

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102665700 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 12

(21) 申请号 201080051759. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 11. 17

A61K 31/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/436(2006. 01)

61/262, 342 2009. 11. 18 US

A61K 31/501(2006. 01)

61/292, 032 2010. 01. 04 US

A61K 31/5377(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/056942 2010. 11. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02011/062939 EN 2011. 05. 26

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·博纳米奇 M·多施

C·加西亚-埃切维里亚

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 隋晓平 黄革生

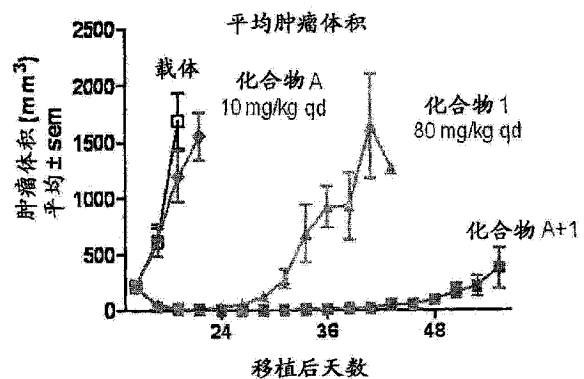
权利要求书 5 页 说明书 25 页 附图 1 页

(54) 发明名称

治疗实体瘤和其它恶性肿瘤的方法和组合物

(57) 摘要

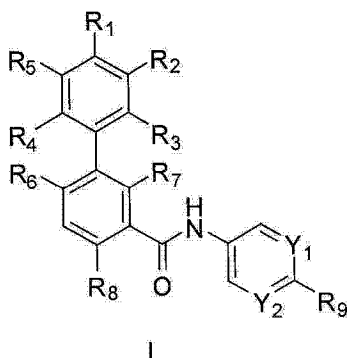
本发明公开用于治疗癌症的含有 mTOR 和下游效应子激酶抑制剂以及刺猬通路抑制剂的组合产品。



1. 组合产品, 该组合产品含有为 Smoothened 抑制剂的第一种药物和为 mTOR 抑制剂的第二种药物,

其中所述第一种药物为:

式 I 的化合物:



其中:

$Y_1$  和  $Y_2$  独立选自 N 和  $CR_{10}$ ; 其中  $R_{10}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基和  $-OXNR_{10a}R_{10b}$ ; 其中  $R_{10a}$  和  $R_{10b}$  独立选自氢和  $C_{1-6}$  烷基;

$R_1$  选自氰基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基、二甲基-氨基、 $C_{1-6}$  烷基-硫烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基, 任选被多至 2 个  $C_{1-6}$  烷基取代;

$R_2$  和  $R_5$  独立选自氢、氰基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基和二甲基氨基;

$R_3$  和  $R_4$  独立选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基, 或者  $R_1$  和  $R_2$  或  $R_1$  和  $R_5$  一起与它们共同连接的苯基形成  $C_{5-10}$  杂芳基;

$R_6$  和  $R_7$  独立选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基; 前提是  $R_6$  和  $R_7$  不都是氢;

$R_8$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基;

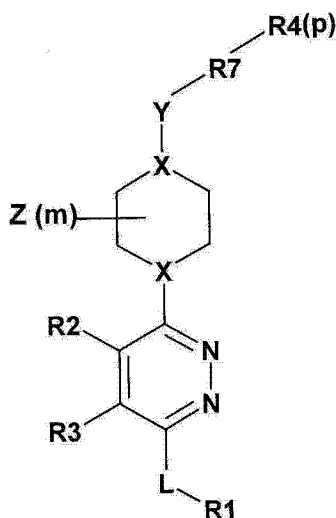
$R_9$  选自  $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{12a}R_{12b}$  和  $-R_{11}$ ; 其中  $R_{11}$  选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;  $R_{12a}$  和  $R_{12b}$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基和羟基取代的  $-C_{1-6}$  烷基;

其中所述  $R_9$  的芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可任选被 1-3 个独立选自下列的基团取代:  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基  $-C_{0-4}$  烷基、 $C_{5-10}$  杂芳基  $-C_{0-4}$  烷基、 $C_{3-12}$  环烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基;

其中所述  $R_9$  的芳基-烷基任选被 1-3 个独立选自下列的基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基和甲基-哌嗪基; 或其可药用盐;

或者

式 (II) 的化合物及其可药用盐:



## (II)

其中：

R1 为  $C_{6-14}$  芳基或 5-14 元杂芳基，可以是未取代的，也可以是取代的；

R2 和 R3 独立为  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-8}$  烷基 OH，或者 R2 和 R3 形成稠合的  $C_{3-14}$  环烷基；

L 为 键、 $C_{1-8}$  亚烷基、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_9-$ 、 $-C_{1-8}$  烷基 OH、 $-C_{1-8}$  卤代烷基、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$  或  $-O-$ ；

X 和 W 独立为 N 或  $CR_5$ ，且至少 X 和 W 之一为 N；

R7 为  $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基或 3-14 元环杂烷基；

R4 为  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{3-14}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基、卤素、 $NR_6R_8$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $C(O)NR_6R_8$ 、 $C_{1-8}$  卤代烷基、甲酰基、烷氧羰基、 $C_{1-8}$  烷基 OH、 $C(O)R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $C(O)NHC_{1-8}$  烷基  $R_6$ 、 $NR_6R_8$ 、 $SO_2NR_6R_8$ 、 $OCF_3$ 、 $NHC(O)R_6$ 、 $CH_2OC(O)NR_6R_8$ 、 $CH_2NR_6R_8$ 、 $NHC(O)OR_6$ 、 $NHC(O)NR_6R_8$ 、 $CH_2NHSO_2R_6$ 、 $CH_2NHC(O)OR_6$ 、 $OC(O)R_6$  或  $NHC(O)R_6$ ，可以是取代的或未取代的；

Z 为  $C_{1-8}$  烷基、CN、OH 或卤素；

m 和 p 独立为 0-3；

Y 为 键、 $C_{1-8}$  亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(OH)-$  或  $-C(O)NR_{10}$ ；

R5 为 H、卤素、CN、低级烷基、OH、 $OCH_3$  或  $OCF_3$ ；

其中 R1 可任选被一个或多个下列基团取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{1-8}$  卤代烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基、卤素、 $NH_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、OH、 $C(O)NR_6R_8$ 、 $C(O)R_6$ 、 $NR_6R_8$ 、 $NHC(O)R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NR_6R_8$ ；

R9 和 R10 独立为  $C_{1-8}$  烷基或 H；

R6 和 R8 独立为 H、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{3-14}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、 $C_{1-8}$  卤代烷基、 $C_{1-8}$  烷基 OH、 $C_{1-8}$  烷氧基，或者同一原子上的两个 R6 一起形成含有杂原子的环；且

其中 R4、R6 和 R8 可以是未取代的，也可以是被一个或多个下列基团取代的： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-14}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、 $C_{1-8}$  烷基 OH、OH、氧代、 $C_{1-8}$  卤代烷基、羧基  $C_{1-8}$  烷基或者  $SO_2C_{1-8}$  烷基、卤素、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ ，或其可药用盐。

2. 权利要求 1 的组合产品,其中所述第一种药物为 2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-甲酸 [6-(cis-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺或其可药用盐。

3. 权利要求 1 的组合产品,其中所述第一种药物为 2-[(R)-4-(6-苄基-4,5-二甲基-吡嗪-3-基)-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基]-丙-2-醇或其可药用盐。

4. 权利要求 1 的组合产品,其中所述第二种药物为有效对抗 mTORC1 复合物的 mTOR 别构抑制剂或有效对抗 mTORC1 和 mTORC2 复合物的 ATP 竞争性 mTOR 抑制剂。

5. 权利要求 1 的组合产品,其中所述第二种药物选自 AY-22989、依维莫司、CCI-779、AP-23573、MK-8669、AZD-8055、Ku-0063794、OSI-027、WYE-125132。

6. 权利要求 5 的组合产品,其中所述第二种药物为依维莫司。

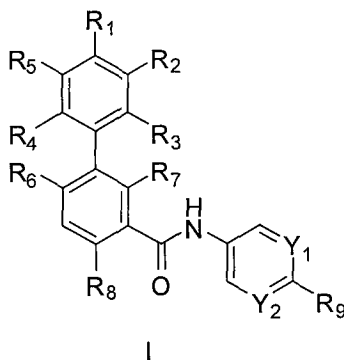
7. 权利要求 6 的组合产品,其中所述第一种药物为 2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-甲酸 [6-(cis-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺或其可药用盐。

8. 权利要求 6 的组合产品,其中所述第一种药物为 2-[(R)-4-(6-苄基-4,5-二甲基-吡嗪-3-基)-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基]-丙-2-醇或其可药用盐。

9. 药用组合物,该药用组合物含有为 Smoothened 抑制剂的第一种药物和为 mTOR 抑制剂的第二种药物,

其中所述第一种药物为:

式 I 的化合物:



其中:

$Y_1$  和  $Y_2$  独立选自 N 和  $CR_{10}$ , 其中  $R_{10}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基和  $-OXNR_{10a}R_{10b}$ , 其中  $R_{10a}$  和  $R_{10b}$  独立选自氢和  $C_{1-6}$  烷基;

$R_1$  选自氰基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基、二甲基-氨基、 $C_{1-6}$  烷基-硫烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基, 任选被多至 2 个  $C_{1-6}$  烷基取代;

$R_2$  和  $R_5$  独立选自氢、氰基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基和二甲基氨基;

$R_3$  和  $R_4$  独立选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代- $C_{1-6}$  烷氧基; 或者  $R_1$  和  $R_2$  或  $R_1$  和  $R_5$  与它们共同连接的苯基一起形成  $C_{5-10}$  杂芳基;

$R_6$  和  $R_7$  独立选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代- $C_{1-6}$  烷氧基; 前提是  $R_6$  和  $R_7$  不都是氢;

$R_8$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代- $C_{1-6}$  烷氧基;

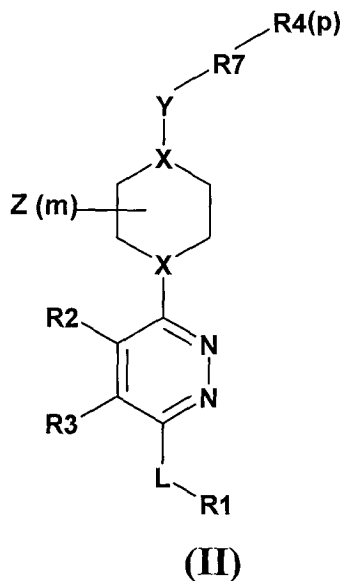
$R_9$  选自  $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{12a}R_{12b}$  和  $-R_{11}$ ；其中  $R_{11}$  选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基； $R_{12a}$  和  $R_{12b}$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基和羟基取代的  $-C_{1-6}$  烷基；

其中所述  $R_9$  的芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可任选被 1-3 个独立选自下列的基团取代： $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基  $-C_{0-4}$  烷基、 $C_{5-10}$  杂芳基  $-C_{0-4}$  烷基、 $C_{3-12}$  环烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基；

其中所述  $R_9$  的芳基 - 烷基任选被 1-3 个独立选自下列的基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基和甲基 - 哌嗪基；或其可药用盐，

或者

式 (II) 的化合物及其可药用盐：



其中：

$R_1$  为  $C_{6-14}$  芳基或 5-14 元杂芳基，可以是未取代的或取代的；

$R_2$  和  $R_3$  独立为  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-8}$  烷基 OH，或者  $R_2$  和  $R_3$  形成稠合的  $C_{3-14}$  环烷基；

$L$  为 键、 $C_{1-8}$  亚烷基、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_9-$ 、 $-C_{1-8}$  烷基 OH、 $-C_{1-8}$  卤代烷基、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$  或  $-O-$ ；

$X$  和  $W$  独立为 N 或 CR<sub>5</sub>，且  $X$  和  $W$  之一为 N；

$R_7$  为  $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基或 3-14 元环杂烷基；

$R_4$  为  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{3-14}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基、卤素、NR<sub>6R8</sub>、C(O)OR<sub>6</sub>、C(O)NR<sub>6R8</sub>、 $C_{1-8}$  卤代烷基、甲酰基、烷氧羰基、 $C_{1-8}$  烷基 OH、C(O)R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、C(O)NHC<sub>1-8</sub> 烷基 R<sub>6</sub>、NR<sub>6R8</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>6R8</sub>、OCF<sub>3</sub>、NHC(O)R<sub>6</sub>、CH<sub>2</sub>OC(O)NR<sub>6R8</sub>、CH<sub>2</sub>NR<sub>6R8</sub>、NHC(O)OR<sub>6</sub>、NHC(O)NR<sub>6R8</sub>、CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、CH<sub>2</sub>NHC(O)OR<sub>6</sub>、OC(O)R<sub>6</sub> 或 NHC(O)R<sub>6</sub>，可以是取代的或未取代的；

$Z$  为  $C_{1-8}$  烷基、CN、OH 或卤素；

$m$  和  $p$  独立为 0-3；

$Y$  为 键、 $C_{1-8}$  亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(OH)-$  或  $-C(O)NR_{10}$ ；

$R_5$  为 H、卤素、CN、低级烷基、OH、OCH<sub>3</sub> 或 OCF<sub>3</sub>；

其中  $R_1$  可被一个或多个下列基团取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{1-8}$  卤代烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基、卤素、NH<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、OH、C(O)NR<sub>6R8</sub>、C(O)R<sub>6</sub>、NR<sub>6R8</sub>、NHC(O)R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>6R8</sub>；

R9 和 R10 独立为 C<sub>1-8</sub> 烷基或 H；

R6 和 R8 独立为 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>3-14</sub> 环烷基、C<sub>6-14</sub> 芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、C<sub>1-8</sub> 卤代烷基、C<sub>1-8</sub> 烷基 OH、C<sub>1-8</sub> 烷氧基，或者同一原子上的两个 R6 一起形成含杂原子的环；且

其中 R4、R6 和 R8 可以是未取代的，也可以是被一个或多个下列基团取代的：C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-14</sub> 环烷基、C<sub>6-14</sub> 芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、C<sub>1-8</sub> 烷基 OH、OH、氧代、C<sub>1-8</sub> 卤代烷基、羧基 C<sub>1-8</sub> 烷基或者 SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub> 烷基、卤素、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>，或其可药用盐。

10. 权利要求 1 的组合产品，其中所述第二种药物选自：AY-22989、依维莫司、CCI-779、AP-23573、MK-8669、AZD-8055、Ku-0063794、OSI-027、WYE-125132。

11. 权利要求 10 的组合物，其中所述第二种药物为依维莫司。

12. 权利要求 11 的组合物，其中所述第一种药物为 2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-甲酸 [6-(cis-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺或其可药用盐。

13. 权利要求 11 的组合物，其中所述第一种药物为 2-[(R)-4-(6-苄基-4,5-二甲基-吡嗪-3-基)-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基]-丙-2-醇或其可药用盐。

14. 权利要求 1-8 中任一项的组合产品在生产用于治疗与刺猬通路或 mTOR 有关的癌的药物中的用途。

15. 权利要求 14 的用途，其中所述癌为髓母细胞瘤。

## 治疗实体瘤和其它恶性肿瘤的方法和组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗实体瘤和血液恶性肿瘤的 mTOR 抑制剂和刺猬 (hedgehog) 通路抑制剂的组合产品。

### 背景技术

[0002] 刺猬信号通路在本领域中已有描述 (参见,例如,Nybakken 等,Curr. Opin. Genet. Dev. 2002,12 :503-511 ;和 Lum 等,Science 2003,299 :2039-2045)。简而言之,在刺猬配体缺乏时,跨膜受体 Patched(Ptch) 与 Smoothened(Smo) 结合并阻断 Smo 的功能。当配体存在时,该抑制作用被解除,这使得 Smo 能够启动信号级联,该信号级联导致转录因子 Glis 自融合的胞质蛋白 (Fu) 和融合蛋白的抑制剂 (SuFu) 的释放。在非活性状态下,SuFu 能够阻止 Glis 易位至细胞核中。在活性状态下,Fu 能够抑制 SuFu 和 Glis 的释放。Gli 蛋白易位至细胞核中并控制靶基因转录。

[0003] 正常而言,Hh 信号在细胞增殖、分化和胚胎形成过程中受到严格的控制。然而,由于例如能够结构性激活通路的突变所导致的刺猬信号通路的异常活性可能导致病理学后果的出现。例如,Patched 的功能丧失突变被发现存在于 Gorlin 综合征 (患有皮肤癌和脑癌高风险的遗传综合征,也称为基底细胞癌综合征 (BCNS)) 和偶发性 BCC 以及髓母细胞瘤中 ;Smo 和 Gli 的功能获得突变与基底细胞癌、髓母细胞瘤和成胶质细胞瘤有关。基底细胞癌 (BCC) 是皮肤癌的最常见形式,每年困扰着超过 90,000 的美国人。

[0004] 已经发现,Hh 的结构性激活在下列癌症中能够促进肿瘤生成 :BCC、髓母细胞瘤 (最常见的儿童脑瘤)、横纹肌肉瘤、胰腺癌、小细胞肺癌、前列腺癌和乳腺癌。除了在肿瘤生成中的作用外,Hh 信号也与前列腺癌的转移有关。Hh 信号可能与多种其它类型的肿瘤有关,期望能够继续发掘此类关联性 ;这是世界多个癌症研究中心的研究领域。

[0005] 这些癌细胞的增殖需要 Hh 通路的激活,阻断 Hh 信号通路通常能够抑制癌细胞增殖。的确,Hh 拮抗剂环巴胺和抗 Gli1 siRNA 能够有效地阻断这些癌细胞的增殖,能够减小异种移植模型中的肿瘤体积,这说明 Hh 拮抗剂自身或其与其它药物的组合能够为这些癌症的治疗提供新的化疗方案。Hh 拮抗剂环巴胺在动物模型中已经显示能够抑制前列腺癌的转移。

[0006] Smo 的结构性激活能够导致癌症 (例如,BCC) 生成以及由于解除 Ptch 的抑制而释放的 Smo 可能具有致癌性的证据都证明了 Smo 拮抗剂在治疗此类疾病中作为治疗药物的效用性,无论是单独使用或者是组合使用 (Stone 等 (1996)Nature 384 :129)。因此,能够调节刺猬信号通路活性 (例如,能够调节 Smo 活性) 的分子可以用于治疗用途。

[0007] mTOR (雷帕霉素的哺乳动物靶点) 为主要存在于细胞质中的激酶蛋白。它作为与细胞增殖、血管生成以及细胞代谢有关的多种生物学过程的中枢调节剂起作用。mTOR 主要通过打开和关闭细胞转化机制 (translational machinery) (包括核糖体以及负责蛋白合成) 而发挥其作用。mTOR 是多种细胞信号通路在细胞内的关键汇聚点。mTOR 行使其响应于通过这些通路传送的激活或抑制信号的调节功能,这些通路位于细胞中 mTOR 的上游。这

些不同的信号通路通过下列多种因素激活：生长因子（包括血管内皮生长因子 (VEGFs)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、表皮生长因子 (EGF)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1))、激素（雌激素、雄激素）以及有或无营养素（葡萄糖、氨基酸）或氧的存在。患有多种不同类型癌症的患者中的一或多个这些信号通路可能被异常激活，导致细胞增殖失控、肿瘤血管生成和细胞代谢异常。

#### [0008] 发明简述

[0009] 本发明提供了组合产品，该组合产品包含能够抑制刺猬信号通路的第一种药物和能够抑制 mTOR（即 mTOR 及其下游效应子的激酶活性）的第二种药物。另一方面，本发明提供了药用组合物，它包含治疗有效量的能够抑制刺猬信号通路的第一种药物、能够抑制 mTOR 及其下游效应子的激酶活性的第二种药物以及可药用的载体。

[0010] 就这一点而言，人体组织中刺猬通路的激活可能导致下列疾病：例如银屑病和特定类型的癌症，包括但不限于，恶性淋巴瘤 (LM)、多发性骨髓瘤 (MM)、脑癌、肌肉和皮肤癌、前列腺癌、髓母细胞瘤、胰腺癌和小细胞肺癌。刺猬信号通路的激活增强可能造成多种疾病的病理学和 / 或征候学。因此，能够调节刺猬信号通路活性的分子可以用作治疗此类疾病的治疗药物。

[0011] 另外，本发明提供了治疗有效量的组合产品或其药用组合物在生产用于治疗细胞增生性疾病特别是癌症的药物中的用途，所述组合产品包含能够抑制刺猬信号通路的第一种药物和能够抑制 mTOR 和下游效应子的激酶活性的第二种药物或其可药用的盐。

[0012] 在上述组合物和本发明组合物的使用方法中，本发明组合物中的第一种药物可以与 Smo 结合，本发明组合物中的第二种药物为 mTOR 的激酶活性的抑制剂。

[0013] 在上述组合产品、组合物和本发明组合物的使用方法中，本发明组合物可以给药于包括细胞或组织的系统。在某些实施方案中，本发明组合物可以给药于人类患者或动物个体。

#### 附图说明

[0014] 图 1 显示了化合物 A 和化合物 1 的组合产品对 Ptch+/-Hic+/- 同种异体移植髓母细胞瘤模型的作用，通过肿瘤体积的减小证实了该组合产品能够阻止或延缓对化合物 1 的抗肿瘤活性的耐药性的出现。

[0015] 图 2 显示了在 Ptch+/-Hic+/- 同种异体移植髓母细胞瘤模型中化合物 A 和化合物 1 的组合产品在由初始到终点的时间内作用效果，显示了阻止或延迟对化合物 1 的抗肿瘤活性的耐药性的出现。

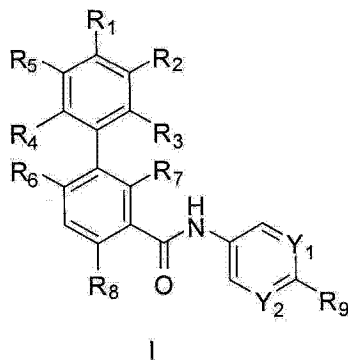
#### 发明内容

[0016] 通过下列具有代表性的实例进一步非限定性地举例说明了本发明，所述实例应当是用于阐明本发明，应当并非对其加以限定。

[0017] 式 I 化合物 -Smoothened 抑制剂

[0018] 一方面，本发明提供了式 I 化合物：

[0019]



[0020] 其中：

[0021]  $Y_1$  和  $Y_2$  独立选自 N 和  $CR_{10}$ ；其中  $R_{10}$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基和  $-OXNR_{10a}R_{10b}$ ；其中  $R_{10a}$  和  $R_{10b}$  独立选自氢和  $C_{1-6}$  烷基；

[0022]  $R_1$  选自氰基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基、二甲基-氨基、 $C_{1-6}$  烷基-硫烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基，任选被至多 2 个  $C_{1-6}$  烷基取代；

[0023]  $R_2$  和  $R_5$  独立选自氢、氰基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基和二甲基氨基；

[0024]  $R_3$  和  $R_4$  独立选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基；或者  $R_1$  和  $R_2$  或  $R_1$  和  $R_5$  与它们共同连接的苯基一起形成  $C_{5-10}$  杂芳基；

[0025]  $R_6$  和  $R_7$  独立选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基；前提是  $R_6$  和  $R_7$  不都为氢；

[0026]  $R_8$  选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基；

[0027]  $R_9$  选自  $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{12a}R_{12b}$  和  $-R_{11}$ ；其中  $R_{11}$  选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基； $R_{12a}$  和  $R_{12b}$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基和羟基取代的  $-C_{1-6}$  烷基；

[0028] 其中所述  $R_9$  的芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可以任选被 1-3 个独立选自下列的基团所取代： $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基- $C_{0-4}$  烷基、 $C_{5-10}$  杂芳基- $C_{0-4}$  烷基、 $C_{3-12}$  环烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基；

[0029] 其中所述  $R_9$  的芳基-烷基取代基可以任选被 1-3 个独立选自下列的基团所取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $-C_{1-6}$  烷氧基和甲基-哌嗪基；

[0030] 和此类化合物的 N-氧化物衍生物、前药衍生物、被保护的衍生物、单一异构体及其异构体混合物；和此类化合物的可药用的盐和溶剂化物（例如水合物）。

[0031] 第二方面，本发明提供了药用组合物，它包含式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单一异构体及其异构体混合物；或其可药用的盐，以及与之混合的一或多种适当的赋形剂。

[0032] 式 I 化合物为刺猬通路抑制剂。

[0033] 优选的式 I 化合物选自 4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [4-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺，4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺，4'-氰基-2-甲基-联苯-3-甲酸 (6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺，4'-甲氧基-2-甲基-联苯-3-甲酸 (6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺，4'-甲氧基-2-甲基-联苯-3-甲酸 (4-环己基-苯基)-酰胺，4'-甲氧基-2-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(2-甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺，4'-二甲基氨基-2-甲基-联苯-3-甲酸 (4-环己基-苯基)-酰胺，4'-二甲基氨基-2-甲基-联

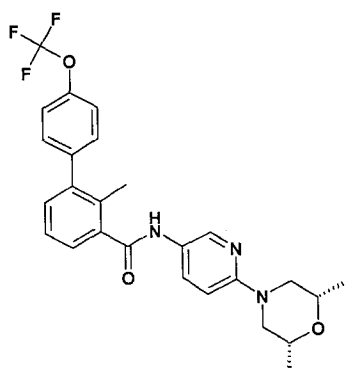
苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,6-氯代-4'-二甲基氨基-联苯-3-甲酸(6-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-氯代-4'-二甲基氨基-联苯-3-甲酸(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-氯代-4'-二甲基氨基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-氯代-4'-甲氧基-联苯-3-甲酸[6-(2-甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,6-氯代-4'-甲氧基-联苯-3-甲酸(6-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-氯代-4'-甲氧基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-氯代-4'-甲氧基-联苯-3-甲酸(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-甲氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-甲氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-甲氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸[6-(2-甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-二甲基氨基-6-甲基-联苯-3-甲酸[6-(2-甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-二甲基氨基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-二甲基氨基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-甲氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-乙氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-甲基-4'-甲基硫烷基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-二甲基氨基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-甲基-[1,1';4',1'']三联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,3'-氯代-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,2',4'-二氯代-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,2'-氯代-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,3'-氯代-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,3',4'-二氯代-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,3'-氯代-6-甲基-4'-三氟甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6,4'-二甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-乙基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-叔-丁基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-甲基-4'-丙基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-异丁基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-异丙基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6,2',6'-三甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6,2',3'-三甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-甲基-4'-三氟甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-甲基-3'-三氟甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-甲基-3',5'-二三氟甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,3'-异丙氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,3'-乙氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,2',6'-二甲氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-甲基-3'-三氟甲氧基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚

烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4'-甲氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,3'-甲氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4'-(2-二甲基氨基-乙氧基)-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,3'-二甲基氨基-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4'-氟-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,3'-氟-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,2'-氟-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4-甲基-N-(4-吗啉-4-基-苯基)-3-喹啉-6-基-苯甲酰胺,6-甲基-4'-(4-甲基-哌嗪-1-基)-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,2'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,3'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸[6-(2-甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(3-氯代-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(3-溴-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(3-甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-吗啉-4-基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(4-环己基-苯基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸联苯-4-基酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸(4'-甲氧基-联苯-4-基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸[4-(4-苄基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸[4-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-酰胺,4'-氰基-6-甲氧基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-氰基-2-甲氧基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-氰基-2-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,3'-氟-4'-甲氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-异丙氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,3'-氯代-4'-甲氧基-6-甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-甲氧基-6,3'-二甲基-联苯-3-甲酸(6-氮杂环庚烷-1-基-吡啶-3-基)-酰胺,4'-氰基-2-甲基-联苯-3-甲酸[4-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-酰胺,4'-氰基-6-氟-联苯-3-甲酸[4-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-酰胺,6-溴-4'-氰基-联苯-3-甲酸[4-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸[6-(4-苄基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸[6-(4-噻吩-3-基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-2-甲基-联苯-3-甲酸[6-(2,6-二甲

基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-甲氧基-2-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-3-甲酸 [6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-甲酸 [6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-2-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(2-甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-2-氟-联苯-3-甲酸 [4-(哌啶-1-磺酰基)-苄基]-酰胺,4'-氰基-6-三氟甲基-联苯-3-甲酸 [4-(哌啶-1-磺酰基)-苄基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(4-吡啶-4-基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(4-吡啶-3-基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2,6-二甲氧基-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2-乙氧基-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 (6-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基}-吡啶-3-基)-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(4-甲氧基-2,3-二甲基-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(4-吡啶-2-基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2-三氟甲氧基-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2-二甲基氨基-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2-氯代-5-三氟甲基-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2,3-二氟-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2-氯代-4-氟-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2,6-二氟-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,2-氯代-4'-氰基-联苯-3-甲酸 [4-(哌啶-1-磺酰基)-苄基]-酰胺,4'-氰基-6-三氟甲基-联苯-3-甲酸 [6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,2-氯代-4'-氰基-联苯-3-甲酸 [6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-乙基-联苯-3-甲酸 [6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(3-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(2-三氟甲氧基-苄基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(3-氯代-苄基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(4-异丁基-苄基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(4-叔-丁基-苄基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(7-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(4-苄基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺,4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸

[6-(4-吡啶-3-基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺, 4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(4-二氟甲氧基-苄基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺, 4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(4-氰基-苄基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺, 4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(4-喹啉-5-基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺, 4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(4-吡啶-4-基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺, 4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(4-吡啶-2-基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺, 4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(4-咪唑-1-基-苄基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺, 4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 {6-[4-(3-氰基-苄基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基}-酰胺, 4'-氰基-6-甲基-联苯-3-甲酸 [6-(4-异喹啉-5-基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺, (R)-2-甲基-N-(6-(2-甲基吗啉代)吡啶-3-基)-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, 4'-氰基-2-甲基-N-(6-磺酰基吗啉代吡啶-3-基)联苯-3-甲酰胺, (S)-4'-氰基-2-甲基-N-(6-(2-甲基吗啉代)吡啶-3-基)联苯-3-甲酰胺, (R)-6-氯代-N-(6-(2-甲基吗啉代)吡啶-3-基)-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, 4'-氰基-2-甲基-N-(6-亚磺酰基吗啉代吡啶-3-基)联苯-3-甲酰胺, 4'-氰基-N-(6-(二异丁基氨基)吡啶-3-基)-2-甲基联苯-3-甲酰胺, 4'-氰基-N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)咪唑-5-基)-2-甲基联苯-3-甲酰胺, N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)咪唑-5-基)-2-甲基-4'-(三氟甲基)联苯-3-甲酰胺, N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)咪唑-5-基)-2-甲基-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, N-(2-(二(2-羟基乙基)氨基)咪唑-5-基)-2-甲基-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, 2-甲基-N-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基)-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, N-(5-氯代-6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)吡啶-3-基)-2-甲基-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, N-(6-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-2-甲基-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, N-(6-(4-乙基哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)-2-甲基-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, 2-甲基-N-(6-(2-氧代哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, 2-甲基-N-(6-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, 2-甲基-N-(6-(2-氧代-4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺, 2-甲基-N-(6-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-3-基)吡啶-3-基)-2-甲基-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺和N-(6-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)吡啶-3-基)-2-甲基-4'-(三氟甲氧基)联苯-3-甲酰胺和2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-3-甲酸 [6-(顺-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-酰胺, (在本文中也称为化合物 1), 它具有下列结构式:

[0034]



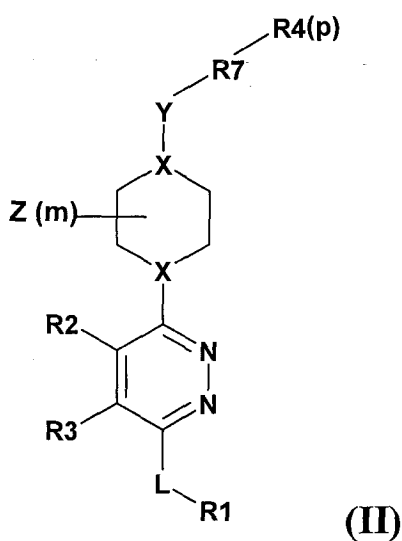
化合物 1

[0035] 上述式 I 化合物还公开于 WO 2007/131201。

[0036] 式 II 化合物-Smoothened 抑制剂

[0037] 本发明涉及式 (II) 化合物及其可药用的盐：

[0038]



(II)

[0039] 其中：

[0040] R1 为  $C_{6-14}$  芳基或 5-14 元杂芳基，它可以是未取代的或被取代的；[0041] R2 和 R3 独立为  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-8}$  烷基 OH，或 R2 和 R3 形成稠合的  $C_{3-14}$  环烷基；[0042] L 为 键、 $C_{1-8}$  亚烷基、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_9-$ 、 $-C_{1-8}$  烷基 OH、 $-C_{1-8}$  卤代烷基、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$  或  $-O-$ ；

[0043] X 和 W 独立为 N 或 CR5，并且 X 或 W 中至少一个为 N；

[0044] R7 为  $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基或 3-14 元环杂烷基；[0045] R4 为  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{3-14}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基、卤素、 $NR_6R_8$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $C(O)NR_6R_8$ 、 $C_{1-8}$  卤代烷基、甲酰基、烷氧羰基、 $C_{1-8}$  烷基 OH、 $C(O)R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $C(O)NHC_{1-8}$  烷基 R6、 $NR_6R_8$ 、 $SO_2NR_6R_8$ 、 $OCF_3$ 、 $NHC(O)R_6$ 、 $CH_2OC(O)NR_6R_8$ 、 $CH_2NR_6R_8$ 、 $NHC(O)OR_6$ 、 $NHC(O)NR_6R_8$ 、 $CH_2NHSO_2R_6$ 、 $CH_2NHC(O)OR_6$ 、 $OC(O)R_6$  或  $NHC(O)R_6$ ，它们可以是取代的或未取代的；[0046] Z 为  $C_{1-8}$  烷基、CN、OH 或卤素；

[0047] m 和 p 独立为 0-3；

[0048] Y 为 键、 $C_{1-8}$  亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(OH)-$  或  $-C(O)NR_{10}$ ；[0049] R5 为 H、卤素、CN、低级烷基、OH、 $OCH_3$  或  $OCF_3$ ；

[0050] 其中 R1 可以被一或多个下列基团取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{1-8}$  卤代烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基、卤素、 $NH_2$ 、 $CN$ 、 $OCF_3$ 、 $OH$ 、 $C(O)NR_6R_8$ 、 $C(O)R_6$ 、 $NR_6R_8$ 、 $NHC(O)R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NR_6R_8$ ；

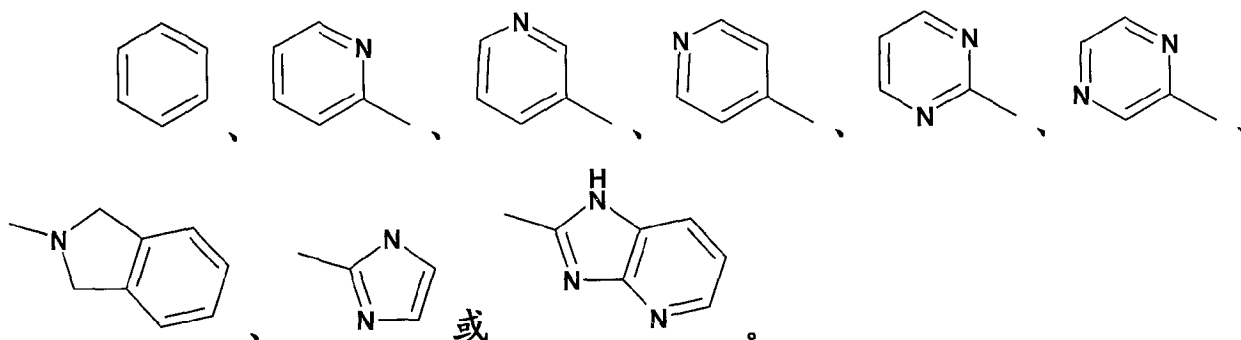
[0051] R9 和 R10 独立为  $C_{1-8}$  烷基或 H；

[0052] R6 和 R8 独立为 H、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{3-14}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、 $C_{1-8}$  卤代烷基、 $C_{1-8}$  烷基 OH、 $C_{1-8}$  烷氧基，或者同一个原子上的两个 R6 可以形成含有杂原子的环；并且

[0053] 其中 R4、R6 和 R8 可以是未取代的或者被一或多个下列基团取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-14}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、 $C_{1-8}$  烷基 OH、OH、氧代、 $C_{1-8}$  卤代烷基、羧基  $C_{1-8}$  烷基 (carbox $C_{1-8}$  烷基) 或  $SO_2C_{1-8}$  烷基、卤素、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 。

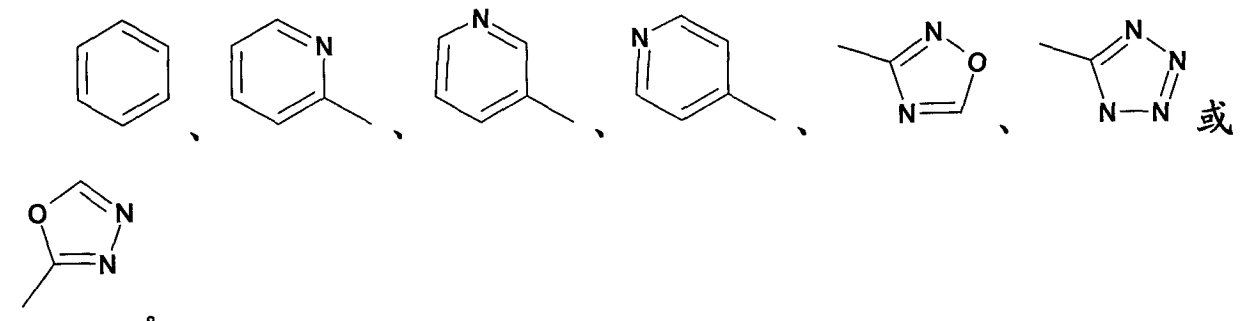
[0054] 在另一个实施方案中，本发明包括式 (II) 化合物，其中 R7 为

[0055]



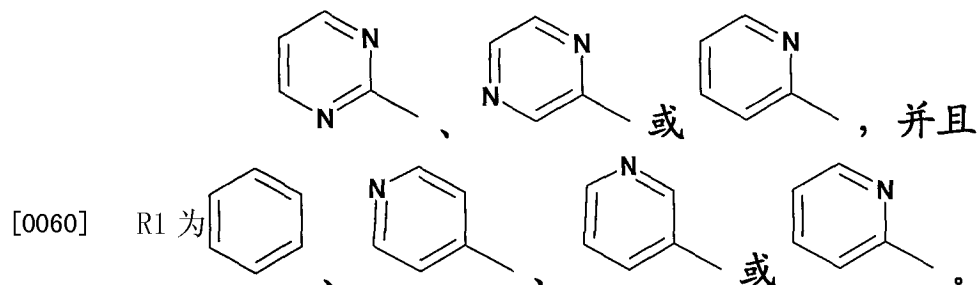
[0056] 在另一个实施方案中，本发明包括权利要求 1 的式 (II) 化合物，其中 R1 为

[0057]

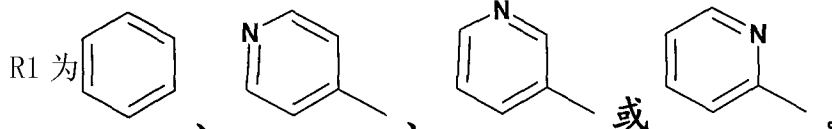


[0058] 在另一个实施方案中，本发明包括式 (II) 化合物，其中 R7 为

[0059]



[0060]

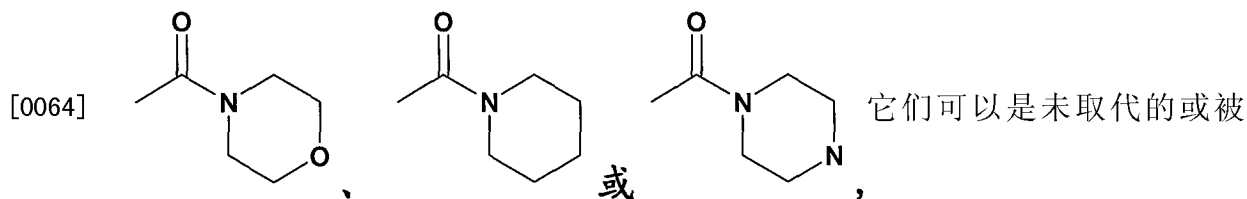


[0061] 在另一个实施方案中，本发明包括式 (II) 化合物，其中 R4 为  $C(O)OC_{1-8}$  烷基、 $CF_3$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $C(O)NR_6R_8$ 、 $C_{1-8}$  卤代烷基、 $C_{1-8}$  烷基 OH、 $C(O)R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $C(O)NHC_{1-8}$  烷基  $R_6$ 、 $C(CH_3)(CH_3)(OH)$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(CH_2)CH_3$  或  $C(CH_3)(CH_2OH)OH$ ；并且

[0062] R6 和 R8 独立为 H、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-8}$  链烯基、 $C_{3-14}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基或

3-14 元环杂烷基。

[0063] 在另一个实施方案中,本发明包括式 (II) 化合物,其中 R4 为



取代的。

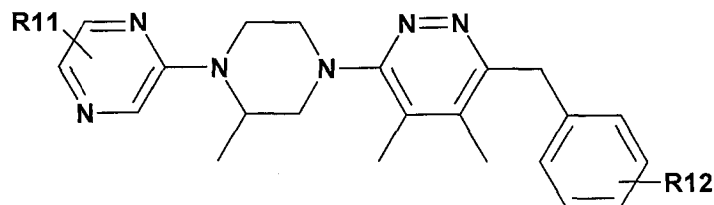
[0065] 在另一个实施方案中,本发明包括式 (II) 化合物,其中 R2 和 R3 为 C<sub>1-8</sub> 烷基。

[0066] 在另一个实施方案中,本发明包括式 (II) 化合物,其中 R2 和 R3 为 CH<sub>3</sub>。

[0067] 在另一个实施方案中,本发明包括式 (II) 化合物,其中 L 为 -O-、-NH-、-C(O)-、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-、-CF<sub>2</sub>-、-CHF-、-COH- 或键。在另一个实施方案中,本发明包括式 (I) 化合物,其中 L 为 -CH<sub>2</sub>-。在另一个实施方案中,本发明包括式 (I) 化合物,其中两个 X 均为 N 并且 Z 为 CH<sub>3</sub>。

[0068] 在另一个实施方案中,本发明包括式 (IIa) 化合物及其可药用的盐:

[0069]



(IIa)

[0070] 其中:

[0071] R11 为 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>3-14</sub> 环烷基、C<sub>6-14</sub> 芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、C<sub>1-8</sub> 烷氧基、卤素、NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、C(O)OR<sub>13</sub>、C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、C<sub>1-8</sub> 卤代烷基、甲酰基、烷氧羰基、C<sub>1-8</sub> 烷基 OH、C(O)R<sub>13</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、C(O)NHC<sub>1-8</sub> 烷基 R<sub>13</sub>、NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、OCF<sub>3</sub>、NHC(O)R<sub>13</sub>、CH<sub>2</sub>OC(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、CH<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、NHC(O)OR<sub>13</sub>、NHC(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、CH<sub>2</sub>NHC(O)OR<sub>13</sub>、OC(O)R<sub>13</sub> 或 NHC(O)R<sub>13</sub>, 它可以是取代的或未取代的;

[0072] R12 为 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>6-14</sub> 芳基、C<sub>1-8</sub> 卤代烷基、C<sub>1-8</sub> 烷氧基、卤素、NH<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、OH、C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、C(O)R<sub>13</sub>、NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、NHC(O)R<sub>13</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

[0073] R13 和 R14 独立为 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>3-14</sub> 环烷基、C<sub>6-14</sub> 芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、C<sub>1-8</sub> 卤代烷基、C<sub>1-8</sub> 烷基 OH、C<sub>1-8</sub> 烷氧基, 或者同一个原子上的 R13 和 R14 可以形成含杂原子的环; 并且

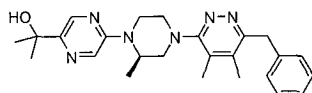
[0074] 其中 R11、R13 和 R14 可以是未取代的或者被一或多个下列基团取代: C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-14</sub> 环烷基、C<sub>6-14</sub> 芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元环杂烷基、C<sub>1-8</sub> 烷基 OH、OH、氧代、C<sub>1-8</sub> 卤代烷基、羧基 C<sub>1-8</sub> 烷基或 SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub> 烷基、卤素、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>。

[0075] 式 II 和 IIa 化合物还描述于美国专利申请号 12/503, 565 的内容中, 它是国际专利申请号 PCT/EP09/059138 的相应国际申请。

[0076] 优选的式 (II) 化合物为 2-[(R)-4-(6-苄基-4,5-二甲基-吡嗪-3-基)-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪-5'-基]-丙-2-醇 (在本文中也称为化合物

B), 其结构式如下:

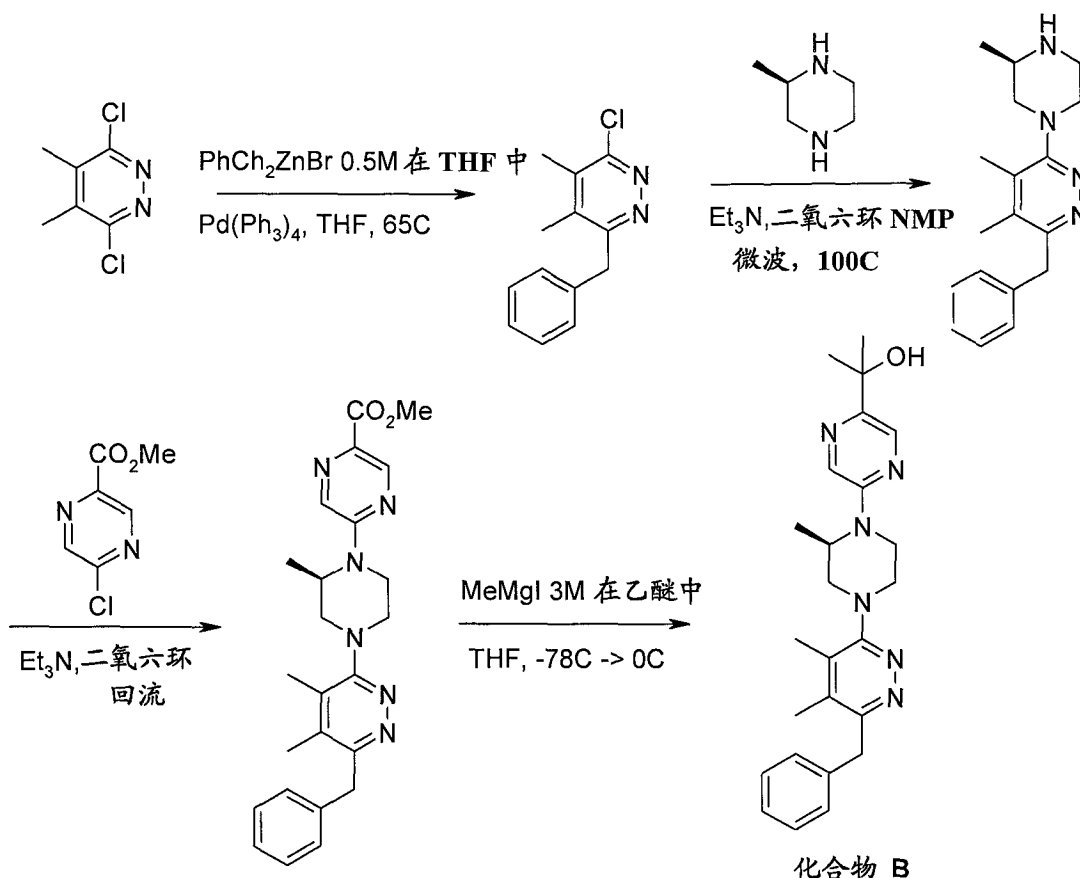
[0077]



[0078] 化合物 B。

[0079] 2-[(R)-4-(6-苄基-4,5-二甲基-吡嗪-3-基)-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基]-丙-2-醇可以根据流程 1 制备。

[0080]



[0081] 步骤一:

[0082] 将 4,5-二甲基-1,4-二氯代-吡啶 (10g, 56.5mmol)、四(三苯膦)钯 (0) (3.3g, 2.80mmol) 和 THF (200mL) 的混合物脱气, 然后加入苄基溴化锌 (147mL, 0.5M 的 THF 溶液, 73.40mmol)。将反应溶液加热至 65°C 过夜。除去溶剂。加入水, 水层采用 EtOAc 萃取。将有机层浓缩获得粗品产物, 将其通过硅胶色谱纯化 (EtOAc/庚烷:0%~50%), 获得 3-苄基-6-氯代-4,5-二甲基-吡啶 (9.5g, 67%)。

[0083] 步骤二:

[0084] 将 3-氯代-4,5-二甲基-6-((R)-3-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶 (400mg, 1.66mmol, 1eq) 加至微波瓶中的苄基溴化锌 (12.3mL 0.5M 的 THF 溶液, 6.64mmol, 4eq) 和四(三苯膦)钯 (100mg, 0.08mmol, 0.05eq) 的溶液中。将小瓶密封, 在微波中于 100°C (高吸收设定) 照射 40min。将反应混合物浓缩, 通过硅胶色谱纯化 (5-20% EtOAc/庚烷), 获得 3-苄基-4,5-二甲基-6-((R)-3-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶 (324mg, 66%)。

[0085] 步骤三:

[0086] 将上述化合物 (6.0g, 20.27mmol)、5-氯代吡嗪-2-甲酸甲酯 (5.3g, 30.30mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (6.2g, 60.60mmol) 和二氧六环 (100mL) 的混合物加热至回流过夜。除去溶剂。加入饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液, 用  $\text{EtOAc}$  萃取。将有机层浓缩, 获得粗品产物, 将其通过硅胶色谱纯化 ( $\text{EtOAc}$ /庚烷:50%~100%), 获得 (R)-4-(6-苄基-4,5-二甲基-吡嗪-3-基)-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪-5'-甲酸甲酯 (6.6g, 76%), 为黄色固体。

[0087] 最后的步骤:

[0088] 于  $-78^\circ\text{C}$ , 向 (R)-4-(6-苄基-4,5-二甲基-吡嗪-3-基)-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪-5'-甲酸甲酯 (840mg, 1.85mmol) 的 THF (12mL) 溶液中加入甲基溴化镁 (5mL, 15mmol, 3M 的乙醚溶液)。将反应混合物于  $0^\circ\text{C}$  搅拌 2h, 然后用 DCM 稀释, 用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  和水洗涤。合并的有机层用水、盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。粗品产物通过 HPLC 纯化, 采用乙腈的水溶液洗脱 (自 10% 至 95%, 含有 3% 的 1-丙醇), 于 220nm 波长处检测, 获得目标化合物 B (400mg, 50%), 随后是小量的相应的甲基酮。冷冻干燥除去溶剂, 获得为白色粉末的产物。

[0089] mTOR 抑制剂

[0090] 用于实施本发明的代表性 mTOR 抑制剂包括下列: 有效对抗 mTORC1 复合物的 mTOR 别构抑制剂, 例如西罗莫司 (AY-22989, Wyeth)、依维莫司 (RAD001, Novartis)、坦罗莫司 (CCI-779, Wyeth) 和 Deferolimus (AP-23573/MK-8669, Ariad/Merck&Co)。有效对抗 mTORC1 和 mTORC2 复合物的 ATP 竞争性 mTOR 抑制剂, 例如 AZD-8055 (AstraZeneca)、Ku-0063794 (AstraZeneca)、OSI-027 (OSI Pharmaceuticals) 和 WYE-125132 (Wyeth)。本发明中使用的其它 mTOR 抑制剂包括那些描述于美国专利申请公开号 2008/0194546 和 2008/0081809 中的抑制剂, 其内容均可以引入本文作为参考。本发明中使用的其它 mTOR ATP-竞争性抑制剂包括 INK-128 (Intellikine) 和 EX2044、EX3855 和 EX7518 (Exelisis)。

[0091] 依维莫司为化合物 A, 其化学名为 ((1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28E, 30S, 32S, 35R)-1, 18-二羟基-12-((1R)-2-((1S, 3R, 4R)-4-(2-羟基乙氧基)-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙基)-19, 30-二甲氧基-15, 17, 21, 23, 29, 35-六甲基-11, 36-二氧杂-4-氮杂-三环并 [3.1.0] 三十六-16, 24, 26, 28-四烯-2, 3, 10, 14, 20-五酮)。依维莫司描述于美国专利号 5, 665, 772 第 1 列第 39 行至第 3 列第 11 行, 其引入本文作为参考。

[0092] 定义

[0093] 作为基团和作为其它基团的结构元素 (例如卤素取代的烷基和烷氧基) 的“烷基”可以是直链或支链。 $\text{C}_{1-4}$ -烷氧基包括甲氧基、乙氧基等。卤素取代的烷基包括三氟甲基、五氟乙基等。

[0094] “芳基”是指共含有 6-10 个环碳原子的单环或稠合的双环芳族环。例如, 芳基可以是苯基或萘基, 优选苯基。“亚芳基”是指衍生自芳基的二价基团。

[0095] “杂芳基”如上面芳基所定义, 其中一或多个环成员为杂原子。例如  $\text{C}_{5-10}$  杂芳基最少具有 5 个由碳原子所表示的成员, 这些碳原子可以被杂原子所替代。因此,  $\text{C}_{5-10}$  杂芳基包括吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、苯并噻吩基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯、咪唑基、苯并-咪唑基、嘧啶基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基等。

[0096] “环烷基”是指共含有指定环原子数的饱和的或部分不饱和的单环、稠合双环或桥多环。例如， $C_{3-10}$  环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0097] “杂环烷基”是指如本申请中所定义环烷基，前提是一或多个指定的环碳原子被选自下列的基团所替代： $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  或  $-S(O)_2-$ ，其中 R 为氢、 $C_{1-4}$  烷基或氮保护基团。例如，本申请中使用的描述本发明化合物的  $C_{3-8}$  杂环烷基包括吗啉代、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、哌嗪基、哌啶基、哌啶基酮、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基、硫代吗啉代 (thiomorpholino)、亚磺酰吗啉代 (sulfanomorpholino)、磺酰吗啉代 (sulfonomorpholino) 等。

[0098] 代表性的单环杂环基团包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、isothiazoliclinyl、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂~~草~~基、氮杂~~草~~基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。

[0099] 代表性的双环杂环基团包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、enzopyranyl、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基（例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基）或呋喃并[2,3-b]吡啶基）、二氢异吲哚基、二氢喹啉基（例如 3,4-二氢-4-氧代-喹啉基）等。

[0100] 代表性的三环杂环基团包括咪唑基、benzidolyl、邻二氮杂菲基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0101] “卤素”（或卤代）优选代表氯或氟，但也可以是溴或碘。

[0102] 术语“烷氧基”是指通过氧与主链连接的如本文所定义的烷基。示例包括但不限于甲氧基、乙氧基等。

[0103] 术语“烷氧羰基”是指烷氧基羰基，通过羰基 ( $C(O)$ ) 与主链连接。示例包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基等。

[0104] 本文中使用的“氧代”是指双键氧（即  $=O$ ）。也应当理解，术语  $C(O)$  是指  $-C=O$  基团，它可以是酮、醛或酸或酸衍生物。同样， $S(O)$  是指  $-S=O$  基团。

[0105] 本文中使用的术语“亚烷基”是指仅含有碳和氢的直链或支链。“亚烷基”的示例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和 3-甲基亚戊基。

[0106] 本文中使用的术语“亚链烯基”是指仅含有碳和氢并且含有至少一个碳-碳双键的直链或支链。“亚链烯基”的示例包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、3,3-二甲基亚丁-1-烯基、3-甲基亚丁-1-烯基、亚戊烯基、3-甲基亚戊烯基和丁二烯。

[0107] 本文中使用的术语“硫烷基”是指硫代基团。

[0108] 术语“羰基”或“羧基”含有通过双键与氧连接的碳的化合物和基团及其异构形式。含有羰基的基团的示例包括醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酸酐等。

[0109] 术语“取代的”指在分子的一个或多个原子如 C、O 或 N 上氢被取代基置换的基团。此类取代基包括例如氧代、烷基、烷氧基、链烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、

氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基 (phosphate)、膦酸酯基 (phosphonato)、亚磷酸酯基 (phosphinato)、氨基 (包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基 (包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脞基)、脞基、亚氨基、巯基 (sulfhydryl)、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酰基 (sulfonato)、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、吗啉代、酚、苄基、苯基、哌嗪、环戊烷、环己烷、吡啶、5H- 四唑、三唑、哌啶或芳族或杂芳族基团及其任意组合。

[0110] 本发明的酸性化合物的可药用的盐为与碱形成的盐,即阳离子盐,例如碱金属和碱土金属盐,例如钠、锂、钾、钙、镁,以及铵盐,例如铵、三甲基铵、二乙基铵和三-(羟基甲基)-甲基铵盐。

[0111] 同样,酸加成盐,例如无机酸、有机羧酸和有机磺酸,例如盐酸、甲磺酸、马来酸盐,可能由构成结构的碱性基团(例如氨基或吡啶基)形成。

[0112] 本发明方法中使用的化合物,根据其取代基的性质,可能具有一个或多个不对称碳原子,因此可以以其外消旋体及(R)和(S)对映体存在,两种对映体均在本发明范围内。

[0113] 术语“药物”、“试剂”或“待测试剂”包括所有物质、分子、元素、化合物、实体或其组合。包括(但不限于)例如蛋白、多肽、有机小分子、多糖、多核苷酸等。可以是天然产物、合成化合物、化学化合物或两种或多种物质的组合。除特别说明外,术语“药物”、“物质”和“化合物”可以交替使用。

[0114] 在本文中,“接触”具有常规含义,指将两种或多种分子(例如有机小分子化合物和多肽)混合或将分子和细胞(例如化合物和细胞)混合,所述接触可以发生于体外,例如,在试管或其它容器内将两种或多种药物混合或将化合物与细胞或细胞裂解物混合。接触也可以发生于细胞内或就地发生,例如通过将编码两种多肽的重组多核苷酸在细胞中共同表达使两种肽在细胞内或细胞裂解物中接触。

[0115] 术语“刺猬”概括地用于指刺猬家族的任何成员,包括 sonic、indian、desert 和 tiggly winkle。该术语可以用于表示蛋白或基因。该术语也可以用于描述不同动物种属的 homolog/ortholog 序列。

[0116] 术语“刺猬(Hh)信号通路”和“刺猬(Hh)信号”可以交替使用,指信号通路级联例如刺猬、patched(Ptch)、smoothed(Smo)和Gli信号的各成员正常介导的事件链。即使不存在刺猬蛋白,该刺猬通路也可以通过激活下游成分而被激活。例如 Smo 的超表达在不存在刺猬时可以激活该通路。

[0117] Hh 信号通路的 Hh 信号成分或成员指参与 Hh 信号通路的基因产物。Hh 信号成分常常影响细胞/组织中 Hh 信号的传递,通常导致下游基因表达水平发生变化和/或表型变化。根据 Hh 信号成分的生物学功能及对下游基因活化/表达最终结果的作用不同,可以将它们分为正性调节剂和负性调节剂。正性调节剂为正向影响 Hh 信号传递的 Hh 信号成分,即当 Hh 存在时,刺激下游的生物学事件。实例包括刺猬、Smo 和 Gli。负性调节剂为负向影响 Hh 信号传递的 Hh 信号成分,即当 Hh 存在时,抑制下游的生物学事件。实例包括(但不限于)Ptch 和 SuFu。Smo 为 Hh 信号通常必须的成分。

[0118] Hh 信号通路的刺猬信号拮抗剂、Hh 信号拮抗剂或抑制剂指抑制正向 Hh 信号成分(例如刺猬、Ptch 或 Gli)的生物活性或下调 Hh 信号成分表达的试剂。它们也包括上调 Hh

信号成分的负性调节剂的试剂。刺猬信号拮抗剂可能涉及在刺猬通路中被所述基因的任何一种编码的蛋白,包括(但不限于)sonic、indian 或 desert 刺猬、smoothened、ptch-1、ptch-2、gli-1、gli-2、gli-3 等。

[0119] 在关于酶活性调节中使用的术语“抑制”指对酶活性的可逆性抑制或降低,包括竞争性、反竞争性抑制和非竞争性抑制。根据酶反应动力学,可以通过对抑制剂的作用实验性加以区分,可以通过基础 Michaelis-Menten 速率方程进行分析。当抑制剂以与正常底物竞争性结合的方式与游离酶结合时发生竞争性抑制。竞争性抑制剂与酶发生可逆反应形成酶-抑制剂复合物 [EI]、酶-底物复合物类似物。

[0120] 术语“个体”包括哺乳动物,特别是人类。也包括其它非人类动物,例如牛、马、绵羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠、猴。术语“患者”指人类患者。

[0121] 术语“治疗”或“处理”指给予化合物或药物用于预防或延缓疾病症状的出现、并发症或生化指标,缓解或终止或抑制疾病、病症或紊乱的进一步发展。治疗可以包括疾病出现后的治疗性抑制或对症状的缓解。

[0122] 词组“可药用的”指生理学上可耐受的分子实体和组合物,当给予人类时,通常不产生过敏或类似的不需要的反应,例如胃肠道不适、昏睡等。优选,本文使用的术语“可药用的”指由联邦或州政府管理机构批准或美国药典或其它用于动物(特别是人类)的公知药典中列示的。

[0123] 术语“载体”指与化合物共同给予的稀释剂、辅助剂、赋形剂或溶媒。此类药用载体可以为无菌液体,例如水和油,包括那些石油、动物、植物或合成源的油,例如花生油、豆油、矿物油、芝麻油等。优选将水或盐水溶液以及葡萄糖水溶液和甘油水溶液用作载体,特别是注射溶液。适当的药用载体参见“Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药用科学)”E. W. Martin。

[0124] 本文使用的词组“治疗有效量”指足以将宿主的活性、功能及反应的临床显著缺乏降低至至少约 15%、优选至少 50%、更优选至少 90%,最优选预防的量。或者,治疗有效量为足以引起宿主临床病症/症状显著改善的量。

[0125] 本文中所述的“癌”包括实体哺乳动物肿瘤以及血液恶性肿瘤。“实体哺乳动物肿瘤”包括下列组织器官肿瘤:头颈,包括小细胞肺癌和肺小细胞肺癌的肺癌,间皮瘤,纵隔、食道、胃、胰腺、肝胆系统、小肠、结肠、结直肠、直肠、肛门、肾、尿道、膀胱、前列腺、尿道、阴茎、睾丸、妇科器官、卵巢、乳房、内分泌系统、皮肤、肌肉、中枢神经系统,包括脑,髓母细胞瘤、基底细胞癌、胰腺;软组织和骨肉瘤;和皮肤和眼内的黑素瘤。“血液恶性肿瘤”包括儿童白血病和淋巴瘤、霍奇金氏病、淋巴和皮肤淋巴瘤、急性和慢性的白血病、血浆细胞瘤和与 AIDS 有关的癌。此外,还可以治疗任何发展阶段的癌,例如原发性、转移性和复发性癌。

[0126] 本发明的方法特别适合治疗的癌包括但不限于神经胶质瘤、髓母细胞瘤(例如,小脑髓母细胞瘤)、外皮细胞瘤、原发性神经外胚层的肿瘤(PNETS)、基底细胞癌(BCC)、小细胞肺癌、大细胞肺癌、胃肠道肿瘤、横纹肌肉瘤、乳癌、软组织肉瘤、胰腺肿瘤、膀胱肿瘤和前列腺肿瘤。

[0127] 本文所述的“刺猬相关性疾病”包括与刺猬通路破坏或异常有关的疾病以及与刺猬通路活化有关的正常但不需要的生长状态有关的疾病。“刺猬相关性疾病”包括但不限于肿瘤形成、癌、肿瘤、恶性高增生性疾病和非恶性高增生性疾病。“刺猬相关性疾病”也包括

良性前列腺增生、银屑病、湿性黄斑变性、骨硬化症和不希望的毛发生长。

[0128] 在本文中，术语“癌”包括实体哺乳动物肿瘤以及血液恶性肿瘤。“实体哺乳动物肿瘤”包括下列器官的癌或肿瘤：头颈，肺，间皮瘤，纵隔、食道、胃、胰腺、肝胆系统、小肠、结肠、结直肠、直肠、肛门、肾、尿道、膀胱、前列腺、尿道、阴茎、睾丸、妇科器官、卵巢、乳房、内分泌系统、皮肤、中枢神经系统，包括脑，软组织和骨肉瘤；和皮肤和眼内的黑色素瘤。术语“血液恶性肿瘤”包括儿童白血病和淋巴瘤、霍奇金氏病、淋巴和皮肤淋巴瘤、急性和慢性的白血病、浆细胞瘤和与 AIDS 有关的癌。此外，还可以治疗任何发展阶段的癌，例如原发性、转移性和复发性癌。关于各种类型的癌的信息可参见，例如，American Cancer Society 或例如，Wilson 等 (1991) Harrison's Principles of Internal Medicine, 第 12 版, McGraw-Hill, Inc。包括人类和兽类用途。

[0129] 本发明的方法特别适合治疗的癌包括但不限于神经胶质瘤、髓母细胞瘤（例如，小脑髓母细胞瘤）、外皮细胞瘤、原发性神经外胚层的肿瘤 (PNETS)、基底细胞癌 (BCC)、小细胞肺癌、大细胞肺癌、胃肠道肿瘤、横纹肌肉瘤、乳癌、软组织肉瘤、胰腺肿瘤、膀胱肿瘤和前列腺肿瘤。

[0130] 在本文中，“敏感性肿瘤”（例如，髓母细胞瘤）指由于刺猬通路活化，对于 smoothed 抑制剂的抗癌治疗方案有响应的肿瘤。

[0131] 在本文中，“抗性肿瘤”指原先敏感的肿瘤（例如，髓母细胞瘤），在 smo 抑制剂的持续存在下，治疗后萎缩的肿瘤再生长，或者治疗后短暂消除的肿瘤重新出现。抗性肿瘤对 smoothed 抑制显示敏感性降低或者对 smoothed 抑制不响应。对抗性肿瘤的成功治疗方案可以通过下列方式产生，例如提高肿瘤细胞对新的或原先尝试过的抗癌治疗方案和/或化疗药物的敏感性，由此例如随后使肿瘤细胞死亡并预防转移。

[0132] 在本文中，术语“恶性高增生性疾病”包括但不限于癌、神经元增生性疾病、骨髓增生性疾病和白血病。

[0133] 在本文中，术语“非恶性高增生性疾病”包括但不限于非恶性和非瘤性增生性疾病，例如血管平滑肌增生、皮肤结疤和肺纤维化。

[0134] 药理和应用

[0135] 本发明的组合产品可以用于治疗各种癌。在一个实施方案中，本发明提供抑制刺猬信号通路的药物，该药物与抑制 mTOR 和下游效应子激酶活性的药物联合使用。

[0136] 关于各种类型的癌的信息可参见，例如，American Cancer Society 或例如，Wilson 等 (1991) Harrison's Principles of Internal Medicine, 第 12 版, McGraw-Hill, Inc。包括人类和兽类用途。本发明的化合物和方法特别适合治疗的癌包括但不限于神经胶质瘤、髓母细胞瘤、原发性神经外胚层的肿瘤 (PNETS)、基底细胞癌 (BCC)、小细胞肺癌、大细胞肺癌、胃肠道肿瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、胰腺肿瘤、膀胱肿瘤和前列腺肿瘤。在本文中，术语“恶性高增生性疾病”包括但不限于癌、神经元增生性疾病、骨髓增生性疾病和白血病。在本文中，术语“非恶性高增生性疾病”包括但不限于非恶性和非瘤性增生性疾病，例如血管平滑肌增生、皮肤结疤和肺纤维化。

[0137] 刺猬信号水平的增加足以引发癌形成并且对于肿瘤的存活是必须的。此类癌包括但不限于前列腺癌（“刺猬信号在前列腺再生、瘤形成和转移中的作用 (Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis)”，Karhadkar SS,

Bova GS, Abdallah N, Dhara S, Gardner D, Maitra A, Isaacs JT, Berman DM, Beachy PA. , Nature. 2004年10月7日 ;431(7009) :707-12 ; " 通过干扰Sonic刺猬-Gli1信号抑制前列腺癌增生 (Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-GLI1 signaling) " , Sanchez P, Hernandez AM, Stecca B, Kahler AJ, DeGueme AM, Barrett A, Beyna M, Datta MW, Datta S, Ruiz i Altaba A. , Proc Natl Acad Sci U S A. 2004年8月24日 ;101(34) :12561-6 ; " 在前列腺癌细胞中通过环巴胺和吉非替尼-选择性刺猬和表皮生长因子受体信号抑制剂-的组合所诱导的细胞毒作用 (Cytotoxic effects induced by a combination of cyclopamine and gefitinib, the selective hedgehog and epidermal growth factor receptor signaling inhibitors, in prostate cancer cells) " , Mimeault M, Moore E, Moniaux N等 (2006), International Journal of Cancer ;118(4) :1022-31 ; 乳癌 (" 刺猬信号通路成为乳癌患者新的治疗靶点 (Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer) " , Kubo M, Nakamura M, Tasaki A, Yamanaka N, Nakashima H, Nomura M, Kuroki S, Katano M. , Cancer Res. 2004年9月1日 ;64(17) :6071-4) ; (" 刺猬信号和Bmi-1调节正常和恶性人类乳腺干细胞的自我更新 (Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells), " Liu S, Dontu G, Mantle ID等 (2006) Cancer Res ;66(12) :6063-71) ; (" 转基因小鼠乳腺中的smoothened(SMO) 的结构性激活导致增生增加、分化改变和导管发育不良 (Constitutive activation of smoothened(SMO) in mammary glands of transgenic mice leads to increased proliferation, altered differentiation and ductal dysplasia), " Moraes RC, Zhang XM, Harrington N等 (2007), Development ;134(6) :1231-42) ; 髓母细胞瘤 (" 通过阻断刺猬通路抑制髓母细胞瘤生长 (Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade) " , Berman DM, Karhadkar SS, Hallahan AR, Pritchard JI, Eberhart CG, Watkins DN, Chen JK, Cooper MK, Taipale J, Olson JM, Beachy PA. , Science. 2002年8月30日 ;297(5586) :1559-61) ; 非黑素瘤皮肤癌即鳞状细胞癌 (SCC) 和基底细胞癌 (BCC) (" 刺猬信号通路的小分子抑制剂的鉴别:对基底细胞癌的作用-如损害 (Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway :effects on basal cell carcinoma-like lesions) " , Williams JA, Guicherit OM, Zaharian BI, Xu Y, Chai L, Wichterle H, Kon C, Gatchalian C, Porter JA, Rubin LL, Wang FY. , Proc Natl Acad Sci U S A. 2003年4月15日 ;100(8) :4616-21 ; " 在偶发性基底细胞癌中激活Smoothened突变 (Activating Smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma) " , Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, Bonifas JM, Lam CW, Hynes M, Goddard A, Rosenthal A, Epstein EH Jr, de Sauvage FJ. , Nature. 1998年1月1日 ;391(6662) :90-2) ; 胰腺癌、食道癌、胃癌和胆道癌 (" 刺猬信号是胰腺癌肿瘤生成的早期和晚期介导剂 (Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis) " , Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernandez-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M. , Nature. 2003年10月23日 ;425(6960) :851-6 ; " 消化道肿瘤的生长普遍需要对刺猬配体的刺激 (Widespread requirement for

Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours) ”, Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. , Nature. 2003年10月23日 ;425(6960) : 846-51), (“核因子- $\kappa$  B 通过在胰腺癌中 sonic 刺猬信号的诱导而有助于刺猬信号通路的激活 (Nuclear factor- $\kappa$  B contributes to hedgehog signaling pathway activation through sonic hedgehog induction in pancreatic cancer),” Nakashima H, Nakamura M, Yamaguchi H 等 (2006), Cancer Research ;66(14) :7041-9); (“刺猬信号的阻断抑制了胰腺癌侵入和转移:实体瘤中联合疗法的新模式 (Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases:A new paradigm for combination therapy in solid cancers),” Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, et al (2007) Cancer Research ;67(5) :2187-96); (“致癌性 KRAS 在胰腺癌细胞中抑制 G1 退化并激活刺猬信号通路 (Oncogenic KRAS suppresses G1 degradation and activates Hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cells),” Ji Z, Mei FC, Xie J 等 (2007), J Biol Chem ;282(19) :14048-55); 小细胞肺癌 (“在气道上皮祖细胞中和小细胞肺癌中的刺猬信号 (Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer)”, Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB. , Nature. 2003年3月20日 ;422(6929) :313-7); (“小细胞肺癌中的刺猬信号:体内频繁出现但体外极少见的事件 (Hedgehog signaling in small-cell lung cancer:Frequent in vivo but a rare event in vitro),” Vestergaard J, Pedersen MW, Pedersen N 等 (2006), Lung Cancer ;52(3) :281-90)。

[0138] 其中刺猬信号水平增加足以引发癌形成且是肿瘤存活所必须的其它癌症包括但不限于:结肠癌 (“在一组结肠直肠癌患者中的 Sonic 刺猬信号-依赖性增生 (Sonic Hedgehog-dependent proliferation in a series of patients with colorectal cancer),” Douard R, Moutereau S, Pernet P 等 (2006) Surgery ;139(5) :665-70), (“在结肠直肠肿瘤细胞中的刺猬信号:采用环巴胺治疗诱导细胞凋亡 (Hedgehog signalling in colorectal tumour cells:Induction of apoptosis with cyclopamine treatment),” Qualtrough D, Buda A, Gaffield W 等 (2004), International Journal of Cancer ;110(6) :831-7); 神经胶质瘤 (“环巴胺-介导的刺猬通路抑制使得恶性胶质瘤中的干细胞样癌细胞衰竭 (Cyclopamine-mediated Hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma),” Bar EE, Chaudhry A, Lin A 等 Neuro-Oncology ;2007,9(4) :594), (“刺猬-GLI1 信号调节人类神经胶质瘤生长、癌干细胞自我更新和肿瘤发生 (HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity),” Clement V, Sanchez P, de Tribolet N 等 (2007) Current Biology 17(2) :165-72), (“神经胶质瘤祖细胞中刺猬通路的配体依赖性激活 (Ligand-dependent activation of the hedgehog pathway in glioma progenitor cells),” Ehteshan M, Sarangi A, Valadez JG 等 (2007) Oncogene ;2007年3月12日, Epub ahead of print); 黑素瘤 (“黑素瘤需要通过 GLI1 和 RAS-MEK/AKT 通路之间的相互作用而调节的刺猬-GLI 信号 (Melanomas require HEDGEHOG-GLI signaling regulated by interactions between GLI1 and the RAS-MEK/

AKT pathways), " Stecca B, Mas C, Clement V 等 (2007), Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 104(14):5895-900); 非小细胞肺癌 (NSCLC) (" 非小细胞肺癌普遍需要刺猬信号 (Frequent requirement of hedgehog signaling in non-small cell lung carcinoma), " Yuan Z, Goetz JA, Singh S 等 (2007), Oncogene; 26(7):1046-55); 卵巢癌 (" 卵巢癌中刺猬信号通路被激活, 与细胞增生有关: 其抑制导致生长抑制和细胞凋亡 (Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation: Its inhibition leads to growth suppression and apoptosis), " Chen XJ, Horiuchi A, Kikuchi N 等, Cancer Science; (2007) 98(1):68-76); 肝癌 (" 人类肝细胞癌中刺猬通路的激活 (Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas), " Huang SH, He J, Zhang XL 等 (2006), Carcinogenesis; 27(7):1334-40), (" 人类肝癌发生中刺猬通路的调节异常 (Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis), " Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A 等 (2006), Carcinogenesis; 27(4):748-57); 肾癌 (" 肾透明细胞肉瘤: sonic 刺猬通路和 Akt 通路的激活使得神经标记物上调 (Clear cell sarcoma of the kidney: Up-regulation of neural markers with activation of the sonic hedgehog and Akt pathways), " Cutcliffe C, Kersey D, Huang CC 等 (2005), Clinical Cancer Research; 11(22):7986-94); 横纹肌肉瘤 (" Gorlin 综合征小鼠模型中的横纹肌肉瘤和放射超敏反应 (Rhabdomyosarcomas and radiation hypersensitivity in a mouse model of Gorlin syndrome), " Hahn H, Woinowski L, Zimmer AM 等 (1998), Nature Medicine; 4(5):619-22), (" 刺猬信号通路的调节异常: PTCH 和 SUFU 基因在人类横纹肌瘤和横纹肌肉瘤发展中的可能的作用 (Deregulation of the hedgehog signalling pathway: a possible role for the PTCH and SUFU genes in human rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma development), " Tostar U, Malm CJ, Meis-Kindblom JM 等 (2006), Journal of Pathology; 208(1):17-25); 软骨肉瘤 (" 软骨肉瘤中构成性刺猬信号使得肿瘤细胞增生上调 (Constitutive hedgehog signaling in chondrosarcoma up-regulates tumor cell proliferation), " Tiet TD, Hopyan S, Nadesan P 等 (2006), American Journal of Pathology; 168(1):321-30)。

[0139] 恶性淋巴瘤 (ML) 涉及到淋巴系统的细胞, 在美国最常见的癌中位于第五。ML 包括霍奇金氏病和非霍奇金氏病, 为不均匀的淋巴增生性疾病。霍奇金氏病占全部恶性淋巴瘤的约 14%。非霍奇金氏病是变化多样的恶性肿瘤, 主要起源于 B 细胞。在工作分类 (Working Formulation classification) 中, 这些淋巴瘤根据其自然发作史被分为低级、中级和高级三种 (参见 " The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project (非霍奇金氏病淋巴瘤的病理分类), " Cancer, 49:2112-2135, 1982)。低级淋巴瘤无痛, 平均存活期为 5-10 年 (Horning 和 Rosenberg, N. Engl. J. Med. 311:1471-1475, 1984)。尽管化疗可以缓解大多数无痛淋巴瘤, 但是罕见有治愈, 大多数患者最终会复发, 因此需要进一步治疗。中级和高级淋巴瘤是更具进攻性的肿瘤, 但这些肿瘤用化疗治愈的几率更高。但是, 这些患者中有显著比例的人会发生复发并因此需要另外的治疗。

[0140] 多发性骨髓瘤 (MM) 为常见诸于骨髓中的浆细胞恶性肿瘤。这些恶性浆细胞在骨髓中积聚, 通常产生单克隆 IgG 或 IgA 分子。所述恶性浆细胞宿于骨髓中并在其中

扩张,由于正常血细胞生成丧失引起贫血和免疫抑制。受多发性骨髓瘤困扰的个体常常发生贫血、骨溶解性病损、肾衰竭、高钙血症和复发性细菌感染。MM 位于最常见造血系统恶性肿瘤的第二位。

[0141] “刺猬相关疾病”还包括血液系统和淋巴系统癌,包括淋巴瘤、白血病和骨髓瘤。本发明的方法和组合产品可以拮抗一个或多个刺猬信号通路成分,从而抑制淋巴瘤细胞、白血病细胞或骨髓瘤细胞的生长和分化。淋巴瘤为 B 淋巴细胞衍生的淋巴母细胞的恶性肿瘤。骨髓瘤为常见诸于骨髓中的浆细胞恶性肿瘤。白血病为与血液形成器官有关的急性或慢性疾病。NHLs 的特征在于体内组织中白细胞数目的异常增加,同时伴有或不伴有循环血液中这些白细胞数目的相应增加,根据最相关的白细胞的类型对其进行分类。

[0142] 此外,本发明的组合产品可以用于治疗下列器官的癌或肿瘤,包括膀胱癌(包括加速型和转移型膀胱癌)、乳癌、结肠癌(包括结直肠癌)、肾、肝、肺(包括小和非小细胞肺癌和肺腺癌)、卵巢、前列腺、睾丸、泌尿生殖道、淋巴系统、直肠、喉、胰腺(包括外分泌和内分泌胰腺癌)、食道、胃、胆囊、宫颈、甲状腺和皮肤(包括鳞状细胞癌),中枢和外周神经系统肿瘤,包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、髓母细胞瘤和神经鞘瘤;间质肿瘤,包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤;和其它肿瘤,包括黑素瘤、Merkel 细胞瘤、色素性上皮瘤病、角化棘皮瘤、精细胞瘤、甲状腺毛囊瘤和畸胎瘤。本发明的组合产品还可以用于治疗肥大细胞增多、生殖细胞瘤、儿科肉瘤和其它癌。

[0143] mTOR 和下游效应子激酶活性抑制剂可以用于治疗癌性肿瘤和/或转移(无论发生于何处),例如脑和其它中枢神经系统肿瘤(如,脑膜肿瘤、脑、脊髓、颅神经和中枢神经系统的其它部分,如胶质母细胞瘤或髓质胚细胞瘤);头和/颈癌;乳肿瘤;循环系统肿瘤(例如心脏、纵膈和胸膜及其它胸廓内器官肿瘤,血管肿瘤以及与血管组织有关的肿瘤);排泄系统肿瘤(例如肾脏、肾盂、输尿管、膀胱、其它和非特定泌尿器官);胃肠道肿瘤(例如食管、胃、小肠、结肠、结肠直肠、直肠乙状结肠交界处、直肠、肛门和肛管);与肝脏和肝胆导管、胆囊有关的肿瘤,其它和胆道的非特定部位、胰腺、其它和消化器官肿瘤);头颈肿瘤;口腔(唇、舌、牙龈、口底、上颌和口腔的其它部位、腮腺和唾液腺的其它部位、扁桃腺、口咽、鼻咽、梨状窝、喉咽和唇的其它部位、口腔和咽);生殖系统肿瘤(例如外阴、阴道、子宫颈、子宫体、子宫、卵巢和与女性生殖器官有关的其它部位、胎盘、阴茎、前列腺、睾丸和与男性生殖器官有关的其它部位);呼吸道肿瘤(例如鼻腔和中耳、副鼻窦、喉、气管、支气管和肺,例如小细胞肺癌或非小细胞肺癌);骨骼系统肿瘤(例如四肢骨和关节软骨、骨关节软骨和其它部位);皮肤肿瘤(例如皮肤恶性黑素瘤、非黑素瘤皮肤癌、皮肤基底细胞癌、皮肤鳞状细胞癌、间皮瘤、卡波氏肉瘤);与其它组织有关的肿瘤,其它组织包括外周神经和自律神经系统、结缔组织和软组织、腹膜后腔和腹膜、眼和附件、甲状腺、肾上腺和其它内分泌腺体及相关组织结构、淋巴结的继发性和非特定恶性肿瘤、呼吸系统和消化系统的继发性恶性肿瘤以及其它部位的继发性恶性肿瘤。

[0144] 本文所述的治疗方法可以与其它治疗癌的方法联合使用。例如,与 mTOR 激酶抑制剂联合的 Hh 拮抗剂还可以与任何治疗方法(例如化疗、放疗和/或手术治疗)联合使用。例如,它们可以与一种或多种化疗药或免疫治疗药物联合使用,也可以在其它治疗方案结束后使用。可以用于本发明的组合物和方法的已知化疗药物的示例包括(但不限于)蒽环类、烷化剂(例如丝裂霉素 C)、烷基磺酸酯类、氮丙啶类、乙烯亚胺类、甲蜜胺、氮芥、亚硝基

脲、抗生素类、抗代谢药、叶酸类似物（例如二氢叶酸还原酶抑制剂，例如甲氨蝶呤）、嘌呤类似物、嘧啶类似物、酶类、鬼臼毒素、含铂药物、干扰素类和白细胞介素类。

[0145] 可以用于本发明的组合和方法的已知化疗药物的具体示例包括（但不限于）白消安、英丙舒凡、哌泊舒凡、苯佐替派、卡巴醌、美妥替哌、乌瑞替派、六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺、三羟甲基三聚氰胺、苯丁酸氮芥、萘氮芥、环磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、氮芥、氧化氮芥盐酸盐、美法仑、新氮芥、对苯乙酸氮芥、泼尼氮芥、曲磷胺、尿嘧啶氮芥、卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、达卡巴嗪、甘露莫司汀、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、哌泊溴烷、阿克拉霉素、放线菌素 F(1)、氨基霉素、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、卡柔比星、嗜癌霉素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、道诺霉素、6-重氮-5-氧代-1-正亮氨酸、多柔比星、表柔比星、丝裂霉素 C、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、普利霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、链霉黑素、链脲菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星、二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙、氟达拉滨、6-硫嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、安西他滨、阿扎胞苷、6-阿扎尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、氟尿嘧啶、喃氟啶、L-天冬酰胺酶、阿法链道酶、醋葡醛内酯、醛磷酰胺糖苷、氨基酮戊酸、安吡啶、bestrabucil、比生群、卡铂、顺铂、defofamide、秋水仙胺、地吡醌、依氟鸟氨酸 (elfornithine)、依利醋铵、依托格鲁、依托泊甙、氟他胺、硝酸镓、羟基脲、干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\beta$ 、干扰素- $\gamma$ 、白细胞介素-2、香菇多糖、氯尼达明、泼尼松、地塞米松、甲酰四氢叶酸、米托胍脎、米托蒽醌、莫哌达醇、硝基丙吡啶、喷司他丁、蛋氨酸氮芥、吡柔比星、鬼臼酸、2-乙基酰肼 (2-ethylhydrazide)、丙卡巴肼、丙亚胺、西左非兰、锗螺胺、紫杉酚、他莫昔芬、替尼泊甙、替奴佐酸、三亚胺醌、2,2',2''-三氯乙胺、乌拉坦、长春碱、长春新碱和长春地辛。

[0146] 根据上述，本发明还提供在需要此类治疗的个体中治疗上述任何疾病或病症的方法，该方法包括给予所述个体治疗有效量的可药用活性剂或其可药用盐（参见“给药和药用组合物”，下文）。对于上述用途而言，所需的剂量根据给药方式、待治疗的具体病症和所需的效果进行调整。

[0147] 给药和药用组合物

[0148] 通常而言，本发明化合物可以通过本领域已知的任意常规可接受的方式以单一方式或以与其它一种或多种治疗药物组合的方式给予。本发明的组合方式包括同时给药和顺序给药。治疗有效量可以在较宽的范围内变化，这取决于疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康状况、采用的化合物的效力等因素。但对于大型哺乳动物（例如人）而言，推荐的日剂量为约 5mg 至约 2,500mg，更优选约 100mg 至约 3000mg，如剂量为 100mg、200mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg 和 1000mg。这些剂量可以方便地给予，例如以每天多达 4 次的分剂量或者以延迟形式给予。对于口服给药而言，合适的单位剂型含有约 1 至 50mg 活性成分。

[0149] 本发明的化合物可以通过任意途径以药用组合物的形式给药，特别是肠途径（例如以片剂或胶囊剂的形式经口途径），或者肠胃外途径（例如以注射溶液或悬浮液的形式），或者局部给药，例如以洗剂、胶凝剂、膏剂或霜剂的形式，或者以鼻内或栓剂的形式。可以通过混合、制粒或包衣方法通过常规方式生产含有游离形式或可药用盐形式的本发明化合物以及至少一种可药用载体或稀释剂的药用组合物。例如口服组合物可以为片剂或明胶

胶囊剂,含有活性成分和 a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素和 / 或甘氨酸 ;b) 润滑剂,如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁盐或钙盐和 / 或聚乙二醇 ;对于片剂,还可以含有 c) 粘合剂,如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮 ;如果需要,还可含有 d) 崩解剂,如淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐,或泡腾混合物 ;和 / 或 e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。注射组合物可以为等渗溶液或悬浮液,栓剂可以由脂肪乳或悬浮液制备。组合物可以为灭菌的和 / 或含有辅助剂,如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。此外,它们还可以含有治疗有效量的其它有治疗价值的物质。用于透皮使用的制剂含有有效量的本发明化合物和载体。载体可以为可吸收的药理可接受的溶剂以帮助穿过宿主的皮肤。例如,透皮装置可以为绷带形式,包括被衬、含有化合物和任选的载体的储药裤、任选的以控制和预定的速率在一段较长的时间内将化合物递送至宿主皮肤的控速屏障以及将装置固定于皮肤上的方法。也可以采用基质透皮制剂。用于局部(例如皮肤和眼部)使用的适当的制剂优选为本领域熟知的水溶液、膏剂、霜剂或凝胶剂。此类制剂可以含有助溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0150] 本发明化合物可以以治疗有效量与一种或多种治疗药物联合给药(药用组合产品)。例如,与免疫调节剂或抗炎物质或其它抗肿瘤治疗药物联合可以产生协同作用。当本发明化合物与其它治疗方式联合使用时,联合给药的化合物的剂量当然取决于联合使用的药物的类型、使用的具体药物、待治疗的疾病等。

[0151] 本发明还提供药物联合形式,例如药盒,含有 a), 第一种药物,为游离形式或可药用盐形式的本文公开的本发明化合物,和 b) 至少一种联合使用的药物。所述药盒可以包括用于给药的说明书。

[0152] 本文使用的术语“共同给药”或“联合给药”等指给予单一患者选择的治疗药物,并包括其中药物不一定以相同的给药途径或者在同一时间给药的治疗方案。

[0153] 本文使用的术语“药用组合产品”指将一种以上的活性成分混合或组合得到的产品,包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”指活性成分在单一实体或剂型中同时给予患者。术语“非固定组合”指两种活性成分以独立的实体同时、共同或没有时间限制地顺序给予患者,这种给药在患者体内能够提供两种化合物的治疗有效量。后一种给药也适用于“鸡尾酒”疗法,例如 3 种以上的活性成分的联用。

[0154] 通过使游离碱形式的化合物与可药用无机或有机酸反应,可以将本发明化合物制备为可药用酸加成盐形式。或者,通过使游离酸形式的化合物与可药用无机或有机碱反应,可以将本发明化合物制备为可药用碱加成盐形式。

[0155] 或者,采用原料或中间体的盐制备本发明化合物的盐形式。

[0156] 分别采用相应的碱加成盐或酸加成盐可以制备本发明的游离酸形式或游离碱形式。例如,酸加成盐形式的本发明化合物通过用适当的碱(如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)处理可以转化为相应的游离碱。碱加成盐形式的本发明可以通过用适当的酸(如盐酸等)处理转化为相应的游离酸。

[0157] 在适当的惰性有机溶剂(如乙腈、乙醇、二氧六环水溶液等)中,于 0 至 80°C,用还原剂(如硫、二氧化硫、三苯膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化磷等)处理,可以由本发明化合物的 N-氧化物形式制备本发明化合物的非氧化物形式。

[0158] 本发明化合物的前药衍生物可以采用本领域技术人员已知的方法制备（如，细节可参见 Saulnier 等人，(1994)，Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985）。例如，通过使非衍生形式的本发明化合物与适当的氨基甲酰化试剂反应可以制备适当的前药（如 1,1- 酰氧基烷基 carbanochloridate, 对 - 硝基苯基碳酸酯等）。

[0159] 可以采用本领域技术人员已知的方法制备本发明化合物的保护的衍生物。适用于保护基团产生和脱除的技术的详述可参见 T. W. Greene, “Protecting Groups in Organic Chemistry (有机化学中的保护基团)”，第三版, John Wiley and Sons, Inc., 1999。

[0160] 可以在本发明的方法中方便地制备或形成本发明化合物的溶剂化物（例如水合物）。采用有机溶剂如二氧杂环己烯、四氢呋喃或甲醇，由含水 / 有机溶剂混合物中，可以方便地制备本发明化合物的水合物。

[0161] 通过使化合物的外消旋混合物与旋光活性拆分试剂反应形成非对映异构体化合物对、分离非对映异构体并回收旋光纯对映体，可以将本发明化合物制备为单独的立体异构体。尽管可以采用本发明化合物的共价非对映异构体衍生物进行对映体的拆分，但是优选采用可解离的复合物（例如结晶非对映异构体盐）。非对映异构体具有显著不同的物理性质（如熔点、沸点、溶解度、反应性等），因此可以利用这些差异将它们容易地分离。非对映异构体的分离可以通过色谱，优选通过基于溶解度不同的分离 / 拆分技术进行。然后，通过不会导致外消旋化的任何可行方法回收旋光纯对映体和拆分试剂。适用于由化合物的外消旋混合物中拆分立体异构体的技术的更详细描述可参见 Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions (对映体、外消旋体及拆分)”，John Wiley And Sons, Inc., 1981。

[0162] 本领域技术人员可以理解，上述转化方法仅是制备本发明化合物的代表性方法，同样也可以采用已知的其它方法。

[0163] 实施例 1

[0164] 皮下髓母细胞瘤同种异体移植模型的说明

[0165] 将小鼠髓母细胞瘤细胞 ( $1.0-5.0 \times 10^6$ ) 皮下接种在 Harlan nu/nu 小鼠的右侧腹部，该瘤细胞直接分离自最初源自 Ptch+/-Hic+/- 小鼠中自发性出现的髓母细胞瘤的肿瘤碎片。植入后约 7-10 天开始治疗。将具有相似平均肿瘤体积（体积范围在约  $250-300\text{mm}^3$ ）的动物随机分为数个治疗组。每周二或三次记录所有实验组的肿瘤体积 ( $\text{mm}^3$ ) 和体重 (g) 用于分析。在给药的时候根据体重调节剂量。采用非参数 Kruskal-Wallis/Wilcoxon Rank Sum Test 进行治疗组之间的比较。

[0166] 实施例 2

[0167] 同种异体移植模型数据分析

[0168] 用卡尺从长宽两个方向测量肿瘤，采用下式计算体积： $(\text{长} \times \text{宽}^2)/2$ ，其中长为两个测量值中较长的值，宽为较短的值。采用下式计算治疗 / 对照百分比 (% T/C) 的值：如果  $\Delta T_{f-i} > 0$ ， $\% T/C = 100 \times \Delta T_{f-i} / \Delta C_{f-i}$ ；如果  $\Delta T_{f-i} < 0$  (回归)， $\% T/T_0 = 100 \times \Delta T_{f-i} / T_0$ 。部分应答 (PR) 定义为研究结束时其肿瘤体积小于最初肿瘤体积 50% 的动物。研究结束时没有明显肿瘤的动物定义为完全应答 (CR)。

[0169] Ptch+/- 小鼠自发性地出现髓母细胞瘤 (Romer 等, Cancer Cell, 第 6 卷, 第 3 期, 第 229-24 页, 2004)。该已经显示为 Smo- 依赖性的肿瘤用作测试能够抑制 Hh 通路的

化合物的模型。Hic 的杂合子减少导致髓母细胞瘤的早期发作和发生率增加 (Briggs 等, Genes&Dev., 22 :第 770-785 页, 2008)。在 Ptch+/-Hic+/- 小鼠髓母细胞瘤同种异体移植模型中评价化合物 1 的体内疗效, 它源自相应的转基因小鼠并经体内传代, 随后经长期连续给药。随后进行实验以评价 mTor 抑制剂是否能够单独使用或组合使用以治疗抗性肿瘤或者是否能够克服对 Smo 拮抗剂的耐药性的出现。

[0170] 实施例 3

[0171] 采用 mTor 抑制剂和 smo 拮抗剂的治疗

[0172] 化合物 A (也称为依维莫司) 是 mTor (PI3K 通路中的下游信号分子) 的别构抑制剂, 它用于评价髓母细胞瘤中 PI3 激酶通路的作用。

[0173] 采用离体髓母细胞瘤增生实验评价 mTor 抑制剂 (例如化合物 A) 对源自敏感性和耐药性髓母细胞瘤肿瘤的髓母细胞瘤细胞的增生的作用。敏感性肿瘤是指由于刺猬通路激活而对 smoothed 抑制剂抗癌方案的治疗有响应的肿瘤 (例如髓母细胞瘤)。抗性肿瘤是指原来敏感性的肿瘤 (例如髓母细胞瘤) 在连续使用 smo 抑制剂后由于治疗所导致的肿瘤萎缩开始重新生长, 或者由于治疗所导致的肿瘤暂时性消失又重新出现。抗性肿瘤对 smoothed 抑制的敏感性降低或者没有响应。

[0174] 采用新近获自同种异体移植的裸鼠的 Ptch+/-Hic+/- 髓母细胞瘤肿瘤, 进行了短期 48h 增生实验, 它使得我们能够评价 Smo 抑制剂的体外效能。增生的读出 (识别) 采用 <sup>3</sup>H 胸苷的掺入。该实验反映了肿瘤细胞对化合物 1 的体内敏感性。

[0175] 表 1 简要说明了采用化合物 1 (Smo 抑制剂) 和化合物 A (mTor 抑制剂) 或其组合在培养物中治疗髓母细胞瘤细胞的结果。如表 1 所示, 化合物 1 对敏感性细胞的抑制的 IC<sub>50</sub> 为 8nM, 而对抗性肿瘤的抑制的 IC<sub>50</sub> 为 9 μM。然而, mTor 抑制剂化合物 A 对敏感性和抗性肿瘤的抑制的 IC<sub>50</sub> 相近。在 5 和 20 μM 的化合物 1 存在下, 化合物 A 在抗性肿瘤中的效能有所提高。

[0176]

肿瘤类型	化合物 1(μM)	化合物 A(μM)	化合物 1+A(μM)
敏感性	0.008	0.009	0.002
抗性	9.08	0.002	0.0002(5μM 225) <7.62e-005(20μM 225)

[0177] 表 1

[0178] 实施例 4

[0179] 下一步, 将化合物 1 和化合物 A 的组合在 Ptch+/-Hic+/- 髓母细胞瘤同种异体移植模型中进行实验。如图 1 所示, 携有肿瘤的动物口服给予 80mg/kg qd 的化合物 1、10mg/kg qd 的化合物 A 以及化合物 1 和化合物 A 的组合。与载体对照相比, 化合物 A 对肿瘤的生长仅有温和的作用, 而化合物 1 最初诱导消退, 但是随后肿瘤开始重新生长。在采用化合物 1 和化合物 B 的组合治疗的动物中, 肿瘤重新生长明显延迟。

[0180] 如图 2 所示, 组合治疗导致到结束点 (肿瘤体积 > 700mm<sup>3</sup>) 的时间延长。采用载体对照和化合物 A 治疗的动物大约在 20 天时达到结束点, 此时其肿瘤体积达到 700mm<sup>3</sup>。在采用化合物 1 治疗的动物中, 达到结束点的时间显著延长。在组合治疗组中, 能够继续进行

研究的大多数小鼠可以显著地延长或防止髓母细胞瘤模型中抗性的发展。

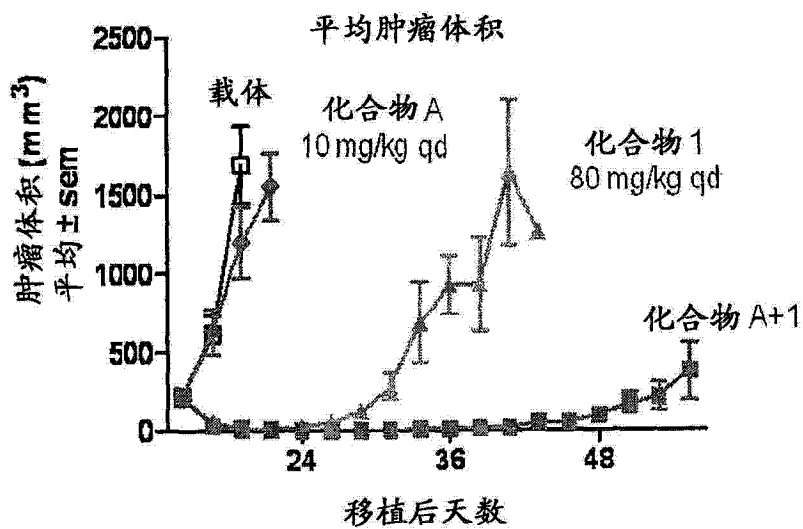


图 1

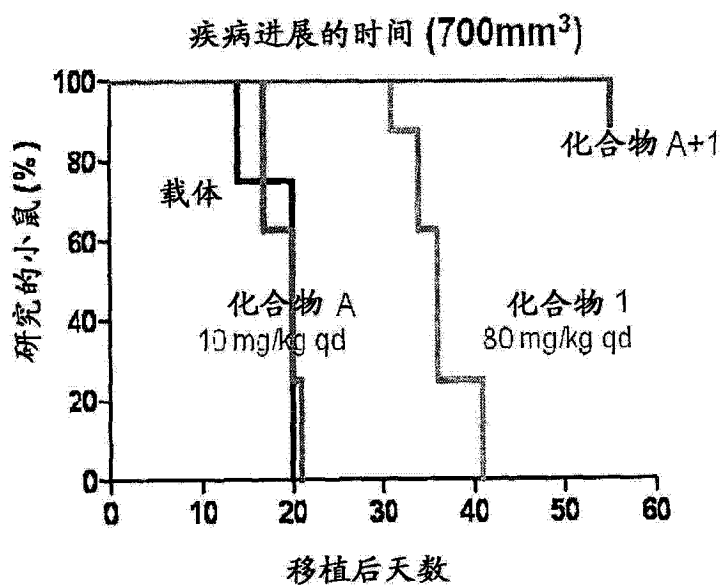


图 2