



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102076338 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 25

(21) 申请号 200980124061. 6

A61P 9/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 06. 18

(30) 优先权数据

08011471. 3 2008. 06. 25 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/004390 2009. 06. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02009/156089 EN 2009. 12. 30

(71) 申请人 拜耳先灵制药股份公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 B. 阿尔布雷赫特 - 克珀

S. 舍费尔 E. 基恩伦

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公
司 72001

代理人 范赤 林毅斌

(51) Int. Cl.

A61K 31/395 (2006. 01)

权利要求书 8 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

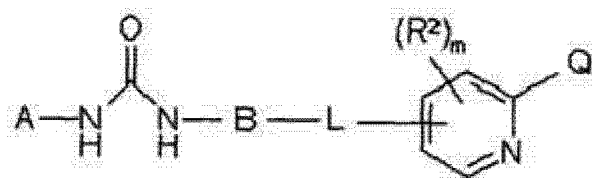
治疗心力衰竭的二芳基脲类

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗、预防或控制心力衰竭和 / 或与之有关的疾病的药物组合物, 其包括任选与至少一种其它治疗剂联合的至少一种二芳基脲化合物。有用的药物联合包括作为二芳基脲化合物的 BAY43-9006。

1. 式 I 的化合物、其药用盐、多晶型物、溶剂化物、水合物、代谢物、前药或非对映异构形式在制备治疗、预防或控制心力衰竭和 / 或与之相关的疾病的药物中的用途,

其中,所述式 I 的化合物是:



(I)

其中:

Q 是 $-C(O)R_x$,

R_x 是羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 NR_aR_b ,

R_a 和 R_b 独立地是:

a) 氢;

b) C_{1-4} 烷基,任选被以下基团取代:

- 羟基,

- C_{1-4} 烷氧基,

- 选自吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、三唑、四唑、噻二唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪、苯并噁唑、异喹啉、喹啉和咪唑并嘧啶中的杂芳基,

- 选自四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧戊环、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、哌啶、哌啶酮、四氢嘧啶酮、硫代环己烷、四氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃、和二氢噻吩中的杂环基,

- 氨基, $-NH_2$, 任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代, 或

- 苯基,

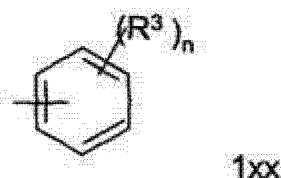
c) 苯基, 任选被以下基团取代:

- 卤素, 或

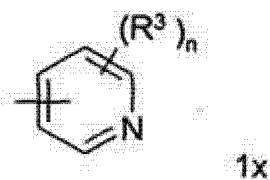
- 氨基, $-NH_2$, 任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代, 或者

d) - 选自吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、三唑、四唑、噻二唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪、苯并噁唑、异喹啉、喹啉和咪唑并嘧啶中的杂芳基;

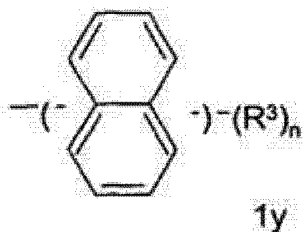
A 是式 1xx 的任选取代的苯基:



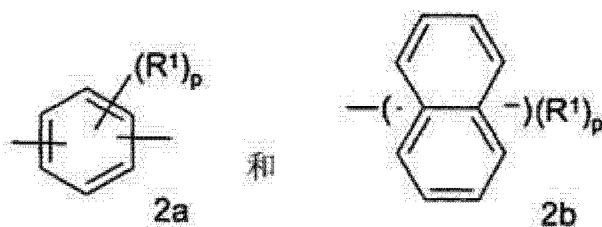
式 1x 的任选取代的吡啶基:



或式 1y 的任选取代的萘基结构部分：



B 是式 2a 和 2b 的任选取代的苯基或萘基：



L 是桥连基团 -S- 或 -O-；

p 是 0、1、2、3 或 4，

n 是 0、1、2、3、4、5 或 6，

m 是 0、1、2 或 3，

各 R^1 独立地是：卤素、 C_{1-5} 卤代烷基、 NO_2 、 $C(O)NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 二烷基胺、 C_{1-3} 烷基胺、CN、氨基、羟基或 C_{1-3} 烷氧基，

各 R^2 独立地是： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、N- 氧代或 N- 羟基，

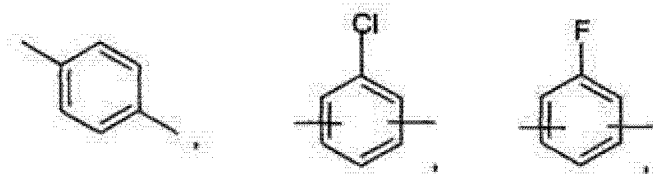
各 R^3 独立地选自：卤素、 R^4 、 OR^4 、 $S(O)R^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、氧代、氰基或硝基 (NO_2)，以及

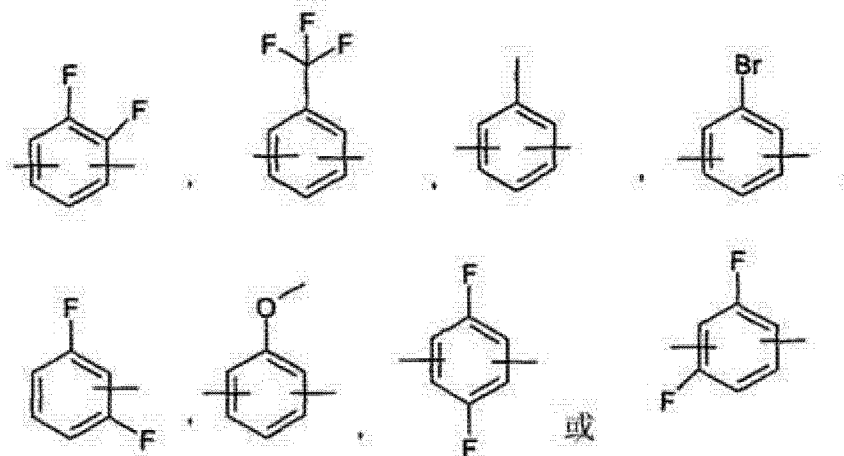
R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或至多全卤化的 C_{1-6} 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中：

A 是：3-叔丁基苯基，5-叔丁基-2-甲氧基苯基，5-(三氟甲基)-2-苯基，3-(三氟甲基)-4-氯苯基，3-(三氟甲基)-4-溴苯基和 5-(三氟甲基)-4-氯-2-甲氧基苯基；

B 是：



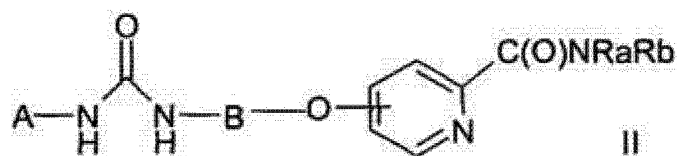


R^1 基团是氟、氯、溴、甲基、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、甲氧基、 SCH_3 、三氟甲基或甲磺酰基；

R^2 是甲基、乙基、丙基、氧或氰基；以及

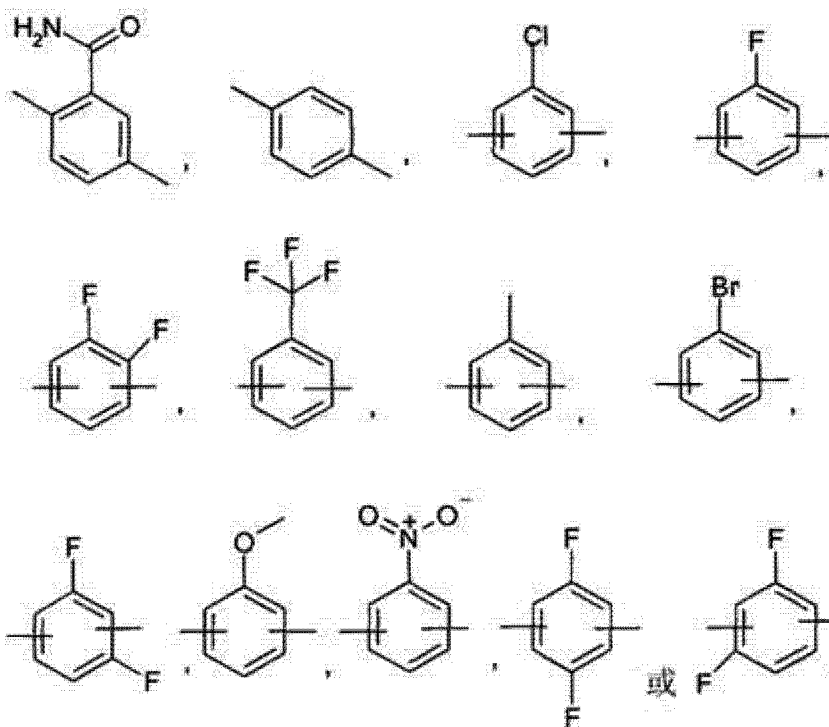
R^3 是三氟甲基、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、氯、氟、溴、氰基、甲氧基、乙酰基、三氟甲磺酰基、三氟甲氧基和三氟甲基硫基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的任一项所述的用途，其中式 I 的化合物是下式 II 的化合物或其盐、多晶型物、溶剂化物、水合物、代谢物、前药或非对映异构体形式：



其中 R_a 和 R_b 独立地是氢和 C_1 - C_4 烷基，

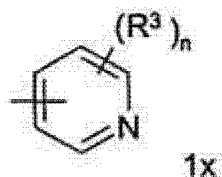
式 II 的 B 是：



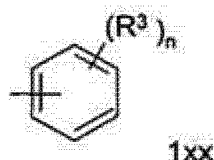
其中脲基 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 和氧桥连基团不键合于 B 的邻接的环碳原子，而是具有将它们

分隔的 1 或 2 个环碳原子，

且式 (II) 的 A 是：



或

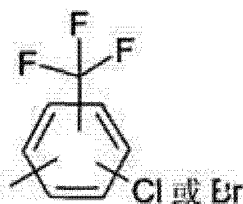


其中变量 n 是 0、1、2、3 或 4, 以及

R³ 是三氟甲基、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、氯、氟、溴、氰基、甲氧基、乙酰基、三氟甲磺酰基、三氟甲氧基、或三氟甲基硫基。

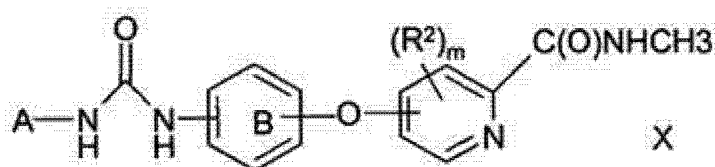
4. 根据权利要求 1-3 的任一项所述的用途, 其中, 各 R³ 取代基选自氯、三氟甲基、叔丁基或甲氧基,

式 II 的 A 是：



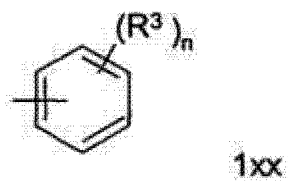
且式 II 的 B 是亚苯基、氟取代的亚苯基或二氟取代的亚苯基。

5. 根据权利要求 1-4 的任一项所述的用途, 其中式 I 的化合物是下式 X 的化合物或其盐、多晶型物、溶剂化物、水合物、代谢物、前药或非对映异构体形式：

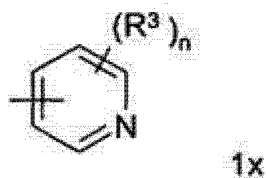


其中, 苯基环 “B” 任选具有 1 个卤素取代基,

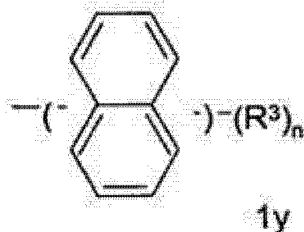
A 是式 1xx 的任选取代的苯基：



式 1x 的任选取代的吡啶基：



或式 1y 的任选取代的萘基结构部分：



n 是 0、1、2、3、4、5 或 6，

m 是 0、1、2 或 3，

各 R^2 独立地是： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、N- 氧代或 N- 羟基，

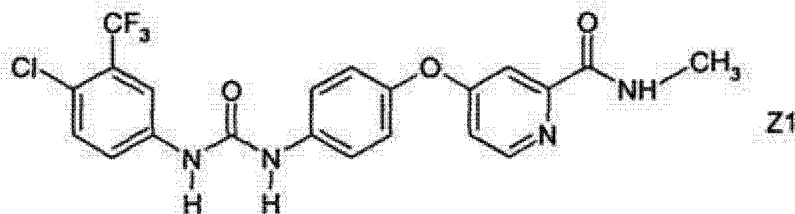
各 R^3 独立地选自：卤素、 R^4 、 OR^4 、 $S(O)R^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、氧代、氰基或硝基 (NO_2)，以及

R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或至多全卤化的 C_{1-6} 烷基。

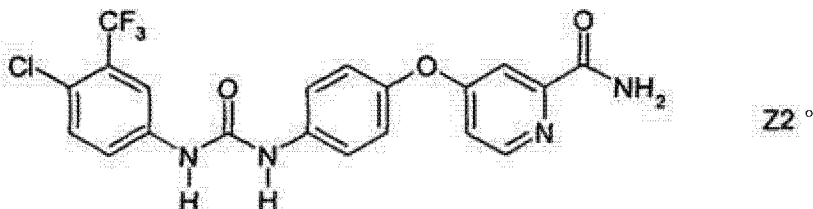
6. 根据权利要求 5 所述的用途，其中 m 是 0，且 A 是具有至少一个取代基 R^3 的取代的苯基。

7. 根据权利要求 6 所述的用途，其中 R^3 是卤素、三氟甲基和 / 或甲氧基。

8. 根据权利要求 1 所述的用途，其中式 I 的化合物具有以下结构式 Z1 或 Z2 之一的结构，或其盐、多晶型物、溶剂化物、水合物、代谢物、前药或非对映异构体形式：



或



9. 根据权利要求 8 所述的用途，其中式 I 的化合物是式 Z1 化合物的甲苯磺酸盐。

10. 根据权利要求 1-8 的任一项所述的用途，其中所治疗、预防或控制的心力衰竭和 / 或与之有关的疾病选自：急性和慢性心功能不全，动脉高压，冠心病，稳定型和不稳定型心绞痛，心肌缺血，心肌梗死，休克，动脉硬化，房性和室性心律失常，短暂性和缺血发作，中风，炎症性心血管病，外周和心脏血管病，外周循环病症，冠状动脉和外周动脉的痉挛，血栓形成，血栓栓塞性疾病，水肿形成例如肺水肿，脑水肿，肾源性水肿或心功能不全相关的水

肿,例如在血栓溶解治疗以后的再狭窄,经皮腔内血管成形术(PTA),腔内冠状动脉成形术(PTCA),心脏移植,搭桥手术,右心功能不全,左心功能不全,全心功能不全,缺血性心肌病,扩张型心肌病,先天性心脏缺陷,心脏瓣膜缺陷,具有心脏瓣膜缺陷的心功能不全,二尖瓣瓣膜狭窄,二尖瓣瓣膜功能不全,主动脉瓣膜狭窄,主动脉瓣膜功能不全,三尖瓣狭窄,三尖瓣功能不全,肺动脉瓣膜狭窄,肺动脉瓣膜功能不全,混合型心脏瓣膜缺陷,心肌炎,慢性心肌炎,急性心肌炎,病毒性心肌炎,糖尿病性心功能不全,酒精中毒性心肌病,心脏贮积病,舒张性心功能不全和收缩性心功能不全。

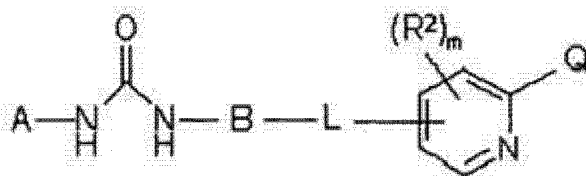
11. 一种药物联合,其包括至少一种根据权利要求1-9的任一项所述的式I化合物和至少一种其它治疗剂,所述其它治疗剂选自有机硝酸酯,NO给体,利尿剂,正性肌力活性化合物,抑制环磷酸鸟苷(cGMP)降解的化合物,环磷酸腺苷(cAMP),利钠肽,钙增敏剂,鸟苷酸环化酶的NO-和血红素非依赖性的活化剂,鸟苷酸环化酶的NO-非依赖性的、但血红素依赖性刺激剂,人中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)的抑制剂,抑制信号转导级联的化合物,影响心脏能量代谢的化合物,具有抗血栓形成的作用的药剂,血压降低活性物质,调节脂肪代谢的活性物质,血小板聚集抑制剂,抗凝剂,纤溶酶原物质,GPIIb/IIIa拮抗剂,因子Xa抑制剂,凝血酶抑制剂,肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物,维生素K拮抗剂,钙拮抗剂,血管紧张素AII拮抗剂,ACE抑制剂,血管肽酶抑制剂,中性肽链内切酶的抑制剂,内肽拮抗剂,肾素抑制剂, α 受体阻断剂, β 受体阻断剂,盐皮质激素受体拮抗剂, ρ -激酶抑制剂,HMG-CoA还原酶或角鲨烯合成抑制剂,ACAT抑制剂,MTP抑制剂,PPAR- α -,PPAR- γ -和/或PPAR- δ 激动剂,胆固醇吸收抑制剂,聚合没食子酸吸附剂,没食子酸重吸收抑制剂,脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂,CETP抑制剂,甲状腺受体激动剂和胆固醇合成抑制剂。

12. 一种药物组合物,其包括根据权利要求11所述的药物联合。

13. 根据权利要求16所述的药物组合物,其用于治疗、预防或控制选自下列之中的心力衰竭和/或与之有关的疾病:急性和慢性心功能不全,动脉高压,冠心病,稳定型和不稳定型心绞痛,心肌缺血,心肌梗死,休克,动脉硬化,房性和室性心律失常,短暂性和缺血发作,中风,炎症性心血管病,外周和心脏血管病,外周循环病症,冠状动脉和外周动脉的痉挛,血栓形成,血栓栓塞性疾病,水肿形成例如肺水肿,脑水肿,肾源性水肿或心功能不全相关的水肿,例如在血栓溶解治疗以后的再狭窄,经皮腔内血管成形术(PTA),腔内冠状动脉成形术(PTCA),心脏移植,搭桥手术,右心功能不全,左心功能不全,全心功能不全,缺血性心肌病,扩张型心肌病,先天性心脏缺陷,心脏瓣膜缺陷,具有心脏瓣膜缺陷的心功能不全,二尖瓣瓣膜狭窄,二尖瓣瓣膜功能不全,主动脉瓣膜狭窄,主动脉瓣膜功能不全,三尖瓣狭窄,三尖瓣功能不全,肺动脉瓣膜狭窄,肺动脉瓣膜功能不全,混合型心脏瓣膜缺陷,心肌炎,慢性心肌炎,急性心肌炎,病毒性心肌炎,糖尿病性心功能不全,酒精中毒性心肌病,心脏贮积病,舒张性心功能不全和收缩性心功能不全。

14. 一种用于治疗、预防或控制患者的心力衰竭和/或与之相关的疾病的方法,该方法包括给药有效量的至少一种式I的化合物或其药用盐、多晶型物、溶剂化物、水合物、代谢物、前药或非对映异构体形式,

其中,所述式I的化合物是:



其中：

Q 是 $-C(O)R_x$ ，

R_x 是羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 NR_aR_b ，

R_a 和 R_b 独立地是：

a) 氢；

b) C_{1-4} 烷基，任选被以下基团取代：

- 羟基，

- C_{1-4} 烷氧基，

- 选自吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、三唑、四唑、噻二唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪、苯并噁唑、异喹啉、喹啉和咪唑并嘧啶中的杂芳基，

- 选自四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧戊环、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、哌啶、哌啶酮、四氢嘧啶酮、硫代环己烷、四氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃、和二氢噻吩中的杂环基，

- 氨基， $-NH_2$ ，任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代，或

- 苯基，

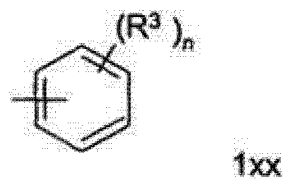
c) 苯基，任选被以下基团取代：

- 卤素，或

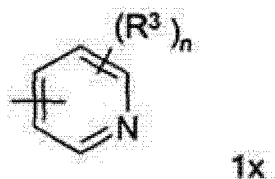
- 氨基， $-NH_2$ ，任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代，或者

d) - 选自吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、三唑、四唑、噻二唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪、苯并噁唑、异喹啉、喹啉和咪唑并嘧啶中的杂芳基；

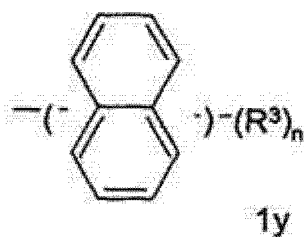
A 是式 1xx 的任选取代的苯基：



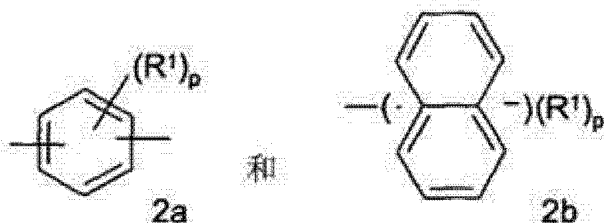
式 1x 的任选取代的吡啶基：



或式 1y 的任选取代的萘基结构部分：



B 是式 2a 和 2b 的任选取代的苯基或萘基：



L 是桥连基团 -S- 或 -O-；

p 是 0、1、2、3 或 4，

n 是 0、1、2、3、4、5 或 6，

m 是 0、1、2 或 3，

各 R^1 独立地是：卤素、 C_{1-5} 卤代烷基、 NO_2 、 $C(O)NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 二烷基胺、 C_{1-3} 烷基胺、CN、氨基、羟基或 C_{1-3} 烷氧基，

各 R^2 独立地是： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、N- 氧代或 N- 羟基，

各 R^3 独立地选自：卤素、 R^4 、 OR^4 、 $S(O)R^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、氧代、氰基或硝基 (NO_2)，以及

R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或至多全卤化的 C_{1-6} 烷基。

15. 根据权利要求 18 所述的方法，其中式 I 的化合物与至少一种其它治疗剂联合，所述其它治疗剂选自有机硝酸酯，NO 给体，利尿剂，正性肌力活性化合物，抑制环磷酸鸟苷 (cGMP) 降解的化合物，环磷酸腺苷 (cAMP)，利钠肽，钙增敏剂，鸟苷酸环化酶的 NO- 和血红素 - 非依赖性的活化剂，鸟苷酸环化酶的 NO- 非依赖性的、但血红素依赖性刺激剂，人中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE) 的抑制剂，抑制信号转导级联的化合物，影响心脏能量代谢的化合物，具有抗血栓形成的作用的药剂，血压降低活性物质，调节脂肪代谢的活性物质，血小板聚集抑制剂，抗凝剂，纤溶酶原物质，GPIIb/IIIa 拮抗剂，因子 Xa 抑制剂，凝血酶抑制剂，肝素或低分子量 (LMW) 肝素衍生物，维生素 K 拮抗剂，钙拮抗剂，血管紧张素 AII 拮抗剂，ACE 抑制剂，血管肽酶抑制剂，中性肽链内切酶的抑制剂，内肽拮抗剂，肾素抑制剂， α 受体阻断剂， β 受体阻断剂，盐皮质激素受体拮抗剂， ρ - 激酶抑制剂，HMG-CoA 还原酶或角鲨烯合成抑制剂，ACAT 抑制剂，MTP 抑制剂，PPAR- α -，PPAR- γ - 和 / 或 PPAR- δ 激动剂，胆固醇吸收抑制剂，聚合没食子酸吸附剂，没食子酸重吸收抑制剂，脂肪酶抑制剂和脂蛋白 (a) 拮抗剂，CETP 抑制剂，甲状腺受体激动剂和胆固醇合成抑制剂。

治疗心力衰竭的二芳基脲类

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗、预防或控制心力衰竭和 / 或与之相关的疾病的药物组合物和药物联合,其包括任选与至少一种其它治疗剂联合的至少一种二芳基脲化合物。有用的药物联合包括作为二芳基脲化合物的 BAY 43-9006。

背景技术

[0002] BAY 43-9006 是指 4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺,它被称为索拉非尼,并且是二芳基脲类化合物,是具有各种活性,包括对 VEGFR、PDGFR、raf、p38 和 / 或 flt-3 激酶信号分子的抑制活性的有效抗癌药和抗血管生成剂。参见例如 WO 2004/113274 和 WO 2005/000284。

[0003] 慢性心力衰竭 (CHF) 是与不祥的远期预后和西方社会的主要经济负担有关的临床综合症。美国和欧洲具有超过 1500 万 -1800 万 CHF 患者 (Bonney. Cardiovascular disease therapeutics: market outlook (心血管病治疗:市场前景) 2004-2008. SCRIP Reports, PJB Publications Ltd, 2004)。

[0004] 虽然在过去的十年间在心力衰竭 (HF) 上取得了重要进展,但其仍然具有 50% 的患者在诊断后的 4 年内死亡的远期预后。发生 CHF 的主要医学原因是 54-70% 患者中的冠心病。在大多数情况下,心力衰竭的发生由初始缺血事件如心肌梗死所触发。人口的持续老化以及更多患者从急性心肌梗死中幸存导致 1-2% 的流行人群发病率增加。心力衰竭发生的第二个主要原因归结于病人的持久高血压。

[0005] 几种类型的药物已证明对心力衰竭的治疗有用,如 β -阻断剂、利尿剂、ACE 抑制剂、ATII 拮抗剂和醛固酮抑制剂。

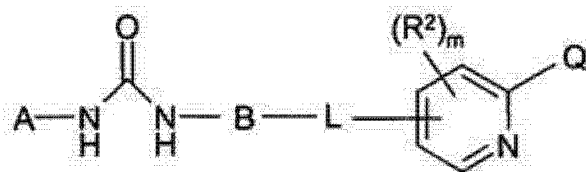
发明内容

[0006] 本发明提供了用于治疗、预防或控制心力衰竭和 / 或与之有关的疾病的药物组合物,其包括式 I 的化合物和任选的至少一种其它治疗剂。

[0007] 本发明例如通过给药式 I 的二芳基脲化合物和任选的其它治疗剂、其药用盐和衍生物等来应用。

[0008] 具有式 (I) 的结构化合物及其药用盐、多晶型物、溶剂化物、水合物、代谢物和前药,包括非对映异构形式(分离的立体异构体和立体异构体的混合物),在这里被统称为“式 I 的化合物”。

[0009] 式 (I) 如下所示:



其中:

Q 是 $-C(O)R_x$,

R_x 是羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 NR_aR_b ,

R_a 和 R_b 独立地是:

a) 氢;

b) C_{1-4} 烷基, 任选被以下基团取代:

- 羟基,

- C_{1-4} 烷氧基,

- 选自吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、~~噁~~唑、异~~噁~~唑、异噻唑、三唑、四唑、噻二唑、~~噁~~二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪、苯并~~噁~~唑、异喹啉、喹啉和咪唑并嘧啶中的杂芳基,

- 选自四氢吡喃、四氢呋喃、1,3-二氧戊环、1,4-二~~噁~~烷、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、哌啶、哌啶酮、四氢嘧啶酮、硫代环己烷、四氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃、和二氢噻吩中的杂环基,

- 氨基, $-NH_2$, 任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代, 或

- 苯基,

c) 苯基, 任选被以下基团取代:

- 卤素, 或

- 氨基, $-NH_2$, 任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代, 或者

d) - 选自吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噻唑、~~噁~~唑、异~~噁~~唑、异噻唑、三唑、四唑、噻二唑、~~噁~~二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪、苯并~~噁~~唑、异喹啉、喹啉和咪唑并嘧啶中的杂芳基;

A 是任选取代的苯基、吡啶基、萘基、苯并~~噁~~唑、异喹啉、喹啉或咪唑并嘧啶;

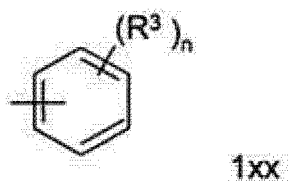
B 是任选取代的苯基或萘基;

L 是桥连基团 $-S-$ 或 $-O-$;

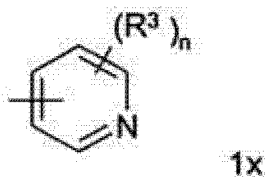
m 是 0、1、2 或 3, 以及

各 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、N-氧代或 N-羟基。

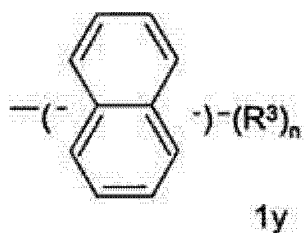
[0010] 特别有意义的用于式 (I) 的 A 的任选取代的苯基结构部分的结构包括式 1xx 的结构:



特别有意义的用于式 (I) 的 A 的任选取代的吡啶基结构部分的结构包括式 1x 的结构:

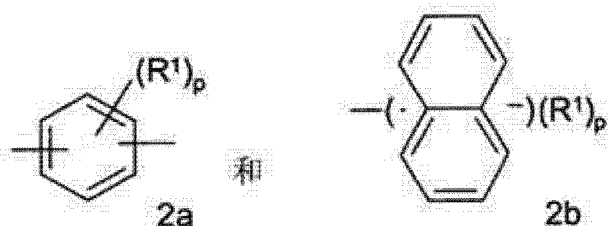


特别有意义的用于式 (I) 的 A 的任选取代的萘基结构部分的结构包括式 1y 的结构:



结构式 1y 表示,取代基 R^3 可以出现在任何一个环的任何碳原子上,所述环具有否则用作为取代基的氢原子补足的化合价。连接于脲基的键还可以是在任何一个环的任何碳原子上,该环具有否则用作为取代基的氢原子补足的化合价。

[0011] B 是任选取代的苯基或萘基:特别有意义的用于式 (I) 的 B 的任选取代的苯基或萘基结构部分的结构包括式 2a 和 2b 的结构:



结构式 2a 和 2b 表示,取代基 R^1 可以出现在该结构式中的任何碳原子上,该结构式具有否则用作为取代基的氢原子补足的化合价,且连接于脲基的键可以是在该结构式的任何碳原子上,该结构式具有否则用作为取代基的氢原子补足的化合价。

[0012] 在本发明的一类实施方案中,B 被至少一个卤素取代基取代。在另一类实施方案中, R_x 是 NR_aR_b ,且 R_a 和 R_b 独立地是氢或任选被羟基取代的 C_{1-4} 烷基,L 是桥连基团 -S- 或 -O-。

[0013] 变量 p 是 0、1、2、3 或 4,典型地是 0 或 1。变量 n 是 0、1、2、3、4、5 或 6,典型地是 0、1、2、3 或 4。变量 m 是 0、1、2 或 3,典型地是 0。

[0014] 各 R^1 独立地是:卤素、 C_{1-5} 卤代烷基、 NO_2 、 $C(O)NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 二烷基胺、 C_{1-3} 烷基胺、CN、氨基、羟基或 C_{1-3} 烷氧基。在存在时, R^1 更通常是卤素,在卤素当中,通常是氯或氟,更通常是氟。

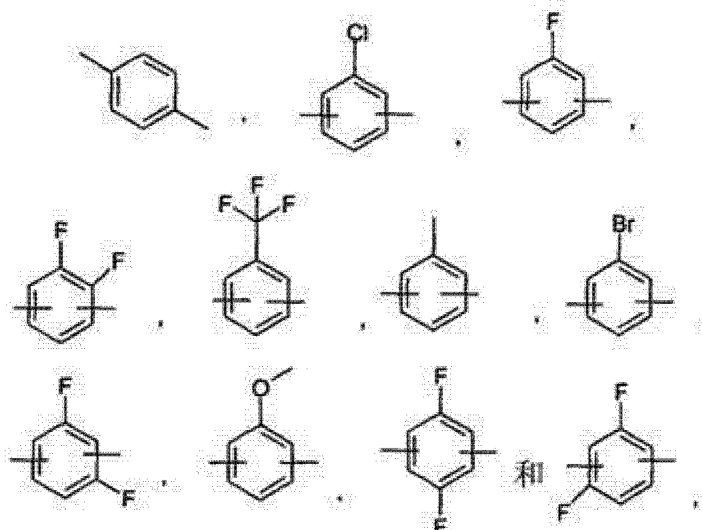
[0015] 各 R^2 独立地是: C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、N- 氧代或 N- 羟基。在存在时, R^2 典型地是甲基或三氟甲基。

[0016] 各 R^3 独立地选自卤素、 R^4 、 OR^4 、 $S(O)R^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、氧代、氰基或硝基 (NO_2)。

[0017] R^4 和 R^5 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和至多全卤化的 C_{1-6} 烷基。

[0018] A 的其它实施例包括:3-叔丁基苯基,5-叔丁基-2-甲氧基苯基,5-(三氟甲基)-2-苯基,3-(三氟甲基)-4-氯苯基,3-(三氟甲基)-4-溴苯基和 5-(三氟甲基)-4-氯-2-甲氧基苯基。

[0019] B 的其它实例包括:



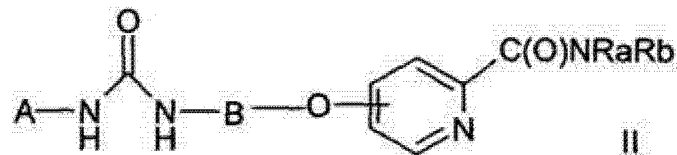
优选地,脲基 -NH-C(O)-NH- 和桥连基团 L 不键接于 B 的邻接环碳原子,而是具有将它们隔开的 1 或 2 个环碳原子。

[0020] R^1 基团的实例包括氟、氯、溴、甲基、 NO_2 、 C(O)NH_2 、甲氧基、 SCH_3 、三氟甲基和甲磺酰基。

[0021] R^2 基团的实例包括甲基、乙基、丙基、氧和氰基。

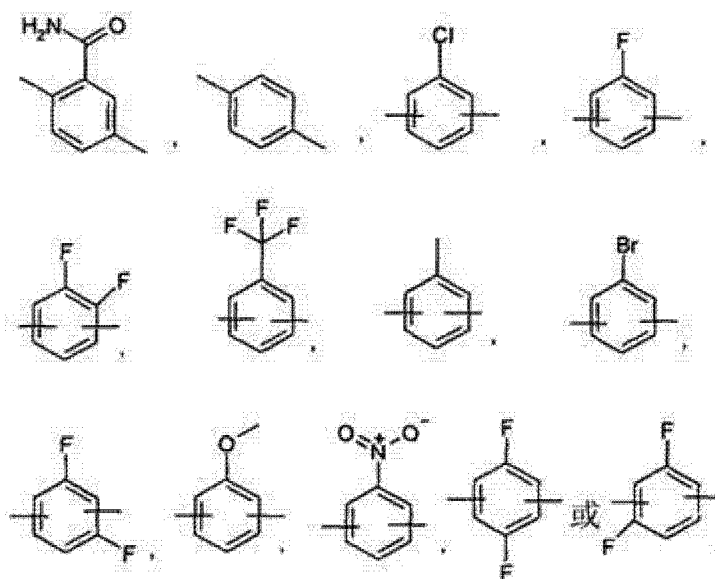
[0022] R^3 基团的实例包括三氟甲基、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、氯、氟、溴、氰基、甲氧基、乙酰基、三氟甲磺酰基、三氟甲氧基和三氟甲基硫基。

[0023] 有意义的一类化合物具有以下化学式 II:



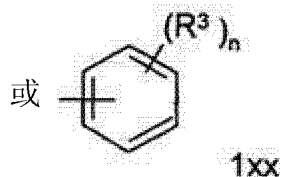
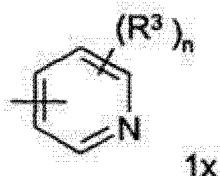
其中 Ra 和 Rb 独立地是氢和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,

式 II 的 B 是:



其中脲基 -NH-C(O)-NH- 和氧桥连基团不键合于 B 的邻接的环碳原子,而是具有将它们分隔的 1 或 2 个环碳原子,

且式 (II) 的 A 是:

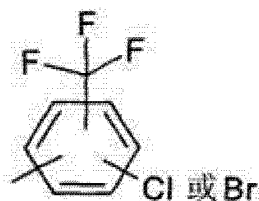


其中变量 n 是 0、1、2、3 或 4。

[0024] R^3 是三氟甲基、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、氯、氟、溴、氰基、甲氧基、乙酰基、三氟甲磺酰基、三氟甲氧基、或三氟甲基硫基。

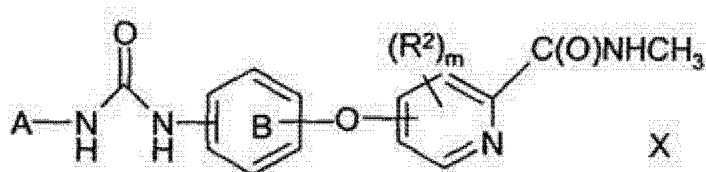
[0025] 在这种化合物的一个亚类中,式 II 的 A 上的各 R^3 取代基选自氯、三氟甲基、叔丁基或甲氧基。

[0026] 在这种化合物的另一个亚类中,式 II 的 A 是:



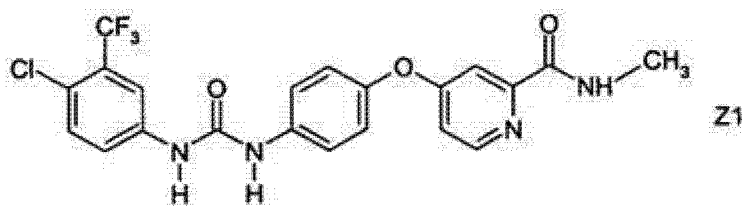
且式 II 的 B 是亚苯基、氟取代的亚苯基或二氟取代的亚苯基。

[0027] 有意义的另一类化合物包括具有以下式 X 的结构化合物,其中苯基环“B”任选具有一个卤素取代基。

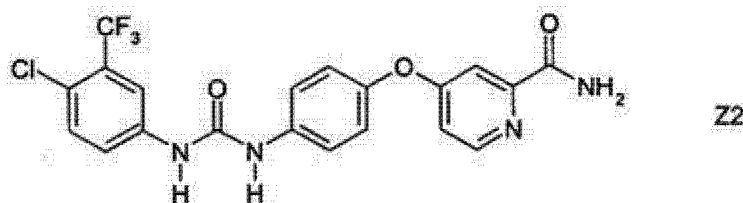


[0028] 对于式 X 的化合物, R^2 、m 和 A 如以上对于式 I 所定义。变量“m”优选是 0,留下 C(O)NHCH_3 作为吡啶基结构部分上的唯一取代基。A 的优选值是具有至少一个取代基 R^3 的取代的苯基。 R^3 优选是卤素,优选是 Cl 或 F、三氟甲基和 / 或甲氧基。

[0029] 有意义的一个亚类的化合物包括具有以下式 Z1 和 Z2 的结构化合物:



或



优选用作根据本发明的式 I 的化合物是 4{ 4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺 (BAY 43-9006, 索拉非尼) 或 4{ 4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺的对甲苯磺酸盐 (化合物 (I) 的甲苯磺酸盐)。更优选地, 4{ 4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺的对甲苯磺酸盐至少 80% 以稳定的多晶型物 I 存在。最优选地, 4{ 4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺的对甲苯磺酸盐至少 80% 以稳定的多晶型物 I 和微粒化形式存在。

[0030] 微粉化可以通过标准研磨法, 优选通过本领域技术人员已知的气室研磨 (air chat milling) 来实现。该微粉化形式能够具有 0.5-10 μm , 优选 1-6 μm , 更优选 1-3 μm 的平均粒度。所指明的粒度是通过技术人员已知的激光衍射所测定的粒度分布的平均值 (测定设备: HELOS, Sympatec)。

[0031] 用于制备 4{ 4-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺的对甲苯磺酸盐及其稳定的多晶型物 I 的方法在专利申请 EP 04023131.8 和 EP 04023130.0 中有描述。

[0032] 当任何结构部分被“取代”时, 它可以具有至多最高数目的规定取代基, 且各取代基可以位于该结构部分上的任何可利用的位置上, 能够通过在该取代基上的任何可利用的原子来连接。“任何可利用的位置”表示在该结构部分上的任何位置, 该位置通过本领域已知或在这里教导的方式可化学上达到, 并且不形成不稳定的分子, 例如不能给药于人。在任何结构部分上具有两个或更多取代基时, 各取代基的定义不取决于任何其他取代基, 因此能够是相同或不同的。

[0033] 术语“任选取代的”是指该这样修饰的结构部分可以是未被取代的, 或者被一个或多个规定的取代基取代。

[0034] 应该理解的是, 作为吡啶取代基的术语“羟基”包括 2-、3- 和 4- 羟基吡啶, 还包括本领域称为 1- 氧代-吡啶、1- 羟基-吡啶或吡啶 N- 氧化物的那些结构。

[0035] 在本文使用复数形式的用语化合物、盐等时, 这被认为还指单一化合物、盐等。

[0036] 除非另有规定, 术语 C_{1-6} 烷基表示具有 1-6 个碳原子的直链、支链或环状烷基, 它可以是环状的、线性的或具有一个或多个分支的支化状的。这种基团包括例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 环丙基, 环丁基等等。

[0037] 除非另有规定,术语 C_{1-6} 卤代烷基表示具有至多 6 个碳原子的饱和烃基,其被至少一个卤素原子取代,至多全卤化。该基团可以是环状的、线性的或具有单一或多个分支的支化状的。卤素取代基包括氟、氯、溴或碘。氟、氯和溴是优选的,氟和氯是更优选的。该卤素取代基可以位于任何可利用的碳上。当超过一个卤素取代基存在于该结构部分上时,它们可以是相同的或不同的。这种卤代烷基取代基的实例包括但不限于氯甲基,二氯甲基,三氯甲基,氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,2,2,2-三氟乙基和 1,1,2,2-四氟乙基等。

[0038] 除非另有规定,术语 C_{1-6} 烷氧基表示具有 1-6 个饱和碳原子的环状、直链或支链烷氧基,它可以是环状、线性或具有单一或多个分支的支化状的,并且包括诸如甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,丁氧基,戊氧基之类的基团。它也包括卤代基团,例如 2,2-二氯乙氧基、三氟甲氧基等。

[0039] 卤代或卤素表示氟、氯、溴或碘。氟、氯和溴是优选的,氟和氯是更优选的。

[0040] 除非另有规定, C_{1-3} 烷基胺表示甲基氨基,乙基氨基,丙基氨基或异丙基氨基。

[0041] C_{1-6} 二烷基胺的实例包括但不限于二乙基氨基,乙基-异丙基氨基,甲基-异丁基氨基和二己基氨基。

[0042] 术语杂芳基是指单环或二环的杂芳基环。单环杂芳基表示具有 5-6 个环原子和 1-4 个选自 N、O 和 S 中的杂原子、剩余原子为碳的芳族单环。当在该结构部分上存在一个以上的杂原子时,它们彼此独立地选择,使得它们可以是相同或不同的。单环杂芳基环包括,但不限于吡咯,呋喃,噻吩,咪唑,吡唑,噻唑,𫔇唑,异𫔇唑,异噻唑,三唑,四唑,噻二唑,𫔇二唑,吡啶,嘧啶,哒嗪,吡嗪和三嗪。

[0043] 双环杂芳基表示稠合双环结构部分,其中环之一选自上述单环杂芳基环,第二个环是苯或上述另一单环杂芳基环。当该双环结构部分中的两个环是杂芳基环时,它们可以是相同的或不同的,只要它们通过本领域已知的方式在化学上可达到。双环杂芳基环包括合成可达到的 5-5、5-6 或 6-6 稠合双环芳族结构,包括例如但不限于苯并𫔇唑(稠合苯基和𫔇唑),喹啉(稠合苯基和吡啶),咪唑并嘧啶(稠合咪唑和嘧啶)等。

[0044] 在指定的情况下,该双环杂芳基结构部分可以是部分饱和的。当部分饱和时,如上所述的单环杂芳基环的任意一个是完全或部分饱和的,如上所述的第二个环是完全或部分饱和的,或者两个环是部分饱和的。

[0045] 除非另有规定,术语“杂环基团”表示含有至少一个选自氧、氮和硫中的单环和双环结构部分,其为饱和的或部分饱和的,并且包括、但不限于四氢吡喃,四氢呋喃,1,3-二氧戊环,1,4-二𫔇烷,吗啉,硫代吗啉,哌嗪,哌啶,哌啶酮,四氢嘧啶酮,硫代环己烷,四氢噻吩,二氢吡喃,二氢呋喃,二氢噻吩等。

[0046] 术语“ C_{1-3} 烷基-苯基”包括例如 2-甲基苯基,异丙基苯基,3-苯基丙基,或 2-苯基-1-甲基乙基。取代的实例包括 2-[2-氯苯基]乙基、3,4-二甲基苯基甲基等。

[0047] 除非另有规定或指明,术语“芳基”包括具有 0、1、2、3、4、5 或 6 个取代基的 6-12 员单环或双环芳族烃基(例如,苯基、萘基、甘菊环基、茛基)。

[0048] 式 (I) 的化合物可以含有一个或多个不对称中心,依赖所需的各取代基的位置和性质。不对称碳原子可以以 (R) 或 (S) 构型或 (R, S) 构型存在。在某些情况下,由于围绕既定键例如邻接规定化合物的两个取代芳族环的中心键的限制性旋转,也可以存在不对称。

在环上的取代基还可以顺式或反式存在。意图是,所有此类构型(包括对映异构体和非对映异构体)包括在本发明范围内。优选的化合物是具有式(I)的化合物的绝对构型的那些,这产生了更理想的生物活性。本发明化合物的分离的、纯的或部分提纯的异构体或外消旋混合物也包括在本发明范围内。所述异构体的提纯和所述异构的混合物的分离可以通过本领域已知的标准技术来实现。

[0049] 旋光异构体可以通过根据惯用方法将外消旋混合物拆分来获得,例如通过使用旋光活性酸或碱形成非对映异构体盐或形成共价非对映异构体。适当的酸的实例是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯甲酰基酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可以通过本领域已知的方法根据它们的物理和/或化学差别分离为它们的单个非对映异构体,例如通过色谱法或分级结晶。该旋光活性碱或酸然后从分离的非对映异构体盐中释放出来。分离旋光异构体的不同方法包括使用手性色谱法(例如手性HPLC柱),用或不用普通衍生化,最佳地选择以最大化对映异构体的分离。适合的手性HPLC柱通过Diacel,尤其例如Chiracel OD和Chiracel OJ来制造,全部是可常规选择的。有或者没有衍生化的酶促分离也是可用的。式I的旋光活性化合物同样地可以通过利用旋光活性起始原料的手性合成来获得。

[0050] 本发明也涉及如本文所公开的化合物的有用形式,例如药用盐、代谢物和前药。该术语“药用盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机或有机酸加成盐。参见例如S. M. Berge等人,“Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。药用盐包括通过让起碱作用的主化合物与无机或有机酸反应而形成的盐,例如盐酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸的盐。药用盐也包括其中主化合物起酸的作用并与适当的碱反应而形成的盐,例如钠、钾、钙、镁、铵和胆碱的盐。本领域技术人员将进一步认识到,所要求的化合物的酸加成盐可以通过让该化合物与适当的无机酸或有机酸经由任何已知方法反应来制备。或者,碱金属盐和碱土金属盐通过让本发明的化合物与适当的碱经由各种已知方法反应来制备。

[0051] 本发明的化合物的代表性盐包括通过本领域中已知的方式例如由无机或有机酸或碱形成的普通无毒的盐和季铵盐。例如,这种酸加成盐包括乙酸盐,己二酸盐,海藻酸盐,抗坏血酸盐,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,肉桂酸盐,环戊烷丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙烷磺酸盐,富马酸盐,葡庚糖酸盐(glucoheptanoate),甘油磷酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,2-羟基乙烷磺酸盐,衣康酸盐,乳酸盐,马来酸盐,扁桃酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,草酸盐,双羟萘酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,新戊酸酯,丙酸盐,琥珀酸盐,磺酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐,甲苯磺酸盐,三氟甲烷磺酸盐和十一烷酸盐。

[0052] 碱盐包括碱金属盐如钾盐和钠盐,碱土金属盐如钙盐和镁盐,以及有机碱如二环己基胺和N-甲基-D-葡萄糖胺的铵盐。另外,含有碱性氮的基团可以用诸如以下的试剂季铵化:低级烷基卤化物如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二烷基酯如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二丁酯;硫酸二戊酯,长链卤化物如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物,芳基或芳烷基卤化物像苄基和苯乙基的溴化物和其他单取代芳烷基卤化物或多取代的芳烷基卤化物等。

[0053] 对于本发明而言,溶剂化物是化合物的形式,其中溶剂分子形成了固态的络合物,

所述溶剂分子包括、但不限于例如乙醇和甲醇。水合物是溶剂化物的特定形式，其中溶剂分子是水。

[0054] 某些药理学活性剂可以进一步用不稳定的官能团修饰，该不稳定的官能团在体内给药之后裂解，以提供母体活性剂和药理学无活性的衍生化基团。这些衍生物，通常称为前药，可以用来例如改变活性剂的物理化学性能，将活性剂靶向到特定组织，改变活性剂的药物动力学和药效学性能，以及减少不希望有的副作用。本发明的前药包括例如充分耐受的本发明的适当化合物的酯，药用酯类，例如烷基酯类，包括甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯或戊酯。可以使用其他酯类例如苯基 -C₁-C₅ 烷基酯，但甲酯是优选的。

[0055] 可用于合成其它前药的方法在关于该主题的以下综述中有描述，它们在这里就这些合成方法的说明引入供参考。

[0056] • Higuchi, T.; Stella, V. eds. *Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems* (作为新型药物递送系统的前药). ACS Symposium Series. American Chemical Society: Washington, DC (1975).

• Roche, E. B. *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs* (通过前药和类似物设计生物医药性能). American Pharmaceutical Association: Washington, DC (1977).

• Sinkula, A. A.; Yalkowsky, S. H. *J Pharm Sci.* 1975, 64, 181-210.

• Stella, V. J.; Charman, W. N. *Naringrekar, V. H. Drugs* 1985, 29, 455-473.

• Bundgaard, H., ed. *Design of Prodrugs*. Elsevier: New York (1985).

• Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 1275-1282.

• Han, H-K; Amidon, G. L. *AAPS Pharmsci* 2000, 2, 1-11.

• Denny, W. A. *Eur. J. Med. Chem.* 2001, 36, 577-595.

• Wermuth, C. G. in Wermuth, C. G. ed. *The Practice of Medicinal Chemistry* Academic Press: San Diego (1996), 697-715.

• Balant, L. P.; Doelker, E. in Wolff, M. E. ed. *Burgers Medicinal Chemistry And Drug Discovery* John Wiley & Sons: New York (1997), 949-982.

本发明的化合物的代谢物包括式 I、II、X、Z1 和 Z2 的化合物的氧化衍生物，其中一个或多个氮被羟基取代；它包括其中吡啶基的氮原子为氧化形式的衍生物，在本领域中称为 1- 氧代 - 吡啶，或具有羟基取代基的衍生物，在本领域中称为 1- 羟基 - 吡啶。

[0057] 一般制备方法

用于本发明的该实施方案的化合物的制备中使用的特定方法取决于所需特定的化合物。诸如特定取代基的选择之类的因素在制备本发明的特定化合物中所遵循的途径中起着重要作用。这些因素容易被本领域普通技术人员所认识到。

[0058] 本发明的化合物可以通过使用如在下列已出版的国际申请 WO 00/42012、WO03/047579、WO 2005/009961、WO 2004/078747 和 WO05/000284 和欧洲专利申请 EP 04023131.8 和 EP 04023130.0 中所述的已知的化学反应和工序来制备。

[0059] 本发明的化合物可以根据普通化学方法和 / 或如以下所公开的那样由市场上可买到的或者根据常规惯用的化学方法制备的起始原料来制备。以下给出了制备化合物的一般方法。

[0060] 式(I)的脲类的制备可以在碳酰氯、双光气、三光气、羰基二咪唑或等效物的存在下在不与任何起始原料反应的溶剂中由两个芳基胺片段的缩合来制备,如在这些出版物的一个或多个中所述的。或者,式(I)的化合物可以如在一篇或多篇上述出版国际申请中所述通过让氨基化合物与异氰酸酯化合物反应来合成。

[0061] 所述异氰酸酯是市场上可买到的,或者能够根据本领域技术人员公知的方法由杂环胺合成[例如通过用碳酰氯或碳酰氯同等物如氯甲酸三氯甲酯(双光气)、双(三氯甲基)碳酸酯(三光气)或N,N'-羰基二咪唑(CDI)处理胺;或,通过酰胺或羧酸衍生物如酯、酰卤或酸酐的Curtius型重排]。

[0062] 化学式的芳基胺类可从市场上买到,或者可以根据本领域技术人员公知的方法来合成。芳基胺类一般通过使用金属催化剂如Ni、Pd或Pt和H₂或氢化物转移剂如甲酸酯、环己二烯或硼氢化物将硝基芳基类化合物还原来合成。(Rylander. *Hydrogenation Methods* (氢化方法); Academic Press: London, UK (1985))。硝基芳基类还可以直接使用强氢化物源如LiAlH₄来还原(Seyden-Penne. *Reductions by the Alumino- and borohydrides in Organic Synthesis* (有机合成中借助于铝-和硼氢化物的还原); VCH Publishers: New York (1991)),或使用0价金属如Fe、Sn或Ca进行还原,通常在酸性介质中。硝基芳基的合成存在许多方法(March. *Advanced Organic Chemistry* (高等有机化学),第3版; John Wiley: New York (1985). Larock. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: New York (1989))。硝基芳基类一般通过使用HNO₃或可供选择的NO₂⁺源的亲电子芳烃硝化来形成。

[0063] 其中吡啶环在其氮原子上携带羟基取代基且A、B、L广泛地如以上所定义的式(I)的吡啶-1-氧化物可以使用本领域已知的氧化条件由相应的吡啶类来制备。一些实例如下所示:

- 过酸如间氯过苯甲酸,在氯化溶剂类例如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿中(Markgraf等人, *Tetrahedron* 1991, 47, 183);

- (Me₃SiO)₂,在催化量的高铈酸的存在下,在氯化溶剂如二氯甲烷中(Coperet等人, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 761);

- 全氟-顺式2-丁基-3-吡咯并氮丙啶(propyloxaziridine),在几种组合的卤化溶剂中(Amone等人, *Tetrahedron* 1998, 54, 7831);

- 次氟酸(Hypofluoric acid)-乙腈络合物,在氯仿中(Dayan等人, *Synthesis* 1999, 1427);

- 过硫酸氢钾制剂,在碱如KOH的存在下,水中(Robker等人, *J. Chem. Res., Synop.* 1993, 10, 412);

- 单过氧邻苯二甲酸镁,在冰醋酸的存在下(Klemm等人, *J. Heterocyclic Chem.* 1990, 6, 1537);

- 过氧化氢,在水和乙酸的存在下(Lin A.J., *Org. Prep. Proced. Int.* 1991, 23(1), 114);

- 二甲基双环氧乙烷,在丙酮中(Boyd等人, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1991, 9, 2189)。

[0064] 另外,制备二芳基脲类和中间体化合物的特定方法已经在专利文献中描述,并且

能够适合于本发明的化合物。例如, Miller S. 等人, “Inhibition of p38 Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Diphenyl Ureas(使用对称和不对称二苯基脲类抑制 p38 激酶)” *PCT Int. Appl.* WO 99 32463, Miller, S 等人, “Inhibition of raf Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Substituted Diphenyl Ureas (使用对称和不对称取代的二苯基脲类抑制 raf 激酶)” *PCT Int. Appl.*, WO 99 32436, Dumas, J. 等人, “Inhibition of p38 Kinase Activity using Substituted Heterocyclic Ureas (使用取代的杂环脲类抑制 p38 激酶活性)” *PCT Int. Appl.*, WO 99 32111, Dumas, J. 等人, “Method for the Treatment of Neoplasm by Inhibition of raf Kinase using N-Heteroaryl-N’-(hetero)arylureas (通过使用 N-杂芳基-N’-(杂)芳基脲类抑制 raf 激酶治疗肿瘤的方法)” *PCT Int. Appl.*, WO 99 32106, Dumas, J. 等人, “Inhibition of p38 Kinase Activity using Aryl-and Heteroaryl-Substituted Heterocyclic Ureas(使用芳基-和杂芳基-取代的杂环脲类抑制 p38 激酶活性)” *PCT Int. Appl.*, WO 99 32110, Dumas, J. 等人, “Inhibition of raf Kinase using Aryl-and Heteroaryl-Substituted Heterocyclic Ureas (使用芳基-和杂芳基-取代的杂环脲类抑制 raf 激酶)” *PCT Int. Appl.*, WO 99 32455, Riedl, B. 等人, “O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as raf Kinase Inhibitors (作为 raf 激酶抑制剂的 O-羧基芳基取代的二苯基脲类)” *PCT Int. Appl.*, WO 00 42012, Riedl, B. 等人, “O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as p38 Kinase Inhibitors (作为 p38 激酶抑制剂的 O-羧基芳基取代的二苯基脲类)” *PCT Int. Appl.*, WO 00 41698, Dumas, J. 等人, “Heteroaryl ureas containing nitrogen hetero-atoms as p38 kinase inhibitors(作为 p38 激酶抑制剂的含氮杂原子的杂芳基脲类)” *U.S. Pat. Appl. Publ.*, US-20020065296, Dumas, J. 等人, “Preparation of N-aryl-N’-[(acylphenoxy) phenyl]ureas as raf kinase inhibitors (作为 raf 激酶抑制剂的 N-芳基-N’-[(酰基苯氧基)苯基]脲类的制备)” *PCT Int. Appl.*, WO 02 62763, Dumas, J. 等人 “Inhibition of raf kinase using quinolyl, isoquinolyl or pyridyl ureas (使用喹啉基、异喹啉基或吡啶基脲类抑制 raf 激酶)” *PCT Int. Appl.*, WO 02 85857, Dumas, J. 等人 “Preparation of quinolyl, isoquinolyl or pyridyl-ureas as inhibitors of raf kinase for the treatment of tumors and/or cancerous cell growth (作为 raf 激酶的抑制剂用于治疗肿瘤和 / 或癌细胞生长的喹啉基、异喹啉基或吡啶基脲类的制备方法)” *U.S. Pat. Appl Publ.*, US 20020165394。所有以上专利申请由此引入供参考。

[0065] 可用于合成式 (I) 的化合物以及合成式 (I) 的化合物的合成中所涉及的中间体的合成转换是本领域技术人员已知的或者能够被本领域技术人员所理解。合成转换的文献集可以在诸如以下的汇编中找到:

- J. March. *Advanced Organic Chemistry* (高等有机化学), 第 4 版; John Wiley: New York (1992);
- R. C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations* (全面的有机转化), 第 2 版; Wiley-VCH: New York (1999);
- F. A. Carey; R. J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry* (高等有机化学), 2nd ed.; Plenum Press: New York (1984);

- T.W. Greene; P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团), 第3版; John Wiley: New York (1999);
- L. S. Hegedus. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules (络合物有机分子合成中的过渡金属), 第2版; University Science Books: Mill Valley, CA (1994);
- L. A. Paquette, Ed. The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (有机合成试剂百科全书); John Wiley: New York (1994);
- A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. Comprehensive Organic Functional Group Transformations (综合有机官能团转化); Pergamon Press: Oxford, UK (1995);
- G. Wilkinson; F.G.A. Stone; E.W. Abel, Eds. Comprehensive Organometallic Chemistry (综合有机金属化学); Pergamon Press: Oxford, UK (1982);
- B.M. Trost; I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis (综合有机合成); Pergamon Press: Oxford, UK (1991);
- A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry (综合杂环化学); Pergamon Press: Oxford, UK (1984);
- A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (综合杂环化学 II); Pergamon Press: Oxford, UK (1996); 以及
- C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. Comprehensive Medicinal Chemistry (综合药物化学); Pergamon Press: Oxford, UK (1990)。

[0066] 另外, 合成方法和相关主题的常见综述包括: *Organic Reactions*; John Wiley: New York; *Organic Syntheses*; John Wiley: New York; *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: New York; *The Total Synthesis of Natural Products*; John Wiley: New York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; John Wiley: New York; *Annual Reports in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego CA; 以及 *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl); Thieme: Stuttgart, Germany。此外, 合成转换的数据库包括 Chemical Abstracts(其可以使用 CAS OnLine 或 SciFinder 检索) *Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein) (其可以使用 SpotFire 搜索) 和 REACCS。

[0067] 其它治疗剂

根据本发明的化合物可以单独使用, 或如果必要与其它治疗剂组合。本发明的其它目的是含有至少一种根据本发明的化合物和一种或多种其它治疗剂的药物, 尤其用于治疗 and / 或预防上下文提到的疾病。作为适合于此的活性物质的组合, 例如且优选提到以下物质:

- 有机硝酸酯和 NO 给体, 例如硝普酸钠, 硝化甘油, 单硝酸异山梨醇, 消心痛, 吗多明或 SIN-1 以及吸入性 NO;
- 利尿剂, 尤其髓袢利尿药和噻嗪类和噻嗪样利尿剂;
- 正性肌力活性化合物, 例如强心苷 (地高辛) 和 β -肾上腺素能和多巴胺能激动剂如异丙基肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺和多巴酚丁胺;
- 抑制环磷酸鸟苷 (cGMP) 和 / 或环磷酸腺苷 (cAMP) 的降解的化合物, 例如磷酸二酯酶 (PDE) 1、2、3、4 和 / 或 5 的抑制剂, 尤其 PDE5 抑制剂, 如西地那非, 伐地那非和他达拉非,

以及 PDE3 抑制剂如氨利酮和米利酮；

- 利钠肽,例如“心房利钠肽”(ANP,阿那立肽),“B 型利钠肽”或“脑利钠肽”(BNP,奈西立肽),“C 型利钠肽”(CNP) 和尿舒张素；

- 钙增敏剂,例如和优选左西孟旦；

- 鸟苷酸环化酶的 NO- 和血红素 - 非依赖性的活化剂,尤其如在 WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 和 WO 02/070510 中所述的化合物；

- 鸟苷酸环化酶的 NO- 非依赖性,但血红素 - 依赖性的刺激剂,尤其如在 WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 和 WO 03/095451 中所述的化合物；

- 人中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE) 的抑制剂,如西维来司他或 DX-890 (reltran)；

- 抑制信号转导级联的化合物,例如酪氨酸激酶抑制剂,尤其伊马替尼,吉非替尼和厄罗替尼；

- 影响心脏能量代谢的化合物,例如和优选乙莫克舍,二氯乙酸盐,雷诺嗪或三甲氧苄嗪；

- 具有抗血栓形成的作用的药剂,例如和优先选自血小板聚集抑制剂、抗凝剂或纤溶酶原物质；

- 血压降低活性物质,例如和优先选自钙拮抗剂,血管紧张素 AII 拮抗剂,ACE 抑制剂,血管肽酶抑制剂,中性肽链内切酶抑制剂,内肽拮抗剂,肾素抑制剂, α 受体阻断剂, β 受体阻断剂,盐皮质激素受体拮抗剂和 ρ 激酶抑制剂的组 ;和 / 或

- 改进脂肪代谢的活性物质,例如和优先选自甲状腺受体激动剂,胆固醇合成抑制剂例如和优选 HMG-CoA 还原酶或角鲨烯合成抑制剂,ACAT 抑制剂,CETP 抑制剂,MTP 抑制剂,PPAR- α -、PPAR- γ - 和 / 或 PPAR- δ 激动剂,胆固醇吸收抑制剂,脂肪酶抑制剂,聚合没食子酸吸附剂,没食子酸重吸收抑制剂和脂蛋白 (a) 拮抗剂的组。

[0068] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与利尿剂例如和优选速尿(furosemid),丁尿胺(bumetanid),托拉塞米(torsemid),苄氟噻嗪(bendroflumethiazid),氯噻嗪(chlorthiazid),氢氯噻嗪(hydrochlorthiazid),氢氟噻嗪(hydroflumethiazid),甲氯噻嗪(methyclothiazid),多噻嗪(polythiazid),三氯甲噻嗪(trichlormethiazid),氯噻酮(chlorthalidon),吲达帕胺(indapamid),美托拉宗(metolazon),喹乙宗(quinethazon),乙酰唑胺(acetazolamid),二氯苯磺胺(dichlorophenamid),甲醋唑胺(methazolamid),甘油,异山梨糖醇,甘露糖醇,阿米洛利(amilorid) 或三氨蝶呤联合给药。

[0069] 具有抗血栓形成的作用的药剂被理解为优选是指血小板聚集抑制剂、抗凝剂或纤溶酶原物质的化合物；

在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与血小板聚集抑制剂,例如和优选乙酰水杨酸、氯吡格雷,噻氯匹定或双嘧达莫联合给药。

[0070] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与凝血酶抑制剂,例如和优选希美加群(ximela-gatran)、美拉加群、比伐卢定或克赛(clexane) 联合给药。

[0071] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与 GPIIb/IIIa 拮抗剂例如和优选替罗非班或阿昔单抗联合给药。

[0072] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与因子 Xa 抑制剂例如和优

选地利伐沙班 (BAY59-7939), DU-176b, 阿哌沙班(apixaban), 奥米沙班(otamixaban), 非德沙班(fidexaban), 拉扎沙班(razaxaban), 磺达肝癸钠(fondaparinux), 艾卓肝素(idraparinux), PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC906, JTV 803, SSR-126512 或 SSR-128428 联合给药。

[0073] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与肝素或低分子量 (LMW) 肝素衍生物联合给药。

[0074] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与维生素 K 拮抗剂例如和优选香豆素联合给药。

[0075] 血压降低活性物质被理解为优选是指选自钙拮抗剂, 血管紧张素 AII 拮抗剂, ACE 抑制剂, 血管肽酶抑制剂, 中性肽链内切酶抑制剂, 内肽拮抗剂, 肾素抑制剂, α 受体阻断剂, β 受体阻断剂, 盐皮质激素受体拮抗剂、 ρ 激酶抑制剂和利尿剂中的化合物。

[0076] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与钙拮抗剂, 例如和优选弥新平、氨氯地平、异搏定或地尔硫卓联合给药。

[0077] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与血管紧张素 AII 拮抗剂, 例如和优选氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦或恩布沙坦联合给药。

[0078] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与 ACE 抑制剂例如和优选依那普利, 卡托普利, 赖诺普利, 雷米普利, 地拉普利, 福辛普利, 奎诺普利, 培哌普利或川多普利联合给药。

[0079] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与血管肽酶抑制剂或中性肽链内切酶的抑制剂 (NEP) 例如和优选奥马曲拉或 AVE-7688 联合给药。

[0080] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与内肽拮抗剂, 例如和优选波生坦、达卢生坦、安倍生坦 (ambrisentan) 或司他生坦联合给药。

[0081] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与肾素抑制剂, 例如和优选阿利吉仑、SPP-600 或 SPP-800 联合给药。

[0082] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与 α -1 受体阻断剂例如和优选哌唑嗪联合给药。

[0083] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与 β 受体阻断剂例如和优选心得安, 氨酰心安, 噻吗洛尔, 心得静, 心得舒, 心得平, 喷布洛尔, 氯甲苯心安, 美替洛尔, 萘羟心安, 甲吡啶心安, carazalol, 甲磺胺心定, 美托洛尔, 倍他索洛尔, 塞利洛尔, 比索洛尔, 喹酮心安, 艾司洛尔, 柳胺苄心定, 卡维洛尔, 阿达洛尔, 兰地洛尔, 奈比洛尔, 依泮洛尔或布新洛尔联合给药。

[0084] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂, 例如和优选螺甾内酯、依普利酮、坎利酮或坎利酸钾联合给药。

[0085] 在本发明的优选实施方案中, 根据本发明的化合物与 ρ -激酶抑制剂例如和优选法舒地尔、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095 或 BA-1049 联合给药。

[0086] 脂肪代谢调节剂被理解为优选指选自 CETP 抑制剂, 甲状腺受体激动剂, 胆固醇合成抑制剂例如和优选 HMG-CoA 还原酶或角鲨烯合成抑制剂, ACAT 抑制剂, MTP 抑制剂, PPAR- α -、PPAR- γ - 和 / 或 PPAR- δ 激动剂, 胆固醇吸收抑制剂, 聚合没食子酸吸附剂, 没

食子酸重吸收抑制剂,脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂中的化合物。

[0087] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与 CETP 抑制剂例如和优选托彻普(CP-529 414)、JJT-705、BAY 60-5521、BAY 78-7499 或 CETP- 疫苗(avant)联合给药。

[0088] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与甲状腺受体激动剂例如和优选 D- 甲状腺素,3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(T3),CGS 23425 或阿昔替罗(CGS 26214)联合给药。

[0089] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与他汀类的 HMG-CoA 还原酶抑制剂例如和优选洛伐他汀,辛伐他汀,普伐他汀,氟伐他汀,阿托伐他汀,罗苏伐他汀,西立伐他汀或匹伐他汀联合给药。

[0090] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂,例如和优选 BMS-188494 或 TAK-475 联合给药。

[0091] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与 ACAT 抑制剂例如和优选阿伐麦布,美林那胺,帕替麦布(pactimibe),依鲁麦布(eflucimibe)或 SMP-797 联合给药。

[0092] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与 MTP 抑制剂例如和优选英普他派,BMS-201038, R-103757 或 JTT-130 联合给药。

[0093] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与 PPAR- γ 激动剂例如和优选吡格列酮或罗格列酮联合给药。

[0094] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与 PPAR- δ 例如和优选 GW-501516 或 BAY 68-5042 联合给药。

[0095] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂,例如和优选依泽替米贝、替奎安或帕马昔联合给药。

[0096] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与脂肪酶抑制剂例如和优选奥利司他联合给药。

[0097] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与聚合没食子酸吸附剂例如和优选消胆胺,降胆宁,考来维仑,考来胶或 2- 甲基咪唑与 1- 氯 -2,3- 环氧丙烷的聚合物(colestimid)联合给药。

[0098] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与没食子酸重吸收抑制剂例如和优选 ASBT (= IBAT) 抑制剂如 AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635 联合给药。

[0099] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂例如和优选 gemcabene 钙(CI-1027)或烟酸联合给药。

[0100] 指征

根据本发明的化合物和药物联合能够用于制备用于预防和 / 或治疗心力衰竭和与之相关的疾病的药物。本发明还提供了治疗、预防和控制心力衰竭和 / 或与之相关的疾病的方法,包括给药有效量的根据本发明的至少一种式 I 的化合物和任选至少一种其它治疗剂。“有效量”是可用于获得所需结果,例如治疗、预防或控制疾病或病症的化合物的量。在这方面,以下例如和优选可以作为目标指征提到:急性和慢性心功能不全,动脉高压,冠心病,稳定型和不稳定型心绞痛,心肌缺血,心肌梗死,休克,动脉硬化,房性和室性心律失常,

短暂性和缺血发作,中风,炎症性心血管病,外周和心脏血管病,外周循环病症,冠状动脉和外周动脉的痉挛,血栓形成,血栓栓塞性疾病,水肿形成例如肺水肿,脑水肿,肾源性水肿或心功能不全相关的水肿,再狭窄(例如在血栓溶解治疗以后),经皮腔内血管成形术(PTA),腔内冠状动脉成形术(PTCA),心脏移植和搭桥手术。

[0101] 在本发明意义上,术语心功能不全也包括更具体的或相关的疾病形式例如右心功能不全,左心功能不全,全心功能不全,缺血性心肌病,扩张型心肌病,先天性心脏缺陷,心脏瓣膜缺陷,具有心脏瓣膜缺陷的心功能不全,二尖瓣瓣膜狭窄,二尖瓣瓣膜功能不全,主动脉瓣膜狭窄,主动脉瓣膜功能不全,三尖瓣狭窄,三尖瓣功能不全,肺动脉瓣膜狭窄,肺动脉瓣膜功能不全,混合型心脏瓣膜缺陷,心肌炎(myocarditis),慢性心肌炎,急性心肌炎,病毒性心肌炎,糖尿病性心功能不全,酒精中毒性心肌病,心脏贮积病,舒张性心功能不全和收缩性心功能不全。

[0102] 根据本发明,术语“治疗”是指在症状发生之后给药药物组合物,而“预防”是指在症状发生之前给药,尤其给药于处于风险中的患者。术语“控制”包括在患有疾病的患者中防止疾病的复发。

[0103] 给药

本发明的化合物或药物联合可以任何形式通过任何有效途径来给药,包括口服、胃肠外给药、肠内、静脉内、腹膜内、局部、透皮(例如使用任何标准贴片)、经眼、经鼻、局部、非口服例如气溶胶吸入、皮下、肌内、口含、舌下、直肠、阴道、动脉内和鞘内等。它们可以单独给药,或者与任何活性或非活性的成分联合给药。

[0104] 优选是口服给药。

[0105] 本发明的化合物或药物联合可按已知的方式转化为常用制剂,其可以是液体或固体制剂,例如没有限制地是常规片剂和肠溶包衣的片剂,胶囊,药丸,粉末,颗粒,酏剂,酹,溶液,悬浮液,糖浆剂,固体和液体气溶胶和乳液。

[0106] 口服用固体制剂的实例在US临时申请号60/605,753和60/658,827中有描述。

[0107] 本发明的药物联合可以在任何时候以任何有效形式给药。例如,所述化合物能够同时给药,例如作为单一组合物或剂量单位(例如含有两种组合物的药物或液体,或者它们可以作为独立的组合物同时给药(例如其中一种药物静脉内给药,另一种药物口服或肌内注射给药)。该药物还可以在不同的时间按序地给药。药剂可以常规配制,以获得在延长期限例如12小时、24小时内的所需释放速率。这可以通过使用具有适合的代谢半衰期的药剂和/或它们的衍生物和/或通过使用控释制剂来实现。

[0108] 该药物联合可以是协同的,例如其中药物的联合作用应使得,总效应大于它们的各自效应的代数和。因此,可以给药减低量的药物,例如减少毒性或其他有害或不希望有的效应,和/或使用与单独给药时所采用的相同量,但获得了更高的功效。

[0109] 本发明的化合物或药物联合此外可以与任何其它适合的添加剂或药用载体相结合。此类添加剂包括已经提到的任何物质以及常用的任何物质,例如在以下文献中所述的物质:Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro and Gennaro, eds, 第20版, Lippincott Williams & Wilkins, 2000); Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Lachman等人, eds., 第3版, Lippincott Williams & Wilkins, 1986); Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Swarbrick and Boylan, eds.,

第 2 版, Marcel Dekker, 2002)。它们在这里能够被称为“药用载体”以指明它们与活性药物相结合,并且能够为了治疗目的而安全地施用于患者。

[0110] 另外,本发明的化合物或药物联合可以与用于治疗任何上述疾病和 / 或病症的其它活性剂或其它疗法一起施用。

[0111] 根据本发明的其它疗法包括,但不限于,例如手术,例如皮球囊房间隔造口术 (arterial septostomy) 和肺移植疗法。

[0112] 本发明还提供了用于治疗疾病或病症的至少一种式 I 的化合物和至少一种上述的其它治疗剂的药物联合。用于本发明的目的的“药物联合”包括:

- 单一组合物或剂型,其含有至少一种式 I 的化合物和至少一种上述其它治疗剂;
- 联合包装,其含有用于同时或按序给药的至少一种式 I 的化合物和至少一种上述其它治疗剂;
- 药盒,其包括至少一种式 I 的化合物和至少一种上述其它治疗剂,它们作为单位剂量或作为独立的单位剂量彼此分开包装,有或者没有它们同时或按序给药的说明;以及
- 至少一种式 I 的化合物和至少一种上述其它治疗剂的分开的独立剂型,它们配合以获得治疗效应,例如在同时或按序给药时治疗相同的疾病。

[0113] 该药物联合的各药剂的剂量可以彼此参照和 / 或根据疾病的类型和 / 或疾病状态来选择,以便提供所需的治疗活性。例如,药物联合中的活性剂可以固定组合存在和给药。“固定组合”在这里是指其中各组分以提供所需功效的固定比率存在的药物剂型。对于特定患者,可以常规地确定这些量,其中利用各个参数来选择适当的量(例如疾病类型、患者年龄、疾病状态、患者健康、体重等),或者所述量可以是相对标准。

[0114] 所给药的活性成分的量可以根据诸如特定化合物和所使用的剂量单位、给药模式和时间、治疗周期、所治疗的患者的年龄、性别和一般条件、所治疗的病症的性质和程度、药物代谢和排泄的速率、潜在的药物联合和药物 - 药物相互作用等考虑因素而广泛地变化。

[0115] 优选的是 20-2000mg,更优选 40-800mg,还更优选 50-600mg 的式 I 的化合物的量。

[0116] 特别优选的是,药物组合物中的 4-[4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基]-吡啶-2-甲酸甲基酰胺的对甲苯磺酸盐的量为 27-2740 mg,优选为 54-1096mg,更优选为 68-822 mg。

[0117] 在本发明的另一个实施方案中,式 I 的化合物与至少一种其它治疗剂以本领域技术人员能够通过他们的专业判断来确定的量联合给药。

[0118] 根据本发明的药物组合物可以每日给药一次或多次,优选至多 3 次,更优选至多两次。优选经由口服途径来给药。在每一次给药中,同时服用的片剂或胶囊的数目应不超过 2 个。

[0119] 虽然如此,在某些情况下,可能有利的是与所规定的量不同,取决于体重、个体对活性成分的反应、制剂的类型和给药进行的时间或间隔。例如,在某些情况下,低于上述最低量可能是足够的,而在其它情况下不得超过规定的上限。在相对大量给药的情况下,可能适当的是,将它们分割为一天中的几个单独的剂量。

[0120] 该药物联合可以包括有效量的至少一种式 I 的化合物和至少一种上述其它治疗剂,这与单独使用任何一种化合物相比获得了更高的治疗功效。

[0121] 在该药物联合中的各化合物的相对比率也可以根据它们各自的作用机制和疾病

生物学来选择。各化合物的相对比率可以广泛地改变,本发明包括其中式 I 化合物和其它治疗剂的量可以常规地调节,使得任何一种以更高的量存在的药物联合。

[0122] 如果适当的话,还可以控制该药物联合的一种或多种药剂的释放,以便在单一剂型、联合包装、药盒的情况下或者在分开的独立剂型的情况下提供所需的治疗活性。

[0123] 优选的是包括至少一种式 I 的化合物和至少一种选自磷酸二酯酶 V 抑制剂、内皮肽拮抗剂、前列腺环素类似物、激酶抑制剂和弹性蛋白酶抑制剂中的化合物的药物联合。更优选,使用包括 4{ 4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺 (BAY 43-9006) 或 4{ 4-[3-(4-氯-S-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺的对甲苯磺酸盐和至少一种选自他达拉非、西地那非、伐地那非、波生坦、西他生坦、伊落前列素、曲前列环素和依前列醇中的化合物的药物联合。最优选,使用包括 4{ 4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺 (BAY 43-9006) 或 4{ 4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺的对甲苯磺酸盐和波生坦或伐地那非的药物联合。

具体实施方案

[0124] 实施例:

根据本发明的化合物和药物联合的效果在压力诱导的心力衰竭的小鼠模型中进行活体内试验。

[0125] 方法:压力诱导的心力衰竭 (TAC)

手术:8 周龄小鼠在充满异氟烷的箱子中前驱麻醉 2-3 分钟,然后插管(自制造的管)。

[0126] 将小鼠放置于加热板,右侧向下,并将管连接于通气机 (Mini Vent 845 型, Hugo Sachs Electronic),其允许小鼠用异氟烷 (1.5%) 进一步通气。

[0127] 小鼠准备进行手术:眼睛用 Bepanthen® 软膏 (含有右泛酰醇的药物软膏) 湿润,将手术区域剃毛和消毒,用胶带将小鼠固定在右侧位。

[0128] 在左肘后约 2mm 切开皮肤,切口为 5mm 长并且垂直。分离胸肌直至肋骨。在第二和第三肋骨之间放置伤口扩展器,胸腺显现。在将胸腺推到侧边之后,看见腔静脉、肺动脉和具有两个颈动脉分支的主动脉。借助弯曲的抛光血管导管,将结扎线放置在两个颈动脉分支之间的主动脉周围。借助夹板,将主动脉限制至 0.6mm 的直径。

[0129] 用假手术小鼠进行相同的操作,但不限制主动脉。

[0130] 在它们醒来之前,给予小鼠 5mg / 5ml / kg sc Rimadyl® (Pfizer, Carprofen),伤口用 9%NaCl 清洗,并且涂敷抗生素软膏 (Neomycin® 软膏),从眼睛中除去 Bepanthen® 软膏。

[0131] 在从麻醉中醒来之后,取下管子,将小鼠放入到它们的用加热板加热至少半小时的笼子中。。

[0132] 小鼠被分成 3 组 (n = 10-12):

用载体处理的假手术组

用载体处理的安慰剂组

索拉非尼:50 mg/kg/d,在载体中

物质溶于 10% 乙醇、40% Solutol 和 50% 水中。

[0133] 施用体积 :10 ml/kg/d po

治疗 :在手术后 1 天开始,持续 4 周

在处理 4 周之后,进行血液动力学测量,将小鼠处死。

[0134] 血液动力学测量 :小鼠在充满异氟烷的箱子中前驱麻醉 2-3 分钟,随后用麻醉面罩固定(通过小鼠的自主呼吸,1.5% 异氟烷的连续流)。将小鼠放置于加热板上,背侧向下。

[0135] 将喉部剃毛,在中线上切开皮肤。准备右颈动脉,结扎颅内动脉(cranial)。将尖头导管 (Millar Micro-Tip-Transducer, 1.0 oder 1.4 French, Firma HSE) 引入到右颈动脉中,推入到左心室中,并固定。在那里,用导管记录左心室压力达几分钟(在达到稳定状态之后)并用 Millar Chart 5 软件分析。在测量之后,采集血样。最后收集器官(心脏、肺、肝、右肾)。

[0136] 结果

与假手术小鼠相比,在用载体处理的束缚(banded)小鼠中,心脏重量 / 体重比率和左心室重量 / 体重比率增加了 20%。在束缚小鼠中,肥大完全被索拉非尼抑制,其与假手术小鼠具有相同的比率。

[0137] 与假手术小鼠相比,用载体处理的束缚小鼠中左心室收缩压增加了 29%,而在用索拉非尼处理的束缚小鼠中仅仅增加了 8% ($p < 0.05$,与安慰剂相比)。

[0138] 与假手术小鼠相比,用载体处理的束缚小鼠中左心室舒张末期压增加了 83%,而在用索拉非尼处理的束缚小鼠中仅仅增加了 7% ($p < 0.05$,与安慰剂相比)。

[0139] 在用载体处理的束缚小鼠中,松弛常数 τ 增加 11%。在束缚小鼠中,该增加被索拉非尼抑制。

[0140] 1.2 制造方法

步骤 a) 制粒

将微粒化的 4{ 4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-甲酸甲基酰胺、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和羟丙甲纤维素在高剪切混合机中混合 2 分钟,以获得粉末共混物。将十二烷基硫酸钠溶于水。将粉末共混物用该溶液根据使用高剪切混合器的湿式制粒法制粒。当颗粒获得了“雪球样坚松度”时,制粒方法完成。使用 4 mm 粗锉刀(rasp)将湿的制粒物质定尺寸,然后在流化床干燥器在 80-100°C 的入口气温下干燥,直到残留水分为 0.3 到 0.7wt%(干燥失重)为止。干燥颗粒使用 2 mm 筛目尺寸筛分。

[0141] 步骤 b) 压片

使用转筒掺混机将颗粒与硬脂酸镁和交联羧甲基纤维素共混 5 到 10 分钟。将该共混物细分为单个单位,使用标准旋转压片机在从 25,000 到 250,000 片 / 小时的典型压片速度下压缩成片剂。

[0142] 步骤 c) 薄膜包衣

备选方案 i:

将羟丙甲纤维素、聚乙二醇 (Macrogol)、二氧化钛和氧化铁红与净化水合并,获得均质的包衣悬浮液,用多孔鼓式涂布机将该悬浮液喷涂在片剂上。

[0143] 备选方案 ii:

将市场上可买到的 Opadry Red YS-15531 与净化水合并,获得均质的包衣悬浮液,使用多孔鼓式涂布机将该悬浮液喷涂到片剂上。