

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580033888.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 1 月 9 日

[11] 公开号 CN 101102757A

[22] 申请日 2005.10.7

[21] 申请号 200580033888.8

[30] 优先权

[32] 2004.10.8 [33] US [31] 60/616,981

[86] 国际申请 PCT/US2005/036122 2005.10.7

[87] 国际公布 WO2006/042100 英 2006.4.20

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.4

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 菲利普·弗罗斯特

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司

代理人 王允方 刘国伟

权利要求书 14 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

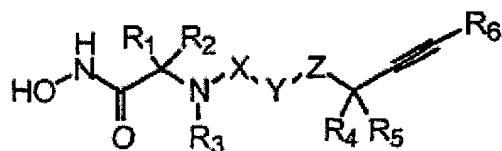
治疗多囊性肾疾病的方法

[57] 摘要

本发明提供一种用于治疗需要治疗的患者的多囊性肾疾病、抑制所述疾病的发展或根除所述疾病的方法，所述方法包括为所述患者提供有效量的 TACE 抑制剂化合物，所述化合物可单独或与有效量 Src 激酶抑制剂、HER-2 激酶抑制剂或 Src 和 HER-2 抑制剂组合联合提供。

1、一种用于治疗需要治疗的哺乳动物的多囊性肾疾病、抑制所述疾病的发展或根除所述疾病的方法，所述方法包括为所述哺乳动物提供有效量的 TACE 抑制剂化合物与 Src 抑制剂、HER-2 抑制剂或 Src 抑制剂及 HER-2 抑制剂组合的组合。

2、如权利要求 1 所述的方法，其中所述 TACE 抑制剂是式 I 化合物或其医药上可接受的盐：



(I)

其中：

X 是 SO₂ 或 -P(O)-R₁₀；

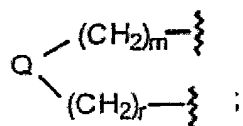
Y 是芳基或杂芳基，其中前提条件是 X 及 Z 不可键结至 Y 的邻近原子；

Z 是 O、NH、CH₂ 或 S；

R₁ 是氢、芳基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基；

R₂ 是氢、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、3-6 个碳原子的环烷基、C₄-C₈ 环杂烷基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基；

或者 R₁ 及 R₂ 与其所连接的原子一起可形成环，其中 R₁ 及 R₂ 表示下式的二价部分：



其中

Q = 碳-碳单键或双键、O、S、SO、SO₂、-N-R₁₁、或

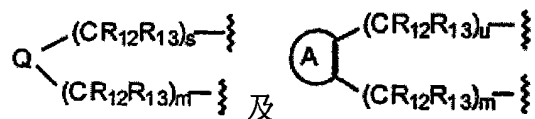
-CONR₁₄；

m = 1-3；

r = 1 或 2，其中前提条件是当 Q 是一键时，r 等于 2；

R₃ 是氢、1-6 个碳原子的烷基、3-6 个碳原子的环烷基、C₄-C₈ 环杂烷基、芳烷基或杂芳烷基；

或者 R₁ 及 R₃ 与其所连接的原子一起可形成 5 至 8 元环，其中 R₁ 及 R₃ 表示下式的二价部分：



其中 Q 及 m 皆如上文所定义；

A 是芳基或杂芳基；

s 为 0-3；

u 为 1-4；

R_4 及 R_5 各自独立地为氢或 1-6 个碳原子的烷基、
-CN 或 -CCH；

R_6 是氢、芳基、杂芳基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、3-6 个碳原子的环烷基或 -C₅-C₈-环杂烷基；

R_8 及 R_9 各自独立地为氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、3-6 个碳原子的环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基或 -C₄-C₈-环杂烷基；

R_{10} 是 1-6 个碳原子的烷基、3-6 个碳原子的环烷基、芳基或杂芳基；

R_{11} 是氢、1-6 个碳原子的烷基、3-6 个碳原子的环烷基、芳基、杂芳基、-S(O)_n R_8 、-COOR₈、-CONR₈R₉、-SO₂NR₈R₉ 或 -COR₈；

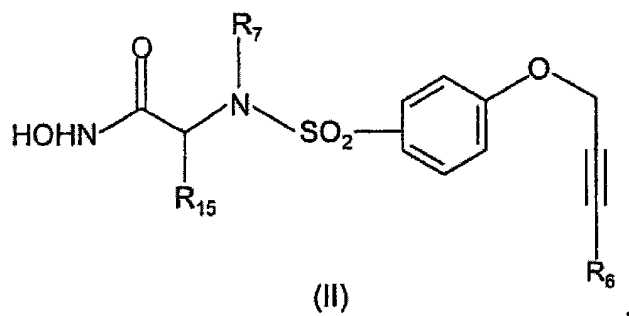
R_{12} 及 R_{13} 皆独立地选自 H、-OR₈、-NR₈R₉、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、3-6 个碳原子的环烷基、芳基、杂芳基、-COOR₈、-CONR₈R₉；或者 R_{12} 及 R_{13} 一起形成 3-6 个碳原子的 -C₃-C₆-环烷基或 -C₅-C₈-环杂烷基环；或者 R_{12} 及 R_{13} 与其所连接的碳一起形成羰基；

其中前提条件是当 R_{10} 及 R_{12} 或 R_{11} 及 R_{12} 连接至邻近原子上时，其可形成环杂烷基环；

R_{14} 是氢、芳基、杂芳基、1-6 个碳原子的烷基或 3-6 个碳原子的环烷基；

且 n 为 0-2。

3、如权利要求 2 所述的方法，其中所述化合物是式 II 化合物：

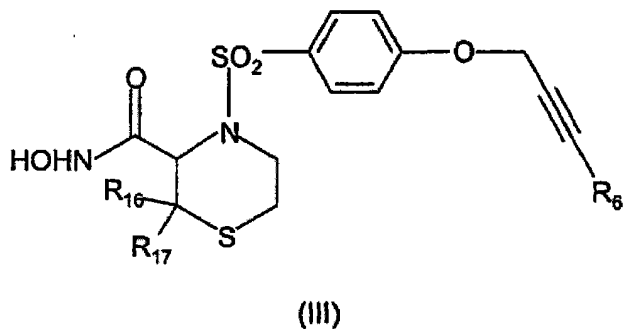


其中

R_6 如权利要求 2 中所定义； R_7 是 H 或烷基；且 R_{15} 是烷基。

4、如权利要求 3 所述的方法，其中 R_6 是 CH₃ 或 CH₂OH； R_7 是 H 或甲基；且 R_{15} 是异丙基或 CH(CH₃)OH。

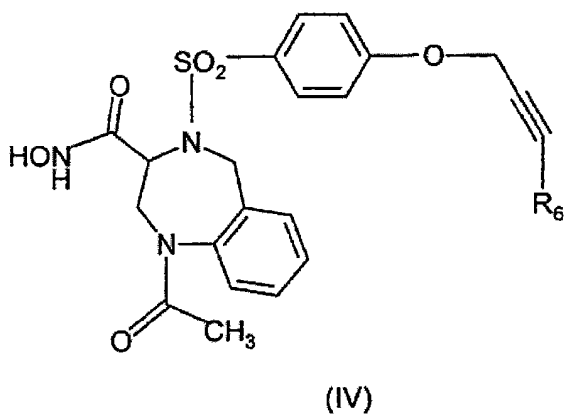
5、如权利要求2所述的方法，其中所述化合物是式 III 化合物：



其中 R_6 如权利要求2中所定义，优选为甲基及 CH_2OH ；且 R_{16} 及 R_{17} 是烷基，优选为甲基。

6、如权利要求5所述的方法，其中 R_6 是甲基或 CH_2OH ；且 R_{16} 及 R_{17} 是甲基。

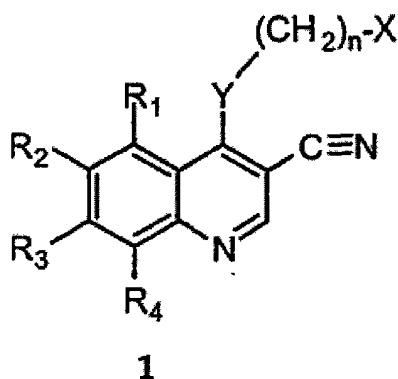
7、如权利要求1所述的方法，其中所述 TACE 抑制剂是式 IV 化合物：



其中 R_6 如权利要求3中所定义。

8、如权利要求7所述的方法，其中 R_6 是甲基。

9、如权利要求1至8中任一权利要求所述的方法，其中所述 Src 激酶抑制剂是具有式 1 的化合物：



其中：

X 是 3 至 7 个碳原子的环烷基，其视情况可经 1 个或多个 1 至 6 个碳原子的烷基取代；或者是吡啶环、嘧啶环或苯环；其中所述吡啶环、嘧啶环或苯环视情况可经选

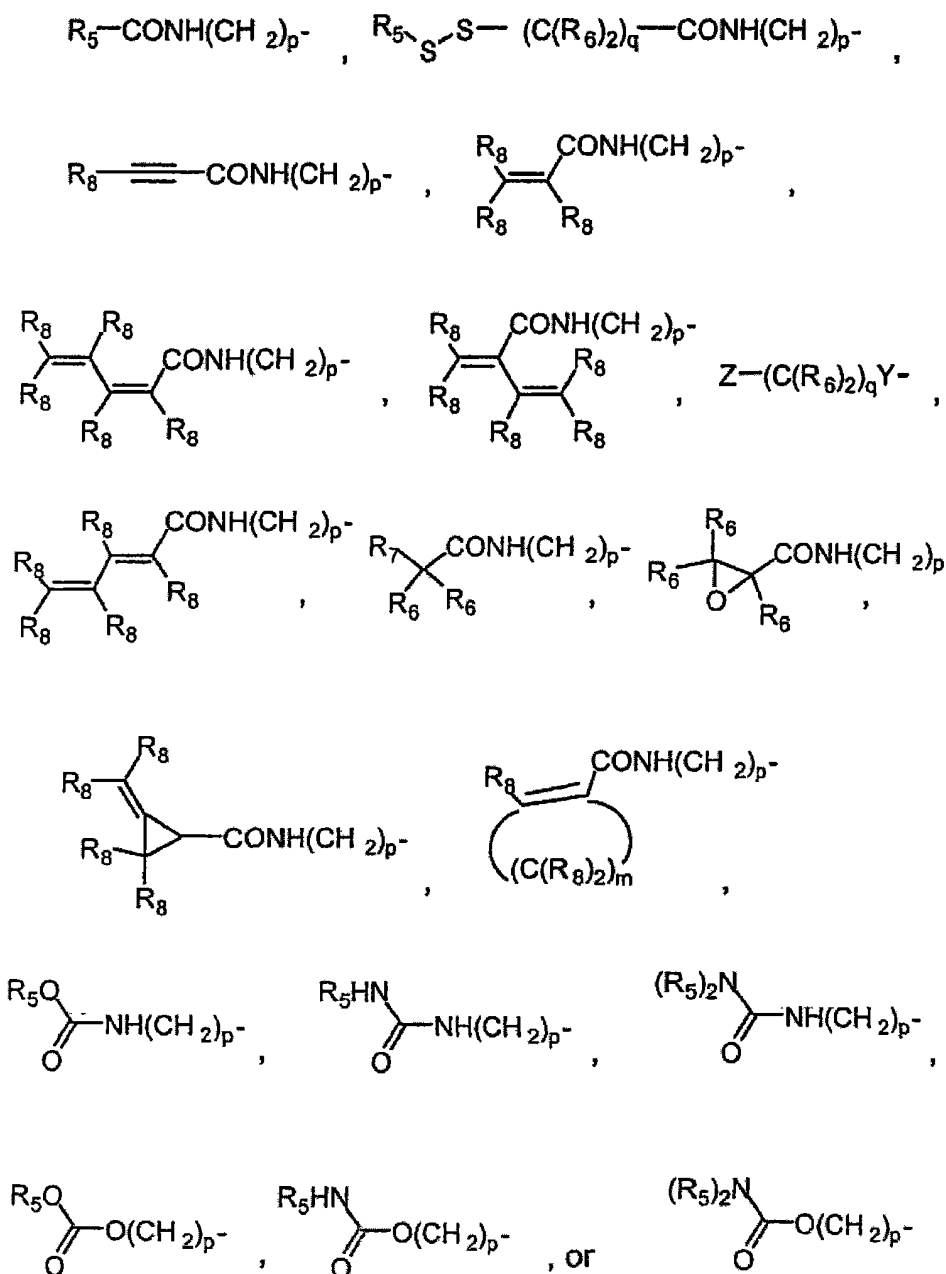
自由下列组成的群组的取代基单-、二-或三取代：卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基及苯甲酰基氨基；

n 为 0-1；

Y 是-NH-、-O-、-S-或-NR-；

R 是 1-6 个碳原子的烷基；

R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 各自独立地为氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的烯基氧基、2-6 个碳原子的炔基氧基、羟甲基、卤代甲基、1-6 个碳原子的烷酰基氧基、3-8 个碳原子的烯酰基氧基、3-8 个碳原子的炔酰基氧基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、4-9 个碳原子的烯酰基氧基甲基、4-9 个碳原子的炔酰基氧基甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰氨基、2-6 个碳原子的烯基磺酰氨基、2-6 个碳原子的炔基磺酰氨基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、羟基氨基、1-4 个碳原子的烷氧基氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、1-4 个碳原子的氨基烷基、2-7 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-14 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、苯基氨基、苄基氨基、



R_5 是 1-6 个碳原子的烷基、视情况经 1 个或多个卤素原子取代的烷基、苯基或视情况经 1 个或多个卤素、1-6 个碳原子的烷氧基、三氟甲基、氨基、硝基、氰基或 1-6 个碳原子的烷基基团取代的苯基；

或

R_6 是氢、1-6 个碳原子的烷基或 2-6 个碳原子的烯基；

R_7 是氯或溴；

R_8 是氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-12 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、4-12 个碳原子的 N-环烷基氨基烷基、5-18 个碳原子的 N-环烷基-N-烷基氨基烷基、7-18 个碳原子的 N,N-二环烷基氨基烷基、其中烷基是 1-6 个碳原子的吗啉基-N-烷基、其中烷基是 1-6 个碳原子的哌啶基-N-烷基、其中任一烷基是 1-6 个碳原子的 N-烷基-哌啶基-N-烷基、3-11 个碳原子的氮

杂环烷基-N-烷基、1-6个碳原子的羟烷基、2-8个碳原子的烷氧基烷基、羧基、1-6个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7个碳原子的烷羰基、氯、氟或溴；

Z 是氨基、羟基、1-6个碳原子的烷氧基、其中烷基部分是1-6个碳原子的烷基氨基、其中各烷基部分皆为1-6个碳原子的二烷基氨基、吗啉基、哌嗪基、其中烷基部分是1-6个碳原子的 N-烷基哌嗪基或吡咯烷基；

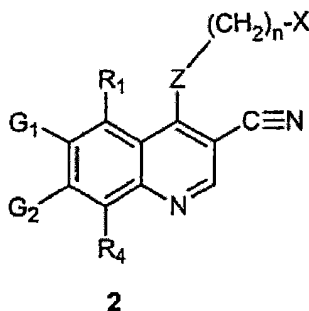
$m=1-4$, $q=1-3$ 且 $p=0-3$ ；

位于邻接碳原子上的任何取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 可一起为二价基团 $-O-C(R_8)_2-O-$ ；

或其医药上可接受的盐，其中前提条件是当 Y 是 $-NH-$ 时， R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 皆为氢，且 n 为 0，X 不为 2-甲基苯基。

10、如权利要求 9 所述的方法，其中所述 Src 激酶抑制剂是 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-喹啉-3-甲腈。

11、如权利要求 1 至 10 中任一权利要求所述的方法，其中所述 HER-2 抑制剂是式 2 化合物，



其中：

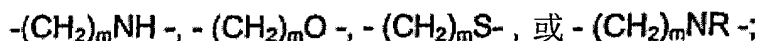
X 是 8-12 个原子的二环芳基或二环杂芳基环系统，其中所述二环杂芳基环包含 1 至 4 个选自 N、O 及 S 的杂原子，前提条件是所述二环杂芳基环不包含 O-O、S-S 或 S-O 键，且其中所述二环芳基或二环杂芳基环视情况可经选自由下列组成的群组的取代基单-、二-、三-或四取代：卤素、氧基、硫基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、硫基、甲基硫基及苯甲酰基氨基；或

X 是具有下式的基团：



其中 A 是吡啶环、嘧啶环或苯环；其中所述吡啶环、嘧啶环或苯环视情况可经选自由下列组成的群组的取代基单-或二取代：卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲基巯基及苯甲酰基氨基；

T 键结至 A 的碳且为：



L 是未经取代的苯环或经选自由下列组成的群组的取代基单-、二-或三取代的苯环：卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲基巯基及苯甲酰基氨基；条件是仅当 $m > 0$ 且 T 不为 $\text{---CH}_2\text{NH---}$ 或 $\text{---CH}_2\text{O---}$ 时，L 才可为未经取代的苯环；或

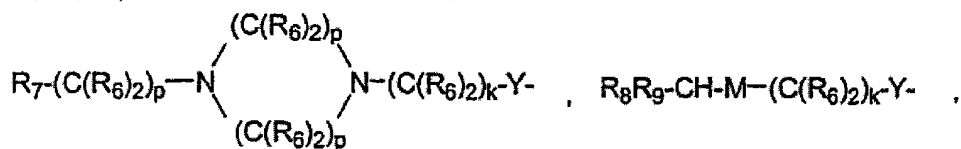
L 是 5 元或 6 元杂芳基环，其中所述杂芳基环包含 1 至 3 个选自 N、O 及 S 的杂原子，其中前提条件是所述杂芳基环不包含 O-O、S-S 或 S-O 键，且其中所述杂芳基环视情况可经选自由下列组成的群组的取代基单-或二取代：卤素、氧基、硫基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、

2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲基巯基及苯甲酰基氨基；

Z 是 -NH-、-O-、-S- 或 -NR-；

R 是 1-6 个碳原子的烷基或 2-7 个碳原子的烷羰基；

G_1 、 G_2 、 R_1 及 R_4 各自皆独立为氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的烯基氧基、2-6 个碳原子的炔基氧基、羟甲基、卤代甲基、1-6 个碳原子的烷酰基氧基、3-8 个碳原子的烯酰基氧基、3-8 个碳原子的炔酰基氧基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、4-9 个碳原子的烯酰基氧基甲基、4-9 个碳原子的炔酰基氧基甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰氨基、2-6 个碳原子的烯基磺酰氨基、2-6 个碳原子的炔基磺酰氨基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、羟基氨基、1-4 个碳原子的烷氧基氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、N-烷基氨基甲酰基、N,N-二烷基氨基甲酰基、4 至 12 个碳原子的 N-烷基-N-烯基氨基、6-12 个碳原子的 N,N-二烯基氨基、苯基氨基、苄基氨基、



$R_7-(C(R_6)_2)_q-Y-$ 、 $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$ 、或 $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-Y-$ ；

或者 R_1 及 R_4 皆如上文所定义且 G_1 或 G_2 或两者皆为

R_2-NH- ；

或者若所述取代基 R_1 、 G_2 、 G_3 或 R_4 中任一个位于邻接碳原子上，则其可一起视为二价基团

$-O-C(R_6)_2-O-$ ；

Y 是选自由下列组成的群组的二价基团：

$-(CH_2)_a-$ 、 $-O-$ 及 $-N-\begin{array}{c} R_6 \end{array}$ ；

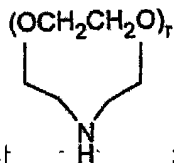
R_7 是 $-NR_6R_6$ 、 $-OR_6$ 、 $-J$ 、 $-N(R_6)_3^+$ 或 $-NR_6(OR_6)$ ；

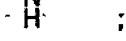
M 是 $>NR_6$ 、 $-O-$ 、 $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$ 或 $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ；

W 是 $>NR_6$ 、 $-O-$ 或是一键；

Het 是选自由下列组成的群组：吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉

S,S-二氧化物、哌啶、吡咯烷、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、噻唑烷、四唑、哌嗪、呋喃、噻吩、四氢噻吩、四氢呋喃、二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环、

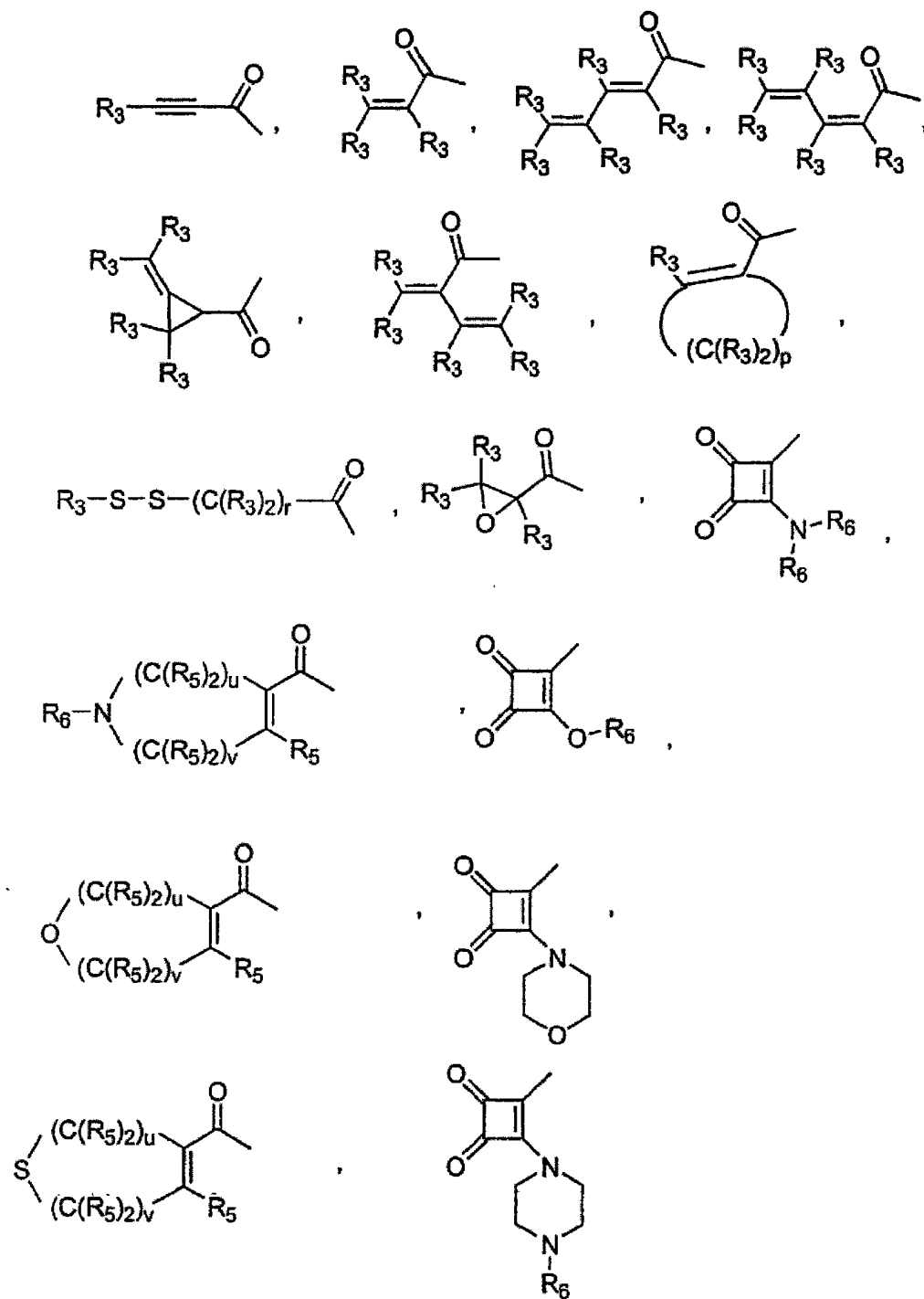


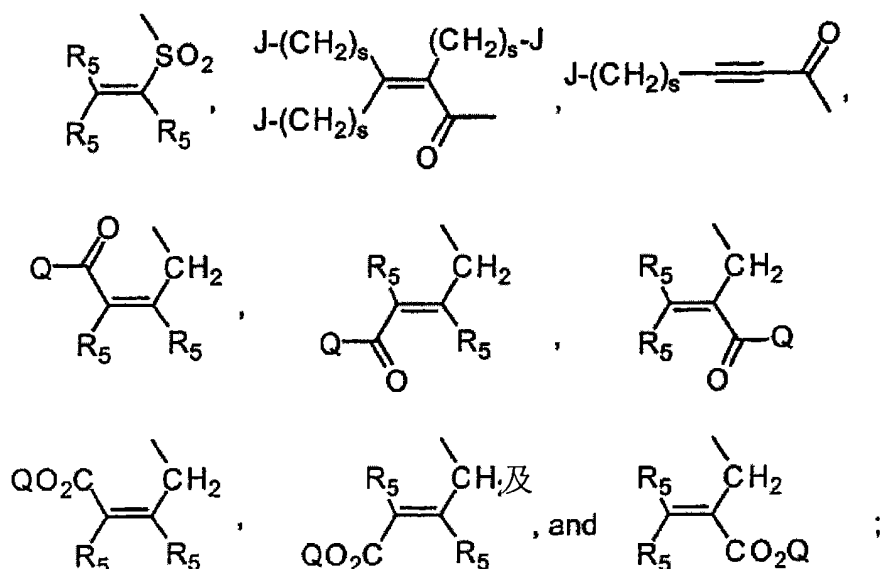
四氢吡喃，及[†]  ；

其中 Het 视情况在碳或氮上经 R_6 单-或二取代，视情况在碳上经羟基、 $-N(R_6)_2$ 或 $-OR_6$ -单-或二取代，视情况在碳上经单价基团 $-(C(R_6)_2)_sOR_6$ 或 $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ 单-或二取代，和视情况在饱和碳上经二价基团 $-O-$ 或 $-O(C(R_6)_2)_sO-$ 单-或二取代；

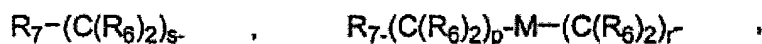
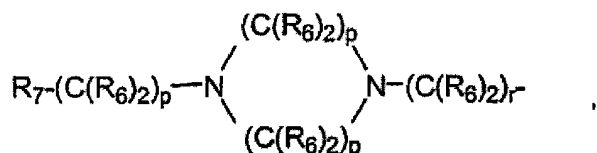
R_6 是氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的环烷基、2-7 个碳原子的烷羰基、羧基烷基（2-7 个碳原子）、苯基或视情况经 1 个或多个以下基团取代的苯基：卤素、1-6 个碳原子的烷氧基、三氟甲基、氨基、1-3 个碳原子的烷基氨基、2-6 个碳原子的二烷基氨基、硝基、氰基、叠氮基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基或 1-6 个碳原子的烷基；其中前提条件是所述烯基或炔基部分经饱和碳原子键结至氮或氧原子上；

R_2 是选自由下列组成的群组：

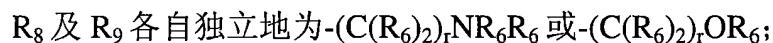
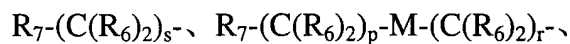
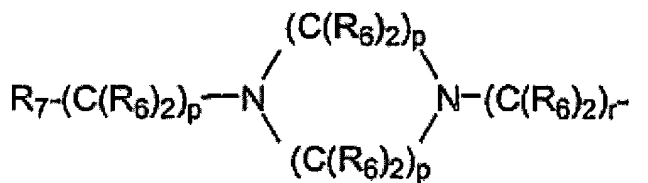




R_3 独立地为氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



R_5 独立地为氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



J 独立地为氢、氯、氟或溴;

Q 是 1-6 个碳原子的烷基或氢;

a=0 或 1;

g=1-6;

k=0-4;

n 为 0-1;

m 为 0-3;

p = 2-4;

q = 0-4;

r = 1-4;

s = 1-6;

u = 0-4 且 v = 0-4, 其中 u+v 的和为 2-4;

或其医药上可接受的盐,

条件是

当 R_6 是 2-7 个碳原子的烯基或 2-7 个碳原子的炔基时, 此烯基或炔基部分经由饱和碳原子键结至氮或氧原子上;

且进一步须

当 Y 是 $-NR_6$ - 且 R_7 是 $-NR_6R_6$ 、 $-N(R_6)_3^+$ 或 $-NR_6(COR_6)$ 时, 则 $g = 2-6$;

当 M 是 $-O-$ 且 R_7 是 $-OR_6$ 时, 则 $p = 1-4$;

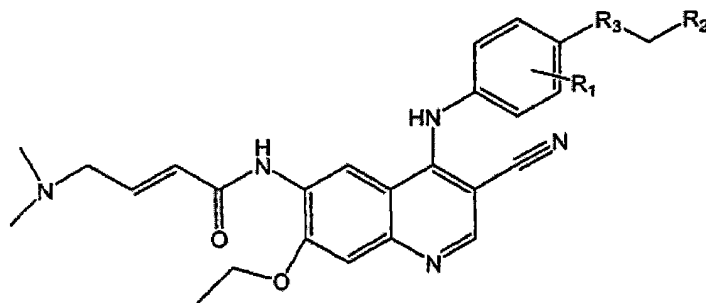
当 Y 是 $-NR_6$ - 时, 则 $k = 2-4$;

当 Y 是 $-O-$ 且 M 或 W 是 $-O-$ 时, 则 $k = 1-4$;

当 W 不是经由氮原子与 Het 键结的键时, 则 $q = 2-4$;

且当 W 是经由氮原子与 Het 键结的键且 Y 是 $-O-$ 或 $-NR_6$ - 时, 则 $k = 2-4$ 。

12、如权利要求 11 所述的方法, 其中所述 HER-2 抑制剂是下式化合物:



其中:

R_1 是卤素;

R_2 是吡啶基、噻吩、视情况经取代的嘧啶或视情况经取代的苯环, 其中所述苯基或嘧啶环可未经取代、经单取代或二取代; 且

R_3 是 $-O-$ 或 $-S-$ 。

13、如权利要求 12 所述的方法, 其中所述 HER-2 抑制剂是:

(E)-N-{4-[4-(苄基氧基)-3-氯苯胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺或其医药上可接受的盐。

14、如权利要求 12 所述的方法, 其中所述 HER-2 抑制剂是:

(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲基

氨基)-2-丁烯酰胺或其医药上可接受的盐。

15、如权利要求 12 所述的方法，其中所述 HER-2 抑制剂是：

(E)-N-(4-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基}-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺或其医药上可接受的盐。

16、如权利要求 12 所述的方法，其中所述 HER-2 抑制剂是：

(2E)-N-(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-2-基硫基)苯基]氨基}-3-氰基-7-甲氧基-6-喹啉基)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺或其医药上可接受的盐。

17、如权利要求 12 所述的方法，其中所述 HER-2 抑制剂是：

(E)-N-(4-{3-氯-4-[(4,6-二-甲基-2-嘧啶基)硫基]苯胺基}-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺或其医药上可接受的盐。

18、如权利要求 12 所述的方法，其中所述 HER-2 抑制剂是：

(E)-N-{4-[3-氯-4-(1,3-噻唑-2-基硫基)苯胺基]-3-氰基-7-甲氧基-6-喹啉基}-4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]-2-丁烯酰胺或其医药上可接受的盐。

19、如权利要求 12 所述的方法，其中所述 HER-2 抑制剂是(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺。

20、一种用于治疗需要治疗的哺乳动物的多囊性肾疾病、抑制所述疾病的发展或根除所述疾病的方法，所述方法包括向所述哺乳动物提供有效量的 Src 抑制化合物与 HER-2 抑制化合物的组合。

21、一种用于治疗需要治疗的哺乳动物的多囊性肾疾病、抑制所述疾病的发展或根除所述疾病的方法，所述方法包括向所述哺乳动物提供有效量的 Src 抑制化合物。

22、一种用于治疗需要治疗的哺乳动物的多囊性肾疾病、抑制所述疾病的发展或根除所述疾病的方法，所述方法包括向所述哺乳动物提供有效量的 HER-2 抑制化合物。

23、如权利要求 20 至 22 中任一权利要求所述的方法，其中所述 Src 抑制化合物如权利要求 9 或如权利要求 10 中所定义且所述 HER-2 抑制化合物如权利要求 11 至 19 中任一权利要求中所主张。

24、一种包括 TACE 抑制剂化合物及(i)Src 抑制剂或(ii)HER-2 抑制剂或(iii)Src 抑制剂及 HER-2 抑制剂的产品，其

作为组合制剂同时、单独或依次用于治疗哺乳动物的多囊性肾疾病、抑制所述疾病发展或根除所述疾病。

25、一种 TACE 抑制剂化合物与 Src 抑制剂、HER-2 抑制剂或 Src 抑制剂与 HER-2 抑制剂组合的组合在制备药剂中的用途，所述药剂用来治疗哺乳动物的多囊性肾疾病、抑制所述疾病的发展或根除所述疾病。

26、一种用来治疗哺乳动物多囊性肾疾病、抑制所述疾病的发展或根除所述疾病的医药组合物，所述组合物包括 TACE 抑制剂化合物及(i)Src 抑制剂或(ii)HER-2 抑制剂或(iii)Src 抑制剂和 HER-2 抑制剂，以及医药上可接受的载剂。

27、如权利要求 24 至 26 中任一权利要求所述的产品、组合物或用途，其中所述 TACE 抑制剂如权利要求 2 至 8 中任一权利要求中所定义；所述 Src 抑制化合物如权利要求 9 或如权利要求 10 中所定义且所述 HER-2 抑制化合物如权利要求 11 至 19 中任一权利要求中所主张。

治疗多囊性肾疾病的方法

技术领域

本发明涉及一种治疗多囊性肾疾病的方法。更具体而言，其涉及使用肿瘤坏死因子- α 转化酶(TACE)抑制剂与其他试剂例如 Src 及人类表皮生长因子受体-2(HER-2)激酶抑制剂的组合来治疗疾病。

背景技术

常染色体隐性遗传性多囊性肾疾病(ARPKD)是一种通常发生在新生时期具有严重的肾扩大(由于囊肿迅速扩展)及肝纤维化的遗传性疾病。ARPKD 以约 1:10,000 至 1:40,000 出生发生并造成明显的发病率及死亡率。来自隐性及显性两种形式的 PKD 实验模型的数据已经证实了在囊肿形成及扩大中存在三个关键的病理生理过程：细胞增生增加、液体分泌增加及基质生物学改变。(Marcia NS, Sweeny WE Armer ED: New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease, *Kidney Int.*, 55:1187-1197, 1999)。越来越多的证据已确定 Src 及 MEK 激酶受体在 PKD 细胞增生的发病机理中的关键性作用。

但目前尚不能对多囊性肾疾病进行完全有效的治疗。我们正在研究用来治疗 PKD 的治疗剂。

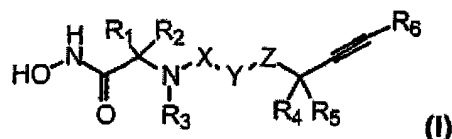
发明内容

本发明提供一种治疗需要治疗的患者的多囊性肾疾病、抑制所述疾病的发展或根除所述疾病的方法，所述方法包括向所述患者提供有效量的 TACE 抑制剂化合物与有效量的呈单独或组合形式的 Src 及 HER-2 激酶抑制剂的组合。

具体实施方式

优选 TACE 抑制剂化合物阐述于 WO 00/44730、WO 00/44749、WO 00/44709、WO 00/44711、WO 00/44710、WO 00/44716、WO 00/44740、WO 00/44713 及 WO 00/44723 中，每一文献皆以引用方式并入本文中。

尤其优选的 TACE 抑制剂化合物包括式 (I) 等



其中:

X 是 SO_2 或 -P(O)-R_{10} ;

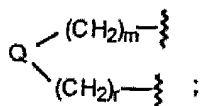
Y 是芳基或杂芳基, 其中前提条件是 X 及 Z 不可键结至 Y 的邻近原子上;

Z 是 O、NH、 CH_2 或 S;

R_1 是氢、芳基、1 至 6 个碳原子的烷基、2 至 6 个碳原子的烯基、2 至 6 个碳原子的炔基;

R_2 是氢、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、3 至 6 个碳原子的环烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 环杂烷基、1 至 6 个碳原子的烷基、2 至 6 个碳原子的烯基、2 至 6 个碳原子的炔基;

或者 R_1 及 R_2 与其所连接的原子一起可形成环, 其中 R_1 及 R_2 表示下式的二价部分:



其中

Q = 碳-碳单键或双键、O、S、SO、 SO_2 、 -N-R_{11} , 或 -CONR_{14} ;

$m = 1-3$;

$r = 1$ 或 2 , 其中前提条件是当 Q 是一键时, r 等于 2 ;

R_3 是氢、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 6 个碳原子的环烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 环杂烷基、芳烷基或杂芳烷基;

或者 R_1 及 R_3 与其所连接的原子一起可形成 5 至 8 元环, 其中 R_1 及 R_3 表示下式的二价部分:



其中 Q 及 m 皆如上文所定义;

A 是芳基或杂芳基;

s 为 0-3;

u 为 1-4;

R_4 及 R_5 各自皆独立为氢或 1 至 6 个碳原子的烷基、 -CN 或 -CCH ;

R_6 是氢、芳基、杂芳基、1 至 6 个碳原子的烷基、2 至 6 个碳原子的烯基、2 至 6 个碳原子的炔基、3 至 6 个碳原子的环烷基或 $\text{-C}_5\text{-C}_8\text{-}$ 环杂烷基;

R_8 及 R_9 各自皆独立为氢、1 至 6 个碳原子的烷基、2 至 6 个碳原子的烯基、2 至

6个碳原子的炔基、3至6个碳原子的环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基或-C₄-C₈-环杂烷基；

R₁₀ 是1至6个碳原子的烷基、3至6个碳原子的环烷基、芳基或杂芳基；

R₁₁ 是氢、1至6个碳原子的烷基、3至6个碳原子的环烷基、芳基、杂芳基、-S(O)_nR₈、-COOR₈、-CONR₈R₉、-SO₂NR₈R₉或-COR₈；

R₁₂ 及 R₁₃ 皆独立选自 H、-OR₈、-NR₈R₉、1至6个碳原子的烷基、2至6个碳原子的烯基、2至6个碳原子的炔基、3至6个碳原子的环烷基、芳基、杂芳基、-COOR₈、-CONR₈R₉；或者 R₁₂ 与 R₁₃ 一起形成3至6个碳原子的-C₃-C₆-环烷基或-C₅-C₈-环杂烷基环；或者 R₁₂ 及 R₁₃ 与其所连接的碳一起形成羰基；

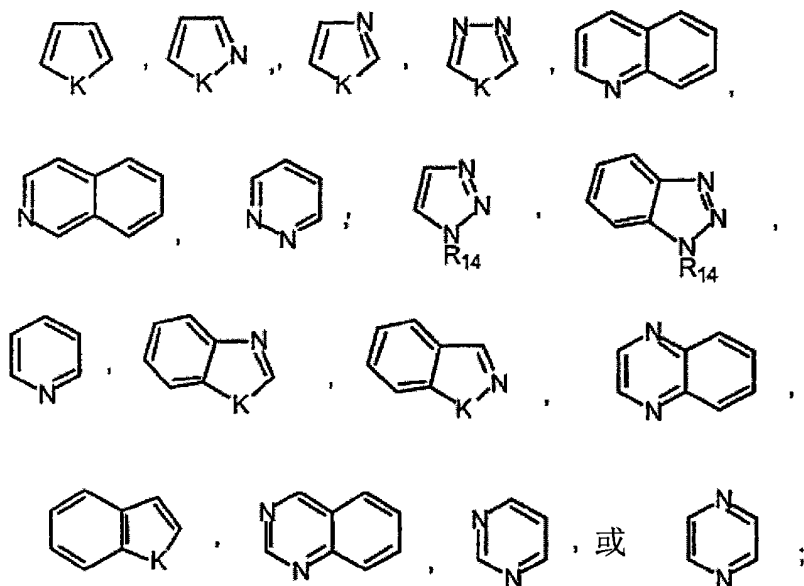
其中前提条件是当 R₁₀ 及 R₁₂ 或 R₁₁ 及 R₁₂ 连接至邻近原子时，其可形成环杂烷基环；

R₁₄ 是氢、芳基、杂芳基、1至6个碳原子的烷基或3至6个碳原子的环烷基；

且 n 为 0-2；

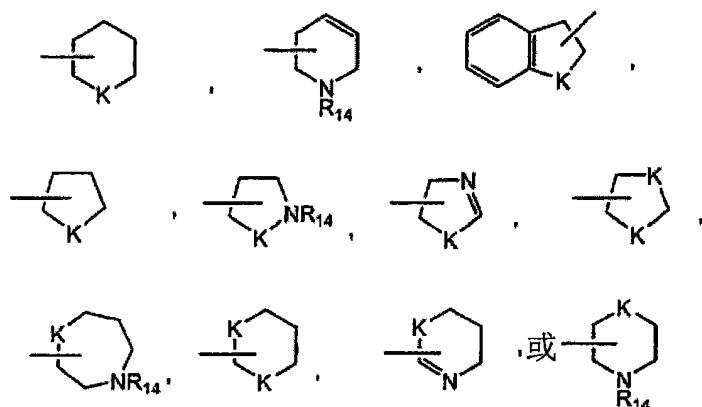
或其医药上可接受的盐。

本文所用杂芳基是具有 1-3 个选自 N、NR₁₄、S 及 O 杂原子的 5-10 元单-或二环状环。杂芳基优选是选自下列的芳香族环：



其中 K 是 O、S 或-NR₁₄ 且 R₁₄ 是氢、芳基、杂芳基、1至6个碳原子的烷基或3至6个碳原子的环烷基。优选杂芳基环包括吡咯、呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三唑、吡唑、咪唑、异噻唑、噻唑、异噻唑、噻唑、吡啶、异吡啶、苯并呋喃、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、喹啉、喹啉、苯并三唑、吡唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并异噻唑及苯并噻唑。杂芳基视情况可经单或二取代。

本文所用环杂烷基是指具有 1 或 2 个选自 N、NR₁₄、S 或 O 杂原子的 5 至 9 元饱和或不饱和单或二环状环。本发明杂环烷基环优选选自：



其中 K 是 NR₁₄、O 或 S 且 R₁₄ 是一键、氢、芳基、杂芳基、1 至 6 个碳原子的烷基或 3 至 6 个碳原子的环烷基。

优选杂环烷基环包括哌啶、哌嗪、吗啉、四氢吡喃、四氢呋喃或吡咯烷。本发明环杂烷基视情况可经单-或二取代。

本文所用芳基是指视情况可经单-、二-或三-取代的苯基或萘基环。

烷基、烯基、炔基及全氟烷基包括直链及支链部分。烷基、烯基、炔基及环烷基可未经取代（碳键结于氢、或链或环中其他碳）或可经单-或多取代。较低碳数烷基部分包含 1 至 6 个碳原子。

本文所用芳烷基是指经取代的烷基即-烷基-芳基，其中烷基是较低碳数烷基且优选是 1 至 3 个碳原子，且芳基如前文所定义。

本文所用杂芳烷基是指经取代的烷基即烷基-杂芳基，其中烷基是较低碳数烷基且优选是 1 至 3 个碳原子，且杂芳基如前文所定义。

卤素意指溴、氯、氟及碘。

芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、烷基、烯基、炔基及环烷基的适宜取代基包括（但不限于）氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、3-6 个碳原子的环烷基、-OR₈、-[O(CH₂)_p]_q-OCH₃、CN、-COR₈、1-4 个碳原子的全氟烷基、1-4 个碳原子的-O-全氟烷基、-CONR₈R₉、-S(O)_nR₈、-S(O)_nR₁₈C(O)OR₈、-S(O)_nR₁₈OR₉、-S(O)_nR₁₈NR₈R₉、-S(O)_nR₁₈NR₈R₉COOR₈、-S(O)_nR₁₈NR₈COR₉、-OPO(OR₈)OR₉、-PO(OR₈)R₉、-OC(O)NR₈R₉、-C(O)NR₈OR₉、-C(O)R₁₈NR₈R₉、-COOR₈、-SO₃H、-NR₈R₉、-N[(CH₂)₂]₂NR₈、-NR₈COR₉、-NR₈C(O)CH=CH 芳基、-NR₈C(O)(CH₂)_nNR₈R₉、-NR₈C(O)CH₂NHCH₂ 芳基、NR₈C(O)R₁₈、-NR₈COOR₉、-SO₂NR₈R₉、-NO₂、-N(R₈)SO₂R₉、-NR₈CONR₈R₉、-NR₈C(=NR₉)NR₈R₉、-NR₈C(=NR₉)N(SO₂R₈)R₉、NR₈C(=NR₉)N(C=OR₈)R₉ 四唑-5-基、-SO₂NHCN、-SO₂NHCONR₈R₉、-(OR₁₈)NR₈S(O)R₉、-(OR₁₈)NR₈C(O)R₉、-(OR₁₈)NR₈C(O)NR₈R₉、-(OR₁₈)NR₈COOR₉、-(OR₁₈)NR₈R₉、苯基、杂芳基或-C₄-C₈-环杂烷基；

其中-NR₈R₉ 可形成如前文所定义的杂环基团，例如吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、噁唑烷、噻唑烷、吡唑烷、哌嗪及氮杂环丁烷环；p 为 1 或 2，

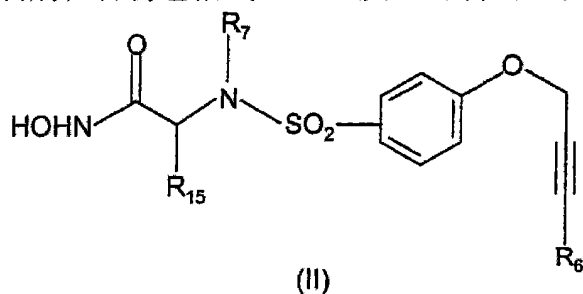
q 为 1 至 3 且

R_{18} 是 1-20 个碳原子的烷基。

在本发明某些优选实施例中, R_8 及 R_{18} 可进一步经卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基及 OH 及 NO_2 取代。

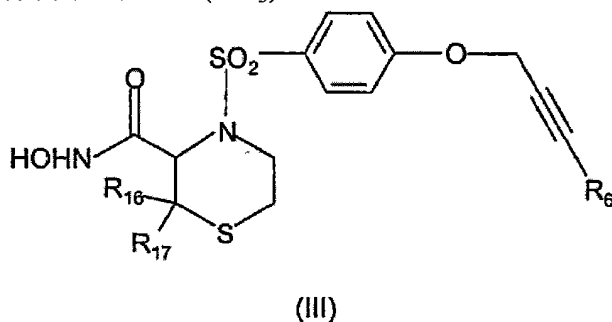
当一部分包含多个具有相同名称的取代基(即, 经 R_1 三取代的苯基)时, 则所述取代基中的每一个(此情况下为 R_1)可相同或不同。

本发明 TACE 抑制剂化合物包括式 II、III 及 IV 的化合物:



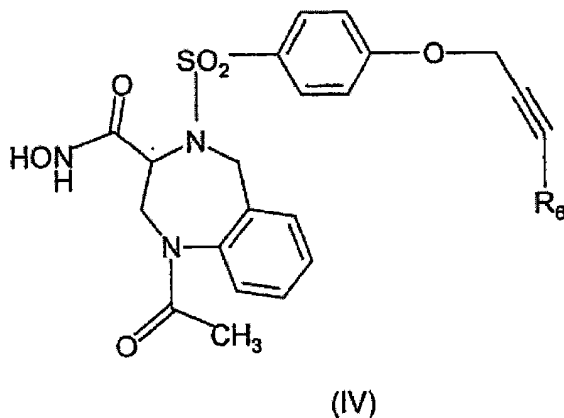
其中

R_6 如上文所定义且优选为 CH_3 及 CH_2OH ; R_7 是 H 或烷基且优选为 H 或甲基; 且 R_{15} 是烷基, 且优选为异丙基及 $CH(CH_3)OH$ 。



其中 R_6 如上文所定义且优选为甲基及 CH_2OH ;

R_{16} 及 R_{17} 是烷基, 优选为甲基。

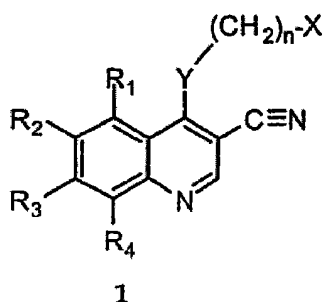


其中 R_6 如上文所定义且优选为甲基。

TACE 抑制剂化合物包括 4-(4-丁-2-炔基氧基-苯磺酰基)-2,2-二甲基-硫代吗啉-3-甲酸羟基酰胺; (3S)-N-羟基-4-({4-[(4-羟基-2-丁炔基)氧基]苯基}磺酰基)-2,2-二甲基-3-

硫代吗啉甲酰胺；(2R)-N-羟基-2-[(4-[(4-羟基-2-丁炔基)氧基]苯基]磺酰基)(甲基氨基)-3-甲基丁酰胺；及(2R,3S)-2-[(4-(2-丁炔基氧基)苯基]磺酰基)氨基)-N,3-二羟基丁酰胺。

本发明亦涵盖一种通过使用 TACE 抑制剂化合物与呈单独或组合形式的 Src 或 HER-2 受体激酶抑制剂的组合治疗 ARPKD 的方法，其中所述 Src 抑制剂包括下式化合物：



其中：

X 是 3-7 个碳原子的环烷基，其视情况经 1 个或多个 1 至 6 个碳原子的烷基取代；或者是吡啶环、嘧啶环或苯环；其中所述吡啶环、嘧啶环或苯环视情况可经选自下列组成的群组的取代基单-、二-或三取代：卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基及苄甲酰基氨基；

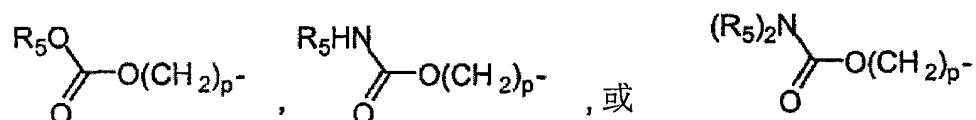
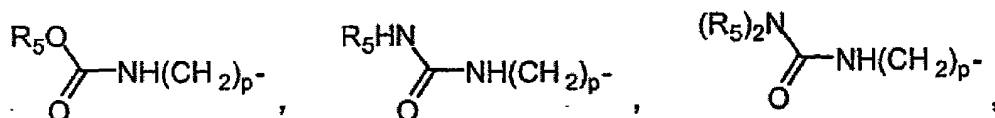
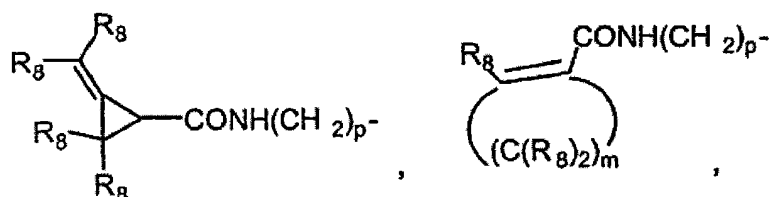
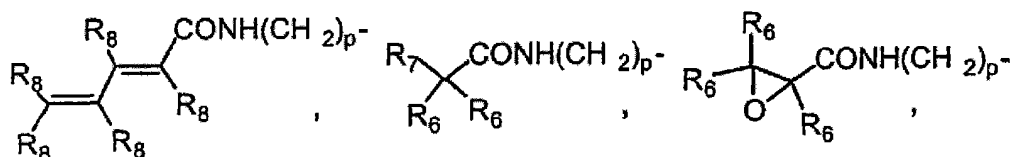
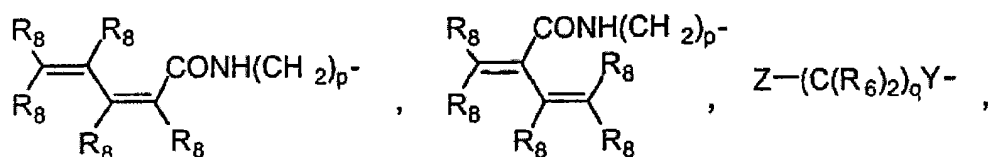
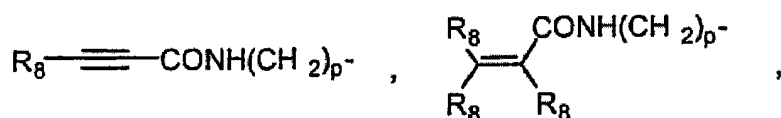
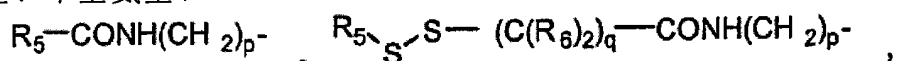
n 为 0-1；

Y 是 -NH-、-O-、-S-或 -NR-；

R 是 1-6 个碳原子的烷基；

R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 各自皆独立为氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的烯基氧基、2-6 个碳原子的炔基氧基、羟甲基、卤代甲基、1-6 个碳原子的烷酰基氧基、3-8 个碳原子的烯酰基氧基、3-8 个碳原子的炔酰基氧基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、4-9 个碳原子的烯酰基氧基甲基、4-9 个碳原子的炔酰基氧基甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰氨基、2-6 个碳原子的烯基磺酰氨基、2-6 个碳原子的炔基磺酰氨基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、羟基氨基、1-4 个碳原子的烷氧基氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、1-4 个碳原子

的氨基烷基、2-7 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-14 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、苯基氨基、苄基氨基、



R_5 是 1-6 个碳原子的烷基、视情况经 1 个或多个卤素原子取代的烷基、苯基、或视情况经 1 个或多个卤素、1-6 个碳原子的烷氧基、三氟甲基、氨基、硝基、氰基或 1-6 个碳原子的烷基取代的苯基。

R_6 是氢、1-6 个碳原子的烷基或 2-6 个碳原子的烯基；

R_7 是氯或溴

R_8 是氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基

氨基烷基、3-12 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、4-12 个碳原子的 N-环烷基氨基烷基、5-18 个碳原子的 N-环烷基-N-烷基氨基烷基、7-18 个碳原子的 N,N-二环烷基氨基烷基、其中烷基是 1-6 个碳原子的吗啉基-N-烷基、其中烷基是 1-6 个碳原子的哌啶基-N-烷基、其中任一烷基是 1-6 个碳原子的 N-烷基-哌啶基-N-烷基、3-11 个碳原子的氮杂环烷基-N-烷基、1-6 个碳原子的羟烷基、2-8 个碳原子的烷氧基烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、氯、氟或溴；

Z 是氨基、羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、其中烷基部分是 1-6 个碳原子的烷基氨基、其中各烷基部分是 1-6 个碳原子的二烷基氨基、吗啉基、哌啶基、其中烷基部分是 1-6 个碳原子的 N-烷基哌啶基、或吡咯烷基；

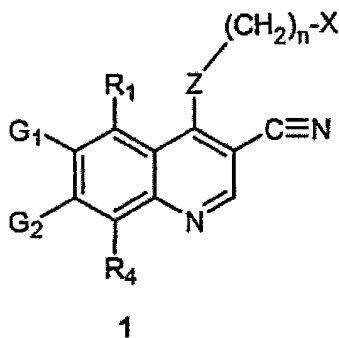
$m = 1-4$, $q = 1-3$ 且 $p = 0-3$;

位于邻接碳原子上的任一取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 可一起为二价基团 $-O-C(R_8)_2-O-$ ；或其医药上可接受的盐，其中前提条件是当 Y 是 $-NH-$ 时， R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 皆为氢，且 n 为 0，X 不为 2-甲基苯基。

优选的 Src 受体激酶抑制剂化合物阐述于美国专利第 6,002,008 号及欧洲专利第 EP-B-0973746 号中，所述化合物皆以引用方式并入本文中。化合物 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-喹啉-3-甲腈尤其优选。

优选的 HER-2 受体激酶抑制剂化合物阐述于美国专利第 6,288,082 号及欧洲专利第 EP-B-1117659 号中，所述化合物皆以引用方式并入本文中。

本发明包括具有以下结构的 HER-2 受体激酶抑制剂：



其中：

X 是 8-12 个原子的二环芳基或二环杂芳基环系统，其中所述二环杂芳基环包含 1-4 个选自 N、O 及 S 的杂原子，且前提条件是所述二环杂芳基环不包含 O-O、S-S 或 S-O 键且其中所述二环芳基或二环杂芳基环视情况可经选自由下列组成的群组的取代基单-、二-、三-或四取代：卤素、氧基、硫基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子

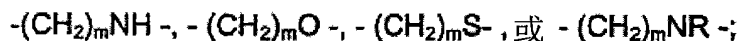
的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲基巯基及苯甲酰基氨基；或

X 是具有下式的基团：



其中 A 是吡啶环、嘧啶环或苯环；其中所述吡啶环、嘧啶环或苯环视情况可经选自由下列组成的群组的取代基单-或二取代：卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲基巯基及苯甲酰基氨基；

T 键结至 A 的碳上且为：



L 是未经取代的苯环或经选自由下列组成的群组的取代基单-、二-或三取代的苯环：卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲基巯基及苯甲酰基氨基；条件是仅当 $m > 0$ 且 T 不是 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 时，L 才可为未经取代的苯环；或

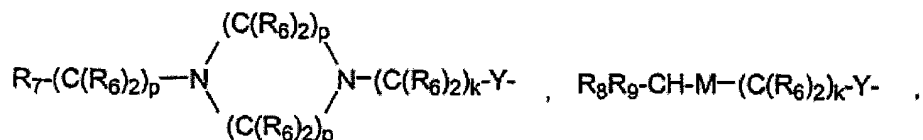
L 是 5 元或 6 元杂芳基环，其中所述杂芳基环包含 1 至 3 个选自 N、O 及 S 的杂

原子, 其中前提条件是所述杂芳基环不包含 O-O、S-S 或 S-O 键, 且其中所述杂芳基环视情况可经选自由下列组成的群组的取代基单-或二取代: 卤素、氧基、硫基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、硫基、甲基硫基及苯甲酰基氨基;

Z 是 -NH-、-O-、-S- 或 -NR-;

R 是 1-6 个碳原子的烷基或 2-7 个碳原子的烷羰基;

G₁、G₂、R₁ 及 R₄ 各自皆独立为氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的烯基氧基、2-6 个碳原子的炔基氧基、羟甲基、卤代甲基、1-6 个碳原子的烷酰基氧基、3-8 个碳原子的烯酰基氧基、3-8 个碳原子的炔酰基氧基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、4-9 个碳原子的烯酰基氧基甲基、4-9 个碳原子的炔酰基氧基甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰氨基、2-6 个碳原子的烯基磺酰氨基、2-6 个碳原子的炔基磺酰氨基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、羟基氨基、1-4 个碳原子的烷氧基氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2 至 12 个碳原子的二烷基氨基、N-烷基氨基甲酰基、N,N-二烷基氨基甲酰基、4 至 12 个碳原子的 N-烷基-N-烯基氨基、6-12 个碳原子的 N,N-二烯基氨基、苯基氨基、苄基氨基、



R₇-(C(R₆)₂)_q-Y-, R₇-(C(R₆)₂)_p-M-(C(R₆)₂)_k-Y-, 或 Het-(C(R₆)₂)_q-W-(C(R₆)₂)_k-Y-;

或者 R₁ 及 R₄ 皆如上文所定义且 G₁ 或 G₂ 或两者皆为 R₂-NH-;

或者若所述取代基 R₁、G₂、G₃ 或 R₄ 中任一个位于邻接碳原子上, 则其可一起视为二价基团 -O-C(R₆)₂-O-;

Y 是选自由下列组成的群组的二价基团:

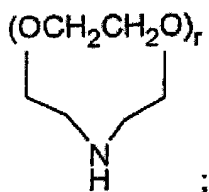
$-(\text{CH}_2)_a-$, $-\text{O}-$, 及 $-\text{N}-$;
 R_6

R_7 是 $-\text{NR}_6\text{R}_6$ 、 $-\text{OR}_6$ 、 $-\text{J}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)_3^+$ 或 $-\text{NR}_6(\text{OR}_6)$;

M 是 $>\text{NR}_6$ 、 $-\text{O}-$ 、 $>\text{N}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p\text{NR}_6\text{R}_6$ 或 $>\text{N}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{OR}_6$;

W 是 $>\text{NR}_6$ 、 $-\text{O}-$ 或是一键;

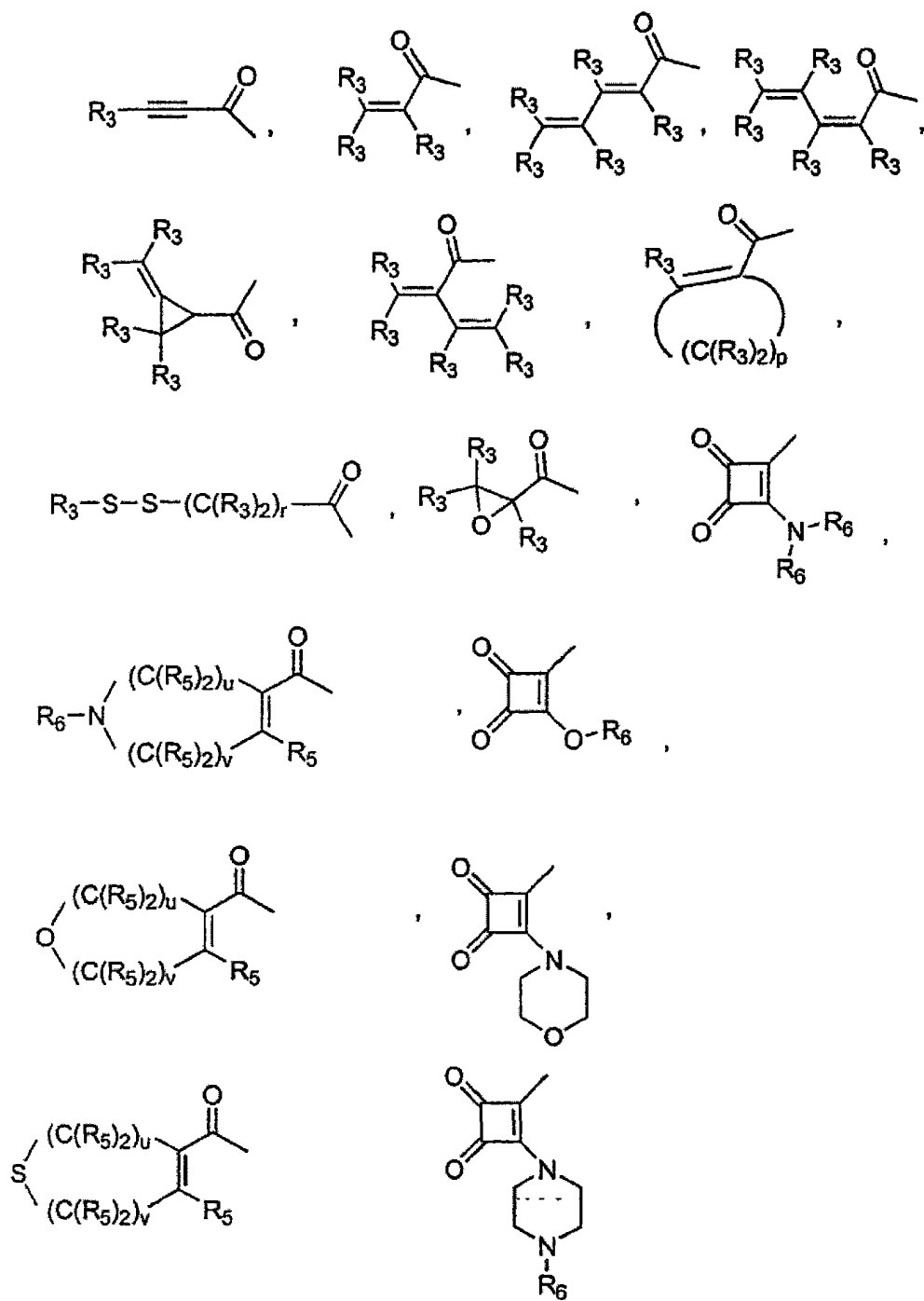
Het 是选自由下列组成的群组: 吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉 S,S-二氧化物、哌啶、吡咯烷、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、噻唑烷、四唑、哌嗪、呋喃、噻吩、四氢噻吩、四氢呋喃、二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环、四氢吡喃及

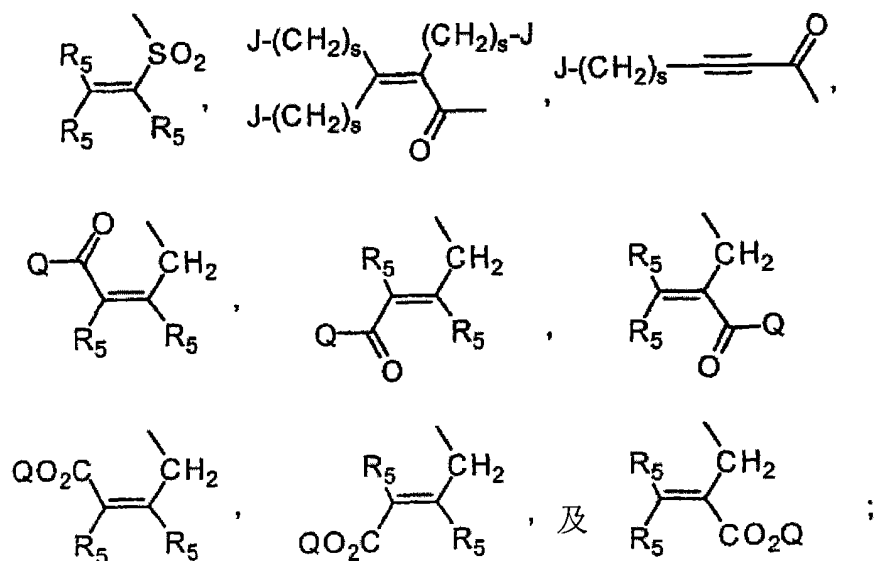


其中 Het 视情况在碳或氮上经 R_6 单-或二取代, 视情况在碳上经羟基、 $-\text{N}(\text{R}_6)_2$ 或 $-\text{OR}_6$ 单-或二取代, 视情况在碳上经单价基团 $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$ 或 $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$ 单或二取代, 且视情况在饱和碳上经二价基团 $-\text{O}-$ 或 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{O}-$ 单或二取代;

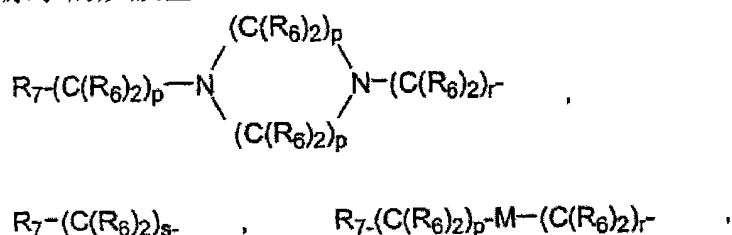
R_6 是氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的环烷基、2-7 个碳原子的烷羰基、羧基烷基 (2-7 个碳原子)、苯基或视情况经 1 个或多个以下基团取代的苯基: 卤素、1-6 个碳原子的烷氧基、三氟甲基、氨基、1-3 个碳原子的烷基氨基、2-6 个碳原子的二烷基氨基、硝基、氰基、叠氮基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧基甲基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基或 1-6 个碳原子的烷基; 其中前提条件是所述烯基或炔基部分经由饱和碳原子键结至氮或氧

R_2 是选自由下列组成的群组:



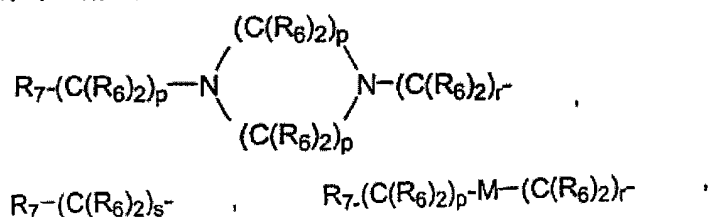


R_3 独立为氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



$\text{R}_8\text{R}_9-\text{CH}-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r$, 或 $\text{Het}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q-\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r$;

R_5 独立为氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



$\text{R}_8\text{R}_9-\text{CH}-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r$, 或 $\text{Het}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q-\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r$;

R_8 及 R_9 各自独立为 $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{NR}_6\text{R}_6$ 或 $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{OR}_6$;

J 独立为氢、氯、氟或溴;

Q 是 1-6 个碳原子的烷基或氢;

$a = 0$ 或 1 ;

$g = 1-6$;

$k = 0-4$;

n 为 $0-1$;

m 为 $0-3$;

$p = 2-4$;

$q = 0-4$;

$r = 1-4$;

$s = 1-6$;

$u = 0-4$ 且 $v = 0-4$, 其中 $u+v$ 的和为 $2-4$;

或其医药上可接受的盐,

前体条件是

当 R_6 是 $2-7$ 个碳原子的烯基或 $2-7$ 个碳原子的炔基时, 此烯基或炔基部分经由饱和碳原子键结至氮或氧原子;

且进一步须

当 Y 是 $-NR_6$ -且 R_7 是 $-NR_6R_6$ 、 $-N(R_6)_3^+$ 或 $-NR_6(OR_6)$ 时, 则 $g = 2-6$;

当 M 是 $-O$ -且 R_7 是 $-OR_6$ 时, 则 $p = 1-4$;

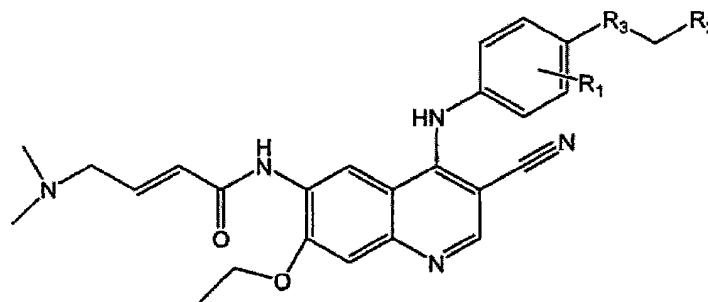
当 Y 是 $-NR_6$ -时, 则 $k = 2-4$;

当 Y 是 $-O$ -且 M 或 W 是 $-O$ -时, 则 $k = 1-4$

当 W 不是经由氮原子与 Het 键结的键时, 则 $q = 2-4$

且当 W 是经由氮原子与 Het 键结的键且 Y 是 $-O$ -或 $-NR_6$ -时, 则 $k = 2-4$ 。

HER-2 受体激酶抑制剂化合物亦包括具有下式的化合物:



式 11

其中:

R_1 是卤素;

R_2 是吡啶基、噻吩、视情况经取代的嘧啶或视情况经取代的苯环, 其中所述苯基或嘧啶环可未经取代、经单取代或经二取代; 且

R_3 是 $-O$ -或 $-S$ -。

优选的 HER-2 受体激酶抑制剂化合物包括(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺、(E)-N-{4-[4-(苄基氧基)-3-氯苯胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺、(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺

胺、(E)-N-(4-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基}-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺、(2E)-N-(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-2-基硫基)苯基]氨基}-3-氰基-7-甲氧基-6-喹啉基)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺、(E)-N-(4-{3-氯-4-[(4,6-二-甲基-2-嘧啶基)硫基]苯胺基}-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺, 一种包括(E)-N-{4-[3-氯-4-(1,3-噻唑-2-基硫基)苯胺基]-3-氰基-7-甲氧基-6-喹啉基}-4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]-2-丁烯酰胺的化合物或其医药上可接受的盐。

在本发明中, Src 或 HER-2 受体激酶抑制剂化合物的“有效量”尤其根据个体患者及疾病严重程度而变化, 但通常其至少为约 5 mg/kg。优选范围是约 10 至 50 mg/kg。

在本发明中, TACE 抑制剂化合物的“有效量”将随包括个体患者及疾病严重程度在内的各种因素而变化。通常, 所述有效量至少为约 5 mg/kg。优选范围是约 20 至 40 mg/kg。

此药物的给药方案可为每天 1 次至数次或可为更低频率。优选为以更低频率给药, 例如每隔一天、每三天或一周给药 1 次。

在本发明中, 术语 TACE 抑制剂、TACE 抑制剂化合物、EGFR 受体激酶抑制剂及 EGFR 受体激酶抑制剂化合物包括所有光学异构体及非对映异构体以及医药上可接受的盐。

当本发明化合物包含碱性部分时, 医药上可接受的盐可由有机及无机酸形成, 例如乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、苯二甲酸、氢氯酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸及类似习知可接受的酸。当本发明化合物包含酸性部分时, 盐亦可由有机及无机碱形成, 优选为碱金属盐, 例如钠、锂或钾盐。

本发明化合物可包含一个不对称碳原子且本发明某些化合物可包含 1 个或多个不对称中心并因此可产生光学异构体及非对映异构体。虽然未显示出立体化学结构, 但是本发明包括所述光学异构体及非对映异构体; 以及外消旋及经拆分、对映体纯的 R 及 S 立体异构体; 以及所述 R 及 S 立体异构体的其他混合物及其医药上可接受的盐。已确认, 一种包括非对映异构体及对映异构体在内的光学异构体或立体异构体可具有优于其他异构体的有利性质。因此, 当揭示并陈述本发明时, 当揭示一种外消旋混合物时, 其明确涵盖揭示而且主张包括非对映异构体及对映异构体在内的光学异构体或大体上不含其他异构体的立体异构体二者。

将有效量的本发明化合物提供给患者。所述化合物可以液体或固体形式经口或通过注射提供。此外, 所述化合物可经由前药路径提供给患者, 其中所述患者实际上在体内将给予他或她的物质转成本发明 TACE 抑制剂或 EGFR 受体激酶抑制剂中的一种或多种。

下列实例仅阐述本发明。而非由此限制本发明。

实例 1

在活体外针对来自人类多囊性肾疾病(PKD)样品的原始集合小管(CT)细胞、得自

人类 PKD 的大鼠类似物的对照样及囊性原始 CT 细胞及得自 PKD 的 BPK 小鼠模型的对照样及囊性条件永生化 CT 细胞单独研究 TACE 抑制剂或对与 Src 抑制剂、HER-2 抑制剂或组合 Src 抑制剂及 HER-2 抑制剂或 Src 抑制剂及 HER-2 抑制剂组合的组合进行研究。呈现囊肿发展及生长降低的表现。亦呈现关于化合物毒性、细胞增生、EGFR、c-Src、MEK 及下游靶的位点特异性磷酸化水平的额外信息。

实例 2

在 PCK 大鼠（人类 PKD 的大鼠类似物）活体内单独研究 TACE 抑制剂或对与 Src 抑制剂、HER-2 抑制剂、或组合 Src 抑制剂及 HER-2、或 Src 抑制剂及 HER-2 抑制剂组合抑制剂的组合进行研究以测定所述化合物单独或组合对改善肾及肝二者囊肿发生及生长进展的效能。使用介于每天及每三天 10 至 60 mg/kg 间的剂量对 3 个对照大鼠及 3 个囊性大鼠实施初步研究。在出生后第 7 天开始，以不同浓度及频率腹膜内投与 Src 抑制剂直至出生后第 28 天。评价存活肾及肝功能、形态分析（囊肿大小及数量）以及 c-Src 上游及下游靶的位点特异性磷酸化水平。当测定具有最大效果且毒性最小的剂量时，将 10 个对照动物及 10 个囊性动物治疗最少 10 周。对正常及囊性动物实施完整的尸体剖检。