

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027544.1

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1856327A

[22] 申请日 2004.9.23

[21] 申请号 200480027544.1

[30] 优先权

[32] 2003.9.23 [33] US [31] 60/505,250

[86] 国际申请 PCT/EP2004/010686 2004.9.23

[87] 国际公布 WO2005/027972 英 2005.3.31

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.23

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·博尔德 J·B·步吕根

J·M-J·黄 F·R·小金德

H·莱恩 E·J·拉图尔

P·W·曼利 J·M·伍德

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 21 页 说明书 44 页

[54] 发明名称

VEGF 受体抑制剂与化疗剂的组合

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗患有增殖性疾病或与持续性血管发生有关的疾病的患者的组合疗法。患者用 VEGF 抑制剂化合物以及一种或多种化疗剂进行治疗。

1. 预防或治疗增殖性疾病的方法,该方法包括施用药物有效量的下列成分的组合:

(a) VEGF 抑制剂化合物; 和

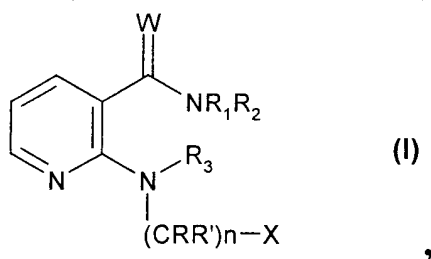
(b) 一种或多种化疗剂, 选自:

- i. 芳香酶抑制剂,
- ii. 抗雌激素药、抗雄激素药(特别是患前列腺癌时)或戈那瑞林激动剂,
- iii. 拓扑异构酶 I 抑制剂或拓扑异构酶 II 抑制剂,
- iv. 微管活化剂、烷化剂、抗肿瘤抗代谢药物或铂配合物,
- v. 靶向/减小蛋白或脂类激酶活性或者蛋白或脂类磷酸酶活性的化合物, 其它抗血管生成化合物或诱导细胞分化过程的化合物,
- vi. 缓激肽 1 受体或血管紧张素 II 拮抗剂,
- vii. 环加氧酶抑制剂、二磷酸酯化合物、肝素酶抑制剂(防止硫酸乙酰肝素降解)如 PI-88、生物应答修饰剂, 优选淋巴因子或干扰素, 例如干扰素 γ 、遍在蛋白化抑制剂或阻断抗细胞凋亡途径的抑制剂,
- viii. Ras 致癌同种型抑制剂或法尼基转移酶抑制剂,
- ix. 端粒酶抑制剂, 例如 telomestatin,
- x. 蛋白酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、蛋氨酸氨基肽酶抑制剂, 例如 bengamide 或其衍生物, 或蛋白酶体抑制剂, 例如 PS-341,
- xi. 用于治疗血液恶性病的药物或 FMS 样酪氨酸激酶抑制剂;
- xii. HSP90 抑制剂;
- xiii. HDAC 抑制剂;
- xiv. mTOR 抑制剂;
- xv. 抑生长素受体拮抗剂;
- xvi. 整联蛋白拮抗剂;
- xvii. 抗白血病的化合物;
- xviii. 破坏肿瘤细胞的方法, 如电离辐射;

- xix. EDG 结合剂;
- xx. 邻氨基苯甲酸酰胺类激酶抑制剂;
- xxi. 核糖核苷酸还原酶抑制剂;
- xxii. S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;
- xxiii. 抗 VEGF 或 VEGFR 的抗体;
- xxix. 光动力疗法;
- xx. 抑制血管的类固醇类;
- xxi. 含有皮质类固醇的植入物;
- xxii. AT1 受体拮抗剂; 以及
- xxiii. ACE 抑制剂。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 VEGF 抑制剂化合物为

(i) 式(I)化合物或其 N-氧化物或可能的互变异构体, 或可药用盐,



其中

n 为 1 至 6 且包括 6;

W 为 O 或 S;

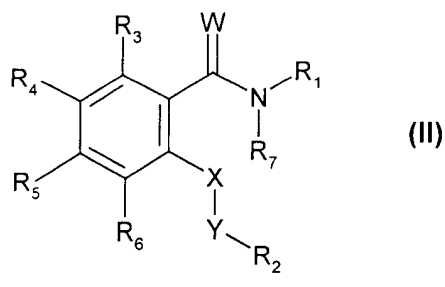
R_1 和 R_3 彼此独立地代表氢、低级烷基或低级酰基;

R_2 代表环烷基、芳基或者单环或二环杂芳基, 其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子, 各基团是未被取代的或者被单-或多-取代;

R 和 R' 彼此独立地为氢或低级烷基; 且

X 代表芳基或者单环或二环杂芳基, 其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子, 各基团是未被取代的或者被单-或多-取代;

(ii) 式(II)化合物或其 N-氧化物或可药用盐,



其中

W 为 O 或 S;

X 为 NR₈;

Y 为 CR₉R₁₀-(CH₂)_n, 其中

R₉ 和 R₁₀ 彼此独立地为氢或低级烷基; 且

n 为 0 至 3 的整数且包括 0 和 3; 或者

Y 为 SO₂;

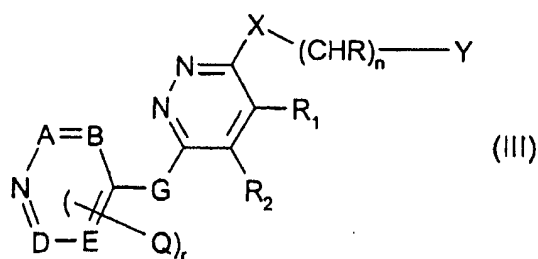
R₁ 为芳基;

R₂ 为包含一个或多个环氮原子的单环或二环杂芳基, 例外的是, R₂ 不代表 2-邻苯二酰亚氨基, 并且当 Y=SO₂ 时不代表 2,1,3-苯并噻二唑-4-基;

R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地为 H 或除氢之外的取代基; 且

R₇ 和 R₈ 彼此独立地为 H 或低级烷基; 或者

(iii) 式(III)化合物:



其中

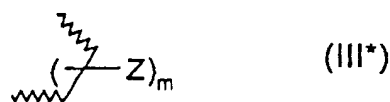
r 为 0-2,

n 为 0-2,

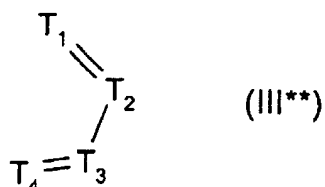
m 为 0-4,

R₁ 和 R₂ (i) 为低级烷基, 或

(ii) 一起形成子式(III*)中的桥连,



该连接经两个末端碳原子完成，或
(iii)一起形成子式(III**)中的桥连，



其中一个或两个的环成员 T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 为氮且其余环成员各自为 CH，该连接经 T_1 和 T_4 完成；

A、B、D 和 E 彼此独立地为 N 或 CH，条件是这些基团中不超过 2 个为 N；

G 为低级亚烷基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}$ 、氧杂(-O-)、硫杂(-S-)或亚氨基(-NH-)；

Q 为低级烷基；

R 为 H 或低级烷基；

X 为亚氨基、氧杂或硫杂；

Y 为未取代或取代的芳基、吡啶基或者未取代或取代的环烷基；且

Z 为氨基、单-或二-取代的氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨甲酰基、N-单-或 N,N-二-取代的氨甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷基硫基、烷基苯硫基、苯磺酰基、苯基低级烷基亚磺酰基或烷基苯基亚磺酰基，假如存在 1 个以上的取代基 Z，则基团 Z 彼此相同或不同；

且其中以波形线表征的键如果存在的话，则为单键或双键；

或所定义化合物的 N-氧化物，其中 1 个或多个 N 原子上载有氧原子，或含有至少一个成盐基团的该化合物的可药用盐。

3. 权利要求 1 的方法，其中 VEGF 抑制剂化合物为 1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其可药用盐。

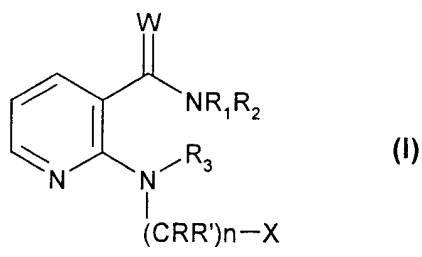
4. 权利要求 1 的方法，该方法包括施用药物有效量的下列成分的组合：

(a) VEGF 抑制剂化合物; 和

(b) 一种或多种化疗剂, 选自 HDAC 抑制剂、微管活化剂、EGF 受体酪氨酸激酶家族的抑制剂、mTOR 抑制剂、COX-2 抑制剂、电离辐射、IGF-IR 抑制剂、芳香酶抑制剂、二磷酸酯化合物、Bcr-Abl 激酶抑制剂、FLT-3 激酶抑制剂、ALK 抑制剂、c-Kit 抑制剂、血小板源性生长因子受体抑制剂、Raf 激酶抑制剂、HSP-90 抑制剂、抗 VEGF 和 VEGFR 的抗体、MMP 抑制剂、SRC 抑制剂、法尼基转移酶抑制剂和 EDG 结合剂。

5. 权利要求 4 的方法, 其中 VEGF 抑制剂化合物为

(i) 式(I)化合物或其 N-氧化物或可能的互变异构体, 或可药用盐,



其中

n 为 1 至 6 且包括 6;

W 为 O 或 S;

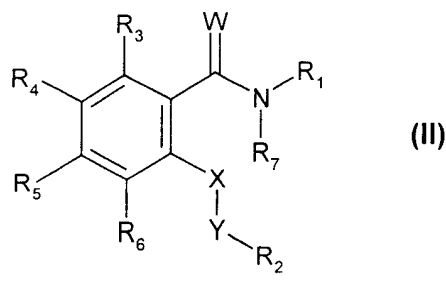
R₁ 和 R₃ 彼此独立地代表氢、低级烷基或低级酰基;

R₂ 代表环烷基、芳基或者单环或二环杂芳基, 其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子, 各基团是未被取代的或者被单-或多-取代;

R 和 R' 彼此独立地为氢或低级烷基; 且

X 代表芳基或者单环或二环杂芳基, 其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子, 各基团是未被取代的或者被单-或多-取代;

(ii) 式(II)化合物或其 N-氧化物或可药用盐,



其中

W 为 O 或 S;

X 为 NR_8 ;

Y 为 $\text{CR}_9\text{R}_{10}-(\text{CH}_2)_n$, 其中

R_9 和 R_{10} 彼此独立地为氢或低级烷基; 且

n 为 0 至 3 的整数且包括 0 和 3; 或者

Y 为 SO_2 ;

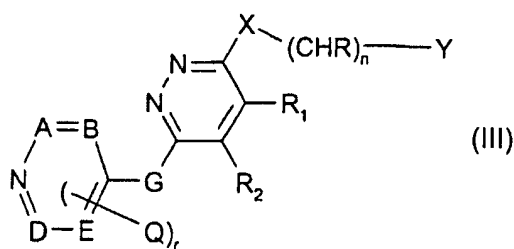
R_1 为芳基;

R_2 为包含一个或多个环氮原子的单环或二环杂芳基, 例外的是, R_2 不代表 2-邻苯二酰亚氨基, 并且当 $\text{Y}=\text{SO}_2$ 时不代表 2,1,3-苯并噻二唑-4-基;

R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地是 H 或除氢之外的取代基; 且

R_7 和 R_8 彼此独立地为 H 或低级烷基; 或者

(iii) 式(III)化合物



其中

r 为 0-2,

n 为 0-2,

m 为 0-4,

R_1 和 R_2 (i) 为低级烷基, 或

(ii) 一起形成子式(III*)中的桥连,

$$\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} (\text{---Z})_m \quad (III^*)$$

该连接经两个末端碳原子完成，或
(iii)一起形成子式(III**)中的桥连，

$$\begin{array}{c} T_1 \\ \parallel \\ T_2 \\ / \\ T_3 \\ \parallel \\ T_4 \end{array} \quad (III^{**})$$

其中一个或两个的环成员 T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 为氮且其余环成员各自为 CH，该连接经 T_1 和 T_4 完成；

A、B、D 和 E 彼此独立地为 N 或 CH，条件是这些基团中不超过 2 个为 N；

G 为低级亚烷基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基、 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ 、氧杂(-O-)、硫杂(-S-)或亚氨基(-NH-);

O 为低级烷基;

R 为 H 或低级烷基:

X为亚氨基、氧杂或硫杂:

Y 为未取代或取代的芳基、吡啶基或者未取代或取代的环烷基；且

Z 为氨基、单-或二-取代的氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨甲酰基、N-单-或 N,N-二-取代的氨甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯磺酰基、苯基低级烷基亚磺酰基或烷基苯基亚磺酰基, 假如存在 1 个以上的取代基 Z, 则基团 Z 彼此相同或不同;

且其中以波形线表征的键如果存在的话, 则为单键或双键;
或所定义化合物的 N-氧化物, 其中 1 个或多个 N 原子上载有氧原子,
或含有至少一个成盐基团的该化合物的可药用盐。

6. 权利要求 4 的方法, 其中 VEGF 抑制剂化合物为 1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其可药用盐。

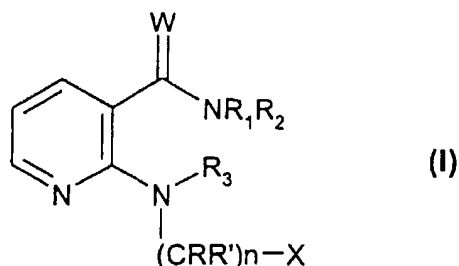
7. 权利要求1的方法,该方法包括施用药物有效量的下列成分的组合:

(a) VEGF 抑制剂化合物；和

(b) 一种或多种化疗剂，选自：N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐、N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐、埃坡霉素及其衍生物、紫杉烷类、discodermolides、长春花生物碱、秋水仙碱、吉非替尼、IGF-IR 抑制剂、曲妥单抗、RAD001、CCI-779、雷帕霉素、AP23573、lumiracoxib、塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔、5-FU、铂配合物、DNA 烷化剂、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦、唑来膦酸、帕米膦酸、伊马替尼如尤其是甲磺酸伊马替尼、PD173955、PKC412、MLN518、干扰素、Ara-C、bisulfan、SU101、SU6668、GFB-111、BAY43-9006、PD184352、17-AAG、格尔德霉素相关性化合物以及根赤壳素。

8. 权利要求 7 的方法，其中 VEGF 抑制剂化合物为

(i) 式(I)化合物或其 N-氧化物或可能的互变异构体，或可药用盐，



其中

n 为 1 至 6 且包括 6；

W 为 O 或 S；

R₁ 和 R₃ 彼此独立地代表氢、低级烷基或低级酰基；

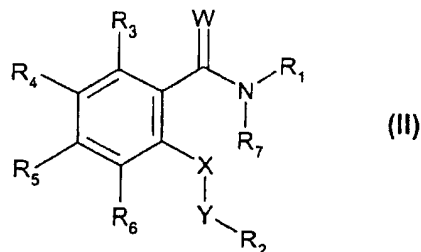
R₂ 代表环烷基、芳基或者单环或二环杂芳基，其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子，各基团是未被取代的或者被单-或多-取代；

R 和 R' 彼此独立地为氢或低级烷基；且

X 代表芳基或者单环或二环杂芳基，其中杂芳基包含一个或多个环氮

原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子，各基团是未被取代的或者被单-或多-取代；

(ii) 式(II)化合物或其 N-氧化物或可药用盐，



其中

W 为 O 或 S；

X 为 NR₈；

Y 为 CR₉R₁₀-(CH₂)_n，其中

R₉ 和 R₁₀ 彼此独立地为氢或低级烷基；且

n 为 0 至 3 的整数且包括 0 和 3；或者

Y 为 SO₂；

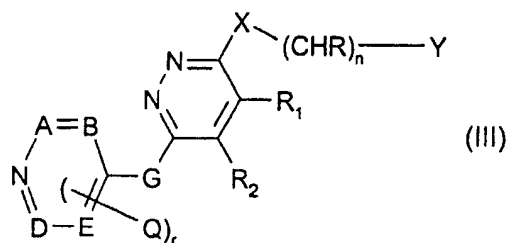
R₁ 为芳基；

R₂ 为包含一个或多个环氮原子的单环或二环杂芳基，例外的是，R₂ 不代表 2-邻苯二酰亚氨基，并且当 Y=SO₂ 时不代表 2,1,3-苯并噻二唑-4-基；

R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地为 H 或除氢之外的取代基；且

R₇ 和 R₈ 彼此独立地为 H 或低级烷基；或者

(iii) 式(III)化合物



其中

r 为 0-2，

n 为 0-2，

9. 权利要求 7 的方法, 其中 VEGF 抑制剂化合物为 1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其可药用盐。

10. 药物组合物, 其包含:

(a) VEGF 抑制剂化合物; 和

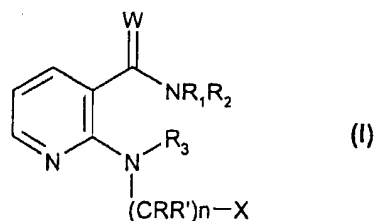
(b) 一种或多种化疗剂, 选自:

- i. 芳香酶抑制剂,
- ii. 抗雌激素药、抗雄激素药(特别是患前列腺癌时)或戈那瑞林激动剂,
- iii. 拓扑异构酶 I 抑制剂或拓扑异构酶 II 抑制剂,
- iv. 微管活化剂、烷化剂、抗肿瘤抗代谢药物或铂配合物,
- v. 靶向/减小蛋白或脂类激酶活性或者蛋白或脂类磷酸酶活性的化合物, 其它抗血管生成化合物或诱导细胞分化过程的化合物,
- vi. 缓激肽 1 受体或血管紧张素 II 拮抗剂,
- vii. 环加氧酶抑制剂、二磷酸酯化合物、肝素酶抑制剂(防止硫酸乙酰肝素降解)如 PI-88、生物应答修饰剂, 优选淋巴因子或干扰素, 例如干扰素 γ 、遍在蛋白化抑制剂或阻断抗细胞凋亡途径的抑制剂,
- viii. Ras 致癌同种型抑制剂或法尼基转移酶抑制剂,
- ix. 端粒酶抑制剂, 例如 telomestatin,
- x. 蛋白酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、蛋氨酸氨基肽酶抑制剂, 例如 bengamide 或其衍生物, 或蛋白酶体抑制剂, 例如 PS-341,
- xi. 用于治疗血液恶性病的药物或 FMS 样酪氨酸激酶抑制剂;
- xii. HSP90 抑制剂;
- xiii. HDAC 抑制剂;
- xiv. mTOR 抑制剂;
- xv. 抑生长素受体拮抗剂;
- xvi. 整联蛋白拮抗剂;
- xvii. 抗白血病的化合物;
- xviii. 破坏肿瘤细胞的方法, 如电离辐射;
- xix. EDG 结合剂;

- xx. 邻氨基苯甲酸酰胺类激酶抑制剂;
- xxi. 核糖核苷酸还原酶抑制剂;
- xxii. S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;
- xxiii. 抗 VEGF 或 VEGFR 的抗体;
- xxix. 光动力疗法;
- xx. 抑制血管的类固醇类;
- xxi. 含有皮质类固醇的植入物;
- xxii. AT1 受体拮抗剂; 以及
- xxiii. ACE 抑制剂。

11. 权利要求 10 的药物组合物, 其中 VEGF 抑制剂化合物为

(i) 式(I)化合物或其 N-氧化物或可能的互变异构体, 或可药用盐,



其中

n 为 1 至 6 且包括 6;

W 为 O 或 S;

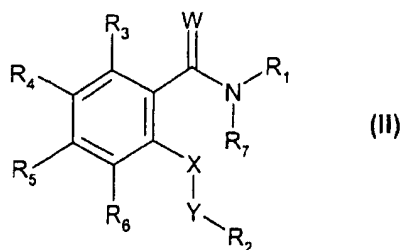
R₁ 和 R₃ 彼此独立地代表氢、低级烷基或低级酰基;

R₂ 代表环烷基、芳基或者单环或二环杂芳基, 其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子, 各基团是未被取代的或者被单-或多-取代;

R 和 R' 彼此独立地为氢或低级烷基; 且

X 代表芳基或者单环或二环杂芳基, 其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子, 各基团是未被取代的或者被单-或多-取代;

(ii) 式(II)化合物或其 N-氧化物或可药用盐,



其中

W 为 O 或 S;

X 为 NR_8 ;

Y 为 $\text{CR}_9\text{R}_{10}(\text{CH}_2)_n$, 其中

R_9 和 R_{10} 彼此独立地为氢或低级烷基; 且

n 为 0 至 3 的整数且包括 0 和 3; 或者

Y 为 SO_2 ;

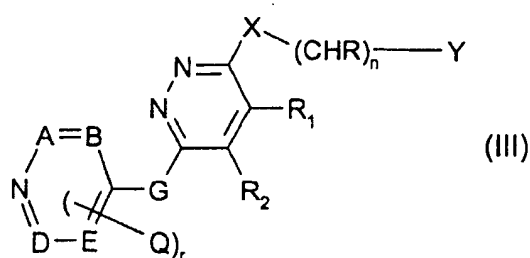
R_1 为芳基;

R_2 为包含一个或多个环氮原子的单环或二环杂芳基, 例外的是, R_2 不代表 2-邻苯二酰亚氨基, 并且当 $\text{Y}=\text{SO}_2$ 时不代表 2,1,3-苯并噻二唑-4-基;

R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地是 H 或除氢之外的取代基; 且

R_7 和 R_8 彼此独立地为 H 或低级烷基; 或者

(iii) 式(III)化合物:



其中

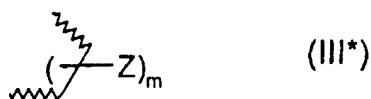
r 为 0-2,

n 为 0-2,

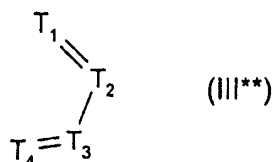
m 为 0-4,

R_1 和 R_2 (i) 为低级烷基, 或

(ii) 一起形成子式(III*)中的桥连,



该连接经两个末端碳原子完成，或
(iii)一起形成子式(III**)中的桥连，



其中一个或两个的环成员 T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 为氮且其余环成员各自为 CH，该连接经 T_1 和 T_4 完成；

A、B、D 和 E 彼此独立地为 N 或 CH，条件是这些基团中不超过 2 个为 N；

G 为低级亚烷基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}$ 、氧杂($-\text{O}-$)、硫杂($-\text{S}-$)或亚氨基($-\text{NH}-$)；

Q 为低级烷基；

R 为 H 或低级烷基；

X 为亚氨基、氧杂或硫杂；

Y 为未取代或取代的芳基、吡啶基或者未取代或取代的环烷基；且

Z 为氨基、单-或二-取代的氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨甲酰基、N-单-或 N,N-二-取代的氨甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯磺酰基、苯基低级烷基亚磺酰基或烷基苯基亚磺酰基，假如存在 1 个以上的取代基 Z，则基团 Z 彼此相同或不同；

且其中以波形线表征的键如果存在的话，则为单键或双键；

或所定义化合物的 N-氧化物，其中 1 个或多个 N 原子上载有氧原子，或含有至少一个成盐基团的该化合物的可药用盐。

12. 权利要求 10 的药物组合物，其中 VEGF 抑制剂化合物为 1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其可药用盐。

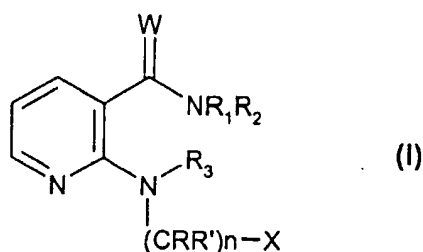
13. 权利要求 10 的药物组合物，其包含：

(a) VEGF 抑制剂化合物; 和

(b) 一种或多种化疗剂, 选自 HDAC 抑制剂、微管活化剂、EGF 受体酪氨酸激酶家族的抑制剂、mTOR 抑制剂、COX-2 抑制剂、电离辐射、IGF-IR 抑制剂、芳香酶抑制剂、二磷酸酯化合物、Bcr-Abl 激酶抑制剂、FLT-3 激酶抑制剂、ALK 抑制剂、c-Kit 抑制剂、血小板源性生长因子受体抑制剂、Raf 激酶抑制剂、HSP-90 抑制剂、抗 VEGF 和 VEGFR 的抗体、MMP 抑制剂、SRC 抑制剂、法尼基转移酶抑制剂和 EDG 结合剂。

14. 权利要求 13 的药物组合物, 其中 VEGF 抑制剂化合物为

(i) 式(I)化合物或其 N-氧化物或可能的互变异构体, 或可药用盐,



其中

n 为 1 至 6 且包括 6;

W 为 O 或 S;

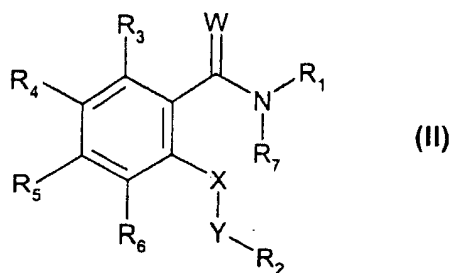
R₁ 和 R₃ 彼此独立地代表氢、低级烷基或低级酰基;

R₂ 代表环烷基、芳基或者单环或二环杂芳基, 其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子, 各基团是未被取代的或者被单-或多-取代;

R 和 R' 彼此独立地为氢或低级烷基; 且

X 代表芳基或者单环或二环杂芳基, 其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子, 各基团是未被取代的或者被单-或多-取代;

(ii) 式(II)化合物或其 N-氧化物或可药用盐,



其中

W 为 O 或 S;

X 为 NR_8 ;

Y 为 $\text{CR}_9\text{R}_{10}-(\text{CH}_2)_n$, 其中

R_9 和 R_{10} 彼此独立地为氢或低级烷基; 且

n 为 0 至 3 的整数且包括 0 和 3; 或者

Y 为 SO_2 ;

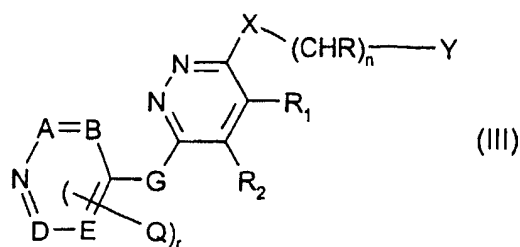
R_1 为芳基;

R_2 为包含一个或多个环氮原子的单环或二环杂芳基, 例外的是, R_2 不代表 2-邻苯二酰亚氨基, 并且当 $\text{Y}=\text{SO}_2$ 时不代表 2,1,3-苯并噻二唑-4-基;

R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地是 H 或除氢之外的取代基; 且

R_7 和 R_8 彼此独立地为 H 或低级烷基; 或者

(iii) 式(III)化合物



其中

r 为 0-2,

n 为 0-2,

m 为 0-4,

R_1 和 R_2 (i)为低级烷基, 或

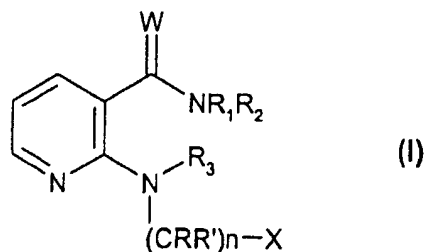
(ii)一起形成子式(III*)中的桥连,

(a) VEGF 抑制剂化合物；和

(b) 一种或多种化疗剂，选自：N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐、N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐、埃坡霉素及其衍生物、紫杉烷类、discodermolides、长春花生物碱、秋水仙碱、吉非替尼、IGF-IR 抑制剂、曲妥单抗、RAD001、CCI-779、雷帕霉素、AP23573、lumiracoxib、塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔、5-FU、铂配合物、DNA 烷化剂、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦、唑来膦酸、帕米膦酸、伊马替尼尤其是甲磺酸伊马替尼、PD173955、PKC412、MLN518、干扰素、Ara-C、bisulfan、SU101、SU6668、GFB-111、BAY43-9006、PD184352、17-AAG、格尔德霉素相关性化合物以及根赤壳素。

17. 权利要求 16 的药物组合物，其中 VEGF 抑制剂化合物为

(i) 式(I)化合物或其 N-氧化物或可能的互变异构体，或可药用盐，



其中

n 为 1 至 6 且包括 6；

W 为 O 或 S；

R₁ 和 R₃ 彼此独立地代表氢、低级烷基或低级酰基；

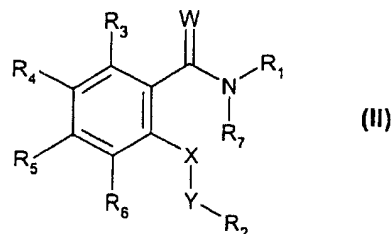
R₂ 代表环烷基、芳基或者单环或二环杂芳基，其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子，各基团是未被取代的或者被单-或多-取代；

R 和 R'彼此独立地为氢或低级烷基；且

X 代表芳基或者单环或二环杂芳基，其中杂芳基包含一个或多个环氮

原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子，各基团是未被取代的或者被单-或多-取代；

(ii) 式(II)化合物或其 N-氧化物或可药用盐，



其中

W 为 O 或 S；

X 为 NR₈；

Y 为 CR₉R₁₀-(CH₂)_n，其中

R₉ 和 R₁₀ 彼此独立地为氢或低级烷基；且

n 为 0 至 3 的整数且包括 0 和 3；或者

Y 为 SO₂；

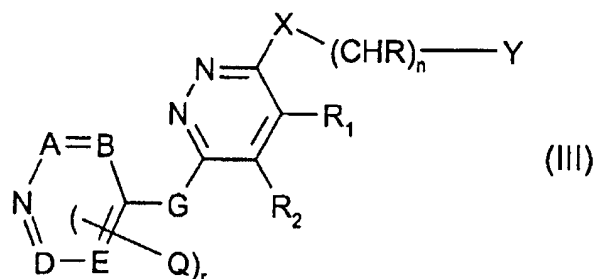
R₁ 为芳基；

R₂ 为包含一个或多个环氮原子的单环或二环杂芳基，例外的是，R₂ 不代表 2-邻苯二酰亚氨基，并且当 Y=SO₂ 时不代表 2,1,3-苯并噻二唑-4-基；

R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地是 H 或除氢之外的取代基；且

R₇ 和 R₈ 彼此独立地为 H 或低级烷基；或者

(iii) 式(III)化合物



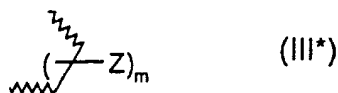
其中

r 为 0-2，

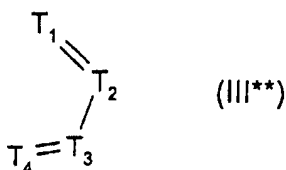
n 为 0-2，

m 为 0-4,

R₁ 和 R₂ (i) 为低级烷基, 或
(ii) 一起形成子式(III*)中的桥连,



该连接经两个末端碳原子完成, 或
(iii) 一起形成子式(III**)中的桥连,



其中一个或两个的环成员 T₁、T₂、T₃ 和 T₄ 为氮且其余环成员各自为 CH, 且该连接经 T₁ 和 T₄ 完成;

A、B、D 和 E 彼此独立地为 N 或 CH, 条件是这些基团中不超过 2 个为 N;

G 为低级亚烷基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基、-CH₂-O-、-CH₂-S-、-CH₂-NH、氧杂(-O-)、硫杂(-S-)或亚氨基(-NH-);

Q 为低级烷基;

R 为 H 或低级烷基;

X 为亚氨基、氧杂或硫杂;

Y 为未取代或取代的芳基、吡啶基或者未取代或取代的环烷基; 且

Z 为氨基、单-或二-取代的氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨甲酰基、N-单-或 N,N-二-取代的氨甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯磺酰基、苯基低级烷基亚磺酰基或烷基苯基亚磺酰基, 假如存在 1 个以上的取代基 Z, 则基团 Z 彼此相同或不同;

且其中以波形线表征的键如果存在的话, 则为单键或双键;

或所定义化合物的 N-氧化物, 其中 1 个或多个 N 原子上载有氧原子, 或含有至少一个成盐基团的该化合物的可药用盐。

18. 权利要求 16 的药物组合物，其中 VEGF 抑制剂化合物为 1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其可药用盐。

19. 权利要求 1 的方法，其中增殖性疾病选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、淋巴瘤、头和/或颈部癌症以及食管癌、胃癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌和宫颈癌。

VEGF 受体抑制剂与化疗剂的组合

本发明涉及用包含下列成分的药剂的组合来预防或治疗哺乳动物、尤其是人的增殖性疾病或者与持续性血管发生有关或由其引发的疾病的方法：

- (a)血管内皮生长因子(VEGF)受体蛋白酪氨酸激酶抑制剂(VEGF 抑制剂)；
以及
- (b)一种或多种化疗剂。

本发明还涉及药物组合物，其包含：

- (a)VEGF 抑制剂；
- (b)一种或多种化疗剂；和
- (c)可药用载体。

本发明还涉及商业包装或产品，其包含：

- (a)VEGF 抑制剂的药用制剂；和
- (b)化疗剂的药用制剂，用于同时、并行、分别或依次使用。

组合组分(a)和(b)可以以一个组合单位剂型或以两个独立单位剂型一起、相继或分别给药。单位剂型还可以是固定组合。

发明背景

在胚胎发育和正常生长期间以及在大量病理性异常和疾病中，在调节血管系统及其组成生长和分化的网状结构中心存在有血管生成因子(称为 VEGF 或 VGEF, 最初称为血管通透因子(VPF))及其细胞受体。参见 Breier 等人, *Trends Cell Biol*, 第 6 卷, 第 454-456 页(1996)及其中引用的文献。

VEGF 是由正常细胞系和肿瘤细胞系产生的通过二硫键连接的 46-kDa 二聚糖蛋白。它是内皮细胞特异性的促细胞分裂剂，在体内试验系

统(例如家兔角膜)中显示出血管生成活性,对内皮细胞和单核细胞有趋化性,并且诱导内皮细胞中的纤溶酶原激活物,该激活物在毛细血管的形成过程中参与细胞外基质的蛋白水解降解。已知有许多 VEGF 的同工型,其生物活性相当,但分泌它们的细胞种类以及与肝素结合的能力有差异。此外,还有 VEGF 家族的其它成员,如胎盘生长因子和 VEGF-C。

VEGF 受体是跨膜受体酪氨酸激酶。它们的特征为具有七个免疫球蛋白样结构域的胞外域和胞内酪氨酸激酶结构域。已知有多种类型的 VEGF 受体,例如 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3。

大量的人肿瘤,尤其是神经胶质瘤和癌,表达出高水平的 VEGF 及其受体。因此有人提出这样的假设:由肿瘤细胞释放的 VEGF 可能以旁分泌方式刺激毛细血管的生长和肿瘤内皮组织的增殖,从而通过增加血液供给来加速肿瘤的生长。VEGF 表达的增加可以解释神经胶质瘤患者出现脑水肿的原因。已经从其中 VEGF 表达或 VEGF 活性被抑制的研究中得到了 VEGF 作为体内肿瘤血管生成因子起作用的直接证据。这通过抑制 VEGF 活性的抗体、抑制信号转导的显性阴性 VEGFR-2 突变体或者通过使用反义-VEGF RNA 技术得到。所有这些方法由于抑制肿瘤血管生成而使得体内神经胶质瘤细胞系或其它肿瘤细胞系的生长减少。

血管生成被认为是肿瘤生长超过约 1-2mm 最大直径的绝对必要条件;到该极限之前,氧和营养素可以通过扩散提供给肿瘤细胞。因此,各种肿瘤,无论其来源和起因如何,在达到一定大小后其生长均依赖于血管生成。

三种主要机理在血管生成抑制剂的抗肿瘤活性中起重要作用:1)抑制血管尤其是毛细血管的生长,成为无血管的静止瘤,其结果是由于在细胞凋亡和增殖之间达到平衡而没有净肿瘤生长;2)由于缺乏进入和来自肿瘤的血流而阻止肿瘤细胞的转移;和 3)抑制内皮细胞增殖,从而避免了通常形成血管的内皮细胞对周围组织产生的旁分泌生长刺激作用。

越来越多的证据表明 VEGF 抑制剂当与其它化疗剂组合时甚至更有效。在效能和安全性上,既有协同又有加和的优点。化疗剂与 VEGF 抑制剂的组合的治疗作用对组合的每种组分而言可产生较低的安全剂量范围。

发明概述

本发明涉及用包含下列成分的药剂的组合来预防或治疗哺乳动物、尤其是人的增殖性疾病或者与持续性血管发生有关或由其引发的疾病的方法：

(a)VEGF 抑制剂；和

(b)一种或多种化疗剂。

本发明还涉及药物组合物，其包含：

(a)VEGF 抑制剂；

(b)一种或多种化疗剂；和

(c)可药用载体。

本发明还涉及商业包装或产品，其包含：

(a)VEGF 抑制剂的药用制剂；和

(b)化疗剂的药用制剂，用于同时、并行、分别或依次使用。

化疗剂

术语“化疗剂”为广义的化疗剂，包括许多具有不同作用机理的化疗剂。这些化疗剂中的一些与 VEGF 抑制剂组合可导致癌症治疗的改善。通常，化疗剂根据作用机理分类。许多可获得的治疗剂为多种肿瘤发展途径的抗代谢物，或者与肿瘤细胞的 DNA 反应。还有抑制酶(如拓扑异构酶 I 和拓扑异构酶 II)的药物或抗有丝分裂药。

术语“化疗剂”包括但不限于：

- i. 芳香酶抑制剂，
- ii. 抗雌激素药、抗雄激素药(特别是患前列腺癌时)或戈那瑞林激动剂，
- iii. 拓扑异构酶 I 抑制剂或拓扑异构酶 II 抑制剂，
- iv. 微管活化剂、烷化剂、抗肿瘤抗代谢药物或铂配合物，
- v. 靶向/减小蛋白或脂类激酶活性或者蛋白或脂类磷酸酶活性的化合物，其它抗血管生成化合物或诱导细胞分化过程的化合物，
- vi. 缓激肽 1 受体或血管紧张素 II 拮抗剂，

- vii. 环加氧酶抑制剂、二磷酸酯化合物、肝素酶抑制剂(heparanase) (防止硫酸乙酰肝素降解)如 PI-88、生物应答修饰剂, 优选淋巴因子或干扰素, 例如干扰素 γ 、遍在蛋白化抑制剂或阻断抗细胞凋亡途径的抑制剂,
- viii. Ras 致癌同种型抑制剂或法尼基转移酶抑制剂,
- ix. 端粒酶抑制剂, 例如 telomestatin,
- x. 蛋白酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、蛋氨酸氨基肽酶抑制剂, 例如 bengamide 或其衍生物, 或蛋白酶体抑制剂, 例如 PS-341 (bortezomib/Velcade),
- xi. 用于治疗血液恶性病的药物或 FMS 样酪氨酸激酶抑制剂;
- xii. HSP90 抑制剂;
- xiii. 组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂;
- xiv. mTOR 抑制剂;
- xv. 抑生长素受体拮抗剂;
- xvi. 整联蛋白拮抗剂;
- xvii. 抗白血病的化合物;
- xviii. 破坏肿瘤细胞的方法, 如电离辐射;
- xix. EDG 结合剂;
- xx. 邻氨基苯甲酸酰胺类激酶抑制剂;
- xxi. 核糖核苷酸还原酶抑制剂;
- xxii. S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;
- xxiii. 抗 VEGF 或 VEGFR 的抗体;
- xxix. 光动力疗法;
- xx. 抑制血管的类固醇类;
- xxi. 含有皮质类固醇的植入物;
- xxii. AT1 受体拮抗剂; 以及
- xxiii. ACE 抑制剂。

如本文所用的术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素生成，即将雄甾烯二酮和睾酮底物分别转化为雌酮和雌二醇的化合物。该术语包括但不限于甾类，尤其是阿他美坦、依西美坦和福美坦，和特别是非甾类，尤其是氨鲁米特、罗谷亚胺、吡鲁米特、曲洛司坦、睾内酯、酮康唑、伏氟唑、法屈唑、阿那曲唑和来曲唑。依西美坦的市售形式为 AROMASIN；福美坦的市售形式为 LENTARON；法屈唑的市售形式为 AFEMA；阿那曲唑的市售形式为 ARIMIDEX；来曲唑的市售形式为 FEMARA 或 FEMAR；氨鲁米特的市售形式为 ORIMETEN。本发明中包含芳香酶抑制剂化疗剂的组合对治疗激素受体阳性肿瘤如乳腺癌特别有效。

如本文所用的术语“抗雌激素药”涉及在雌激素受体水平拮抗雌激素效应的化合物。该术语包括但不限于他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬可例如以市售形式如 NOLVADEX 的形式给药；盐酸雷洛昔芬可例如以市售形式如 EVISTA 的形式给药；氟维司群可按 US 4,659,516 中公开的内容制得，市售形式为 FASLODEX。本发明中包含抗雌激素药化疗剂的组合对治疗雌激素受体阳性肿瘤如乳腺癌特别有效。

如本文所用的术语“抗雄激素药”涉及能抑制雄性激素生物学效应的任一物质，包括但不限于比卡鲁胺(CASODEX)，其可按照例如 US 4,636,505 中公开的内容配制。

如本文所用的术语“戈那瑞林激动剂”包括但不限于阿巴瑞克、戈舍瑞林和醋酸戈舍瑞林。戈舍瑞林在 US 4,100,274 中公开，市售形式为 ZOLADEX。阿巴瑞克可例如按照 US 5,843,901 中公开的内容配制。

如本文所用的术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”包括但不限于托泊替康、伊立替康、gimatecan、喜树碱及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱衍合物 PNU-166148 (WO99/17804 中的化合物 A1)。伊立替康可例如以市售形式如商标 CAMPTOSAR 的形式给药。托泊替康可例如以市售形式如商标 HYCAMTIN 的形式给药。

如本文所用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括但不限于蒽环霉素类如阿霉素(包括脂质体制剂，例如 CAELYX)、柔红霉素、表柔比星、伊达

比星和奈莫柔比星(nemorubicin); 蒽醌米托蒽醌和洛索蒽醌; 和鬼臼脂素(podophillotoxines)依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷的市售形式为 ETOPOPHOS; 替尼泊苷的市售形式为 VM 26-BRISTOL; 阿霉素的市售形式为 ADRIBLASTIN 或 ADRIAMYCIN; 表柔比星的市售形式为 FARMORUBICIN; 伊达比星的市售形式为 ZAVEDOS; 米托蒽醌的市售形式为 NOVANTRON。

术语“微管活化药”涉及微管稳定药、微管去稳定药和微管蛋白聚合抑制剂, 包括但不限于紫杉烷类如紫杉醇和多西他赛; 长春花生物碱如长春花碱、特别是硫酸长春花碱, 长春花新碱、特别是硫酸长春花新碱和长春瑞滨; discodermolide; 秋水仙碱; 和埃坡霉素及其衍生物, 如埃坡霉素 B 或 D 或其衍生物。紫杉醇以例如 TAXOL 的形式给药; 多西他赛以例如 TAXOTERE 的形式给药; 硫酸长春花碱以例如 VINBLASTIN R.P. 的形式给药; 硫酸长春花新碱以例如 FARMISTIN 的形式给药; Discodermolide 可例如按照 US 5,010,099 公开的内容得到。还包括在 US 6,194,181、WO 98/10121、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461 以及 WO 00/31247 中公开的埃坡霉素衍生物。尤其优选埃坡霉素 A 和/或 B。

如本文所用的术语“烷化剂”包括但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丙氨酸氮芥或亚硝基脲(BCNU 或 Gliadel)、洛莫司汀以及替莫唑胺。环磷酰胺以例如市售形式如商标为 CYCLOSTIN 的形式给药; 异环磷酰胺以例如市售形式如商标为 HOLOXAN 的形式给药; 替莫唑胺以例如市售形式如商标为 TEMODAL 的形式给药。

术语“抗肿瘤抗代谢药物”包括但不限于 5-氟尿嘧啶(5-FU); 卡培他滨; 吉西他滨; DNA 脱甲基化剂, 如 5-氮杂胞苷和地西他滨; 甲氧蝶呤; 依达曲沙; 以及叶酸拮抗剂如培美曲塞。卡培他滨以例如市售形式如商标为 XELODA 的形式给药; 吉西他滨以 GEMZAR 的形式给药。还包括单克隆抗体曲妥单抗, 它例如以市售形式如 HERCEPTIN 的形式给药。

如本文所用的术语“铂配合物”包括但不限于卡铂、顺铂和奥沙利铂。卡铂以例如市售形式如商标为 CARBOPLAT 的形式给药; 奥沙利铂以

ELOXATIN 的形式给药。

如本文所用的术语“靶向/减小蛋白或脂类激酶活性的化合物”包括但不限于：蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂激酶抑制剂，例如

- i) 靶向、减小或抑制血小板源性生长因子受体(PDGFR)活性的化合物，尤其是抑制 PDGF 受体的化合物，例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如伊马替尼、SU101、SU6668 和 GFB-111；
- ii) 靶向、减小或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)活性的化合物；
- iii) 靶向、减小或抑制胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)活性的化合物，尤其是抑制 IGF-1R 受体的化合物，如在 WO 02/092599 中公开的化合物；尤其是反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和顺式-7-(3-氮杂环丁-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺或这些化合物的可药用盐；
- iv) 靶向、减小或抑制 Trk 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物；
- v) 靶向、减小或抑制 Axl 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物；
- vi) 靶向、减小或抑制 RET 受体酪氨酸激酶活性的化合物；
- vii) 靶向、减小或抑制 c-kit 受体酪氨酸激酶活性的化合物，尤其是抑制 c-kit 受体的化合物，例如伊马替尼；
- viii) 靶向、减小或抑制 c-Abl 族成员及其基因融合产物例如 BCR-Abl 家族及其基因融合产物如 Bcr-Abl 激酶活性的化合物，例如尤其是抑制 c-Abl 族成员及其基因融合产物的化合物，例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如来自 ParkeDavis 的伊马替尼、PD180970、AG957、NSC 680410 或 PD173955；
- ix) 靶向、减小或抑制蛋白激酶 C (PKC)和丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf 家族成员、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK 和 Ras/MAPK 家族或 PI3 激酶 (PI3K)家族或 PI3 激酶相关性激酶家族的成员和/或细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)的成员的活性的化合物，尤其是在美国专利

5,093,330 中公开的那些星孢素衍生物,例如米喹妥林;其它化合物的实例包括例如 UCN-01; 沙芬戈; BAY 43-9006; 苔藓抑素 1; 哌立福辛; 伊莫福新; RO 318220 和 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 异喹啉化合物,如在 WO 00 / 09495 中公开的那些; FTIs; PD184352 或 QAN697 (PI3K 抑制剂);

- x) 靶向、减小或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,包括甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC/GLIVEC)或酪氨酸磷酸化抑制剂。酪氨酸磷酸化抑制剂优选是低分子量($M_r < 1500$)的化合物或其可药用盐,尤其是选自亚苄基羧基丁二腈类或 S-芳基苯羧基丁二腈或双底物(bisubstrate)喹啉类的化合物,更尤其是选自 Tyrphostin 23/RG-50810、AG 99、Tyrphostin AG 213、Tyrphostin AG 1748、Tyrphostin AG 490、Tyrphostin B44、Tyrphostin B44 (+)对映异构体、Tyrphostin AG 555、AG 494、Tyrphostin AG 556 和 AG957 以及 adaphostin (4-[(2,5-二羧基)甲基]氨基}-苯甲酸金刚烷基酯, NSC 680410)的化合物; 和
- xi) 靶向、减小或抑制受体酪氨酸激酶(均二聚体或杂二聚体的 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)的表皮生长因子家族活性的化合物,例如靶向、减小或抑制表皮生长因子受体家族活性的化合物尤其是抑制 EGF 受体酪氨酸激酶家族成员(例如 EGF 受体、ErbB2、ErbB3 和 ErbB4)或与 EGF 或 EGF 相关性配体结合的化合物、蛋白质或抗体,特别是在 WO 97/02266 (例如实施例 39 的化合物)或在 EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983 和尤其是 WO 96/30347 (例如称为 CP 358774 的化合物)、WO 96/33980 (例如化合物 ZD 1839)和 WO 95/03283 (例如化合物 ZM105180)中概括和具体公开的化合物,例如曲妥单抗(Herceptin®)、西妥昔单抗、吉非替尼(gefitinib, Iressa)、埃罗替尼(erlotinib, Tarceva™)、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 或 E7.6.3 以及在 WO 03/013541 中公开的

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物。

术语“抗体”指例如完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少两种完整抗体形成的多特异性抗体和抗体碎片，只要该抗体碎片能表现出希望的生物学活性。

靶向/减小蛋白或脂质磷酸酶活性的化合物例如是磷酸酶 1、磷酸酶 2A、PTEN 或 CDC25 抑制剂，如冈田酸或其衍生物的。

其它抗血管生成的化合物包括其活性是另一种机制(例如与蛋白质或脂质激酶抑制无关的机制)的化合物，例如沙利度胺(THALOMID)和 TNP-470。

诱导细胞分化过程的化合物例如是视黄酸、 α -、 γ -或 δ -生育酚或 α -、 γ -或 δ -生育三烯酚。

如本文所用的术语“环加氧酶抑制剂”包括但不限于例如 COX-2 抑制剂、5-烷基取代的 2-芳基氨基苯基乙酸及其衍生物，例如塞来考昔(CELEBREX)、罗非考昔(VIOXX)、艾托考昔、伐地考昔或 5-烷基-2-芳基氨基苯基乙酸如 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯氨基)苯基乙酸(lumiracoxib, PREXIGE)。

如本文所用的术语“二膦酸酯化合物”包括但不限于依替膦酸、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。“依替膦酸”以例如市售形式如商标为 DIDRONEL 的形式给药；“氯膦酸”以例如市售形式如商标为 BONEFOS 的形式给药；“替鲁膦酸”以例如市售形式如商标为 SKELID 的形式给药；“帕米膦酸”以例如市售形式如商标为 ARELIA 的形式给药；“阿仑膦酸”以例如市售形式如商标为 FOSAMAX 的形式给药；“伊班膦酸”以例如市售形式如商标为 BONDRANAT 的形式给药；“利塞膦酸”以例如市售形式如商标为 ACTONEL 的形式给药；“唑来膦酸”以例如市售形式如商标为 ZOMETA 的形式给药。

如本文中所用的术语“肝素酶抑制剂”指靶向、减小或抑制硫酸肝素降解的化合物。该术语包括但不限于 PI-88。

如本文中所用的术语“生物应答修饰剂”指淋巴因子或干扰素，例如

干扰素 γ 。

如本文中所用的术语“Ras 致癌同种型”，例如 H-Ras、K-Ras 或 N-Ras，指靶向、减小或抑制 Ras 致癌活性的化合物，例如法尼基转移酶抑制剂 (FTIs)，例如 L-744832、DK8G557 或 R115777 (Zarnestra)。

如本文中所用的术语“端粒酶抑制剂”指靶向、减小或抑制端粒酶活性的化合物。靶向、减小或抑制端粒酶活性的化合物尤其是抑制端粒酶受体的化合物，例如 telomestatin。

如本文中所用的术语“蛋氨酸氨基肽酶抑制剂”指靶向、减小或抑制蛋氨酸氨基肽酶活性的化合物。靶向、减小或抑制蛋氨酸氨基肽酶活性的化合物例如是 bengamide 或其衍生物。

如本文中所用的术语“蛋白酶体抑制剂”指靶向、减小或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向、减小或抑制蛋白酶体活性的化合物例如包括 PS-341 和 MLN 341。

如本文所用的术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或“MMP 抑制剂”包括但不限于胶原模拟肽和非模拟肽抑制剂；四环素衍生物例如异羟肟酸模拟肽抑制剂巴马司他及其口服可生物利用的类似物马立马司他(BB-2516)、普琳司他(AG3340)、metastat (NSC 683551)BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

如本文中所用的术语“用于治疗血液恶性病的药物”包括但不限于 FMS 样酪氨酸激酶抑制剂，例如靶向、减小或抑制 Flt-3 活性的化合物；干扰素；阿糖胞苷(Ara-C)；bisulfan；以及 ALK 抑制剂，即靶向、减小或特别是抑制间变性淋巴瘤激酶(ALK)的化合物。

如本文中所用的术语“FMS 样酪氨酸激酶抑制剂”包括但不限于靶向、减小或抑制 FMS 样酪氨酸激酶受体的化合物，尤其是例如抑制 Flt -3 的化合物、蛋白质或抗体，例如 PKC412、米哚妥林、星孢素衍生物、SU11248 以及 MLN518。

如本文中所用的术语“HSP90 抑制剂”包括但不限于靶向、减小或抑制 HSP90 固有的 ATP 酶活性的化合物；经遍在蛋白质蛋白酶体途径来降

解、靶向、减小或抑制 HSP90 客户蛋白(client proteins)的化合物。靶向、减小或抑制 HSP90 固有的 ATP 酶活性的化合物尤其是抑制 HSP90 固有的 ATP 酶活性的化合物、蛋白质或抗体,例如 17-烯丙氨基,17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG),它是一种格尔德霉素衍生物;其它与格尔德霉素有关的化合物;根赤壳素和 HDAC 抑制剂。

术语“组蛋白脱乙酰酶”或“HDAC 抑制剂”涉及靶向、减小或特别是抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)活性的化合物,如丁酸钠和辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)。特异性 HDAC 抑制剂包括 MS275、SAHA、FK228 (以前称 FR901228)、曲古抑菌素 A 以及在美国专利 6,552,065 中公开的化合物,尤其是 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐以及 N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基}-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐、尤其是乳酸盐。

术语“mTOR 抑制剂”涉及靶向、减小或抑制丝氨酸/苏氨酸 mTOR 激酶家族的活性/功能的化合物,尤其是抑制 mTOR 激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体,例如 CCI-779、ABT578、SAR543、雷帕霉素及其衍生物/类似物、来自 Ariad 的 AP23573 和 AP23841、依维莫司(CERTICAN, RAD001)以及西罗莫司(RAPAMUNE)。

如本文中所用的“抑生长素受体拮抗剂”指靶向、处理或抑制抑生长素受体的药物,如奥曲肽和 SOM230。

如本文中所用的“整联蛋白拮抗剂”包括但不限于例如 $\alpha v \beta 3$ 拮抗剂和 $\alpha v \beta 5$ 拮抗剂。

“破坏肿瘤细胞的方法”指诸如电离辐射的方法。上下文提到的术语“电离辐射”指以电磁射线(如 X-射线和 γ 射线)或以粒子(如 α 和 β 粒子)的形式出现的电离辐射。电离辐射用于但不限于放射治疗,是现有技术已知的。参见 Hellman, *Cancer*, 第 4 版,第 1 卷,Devita 等人编辑,第 248-275 页(1993)。

术语“抗白血病的化合物”包括例如嘧啶类似物 Ara-C,它是脱氧胞

苷的 2'- α -羟基核糖衍生物(阿糖胞苷)。还包括嘌呤类似物次黄嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)和磷酸氟达拉滨。

如本文中所用的术语“EDG 结合剂”指调节淋巴细胞再循环的免疫抑制剂类, 如 FTY720。

术语“核糖核苷酸还原酶抑制剂”指嘧啶或嘌呤核苷类似物, 包括但不限于氟达拉滨和/或 Ara-C; 6-硫代鸟嘌呤; 5-FU; 克拉屈滨; 6-巯基嘌呤, 尤其是与 Ara-C 组合用于抗 ALL; 和/或喷司他丁。核糖核苷酸还原酶抑制剂尤其是羟基脲或 2-羟基-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物, 如 PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7 或 PL-8。见 Nandy 等人, *Acta Oncologica*, 第 33 卷, 第 8 期, 第 953-961 页(1994)。

如本文中所用的术语“S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂”包括但不限于美国专利 5,461,076 中公开的化合物。

抗 VEGF 或 VEGFR 的抗体尤其是抑制 VEGF 和/或 VEGFR 活性的抗体、尤其是单克隆抗体, 其包括但不限于贝伐单抗(AVASTIN)、HuMV833、IMC-1C11 以及 ranibizumab (RhuF ab)。

如本文中所用的“光动力疗法”指采用某些被称为光敏剂的疗法, 光敏剂可被激光激活。光动力疗法的实例包括用诸如维替泊芬(VISUDYNE, BPD-MA)和卟吩姆钠的药物进行的治疗。

如本文中所用的“抑制血管的类固醇类”指阻断或抑制血管发生的药物, 如阿奈可他、曲安西龙、氢化可的松、11- α -epihydrocortisol、去氧可的松、17 α -羟孕酮、皮质酮、脱氧皮质酮、睾酮、雌酮和地塞米松。

含有皮质类固醇的植入物指诸如氟轻松和地塞米松的药物。

AT1 受体拮抗剂包括诸如缬沙坦(DIOVAN)的药物。

ACE 抑制剂包括贝那普利(CIBACEN)、enalapril (LOTENSIN)、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、喹那普利、雷米普利、培哌普利以及群多普利。

其它化疗剂包括但不限于植物生物碱、激素试剂和拮抗剂、生物应答修饰剂、优选淋巴因子或干扰素、反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物; 或混

杂试剂(miscellaneous agents)或具有其它作用机理或未知作用机理的试剂。

同样包括本文公开的组合中活性成分的相应立体异构体以及相应的结晶变体,例如溶剂化物和多晶型物。用作本文公开的组合的活性成分的化合物分别按照引用文献中的描述来制备和施用。

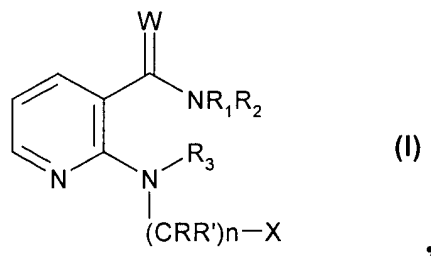
通过代号、通用名或商品名识别的活性剂的结构可以从标准概要“默克索引”的现行版本或从数据库例如专利国际数据库、如 IMS World Publications 或上下文中提到的出版物中获知。其相应的内容引入本文作为参考。

应当理解,对组分(a)和(b)的称谓意味着还包括任一活性物质的可药用盐。若组分(a)和/或(b)的活性物质具有例如至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。需要时,还可以形成存在有其它碱性中心的相应的酸加成盐。含酸性基团如 COOH 的活性物质可以与碱形成盐。组分(a)和/或(b)的活性物质或其可药用盐还可以以水合物的形式应用,或者包含用于结晶的其它溶剂。

VEGF 抑制剂化合物

VEGF 抑制剂尤其是抑制至少一种 VEGF 受体酪氨酸激酶的化合物、蛋白质或抗体。

用于本发明的 VEGF 抑制剂包括式(I)化合物或其 N-氧化物或可能的互变异构体,或可药用盐,



其中,对于式(I)而言,变量为:

n 为 1 至 6 且包括 6;

W 为 O 或 S;

R_1 和 R_3 彼此独立地代表氢、低级烷基或低级酰基;

R_2 代表环烷基、芳基或者单环或二环杂芳基，其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子，各基团是未被取代的或者被单取代或多取代；

R 和 R' 彼此独立地为氢或低级烷基；且

X 代表芳基或者单环或二环杂芳基，其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子，各基团是未被取代的或者被单-或多-取代。

除非另有指明，上下文中所用的一般术语在本公开文本中式(I)范围内优选具有下述含义：

前缀“低级”表示具有最多且包括 7 个、尤其是最多且包括 4 个碳原子的基团，所述的基团为直链或具有单个或多个分支的支链。

在复数形式用于化合物、盐等时，它还指单一化合物、盐等。

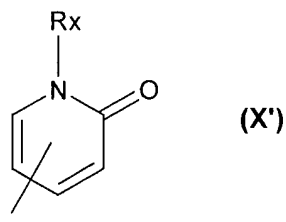
任何不对称碳原子(例如在其中 R 或 R' 为低级烷基的式(I)化合物中)可以以(R)-、(S)-或(R,S)-构型存在，优选以(R)-或(S)-构型存在。因此，化合物可以作为异构体的混合物或作为纯的异构体存在，优选作为对映异构纯的非对映异构体存在。

本发明还涉及式(I)化合物可能的互变异构体。

X 优选是吡啶基或苯基，最优选是 3-或 4-吡啶基。

在本发明优选的实施方案中， X 被低级烷氧基取代。

在本发明的其它非常优选的实施方案中， X 具有子结构 X'



其中 R_x 为氢或低级烷基。

R_2 优选是被低级烷基、低级炔基、卤素且优选氟以及三氟甲基单-或二-取代的苯基；或者是环烷基，优选环己基，被低级烷基、优选叔丁基取代。

R_3 优选是氢。 W 优选是 O。整数 n 优选是 1 或 2，非常优选是 1。

低级烷基优选是具有 1 至 7 且包括 1 和 7 个、优选 1 至 5 且包括 1 和 5 个碳原子的烷基，它是直链或支链的；优选低级烷基为戊基，如正戊基；丁基，如正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基；丙基，如正丙基或异丙基；乙基；或甲基。优选低级烷基是甲基、丙基或叔丁基。

低级酰基优选是甲酰基或乙酰基。

“芳基”是经位于该基团芳香族环碳原子上的键与分子连接的芳香族基团。在优选的实施方案中，芳基为含有 6-14 个碳原子的芳香族基团，尤其是苯基、萘基、四氢萘基、茛基或菲基，它是未取代的或者被一个或多个、优选最多三个、尤其是一个或两个取代基取代，其中取代基尤其选自氨基、单-或二-取代的氨基、卤素、低级烷基、被取代的烷基、低级链烯基、低级炔基、低级烷酰基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、苯甲酰基、氨甲酰基、N-单-或 N,N-二取代的氨甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、磺基、低级烷硫基、苯基、苯氧基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、低级烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基低级烷基亚磺酰基、烷基苯基亚磺酰基、低级烷烃磺酰基、苯磺酰基、苯基低级烷基磺酰基、烷基苯磺酰基、卤素低级烷基巯基、卤素低级烷基磺酰基(尤其如三氟甲磺酰基)、二羟硼基($-B(OH)_2$)、杂环基，以及与环的相邻 C 原子连接的低级亚烷二氧基，如亚甲二氧基。芳基更优选是苯基或萘基，各自是未取代的或者独立地被一个或两个取代基取代，其中取代基选自：卤素，尤其是氟、氯或溴；羟基；醚化羟基，被低级烷基如甲基或被卤素低级烷基如三氟甲基醚化；低级烷基，例如甲基或丙基；低级炔基，如 1-丙炔基；酯化羧基，尤其是低级烷氧羰基，例如甲氧羰基、正丙氧羰基或异丙氧羰基；N-单取代的氨甲酰基，特别是被低级烷基如甲基、正丙基或异丙基单取代的氨甲酰基；被取代的烷基、尤其是低级烷基如甲基或乙基，被低级烷氧羰基如甲氧羰基或乙氧羰基取代；以及卤素低级烷基、最优选三氟甲基。

被与相邻 C 原子连接的低级亚烷二氧基、如亚甲二氧基取代的苯基形式的芳基优选是 3,4-亚甲二氧基苯基。

环烷基优选是环戊基、环己基或环庚基，可以是未取代的或者被一个或多个、尤其是一个或两个取代基取代，其中取代基选自上文芳基中定义的取代基，最优选被低级烷基如甲基、低级烷氧基如甲氧基或乙氧基或者被羟基取代。

被取代的烷基为最后定义的烷基，尤其是低级烷基，优选甲基；当可以存在一个或多个、尤其是最多三个取代基时，取代基主要选自卤素且尤其是氟、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、N-低级烷酰基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基和苯基低级烷氧羰基。尤其优选是三氟甲基。

单-或二-取代的氨基尤其是被彼此独立地是如下基团的一个或两个基团取代的氨基：低级烷基，如甲基；羟基低级烷基，如2-羟基乙基；苯基低级烷基；低级烷酰基，如乙酰基；苯甲酰基；被取代的苯甲酰基，其中苯基尤其被一个或多个、优选一个或两个取代基取代，所述的取代基选自硝基、氨基、卤素、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷酰基和氨基甲酰基；以及苯基低级烷氧羰基，其中苯基是未取代的或者尤其被一个或多个、优选一个或两个取代基取代，所述的取代基选自硝基、氨基、卤素、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷酰基和氨基甲酰基；并且优选是N-低级烷基氨基如N-甲基氨基、羟基低级烷基氨基如2-羟基乙基氨基、苯基-低级烷基氨基如苯甲基氨基、N,N-二低级烷基氨基、N-苯基低级烷基-N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基苯基氨基、低级烷酰基氨基如乙酰氨基，或选自苯甲酰氨基和苯基-低级烷氧羰基氨基的取代基，其中苯基各自是未取代或者尤其被硝基或氨基取代，或者还可以被卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷酰基、氨基甲酰基或氨基羰基氨基取代。

卤素尤其为氟、氯、溴或碘，尤其为氟、氯或溴。

醚化的羟基尤其为C₈₋₂₀烷氧基如正癸氧基，低级烷氧基(优选)如甲氧基、乙氧基、异丙氧基或正戊氧基，苯基低级烷氧基如苄氧基，或者还有

苯基氧基,或者作为前述 C₈₋₂₀ 烷氧基如正癸氧基的替代或除此之外,有卤素-低级烷氧基,如三氟甲氧基或 1,1,2,2-四氟乙氧基。

酯化的羟基尤其是低级烷酰氧基、苯甲酰氧基、低级烷氧羰基氧基如叔丁氧羰基氧基或者苯基低级烷氧羰基氧基如苄氧羰基氧基。

酯化的羧基尤其是低级烷氧羰基如叔丁氧羰基、异丙氧羰基、甲氧羰基或乙氧羰基,苯基低级烷氧羰基或苯氧羰基。

烷酰基主要是烷基羰基,尤其是低级烷酰基,例如乙酰基。

N-单-或 N,N-二-取代的氨甲酰基尤其在末端氮原子上被一个或两个独立地选自低级烷基、苯基低级烷基和羟基低级烷基的取代基取代。

烷基苯硫基尤其是低级烷基苯硫基。

烷基苯磺酰基尤其是低级烷基苯磺酰基。

烷基苯基亚磺酰基尤其是低级烷基苯基亚磺酰基。

单环或二环杂芳基,其中杂芳基包含一个或多个环氮原子以及 0、1 或 2 个彼此独立地选自氧和硫的杂原子且其中基团各自是未取代的或者被单或多取代,指在杂芳基与式(I)分子其余部分连接的环是不饱和的杂环部分,优选这样的环:至少在连接环中,但还任选在任意稠环(annealed ring)中,一个或多个、优选 1-4 个、最优选 1 或 2 个碳原子各自被选自氮、氧和硫的杂原子替换;连接环优选具有 5-12 个、更优选 5-7 个环原子;可以是未取代的或者被一个或多个、尤其是一个或两个取代基取代,其中取代基选自上文芳基中定义的取代基,最优选被低级烷基如甲基、低级烷氧基如甲氧基或乙氧基或者被羟基取代;优选单环或二环杂芳基选自 2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、引唑基、嘌呤基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、4H-喹嗪基、异喹啉基(isoquinolyl)、喹啉基(quinolyl)、酞嗪基、茶啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、喹啉基(quinnoliny)、蝶啶基、引嗪基、3H-引啉基、引啉基、异引啉基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、呋咱基以及苯并[d]吡唑。更优选该单环或二环杂芳基选自吡咯基;苯并咪唑基,如 1-苯并咪唑基;引唑基,尤其是 5-引唑基;吡啶基,尤其是 2-、3-或 4-吡啶基;异喹啉基

(isoquinoliny), 尤其是 3-异喹啉基; 喹啉基(quinoliny), 尤其 4-喹啉基; 吲哚基, 尤其 3-吲哚基、噻唑基或苯并[d]吡唑。在本发明的一个优选实施方案中, 吡啶基在氮原子邻位被羟基取代, 因此至少部分以相应的互变异构体吡啶-(1H)2-酮的形式存在。

杂环基尤其是具有 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元杂环基系统, 其可以是不饱和的或者完全或部分饱和, 是未取代的或者尤其被低级烷基如甲基取代; 选自 2-甲基嘧啶-4-基、噁唑-5-基、2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基、1H-吡唑-3-基和 1-甲基-吡唑-3-基的基团是优选的。

盐尤其是式(I)化合物的可药用盐。

这类盐由具有碱性氮原子的式(I)化合物优选用有机或无机酸形成, 例如作为酸加成盐, 尤其是可药用盐。适宜的无机酸例如是氢卤酸如盐酸、硫酸或磷酸。适宜的有机酸例如是羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸, 例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、羟基乙酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸或枸橼酸; 氨基酸如谷氨酸或天冬氨酸; 马来酸; 羟基马来酸; 甲基马来酸; 环己烷羧酸; 金刚烷羧酸; 苯甲酸; 水杨酸; 4-氨基水杨酸; 邻苯二甲酸; 苯乙酸; 扁桃酸; 肉桂酸; 甲磺酸或乙磺酸; 2-羟基乙磺酸; 乙烷-1,2-二磺酸; 苯磺酸; 2-萘磺酸; 1,5-萘-二磺酸; 2-、3-或 4-甲基苯磺酸; 甲基硫酸; 乙基硫酸; 十二烷基硫酸; N-环己基氨基磺酸; N-甲基-氨基磺酸; N-乙基-氨基磺酸或 N-丙基-氨基磺酸; 或其它有机质子酸, 如抗坏血酸。

非常优选的化合物选自:

- 2-[2-(4-吡啶基)乙基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
- 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
- 2-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
- 2-[(6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
- 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3,4-双(三氟甲基)-苯基]-3-吡啶甲酰胺;
- 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[5-氟-3-三氟甲基-苯基]-3-吡啶甲酰胺;
- 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(反式-4-叔丁基-环己烷)-3-吡啶甲酰胺;

2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-正丙基-苯基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-正丁基-苯基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-正戊基-苯基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[4-(1-丙炔基)-苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(5-吡唑基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-异喹啉基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-6(1H)-酮-3-基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
以及它们的可药用盐。

此外, 非常优选的化合物还选自:

2-(苯基甲氨基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶-甲酰胺盐酸盐;
2-[(4-吡啶基)甲氨基]-N-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲氨基]-N-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲氨基]-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲氨基]-N-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲氨基]-N-(顺式-4-叔丁基-环己基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)-甲氨基]-N-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)-甲氨基]-N-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)-甲氨基]-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(1-氧化-4-吡啶基)甲氨基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[3-(N-甲基-甲酰氨基)苯基]甲氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(1-甲基-吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲氨基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)-甲氨基]-N-[4-丙炔基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲氨基]-N-[4-丙炔基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-[4-丙炔基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;

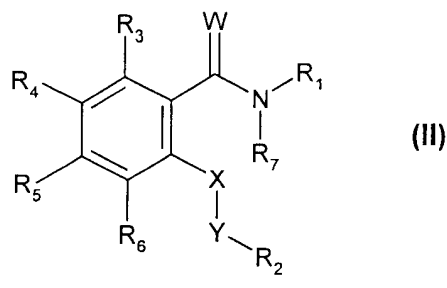
2-[(3-羟基苯基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-[4-丙基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氨基]-N-[4-丙基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[4-(正丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(5-噻唑基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-羟基苯基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(苯并[d]吡唑-5-基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-异喹啉基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]氨基-N-(苯并[d]吡唑-5-基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-(3-异喹啉基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-(苯并[d]吡唑-5-基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-(顺式-4-叔丁基-环己基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-(反式-4-叔丁基-环己基)-3-吡啶甲酰胺;
2-[(1-氧化-4-吡啶基)甲氨基]-N-[4-丙基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-[4-乙基-3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
2-[(吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲基]氨基-N-[3,4-双(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺; 和
2-[(1-甲基-吡啶-2(1H)-酮-5-基)甲氨基]-N-[3,4-双(三氟甲氨基)苯基]-3-吡啶甲酰胺;
以及它们的可药用盐。

最优选的式(I)化合物是 2-[(吡啶-6(1H)-酮-3-基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺或其可药用盐。

式(I)的 VEGF 抑制剂以及它们的制备在于 2001 年 8 月 2 日公开的 WO

01 / 55114 中有公开, 该文献在此引入本文。

其它的 VEGF 抑制剂包括式(II)化合物或其 N-氧化物或可药用盐,



其中对于式(II), 变量为:

W 为 O 或 S;

X 为 NR₈;

Y 为 CR₉R₁₀-(CH₂)_n, 其中

R₉ 和 R₁₀ 彼此独立地为氢或低级烷基; 且

n 为 0 至 3 的整数且包括 0 和 3; 或者

Y 为 SO₂;

R₁ 为芳基;

R₂ 为包含一个或多个环氮原子的单环或二环杂芳基, 例外的是, R₂ 不代表 2-邻苯二酰亚氨基, 并且当 Y=SO₂ 时不代表 2,1,3-苯并噻二唑-4-基;

R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地是 H 或除氢之外的取代基; 且

R₇ 和 R₈ 彼此独立地为 H 或低级烷基。

除非另有指明, 上下文中所用的一般术语在式(II)范围内优选具有下述含义:

前缀“低级”表示具有最多且包括 7 个、尤其是最多且包括 4 个碳原子的基团, 所述的基团为直链或具有单个或多个分支的支链。

在复数形式用于化合物、盐等时, 它还指单一化合物、盐等。

任何不对称碳原子(例如在其中 R₉ 为低级烷基的式(II)化合物中)可以以(R)-、(S)-或(R,S)-构型存在, 优选以(R)-或(S)-构型存在。因此, 化合物可以作为异构体的混合物或作为纯的异构体存在, 优选作为对映异构纯的

非对映异构体存在。

本发明还涉及式(II)化合物可能的互变异构体。

低级烷基优选是具有 1 至 7 且包括 1 和 7 个、优选 1 至 4 且包括 1 和 4 个碳原子的烷基，为直链或支链；优选低级烷基为丁基，如正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基；丙基，如正丙基或异丙基；乙基；或优选是甲基。

符号 n 优选为 0 或 1，尤其是 0。

Y 优选是亚甲基(CH_2)或亚乙基($\text{CH}_2\text{-CH}_2$)，最优选是亚甲基。

“芳基”是经位于该基团芳香族环碳原子上的键与分子连接的芳香族基团。在优选的实施方案中，芳基为含有 6-14 个碳原子的芳香族基团，尤其是苯基、萘基、四氢萘基、茚基或菲基，它是未取代的或者被一个或多个、优选最多三个、尤其是一个或两个取代基取代，其中取代基尤其选自氨基、单-或二-取代的氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、苯甲酰基、氨甲酰基、 N -单-或 N,N -二-取代的氨甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、磺基、低级烷硫基、苯基、苯氧基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、低级烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基低级烷基亚磺酰基、烷基苯基亚磺酰基、低级烷烃磺酰基、苯磺酰基、苯基低级烷基磺酰基、烷基苯磺酰基、低级链烯基、低级烷酰基、卤素-低级烷基硫基、卤素-低级烷基磺酰基(如尤其是三氟甲磺酰基)、二羟硼基($-\text{B}(\text{OH})_2$)、杂环基，以及与环的相邻 C 原子连接的低级亚烷二氧基，如亚甲二氧基；芳基优选是苯基或萘基，各自是未取代的或者独立地被一个或两个取代基取代，其中取代基选自：卤素，尤其是氟、氯或溴；羟基；醚化羟基，被低级烷基如甲基或者被卤素-低级烷基如三氟甲基醚化；酯化羧基，尤其是低级烷氧羰基，例如甲氧羰基、正丙氧羰基或异丙氧羰基； N -单取代的氨甲酰基，特别是被低级烷基如甲基、正丙基或异丙基单取代的氨甲酰基；低级烷基，尤其是甲基、乙基或丙基；被取代的烷基，尤其是低级烷基如甲基或乙基，被低级烷氧羰基如甲氧羰基或乙氧羰基取代；卤素-低级烷基，尤其是三氟甲基；低级烷基亚磺酰基如甲基亚磺酰基，以及低级烷烃磺酰基如甲磺酰基。芳基优选

是 3-或 4-氟苯基、3-溴苯基、4-苯氧基苯基、2-、3-或 4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-或 4-叔丁基苯基、4-正丙基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、3,4-(三氟甲基)苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氯-3-三氟甲基苯基、3-氯-5-三氟甲基苯基、4-甲基亚磺酰基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-联苯基、萘基、2-萘基；四氢萘基，尤其是 5,6,7,8-四氢萘基；羟基萘基，尤其是 7-羟基萘基、8-羟基萘基或 8-羟基-2-萘基；甲氧基萘基，尤其是 4-甲氧基-2-萘基；卤代萘基，尤其是 4-氟萘基或 3-溴-2-萘基。

单-或二-取代的氨基尤其是被彼此独立地选自如下基团的一个或两个基团取代的氨基：低级烷基，如甲基；羟基低级烷基，如 2-羟基乙基；苯基低级烷基；低级烷酰基，如乙酰基；苯甲酰基；被取代的苯甲酰基，其中苯基尤其被一个或多个、优选一个或两个取代基取代，所述的取代基选自硝基、氨基、卤素、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷酰基以及氨基甲酰基；以及苯基低级烷氧羰基，其中苯基是未取代的或者尤其被一个或多个、优选一个或两个取代基取代，所述的取代基选自硝基、氨基、卤素、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷酰基以及氨基甲酰基；优选是 N-低级烷基氨基如 N-甲基氨基、羟基低级烷基氨基如 2-羟基乙基氨基、苯基低级烷基氨基如苯甲基氨基、N,N-二低级烷基氨基、N-苯基低级烷基-N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基苯基氨基、低级烷酰基氨基如乙酰氨基，或者选自苯甲酰氨基和苯基低级烷氧羰基氨基的取代基，其中苯基各自是未取代的或者尤其被硝基或氨基取代，或者还可以被卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷酰基、氨基甲酰基或氨基羰基氨基取代。

卤素尤其为氟、氯、溴或碘，尤其为氟、氯或溴。

在优选的实施方案中，烷基具有最多 12 个碳原子，尤其为低级烷基，尤其是甲基，或者还有乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。

被取代的烷基为最后定义的烷基，尤其是低级烷基，优选甲基；当可

以存在一个或多个、尤其是最多三个取代基时，取代基主要选自卤素且尤其是氟、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、N-低级烷酰基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基和苯基低级烷氧羰基。尤其优选是三氟甲基。

醚化的羟基尤其为 C₈₋₂₀ 烷氧基如正癸氧基，低级烷氧基(优选)如甲氧基、乙氧基、异丙氧基或正戊氧基，苯基低级烷氧基如苄氧基，或者还有苯基氧基，或者作为前述 C₈₋₂₀ 烷氧基如正癸氧基的替代或除此之外，有卤素-低级烷氧基，如三氟甲氧基或 1,1,2,2-四氟乙氧基。

酯化的羟基尤其是低级烷酰氧基、苯甲酰氧基、低级烷氧羰基氧基如叔丁氧羰基氧基；或苯基低级烷氧羰基氧基如苄氧羰基氧基。

酯化的羧基尤其是低级烷氧羰基如叔丁氧羰基、异丙氧羰基、甲氧羰基或乙氧羰基；苯基低级烷氧羰基；或苯氧羰基。

烷酰基主要是烷基羰基，尤其是低级烷酰基，例如乙酰基。

N-单-或 N,N-二-取代的氮甲酰基尤其在末端氮原子上被一个或两个独立地选自低级烷基、苯基低级烷基和羟基低级烷基的取代基取代。

烷基苯硫基尤其是低级烷基苯硫基。

烷基苯磺酰基尤其是低级烷基苯磺酰基。

烷基苯基亚磺酰基尤其是低级烷基苯基亚磺酰基。

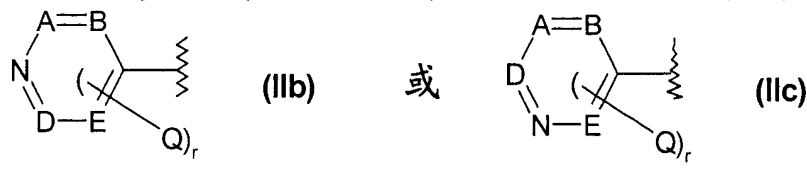
杂环基尤其是具有 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元杂环基系统，其可以是不饱和的或者完全或部分饱和的，未取代的或者尤其被低级烷基如甲基取代；选自 2-甲基嘧啶-4-基、噁唑-5-基、2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基、1H-吡唑-3-基和 1-甲基-吡唑-3-基的基团是优选的。

被与相邻 C 原子连接的低级亚烷二氧基、如亚甲二氧基取代的苯基形式的芳基优选是 3,4-亚甲二氧基苯基。

杂芳基指在杂芳基与式(II)分子其余部分连接的环是不饱和的杂环部分，优选这样的单环、双环或三环、优选单环或双环：至少在连接环中，但还任选在任意稠环中，一个或多个、优选 1-4 个、最优选 3 或 4 个碳原子各自被选自氮、氧和硫的杂原子替换；连接环优选具有 5-12 个、更优选

5-7 个环原子；可以是未取代的或者被一个或多个、尤其是一个或两个取代基取代，其中取代基选自上文芳基中定义的取代基，最优选被低级烷基如甲基取代；优选杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡喃基、噻蒎基、异苯并呋喃基、苯并呋喃基、色烯基、2H-吡咯基、吡咯基、低级烷基取代的咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、引嗪基、异引嗪基、3H-引嗪基、引嗪基、引唑基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、咔唑基、菲啶基、吡啶基、吡啶基、菲咯啉基以及呋咱基；更优选选自三唑基，尤其 1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基或 1,3,4-三唑基；吡啶基，尤其是 2-、3-或 4-吡啶基；引嗪基，尤其 3-引嗪基；低级-烷基噻唑基，尤其是 2-(4-甲基噻唑基)；吡咯基，尤其是 1-吡咯基；低级烷基咪唑基，尤其是 4-(1-甲基咪唑基)、4-(2-甲基咪唑基)或 4-(5-甲基咪唑基)；苯并咪唑基，如 1-苯并咪唑基；或四唑基，如 5-(1,2,3,4-四唑基)。

包含一个或多个环氮原子的单环或二环杂芳基优选是上文杂芳基中定义的杂芳基，条件是优选至少一个氮作为连接环(即连接杂芳基部分与分子其它部分的键从该环伸出的环)的环杂原子存在，例外的是， R_2 不代表 2-邻苯二酰亚氨基，且当 $Y=SO_2R_2$ 时不代表 2,1,3-苯并噻二唑-4-基。优选为咪唑基，尤其是咪唑-4-基；喹啉基，尤其是 3-、4-、5-喹啉基；萘啶基，尤其是 3-(1,8-萘啶基)或 4-(1,8-萘啶基)；或者尤其是式(IIb)或(IIc)的基团，



其中

r 为 0-2;

A、B、D 和 E 彼此独立地为 N 或 CH，条件是这些基团中不超过 2 个为 N；优选 A、B、D 和 E 各自为 CH；且

Q 为低级烷基且尤其是甲基、羟基、低级烷氧基且尤其是甲氧基、低

级烷硫基且尤其是甲硫基或卤素且尤其是氟、氯或溴。

R₂ 非常优选是 3-吡啶基、4-吡啶基、4-喹啉基或 5-喹啉基。R₂ 最优选是 4-吡啶基。

除氢之外的取代基优选选自氨基、单-或二-取代的氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨甲酰基、N-单-或 N,N-二-取代的氨甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、低级烷硫基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、低级烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基低级烷基亚磺酰基、烷基苯基亚磺酰基、低级烷烃磺酰基、苯磺酰基、苯基低级烷基磺酰基、烷基苯磺酰基、低级链烯基、低级烷酰基、卤素-低级烷基巯基、卤素-低级烷基磺酰基(如尤其是三氟甲磺酰基)以及杂环基。与环相邻 C 原子连接的两个除氢之外的取代基还可为低级亚烷二氧基, 如亚甲二氧基和亚乙二氧基。优选除氢之外的取代基为低级烷基或卤素, 尤其是甲基、氯或氟。

优选 R₇ 和 R₈ 为氢, R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、氯或氟。

盐尤其是式(II)化合物的可药用盐。

这类盐由具有碱性氮原子的式(II)化合物优选有机或无机酸形成, 例如作为酸加成盐, 尤其是可药用盐。适宜的无机酸例如是氢卤酸如盐酸、硫酸或磷酸。适宜的有机酸例如是羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸, 例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、羟基乙酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、氨基酸如谷氨酸或天冬氨酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、环己烷羧酸、金刚烷羧酸、苯甲酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、邻苯二甲酸、苯乙酸、扁桃酸、肉桂酸、甲磺酸或乙磺酸、2-羟基乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘-二磺酸、2-、3-或 4-甲基苯磺酸、甲基硫酸、乙基硫酸、十二烷基硫酸、N-环己基氨基磺酸、N-甲基-氨基磺酸、N-乙基-氨基磺酸或 N-丙基-氨基磺酸; 或其它有机质子酸, 如抗坏血酸。

非常优选的化合物选自:

2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-三氟甲基苯基)苯甲酰胺;

2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-甲基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-氟-4-甲基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-氯-5-三氟甲基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-甲基苯基)-6-甲基苯甲酰胺; 和
2-[(4-喹啉基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
或它们的可药用盐。

此外, 非常优选的化合物还选自:

2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-氟-(4-三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-苯基苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3,5-(双三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3,4-双(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-氟-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-氰基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[(3-甲硫基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-乙酰氨基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-[(氨羰基)氨基]苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(二甲氨基)苯基]苯甲酰胺;
5-甲氧基-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
3-甲基-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
4,5-二氟-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N'-甲基-N'-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[(3-甲基磺酰基)苯基]苯甲酰胺;

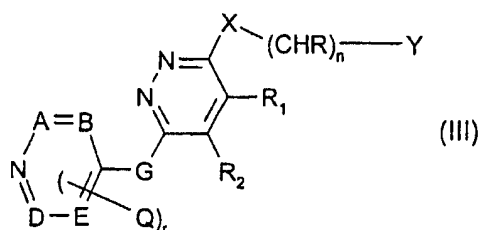
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[(3-甲基亚磺酰基苯基)苯甲酰胺];
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-氯苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-溴苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-甲基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-苯甲酰基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(氨基羰基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(3-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-喹啉基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(5-喹啉基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-(2-甲基)吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-(1,2-二氢-2-氧代)吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-苯甲酰胺;
2-[(4-喹啉基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
2-[(2-咪唑基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
2-[2-(4-吡啶基)乙基]氨基-N-[3-(三氟乙基)苯基]苯甲酰胺;
2-[2-(3-吡啶基)乙基]氨基-N-[3-(三氟乙基)苯基]苯甲酰胺;
2-[1-甲基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基-N-[3-(三氟乙基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(1-氧化-4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺; 以及
2-[(4-吡啶基)甲基]甲氨基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯萘基)苯甲酰胺;
6-甲基-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
6-氯-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
3,4-亚甲二氧基-6-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
4,5-二甲基-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
5-氯-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-正丙基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-正丙基苯基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(7-羟基萘基)苯甲酰胺;
2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(8-羟基-2-萘基)苯甲酰胺;

4-氯-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
 5-甲基-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(5,6,7,8-四氢萘基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-联苯基)苯甲酰胺;
 5-氯-2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(萘基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(2-萘基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-甲氧基苯基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-甲氧基-2-萘基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-溴-2-萘基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[4-(异丙氧羰基)苯基]苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[4-(异丙基氨基甲酰基)苯基]苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(3-氯-4-甲基苯基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(2-甲基苯基)苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-(甲氧羰基甲基)苯基]苯甲酰胺;
 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-(4-苯氧基苯基)苯甲酰胺;
 或它们的可药用盐。

最优选的式(II)化合物为 N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-[(1-氧基-吡啶-4-基甲基)-氨基]-苯甲酰胺或其可药用盐。

式(II)化合物及其制备在 2000 年 5 月 18 日公开的 WO 00/27820 和美国专利 6,448,277 中公开, 在此引入本文。

用于本发明组合中的其它 VEGF 抑制剂包括式(III)化合物



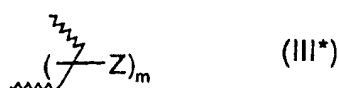
其中

r 为 0-2,

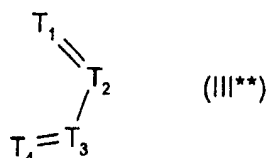
n 为 0-2,

m 为 0-4,

R_1 和 R_2 (i) 为低级烷基, 或
(ii) 一起形成子式(III*)中的桥连,



该连接经两个末端碳原子完成, 或
(iii) 一起形成子式(III**)中的桥连,



其中一个或两个的环成员 T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 为氮且其余环成员各自为 CH, 该连接经 T_1 和 T_4 完成;

A、B、D 和 E 彼此独立地为 N 或 CH, 条件是这些基团中不超过 2 个为 N;

G 为低级亚烷基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}$ 、氧杂(-O-)、硫杂(-S-)或亚氨基(-NH-);

Q 为低级烷基;

R 为 H 或低级烷基;

X 为亚氨基、氧杂或硫杂;

Y 为未取代或取代的芳基、吡啶基或者未取代或取代的环烷基; 且

Z 为氨基、单-或二-取代的氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨甲酰基、N-单-或 N,N-二-取代的氨甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷基硫基、烷基苯硫基、苯磺酰基、苯基低级烷基亚磺酰基或烷基苯基亚磺酰基, 假如存在 1 个以上的取代基 Z, 则基团 Z 彼此相同或不同;

且其中以波形线表征的键如果存在的话,则为单键或双键;
或所定义化合物的 N-氧化物,其中 1 个或多个 N 原子上载有氧原子,
或含有至少一个成盐基团的该化合物的可药用盐。

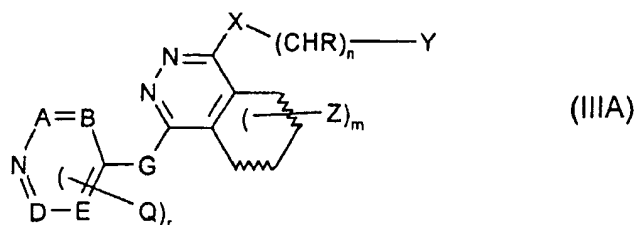
除非另有指明,在上下文中所用的一般术语在本公开文本式(III)范围之内优选具有下述含义:

前缀“低级”表示具有最多且包括 7 个、尤其最多且包括 4 个碳原子的基团,所述的基团为直链或具有单个或多个分支的支链。

在复数形式用于化合物、盐等时,它还指单一化合物、盐等。

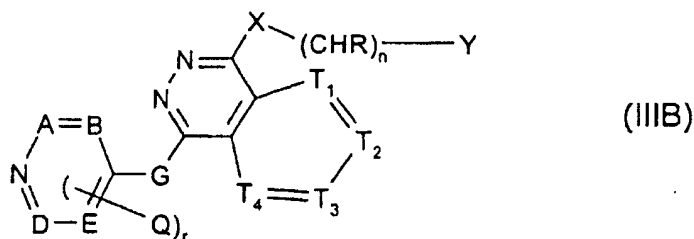
任何不对称碳原子(例如在其中 $n = 1$ 且 R 为低级烷基的式(III)化合物[或其 N-氧化物]中)可以以(R)-、(S)-或(R,S)-构型存在,优选以(R)-或(S)-构型存在。在双键或环上的取代基可以以顺式(= Z-)或反式(= E-)形式存在。因此化合物可以以异构体的混合物或以纯的异构体存在,优选以对映异构纯的非对映异构体存在。

假如 R_1 和 R_2 一起形成子式(III*)中的桥连,则相关的式(III)化合物具有式(IIIA)结构(当在上下文中提到式(III)化合物时尤其优选该式化合物),



其中基团如上述式(III)化合物中定义。

假如 R_1 和 R_2 一起形成子式(III**)中的桥连,则相关的式(III)化合物具有式(IIIB)结构,



其中基团如上述式(III)化合物中定义。

在环成员 T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 中,优选只有一个为氮,其余三个为 CH;

优选只有 T_3 、尤其是 T_4 为氮，而其它环成员 T_1 、 T_2 和 T_4 或者 T_1 、 T_2 和 T_3 为 CH。

符号 r 优选为 0 或 1。

符号 n 优选为 0 或 1，尤其是 0。

符号 m 优选为 0、1 或 2，尤其是 0 或者还有 1。

在式(III)的环成员 A、B、D 和 E 中，不超过 2 个为 N，而其余环成员为 CH。优选每个环成员 A、B、D 和 E 都为 CH。

假如 G 为二价基团 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S-}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ ，则在各种情况下亚甲基与含有环成员 A、B、D 和 E 的环连接，而杂原子(O、S 或 NH)与式(III)中的二氮杂萘环连接。

低级亚烷基 G 可以是支链或优选直链，尤其是支链或优选直链 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基，尤其是亚甲基 $(-\text{CH}_2\text{-})$ 、亚乙基 $(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-})$ 、三甲撑 $(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-})$ 或四甲撑 $(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-})$ 。G 优选是亚甲基。

在被酰氧基取代的低级亚烷基中的酰基优选是芳基羧基，其中芳基如下定义，尤其是苯甲酰氧基或低级烷酰氧基，尤其是苯甲酰氧基；被酰氧基取代的低级亚烷基尤其是被苯甲酰氧基取代的亚甲基。

被羟基取代的低级亚烷基优选是羟基亚甲基 $(-\text{CH}(\text{OH})\text{-})$ 。

G 作为被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基是优选的，或在各种情况下 G 如上下文中的其它定义尤其是优选的。

Q 优选与 A 或 D 连接($r=1$)或与两者都连接($r=2$)，在连接 Q 的情况下，A 和/或 D 为 C(-Q)。

低级烷基尤其是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，例如正丁基、仲丁基、叔丁基、正丙基、异丙基，或者尤其是甲基或还有乙基。

在优选的实施方案中，芳基为含有 6-14 个碳原子的芳香族基团，尤其是苯基、萘基、茚基或菲基，上述定义的基团未被取代或者被一个或多个、优选最多三个、尤其是一个或两个取代基取代，其中取代基尤其选自氨基、单-或二-取代的氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨甲酰基、N-单-或 N,N-

二-取代的氨甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷基硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰基、苯基低级烷基亚磺酰基、烷基苯基亚磺酰基、苯磺酰基、苯基低级烷基磺酰基以及烷基苯磺酰基，或者(作为上述基团的替代或除此之外)选自低级链烯基如乙烯基、苯基、低级烷基硫基如甲硫基、低级烷基酰基如乙酰基、低级烷基巯基如甲巯基(-S-CH₃)、卤素-低级烷基巯基如三氟甲巯基(-S-CF₃)、低级烷基磺酰基、卤素-低级烷基磺酰基如尤其是三氟甲磺酰基、二羟硼基(-B(OH)₂)、杂环基以及与环相邻 C 原子连接的低级亚烷二氧基，如亚甲二氧基；芳基优选是未取代的或者被一个或两个取代基独立地取代的苯基，其中取代基选自：氨基；低级烷基氨基，尤其是乙酰氨基；卤素，尤其是氟、氯或溴；低级烷基，尤其是甲基或者还有乙基或丙基；卤素低级烷基，尤其是三氟甲基；羟基；低级烷基氧基，尤其是甲氧基或者还有乙氧基；苯基-低级烷基氧基，尤其是苄氧基；以及氰基，或者(作为上述取代基的替代或除此之外)是 C₈-C₁₂ 烷基氧基且尤其是正癸氧基、氨甲酰基、低级烷基氨甲酰基如 n-甲基-或 n-叔丁基氨甲酰基、低级烷基酰基如乙酰基、苯氧基、卤素-低级烷基氧基如三氟甲氧基或 1,1,2,2-四氟乙氧基、低级烷基氧羰基如乙氧羰基、低级烷基硫基如甲硫基、卤素-低级烷基巯基如三氟甲巯基、羟基低级烷基如羟甲基或 1-羟基甲基、低级烷基磺酰基如甲磺酰基、卤素-低级烷基磺酰基如三氟甲磺酰基、苯磺酰基、二羟硼基(-B(OH)₂)、2-甲基嘧啶-4-基、噁唑-5-基、2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-吡唑-3-基以及与两个相邻 C 原子连接的低级亚烷二氧基如亚甲二氧基。

在上下文中提到有关上述基团或取代基的“作为...的替代或除此之外”的基团或取代基时，认为这些基团或取代基与该表达之前所述的基团一起是各自的基团可以从中选择的一组取代基，或尤其是作为独立的组可以从中选择。该表达并不意味在该表达之后的任一基团可结合加入该表达之前所述基团组的成员中。即使表达“作为...的替代或除此之外”没有再次提到，这在下文定义的优选式(III)化合物中还适用于如本文定义的基团或取代基。

单-或二-取代的氨基尤其为被彼此独立地选自下列中的一个或两个基团取代的氨基：低级烷基，如甲基；羟基低级烷基，如 2-羟基乙基；苯基低级烷基；低级烷酰基，如乙酰基；苯甲酰基；被取代的苯甲酰基，其中苯基是未取代的或者尤其被一个或多个、优选一个或两个取代基取代，其中取代基选自硝基或氨基，或者还选自卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷酰基和氨基甲酰基；以及苯基低级烷氧羰基，其中苯基是未取代的或者尤其被一个或多个、优选一个或两个取代基取代，其中取代基选自硝基或氨基，或者还选自卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷酰基以及氨基甲酰基；优选 N-低级烷基氨基如 N-甲基氨基、羟基低级烷基氨基如 2-羟基乙基氨基、苯基低级烷基氨基如苯甲基氨基、N,N-二低级烷基氨基、N-苯基低级烷基-N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基苯基氨基、低级烷酰基氨基如乙酰氨基或选自苯甲酰氨基和苯基低级烷氧羰基氨基的取代基，其中苯基各自是未取代的或者尤其被硝基或氨基取代，或者被卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷酰基或氨基甲酰基取代，或者作为前述基团的替代或除此之外被氨基羰基氨基取代。

卤素尤其为氟、氯、溴或碘，尤其为氟、氯或溴。

在优选的实施方案中，烷基具有最多 12 个碳原子，尤其是低级烷基，尤其是甲基，或者还有乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。

被取代的烷基为最后定义的烷基，尤其是低级烷基，优选甲基；在可以存在一个或多个、尤其是最多三个取代基的情况下，取代基主要选自卤素且尤其是氟以及选自氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、N-低级烷酰基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧羰基和苯基低级烷氧羰基。尤其优选三氟甲基。

醚化的羟基尤其为 C₈-C₂₀ 烷氧基如正癸氧基，低级烷氧基(优选)如甲氧基、乙氧基、异丙氧基或正戊氧基，苯基低级烷氧基如苄氧基，或者还有苯氧基，或者作为上述 C₈-C₂₀ 烷氧基如正癸氧基的替代或除此之外还有

卤素-低级烷氧基, 如三氟甲氧基或 1,1,2,2-四氟乙氧基。

酯化的羟基尤其是低级烷酰氧基、苯甲酰氧基、低级烷氧羰基氧基如叔丁氧羰基氧基或苯基低级烷氧羰基氧基如苄氧羰基氧基。

酯化的羧基尤其是低级烷氧羰基如叔丁氧羰基或乙氧羰基、苯基低级烷氧羰基或苯氧羰基。

烷酰基主要是烷基羰基, 尤其是低级烷酰基, 例如乙酰基。

N-单-或 N,N-二-取代的氨甲酰基尤其在末端氮原子上被一个或两个取代基低级烷基、苯基低级烷基或羟基低级烷基取代。

烷基苯硫基尤其是低级烷基苯硫基。

烷基苯基亚磺酰基尤其是低级烷基苯基亚磺酰基。

吡啶基 Y 优选是 3-或 4-吡啶基。

Z 优选是氨基、羟基低级烷基氨基如 2-羟基乙基氨基、低级烷酰基氨基如乙酰氨基、硝基苯甲酰氨基如 3-硝基苯甲酰氨基、氨基苯甲酰氨基如 4-氨基苯甲酰氨基、苯基低级烷氧羰基氨基如苄氧羰基氨基或者卤素如溴; 优选只存在一个取代基($m=1$), 尤其为最后提到的取代基之一, 尤其是卤素。尤其优选其中 Z 不存在($m=0$)的式(III)化合物(或其 N-氧化物)。

未取代或被取代的环烷基优选是 C_3-C_8 环烷基, 它是未被取代的或者以与芳基同样的方式、尤其如苯基中定义的方式被取代。优选环己基或者还有环戊基或环丙基。

杂环基尤其为含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元杂环基系统, 它可以是不饱和的或者完全或部分饱和, 且是未被取代的或者尤其被低级烷基如甲基取代; 优选选自 2-甲基嘧啶-4-基、噁唑-5-基、2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基、1H-吡唑-3-基和 1-甲基-吡唑-3-基的基团。

被与两个相邻 C 原子连接的低级亚烷二氧基、如亚甲二氧基取代的苯基形式的芳基优选是 3,4-亚甲二氧基苯基。

在式(III*)和(IIIA)中以波形线表征的键以单键或双键形式存在。优选两者同时为单键或双键。

式(III)化合物的 N-氧化物优选其中二氮杂萘环中的氮或者环成员 A、

B、D 和 E 的环中的氮载有氧原子的 N-氧化物, 或者是所述氮原子中的几个载有氧原子的 N-氧化物。

盐尤其为式(III)化合物(或其 N-氧化物)的可药用盐。

式(III)的 VEGF 抑制剂及其制备在 1998 年 8 月 20 日公开的 WO 98/35958 中公开, 在此引入本文。

优选选自 WO 98/35958 中公开的具体实施例的式(III)化合物。

用于本发明的最优选的 VEGF 抑制剂是化学名称为 1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪的式(III)化合物(其它名称: Vatalanib、PTK787 或 ZK 222584)或其可药用盐, 尤其是琥珀酸盐。

其它适用于本发明的 VEGF 抑制剂包括在 WO 03/040101、WO 03/040102、WO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819 和 EP 0 769 947 中概括和具体公开的化合物、蛋白质或抗体; 如 Prewett 等人, *Cancer Res*, 第 59 卷, 第 5209-5218 页(1999); Yuan 等人, *Proc Natl Acad Sci USA*, 第 93 卷, 第 14765-14770 页(1996); Zhu 等人, *Cancer Res*, 第 58 卷, 第 3209-3214 页(1998); 和 Mordenti 等人, *Toxicol Pathol*, 第 27 卷, 第 1 期, 第 14-21 页(1999); WO 00/37502 和 WO 94/10202 中描述的那些; O'Reilly 等人, *Cell*, 第 79 卷, 第 315-328 页(1994)中描述的 ANGIOSTATIN; O'Reilly 等人, *Cell*, 第 88 卷, 第 277-285 页(1997)中描述的 ENDOSTATIN; 邻氨基苯甲酸酰胺; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; SU11248; CEP-7055; CP-547,632; GW2286; PD 173074; 或抗 VEGF 抗体或抗 VEGF 受体抗体, 例如贝伐单抗(AVASTIN)、HuMV833、IMC-1C11 和 ranibizumab (RhuFab); VEGF 适体, 例如 Macugon; 以及 Angiozyme (RPI 4610)。

组合

因此, 在第一方面, 本发明涉及预防或治疗哺乳动物、优选人类患者的增殖性疾病或由持续血管发生引发的疾病的方法, 该方法包括并行或依次用药物有效量的下列成分的组合治疗患者:

(a) VEGF 抑制剂化合物, 优选式(I)、(II)或(III)化合物; 和

(b) 一种或多种化疗剂。

另一方面，本发明涉及包含以下成分的组合的药物组合物：

(a) VEGF 抑制剂化合物，优选式(I)、(II)或(III)化合物；和

(b) 一种或多种化疗剂。

另一方面，本发明还提供了包含下列成分和可药用载体的药物组合物：

(a) VEGF 抑制剂化合物，优选式(I)、(II)或(III)化合物；和

(b) 一种或多种化疗剂。

在优选的实施方案中，本发明涉及包含下述成分的本发明的组合：

(a) VEGF 抑制剂化合物，优选式(I)、(II)或(III)化合物；和

(b) 一种或多种化疗剂，选自 HDAC 抑制剂、微管活化剂、EGF 受体酪氨酸激酶家族的抑制剂、mTOR 抑制剂、COX-2 抑制剂、电离辐射、IGF-IR 抑制剂、芳香酶抑制剂、二磷酸酯化合物、Bcr-Abl 激酶抑制剂、FLT-3 激酶抑制剂、ALK 抑制剂、c-Kit 抑制剂、血小板源性生长因子受体抑制剂、Raf 激酶抑制剂、HSP-90 抑制剂、抗 VEGF 和 VEGFR 的抗体、MMP 抑制剂、SRC 抑制剂、法尼基转移酶抑制剂和 EDG 结合剂。

在另一优选的实施方案中，本发明涉及包含下述成分的本发明的组合：

(a) VEGF 抑制剂化合物，优选式(I)、(II)或(III)化合物；和

(b) 一种或多种化疗剂，选自：N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐、N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基}-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐、埃坡霉素及其衍生物、紫杉烷类、discodermolide、长春花生物碱、秋水仙碱、吉非替尼、IGF-IR 抑制剂、曲妥单抗、RAD001、CCI-779、雷帕霉素、AP23573、lumiracoxib、塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔、5-FU、铂配合物、DNA 烷化剂、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦、唑来膦酸、帕米膦酸、伊马替尼尤其是甲磺酸伊马替尼、PD173955、PKC412、MLN518、干扰素、Ara-C、bisulfan、SU101、SU6668、GFB-111、BAY43-9006、PD184352、17-AAG、格尔德霉素

相关性化合物和根赤壳素。

组分(a)和(b)的组合、包括施用这两种组分来治疗温血动物的方法、包含用于同时、分别或依次使用的这两种组分的药物组合物、该组合在延迟增殖性疾病发展或治疗该疾病中的用途、在制备用于这些目的的组合(a)和(b)的组合的药物制剂/组合物或者商业产品中的用途、所有提及和定义的,在本文中称为“本发明的组合”(以便该术语指这些实施方案中的每一个,因此这些实施方案在适当时可以代替该术语)。

同时给药可例如以两种或更多活性成分的一个固定组合形式进行,或者通过同时施用独立配制的两种或更多活性成分进行。依次应用(给药)优选指组合的一种(或多种)组分在一个时间点施用,其它组分在不同时间点施用,即以按时间顺序交错的方式施用,优选使该组合显示出比独立施用单一化合物更高的效力(尤其是显示出协同作用)。分别应用(给药)优选指组合组分相互独立地在不同时间点施用,优选指组分(a)和(b)的施用使得两种化合物可测量的血药水平没有以重叠方式(同时)出现。

两种或更多组分的依次、分别和同时给药的组合还是可能的,优选使得组合组分-药物显示出超过组合组分-药物以足够长以至它们的疗效没有相互作用的时间间隔独立应用时的联合疗效,尤其优选协同效应。

“联合治疗活性”或“联合疗效”指化合物可以以优选的时间间隔在所欲治疗的温血动物、尤其是人中分别(按时间顺序交错方式,尤其是特定顺序的方式)给药,仍然显示出(优选协同)相互作用(联合疗效)。不管怎样,可以通过跟踪血药水平来测定,显示两种化合物至少在某些时间间隔期间均存在于所治疗的人的血液中。

“药物有效”优选涉及抗增殖性疾病的治疗有效量或广义而言还可以是预防有效的量。

如本文所用的术语“商业包装”或“产品”尤其定义具有如下含义的“成套药盒”:如上定义的组分(a)和(b)可以独立地给药或通过采用含有单独量组分(a)和(b)的不同固定组合给药,即同时或在不同时间点给药。此外,这些术语包括包含(尤其是合并)组分(a)和(b)作为活性成分的商业包

括,以及在延缓增殖性疾病发展或治疗该疾病中同时、依次(按时间顺序交错以特定时间顺序,优选)或分别(较少优选)应用的说明。成套药盒的组分因此能例如同时或按时间顺序交错、即成套药盒的各部分在不同时间点以相同或不同时间间隔施用。非常优选选择时间间隔以至于使得各组分的组合施用对所治疗疾病的作用高于仅施用组合组分(a)和(b)中任一种所获得的作用(如按照标准方法测定)。在组合制剂中所施用的组合组分(a)与组合组分(b)的总量之比可以变化,例如为了满足所治疗患者亚群体的需要或单个患者的需要,单个患者因为具体的疾病、年龄、性别、体重等而有不同要求。优选至少有一种有益效果,例如,组合组分(a)和(b)的效果相互增强,尤其是多于累加作用,这由此可通过用各组合组分分别低于当用仅没有组合的单独药物进行治疗时可耐受的剂量来获得,产生其它有益作用。例如较少的副作用或组合组分(a)和(b)中之一或两者的非有效剂量的组合治疗作用,非常优选组合组分(a)和(b)的强协同作用。

当使用组合组分(a)和(b)以及使用商业包装时,同时、依次和分别应用的任一组合都是可能的,这意味着组分(a)和(b)可以在一个时间点同时施用,之后在稍后时间点长期(例如每天给药 3-4 周以上)施用仅一种具有较低宿主毒性的组分,随后在再后的时间点施用其它组合或两种组分的组合(在随后的药物组合中,治疗以最佳抗肿瘤效果进行),等等。

“本发明的组合”还可以与其它治疗组合应用,例如手术介入、高温疗法和/或放射疗法。

本发明的药物组合物可按常规方法来制备,可以是适于经肠内途径(如口服或直肠给药)和胃肠道外途径对包括人在内的哺乳动物给药的那些,其仅包含治疗有效量的 VEGF 抑制剂和至少一种化疗剂,或者还包含一种或多种可药用载体,尤其是适于经肠内或胃肠道外应用的那些。

药物组合物包含约 0.00002 至约 100%的活性成分,尤其是例如为即可使用的输液稀释液时包含 0.0001 至 0.02%的活性成分,或者例如当为注射液或输液浓缩剂或尤其是胃肠道外制剂时包含约 0.1%至约 95%的活性成分,优选约 1%至约 90%、更优选约 20%至约 60%的活性成分(在各种

情况下均为重量/重量)。本发明的药物组合物可以例如是单位剂量的形式,如安瓿、小瓶、锭剂、片剂、输液袋或胶囊。

用于本发明制剂中的各组合组分的有效剂量可以随所用的具体化合物或药物组合物、给药方式、所治疗的病症以及所治疗病症的严重程度而变化。具有普通技能的医生、临床医师或兽医能够容易地确定患者所需的各活性成分的有效量、治疗或抑制病症的进程。

当化疗剂选自 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂、DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活化剂以及包括胸苷生成抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂、DNA 脱甲基化试剂或蛋白酪氨酸激酶抑制剂如阿霉素 (ADRIAMYCIN)、discodermolides 和埃坡霉素、5-FU、喜树碱、甲磺酸伊马替尼 (GLEEVEC/GLIVEC)、1-[4-氯苯氨基]-4-[吡啶基甲基]-酞嗪琥珀酸盐、5-Aza dC (DECITABINE) 和 5-氮杂胞苷 (5-AZACYTIDINE); 它们的可药用盐或溶剂化物以及它们的可药用前药酯; 且所治疗患者为人时, 适宜的剂量(例如阿霉素)为每天 100-1500mg, 例如 200-1000mg/天, 如 200、400、500、600、800、900 或 1000mg/天, 每天给药一次或两次。5-FU 以每天 100-1500mg、例如 200-1000mg/天、如 200、400、500、600、800、900 或 1000mg/天的适宜剂量给药, 每天给药一次或两次。喜树碱以每天 100-1500mg、例如 200-1000mg/天、如 200、400、500、600、800、900 或 1000mg/天的适宜剂量给药, 每天给药一次或两次。5-氮杂胞苷以每天 100-1500mg、例如 200-1000mg/天、如 200、400、500、600、800、900 或 1000mg/天的适宜剂量给药, 每天给药一次或两次。在拓扑异构酶 II 抑制剂中, 多柔比星可以以约 10-100mg/m²/天、例如 25 或 75mg/m²/天的剂量施用于人, 例如作为单次剂量; 表柔比星可以以约 10-200mg/m²/天的剂量施用于人; 伊达比星可以以约 0.5-50mg/m²/天的剂量、例如 8mg/m²/天施用于人达 3 天; 米托蒽醌可以以约 2.5-25mg/m²/天的剂量、例如 10-14mg/m²/天施用于人达 5-8 天。

法倔唑可以以约 0.5mg/天至约 10mg/天、优选约 1mg/天至约 2.5mg/天的剂量口服施用于人。依西美坦可以以约 5mg/天至约 200mg/天、优选

约 10mg/天至约 25mg/天的剂量口服施用于人, 或者以约 50-500mg/天、优选约 100mg/天至约 250mg/天的剂量经胃肠道外给药。福美坦可以以约 100-500mg/天、优选约 250mg/天至约 300mg/天的剂量经胃肠道外施用于人。阿那曲唑可以以约 0.25-20mg/天、优选约 0.5mg/天至约 2.5mg/天的剂量口服施用于人。枸橼酸他莫西芬可以以约 10-40mg/天的剂量施用于人。长春花碱(当可能存在继发性恶性病时不是非常推荐)可以以约 1.5-10mg/m²/天的剂量施用于人。硫酸长春花新碱可以以约 0.025-0.05mg/kg 体重*周的剂量经胃肠道外施用于人。长春瑞滨可以以约 10-50mg/m²/天的剂量施用于人。紫杉醇可以以约 50-300mg/m²/天的剂量施用于人。多西他赛可以以约 25-100mg/m²/天的剂量施用于人。5-FU 可以以约 50-1000mg/m²/天的剂量、例如 500mg/m²/天施用于人。卡培他滨可以以约 10-1000mg/m²/天的剂量施用于人。盐酸吉西他滨(当可能存在继发性恶性病时不是非常推荐)可以以约 1000mg/周的剂量施用于人。甲氨蝶呤可以以约 5-500mg/m²/天的剂量施用于人。依立替康可以以约 50-350mg/m²/天的剂量施用于人。卡铂可以以约每四周约 200-400mg/m²的剂量施用于人。顺铂可以以约每三周约 25-75mg/m²的剂量施用于人。奥沙利铂可以以约每两周约 50-85mg/m²的剂量施用于人。阿仑磷酸可以以约 5-10mg/天的剂量施用于人。氯膦酸可以例如约 750-1500mg/天的剂量施用于人。依替膦酸可以以约 200-400mg/天的剂量施用于人。伊班膦酸可以以约每 3-4 周约 1-4mg 的剂量施用于人。利塞膦酸可以以约 20-30mg/天的剂量施用于人。帕米膦酸可以以每 3-4 周约 15-90mg 的剂量范围施用于人。替鲁膦酸可以以约 200-400mg/天的剂量施用于人。曲妥单抗可以以约 1-4mg/m²/周的剂量施用于人。比卡鲁胺可以以约 25-50mg/m²/天的剂量施用于人。

酪氨酸磷酸化抑制剂, 尤其是 Adaphostin, 优选以约 1-6000mg/天、更优选 25-5000mg/天、最优选 50-4000mg/天的剂量施用于温血动物、尤其是人。除非本文另有说明, 该化合物优选每天施用 1-5 次, 尤其是 1-4 次。

用于经肠内或肠胃道外施用的组合疗法的药物制剂例如是单位剂型的

那些，如糖包衣片剂、胶囊或栓剂，此外还有安瓿。除非另有指明，这些制剂通过常规方法来制备，例如通过常规的混合、制粒、包糖衣、溶解或冷冻干燥方法来制备。应当理解，各剂型的单剂量中所含的组合组分的单位含量本身不一定构成有效量，因为可通过施用多个剂量单位来达到必要的有效量。本领域技术人员能够确定组合组分的适宜药物有效量。

优选化合物或其可药用盐作为口服药物制剂以片剂、胶囊或糖浆的形式给药；或者适当时作为胃肠道外注射液给药。

制备口服给药的组合物时，可以使用任何可药用的介质，如水、乙二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂。可药用载体包括淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂。

活性成分的溶液以及混悬液，尤其是等张水性溶液或混悬液，用于活性成分的胃肠道外给药，对于这类溶液或混悬液而言在临用前制备是可能的，例如当为冷冻干燥组合物时，所述的冷冻干燥组合物仅包含活性成分或者还包含可药用载体如甘露醇。药物组合物可以是灭菌的和/或可以包含赋形剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂，它们以本身已知的方法制备，例如通过常规的溶解或冷冻干燥方法制备。溶液或混悬液可以包含增加粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、右旋糖酐、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。油混悬液包含注射用的植物油、合成油或半合成油作为油组分。

等张剂可以选自现有技术中已知的任何等张剂，例如甘露醇、右旋糖、葡萄糖和氯化钠。输液制剂可以用水性溶媒稀释。用作稀释剂的水性溶媒的量根据活性成分在输液溶液中所需的浓度进行选择。输液溶液可以含有其它通常用于静脉给药制剂中的赋形剂，如抗氧化剂。

本发明还涉及“组合制剂”，如本文所用的“组合制剂”尤其定义具有下述含义的“成套药盒”：如上定义的组合组分(a)和(b)可以独立地给药或通过采用含有单独量组合组分(a)和(b)的不同固定组合给药，即同时或在不同时间点给药。成套药盒的各组分因此能例如同时或按时间顺序交错、即成套药盒的各部分在不同时间点以相同或不同时间间隔施用。在组合制

剂中所施用的组合组分(a)与组合组分(b)的总量之比可以变化,例如为了满足所治疗患者亚群体的需要或者基于患者出现的任何副作用的严重程度来满足单个患者的需要。

本发明尤其涉及组合制剂,其包含:

(a)一种或多种单位剂量形式的 VEGF 抑制剂; 和

(b)一种或多种单位剂量形式的化疗剂。

治疗的疾病

本发明的组合可用于治疗增殖性疾病或与持续性血管发生有关或由之引发的疾病。

增殖性疾病主要是肿瘤、尤其是实体瘤疾病(或癌症)(和/或任何转移灶)。本发明的组合尤其可用于治疗以下疾病:乳腺肿瘤、泌尿生殖器肿瘤、肺肿瘤、胃肠肿瘤、表皮样瘤、黑素瘤、神经胶质瘤如尤其是成胶质细胞瘤且具体是多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、成神经细胞瘤、头和/或颈部肿瘤、膀胱癌或肾脏癌症如尤其是肾细胞癌,特别是(i)乳腺癌;表皮样瘤,如表皮样头和/或颈部癌症或口腔肿瘤;肺肿瘤,例如小细胞或非小细胞肺癌;胃肠肿瘤,例如尤其是结肠直肠癌;或泌尿生殖器肿瘤,例如尤其是前列腺癌(尤其是对激素无效的前列腺癌);或(ii)对其它化疗法无效的增殖性疾病;或(iii)由于多药耐药性而对其它化疗法治疗无效的肿瘤。

本发明的组合还用于治疗其它过度增殖性病征(超常增生),如白血病、尤其是急性髓性白血病(AML)和骨髓瘤、尤其是多发性骨髓瘤;脊髓发育不良综合征;间皮瘤;腺癌,如尤其是结肠直肠腺癌和胰腺癌;肝癌,如尤其是肝细胞癌;纤维化(尤其是肺纤维化,但还包括其它类型的纤维化如肾纤维化);银屑病;动脉硬化;以及由于例如血管成形术后狭窄或再狭窄引起的血管平滑肌细胞增殖。

本发明的组合还可以用于预防或治疗由持续性血管发生引发的疾病,如银屑病;卡波西肉瘤;再狭窄,例如支架诱发的再狭窄;子宫内膜异位症;节段性回肠炎;霍奇金病;关节炎,如类风湿性关节炎;血管瘤;血

管纤维瘤；眼部疾病，如眼新生血管形成、糖尿病性视网膜病和新生血管性青光眼；肾脏疾病，如肾小球肾炎；糖尿病性肾病；恶性肾硬化症；血栓性微血管病综合征；移植排斥反应和肾小球病；纤维化疾病，如肝硬化；肾小球膜细胞增殖疾病；神经组织损伤；用于抑制气囊式导管处理后血管再阻塞；用于血管修复或插入维持血管开放的机械装置如支架后；作为免疫抑制剂；有助于无疤痕创伤愈合；以及用于治疗老年斑和接触性皮炎。

本发明的组合还用于治疗、预防或抑制以细胞增殖和炎性细胞浸润为特征的疾病，如炎症、类风湿性关节炎、哮喘、慢性支气管炎、动脉硬化和移植排斥反应。

本发明的组合还可用于治疗涉及 VEGFR 驱使的、尤其是 VEGFR-3 驱使的淋巴管生成(lymphangiogenesis)的疾病。

根据本发明可以治疗的其它恶性病包括诸如淋巴瘤以及食管癌、子宫癌或宫颈癌的恶性病。

当提到肿瘤、肿瘤疾病、癌或癌症时，作为替代或除此之外，还暗含原器官或组织和/或任何其它位置的转移灶，无论肿瘤和/或转移灶在何处。

本发明的组合还可用于治疗、抑制或预防 c-Kit 适应症如胃肠道间质瘤(GIST)、小细胞肺癌、犬肥大细胞增多病和猫科动物肉瘤病毒。