



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101098872 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 05

(21) 申请号 200580046042. 8

(22) 申请日 2005. 11. 22

(30) 优先权数据

60/630, 115 2004. 11. 22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 07. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/042455 2005. 11. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02006/058074 EN 2006. 06. 01

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 H·宾奇 D·罗宾森 A·米勒

D·弗雷斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 张敏

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

A61K 31/4985 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2004041162 A2, 2004. 05. 21, 全文.

CN 101389626 A, 2009. 03. 18, 第 99 页方法
18、第 102 页表 14、方法 19、第 103 页表 15、方法
20、第 107-108 页表 16、权利要求 38.

WO 03024969 A1, 2003. 03. 27, 全文.

WO 03000688 A1, 全文.

CN 1934111 A, 2007. 03. 21, 第 19-23 页表 1、
权利要求 25.

审查员 刘杰

权利要求书 2 页 说明书 25 页

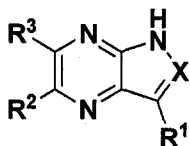
(54) 发明名称

可用作蛋白激酶抑制剂的吡咯并吡嗪和吡唑
并吡嗪

(57) 摘要

本发明涉及可用作 Aurora 蛋白激酶抑制剂的
化合物,其中 X、R1、R2 和 R3 如权利要求 1 中所
定义。本发明也提供包含所述化合物的药学上可
接受的组合物和使用这些组合物治疗各种疾病、
病症或疾患的方法。本发明也提供制备本发明化
合物的方法。

1. 式 I 化合物：



I

或其药学上可接受的盐，

其中 X 是 CH；

R¹ 是苯基、2- 嘧啶基或 2- 吡啶基，并且可选地被卤素或 N(R⁵)₂ 取代；这里所述 R⁵ 是 H，或者是可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基，所述 C₁₋₆ 脂族基上的可取代基是 OH 或苯基；

R² 和 R³ 各自独立地是氢、卤素、-V-R^a 或 -V-R^b；V 是价键；R^a 是 4- 吗啉代基；R^b 是 -N(R⁵)₂，这里 R⁵ 是 H 或被 NH₂ 取代的 C₁₋₆ 脂族基，

条件是若 R¹ 是未取代的苯基，则 R² 和 R³ 各自独立地不是 H。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R² 和 R³ 各自独立地是氢或卤素。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R³ 是氢和 R² 是卤素。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R³ 是氢和 R² 是 -V-R^b，V 是价键；R^b 是 N(R⁵)₂，这里 R⁵ 是 H 或被 NH₂ 取代的 C₁₋₆ 脂族基。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R³ 是氢和 R² 是 4- 吗啉代。

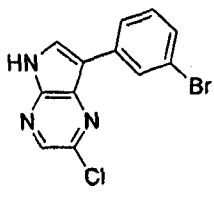
6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 是苯基并且可选地被卤素取代。

7. 根据权利要求 6 的化合物，其中所述卤素是溴。

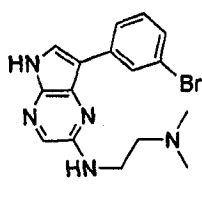
8. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 是 2- 吡啶基并且被 N(R⁵)₂ 取代，这里所述的 R⁵ 是 H 或可选被 OH 取代 C₁₋₆ 脂族基。

9. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 是 2- 嘧啶基并且被 N(R⁵)₂ 取代，这里所述的 R⁵ 是 H 或可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基，所述 C₁₋₆ 脂族基上的可取代基是苯基。

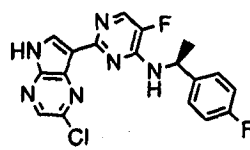
10. 选自下列化合物的化合物：



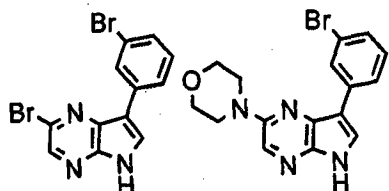
I-1



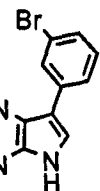
I-2



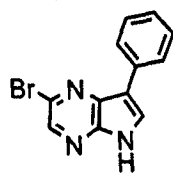
I-28



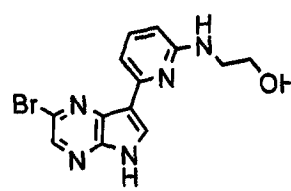
I-81



I-82



I-83



I-84

11. 组合物，包含权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体、助剂或介质。

12. 权利要求 11 的组合物或者权利要求 1-10 任意一项的化合物用于制备抑制患者 Aurora 蛋白激酶活性的药物中的用途。

13. 权利要求 1-10 任意一项的化合物或者权利要求 11 的组合物用于制备治疗患者增殖疾患或者减轻其严重性的药物中的用途。

14. 根据权利要求 1-3 的用途, 其中该增殖疾患是癌症。

15. 权利要求 1-10 任意一项的化合物或者根据权利要求 11 的组合物用于制备治疗黑色素瘤、骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、成神经细胞瘤或癌症或者减轻其严重性的药物中的用途, 所述癌症选自结肠癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、中枢神经系统 (CNS) 癌、肾癌、前列腺癌、膀胱癌或胰腺癌。

16. 权利要求 1-10 任意一项的化合物或者根据权利要求 11 的组合物用于制备治疗癌症或者减轻其严重性的药物中的用途, 包含通过抑制 Aurora-A、Aurora-B 和 Aurora-C 中一种或多种破坏癌细胞有丝分裂的步骤。

可用作蛋白激酶抑制剂的吡咯并吡嗪和吡唑并吡嗪

[0001] 发明的技术领域

[0002] 本发明属于医药化学领域,涉及蛋白激酶抑制剂化合物、含有这类化合物的组合物和使用方法。更确切地,这些化合物是 Aurora 激酶的抑制剂,可用于治疗被 Aurora 激酶抑制剂缓解的疾病状态,例如癌症。

[0003] 发明背景

[0004] 蛋白激酶构成一大家族结构上相关的酶,它们负责细胞内多种信号转导过程的控制(参见 Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA :1995)。蛋白激酶是治疗一些人类疾病的新治疗剂的诱人的和可靠的靶点,实例包括 Gleevec 和 Tarceva。

[0005] Aurora 激酶是尤其诱人的,因为它们与大量人类癌症有关,并且在促进这些癌细胞的增殖中扮演角色(Harrington 等, Nature Med., 2004, 10, 262)。

[0006] Aurora 蛋白是三种高度相关的丝氨酸/苏氨酸激酶(称为 Aurora-A、-B 和 -C)家族,它们是细胞通过细胞周期的有丝分裂期进展所必需的。具体而言, Aurora-A 在中心体成熟与分离、有丝分裂纺锤体形成和染色体可靠分离中扮演决定性角色。Aurora-B 是一种染色体信使蛋白,在调节染色体在中期平板上的排列、纺锤体装配检查点和胞质分裂的正确完成中扮演核心角色。

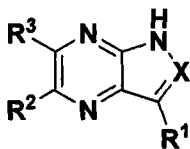
[0007] 已经在一些人类癌症观察到 Aurora-A、-B 或 -C 的过度表达,包括结肠直肠、卵巢、胃和侵袭性导管腺癌。另外,编码 Aurora-A 的 AURKA 部的扩增与结节-阴性乳腺癌患者的预后较差有相互关系。此外, Aurora-A 的过度表达已经显示转化哺乳动物成纤维细胞,引起含有多极纺锤体的非整倍体细胞。

[0008] 许多研究现已证明,人癌细胞系中的 Aurora-A 或 -B 被 siRNA、即优势阴性或中和性抗体所排除或抑制会破坏具有 4N DNA 的细胞通过有丝分裂进展和蓄积,在有些情况下继之以内加倍和细胞死亡。

[0009] 发明概述

[0010] 现已发现,本发明化合物及其药学上可接受的组合物作为蛋白激酶的抑制剂是有效的。在某些实施方式中,这些化合物作为 Aurora 蛋白激酶的抑制剂是有效的,在有些实施方式中,作为 Aurora A 蛋白激酶的抑制剂是有效的。这些化合物具有通式 I:

[0011]



I

[0012] 或其药学上可接受的盐,其中 X、R¹、R² 和 R³ 是如下所定义的。

[0013] 这些化合物及其药物组合物可用于治疗或预防多种疾患,包括但不限于心脏病、糖尿病、阿尔茨海默氏病、免疫缺陷疾患、炎症性疾病、高血压、变应性疾病、自体免疫疾病、破坏性骨疾患(例如骨质疏松)、增殖或过度增殖性疾患、感染性疾病、免疫学-介导的疾病和

病毒疾病。

[0014] 这些组合物也可用在防止细胞死亡和增生的方法中,因此可以用于治疗或预防中风、心脏病发作和器官低氧中的再灌注/局部缺血。这些组合物也可用在防止凝血酶-诱导的血小板聚集的方法中。这些组合物尤其可用于如下疾患,例如慢性骨髓性白血病(CML)、急性髓样白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、局部缺血、癌症(包括但不限于卵巢癌、乳腺癌和子宫内膜癌)、肝脏疾病(包括肝缺血)、心脏疾病(例如心肌梗塞和充血性心力衰竭)、牵涉T细胞活化的病理性免疫病症、和神经变性疾患。

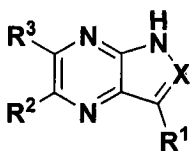
[0015] 由本发明所提供的化合物也可用于生物与病理现象中的激酶研究;由这类激酶介导的细胞内信号转导途径的研究;和新激酶抑制剂的对比评价。

[0016] 发明的详细说明

[0017] 1. 本发明化合物的一般说明:

[0018] 本发明涉及式 I 化合物:

[0019]



I

[0020] 或其药学上可接受的盐,

[0021] 其中 X 是 CH 或 N;

[0022] R¹ 是 C₆₋₁₀ 芳基或 5-14 元杂芳基,独立地和可选地被至多五个 J 基团取代;

[0023] R² 和 R³ 各自独立地是氢、卤素、-CN、-NO₂、-V-R、-V-R^a 或 -V-R^b,可选地被 R⁷ 取代;

[0024] R⁴ 是 R⁵、-C₁₋₄ 芳烷基、-COR⁵、-CO₂R⁵、-CON(R⁵)₂、-SO₂R⁵ 或 -SO₂N(R⁵)₂;或者两个 R⁴ 与它们所连接的原子一起构成可选被取代的 3-10 元环脂族基或 5-14 元杂环基;

[0025] R⁵ 是可选被取代的 R、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环脂族基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基;

[0026] 或者两个 R⁵ 基团与它们所连接的原子一起构成可选被取代的 3-7 元单环或 8-14 元二环的环;

[0027] R 是 H 或可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基;

[0028] R^a 是可选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环脂族基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基;

[0029] R^b 是 -OR⁵、-N(R⁵)₂ 或 -SR⁵;

[0030] V 是价键、Q 或可选被取代的 C₁₋₆ 脂族链,其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 Q 以化学上稳定的排列所代替;

[0031] Q 是 -NR⁵、-S-、-O-、-CS-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-C(O)C(O)-、-C(O)NR⁵、-NR⁵C(O)-、-NR⁵C(O)O-、-SO₂NR⁵、-NR⁵SO₂-、-C(O)NR⁵NR⁵、-NR⁵C(O)NR⁵、-OC(O)NR⁵、-NR⁵NR⁵、-NR⁵SO₂NR⁵、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂- 或 -PONR⁵;

[0032] 每个 J 独立地是卤素、可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 烷氧基、-N(R⁵)₂、-C(O)R⁵、-NC(O)R⁵、-C(O)NR⁵、-C(O)OR⁵、SOR⁵、-SO₂R⁵ 或 -U-(R⁶)_n, 其中

[0033] 每个 R⁶ 独立地是 H 或者可选被取代的 C₁₋₁₂ 脂族基、C₃₋₁₀ 环脂族基、C₇₋₁₂ 苯并稠合环脂族基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂环基、5-14 元杂芳基、-OR⁵、-N(R⁴)₂ 或 -SR⁵;

[0034] U 是价键或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基, 其中至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 Y 以化学上稳定的排列所代替;

[0035] Y 是选自如下的基团: $-O-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-N(SO_2)-$ 、 $-NR^5C(O)NR^5-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-OC(O)-$;

[0036] n 是 1 或 2;

[0037] R^7 是 $=O$ 、 $=NR$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 $-Z-R^c$;

[0038] Z 是价键或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基, 其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 $-NR^5-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-NR^5C(O)O-$ 、 $-SO_2NR^5-$ 、 $-NR^5SO_2-$ 、 $-C(O)NR^5NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)NR^5-$ 、 $-OC(O)NR^5-$ 、 $-NR^5NR^5-$ 、 $-NR^5SO_2NR^5-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR^5-$ 所代替;

[0039] R^c 是可选被取代的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子, 或者可选被取代的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系, 具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

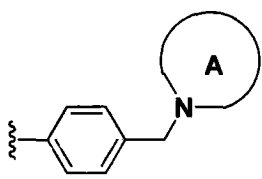
[0040] 在某些实施方式中, 就上文描述的化合物而言:

[0041] a) 若 R^1 是未取代的苯基, 则 R^2 和 R^3 各自独立地不是 H、 CH_3 或未取代的苯基;

[0042] b) 若 R^1 是未取代的苯基, 则 R^2 不是 CN, R^3 不是 NH_2 ;

[0043] c) 若 X 是 N, R^2 和 R^3 是 H, 则 R^1 不是未取代的 2- 萘基;

[0044] d) 若 R^2 或 R^3 之一是可选被取代的苯基, 则 R^2 或 R^3 的另一个不是



其中环 A 是可选被取代的杂环基。

[0045] 在其他实施方式中,

[0046] e) R^1 不是 ;

[0047] f) 若 R^1 是 5- 元杂芳基, 它不在邻位被 J 取代, 其中 J 是 2,3- 二- 卤代苯基。

[0048] 2. 化合物和定义:

[0049] 本发明化合物包括如上一般性描述的那些, 并且进一步如本文公开的大类、小类和品种所述。下列定义应当适用本文所用, 另有指示除外。出于本发明的目的, 化学元素符合 Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 另外, 有机化学的一般原理参见 “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, 其完整内容引用在此作为参考。

[0050] 正如本文所述, 本发明化合物可以可选地被一个或多个取代基取代, 例如上文概述所阐述的, 或者如本发明的特定大类、小类和品种所例证的。将被领会的是, 措辞 “可选被取代的” 与措辞 “取代或未取代的” 是可互换使用的。一般而言, 术语 “取代” 无论前面有无术语 “可选”, 都表示给定结构中的氢原子团被指定取代基的基团所代替。除非另有指示, 可选被取代的基团可以在该基团每个可取代的位置上具有取代基, 若任意给定结构中一个

以上位置可以被一个以上选自指定组的取代基所取代,则取代基可以在每个位置上是相同或不同的。本发明所关注的取代基组合优选地是能形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。本文所用的术语“稳定的”表示在受到用于它们制备、检测、优选回收、纯化的条件和用于一种或多种本文所公开的目的条件时基本上不变的化合物。在有些实施方式中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其他化学反应性条件的存在下、在 40°C 或以下的温度下保持至少一周而基本上不发生变化的化合物。

[0051] 本文所用的术语“脂族基”或“脂族基团”表示直链(即未分支)或支链的取代或未取代的烃链,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,或者表示单环烃或二环烃,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但是不是芳族的(本文也称之为“碳环”、“环脂族基”或“环烷基”),它具有单一的与分子其余部分连接的点。除非另有说明,脂族基团含有 1-20 个脂族碳原子。在有些实施方式中,脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方式中,脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方式中,脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子,在其他实施方式中,脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。在有些实施方式中,“环脂族基”(或者“碳环”或“环烷基”)表示单环 C_3-C_8 烃或二环 C_8-C_{12} 烃,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但不是芳族的,它具有单一的与分子其余部分连接的点,其中所述二环环系中任意单个的环是 3-7 元环。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂合物,例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0052] 本文所用的术语“杂脂族基”表示其中一个或两个碳原子独立地被一个或多个氧、硫、氮、磷或硅代替的脂族基团。杂脂族基团可以是取代或未取代的、直链或支链的、环状或无环的,包括“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团。

[0053] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”表示非芳族的、单环、二环或三环环系,其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。在有些实施方式中,“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团具有三至十四个环成员,其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子,该系统每个环含有 3 至 7 个环成员。适合的杂环包括但不限于 3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉代基、3-吗啉代基、4-吗啉代基、2-硫吗啉代基、3-硫吗啉代基、4-硫吗啉代基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-四氢哌嗪基、2-四氢哌嗪基、3-四氢哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷、苯并二噻烷和 1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0054] 术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式;任意碱性氮的季铵化形式或杂环可取代氮,例如 N(如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在 N-取代的吡咯烷基中))。

[0055] 本文所用的术语“不饱和的”意味着该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0056] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”表示如前文所定义的烷基通过氧(“烷氧基”)或硫(“硫代烷基”)原子与主体碳链连接。

[0057] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤原子取代的

烷基、烯基或烷氧基,视情况而定。术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。

[0058] 单独或者作为更大部分“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系,其中该系统中至少一个环是芳族的,并且其中该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。术语“芳基”也表示如下所定义的杂芳基环系。单独或者作为更大部分“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系,其中该系统中至少一个环是芳族的,该系统中至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族”互换使用。适合的杂芳基环包括但不限于 2- 呋喃基、3- 呋喃基、N- 咪唑基、2- 咪唑基、4- 咪唑基、5- 咪唑基、苯并咪唑基、3- 异噁唑基、4- 异噁唑基、5- 异噁唑基、2- 噁唑基、4- 噁唑基、5- 噁唑基、N- 吡咯基、2- 吡咯基、3- 吡咯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基、哒嗪基(例如 3- 哒嗪基)、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、四唑基(例如 5- 四唑基)、三唑基(例如 2- 三唑基和 5- 三唑基)、2- 噻吩基、3- 噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基(例如 2- 吡啶基)、异噻唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,3- 三唑基、1,2,3- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5- 三嗪基、喹啉基(例如 2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基)和异喹啉基(例如 1- 异喹啉基、3- 异喹啉基或 4- 异喹啉基)。

[0059] 芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或杂芳基(包括杂芳烷基和杂芳烷氧基等)可以含有一个或多个取代基,因此是可选被取代的。除非上下文中另有定义,芳基或杂芳基的不饱和碳原子上适合的取代基一般选自卤素、 $-R^{\circ}$ 、 $-OR^{\circ}$ 、 $-SR^{\circ}$ 、可选被 R° 取代的苯基(Ph)、可选被 R° 取代的 $-O(Ph)$ 、可选被 R° 取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、可选被 R° 取代的 $-CH=CH(Ph)$ 、可选被 R° 取代的 5-6 元杂芳基或杂环、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(S)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ 、 $-CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(S)R^{\circ}$ 、 $-C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-C(S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-S(O)_3R^{\circ}$ 、 $-SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ 、 $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ 、 $-P(O)_2R^{\circ}$ 、 $-PO(R^{\circ})_2$ 、 $-OPO(R^{\circ})_2$ 或 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{\circ}$, 其中每次独立出现的 R° 选自氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、未取代的 5-6 元杂芳基或杂环、苯基、 $-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$, 或者尽管有如上定义,在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R° 与每个 R° 基团所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环的环,具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0060] R° 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族基团)、 O (卤代 C_{1-4} 脂族基团)或卤代 C_{1-4} 脂族基团,其中 R° 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0061] 脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环可以含有一个或多个取代基。因此可以是“可选被取代的”,除非上下文中另有定义,脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环的饱和碳原子上适合的取代基选自上文关于芳基或杂芳基不饱和碳所列举的那些,并且另外包括下列基团: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (烷基)、 $=NNHSO_2$ (烷基)或

NR^* , 其中每个 R^* 独立地选自氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团。

[0062] 除非上文和本文另有定义, 非芳族杂环氮上可选的取代基选自 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 或 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$; 其中 R^+ 是氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、可选被取代的苯基、可选被取代的 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、可选被取代的 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、可选被取代的 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ 、可选被取代的 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ 或者未取代的 5-6 元杂芳基或杂环, 具有一至四个独立选自氧、氮或硫的杂原子, 或者尽管有如上定义, 在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R^+ 与每个 R^+ 基团所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环的环, 具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

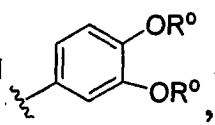
[0063] R^+ 的脂族基团或苯基环上可选的取代基选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 脂族基团)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 脂族基团)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 脂族基团)、 $-\text{O}(\text{卤代 } \text{C}_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 或卤代 (C_{1-4} 脂族基团), 其中 R^+ 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

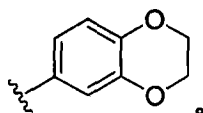
[0064] 术语“亚烷基链”表示直链或支链碳链, 它可以是完全饱和的或者具有一个或多个不饱和单元, 并且具有两个与分子其余部分连接的点。

[0065] 本文所用的术语“保护基团”表示用于暂时封闭多官能化合物中一个或多个所需反应性位置的成分。在某些实施方式中, 保护基团具有下列特征中的一个或多个或者优选全部: a) 以良好的收率选择性反应, 得到被保护的底物, 它对发生在一个或多个其他反应性位置的反应而言是稳定的; 和 b) 以良好的收率被不攻击所再生的官能团的试剂所选择性除去。示范性保护基团参见“Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley & Sons, New York:1999, 其完整内容引用在此作为参考。本文所用的术语“氮保护基团”表示用于暂时封闭多官能化合物中一个或多个所需氮反应性位置的成分。优选的氮保护基团也具备上述特征, 某些示范性氮保护基团也参见 Chapter 7 in Greene, T. W., Wuts, P. G in “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley & Sons, New York:1999, 其完整内容引用在此作为参考。

[0066] 如上所述, 在有些实施方式中, 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的变量) 与每个变量所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环的环, 具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0067] 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的变量) 与每个变量所键合的原子一起所构成的示范性环包括但不限于下列: a) 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的变量) 键合于同一原子, 并且与该原子一起构成一个环, 例如 $\text{N}(\text{R}^0)_2$, 其中出现的两个 R^0 与氮原子一起构成哌啶 -1- 基、哌嗪 -1- 基或吗啉 -4- 基; 和 b) 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的变

量) 键合于不同原子, 并且与这些原子一起构成一个环, 例如 , 其中苯基被两次出现的 OR^0 取代, 这两次出现的 R^0 与它们所键合的氧原子一起构成稠合的 6- 元含氧环:



将被领会的是, 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类

似定义的变量)与每个变量所键合的原子一起可以构成多种其他环,并且上述详细实例不打算限制性的。

[0068] 除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构(例如对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构))形式;例如每个不对称中心的 R 与 S 构型,(Z) 与 (E) 双键异构体,和 (Z) 与 (E) 构象异构体。因此,这些化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构)混合物都属于本发明的范围。除非另有规定,本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。另外,除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物例如可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

[0069] 3. 示范性化合物的说明:

[0070] 在本发明的有些实施方式中,X 是 CH。

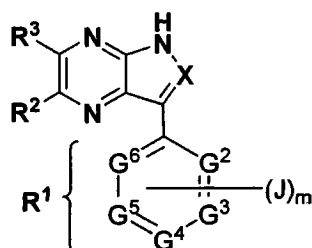
[0071] 在其他实施方式中,X 是 N。

[0072] 在一种实施方式中, R^1 是 5-6 元芳基或杂芳基。每个 R^1 环独立地是未取代的或者被至多五个 J 基团取代。

[0073] 在另一种实施方式中, R^1 是 5-6 元杂芳基。

[0074] 本发明的一种实施方式是由式 II 所代表的:

[0075]



[0076] 式 II

[0077] 其中 R^1 是 6- 元单环的环,其中

[0078] $G(G^2, G^3, G^4, G^5$ 和 $G^6)$ 各自独立地是 CH 或 N;

[0079] 零、一、二或三个 G 基团是 N;

[0080] m 是 0-5。

[0081] 在一个实施方式中,一、二或三个 G 基团是 N。

[0082] 在不同的实施方式中, G^2 是 N。

[0083] 在另一种实施方式中,任意两个选自 G^2, G^3, G^4, G^5 和 G^6 的 G 基团是 N。

[0084] 在另一种实施方式中,只有一个 G 基团是 N。

[0085] 在另一种实施方式中, R^1 是可选被至多 5 个 J 基团取代的苯基。

[0086] 在本发明的有些实施方式中,J 是 $-\text{U}-(\text{R}^6)_n$,其中

[0087] 每个 R^6 独立地是 H 或者可选被取代的 C_{1-2} 脂族基、 C_{3-10} 环脂族基、 C_{7-12} 苯并稠合环脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂环基、5-14 元杂芳基、 OR^5 、 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 或 SR^5 ;

[0088] U 是价键或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基,其中至多两个亚甲基单元可选地被 Y 以化学上稳定的排列所代替;

[0089] Y 是选自如下的基团: $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2)-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{C}(\text{O})$

NR^5- 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或 $-\text{OC}(\text{O})-$ ；以及

[0090] n 是 1 或 2。

[0091] 在本发明的一种实施方式中, Y 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 或 $-\text{S}-$ 。

[0092] 在另一种实施方式中, Y 是 $-\text{NR}^5(\text{C}=\text{O})-$ 或 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^5-$ 。

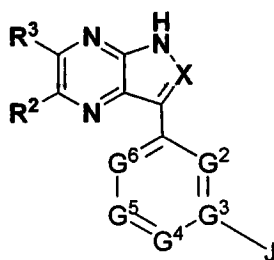
[0093] 在另一种实施方式中, Y 是 $-\text{NR}^5-$ 。

[0094] 在另一种实施方式中, U 的一个亚甲基单元被 Y 代替。

[0095] 在另一种实施方式中, U 是 $-\text{Y}-(\text{C}_{1-5} \text{脂族基})-$ 。在有些实施方式中, Y 键合于 R^1 , C_{1-5} 脂族基键合于 R^6 。在其他实施方式中, Y 键合于 R^6 , C_{1-5} 脂族基键合于 R^1 。

[0096] 有些实施方式是由式 III 化合物所代表的, 其中 G^3 是碳, J 被取代在 3-位, 如下所示:

[0097]



[0098]

式 III

[0099] 在有些实施方式中, J 是 $-\text{U}-(\text{R}^6)_n$ 。

[0100] 在本发明的一种实施方式中, R^6 是可选被取代的 C_{3-10} 环脂族基或 C_{7-12} 苯并稠合环脂族基。

[0101] 在另一种实施方式中, R^6 是可选被取代的 5-6 元芳基或杂芳基。在有些实施方式中, R^6 是可选被取代的 5-6 元芳基; 在其他实施方式中, R^6 是可选被取代的 5-6 元杂芳基。

[0102] 在另一种实施方式中, R^6 是可选被取代的苯基。

[0103] 在另一种实施方式中, R^6 是可选被取代的 5-6 元杂环基。

[0104] 在有些实施方式中, U 是价键。

[0105] 在其他实施方式中, U 是 C_{1-3} 脂族基, 其中零个亚甲基单元被代替。

[0106] 在一种实施方式中, U 是 $-\text{NRCH}(\text{CH}_3)-$, 其中甲基处于 S 构型。将被理解的是, $-\text{NRCH}(\text{CH}_3)-$ 与式 I、式 II 或式 III 键合的原子是“N”原子。

[0107] 在另一种实施方式中, R^6 被卤素、 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{SOR}^5$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 取代。

[0108] 在本发明的另一种实施方式中, R^2 和 R^3 各自独立地是 $\text{V}-\text{R}$ 。

[0109] 在一种实施方式中, R^2 和 R^3 各自独立地是 $\text{V}-\text{R}^a$ 。

[0110] 在另一种实施方式中, R^2 和 R^3 各自独立地是 $\text{V}-\text{RU}^b$ 。

[0111] 在另一种实施方式中, V 是 C_{1-2} 脂族链; V 的一个亚甲基单元被 Q 代替; Q 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 和 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$ 。

[0112] 在另一种实施方式中, V 是可选被取代的 C_{1-6} 脂族链, 其中一个亚甲基单元被 Q 以化学上稳定的排列所代替, 其中 Q 是 $-\text{CONR}^5-$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)-$ 。

[0113] 在另一种实施方式中, V 是 Q, 其中 Q 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 。

[0114] 在有些实施方式中, R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素、CN 或 $\text{V}-\text{R}$, 其中 V 是 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

-NH-、-N(CH₃)-、-N(CH₂CH₃)-、-N(CH(CH₃)₂)-、-O(CH₂)₂O-、-C(O)NH-、-C(O)O-、-O-、-CH₂O-、-NHC(O)-、-SO₂NH- 或 -SO₂N(CH₃)-。

[0115] 在其他实施方式中, V-R 是 -C(O)OH、-C(O)OR⁵、-O(CH₂)₂OCH₃、-C(O)OCH₃、-OH、-CH₂OH、-NHC(O)CH₃、-SO₂NH₂ 或 -SO₂N(Me)₂。

[0116] 在其他实施方式中, V-R 是 -C(O)OH、-C(O)O(C₁₋₆ 烷基)、-O(CH₂)₂O(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)O(C₁₋₆ 烷基)、-OH、-CH₂OH、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₆ 烷基) 或 -SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂。

[0117] 在某些实施方式中, V 是价键。

[0118] 在有些实施方式中, R 是 H。在其他实施方式中, R 是 H 或甲基。

[0119] 在某些实施方式中, R^b 是 N(R⁴)₂。

[0120] 在某些其他实施方式中, R^a 是 5-6 元芳基或杂芳基。

[0121] 在其他实施方式中, R² 和 R³ 各自独立地是 H、卤素、CN,

[0122] V-R^b, 其中 V 价键, R^b 是 -N(R⁴)₂, 或者

[0123] V-R^a, 其中 V 是价键, R^a 是 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基。

[0124] 在有些实施方式中, R² 和 R³ 各自独立地是卤素。

[0125] 在其他实施方式中, R² 和 R³ 各自独立地是氯。

[0126] 在有些实施方式中, R² 和 R³ 各自独立地被至多三次出现的 R⁷ 取代。

[0127] 在其他实施方式中, R² 和 R³ 中至少一个是 H。

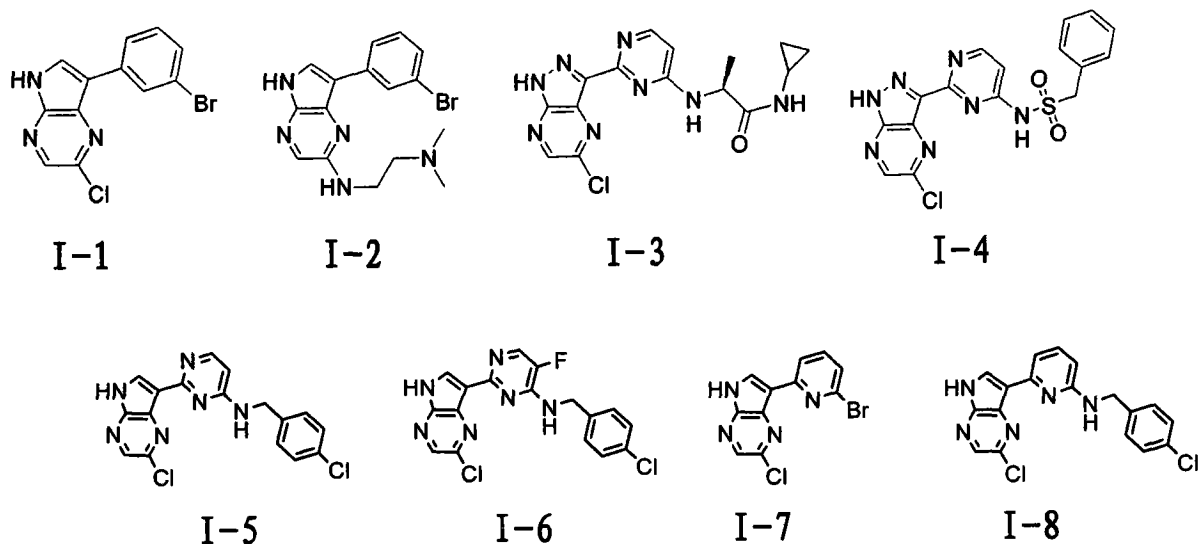
[0128] 在某些实施方式中, R³ 是 H。

[0129] 在有些实施方式中, n 是 0-3; 在其他实施方式中为 0-2; 在其他实施方式中为 0-1。

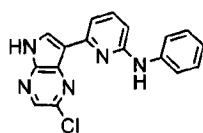
[0130] 本发明化合物的代表性实例如下表 I 所述。

[0131] 表 I: 式 I、II 和 III 化合物的实例

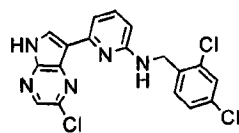
[0132]



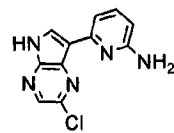
[0133]



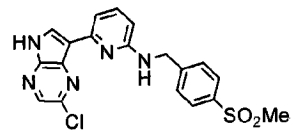
I-9



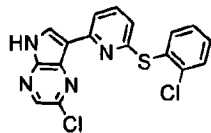
I-10



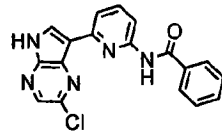
I-11



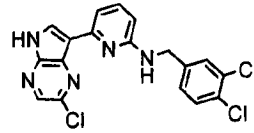
I-12



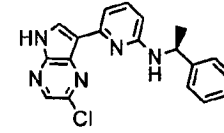
I-13



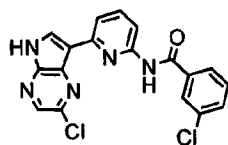
I-14



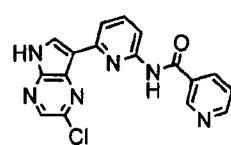
I-15



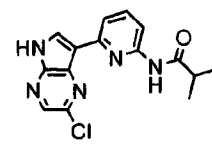
I-16



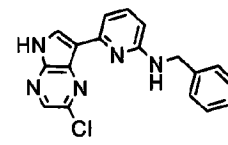
I-17



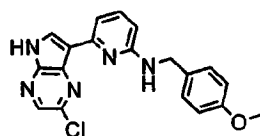
I-18



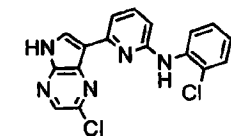
I-19



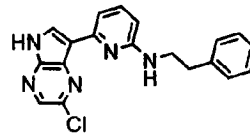
I-20



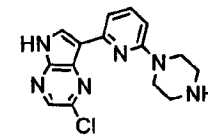
I-21



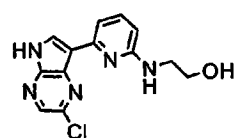
I-22



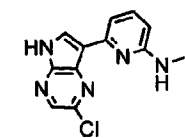
I-23



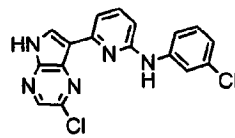
I-24



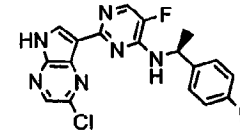
I-25



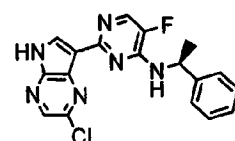
I-26



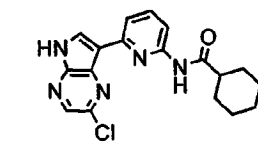
I-27



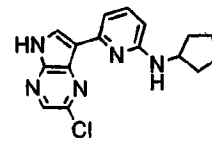
I-28



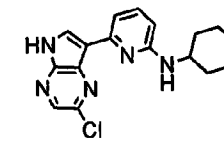
I-29



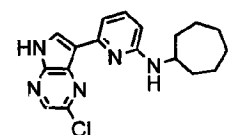
I-30



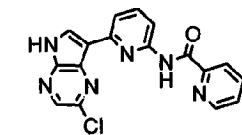
I-31



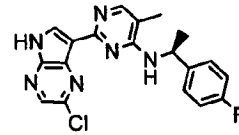
I-32



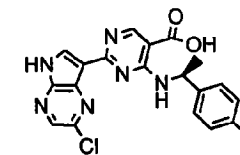
I-33



I-34

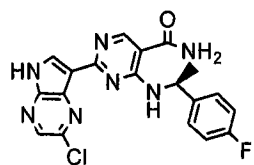


I-35

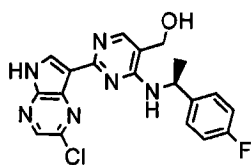


I-36

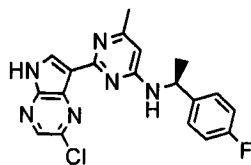
[0134]



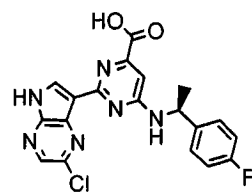
I-37



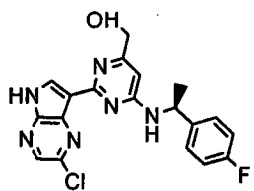
I-38



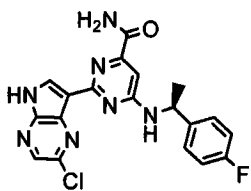
I-39



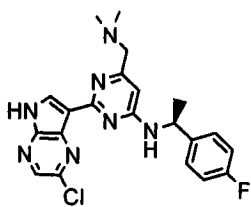
I-40



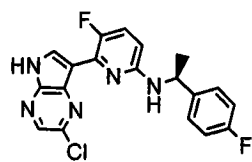
I-41



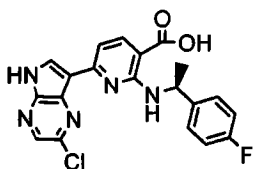
I-42



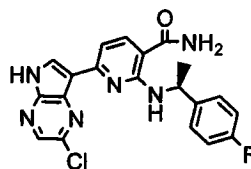
I-43



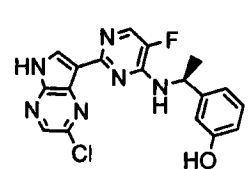
I-44



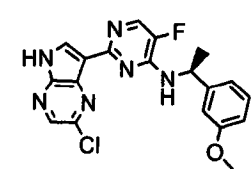
I-45



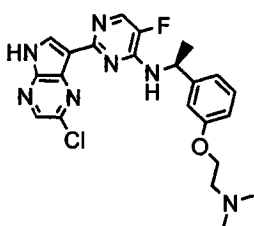
I-46



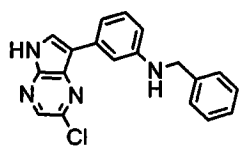
I-47



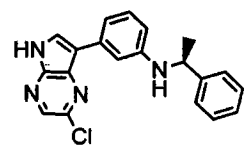
I-48



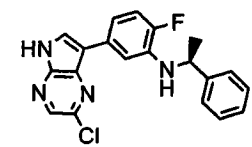
I-49



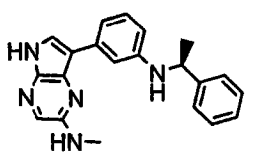
I-50



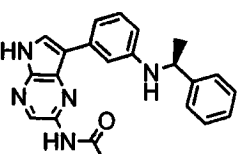
I-51



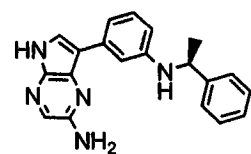
I-52



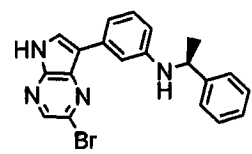
I-53



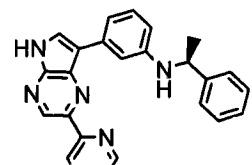
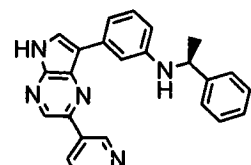
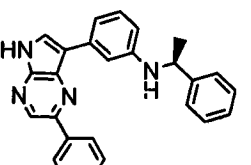
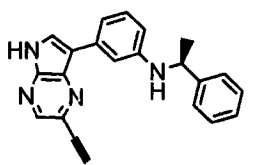
I-54



I-55

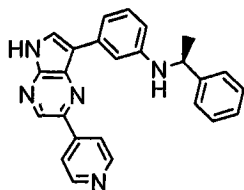


I-56

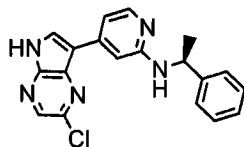


[0135]

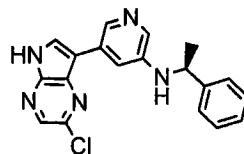
I-57



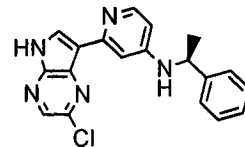
I-58



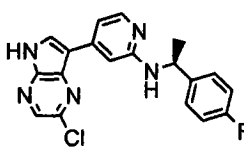
I-59



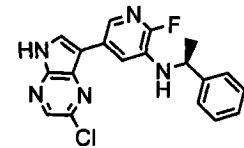
I-60



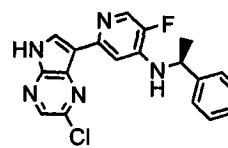
I-61



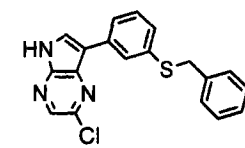
I-62



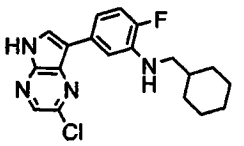
I-63



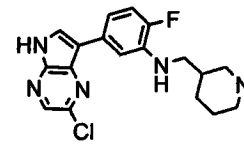
I-64



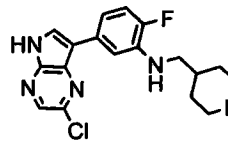
I-65



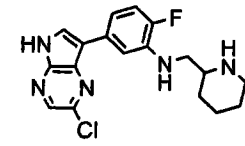
I-66



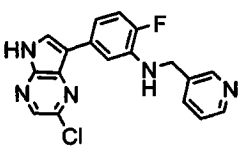
I-67



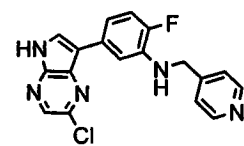
I-68



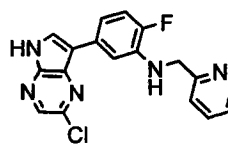
I-69



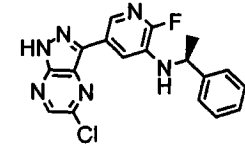
I-70



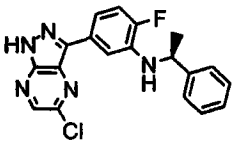
I-71



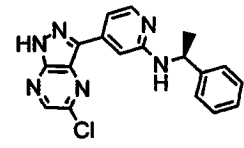
I-72



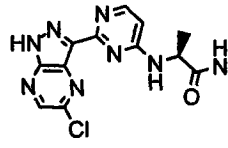
I-73



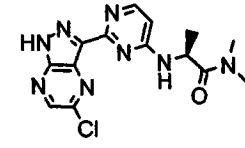
I-74



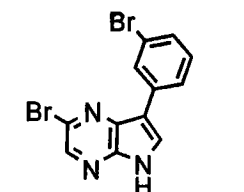
I-75



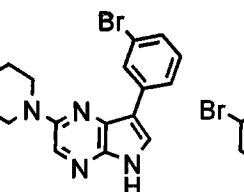
I-76



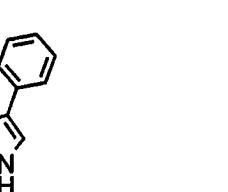
I-77



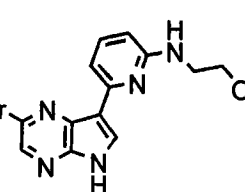
I-78



I-79



I-80



I-81



I-82



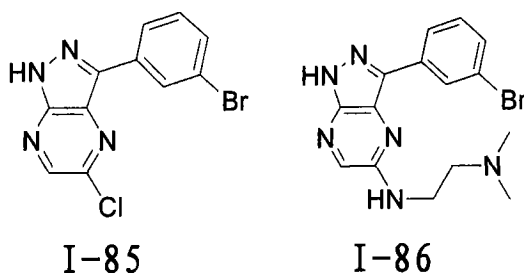
I-83



I-84



[0136]



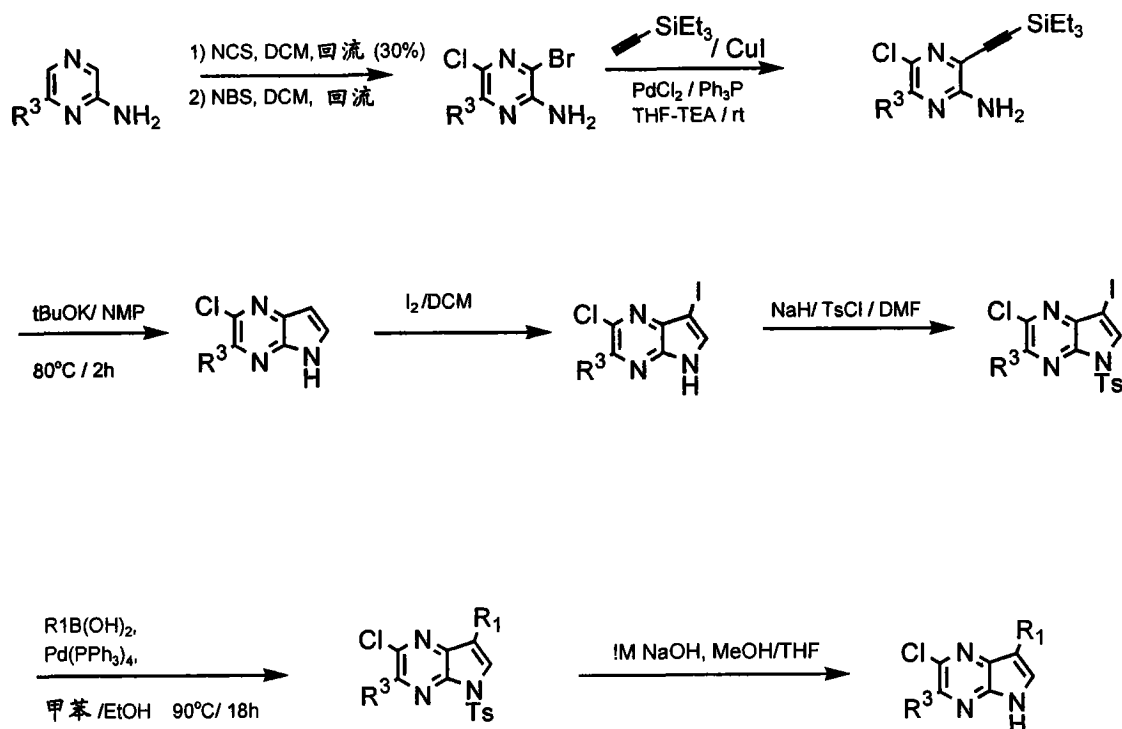
[0137] 4. 一般合成方法：

[0138] 本发明化合物一般可以借助本领域技术人员已知用于类似化合物的方法加以制备，如下流程 I 所述。这些化合物可以借助已知方法分析，包括但不限于 LCMS（液相色谱 - 质谱）、HPLC（高效液相色谱）和 NMR（核磁共振）。

[0139] 应当理解，下文所示具体条件仅为实例，不意味着限制能够用于制备本发明化合物的条件的范围。相反，本发明也包括本领域技术人员已知用于制备本发明化合物的条件。所示原料是商业上可获得的或者能够容易地从本领域技术人员已知的方法获得。除非另有所示，下列流程中的所有变量都是如本文所定义的。

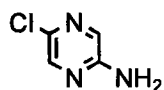
[0140] 流程 I

[0141]



[0142] 实施例 I-1

[0143]



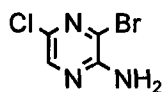
[0144]

(1)

[0145] 5-氯-吡嗪-2-基胺 (1)：在氮气氛下，向 250ml 圆底烧瓶装入 2-氨基吡嗪 (10g, 0.1mo)、N-氯琥珀酰亚胺 (14g, 0.1mol) 和二氯甲烷 (100ml)。将反应混合物回流 5h，然后

冷却至室温。将反应混合物通过 1cm 厚 C 盐垫过滤,然后用二氯甲烷充分洗涤。在真空中浓缩有机层,化合物经过快速色谱纯化,使用戊烷 /EtOAc 0%至 50%作为洗脱剂,得到标题化合物 (3g,22%)。¹H NMR(CDCl₃) 4.5-4.8(2H, brs),7.8(1H, s),8.0(1H, s)。

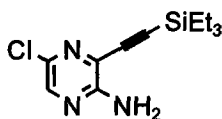
[0146]



(2)

[0147] 3-溴-5-氯-吡嗪-2-基胺(2):在氮气氛下,向 250ml 圆底烧瓶装入 5-氯-吡嗪-2-基胺(1)(3g,23mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(4g,23mmol)和二氯甲烷(100ml)。将反应混合物回流 1h,然后冷却至室温,在真空中浓缩。化合物经过快速色谱纯化,使用戊烷 /EtOAc 0%至 50%作为洗脱剂,得到标题化合物(3g,62%)。¹H NMR(DMSO-d₆)6.8-6.9(2H, brs),8.0(1H, s)。MS(ES⁺):210,212。

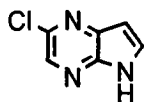
[0148]



(3)

[0149] 5-氯-3-(三乙基-甲硅烷基乙炔基)-吡嗪-2-基胺(3):在氮气氛下,向 250ml 圆底烧瓶装入 3-溴-5-氯-吡嗪-2-基胺(2)(1g,4.8mmol)、THF(10ml)、碘化铜(9mg,0.05mM)和 PdCl₂(PPh₃)₂(34mg,0.05mmol)。向反应混合物加入三乙胺(2ml,14.4mmol)和三乙基甲硅烷基乙炔(1ml,5.76mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3h,然后在真空中浓缩,残余物经过快速色谱纯化,使用戊烷 /EtOAc 10%至 30%作为洗脱剂,得到标题化合物,为灰白色固体(1.2g,100%)。¹H NMR(CDCl₃):0.7-0.8(6H, qd),1.0-1.1(9H, t),5.0-5.1(2H, brs),7.95(1H, s)。MS(ES⁺):268。

[0150]

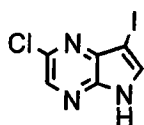


[0151]

(4)

[0152] 2-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(4):将叔丁醇钾(1g,4.5mM)的N-甲基吡咯烷酮(3ml)溶液加热至 80℃。滴加 5-氯-3-(三乙基-甲硅烷基乙炔基)-吡嗪-2-基胺(3)(1.2g,4.5mmol)的N-甲基吡咯烷酮(10ml)溶液。将反应混合物在 80℃下搅拌另外 50 分钟,然后使反应混合物冷却至室温。向反应混合物加入盐水(10ml),用乙酸乙酯萃取(5×20ml)。合并有机层,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,在真空中浓缩,得到标题化合物,为N-甲基吡咯烷酮溶液。MS(ES⁺):154

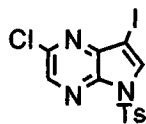
[0153]



(5)

[0154] 2-氯-7-碘-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(5):将1M氯化碘的二氯甲烷溶液(4ml, 4mmol)滴加到冰冷的2-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(4)在N-甲基吡咯烷酮(前步残留)和吡啶(5ml)中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌60分钟,然后在真空中浓缩。残余物经过快速色谱纯化,使用戊烷/EtOAc 0%至50%作为洗脱剂,得到标题化合物(820mg, 75%两步)。¹H NMR(DMSO-d₆) 8.2(1H, s), 8.4(1H, s)。MS(ES⁺):280

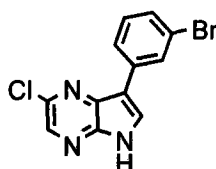
[0155]



(6)

[0156] 2-氯-7-碘-5-(甲苯-4-磺酰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(6):在氮气氛下,将氢化钠(140mg, 3.5mmol)加入到冰冷的2-氯-7-碘-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(5)(820mg, 2.9mmol)的二甲基甲酰胺(7ml)溶液中。30分钟后,向反应混合物加入甲苯磺酰氯(570mg, 3mmol),将反应混合物在室温下搅拌18h。反应混合物然后用水(~15ml)淬灭。滤出灰白色固体,在真空中干燥(950mg, 75%)。MS(ES⁺)434。

[0157]

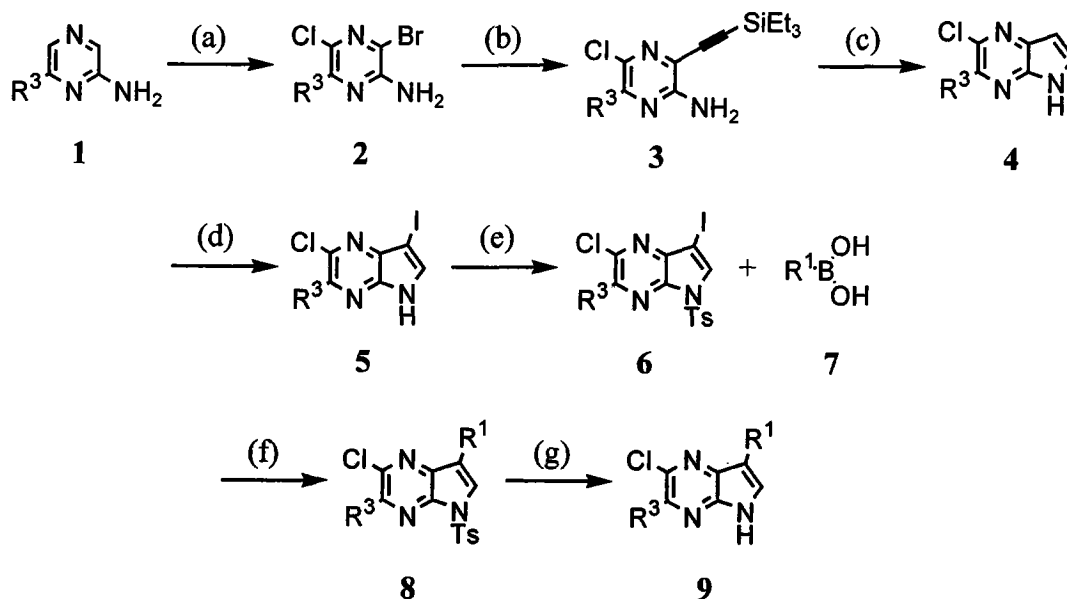


(7)

[0158] 7-(3-溴-苯基)-2-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(7):在氮气氛下,向50ml圆底烧瓶装入2-氯-7-碘-5-(甲苯-4-磺酰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(6)(950mg, 2.2mmol)、3-溴苯基代硼酸(440mg, 2.2mmol)、四-三苯膦钯(50mg, 0.04mmol)、2M碳酸钾水溶液(2.2ml, 4.4mmol)在甲苯/乙醇(15/3ml)中的混合物。将反应混合物回流18h,然后冷却至室温。溶液用乙酸乙酯(~70ml)稀释。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,在真空中浓缩。残余物在二氯甲烷/甲醇中研制。过滤除去淡黄色固体(300mg)。将残余物溶于四氢呋喃/甲醇/1M NaOH混合物(4/1/1ml),在室温下搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,在真空中浓缩。残余物在甲醇中研制。滤出固体,为标题化合物(10mg, 1%)。¹H NMR(DMSO-d₆):7.35-7.45(2H, m), 8.10-8.15(1H, d), 8.35(1H, s), 8.4(1H, s), 8.6(1H, s)。MS(ES⁺):310, 312。

[0159] [流程 II](#)

[0160]

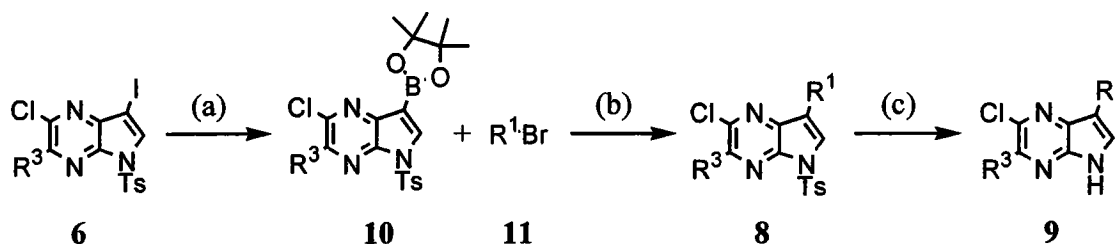


[0161] 试剂和条件 : (a) i) NCS, DCM, 回流 ii) NBS, DCM, 回流 ; (b) 三乙基甲硅烷基乙炔, 碘化铜 (I), PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, THF ; (c) ^tBuOK, NMP, 80°C, 2h ; (d) I₂ DCM ; (e) NaH, TsCl, DMF ; (f) Pd(PPh₃)₄, 甲苯, EtOH, 90°C, 18 小时 ; (g) 1M NaOH, MeOH, THF。

[0162] 上述流程 II 显示用于制备本发明化合物 9 的一般合成途径, 此时 R¹ 和 R³ 是如本文所述的。衍生物 1 的依次氯化 and 溴化作用制得中间体 2, 在本领域技术人员熟知的 Sonogashira 条件下用三乙基甲硅烷基乙炔处理。中间体 3 的环化作用得到结构 4 化合物。如下制备中间体 6, 碘化结构 4 化合物, 继之以随后用甲苯磺酰基保护中间体 5。如下实现衍生物 8 的生成, 利用本领域熟知的 Suzuki 偶联方法, 在钯催化剂的存在下用代硼酸衍生物 7 处理碘化物 6。该反应适用于多种代硼酸 7。最后, 按照流程 II 步骤 (g), 在碱性条件下除去甲苯磺酰基保护基团, 得到结构 9 化合物。

[0163] 流程 III

[0164]

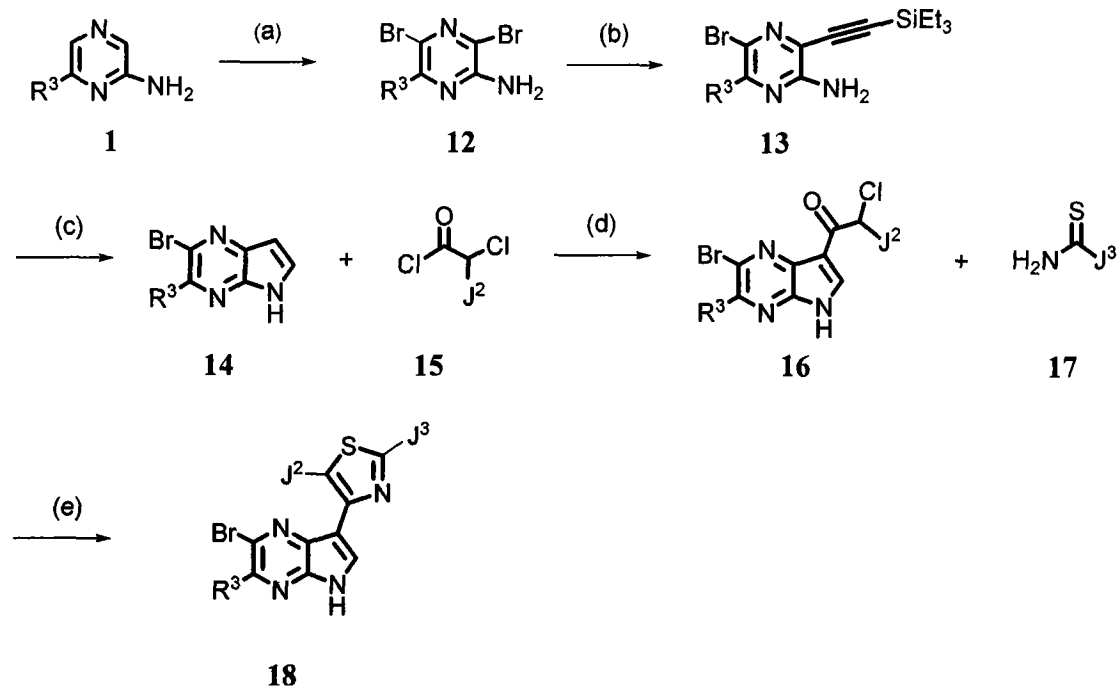


[0165] 试剂和条件 : (a) PdCl₂(dppf)₂, 二噁烷, KOAc, 双(频哪醇代)二硼, 18 小时 ; (b) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DME, EtOH/H₂O, 微波照射, 120°C, 2 小时 ; (c) 1M NaOH, MeOH, THF。

[0166] 上述流程 III 显示用于制备本发明化合物 9 的一般合成途径, 此时 R¹ 和 R³ 是如本文所述的。按照流程 III 步骤 (a) 生成代硼酸酯 10。如下实现衍生物 8 的生成, 利用本领域熟知的 Suzuki 偶联方法, 在钯催化剂的存在下用代硼酸酯衍生物 10 处理溴化物 11。该反应适用于多种取代的芳基或杂芳基溴化物 11。最后, 按照流程 II 步骤 (c), 在碱性条件下除去甲苯磺酰基保护基团, 得到结构 9 化合物。

[0167] 流程 IV

[0168]

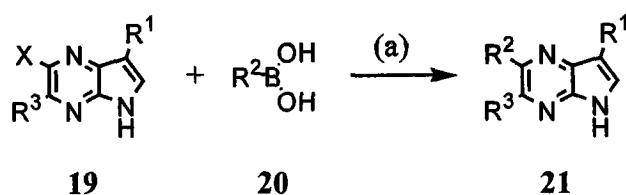


[0169] 试剂和条件: (a) NBS, DCM, 0 °C 然后回流, 4 小时; (b) 三乙基甲硅烷基乙炔, 碘化铜 (I), PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, THF; (c) ^tBuOK, NMP, 80 °C, 2h; (d) AlCl₃, CH₂Cl₂, RT, 16 小时; (e) EtOH, 微波照射, 120 °C, 10mins.

[0170] 上述流程 IV 显示用于制备本发明化合物 18 的一般合成途径, 此时 R³ 是如本文所述的。J² 和 J³ 相当于本文所定义的 J。在本领域技术人员熟知的 Sonogashira 条件下, 将衍生物 1 的二溴化作用所得中间体 12 用三乙基甲硅烷基乙炔处理。中间体 13 的环化作用得到结构 14 化合物。利用本领域熟知的 Friedel-Craft 酰化方法制备中间体 16。这种反应适用于多种取代的氯乙酰氯 15, 生成式 16 化合物。最后, 按照流程 IV 步骤 (e) 环化中间体 16, 得到式 18 化合物。

[0171] 流程 V

[0172]

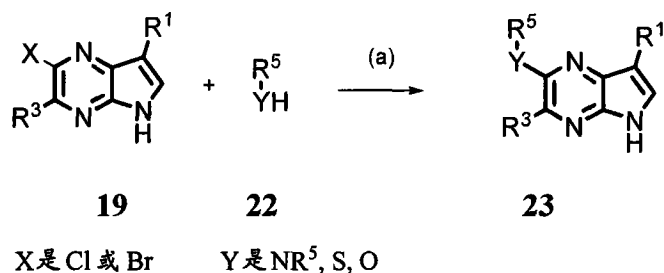


X = Cl 或 Br

[0173] 试剂和条件: (a) Pd(PPh₃)₄, 甲苯, EtOH, 90 °C, 18 小时。上述流程 V 显示用于制备本发明化合物 21 的一般合成途径, 此时 R¹、R² 和 R³ 是如本文所述的。利用本领域熟知的 Suzuki 偶联方法, 在钯催化剂的存在下用代硼酸衍生物 20 处理结构 19 化合物。该反应适用于多种代硼酸 20。

[0174] 流程 VI

[0175]

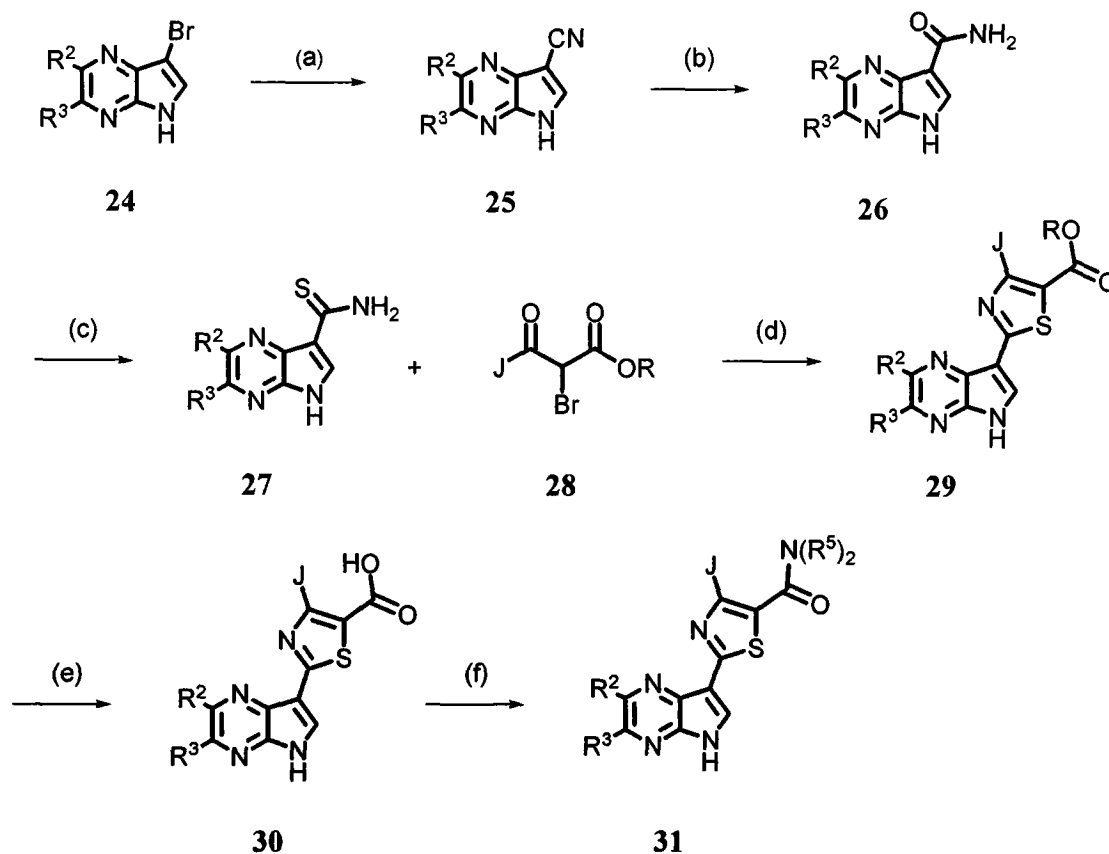


[0176] 试剂和条件: (a) PdCl₂(dppf), NaO^tBu, THF, 加热; 或者 Cu, K₂CO₃, 硝基苯, 加热; 或者微波照射, 180°C, 4 小时。

[0177] 上述流程 VI 显示用于制备本发明化合物 23 的一般合成途径, 此时 R¹、R³ 和 R⁵ 是如本文所述的。流程 V 中所述的 -Y-R⁵ 相当于本文所定义的 R²。利用本领域熟知的 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应, 在钯催化剂的存在下用亲核试剂 22 处理式 19 化合物。这种交叉偶联反应也能够如下实现, 利用本领域熟知的 Ullmann 反应, 在铜催化剂的存在下用亲核试剂 22 处理化合物 19。最后, 在高温微波照射下用过量亲核试剂 22 置换, 可以生成式 23 化合物。这些反应适用于多种取代的亲核试剂 22。

[0178] 流程 VII

[0179]



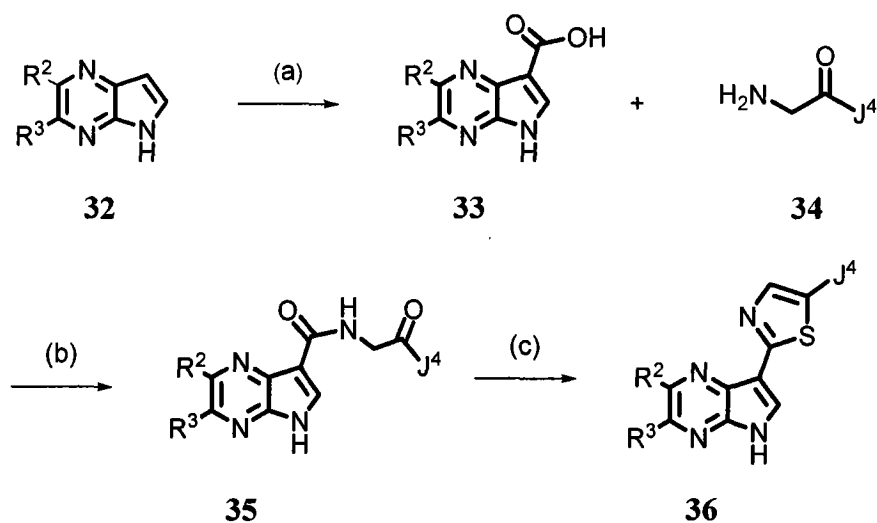
[0180] 试剂和条件: (a) CuCN, DMF, 80°C, 18 小时; (b) KOH, EtOH, 30% H₂O₂, 55-60°C, 1 小时; (c) Lawesson 氏试剂, 甲苯, 110°C, 0/N; (d) EtOH, 回流, 0/N; (e) EtOH, 1N NaOH, 12 小时; (f) EDC, HOBT, DMF, N(R⁵)₂H, RT, 0/N。

[0181] 上述流程 VII 显示用于制备本发明化合物 31 的一般合成途径, 此时 R²、R³、R、R⁵ 和 J 是如本文所述的。溴代类似物 24 与氰化铜的反应制得中间体 25, 在碱性过氧化物的存在下部分水解为中间体 26。化合物 26 与 Lawesson 氏试剂反应生成衍生物 27。在 β-酮基

酯 28 的存在下环化化合物 27, 得到中间体 29。该反应适用于多种 β -酮基酯 28。酯 29 的皂化作用后, 借助本领域技术人员熟知的偶联反应步骤生成衍生物 31。

[0182] 流程 VIII

[0183]



[0184] 试剂和条件: (a) i) DMF, POCl_3 , 1 小时; ii) 氧化; (b) CDI, DMF; (c) P_2S_5 , 吡啶。

[0185] 上述流程 VIII 显示用于制备本发明化合物 36 的一般合成途径, 此时 R^2 和 R^3 是如本文所述的。 J^4 相当于本文所定义的 J。如下制备中间体 33, 衍生物 32 进行 Vilsmeier-Haack 反应, 继之以氧化为酸 33。中间体 33 与胺 34 遵循流程 VII 步骤 (b) 反应。该反应适用于多种胺 34。在 P_2S_5 的存在下环化化合物 35, 得到所需的衍生物 36。

[0186] 下表 II 给出了某些示范性化合物的数据。化合物编号对应于表 1 中所给出的那些化合物。利用 Bruker DPX 400 仪器在 400MHz 下记录 $^1\text{H-NMR}$ 光谱数据。本文所用的术语“Rt (min)”表示与化合物有关的 HPLC 保留时间, 以分钟计。除非另有说明, 用于获得所报告的保留时间的 HPLC 方法如下:

[0187] 柱: ACE C8 柱, $4.6 \times 150\text{mm}$

[0188] 梯度: 0-100% 乙腈 + 甲醇 60 : 40 (20mM Tris 磷酸盐)

[0189] 流速: 1.5mL/ 分钟

[0190] 检测: 225nm。

[0191] 在 MicroMass Quattro Micro 质谱计上分析质谱样品, 以单一 MS 模式操作, 采用电喷雾电离。

[0192] 表 II

[0193]

化合物 No.	M+1(obs)	$^1\text{H NMR}$	Rt (mins)
I-1	310, 312	(DMSO- d_6): 7.35-7.45 (2H, m), 8.10-8.15 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.4 (1H, s), 8.6 (1H, s)	10.3

I-2	360, 362	(MeOH-d ₄) :2. 95-3. 00(6H, s), 3. 50-3. 55(2H, m), 3. 80-3. 90(2H, m), 7. 30-7. 40(2H, m), 7. 80-7. 85 (1H, s), 7. 90-8. 00(2H, m), 8. 40-8. 50(1H, s)	10. 2
I-28	-	(MeOH-d ₄) :1. 70-1. 80(3H, d), 5. 75-5. 85(1H, qd), 7. 05-7. 15 (2H, t), 7. 50-7. 60(2H, m), 8. 40 (1H, d), 8. 50(1H, s), 8. 80(1H, s)	9. 4
I-81	354. 5	7. 36-7. 49(2H, m), 8. 11-8. 20(1H, m), 8. 30-8. 49(2H, m), 8. 61-8. 69 (1H, m), 12. 75(1H, br s)	10. 39
I-82	359. 7	3. 48-3. 60(4H, m), 3. 76-3. 89(4H, m), 7. 30-7. 38(2H, m), 8. 11(1H, s), 8. 17-8. 30(2H, m), 8. 48(1H, br s), 12. 01(1H, br s)	9. 83
I-83	274. 6	7. 21-7. 30(1H, m), 7. 40-7. 49(2H, m), 8. 10-8. 15(1H, m), 8. 44(1H, s), 8. 53(1H, s), 12. 64(1H, br s)	9. 67
I-84	252. 6	7. 10(1H, brs), 7. 26(1H, brs), 7. 75(1H, brs), 7. 83(1H, brs), 8. 70(1H, s), 12. 10(1H, brs)	9. 04

[0194] 5. 用途、制剂和给药：

[0195] 正如上文所讨论的，本发明提供这样的化合物，它们是蛋白激酶的抑制剂，因而这些化合物可用于治疗疾病、疾患和病症，包括但不限于自身免疫、炎性、增殖或过度增殖疾病或者免疫学 - 介导的疾病。因此，在本发明的另一方面，提供药学上可接受的组合物，其中这些组合物包含任意如本文所述的化合物，并且可选地包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。在某些实施方式中，这些组合物可选地进一步包含一种或多种其他治疗剂。

[0196] 本发明的一个方面涉及治疗患者用蛋白激酶抑制剂治疗可缓解的疾病状态的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给予治疗有效量的式 I 化合物。

[0197] 本发明的另一方面涉及治疗患者选自如下的疾病或病症或者减轻其严重性的方法：增殖疾患、心脏疾患、神经变性疾患、自体免疫疾患、与器官移植有关的病症、炎性疾患、免疫学 - 介导的疾患、病毒疾病或骨疾患，该方法包含对所述患者给予本发明化合物或组合物的步骤。

[0198] 在一种实施方式中，该方法特别可用于治疗利用 aurora 或 auroraA 抑制剂可缓解的疾病状态。

[0199] 在本发明的某些实施方式中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是对 aurora 或 aurora A 介导的疾病有效的量。根据本发明方法的化合物和组合物可以利用就治疗 aurora 或 aurora A 介导的疾病或者减轻其严重性而言有效的任意量和任意给药途径加以给药。所需确切的量将因受治疗者而异,取决于受治疗者的种类、年龄与一般状态、感染的严重性、特定药物、其给药的方式等。本发明化合物优选地被配制成剂量单元形式,易于给药和剂量的一致性。

[0200] 本文所用的表达方式“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元,对所治疗的患者而言是适当的。不过将被理解的是,本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物体的具体有效剂量水平将依赖于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物;和医药领域熟知的其他因素。本文所用的术语“患者”表示动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0201] 作为蛋白激酶抑制剂、例如 aurora A 抑制剂的化合物的活性可以在体外、体内或细胞系中加以测定。体外测定法包括测定对活化 aurora A 的激酶活性或 ATP 酶活性的抑制作用。替代的体外测定法量化抑制剂与 aurora A 结合的能力,可以如下测量,在结合之前放射性标记抑制剂,分离抑制剂/aurora A 复合物,再测定所结合的放射性标记的量,或者进行竞争实验,其中将新抑制剂和与已知放射性配体结合的 aurora A 蛋白激酶一起温育。

[0202] 按照一种实施方式,这些药物组合物包含本发明化合物和药学上可接受的载体。按照一种实施方式,这些药物组合物包含有效治疗或预防 aurora 或 aurora A 介导病症量的蛋白激酶抑制剂和药学上可接受的载体。

[0203] 本文所用的术语“蛋白激酶-介导的病症”表示任意已知蛋白激酶在其中扮演角色的疾病或其他有害病症。这类病症非限制性地包括自体免疫疾病、炎性疾病、神经与神经变性疾病、癌症、心血管疾病、变态反应和哮喘。术语“癌症”包括但不限于下列癌症:乳腺癌;卵巢癌;宫颈癌;前列腺癌;睾丸癌、泌尿生殖道癌;食道癌;喉癌;成胶质细胞瘤;成神经细胞瘤;胃癌;皮肤癌、角化棘皮瘤;肺癌、表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌;骨癌;结肠癌、腺瘤;胰腺癌、腺癌;甲状腺癌、滤泡癌、未分化的癌、乳头状癌;精原细胞瘤;黑色素瘤;肉瘤;膀胱癌;肝癌和胆道癌;肾癌;髓样疾患;淋巴样疾患、何杰金氏病、毛发细胞癌;口腔与咽癌(口癌)、唇癌、舌癌、口癌、咽癌;小肠癌;结肠-直肠癌、大肠癌、直肠癌;脑与中枢神经系统癌;和白血病。

[0204] 本文所用的术语“aurora-介导的病症”表示任意已知 aurora、特别是 aurora A 在其中扮演角色的疾病或其他有害病症。这类病症非限制性地包括癌症,例如结肠和乳腺癌。

[0205] 除了本发明化合物以外,也可以在组合物中采用本发明化合物的药学上可接受的衍生物或前体药物,以治疗或预防上述疾患。

[0206] “药学上可接受的衍生物或前体药物”表示本发明化合物的任意药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其他衍生物,它们在对接受者给药后能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制性活性代谢产物或残效物。特别有利的衍生物或前体药物是这样的,当本发明化合物对患者给药后增加这类化合物生物利用度的那些(例如允许口服给药的化合物更容易

被吸收进入血液),或者增强母体化合物向生物体腔(例如脑或淋巴系统)的释放,相对母体品种而言。

[0207] 本发明化合物的药学上可接受的前体药物非限制性地包括酯、氨基酸酯、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。

[0208] “药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意无毒性盐或酯的盐,在对接受者给药后,能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残效物。本文所用的术语“其抑制活性代谢产物或残效物”意味着其代谢产物或残效物也是 aurora 蛋白激酶的抑制剂。

[0209] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐,引用在此作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的那些。

[0210] 药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基盐,无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者利用本领域所用的其他方法,例如离子交换形成的盐。

[0211] 适合的酸盐的进一步实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。其他酸、例如草酸,尽管本身不是药学上可接受的,不过可以用于制备可用作得到本发明化合物和它们药学上可接受的酸加成盐的中间体的盐。

[0212] 从适当的碱衍生的盐包括碱金属(例如钠和钾)、碱土金属(例如镁)、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。借助这类季铵化作用可以得到水或油-可溶性或可分散性产物。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当时,其他药学上可接受的盐包括无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐,利用抗衡离子生成,例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0213] 可以用在这些药物组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白质,例如人血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏酸甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶体二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素类物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡类;聚乙烯-聚丙烯-嵌段聚合物;聚乙二醇;和羊毛脂。

[0214] 其他实例包括糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙纤维素;粉碎的黄耆胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇或聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂

酸乙酯 ; 琼脂 ; 缓冲剂, 例如氢氧化镁和氢氧化铝 ; 藻酸 ; 无热原的水 ; 等渗盐水 ; 林格氏溶液 ; 乙醇 ; 磷酸盐缓冲溶液 ; 以及其他无毒的可相容的润滑剂, 例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁 ; 根据制剂人员的判断, 在组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。

[0215] 本发明组合物可以被口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、直肠、鼻、口腔、阴道、脑池内、腹膜内或者经由植入药库给药。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损伤内和颅内注射或输注技术。优选地, 组合物是口服、腹膜内或静脉内给药的。在某些实施方式中, 本发明化合物可以被口服或肠胃外给药, 剂量水平为每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg、优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 受治疗者体重, 一天一次或多次, 以获得所需的治疗效果。

[0216] 本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性混悬液。这些混悬液可以按照本领域已知的技术加以配制, 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂。无菌可注射的制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液或混悬液, 例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外, 习惯上采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此, 可以采用任意品牌的固定油, 包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸、例如油酸及其甘油酯衍生物, 可用于制备注射剂, 因为它们是天生的药学上可接受的油, 例如橄榄油或蓖麻油, 尤其是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂, 例如羧甲基纤维素或相似的分散剂, 它们常用于配制药学上可接受的剂型, 包括乳剂和悬液。出于配制的目的, 也可以使用其他常用的表面活性剂, 例如吐温类、司盘类和其他乳化剂或生物利用度增强剂, 它们常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型。

[0217] 口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外, 液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂, 例如水或其他溶剂, 增溶剂和乳化剂, 例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油 (特别是棉籽油、花生油、玉米油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯, 和它们的混合物。除了惰性稀释剂以外, 口服组合物也可以包括助剂, 例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0218] 本发明的药学上可接受的组合物可以被口服给药, 任意口服可接受的剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水悬液或溶液。在口服片剂的情况下, 常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。也通常加入润滑剂, 例如硬脂酸镁。关于胶囊剂型口服给药, 有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服需要水悬液时, 将活性成分与乳化及悬浮剂混合。如果需要的话, 也可以加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

[0219] 作为替代选择, 本发明的药学上可接受的组合物可以是栓剂的形式, 用于直肠给药。它们可以这样制备, 将药物与适合的无刺激性赋形剂混合, 后者在室温下是固体, 但是在直肠温度下是液体, 因此将在直肠内熔化, 释放药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0220] 本发明的药学上可接受的组合物也可以被局部给药, 尤其当治疗目标包括局部用药容易达到的部位或器官时, 包括眼、皮肤或下肠道的疾病。适合的局部制剂容易根据每个

这些部位或器官加以制备。

[0221] 下肠道局部用药可以利用直肠栓剂（见上）或适合的灌肠剂进行。也可以使用局部透皮贴剂。

[0222] 就局部用药而言，药学上可接受的组合物可以配制在适合的软膏中，其中含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性组分。本发明化合物的局部给药载体包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。作为替代选择，药物组合物可以配制成适合的洗剂或霜剂，其中含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0223] 就眼用而言，药学上可接受的组合物可以被配制成在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的微粉化悬液或者优选地在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的溶液，二者都含有或没有防腐剂，例如苯扎氯铵。作为替代选择，就眼用而言，药物组合物可以配制在软膏中，例如矿脂。

[0224] 本发明的药学上可接受的组合物也可以借助鼻气雾剂或吸入给药。这类组合物是按照药物制剂领域熟知的技术制备的，可以制成盐水溶液，采用苯甲醇或其他适合的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和 / 或其他常规的增溶剂或分散剂。

[0225] 可以与载体材料联合制成单一剂型的 aurora 激酶蛋白激酶抑制剂的量将因所治疗的宿主、特定的给药方式而异。优选地，组合物应当是这样配制的，以便可以对接受这些组合物的患者给予剂量为 0.01-100mg/kg 体重 / 天的抑制剂。

[0226] 也应当理解，就任意特定患者而言的具体剂量和治疗制度将依赖于多种因素，包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、主治医师的判断和所治疗特定疾病的严重性。抑制剂的量也将依赖于组合物中的特定化合物。

[0227] 按照另一种实施方式，本发明提供治疗或预防 aurora- 介导病症的方法，包含对患者给予一种上述药物组合物的步骤。

[0228] 在一种实施方式中，该方法用于治疗或预防选自如下的病症：癌症，例如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、皮肤癌、胰腺癌、脑癌、泌尿生殖道癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌，包括肺腺癌和小细胞肺癌；中风、糖尿病、黑素瘤、肝肿大、心肥大、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化和病毒疾病，或者上述任意具体疾病或疾患。

[0229] 在某些实施方式中，根据本发明的方法包含对所述患者给予选自如下的附加治疗剂的附加步骤：化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调控或免疫抑制剂、神经营养因子、治疗心血管疾病的药物、治疗破坏性骨疾患的药物、治疗肝脏疾病的药物、抗病毒剂、治疗血液疾患的药物、治疗糖尿病的药物或者治疗免疫缺陷疾患的药物，其中：1) 所述附加治疗剂就所治疗的疾病而言是适当的；和 2) 所述附加治疗剂是与所述组合物一起作为单一剂量形式给药的，或者作为多剂量形式的一部分与所述组合物分开给药。

[0230] 这些附加药物可以作为多重剂量制度的一部分，与含有 aurora 抑制剂的组合物分开给药。作为替代选择，这些药物可以是单一剂型的一部分，在单一组合物中一起混合有 aurora 抑制剂。

[0231] 6. 生物学方法：

[0232] 实施例 1: Aurora A 抑制作用测定法

[0233] 利用标准偶联酶系统筛选化合物抑制全长 Aurora-A(AA 1-403) 的能力 (Fox 等, *Protein Sci.*, 7, pp. 2249 (1998))。在含有 100mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl₂、25mM NaCl、300 μM NADH、1mM DTT 和 3% DMSO 的溶液中进行反应。测定中的最终底物浓度为 200 μM ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) 和 800 μM 肽 (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA)。在 30°C 和 35nM Aurora-A 下进行反应。偶联酶系统组分的最终浓度为 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、200 μM NADH、60 μg/ml 丙酮酸激酶和 20 μg/ml 乳酸脱氢酶。

[0234] 制备测定储备缓冲溶液, 其中含有全部上列试剂, ATP 和有关供试化合物除外。将测定储备缓冲溶液 (60 μl) 在 96 孔平板中与最终浓度从 0.002 μM 至 30 μM 的 2 μl 有关供试化合物在 30°C 下温育 10min。通常, 在子板中用 DMSO 制备供试化合物的系列稀释液 (从 1mM 化合物储备液), 进行 12 点滴定。反应开始于 5 μl ATP 的加入 (最终浓度 200 μM)。利用 Molecular Devices Spectramax 平板读数器 (Sunnyvale, CA) 获得反应速率, 在 30°C 下读取 10min。利用计算机辅助非线性回归 (Prism 3.0, Graphpad Software, San Diego, CA), 从速率数据测定 Ki 值, 为抑制剂浓度的函数。测试了化合物, 发现抑制 Aurora A。测试了化合物 I-1 和 I-28, 发现抑制 Aurora A 的 Ki 小于 200nM。

[0235] 实施例 2: Aurora B 抑制作用测定法 (放射分析)

[0236] 制备测定缓冲溶液, 由 25mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl₂、0.1% BSA 和 10% 甘油组成。在测定缓冲液中制备 22nM Aurora-B 溶液, 其中也含有 1.7mM DTT 和 1.5mM Kemptide (LRRASLG)。在 96 孔平板中, 向 22 μL Aurora-B 溶液加入 2 μl 化合物的 DMSO 储备溶液, 使混合物在 25°C 下平衡 10 分钟。酶反应开始于 16 μl 储备 [³³P]-ATP 溶液 (~20nCi/μL) 的加入, 其是在测定缓冲液中制备的, 最终测定浓度为 800 μM。3 小时后, 反应终止于 16 μL 500mM 磷酸的加入, 借助下列方法测定结合在肽底物中的 ³³P 水平。

[0237] 将磷酸纤维素 96 孔平板 (Millipore, Cat no. MAPHNOB50) 用 100 μL 100mM 磷酸预处理, 然后加入酶反应混合物 (40 μL)。使溶液浸泡在磷酸纤维素膜上达 30 分钟, 随后将平板用 200 μL 100mM 磷酸洗涤四次。向干燥平板的每孔加入 30 μL Optiphase 'SuperMix' 液体闪烁鸡尾酒试剂 (Perkin Elmer), 然后闪烁计数 (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac)。如下测定非酶催化的背景放射性水平, 向含有全部测定组分的对照小孔加入 16 μL 500mM 磷酸 (起到使酶变性的作用), 然后加入 [³³P]-ATP 溶液。从在每种抑制剂浓度下所测量的计数中减去平均背景计数, 计算酶催化的 ³³P 结合水平。就每次 Ki 测定而言, 一式两份得到 8 个数据点, 通常覆盖 0-10 μM 的化合物浓度范围 (从初始的 10mM 化合物储备液制备 DMSO 储备液, 随后进行 1:2.5 系列稀释)。利用 Prism 软件包 (Prism 3.0, Graphpad Software, San Diego, CA), 借助非线性回归从初始速率数据计算 Ki 值。