Genet. Test (1992) 1 :75-83 ;Cancer Treat Res (2002) 107 :29-59 ;Neoplasia (2003) 50 (4) :246-50 ;Ceska Gynekol (2003) 68 (1) :11-16 中。BRCA-2 结合因子 EMSY 扩增的测定描述于 Cell 115 :523-535 中。已经证实 PARP 抑制剂可以用于特异性杀伤 BRCA-1 和 BRCA-2 缺陷的肿瘤 (Nature (2005) 434 :913-916 和 917-920)。

[0102] 因此，本发明提供了用于制备治疗或预防 BRCA-1 或 BRCA-2 缺陷的肿瘤的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0103] 本发明还提供了治疗或预防 BRCA-1 或 BRCA-2 缺陷的肿瘤的方法，所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0104] 在另一个实施方案中，本发明的 PARP 抑制剂可以用于预防性疗法中用于消除 BRCA2- 缺陷的细胞（参见，Cancer Res. (2005) 65 :10145）。

[0105] 本发明化合物可以用于治疗或预防神经变性疾病，包括多谷氨酰胺扩张相关的神

经变性、亨廷顿舞蹈病、肯尼迪病、脊髓小脑共济失调、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩症 (DRPLA)、蛋白质聚集相关的神经变性、Machado-Joseph 病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性脊髓侧索硬化、海绵状脑病、朊病毒相关疾病和多发性脑硬化 (MS)。

[0106] 因此,本发明提供了用于制备治疗或预防神经变性疾病的药物的式 I 化合物的药学可接受的盐。

[0107] 本发明还提供了治疗或预防神经变性疾病的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。

[0108] 本发明的化合物还可以用于治疗或预防逆转录病毒感染 (US5652260)、视网膜损伤 (Curr. Eye Res. (2004), 29 :403)、皮肤衰老和 UV- 诱导的皮肤损伤 (US5589483 和 Biochem. Pharmacol (2002) 63 :921)。

[0109] 本发明的化合物可以用于治疗或预防过早老化和延缓年龄相关的细胞功能障碍的发病 (Pharmacological Research (2005) 52 :93-99)。

[0110] 根据标准的药学物实践,本发明化合物可以单独或在药物组合物中与药物可接受的载体、赋形剂、稀释剂、助剂、填充剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂组合给予哺乳动物,优选人类。

[0111] 无论是全身性 / 外周性或在所需作用的部位,本发明化合物可以通过任何方便的给药途径给予受试者,包括但不限于口服给药 (例如通过摄取);局部给药 (包括例如经皮、鼻内、眼、颊和舌下);肺部给药 (例如通过吸入或吹入疗法,使用例如气雾剂,例如通过嘴或鼻);直肠给药;阴道给药;肠胃外给药 (例如通过注射,包括皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内);和通过植入贮库给药 (例如通过皮下或肌内)。

[0112] 受试者可以是真核生物 (eukaryote)、动物、脊椎动物、哺乳动物、啮齿动物 (例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物 (例如小鼠)、犬科动物 (例如狗)、猫科动物 (例如猫)、马科动物 (例如马)、灵长类动物、猿 (例如猴子或类人猿)、猴子 (例如绒猴、狒狒)、类人猿 (例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿) 或人类。

[0113] 本发明还提供了包含一种或多种本发明化合物和药学可接受的载体的药物组合物。包含活性成分的药物组合物可以为适合口服应用的形式,例如,作为片剂、药片 (troches)、锭剂、含水或含油混悬剂、可分散粉剂或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆剂或酞剂。预期用于口服应用的组合物可以根据本领域任何已知的制备药物组合物的方法进行制备,为了提供药学上精美和适口的制剂,这类组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂。片剂含有与适合制备片剂的无毒药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以为,例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。所述片剂可以是未包衣或者它们可以通过已知技术进行包衣以掩盖药物的令人不愉快的味道或者延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在较长时间内提供持续的作用。例如,可使用水溶性味道掩蔽材料,例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素,或者延时材料,例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

[0114] 用于口服应用的制剂还可以作为硬明胶胶囊来提供,其中活性成分与惰性固体稀

释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者作为软明胶胶囊来提供,其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或者油类介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0115] 含水混悬剂含有与适合制备含水混悬剂的赋形剂混合的活性物质。这类赋形剂为助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;分散或湿润剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或者烯化氧与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇 (heptadecaethyleneoxycetanol),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸的偏酯和己糖醇的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸的偏酯和己糖醇酐的缩合产物,例如聚乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。含水混悬剂还可以含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂,和一种或多种甜味剂,例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

[0116] 含油混悬剂可以通过将活性成分混悬于植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或矿物油例如液体石蜡中配制。含油混悬剂可以含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加例如上文所述的甜味剂和调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如丁基化的羟基茴香醚或 α -生育酚进行保存。

[0117] 适合通过加入水来制备含水混悬剂的可分散粉剂和颗粒剂提供与分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或湿润剂和助悬剂通过如上已经提及的那些进行举例说明。还可以存在其它赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸进行保存。

[0118] 本发明的药物组合物还可以为水包油乳剂形式。油相可以为植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡,或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的磷脂类,例如大豆卵磷脂,和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如去水山梨糖醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可以含有甜味剂、调味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0119] 糖浆剂和酏剂可以使用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖进行配制。这类制剂还可以含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂以及抗氧化剂。

[0120] 药物组合物可以为无菌可注射的水溶液形式。可以使用的可接受的载体和溶剂为水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。

[0121] 无菌可注射制剂还可以为无菌可注射的水包油微乳剂,其中活性成分溶解于油相中。例如,可以首先将活性成分溶解于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后,将油溶液引入到水和甘油的混合物中并加工以形成微乳剂。

[0122] 可以通过局部快速 (bolus) 注射将可注射溶液或微乳剂引入到患者血流中。可供选择的是,以保持本发明化合物恒定循环浓度的方式施用溶液或微乳剂可能是有利地。为了保持这种恒定浓度,可以使用连续静脉内的递送装置。这类装置的实例是 Deltec CADD-PLUS™ 型 5400 静脉内泵。

[0123] 药物组合物可以为用于肌内和皮下给药的无菌可注射的含水或含油混悬剂的形式。这种混悬剂可以根据本领域已知的方法使用上述提及的那些合适的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。无菌可注射制剂还可以为在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂,例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。此外,常规使用无菌、固定油类

作为溶剂或混悬介质。为此目的可以使用任何无刺激性的 (bland) 固定油, 包括合成的单甘油酯或甘油二酯。此外, 在可注射制剂中可以使用例如油酸的脂肪酸。

[0124] 本发明化合物还可以栓剂的形式施用用于药物的直肠给药。这些组合物可以通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合进行制备, 所述赋形剂在普通温度下为固体但是在直肠温度下为液体并且因此将在直肠中熔化以释放药物。这类物质包括可可脂、甘油化的明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0125] 对于局部应用, 可以使用含有本发明化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶剂 (jellies)、溶液剂或混悬剂等。(就本申请目的而言, 局部应用将包括口腔洗剂和漱口剂)。

[0126] 本发明化合物可以通过局部使用合适的鼻内载体和递送装置以鼻内形式给药, 或者使用本领域普通技术人员众所周知的经皮服贴剂的那些形式通过经皮途径给药。为了以经皮递送系统的形式给药, 给药剂量在整个给药方案期间当然是连续的而非间歇性的。本发明化合物还可以作为栓剂使用基质进行递送, 所述基质例如可可脂、甘油化的明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0127] 当将本发明化合物施用于受试者时, 所选择的剂量水平将取决于各种因素, 包括但不限于具体化合物的活性、个体症状的严重程度、给药途径、给药时间、化合物的排泄率、治疗的持续时间、联合使用的其他药物、化合物和 / 或材料, 以及患者的年龄、性别、体重、状态、一般健康状况和以前的治疗 (medical) 史。化合物的量和给药途径最终由医师决定, 虽然一般地剂量将会在作用部位达到实现所需效果而不会引起实质上有害或有毒的副作用的局部浓度。

[0128] 在整个治疗过程中, 可以一次剂量、连续或间歇地 (例如以适当的间隔在分份剂量中) 实现体内给药。确定最有效的给药方式和剂量的方法是本领域技术人员众所周知的, 并且将随着用于治疗的制剂、治疗目的、所治疗的靶细胞和所治疗的受试者而变化。可以使用治疗医师选择的剂量水平和方案进行单次或多次给药。

[0129] 一般地, 活性化合物的合适剂量范围为每天约 $100 \mu\text{g}$ - 约 250mg/kg 受试者体重。当活性化合物为盐、酯、前药等时, 根据母体化合物, 计算给药量, 因此所用的实际重量会成比例地增加。

[0130] 本发明化合物还可以用于与抗癌剂或化疗药物联用。

[0131] 本发明化合物可用作癌症治疗的化学增敏剂和放射增敏剂。它们可以用于治疗以前经受过或者目前正在经受癌症治疗的哺乳动物。这类以前的治疗包括预先化疗、放射治疗、手术或免疫治疗, 例如癌症疫苗。

[0132] 因此, 本发明提供了用于同时、单独或顺序给药的式 I 化合物的药学可接受的盐和抗癌剂的组合。

[0133] 本发明还提供了用于同时、单独或顺序给药的式 I 化合物的药学可接受的盐、放射治疗和其他化疗药物的组合。

[0134] 本发明还提供了用于制备药物的式 I 化合物的药学可接受的盐, 所述药物用作癌症治疗中的辅助物或通过与电离放射或化疗药物联用来增强 (potentiating) 肿瘤细胞。

[0135] 本发明还提供了式 I 化合物的药学可接受的盐在制备药物中的用途, 所述药物用作癌症治疗中的辅助物或通过与电离放射和其它化疗药物联用来增强肿瘤细胞。所述化合物还可以用于与电离放射和其它化疗药物联用。

[0136] 本发明还提供了化疗或放疗的方法,所述方法包含给予需要其的患者有效量的与电离放射或化疗药物联用的式 I 化合物的药学可接受的盐或包含这种盐的组合物。所述化合物还可以用于与电离放射和其它化疗药物联用。

[0137] 在联合疗法中,本发明化合物可以在将其他抗癌药给予需要其的受试者之前(例如,5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时、96 小时、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周之前)、同时,或之后(例如 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时、96 小时、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周之后)给药。在各种实施方案中,本发明化合物和其他抗癌药间隔 1 分钟、间隔 10 分钟、间隔 30 分钟、间隔小于 1 小时、间隔 1 小时-2 小时、间隔 2 小时-3 小时、间隔 3 小时-4 小时、间隔 4 小时-5 小时、间隔 5 小时-6 小时、间隔 6 小时-7 小时、间隔 7 小时-8 小时、间隔 8 小时-9 小时、间隔 9 小时-10 小时、间隔 10 小时-11 小时、间隔 11 小时-12 小时、间隔不大于 24 小时或间隔不大于 48 小时给药。

[0138] 本发明化合物和其他抗癌药可以产生加和或协同作用。本发明化合物和其他抗癌药的协同组合可以允许使用较低剂量的一种或两种这些药物,和/或更低频率剂量的一种或两种本发明化合物和其他抗癌药,和/或更低频率地给药药物,可以减少任何与向受试者给药所述药物相关的毒性,而不会降低所述药物在治疗癌症中的功效。此外,协同作用可以导致这些药物在治疗癌症中改善的功效和/或降低任何与单独使用药物相关的不利的或不需要的副作用。

[0139] 用于与本发明化合物联用的癌症药物或化疗药物的实例可以在下列文献中找到: Cancer Principles and Practice of Oncology, V.T.Devita 和 S.Hellman(编辑),第 6 版(2001 年 2 月 15 日),Lippincott Williams& Wilkins Publishers。本领域普通技术人员基于药物的具体特性和所涉及的癌症能够辨别哪些药物组合将会是有用的。这类抗癌剂包括但不限于下列药物:HDAC 抑制剂、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇(retinoid)受体调节剂、细胞毒性/细胞生长抑制剂、抗增殖剂、含异戊二烯基的-蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂和其它血管生成抑制剂、细胞增殖和存活信号抑制剂、细胞凋亡诱导的药物和干扰细胞周期检测点的药物。当与放射治疗共同施用时,本发明化合物是特别有用的。

[0140] “HDAC 抑制剂”的实例包括 N-辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)、LAQ824、LBH589、PXD101、MS275、FK228、丙戊酸、丁酸和 CI-994。

[0141] “雌激素受体调节剂”是指干扰或抑制雌激素结合至受体的化合物,与机制无关。雌激素受体调节剂的实例包括但不限于他莫昔芬、雷洛昔芬、艾多昔酚、LY353381、LY117081、托瑞米芬、氟维司群、4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯、4,4'-二羟基二苯甲酮-2,4-二硝基苯基-脲和 SH646。

[0142] “雄激素受体调节剂”是指干扰或抑制雄激素结合至受体的化合物,与机制无关。雄激素受体调节剂的实例包括非那雄胺及其它 5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他米特、比卡鲁胺、利阿唑和醋酸阿比特龙。

[0143] “类视黄醇受体调节剂”是指干扰或抑制类视黄醇类结合至受体的化合物,与机

制无关。这些类视黄醇受体调节剂的实例包括贝沙罗汀、维甲酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)维甲酰胺和N-4-羧基苯基视黄酰胺。

[0144] “细胞毒性/细胞生长抑制剂”是指主要通过直接干扰细胞功能引起细胞死亡或抑制细胞增殖、或抑制或干扰细胞减数分裂的化合物,包括烷基化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、低氧可激活化合物、微管抑制剂/微管稳定剂、有丝分裂驱动蛋白抑制剂、参与有丝分裂进程的激酶抑制剂、抗代谢药、生物反应调节剂、激素/抗激素治疗药物、造血生长因子、单克隆抗体靶向治疗剂、拓扑异构酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂和泛素连接酶抑制剂。

[0145] 细胞毒性剂的实例包括但不限于环磷酰胺、苯丁酸氮芥卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、白消胺、曲奥舒凡、sertenef、恶病质素、异环磷酰胺、他索纳明、氯尼达明、卡铂、六甲蜜胺、泼尼莫司汀、二溴卫矛醇、雷莫司汀、福莫司汀、奈达铂、aroplatin、奥沙利铂、替莫唑胺、甲磺酸甲酯、丙卡巴肼、达卡巴嗪、庚铂、雌莫司汀、英丙舒凡甲苯磺酸盐、曲磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯铵、噻嘧替派、洛铂、沙铂、甲基丝裂霉素、顺铂、依罗夫文、右异环磷酰胺、顺式-胺二氯(2-甲基-吡啶)铂、苄基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反式,反式,反式)-双- μ -(己烷-1,6-二胺)- μ -[二胺-铂(II)]双[二胺(氯)铂(II)]四氯化物、二吡丙啶基精胺(diarizidinylspermine)、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡萘非特、戊柔比星、氨柔比星、多柔比星、表柔比星、吡柔比星、抗瘤酮、3'-脱氨基-3'-吗啉代-13-脱氧代(deoxo)-10-羟基洋红霉素、annamycin、加柔比星、依利奈法德、MEN10755和4-去甲氧基-3-去氨基-3-吡丙啶基-4-甲磺酰基-柔红霉素(参见W000/50032)。其它实例包括Raf激酶抑制剂(例如Bay43-9006)和mTOR抑制剂(例如Wyeth的CCI-779和Ariad AP23573)。其它实例是PI3K的抑制剂(例如LY294002)。

[0146] 在一个实施方案中,本发明化合物可以与烷基化剂联用。

[0147] 烷基化剂的实例包括但不限于氮芥:环磷酰胺、异环磷酰胺、曲磷胺和苯丁酸氮芥;亚硝基脲类:卡莫司汀(BCNU)和洛莫司汀(CCNU);烷基磺酸酯:白消胺和曲奥舒凡;三氮烯类:达卡巴嗪、丙卡巴肼和替莫唑胺;含铂复合物:顺铂、卡铂、aroplatin和奥沙利铂。

[0148] 在一个实施方案中,烷基化剂为达卡巴嗪。达卡巴嗪可以约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ (受试者的体表面积)-约 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予受试者。在另一实施方案中,达卡巴嗪以约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ -约 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量一天一次连续5天由静脉内给予受试者。

[0149] 在一个实施方案中,烷基化剂为丙卡巴肼。丙卡巴肼可以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ (受试者的体表面积)-约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予受试者。在另一实施方案中,丙卡巴肼以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ -约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量一天一次连续5天由静脉内给予受试者。

[0150] 在一个实施方案中,烷基化剂为替莫唑胺。替莫唑胺可以约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ (受试者的体表面积)-约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予受试者。在另一实施方案中,替莫唑胺以约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ -约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量一天一次连续5天口服给予动物。

[0151] 抗有丝分裂药物的实例包括:alcolchicine、halichondrin B、秋水仙碱、秋水仙碱衍生物、dolastatin 10、美坦生、根霉素、硫代秋水仙碱和三苯甲基半胱氨酸。

[0152] 低氧可激活化合物的一个实例为替拉扎明。

[0153] 蛋白酶体抑制剂的实例包括但不限于乳胞素、bortezomib、epoxomicin和肽醛,例

如 MG 132、MG 115 和 PSI。

[0154] 微管抑制剂 / 微管稳定剂的实例包括紫杉醇、硫酸长春地辛、长春新碱、长春碱、长春瑞滨、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-去甲长春花碱、多西他赛、根霉素、多拉司他汀、羟乙基磺酸米伏布林、auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁、cryptophycin、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、脱水长春碱、N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔丁酰胺、TDX258、埃博霉素(参见例如美国专利 Nos. 6,284,781 和 6,288,237) 和 BMS188797。

[0155] 拓扑异构酶抑制剂的一些实例为托泊替康、hycaptamine、伊立替康、卢比替康、依沙替康、gimetecan、diflomotecan、甲硅烷基-喜树碱类、9-氨基喜树碱、喜树碱、克立那托、丝裂霉素 C、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外型-亚苄基-教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-k1]吡啶-2-(6H)丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮、勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脱氧-依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]呋唑-1-甲酰胺、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-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并(furo)(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]-菲啶鎓、6,9-双[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉(isoquinoline)-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟乙基氨基甲基)-6H-吡啶并[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-噻吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茚并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司钠;非喜树碱拓扑异构酶-1 抑制剂,例如吡啶并呋喃类;和双拓扑异构酶-I 和 II 抑制剂,例如苯并吩嗪类、XR20 115761MLN 576 和苯并吡啶并呋喃类。

[0156] 在一个实施方案中,拓扑异构酶抑制剂为伊立替康。伊立替康可以约 50mg/m²(受试者的体表面积)-约 150mg/m²的剂量给予受试者。在另一实施方案中,伊立替康在第 1-5 天以约 50mg/m²-约 150mg/m²的剂量一天一次连续 5 天由静脉内给予受试者,随后在第 28-32 天再次以约 50mg/m²-约 150mg/m²的剂量一天一次连续 5 天由静脉内给予受试者,随后在第 55-59 天再次以约 50mg/m²-约 150mg/m²的剂量一天一次连续 5 天由静脉内给予受试者。

[0157] 有丝分裂驱动蛋白抑制剂的实例特别是人类有丝分裂驱动蛋白 KSP 抑制剂的实例描述于 PCT 出版物 WO 01/30768、WO 01/98278、W002/056880、WO 03/050,064、WO 03/050,122、WO 03/049,527、W003/049,679、WO 03/049,678、WO 03/039460、WO 03/079973、W003/099211、WO 2004/039774、WO 03/105855、WO 03/106417、W02004/087050、WO 2004/058700、WO 2004/058148 和 WO 2004/037171 以及 US 申请 US 2004/132830 和 US 2004/132719 中。在一种实施方案中,有丝分裂驱动蛋白抑制剂包括但不限于 KSP 抑制剂、MKLP1 抑制剂、CENP-E 抑制剂、MCAK 抑制剂、Kif14 抑制剂、Mphosph1 抑制剂和 Rab6-KIFL 抑制剂。

[0158] “参与有丝分裂进程的激酶抑制剂”包括但不限于 aurora 激酶抑制剂、Polo 样激酶抑制剂 (PLK) (特别是 PLK-1 抑制剂)、bub-1 抑制剂和 bub-R1 抑制剂。

[0159] “抗增殖剂”包括反义 RNA 和 DNA 寡核苷酸类,例如 G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231 和 INX3001,以及抗代谢药,例如依诺他滨、卡莫氟、替加氟、喷司他丁、去氧氟尿苷、三甲曲沙、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠、fosteabine sodiumhydrate、雷替曲塞、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋啉、地西他滨、诺拉曲塞、培美曲塞、奈拉滨、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢-苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四烷二烯酰]甘氨酸氨基]-L-甘油基-B-L-甘露糖基-吡喃庚糖基]腺嘌呤、aplidine、海鞘素 (ecteinascidin)、曲沙他滨、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩甲酰基-L-谷氨酸、氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰基-8-(氨基甲酰基氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)-十四碳-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、八氢吡啶三醇、洛美曲索、右雷佐生、甲硫氨酸酶、2'-氰基-2'-脱氧-N4-棕榈酰-1-B-D-阿糖呋喃糖基胞嘧啶和 3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲。

[0160] 单克隆抗体靶向治疗药物的实例包括具有连接到癌细胞特异性或靶细胞特异性单克隆抗体的细胞毒剂或放射性同位素的那些治疗药物。实例包括 Bexxar。

[0161] “HMG-CoA 还原酶抑制剂”是指 3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 还原酶的抑制剂。可使用的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的实例包括但不限于洛伐他汀 (MEVACOR®; 参见美国专利号 4,231,938、4,294,926 和 4,319,039)、辛伐他汀 (ZOCO®; 参见美国专利号 4,444,784、4,820,850 和 4,916,239)、普伐他汀 (PRAVACHOL®; 参见美国专利号 4,346,227、4,537,859、4,410,629、5,030,447 和 5,180,589)、氟伐他汀 (LESCOL®; 参见美国专利号 5,354,772、4,911,165、4,929,437、5,189,164、5,118,853、5,290,946 和 5,356,896) 和阿托伐他汀 (LIPITOR®; 参见美国专利号 5,273,995、4,681,893、5,489,691 和 5,342,952)。可以用于本发明方法中的这些和其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂的结构式描述于 M.Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, 第 85-89 页 (1996 年 2 月 5 日) 的第 87 页以及 US 专利号 4,782,084 和 4,885,314 中。本文所用的术语 HMG-CoA 还原酶抑制剂包括所有药学可接受的内酯和开放酸形式 (即,其中内酯环开放以形成游离酸) 以及具有 HMG-CoA 还原酶抑制活性的化合物的盐和酯形式,并且因此种盐、酯、开放酸和内酯形式的用途包括在本发明范围内。

[0162] “含异戊二烯基的-蛋白转移酶抑制剂”是指抑制任意一种或任何组合的含异戊二烯基的-蛋白转移酶的化合物,所述含异戊二烯基的-蛋白转移酶包括法呢基-蛋白转移酶 (FPTase)、香叶基香叶基-蛋白转移酶 I 型 (GGPTase-I) 和香叶基香叶基-蛋白转移酶 II 型 (GGPTase-II, 也称为 RabGGPTase)。

[0163] 含异戊二烯基的-蛋白转移酶抑制剂的实例可以在下列出版物和专利中找到: WO 96/30343、WO 97/18813、WO 97/21701、WO 97/23478、WO 97/38665、WO 98/28980、WO 98/29119、WO 95/32987、美国专利号 5,420,245、美国专利号 5,523,430、美国专利号 5,532,359、美国专利号 5,510,510、美国专利号 5,589,485、美国专利号 5,602,098、欧洲专利公开 0 618 221、欧洲专利公开 0 675 112、欧洲专利公开 0 604 181、欧洲专利公

开 0 696 593、WO 94/19357、WO 95/08542、WO 95/11917、WO 95/12612、WO 95/12572、WO 95/10514、美国专利号 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、美国专利号 5,571,792、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 和美国专利号 5,532,359。含异戊二烯基的 - 蛋白转移酶抑制剂对血管形成的作用的实例参见 European J. of Cancer (1999), 35(9):1394-1401。

[0164] “血管形成抑制剂”是指抑制新血管形成的化合物,与机制无关。血管形成抑制剂的实例包括但不限于酪氨酸激酶抑制剂,例如酪氨酸激酶受体 Flt-1 (VEGFR1) 和 Flk-1/KDR (VEGFR2) 的抑制剂;表皮来源、成纤维细胞来源或血小板来源的生长因子的抑制剂;MMP (基质金属蛋白酶) 抑制剂;整联蛋白阻断剂;干扰素- α ;白介素-12;戊聚糖多硫酸酯;环氧合酶抑制剂,包括非甾族抗炎药 (NSAIDs) 例如阿斯匹林和布洛芬,以及选择性环氧化酶-2 抑制剂例如西利考昔和罗非考昔 (PNAS (1992) 89:7384;JNCI (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 (1997);Cell (1998) 93:705;Int'l. J. Mol. Med. (1998) 2:715;J. Biol. Chem. (1999) 274:9116);甾族抗炎药 (例如皮质激素类、盐皮质激素类、地塞米松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、倍他米松);羧基酰胺氨基三唑;考布他汀 A-4;角鲨胺;6-0-氯乙酰基-羰基)-烟曲霉醇;沙立度胺;血管他丁;肌钙蛋白-1;血管紧张素 II 拮抗剂 (参见 J. Lab. Clin. Med. (1985) 105:141-145), 和 VEGF 的抗体 (参见 Nature Biotechnology (1999) 17:963-968;Kim 等, (1993) Nature 362:841-844;WO 00/44777;和 WO 00/61186)。

[0165] 调节或抑制血管生成并且也可以与本发明化合物联用的其它治疗药物包括调节或抑制凝固作用和纤维蛋白溶解系统的药物 (参见 Clin. Chem. La. Med. (2000) 38:679-692 中的综述)。这种调节或抑制凝固作用和纤维蛋白溶解途径的药物的实例包括但不限于肝素 (参见 Thromb. Haemost. (1998) 80:10-23)、低分子量肝素和羧肽酶 U 抑制剂 (也称为活性凝血酶可活化纤维蛋白溶解抑制剂 [TAFIa] 的抑制剂) (参见 Thrombosis Res. (2001) 101:329-354)。TAFIa 抑制剂描述于 PCT 出版物 W003/013,526 和美国专利序列号 60/349,925 (2002 年 1 月 18 日提交) 中。

[0166] “干扰细胞周期检测点的药物”是指抑制转导细胞周期检测点信号的蛋白激酶,从而使癌细胞对 DNA 损伤药物增敏的化合物。这类药物包括 ATR、ATM、Chk1 和 Chk2 激酶的抑制剂以及 cdk 和 cdc 激酶抑制剂,其具体例证为 7-羟基星孢素、星孢素、夫拉平度 (flavopiridol)、CYC202 (Cyclacel) 和 BMS-387032。

[0167] “细胞增殖和存活信号途径的抑制剂”是指抑制细胞表面受体和那些表面受体的信号转导级联下游的药物。这类药物包括 EGFR 抑制剂 (例如吉非替尼和埃罗替尼) 的抑制剂、ERB-2 抑制剂 (例如曲妥单抗)、IGFR 抑制剂 (例如公开于 WO 03/059951 中的那些)、

细胞因子受体抑制剂、MET 抑制剂、PI3K 抑制剂（例如 LY294002）、丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂（包括但不限于例如描述于 WO 03/086404、WO 03/086403、WO03/086394、WO 03/086279、WO 02/083675、WO 02/083139、WO02/083140 和 WO 02/083138 中的 Akt 抑制剂）、Raf 激酶抑制剂（例如 BAY-43-9006）、MEK 抑制剂（例如 CI-1040 和 PD-098059）和 mTOR 抑制剂（例如 Wyeth CCI-779 和 Ariad AP23573）。这类药物包括小分子抑制剂化合物和抗体拮抗剂。

[0168] “细胞凋亡诱导剂”包括 TNF 受体家族成员（包括 TRAIL 受体）的活化剂。

[0169] 在一个实施方案中，本发明化合物与一种或多种，尤其是一种、两种或三种选自下列的药物联合用于治疗癌症：替莫唑胺、顺铂、卡铂、奥沙利铂、伊立替康和托泊替康。

[0170] 本发明化合物还可以与任意一种或多种下列治疗药物联合用于治疗癌症：阿巴瑞克 (Plenaxis depot[®])；阿地白介素 (Prokine[®])；阿地白介素 (Proleukin[®])；Alemtuzumab (Campath[®])；阿利维 A 酸 (Panretin[®])；别嘌醇 (Zyloprim[®])；六甲蜜胺 (Hexalen[®])；氨磷汀 (Ethyol[®])；阿那曲唑 (Arimidex[®])；三氧化二砷 (Trisenox[®])；门冬酰胺酶 (Elspar[®])；阿扎胞苷 (Vidaza[®])；bevacuzimab (Avastin[®])；贝沙罗汀胶囊 (Targretin[®])；贝沙罗汀凝胶 (Targretin[®])；博来霉素 (Blenoxane[®])；bortezomib (Velcade[®])；静脉剂型白消安 (Busulfex[®])；口服白消安 (Myleran[®])；卡普唑酮 (Methosarb[®])；卡培他滨 (Xeloda[®])；卡铂 (Paraplatin[®])；卡莫司汀 (BCNU[®], BiCNU[®])；卡莫司汀 (Gliadel[®])；卡莫司汀和聚苯丙生 20 植入剂 (Gliadel Wafer[®])；塞来考昔 (Celebrex[®])；西妥昔单抗 (Erbix[®])；苯丁酸氮芥 (Leukeran[®])；顺铂 (Platinol[®])；克拉屈滨 (Leustatin[®], 2-CdA[®])；clofarabine (Clolar[®])；环磷酰胺 (Cytosan[®], Neosar[®])；环磷酰胺 (Cytosan Injection[®])；环磷酰胺 (Cytosan Tablet[®])；阿糖胞苷 (Cytosar-U[®])；阿糖胞苷脂质体 (DepoCyt[®])；达卡巴嗪 (DTIC-Dome[®])；更生霉素，放线菌素 D (Cosmegen[®])；Darbepoetin α (Aranesp[®])；柔红霉素脂质体 (DanuoXome[®])；柔红霉素、柔红霉素 (Daunorubicin[®])；柔红霉素、柔红霉素 (Cerubidine[®])；地尼白介素 - 毒素连接物 (Ontak[®])；右雷佐生 (Zinecard[®])；多西紫杉醇 (Taxotere[®])；多柔比星 (Adriamycin PFS[®])；多柔比星 (Adriamycin[®], Rubex[®])；多柔比星 (Adriamycin PFS Injection[®])；多柔比星脂质体 (Doxil[®])；屈他雄酮丙酸酯 (Dromostanolone[®])；屈他雄酮丙酸酯 (Masterone Injection[®])；Elliott' s B 溶液 (Elliott' s B Solution[®])；表柔比星 (Ellence[®])；阿法依伯汀 (epogen[®])；erlotinib (Tarceva[®])；雌莫司汀 (Emcyt[®])；磷酸依托泊苷 (Etopophos[®])；依托泊苷, VP-16 (Vepesid[®])；依西美坦 (Aromasin[®])；非格司亭 (Neupogen[®])；氟脲嘧啶脱氧核苷（动脉内）(FUDR[®])；氟达拉滨 (Fludara[®])；氟尿嘧啶, 5-FU (Adrucil[®])；氟维司群 (Faslodex[®])；吉非替尼 (Iressa[®])；吉西他滨 (Gemzar[®])；吉姆单抗奥佐米星 (Mylotarg[®])；醋酸高锡林 (Zoladex Implant[®])；醋酸高锡林 (Zoladex[®])；醋酸组氨瑞林 (Histrelin implant[®])；羟基脲 (Hydrea[®])

);替伊莫单抗(Zevalin®);伊达比星(Idamycin®);异环磷酰胺(IFEX®);甲磺酸伊马替尼(Gleevec®);干扰素 α 2a(Roferon A®);干扰素 α -2b(Intron A®);依立替康(Camptosar®);lenalidomide(Revlimid®);来曲唑(Femara®);亚叶酸(Wellcovorin®, Leucovorin®);醋酸亮丙瑞林(Eligard®);左旋咪唑(Ergamisol®);洛莫司汀, CCNU(CeeBU®);meclorethamine, 氮芥(Mustargen®);醋酸甲地孕酮(Megace®);美法仑, L-PAM(AlkeranE®);巯基嘌呤, 6-MP(Purinethol®);美司钠(Mesnex®);美司钠(Mesnextabs®);甲氨蝶呤(Methotrexate®);甲氧沙林(Uvadex®);丝裂霉素C(Mutamycin®);米托坦(Lysodren®);米托蒽醌(Novantrone®);苯丙酸诺龙(Durabolin-50®);奈拉滨(Arranon®);诺非单抗(Verluma®);奥普瑞白介素(Neumega®);奥沙利铂(Eloxatin®);紫杉醇(Paxene®);紫杉醇(Taxol®);紫杉醇蛋白-结合颗粒(Abraxane®);palifermin(Kepivance®);氨羟二磷酸二钠(Aredia®);培加酶(Adagen(Pegademase Bovine)®);培门冬酶(Oncaspar®);Pegfilgrastim(Neulasta®);培美曲塞二钠(Alimta®);喷司他丁(Nipent®);哌泊溴烷(Vercyte®);普卡霉素, 光辉霉素(Mithracin®);卟吩姆钠(Photofrin®);丙卡巴肼(Matulane®);奎纳克林(Atabrine®);拉布立酶(Elitek®);美罗华(Rituxan®);沙格司亭(Leukine®);沙格司亭(Prokine®);sorafenib(Nexavar®);链佐星(Zanosar®);sunitinibmaleate(Sutent®);滑石(Sclerosol®);他莫昔芬(Nolvadex®);替莫唑胺(Temodar®);替尼泊苷, VM-26(Vumon®);睾内酯(Teslac®);硫代鸟嘌呤, 6-TG(Thioguanine®);塞替派(Thioplex®);托泊替康(Hycamtin®);托瑞米芬(Fareston®);托西莫单抗(Bexxar®);托西莫单抗/I-131 托西莫单抗(Bexxar®);曲妥单抗(Herceptin®);维甲酸, ATRA(Vesanoid®);乌拉莫司汀(Uracil Mustard Capsules®);戊柔比星(Valstar®);长春碱(Velban®);长春新碱(Oncovin®);长春瑞滨(Navelbine®);vorinostat(Zolinza®);zoledronate(Zometa®);nilotinib(Tasigna®)和 dasatinib(Sprycel®)。

[0171] 本发明还包括与作为选择性 COX-2 抑制剂的 NSAID 的组合。就本说明书目的而言, 作为选择性 COX-2 抑制剂的 NSAID 定义为通过测定由细胞或微粒体测定评价的 COX-2 的 IC₅₀ 与 COX-1 的 IC₅₀ 的比例, 相对于 COX-1, 抑制 COX-2 的特异性至少为 100 倍的抑制剂。这种化合物包括但不限于美国专利 5, 474, 995、美国专利 5, 861, 419、美国专利 6, 001, 843、美国专利 6, 020, 343、美国专利 5, 409, 944、美国专利 5, 436, 265、美国专利 5, 536, 752、美国专利 5, 550, 142、美国专利 5, 604, 260、U. S. 5, 698, 584、美国专利 5, 710, 140、WO 94/15932、美国专利 5, 344, 991、美国专利 5, 134, 142、美国专利 5, 380, 738、美国专利 5, 393, 790、美国专利 5, 466, 823、美国专利 5, 633, 272 和美国专利 5, 932, 598 中公开的化合物, 所有这些文献通过参考引入本文。

[0172] 特别用于本发明治疗方法中的 COX-2 抑制剂为 5-氯-3-(4-甲磺酰基)苯

基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶;或其药学可接受的盐。

[0173] 已经描述的作为特异性 COX-2 抑制剂并因此可用于本发明中的化合物包括但不限于:帕瑞考昔、CELEBREX®和 BEXTRA®或其药学可接受的盐。

[0174] 其它血管生成抑制剂的实例包括但不限于内皮他丁、ukrain、豹蛙酶、IM862、5-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)环氧乙烷基]-1-氧杂螺[2,5]辛-6-基(氯乙酰基)氨基甲酸酯、acetyldinanaline、5-氨基-1-[[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苯基]甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、CM 101、角鲨胺、考布他汀、RPI4610、NX31838、硫酸化磷酸甘露戊糖、7,7-(羰基-二[亚胺基-N-甲基-4,2-吡咯并羰基亚胺基[N-甲基-4,2-吡咯]-羰基亚胺基]-双-(1,3-萘二磺酸酯)和 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-吡啶酮(SU5416)。

[0175] 上文所用的“整联蛋白阻断剂”是指选择性拮抗、抑制或对抗生理配体与 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白结合的化合物;选择性拮抗、抑制或对抗生理配体与 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白结合的化合物;拮抗、抑制或对抗生理配体与 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白和 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白两者结合的化合物;以及拮抗、抑制或对抗在毛细管内皮细胞上表达的特定整联蛋白(们)的活性的化合物。该术语还指 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_4$ 整联蛋白的拮抗剂。该术语还指 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\beta_5\alpha_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_4$ 整联蛋白中任何组合的拮抗剂。

[0176] 酪氨酸激酶抑制剂的一些具体实例包括 N-(三氟甲基苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺、3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)甲基茛基(idenyl)]二氢吡啶(indolin)-2-酮、17-(烯丙基氨基)-17-去甲氧基格尔德霉素、4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺、BIBX1382、2,3,9,10,11,12-六氢-10-(羟甲基)-10-羟基-9-甲基-9,12-环氧-1H-二吡啶并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二吡辛因-1-酮、SH268、金雀异黄素、STI571、CEP2563、4-(3-氯苯基氨基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶甲磺酸酯、4-(3-溴-4-羟基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、4-(4'-羟基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、SU6668、STI571A、N-4-氯苯基-4-(4-吡啶基甲基)-1-酞嗪胺和 EMD121974。

[0177] 在一个实施方案中,本发明的化合物用于治疗或预防由选择性 N3-腺嘌呤甲基化剂例如 $\text{MeOSO}_2(\text{CH}_2)\text{-lexitropsin (Me-Lex)}$ 诱导的坏死的出现。

[0178] 与非抗癌化合物的化合物的组合也包括在本发明方法中。例如,本申请要求保护的化合物与 PPAR- γ (即 PPAR-gamma) 激动剂以及 PPAR- δ (即 PPAP-delta) 激动剂的组合可用于治疗某些恶性肿瘤(malignancies)。PPAR- γ 和 PPAR- δ 是核过氧化物酶体增殖物激活的受体 γ 和 δ 。已有文献报道 PPAR- γ 在内皮细胞上的表达及其在血管形成中的相关性(参见 J. Cardiovasc. Pharmacol. (1998)31:909-913;J. Biol. Chem. (1999)274:9116-9121;Invest. Ophthalmol Vis. Sci. (2000)41:2309-2317)。最近,已经表明 PPAR- γ 激动剂可以抑制对体外 VEGF 的血管生成反应;曲格列酮和马来酸罗格列酮两者都抑制小鼠视网膜新血管形成的发展(Arch. Ophthalmol. (2001)119:709-717)。PPAR- γ 激动剂和 PPAR- γ/α 激动剂的实例包括但不限于噻唑烷二酮类化合物(例如 DRF2725、CS-011、曲格列酮、罗西格列酮和吡格列酮)、非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、GW2570、SB219994、

AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[(5,7-二丙基-3-三氟甲基-1,2-苯基异噁唑-6-基)氧基]-2-甲基丙酸(公开于USSN09/782,856中)和2(R)-7-(3-(2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯氧基)丙氧基)-2-乙基色满-2-羧酸(公开于USSN 60/235,708和60/244,697中)。

[0179] 本发明的另一实施方案为本发明公开的化合物与抗病毒药物(例如,包括更昔洛韦的核苷类似物)联合用于治疗癌症的用途。参见W098/04290。

[0180] 本发明的另一实施方案为本发明公开的化合物与基因疗法联合治疗癌症的用途。关于治疗癌症的遗传策略的综述,参见Hall等(*Am J HumGenet*(1997)61:785-789)和Kufe等(*Cancer Medicine*,第5版,第876-889页,BC Decker,Hamilton 2000)。基因疗法可以用于递送任何肿瘤抑制基因。这类基因的实例包括但不限于p53,其可以通过重组病毒介导的基因转移递送(例如,参见美国专利号6,069,134);uPA/uPAR拮抗剂(“Adenovirus-Mediated Delivery of uPA/uPAR Antagonist SuppressesAngiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice”,*GeneTherapy*,8月(1998)5(8):1105-13)和干扰素 γ (*J Immunol*(2000)164:217-222)。

[0181] 本发明化合物还可以与内在多药耐药性(MDR)、特别是与转运蛋白的高水平表达相关的MDR的抑制剂联合使用。这类MDR抑制剂包括p-糖蛋白(P-gp)抑制剂,例如LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853、维拉帕米和PSC833(伐司朴达)。

[0182] 本发明化合物可以与止吐药联合使用,以治疗恶心或呕吐,包括急性、延迟性、晚期和预期性呕吐,所述恶心或呕吐可能是由于本发明化合物单独或与放射疗法联合使用引起的。为了预防或治疗呕吐,本发明化合物可与下列药物联合使用:其它止吐药,特别是神经激肽-1受体拮抗剂;5HT₃受体拮抗剂,例如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼和扎托司琼;GABA_B受体激动剂,例如巴氯芬;皮质类固醇,例如地卡特隆(地塞米松)、康宁乐、Aristocort、鼻松(Nasalide)、布地奈德(Preferid)、苯曲安奈德(Benecorten)或其它例如公开于美国专利号2,789,118、2,990,401、3,048,581、3,126,375、3,929,768、3,996,359、3,928,326和3,749,712中的药物;抗多巴胺能药,例如吩噻嗪类(如丙氯拉嗪、氟奋乃静、硫利达嗪和美索达嗪)、甲氧氯普胺或屈大麻酚。在一个实施方案中,将选自神经激肽-1受体拮抗剂、5HT₃受体拮抗剂和皮质类固醇的止吐药作为辅助药进行给药,用于治疗或预防给予本发明化合物后可能导致的呕吐。

[0183] 用于与本发明化合物联合使用的神经激肽-1受体拮抗剂充分描述于,例如,美国专利号5,162,339、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;欧洲专利公开号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 512902、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 545478、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 707006、0 708 101、0 709 375、0 709 376、0 714 891、0 723 959、0 733 632和0 776 893;PCT国际专利公开号W0 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；以及英国专利公开号 2266529、2268931、2269170、2269590、2271774、2292144、2293168、2293169 和 2302689 中。这类化合物的制备充分描述于上述专利和出版物中，其通过参考引入本文。

[0184] 在一个实施方案中，用于与本发明化合物联合使用的神经激肽-1 受体拮抗剂选自：2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑并)甲基)吗啉或其药学可接受的盐，其描述于美国专利号 5,719,147 中。

[0185] 本发明化合物还可与用于治疗贫血的药物一起给药。这类贫血治疗药物为，例如，连续红血球生成受体激活剂（例如阿法依泊汀）。

[0186] 本发明化合物还可与用于治疗中性白细胞减少的药物一起给药。这类中性白细胞减少治疗药物为，例如，调节中性白细胞产生和功能的造血生长因子，例如人粒细胞集落刺激因子，(G-CSF)。G-CSF 的实例包括非格司亭。

[0187] 本发明化合物还可以与免疫增强药物例如左旋咪唑、异丙肌苷和日达仙一起给药。

[0188] 本发明化合物还可与双膦酸酯类（理解为包括双膦酸酯类、二膦酸酯类、双膦酸类和二膦酸类）联合用于治疗或预防包括骨癌在内的癌。双膦酸酯类的实例包括但不限于：依替膦酸酯 (Didronel)、帕米膦酸酯 (Aredia)、阿仑膦酸酯 (Fosamax)、利塞膦酸酯 (Actonel)、唑来膦酸酯 (Zometa)、伊班膦酸酯 (Boniva)、伊卡膦酸酯或英卡膦酸酯、氯膦酸酯、EB-1053、米诺膦酸酯、奈立膦酸酯、piridronate 和替鲁膦酸酯，包括其任何和所有药学可接受的盐、衍生物、水合物及其混合物。

[0189] 因此，本发明的范围包括本发明要求保护的化合物与电离放射联用和 / 或与第二化合物联用的用途，所述第二化合物选自：HDAC 抑制剂、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒性 / 细胞生长抑制剂、抗增殖剂、含异戊二烯基的 - 蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、血管生成抑制剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR- δ 激动剂、抗病毒剂、内在多药耐药性抑制剂、止吐药、用于治疗贫血的药物、用于治疗中性白细胞减少的药物、免疫增强药物、细胞增殖和存活信号抑制剂、干扰细胞周期检测点的药物、细胞凋亡诱导剂和双膦酸酯。

[0190] 与本发明化合物有关的术语“给药”及其变体（例如，“给予”化合物）是指将化合物或化合物的前药引入到需要治疗的动物体系内。当本发明化合物或其前药与一种或多种其它活性剂（例如细胞毒素剂等）联合提供时，应当将“给药”及其变体理解为包括所述化合物或其前药和其它药物同时和顺序引入。

[0191] 本文所用的术语“组合物”意欲包括包含特定量的特定成分的产品，以及任何直接或间接由特定量的特定成分组合得到的产品。

[0192] 本文使用的术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医生或其他临床医生所探索的能够在组织、系统、动物或人类中引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量。

[0193] 术语“治疗”是指治疗患有病理病症的哺乳动物，并且是指通过杀死癌细胞减轻病症的作用，而且是指导致抑制病症发展的作用，包括降低发展率、中止发展率、改善病症和治愈病症。还包括作为预防措施（即预防）的治疗。

[0194] 本文使用的术语“药学可接受的”是指在合理的医学判断范围内，适于与受试者（例如人类）的组织接触，而不会有过多毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症的化合物、材料、组合物和 / 或剂型具有合理的收益 / 风险比。每种载体、赋形剂等还必须在与制剂的其他成分相容的意义上是“可接受的”。

[0195] 术语“辅助物”是指化合物与已知的治疗方式结合使用。这类方式包括用于治疗不同癌症类型的药物和 / 或电离放射的细胞毒素方案。具体而言，已知活性化合物增强许多癌症化学疗法治疗的作用，所述化学疗法治疗包括用于治疗癌症的拓扑异构酶类毒药（例如托泊替康、伊立替康、卢比替康）、绝大多数已知的烷基化剂（例如 DTIC、替莫唑胺）和铂基药物（例如卡铂、顺铂）。

[0196] 权利要求书的范围中还包括治疗癌症的方法，该方法包含给予治疗有效量的式 I 化合物的药学可接受的盐和放射治疗联合和 / 或与化合物的联合，所述化合物选自：HDAC 抑制剂、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒性 / 细胞抑制剂、抗增殖剂、含异戊烯基的 - 蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、血管生成抑制剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR- δ 激动剂、抗病毒剂、内在多药耐药性抑制剂、止吐药、用于治疗贫血的药物、用于治疗中性粒细胞减少症的药物、免疫增强药、细胞增殖和存活信号的抑制剂、干扰细胞周期检测点的药物、细胞凋亡诱导剂和双膦酸盐。

[0197] 从本文所包含的教导，本发明的这些和其他方面将是显而易见的。

具体实施方式

[0198] 用于化学说明和实施例中的缩写如下：

[0199] AcCl（乙酰氯）；(BzO)₂（过氧化苯甲酰）；CDCl₃（氘代氯仿）；DCM（二氯甲烷）；DMF（二甲基甲酰胺）；DMSO（二甲亚砜）；eq.（当量）；ES（电喷雾）；EtOAc（乙酸乙酯）；EtOH（乙醇）；mol. sieves（分子筛）；MeCN（乙腈）；MeOH（甲醇）；MS（质谱法）；MW（微波）；NBS（N-溴代琥珀酰亚胺）；NMO（N-甲基吗啉-N-氧化物）；NMR（核磁共振）；Pcol（柱压）；iPrOH（异丙醇）；RH（相对湿度）；RT（室温）；sat. aq.（饱和水溶液）；SiO₂（硅胶）；和 THF（四氢呋喃）。IST ISOLUTE®SPE 柱 SCX(International Sorbent Technology ISOLUTE®固相萃取柱阳离子交换树脂)；SFC（超临界流体色谱法）；TBTU 0-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(uronium) 四氟硼酸盐；Tcol（柱温）；TFA（三氟乙

酸);和 TLC(薄层色谱法)。

[0200] 当未描述中间体和起始原料的合成时,这些化合物是市售可获得的,或者可以通过标准方法或通过本文上述合成、方案和实施例的引伸方法由市售可获得的化合物制备。

[0201] 在本文所述的任何合成顺序期间,保护在任何相关分子上的敏感性或反应性基团可能是必需和/或需要的。这可以通过常规保护基团的方式实现,例如在 Protecting Groups in Organic Synthesis,第3版, Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999 和 Kocienski, P. J. Protecting Groups, Thieme, 1994 中描述的保护基团。可以在合适的后续阶段使用本领域已知的方法除去保护基团。例如,当存在 Boc(叔丁氧羰基)或苄基羰基保护基团时,可以在约室温下通过加入溶剂例如 TFA、DCM 和/或 MeCN 除去保护基团。化合物还可以使用标准方法氢化,例如在氢气气氛下,在溶剂例如甲醇中,使用催化剂例如 Pd/C 处理。在约室温下,在 HCl 和 1,4-二噁烷存在下,还可以加入 EtOAc 以除去 Boc 或苄基羰基保护基团。

[0202] 当本发明化合物具有手性中心时,可以通过标准分离方法由外消旋混合物分离对映异构体,所述标准分离方法例如使用 SFC、手性 HPLC 或使用手性酸拆分。可以在方法的任意步骤中进行分离以制备式 I 化合物。因此,可以在最后步骤进行分离,或者可供选择地可以分离中间体,然后在随后的反应中使用特定的对映异构体来生产所需的产物。

[0203] PARP-1SPA 测定

[0204] 在本测定中试验本文所述的示例性化合物,发现其 IC₅₀ 值小于 5 μM,特别地小于 50nM。

[0205] 工作试剂

[0206] 测定缓冲液:100mM Tris pH 8, 4mM MgCl₂, 4mM 精胺, 200mMKCl, 0.04% Nonidet P-40。

[0207] 酶混合物:测定缓冲液 (12.5ul), 100mM DTT (0.5ul), PARP-1 (5nM, Trevigen 4668-500-01), H₂O (至 35ul)。

[0208] 烟酰胺-腺嘌呤二核苷酸 (NAD)/DNA 混合物:[³H-NAD] (250uCi/ml, 0.4ul, Perkin-Elmer NET-443H), NAD (1.5mM, 0.05ul, SIGMA N-1511), 生物素酰化的 -NAD (250uM, 0.03ul, Trevigen 4670-500-01), 活化的小牛胸腺 (1mg/ml, 0.05ul, Amersham Biosciences 27-4575), H₂O (至 10ul)。

[0209] 显影混合物:溶解于 500mM EDTA 中的抗生蛋白链菌素 SPA 珠 (5mg/ml, Amersham Biosciences RPNQ 0007)。

[0210] 实验设计

[0211] 在 96 孔微板中以 50 μL/孔的最终体积进行反应。加入 5ul 的 5% DMSO/化合物溶液,加入酶混合物 (35ul),通过加入 NAD/DNA 混合物 (10 μl) 开始反应,在室温下培养 2 小时。通过加入显影混合物 (25 μl) 停止反应,在室温下培养 15 分钟。使用 Packard TOP COUNT 仪器进行测定。

[0212] BRCA-1 沉默的 HeLa 细胞中的增殖测定

[0213] 缩写:

[0214] IMDM (Iscoe 氏改良的 Dulbecco 氏培养基);RPMI (Roswell Park Memorial Institute Media);MOI (感染的多重性);GFP (绿色荧光蛋白);PBS (磷酸盐缓冲盐水);

FCS(胎牛血清);和 DMEM(Dulbecco 氏改良的 Eagle 氏培养基)。

[0215] 在抗增殖测定中,在配对的 BRCA1wt 和 BRCA1-(shRNA)HeLa 细胞中也测试本发明的化合物。测定表明 PARP 抑制剂能够对 BRCA 缺陷的细胞的生长抑制表现出选择性。所述化合物在 BRCA1 缺陷的细胞中显示小于 $5\mu\text{M}$ 的 CC_{50} ,选择性比 BRCA 有效的 (proficient) 细胞大 10 倍。

[0216] 该测定是基于活细胞将氧化还原染料(刃天青)转化为荧光终产物(resofurin)的能力。生成的 resofurin 的量与细胞数目成正比(directlyproportional)。

[0217] 细胞系:

[0218] HeLa shBRCA1-GFP- 这些是在 MOI 为 100 下使用慢病毒属转导的 HeLa 细胞,所述慢病毒属含有抗 BRCA-1 的 shRNA 和 GFP 的表达框。通过 Taqman 分析评定,BRCA-1 沉默大于 80%,细胞稳定地表达 GFP。

[0219] HeLa THM-GFP- 这些是在 MOI 为 100 下使用不表达任何 shRNA 的对照媒介物(vector)转导的 HeLa 细胞。

[0220] 方案

[0221] - 在 $90\mu\text{l}$ 培养基*中,在 96 孔 viewplate black 中每孔播种 300 个细胞:

[0222] - 在 37°C 下 5% CO_2 中培养 4 小时

[0223] - 加入 $10\mu\text{l}$ /孔的 10X 化合物(5% DMSO 的 H_2O 溶液)

[0224] - 在 37°C 下 5% CO_2 中培养 168 小时

[0225] - 加入 $10\mu\text{l}$ 的在 PBS1x 中以 1:1 预稀释的 Celltiter Blue 溶液(Promega, G8081)

[0226] - 在 37°C 下 5% CO_2 中将混合物培养 45 分钟

[0227] - 在暗处于室温下培养 15 分钟

[0228] - 在荧光计中读板,激发波长(ex):550nm;发射波长(em):590nm

[0229] *培养基:DMEM(GIBCO,41966-029),10% FCS(GIBCO,10106-169),0.1mg/ml 青霉素-链霉素(GIBCO,15140-114),2mM L-谷氨酰胺(GIBCO,3042190)

[0230] 天然 BRCA 缺陷细胞系中的增殖测定

[0231] 还证实了本发明化合物抑制天然 BRCA-1(MDA-MB-436)和 BRCA-2(CAPAN-1)缺陷细胞系的增殖, CC_{50} 小于 5 微摩尔。

[0232] 增殖测定

[0233] 在 $100\mu\text{l}$ 合适的培养基/孔中在 96 孔板中以 700 个细胞/孔播种细胞。*第二天,以 $200\mu\text{l}$ /孔的最终体积加入系列稀释的化合物。每个稀释物一式三份进行测定。

[0234] 6 天后,根据制造商的指示(Promega),使用 CellTiter-Blue CellViability Assay 评估细胞生存能力。在 Fusion Alpha 微板读数器(PackardBioscience)中读板。

[0235] 对于低增殖的细胞系(即 CAPAN-1),在加入化合物后 14 天测定增殖,在第 7 天更换一次培养基(每孔吸出 $170\mu\text{l}$ 培养基,使用 $170\mu\text{l}$ 含有化合物的新鲜培养基替换)。

[0236] *培养基:

[0237] MDA-MB-436:RPMI(GIBCO),10% FBS(5% CO_2)

[0238] CAPAN-1:IMDM(GIBCO),20% FB S(5% CO_2)

[0239] 在体内肿瘤模型中试验的化合物显示出显著水平的活性。

[0240] 制备实施例

[0241] 实施例 A

[0242] 2- 苯基 -2H- 呋唑 -7- 甲酰胺 (A6)

[0243] 步骤 1 :3- 甲基 -2- 硝基苯甲酸甲酯 (A1)

[0244] 在 0℃ 下向 3- 甲基 -2- 硝基 - 苯甲酸 (1.0 当量) 的 MeOH (0.4M) 混悬液中逐滴加入 AcCl (3.0 当量)。反应混合物在回流下搅拌 20 小时。真空浓缩溶剂, 将残留物溶解于 EtOAc 中, 使用饱和的 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤几次, 并干燥 (Na₂SO₄)。蒸发溶剂, 得到作为白色固体的 (A1), 其用于下一步, 无需进一步纯化。

[0245] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 7.86 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.53-7.42 (2H, m), 3.89 (3H, s), 2.36 (3H, s). MS (ES) C₉H₉NO₄ 要求 :195, 实测值 :218 (M+Na)⁺.

[0246] 步骤 2 :3-(溴甲基)-2- 硝基苯甲酸甲酯 (A2)

[0247] 在 N₂ 气氛下, 将 (A1) (1.0 当量)、(BzO)₂ (0.06 当量) 和 NBS (1.18 当量) 在 CCl₄ (0.2M, 相对于 A1) 中的混合物加热回流 12 小时。混合物冷却至室温, 使用 DCM 稀释, 减压浓缩, 同时填充到 SiO₂ 上。残余物通过快速柱色谱在 SiO₂ 上使用 10 : 90 EtOAc/ 石油醚纯化, 得到所需的 (A2), 作为白色固体。

[0248] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 7.93 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.7Hz), 4.43 (2H, s), 3.88 (3H, s). MS (ES) C₉H₈BrNO₄ 要求 :273 :275, 实测值 :242 :244 (M-MeO)⁺, 227 :229 (M-NO₂)⁺.

[0249] 步骤 3 :3- 甲酰基 -2- 硝基苯甲酸甲酯 (A3)

[0250] 在室温下向 (A2) (1.0 当量) 和 4Å 分子筛在 MeCN (0.2M) 中的混合物中加入 NMO (2.0 当量), 将该反应混合物在 N₂ 气氛下搅拌 1.5 小时。然后, 使用 EtOAc 稀释混合物, 过滤, 使用 H₂O、1N HCl、盐水洗涤滤液, 并干燥 (Na₂SO₄)。蒸发溶剂, 得到作为白色固体的 (A3), 其用于下一步, 无需进一步纯化。

[0251] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 9.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 7.9Hz), 8.18 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.9Hz), 3.93 (3H, s). MS (ES) C₉H₇NO₅ 要求 :209, 实测值 :208 (M-H)⁻.

[0252] 步骤 4 :2- 硝基 -3-[(苯基亚氨基) 甲基] 苯甲酸甲酯 (A4)

[0253] 在 N₂ 气氛下, 将 (A3) (1.0 当量) 和苯胺 (1.05 当量) 在 EtOH (0.2M) 中的混合物在回流下搅拌 2 小时, 直至 TLC 显示反应完成 (己烷 /EtOAc = 75 : 25)。蒸发溶剂, 得到作为白色固体的 (A4), 其直接用于下一步, 无需进一步纯化。

[0254] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 8.51 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.41 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.8Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.8Hz), 3.94 (3H, s).

[0255] 步骤 5 :2- 苯基 -2H- 呋唑 -7- 甲酸甲酯 (A5)

[0256] 在 N₂ 气氛下, 将 (A4) (1.0 当量) 和 NaN₃ (1.05 当量) 在干燥的 DMF (0.3M) 中的混合物在 90℃ 下搅拌过夜。真空浓缩粗产物, 残余物通过快速柱色谱在硅胶上使用梯度为 10 : 90-40 : 60 的 EtOAc/ 石油醚进行纯化, 得到所需 (A5), 作为褐色油。

[0257] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 8.50 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.96-7.90 (3H, m), 7.49 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.15 (1H, t, J =

7.4 Hz), 4.03 (3H, s). MS (ES) $C_{15}H_{12}N_2O_2$ 要求 :252, 实测值 :253 (M+H)⁺.

[0258] 步骤 6 :2- 苯基 -2H- 吡唑 -7- 甲酰胺 (A6)

[0259] 在密封管中, 将酯 (A5) 在 THF 和 32% 氨水溶液中的混合物中在 70°C 下加热过夜。真空浓缩溶剂, 残余物通过快速柱色谱在硅胶上使用梯度为 30 : 70-50 : 50 的 EtOAc/ 石油醚进行纯化, 得到所需的 (A6), 作为白色固体。

[0260] 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) $C_{14}H_{11}N_3O$ 要求 :237, 实测值 :238 (M+H)⁺.

[0261] 实施例 B

[0262] 3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓氯化物 (B4)

[0263] 步骤 1 :3-[4-({-[3-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基]亚甲基}氨基)苯基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (B1)

[0264] 按照实施例 A 步骤 4 中报道的一般方法, 使用 A3 和 3-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯制备 (B1), 直至 TLC 显示反应完全 (石油醚 : EtOAc = 4 : 1), (B1) 直接用于下一步, 无需进一步纯化。

[0265] 步骤 2 :2-{4-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲酸甲酯 (B2)

[0266] 按照实施例 A 步骤 5 中报道的一般方法制备 (B2), 粗产物通过快速柱色谱在硅胶上使用梯度为 20-40% 的 EtOAc/ 石油醚进行纯化, 得到所需的 (B2), 作为黄色固体。

[0267] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ 8.51 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.30-4.10 (2H, m), 4.00 (3H, s), 2.85-2.70 (3H, m), 2.11-2.03 (1H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.73-1.53 (2H, m 与 H_2O 信号重叠), 1.48 (9H, s). MS (ES) $C_{25}H_{29}N_3O_4$ 要求 :435, 实测值 :436 (M+H)⁺.

[0268] 步骤 3 :3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (B3)

[0269] 在 60°C 下于密封管中将 (B2) 在 7N 的 NH_3 的 MeOH (0.1M) 的溶液中加热 2 天。减压浓缩溶剂, 粗产物通过使用 Et_2O 研制进行纯化, 得到所需的 (B3), 作为黄色固体。

[0270] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ 9.04 (1H, br. s), 8.51 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31-7.22 (1H, m overlapped to $CDCl_3$ signal), 5.95 (1H, br. s), 4.40-4.05 (2H, m), 2.90-2.70 (3H, m), 2.15-2.00 (1H, m), 1.85-1.75 (1H, m), 1.75-1.50 (2H, m 与 H_2O 信号重叠), 1.48 (9H, s). MS (ES) $C_{24}H_{28}N_4O_3$ 要求 :420, 实测值 :421 (M+H)⁺.

[0271] 步骤 4 :3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓氯化物 (B4)

[0272] 向搅拌的 (B3) (1.0 当量) 的 EtOAc (0.2M) 溶液中加入 4N HCl/1,4-二噁烷溶液 (10.0 当量), 反应混合物在室温下搅拌 3 小时。减压蒸发溶剂, 粗产物通过使用 Et_2O 研制进行纯化, 得到所需的 (B4), 作为黄色固体。

[0273] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ 9.32 (1H, s), 9.12 (1H, br. s), 8.87 (1H, br. s), 8.55 (1H, br. s), 8.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, J = 7.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz),

7.89 (1H, br. s), 7.55 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz), 3.43-3.27 (2H, m), 3.17-3.03 (2H, m), 3.00-2.85 (1H, m), 2.00-1.70 (4H, m). MS (ES) $C_{19}H_{21}ClN_4O$ 要求 :320, 实测值 :321 (M+H)⁺.

[0274] 实施例 C

[0275] 2-{4-[(3R)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲酰胺 (C1) 和 2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲酰胺 (C2)

[0276] 通过手性 SFC 分离实施例 B 中的 B4 (柱: Chiralpak AS-H, 1x 25mm, 流速: 10ml/min, T_{col} : 35°C, P_{col} : 100bar, 改性剂: 55% (i -PrOH+4% Et₂NH)), 使用 CO₂ 作为超临界洗脱剂, 得到两种纯的对映异构体。

[0277] 得到的第一个被洗脱的对映异构体 (C1) 为白色粉末, 保留时间 (SFC): 4.80 分钟。

[0278] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 9.28 (s, 1H), 8.57 (br. s, 1H), 8.06 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 8.04 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (br. s, 1H), 7.49 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (dd, 1H, $J = 8.4, 7.2$ Hz), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.75-1.47 (m, 4H). MS (ES) $C_{19}H_{20}N_4O$ 要求 :320, 实测值 :321 (M+H)⁺.

[0279] 将游离碱转化为 (3R)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓氯化物, 测得的旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +133.3$ (c 0.15, MeOH)。

[0280] 得到的第二个被洗脱的对映异构体 (C2) 为白色粉末, 保留时间 (SFC): 6.51 分钟。

[0281] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 9.28 (s, 1H), 8.57 (br. s, 1H), 8.06 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 8.04 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (br. s, 1H), 7.49 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (dd, 1H, $J = 8.4, 7.2$ Hz), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.75-1.47 (m, 4H). MS (ES) $C_{19}H_{20}N_4O$ 要求 :320, 实测值 :321 (M+H)⁺.

[0282] 将游离碱转化为 (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓氯化物, 测得的旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -137.9$ (c 0.145, MeOH)。

[0283] 制备实施例

[0284] 实施例 1

[0285] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓 4-甲基苯磺酸盐 (D4)

[0286] 步骤 1: (3S)-3-[4-({(1E)-[3-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基]亚甲基}氨基)苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (D1)

[0287] 如实施例 B 中 B1 所述, 由实施例 A 中的 A3 和 (3S)-3-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (通过使用 2 当量在 MeOH 中的 L-二苯甲酰基酒石酸拆分 3-(4-氨基苯基)哌啶, 随后 Boc-保护进行制备) 制备 (D1)。

[0288] 步骤 2: 2-{4-[(3S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲酸 (D2)

[0289] 将 (D1) (1 当量) 和叠氮化钠 (1 当量) 在 DMF (0.25M) 中浆化, 钝化, 加入 2,6-卢剔啶 (1.0 当量)。加热混合物至内部温度为 110°C, 保持 20 小时。将所得到的褐色溶液冷却至 20°C, 加入 THF 和 25wt% LiCl 水溶液。分相, 使用 25wt% LiCl 水溶液再洗涤有机相三次, 向上述有机溶液中加入 2.0N NaOH (10 当量), 并将混合物加热至 35°C, 保持 20 小时, 随后冷却至 20°C, 分相。使用 2.0N HCl 酸和盐水的混合物洗涤有机层, 分层, 使用盐水再次

洗涤有机层,浓缩得到 (D2),其不需要进一步纯化。

[0290] 步骤 3: (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶-1-甲酸叔丁酯 (D3)

[0291] 在室温下将 (D2) 溶解于 DCM(0.35M) 中,加入碳酸二叔丁酯 (1.3 当量) 和吡啶 (1.0 当量)。在 30 分钟后加入碳酸氢铵 (1.3 当量),继续搅拌 20 小时。加入 1N HCl (5mL/g),分相,使用水洗涤有机层两次,浓缩至一小的体积。通过硅胶垫过滤粗化合物 (D3),然后由甲基叔丁基醚中结晶。

[0292] 步骤 4: (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓 4-甲基苯磺酸盐 (D4)

[0293] 将 (D3) 溶解于 THF (0.15M) 中,加入水 (相对于 THF 为 5%)。加入对甲苯磺酸一水合物 (2.2 当量),将混合物加热至 66℃,搅拌过夜。冷却后,过滤分离所需固体盐,证实为一水合物 (D4)。

[0294] ^1H NMR (400MHz, DMSO, 300K) δ 9.34 (1H, s); 9.20 (1H, 宽 s), 8.58 (1H, s), 8.14 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.05 (2H, ddd, $J = 1.2, 7.2, 16.8\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 7.52 (4H, dd, $J = 8.8, 16.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J = 6.8, 8.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 3.48 (3H, m), 3.10 (2H, m), 2.90 (1H, m); 2.30 (3H, s), 1.89 (2H, m), 1.75 (2H, m)。

[0295] 实施例 2

[0296] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓 4-甲基苯磺酸盐

[0297] 将 50mg 作为化合物储液的 (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 1, D3), 与 1 摩尔当量的对甲苯磺酸反应, 对甲苯磺酸以 1.0 摩尔的乙醇溶液形式加入。在离心蒸发下除去过量的溶剂, 在环境室温下 ($\sim 25^\circ\text{C}$) 加入 1mL 乙醇。在 40°C 下将所得到的溶液搅拌 24 小时, 其中无色固体从溶液中沉淀出来, 通过过滤进行收集。使用 x 射线粉末衍射、质子 NMR、DSC 和 TGA 分析该固体以证实标题盐的形成。

[0298] 实施例 3

[0299] ((3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓苯硫酸盐

[0300] 将 50mg 作为化合物储液的 (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 1, D3), 与 1 摩尔当量苯磺酸反应, 苯磺酸以 1.0 摩尔的 THF 溶液形式加入。在离心蒸发下除去过量的溶剂, 在环境室温下 ($\sim 25^\circ\text{C}$) 加入 1mL THF。在 40°C 下将所得到的溶液搅拌 24 小时, 其中无色固体从溶液中沉淀出来, 通过过滤进行收集。使用 x 射线粉末衍射、质子 NMR、DSC 和 TGA 分析该固体以证实标题盐的形成。

[0301] 实施例 4

[0302] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓富马酸盐

[0303] 将 50mg 作为化合物储液的 (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 1, D3), 与 1 摩尔当量的富马酸反应, 富马酸以 0.405 摩尔的乙醇溶液形式加入。在离心蒸发下除去过量的溶剂, 在环境室温下 ($\sim 25^\circ\text{C}$) 加入 1mL 乙醇。在 40°C 下将所得到的溶液搅拌 24 小时。在大气条件下使实验温和蒸发, 其中观察到无色固体。使用 x 射线粉末衍射、质子 NMR、DSC 和 TGA 分析该固体以证实标题盐的形成。

[0304] 实施例 5

[0305] (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶鎓硫酸盐

[0306] 将 50mg 作为化合物储液的 (3S)-3-{4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基}哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 1, D3), 与 1 摩尔当量的硫酸反应, 硫酸以 1 摩尔的 1 : 1 (v/v) 甲醇 : 水的溶液形式加入。在离心蒸发下除去过量的溶剂, 在环境室温下 (~ 25°C) 加入 1mL 甲醇 : 水的溶液。在 40°C 下将所得到的溶液搅拌 24 小时。在大气条件下使实验温和蒸发, 其中观察到无色固体。

[0307] 下表比较了实施例 1 和相应的氯化物盐的物理化学性质。

[0308] 表 1 : 物理化学性质的比较

[0309]

盐形式	吸湿性 (在 25°C 下)	水溶解度 (mg/mL)
实施例 1	非吸湿性的 (0.3% 湿度吸附至 95% RH)	0.8
氯化物盐	高度吸湿性的 (10% 湿度至 50% RH 和 60% 湿度至 95% RH)	> 20

[0310] 氯化物盐 = (3S)-3-[4-[7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基]苯基]哌啶鎓氯化物