



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104245701 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 24

(21) 申请号 201380018866. 9 *C07D 491/04* (2006. 01)
(22) 申请日 2013. 04. 03 *A61K 31/4985* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 31/198* (2006. 01)
61/619, 490 2012. 04. 03 US *A61K 31/519* (2006. 01)
A61K 31/505 (2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61P 35/00* (2006. 01)
2014. 10. 08
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2013/073678 2013. 04. 03
(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/149581 EN 2013. 10. 10
(71) 申请人 诺华有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72) 发明人 R·提耶德 C·沙特奈-里沃戴
M·伊托 B·彭 龚瑛
M·阿基莫夫
(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100
代理人 沈端
(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006. 01)
C07D 239/94 (2006. 01)

权利要求书12页 说明书49页 附图5页

(54) 发明名称
有酪氨酸激酶抑制剂的组合产品和其应用

(57) 摘要
本发明涉及药物产品, 包括以下组合 : (i) MET 抑制剂和 (ii) EGFR 抑制剂, 或其各自药学上可接受盐、或其前药, 所述成分共同发挥作用治疗增殖性疾病, 以及涉及对应的药物制剂、用途、方法、工艺、商业包装和相关发明实施方式。

1. 一种药物组合,所述组合包括 (i)MET 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii)EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,或其各自药学上可接受盐、或其各自前药,和至少一种药学上可接受载体。

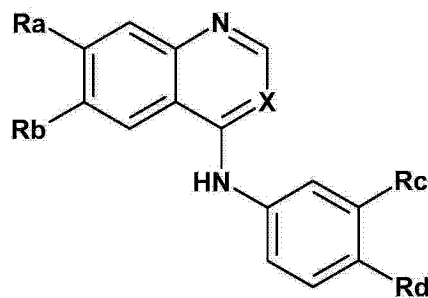
2. 如权利要求 1 所述的药物组合,其特征在于,所述组合用于组分 (i) 和 (ii) 的同时、分开或依序使用。

3. 如权利要求 1 所述的药物组合,其特征在于,所述组合采用固定组合形式。

4. 如权利要求 1 所述的药物组合,其特征在于,所述组合采用联合给药形式或成套药盒,其中 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 MET 酪氨酸激酶抑制剂可单独在相同时间或一定时间间隔内分开给予,尤其是这些时间间隔允许组合伴侣共同具有活性。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合,其特征在于,所述 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂选自下列化合物、或其各学上可接受盐或前药:

下式的 4-(取代苯基氨基)喹唑啉衍生物



其中各 Ra、Rb、Rc 和 Rd 独立选自氢、卤素、羟基、氨基、羟氨基、羧基、C₁₋₈ 烷氧羰基、硝基、胍基、脲基、氨基甲酰、氰基、三氟甲基、(R⁶)₂N- 羰基和苯基 -W- 烷基,其中 W 选自单键、O、S 和 NH;

或各 Ra 或 Rb 独立选自氰基 -C₁₋₈ 烷基和 R₉,其中 R₉ 选自 R₅、R₅O、(R₅)₂N、R₇C(=O)、R₅ONH、A 和 R₅Y;其中

R₅ 是 C₁₋₈ 烷基;

R₆ 是氢或 R₅,其中如果存在一个以上 R₅,则其相同或不同;

R₇ 是 R₅、R₅O 或 (R₆)₂N;

A 选自哌啶基、吗啉代、吡咯烷基和 4-R₆- 哌嗪 -1- 基、咪唑 -1- 基、4- 吡啶酮 -1- 基、羧基 -C₁₋₈ 烷基、苯氧基、苯基、苯磺酰基、C₂₋₈ 烯基、(R₅)₂N- 羰基 -C₁₋₈ 烷基;和

Y 选自 S、SO、SO₂;R₅、R₅O 和 (R₅)₂N 中的烷基部分可选地经卤素或 R₉ 取代,其中 R₉ 如上定义,且其中所得基团可选地经卤素或 R₉ 取代,前提是氮、氧或硫原子和另一杂原子不能连接同一碳原子,进一步的前提是 Ra 和 Rb 不能包括超过 3 个 R₉ 单元;

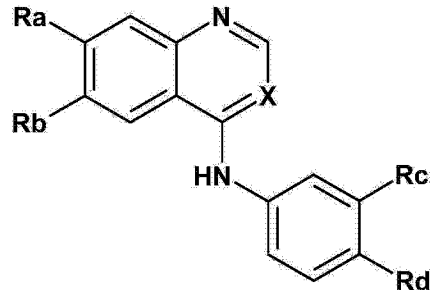
或各 Ra 或 Rb 独立选自 R₅- 磺酰氨基、苯二甲酰亚氨基 -C₁₋₈ 烷基磺酰氨基、苯甲酰胺基、苯磺酰基氨基、3- 苯脲基、2- 氧代吡咯烷 -1- 基、2, 5- 二氧代吡咯烷 -1- 基和 R₁₀-C₂₋₄ 烷醇基氨基,其中 R₁₀ 选自卤素、R₅O、C₂₋₄ 烷醇羟基、B₇C(=O) 和 (R₆)₂N;且其中 Ra 或 Rb 的所述苯甲酰胺或苯磺酰基氨基或苯基或苯氧基或苯胺基或苯磺酰基取代基可选携带 1 或 2 个卤素、C₁₋₈ 烷基、氰基、甲磺酰基或 C₁₋₈ 烷氧基取代基;

或任意 2 个 Ra 和 Rb 与其结合的碳一起包括 5-8 元环,含有至少 1 或 2 个选自氧、硫或氮的杂原子;且其中烷氧基或烷基氨基的烷基基团和烷基部分可以是直链,或若由至少 3 个碳构成,则可以是支链或环形;

各 R_c 和 R_d 独立选自氢、可选取代的 C₁₋₈ 烷基、可选取代的氨基、卤素、羟基、可选取代的羟基；或来自叠氮基或 R₁₁-乙炔基，其中 R₁₁ 选自氢、可选取代的 C₁₋₈ 烷基，其中所述取代基选自氢、氨基、羟基、R₅₀、R_{5NH} 和 (R₅)₂N；

以及 X 是 N 或 C(CN)，前提是取代基 R₅ 不可以包括另一取代基 R₅；

下式的 4-(取代苯基氨基)喹唑啉衍生物



其中

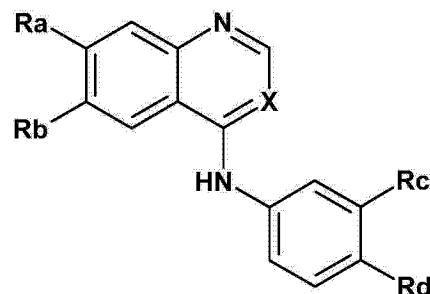
X 是 N；

R_a 是 C₁₋₈ 烷氧基；

R_b 是二-(C₁₋₈ 烷基)-氨基-C₁₋烷氧基、吡咯烷-1-基-C₁₋₈ 烷氧基、哌啶-C₁₋₈ 烷氧基、吗啉代-C₁₋₈ 烷氧基、哌嗪-1-基-C₁₋₈ 烷氧基、4-C₁₋₈ 烷基哌嗪-1-基-C₁₋₈ 烷氧基、咪唑-1-基-C₁₋₈ 烷氧基、二-(C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基)-氨基-C₁₋₈ 烷氧基、硫吗啉代-C₁₋₈ 烷氧基、1-氧硫吗啉代-C₁₋₈ 烷氧基或 1,1-氧硫代吗啉-C₁₋₈ 烷氧基，且其中任意上述包括未连接 N 或 O 原子的 CH₂ (亚甲基) 基团的 R_b 取代基可选在所述 CH₂ 基团上携带羟基取代基；

且各 R_c 和 R_d 彼此独立地是卤素、三氟甲基或 C₁₋₈ 烷基；

下式的 4-(取代苯基氨基)喹唑啉衍生物



其中 X 是 N；

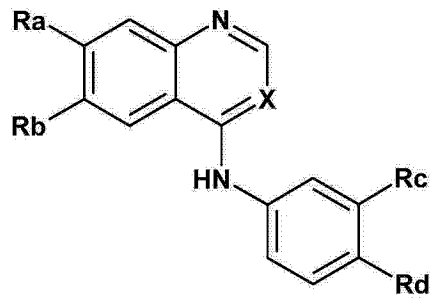
R_a 和 R_b 之一是基团 CH₃SO₂CH₂CH₂NHCH₂-Ar-，其中 Ar 选自苯基、呋喃基、苯硫基、吡咯基和噻唑基，各自可选地被 1 或 2 个选自下组的取代基取代：1 或 2 个卤素、C₁₋₈ 烷基和 C₁₋₈ 烷氧基；R_a 和 R_b 中的另一个选自氢、卤素、羟基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基氨基和二-(C₁₋₈ 烷基)氨基；

R_c 和 R_d 之一代表苄基、卤代-、二卤代-或三卤代苄基、三卤代苄基、苯甲酰基、吡啶甲基、吡啶甲氧基、苯氧基、苄氧基、卤代-、二卤代-或三卤代苯氧基、三卤代甲基苯氧基、苯磺酰或氢；

R_c 和 R_d 中的另一个是氢或羟基、卤素、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、氨基、C₁₋₈ 烷基氨基、二-(C₁₋₈ 烷基)氨基、C₁₋₈ 硫烷基、C₁₋₈ 烷基亚磺酰基、C₁₋₈ 烷基磺酰基、C₁₋₈ 烷基羰基、羧基、氨基甲酰、C₁₋₈ 烷氧基羰基、C₁₋₈ 烷醇基氨基、N-(C₁₋₈ 烷基)氨基甲酰、N,N-二-(C₁₋₈

烷基) 氨基、氰基、硝基或三氟甲基;

下式的 4-(取代苯基氨基) 喹啉衍生物



其中

X 是 N,

Ra 是 -D-E-F 且 Rb 是 $-SR^{4*}$ 、卤素、 $-OR^{4*}$ 、 $-NHR^{3*}$ 或氢, 或

Rb 是 -D-E-F 且 Ra 是 $-SR^{4*}$ 、卤素、 $-OR^{4*}$ 、 $-NHR^{3*}$ 或氢,

其中, 分别地,

D 是 $-N(R^{2*})-$ 、 $-O-$ 、 $-CH(R^{2*})-$ 、 $-N(R^{2*})-NH-$ 、 $-N(R^{2*})-O-$ 、 $-CH(R^{2*})-NH-$ 、 $-CH(R^{2*})-O-$ 、 $-CH(R^{2*})-CH_2-$ 、 $-NH-CH(R^{2*})-$ 、 $-O-CH(R^{2*})-$ 、 $-S-CH(R^{2*})-$ 或缺失;

E 是 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-P(=O)(OR^{2*})-$ 或 $-S(=O)-$,

F 是 $-C(R^{1*})=CHR^{5*}$ 、 $-C\equiv C-R^{5*}$ 或 $-C(R^{1*})=C=CHR^{5*}$;

前提是当 E 为 $S(=O)_2-$ 或 $-S(=O)-$ 时, D 不是 $-NH-CH(R^{2*})-$ 或 $-O-CH(R^{2*})-$;

R^{1*} 是氢、卤素或 C_{1-8} 烷基,

R^{2*} 、 R^{3*} 和 R^{4*} 独立地是氢、 C_{1-8} 烷基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 哌啶基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 哌嗪基、 $-(CH_2)_{n^*}-N_1-$ 哌嗪基 (N_4-C_{1-6} 烷基)、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 吡咯烷基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 吡啶基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 咪唑基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 吗啉基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 硫代吗啉、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 六氢氮杂萘基或取代的 C_{1-8} 烷基, 其中所述取代基选自 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、或 $-N(B^*)(A^*)$, 其中 A^* 和 B^* 独立地是氢、 C_{1-8} 烷基、 $-(CH_2)_{n^*}-OH$ 、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 哌啶基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 哌嗪基、 $-(CH_2)_{n^*}-N_1-$ 哌嗪基 (N_4-C_{1-8} 烷基)、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 吡咯烷基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 吡啶基和 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 咪唑基;

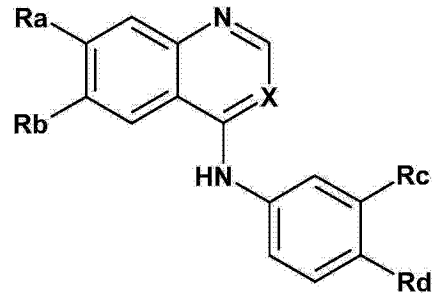
Rc 和 Rd 独立地是氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、硝基、 C_{1-8} 全氟烷基、羟基、 C_{1-8} 酰氧基、氨基、 $-NH(C_{1-8}$ 烷基)、 $-N(C_{1-8}$ 烷基)₂、 $-NH(C_{3-8}$ 环烷基)、 $-NH(C_{3-8}$ 环烷基)₂、羟甲基、 C_{1-8} 酰基、氰基、叠氨基、 C_{1-8} 硫代烷基、 C_{1-8} 亚磺酰基烷基、 C_{1-8} 磺酰基烷基、 C_{3-8} 硫环烷基、 C_{3-8} 亚磺酰基环烷基、 C_{3-8} 磺酰基环烷基、巯基、 C_{1-8} 烷氧羰基、 C_{3-8} 环烷氧羰基、 C_{2-8} 烯基、 C_{4-8} 环烯基或 C_{2-8} 炔基;

R^{5*} 是氢、卤素、 C_{1-6} 全氟烷基、1, 1-二氟 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 哌啶基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 哌嗪基、 $-(CH_2)_{n^*}-N_1-$ 哌嗪基 (N_4-C_{1-8} 烷基)、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 吡咯烷基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 吡啶基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 咪唑基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 吗啉基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 硫代吗啉、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_{n^*}-N-$ 六氢氮杂萘基、 $-(CH_2)_{n^*}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{n^*}-NH-(C_{1-8})$ 烷基、 $-(CH_2)_{n^*}-N(C_{1-8})$ 烷基)₂、 $-1-$ 氧代 $-C_{1-8}$ 烷基、羧基、 C_{1-8} 烷氧羰基、 $N-C_{1-8}$ 烷基-氨基、苯基或取代的苯基, 其中苯基可具有 1-3 个独立选自 Rc 和 Rd 的取代基或选自吡啶基、噻吩基和咪唑基的单环杂芳基, 且 R^{5*} 中的各 C_{1-8} 烷基能用 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 NA^*B^* 取代, 其中 A^* 和 B^* 如上所定义;

R^{6*} 是氢或 C_{1-8} 烷基;

和 n^* 是 1-8, 特别是 1-4;

下式的 4-(取代苯基氨基)喹唑啉衍生物



其中 X 是 C-CN；

Ra 是 C₁₋₈ 烷氧基；

Rb 是氨基 - 或 N-[N' - 单 - 或 N', N' - 二 (C₁₋₈ 烷基)] 氨基 } - C₄₋₈ 烯酰基) - 氨基；

Rc 是卤素或 R₂** - (CH₂)_{n**} - R₃** -

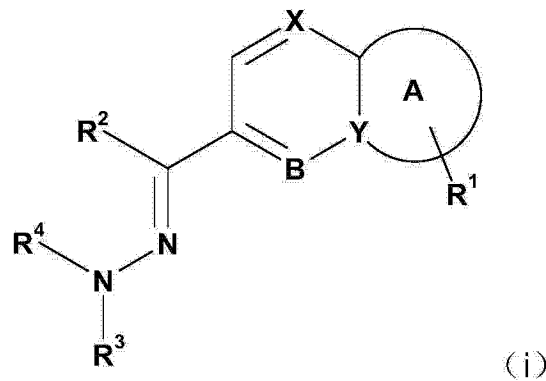
其中 R₂** 是吡啶基、苯硫基、嘧啶基、噻唑基或苯基，各自可选地被选自 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基和卤素的多至 3 个取代基取代，R₃** 是 -O- 或 -S- 且 n** 是 0-8，优选 0 或 1；

和 Rd 是卤素；

或其药学上可接受盐或前药；

和抑制 EGFR 的抗体；

且 MET 酪氨酸激酶抑制剂具有式 (i)，



(i)

其中

Y 是 C 或 N；

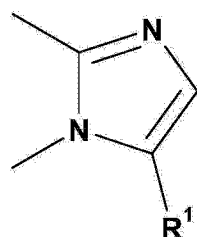
X 是 CH 或 N；

B 是 CH 或 N；

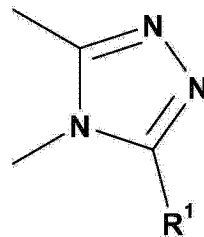
A 是环；

从而当 X 是 CH 且 B 是 N 时，环 A 是环 Ai 或环 Aii；

Ai

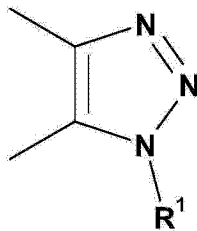


Aii



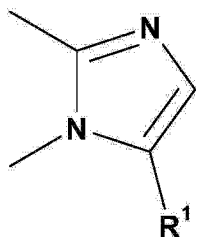
当 X 是 N 且 B 是 N 时, 环 A 是 Aiii;

Aiii

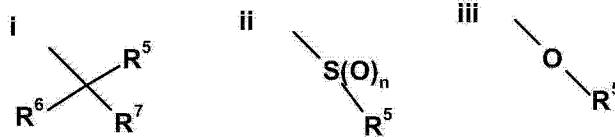


和当 X 是 N 且 B 是 N 时, 或 X 是 N 且 B 是 CH 时, 环 A 是 Ai;

Ai



R¹ 是选自 i、ii 和 iii 的基团:



其中 R⁵ 是杂芳基;

R⁶ 是氢、氘、OH、甲基或卤素;

R⁷ 是氢、氘、卤素或 (C₁-C₃) 烷基, 其中所述 (C₁-C₃) 烷基可选地被独立选自 OH 和卤素的一个或多个取代基取代;

或 R⁶ 和 R⁷ 与其结合的碳一起形成环丙基, 其中所述环丙基可选地被甲基取代;

n 是 0、1 或 2;

R² 是氢、NH₂、或 (C₁-C₄) 烷基, 其中所述 (C₁-C₄) 烷基可选地被独立选自 OH、NH₂ 和卤素的一个或多个取代基取代;

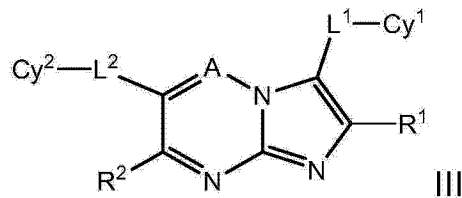
R³ 是氢、-CONH₂、-CONH(C₁-C₄) 烷基、-CONH 苯基, 其中所述 CONH 苯基的苯基可选地用一个或多个卤素、-(C₁-C₄) 烷基、-CO(C₁-C₄) 烷基、-CO₂(C₁-C₄) 烷基、苯基、杂芳基、-CO 杂芳基、-CSNH₂、-CSNH(C₁-C₄) 烷基、-CSNH 苄基、-SO₂(C₁-C₄) 烷基或 -COCH₂ 杂环基取代, 所述杂环基可选地被 (C₁-C₃) 烷基取代;

R⁴ 是氢或 (C₁-C₃) 烷基;

或 R³ 和 R⁴ 与其结合的氮一起形成 5 或 6 元饱和或部分不饱和的单环基团, 其包括 1 个结合 R³ 和 R⁴ 的环 N 原子以及可选的 1 个独立选自 N、O 和 S 的额外环杂原子, 其中所述单环基团用 1 或 2 个 = O 取代基取代;

或其药学上可接受盐或前药衍生物。

或是具有式 III 的 MET 酪氨酸激酶抑制剂:



或其药学上可接受盐或其前药,其中:

A 是 N 或 CR³;

Cy¹ 是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基,各自可选地用 1、2、3、4 或 5 - W-X-Y-Z 取代;

Cy² 是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基,各自可选地用 1、2、3、4 或 5 - W'-X'-Y'-Z' 取代;

L¹ 是 (CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_p-(环亚烃基)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(亚芳基)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(杂环亚烃基)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(杂亚芳基)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pO(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)O(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶C(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)₂(CR⁴R⁵)_q, 或 (CR⁴R⁵)_pS(O)₂NR⁶(CR⁴R⁵)_q, 其中所述环亚烃基、亚芳基、杂环亚烃基、或杂亚芳基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: Cy³, 卤素, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₁₋₆ 卤代烷基, 卤代硫烷基 (halosulfanyl), CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 和 S(O)₂NR^cR^d;

L² 是 (CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(环亚烃基)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(亚芳基)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(杂环亚烃基)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(杂亚芳基)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sO(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)O(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sOC(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sOC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sNR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sNR⁹C(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)NR⁷(CR⁸R⁹)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)₂(CR⁷R⁸)_t, 或 (CR⁷R⁸)_sS(O)₂NR⁹(CR⁷R⁸)_t, 其中所述环亚烃基、亚芳基、杂环亚烃基、或杂亚芳基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: Cy⁴, 卤素, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₁₋₆ 卤代烷基, 卤代硫烷基, CN, NO₂, N₃, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} 和 S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

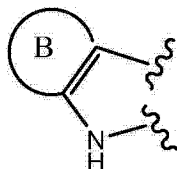
R¹ 是 H 或 -W''-X''-Y''-Z'';

R² 是 H, 卤素, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₁₋₆ 卤代烷基, CN, NO₂, OR^A, SR^A, C(O)R^B, C(O)NR^CR^D, C(O)OR^A, OC(O)R^B, OC(O)NR^CR^D, NR^CR^D, NR^CC(O)R^B, NR^CC(O)NR^CR^D, NR^CC(O)OR^A, S(O)R^B, S(O)NR^CR^D, S(O)₂R^B, NR^CS(O)₂R^B 或 S(O)₂NR^CR^D;

R³ 是 H, 环烷基, 芳基, 杂环烷基, 杂芳基, 卤素, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₁₋₆ 卤代烷基, CN, NO₂, OR^A, SR^A, C(O)R^B, C(O)NR^CR^D, C(O)OR^A, OC(O)R^B, OC(O)NR^CR^D, NR^CR^D, NR^CC(O)R^B, NR^CC(O)NR^CR^D, NR^CC(O)OR^A, S(O)R^B, S(O)NR^CR^D, S(O)₂R^B, NR^CS(O)₂R^B 和 S(O)₂NR^CR^D; 其中所述环烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基或 C₁₋₆ 烷基可选地被独立选自

以下的 1、2 或 3 个取代基取代： Cy^5 ，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 卤代烷基，卤代硫烷基， CN ， NO_2 ， N_3 ， OR^{a1} ， SR^{a1} ， $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ， $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ， $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ ， $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ， $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ， $\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ， $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ， $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ， $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ ， $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ， $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ， $\text{P}(\text{R}^{\text{f1}})_2$ ， $\text{P}(\text{OR}^{\text{e1}})_2$ ， $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e1}}\text{R}^{\text{f1}}$ ， $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e1}}\text{OR}^{\text{f1}}$ ， $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ ， $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ， $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ ， $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ ；

或 R^2 和 $-\text{L}^2-\text{Cy}^2$ 连接在一起形成具有下式的基团：



其中环 B 是稠合芳环或稠合杂芳环，各自可选地用 1、2 或 3 - W' - X' - Y' - Z' 取代；

R^4 和 R^5 独立选自 H、卤素、 OH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、烷氧烷基、氰基烷基、杂环烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 和 NO_2 ；

或 R^4 和 R^5 与其结合的 C 原子一起形成 3、4、5、6 或 7- 元环烷基或杂环烷基环，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 OH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、烷氧烷基、氰基烷基、杂环烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 和 NO_2 ；

R^6 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基；

R^7 和 R^8 独立选自 H、卤素、 OH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 和 NO_2 ；

或 R^7 和 R^8 与其结合的 C 原子一起形成 3、4、5、6 或 7- 元环烷基或杂环烷基环，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 OH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 和 NO_2 ；

R^9 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基；

W 、 W' 和 W'' 独立缺失或独立选自 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 O 、 S 、 NR^{h} 、 CO 、 COO 、 CONR^{h} 、 SO 、 SO_2 、 SONR^{h} 和 $\text{NR}^{\text{h}}\text{CONR}^{\text{i}}$ ，其中各 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基和 C_{2-6} 亚炔基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-8} 二烷基氨基；

X 、 X' 和 X'' 独立缺失或独立选自 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、亚芳基、环亚烷基、杂亚芳基和杂环亚烷基，其中各 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、亚芳基、环亚烷基、杂亚芳基和杂环亚烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 CN 、 NO_2 、 OH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烷氧烷氧基、环烷基、杂环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{j}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-8} 二烷基氨基；

Y 、 Y' 和 Y'' 独立缺失或独立选自 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 O 、 S 、 NR^{h} 、 CO 、 COO 、 CONR^{h} 、 SO 、 SO_2 、 SONR^{h} 和 $\text{NR}^{\text{h}}\text{CONR}^{\text{i}}$ ，其中各 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基和 C_{2-6} 亚炔基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-8} 二烷基氨基；

Z 、 Z' 和 Z'' 独立选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{P}(\text{R}^{\text{f2}})_2$ 、

$P(OR^{e2})_2$ 、 $P(O)R^{e2}R^{f2}$ 、 $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基可选地被独立选自以下的 1、2、3、4 或 5 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 N_3 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $P(R^{f2})_2$ 、 $P(OR^{e2})_2$ 、 $P(O)R^{e2}R^{f2}$ 、 $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

其中 2 个相邻 -W-X-Y-Z 与其结合的原子一起可选形成 4-20 元环烷基稠合环或 4-20 元杂环烷基稠合环，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

其中 2 个相邻 -W'-X'-Y'-Z' 与其结合的原子一起可选形成 4-20 元环烷基稠合环或 4-20 元杂环烷基稠合环，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

Cy^3 、 Cy^4 和 Cy^5 独立选自芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，各自可选地被独立选自以下的 1、2、3、4 或 5 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 N_3 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $P(R^{f4})_2$ 、 $P(OR^4)_2$ 、 $P(O)R^{e4}R^{f4}$ 、 $P(O)OR^{e4}OR^{f4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

R^A 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷基；

R^B 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷基；

R^C 和 R^D 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷基；

或 R^C 和 R^D 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷基；

R^a 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 和 R^{a4} 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^b 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 和 R^{b4} 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^c 和 R^d 独立选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

或 R^c 和 R^d 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^{c1} 和 R^{d1} 独立选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

或 R^{c1} 和 R^{d1} 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^{c2} 和 R^{d2} 独立选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基、芳基杂环烷基、芳基杂芳基、联芳基、杂芳基环烷基、杂芳基杂环烷基、杂芳基芳基和二杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基、芳基杂环烷基、芳基杂芳基、联芳基、杂芳基环烷基、杂芳基杂环烷基、杂芳基芳基和二杂芳基各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟烷基、氰基烷基、芳基、杂芳基、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、烷氧烷基和烷氧基烷氧基；

或 R^{c2} 和 R^{d2} 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟烷基、氰基烷基、芳基、杂芳基、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、烷氧烷基和烷氧基烷氧基；

R^{c3} 和 R^{d3} 独立选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

或 R^{c3} 和 R^{d3} 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可

选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

R^{e4} 和 R^{d4} 独立选自 H、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

或 R^{e4} 和 R^{d4} 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

R^e、R^{e1}、R^{e2} 和 R^{e4} 独立选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、(C₁₋₆ 烷氧基)-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基和杂环烷基烷基；

R^f、R^{f1}、R^{f2} 和 R^{f4} 独立选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

R^g 是 H、CN 和 NO₂；

R^h 和 Rⁱ 独立选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

R^j 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

m 是 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 是 0、1、2、3 或 4；

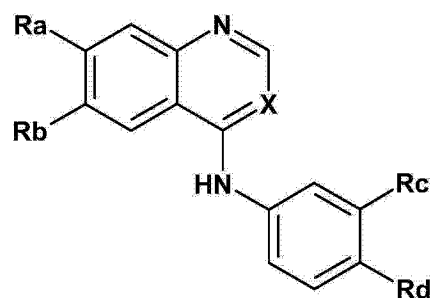
q 是 0、1、2、3 或 4；

r 是 0、1、2、3、4、5 或 6；

s 是 0、1、2、3 或 4；和

t 是 0、1、2、3 或 4。

6. 如权利要求 5 所述的药物组合，其特征在于，所述 EGRF 酪氨酸激酶抑制剂是具有下式的化合物



其中

X 是 N 或 C(CN)；

Ra 选自 C₁₋₈ 烷氧基或 (C₁₋₈ 烷氧基、1- 哌啶 -1- 基、1- 哌嗪 -1- 基、4-C₁₋₈ 烷基 - 哌嗪 -1- 基、吗啉 -1- 基、硫吗啉代 -1- 基、S- 氧代 - 硫代吗啉 -1- 基或 S, S- 二氧硫代吗啉 -1- 基) - C₁₋₈ 烷氧基；

Rb 选自 C₃₋₈ 烯酰基、{ 氨基 - 或 N-[N' - 单 - 或 N', N' - 二 (C₁₋₈ 烷基)] 氨基 }-C₄₋₈ 烯酰基)-氨基、[(C₁₋₈ 烷基磺酰基 -C₁₋₈ 烷基氨基)-C₁₋₈ 烷基]-咪唑基或 (C₁₋₈ 烷氧基、1- 哌啶 -1- 基、1- 哌嗪 -1- 基、4-C₁₋₈ 烷基 - 哌嗪 -1- 基、吗啉 -1- 基、硫代吗啉 -1- 基、S- 氧代 - 硫代吗啉 -1- 基或 S, S- 二氧硫代吗啉 -1- 基)-C₁₋₈ 烷氧基；

Rc 是卤素或 C₂₋₈ 炔基；和

Rd 是氢、吡啶基 -C₁₋₈ 烷氧基或者未取代的或卤素取代的苯基 -C₁₋₈ 烷氧基；

尤其是其中：

X 是 N 或 C(CN)；

Ra 是甲氧基、乙氧基、3- 吗啉代丙氧基或 2- 甲氧基乙氧基；

Rb 是 4-(二甲氨基)-丁 -2- 烯酰氨基、丙 -2- 烯酰氨基、5-[(2- 甲磺酰 - 乙基)-氨基甲基]-咪唑 -2- 基、2- 甲氧基乙氧基或 3- 吗啉代丙氧基；

Rc 是氯或乙炔基；和

Rd 是氢、氟、吡啶 -2- 基甲氧基或 3- 氟苯基 - 甲氧基；

或其各自药学上可接受盐或前药。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的药物组合，其特征在于，所述 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂是埃罗替尼、吉非替尼、拉帕替尼、卡奈替尼、培利替尼、来那替尼或西妥昔单抗；且其中所述 MET 酪氨酸激酶抑制剂是 (E)-2-(1-(3-((7- 氟喹啉 -6- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -6- 基) 亚乙基) 氨基脲或 2- 氟 -N- 甲基 -4-[(7- 喹啉 -6- 基 - 甲基)-咪唑并 [1, 2-b] 三嗪 -2- 基] 苯甲酰胺；或其各自药学上可接受盐或前药。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的组合，其特征在于，所述组合包括其它助剂、或其各自药学上可接受盐或前药。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的组合，其特征在于，所述组合包括一定量，该量共同有效对抗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病，特别是癌，所述组合包括组合伴侣 (i) EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii) MET 酪氨酸激酶抑制剂，或其各自药学上可接受盐，和至少一种药学上可接受载体材料，和可选的其它助剂或其药学上可接受盐。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的组合，其特征在于，所述组合采用组合产品形式。

11. 一种 MET 抑制剂和 EGFR 抑制剂或其药学上可接受盐，其联用于治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病，特别是癌，的方法中。

12. 如权利要求 11 所述应用的 MET 抑制剂和 EGFR 抑制剂，其特征在于，所述 MET 酪氨酸激酶抑制剂选自 (E)-2-(1-(3-((7- 氟喹啉 -6- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -6- 基) 亚乙基) 氨基脲和 2- 氟 -N- 甲基 -4-[(7- 喹啉 -6- 基 - 甲基)-咪唑并 [1, 2-b] 三嗪 -2- 基] 苯甲酰胺、或其各自药学上可接受盐或前药，

和所述 EGFR 抑制剂是吉非替尼、或其药学上可接受盐或前药。

13. 如权利要求 1-10 中任一项所述的组合或组合产品在治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病，特别是癌，中的应用。

14. 一种包括 (i) EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii) MET 酪氨酸激酶抑制剂或其各自药学上可接受盐的组合，所述组合用于生产用于治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病，特别是癌，的药物或药物产品，特别是如权利要求 1-10 中任一项所述的组合或组合产品。

15. 一种治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病,特别是癌,的方法,用 (i)EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii)MET 酪氨酸激酶抑制剂或其各自药学上可接受盐的组合,其中所述组合伴侣如权利要求 1-9 中任一项所定义。

16. 一种治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病,特别是癌,的方法,所述方法包括向需要的对象如温血动物特别是人给予有效量的如权利要求 1-10 中任一项所述含有 (i)EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii)MET 酪氨酸激酶抑制剂的组合或组合产品。

17. 一种含有如权利要求 1-10 中任一项所述组合或组合产品的药物产品或商业包装,尤其连同其在治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病,特别是癌,中同时、分开或依序使用的说明书,尤其用于治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病,特别是癌。

18. (i)EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii)MET 酪氨酸激酶抑制剂或其各自药学上可接受盐在制备用于治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病,特别是癌,的组合或组合产品中的应用,特别是根据权利要求 1-10 中任一项所述的组合或组合产品。

19. 如权利要求 1-10 中任一项所述的药物组合,其特征在于,所述组合用作药物。

20. 如权利要求 1-10 中任一项所述的药物组合,其特征在于,所述组合用于治疗癌症。

21. 一种 MET 抑制剂和 EGFR 抑制剂或其药学上可接受盐,其联用作药物。

有酪氨酸激酶抑制剂的组合产品和其应用

发明内容

[0001] 本公开涉及药物组合,如产品,包括以下组合:(i)MET 抑制剂和(ii)EGFR(ErbB-1) 抑制剂,或其各自药学上可接受盐、或其前药,所述成分共同发挥作用治疗增殖性疾病,以及涉及对应的药物制剂、用途、方法、工艺、商业包装和相关发明实施方式。

[0002] 发明背景

[0003] 设计成针对单个分子靶标的药物通常不适合防治有一个以上靶标作为病因(多基因疾病)的疾病,如癌症或其它增殖性疾病。

[0004] 为防治这类疾病,一种方法是使用单一多靶点药物——然而,这需要导致疾病显现的所述靶标都被所考虑药物命中。另一方面,多靶点药物可能导致不需要的副作用,因为其还可对不参与疾病显现的靶标产生影响。

[0005] 另一不同的方法是使用药物组合作为多靶点药物。在最好的情况下,这可产生合并效率如协同作用,因而能降低单一药物单独使用时导致的副作用。

[0006] 偶尔,这样的药物组分(组合伴侣)可影响单独靶标以产生组合效应,并因而在个体细胞内或在不同组织的不同细胞内产生超出单一化合物可实现和/或分别考虑其单独效果时的组合效应,其途径相同或不同。或者,一种组分可改变另一组分达到其靶标的能力,如通过抑制流出泵等。或者,所述组合伴侣可结合同一靶标的不同位点。这些靶连接变体通过大量增加对组合可能有用或没用的可能相互作用类型来阻碍搜索合适组合。

[0007] 然而,许多情况下使用这类药物可能不会发现所需协作或甚至协同作用。由于成对($r = 2$) 药物组合数目根据公式 $n! / (r! (n-r)!)$ 随着测试试剂数目 n 而增加(如测试 2000 种试剂会产生 1,999,000 种独特成对组合),需要高效率的合适筛选方法。

[0008] 另外,考虑任何组合前,有一个关键性要求是鉴定偶然参与或辅助疾病显现的途径、酶、代谢状态等。

[0009] 许多情况下,甚至根本不知道给定疾病是多基因疾病。

[0010] 因此,对合适组合和量的搜索可恰当地描述为如同大海捞针。

[0011] 原癌基因(MET) 编码蛋白肝细胞生长因子受体(HGFR),所述受体具有酪氨酸激酶活性且对胚胎发育和伤口愈合至关重要。受肝细胞生长因子受体(HGFR) 刺激后,MET 诱导数种生物反应,导致浸润性生长。异常MET 活化在包括肾癌、肝癌、胃癌、乳腺癌和脑癌在内的多种恶性肿瘤类型中启动肿瘤生长、形成新血管(血管生成)和转移。已知一些MET 激酶抑制剂,或者 HGF 诱导 MET(=HGFR) 活化的抑制剂。c-MET(或 c-MET 信号通路)在正常组织和人类恶性肿瘤如癌中的生物功能已有充分记载(Christensen, J. G. 等, Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26; Corso, S. 等, Trends in Mol. Med. 2005, 11(6):284-292)。

[0012] 失调的 c-Met(c-MET) 通路在肿瘤形成、生长、维持和发展中起重要作用且有时是成因(在基因改变的情况下)(Birchmeier, C. 等, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003, 4(12):915-925; Boccaccio, C. 等, Nat. Rev. Cancer 2006, 6(8):637-645; Christensen, J. G. 等, Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26)。HGF 和/或 c-Met 在绝大部分人类癌症中过表达,且通常与不良临床结果相关,如疾病更具侵袭性、疾病发展、肿瘤转移和

患者存活期缩短。此外, HGF/c-Met 蛋白水平高的患者更耐受化疗和放疗。除了异常 HGF/c-Met 表达外, c-Met 受体还能通过基因突变(胚系和体细胞)和基因扩增在癌症患者中激活。尽管基因扩增和突变是患者中报告的最常见基因改变, 所述受体还能通过缺失、截断、基因重排来激活。

[0013] c-MET 参与的多种癌症包括但不限于: 癌(如膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、肝胆管型肝癌、结直肠癌、食管癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺癌); 肌肉骨骼肉瘤(如骨肉瘤、滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤); 软组织肉瘤(如 MFH/纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、卡波西肉瘤); 血液系统恶性肿瘤(如多发性骨髓瘤、淋巴瘤、成人 T 细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病); 和其它瘤(如胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、黑素瘤、间皮瘤和肾母细胞瘤 (www.vai.org/met/; Christensen, J. G. 等, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26)。

[0014] 活化 c-MET 通路引起肿瘤形成和发展且可以是有效癌症介入治疗的良好靶标的观点通过数个临床前研究得到进一步强化(Birchmeier, C. 等, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Christensen, J. G. 等, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. 等, *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6):284-292)。例如, 研究显示 tpr-met 融合基因、c-met 过表达和活化 c-met 突变(本文中统称为 MET) 都导致多种模型细胞系的致癌性转化并引起小鼠中的肿瘤形成和转移。更重要的是, 显著抗肿瘤(有时是肿瘤消退)和抗转移活性通过试剂在体外和体内显示, 所述试剂特异性损伤和/或阻断 HGF/c-MET 信号转导。这些试剂包括抗 HGF 和抗 c-Met 抗体、HGF 拮抗剂、诱骗 c-Met 受体、c-Met 拮抗剂、显性失活 c-Met 突变、c-Met 特异反义寡核苷酸和核酶、以及选择性小分子 c-Met 激酶抑制剂(Christensen, J. G. 等, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26)。

[0015] 除了癌中已确定的作用外, 异常 HGF/MET 信号转导还参与动脉粥样硬化、肺纤维化、肾纤维化和再生、肝病、变应性紊乱、炎性和自体免疫疾病、脑血管疾病、心血管疾病、与器官移植相关的病症(Ma, H. 等, *Atherosclerosis.* 2002, 164(1):79-87; Crestani, B. 等, *Lab. Invest.* 2002, 82(8):1015-1022; Sequera-Flores, A. A. 等, *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2004, 69(4)243-250; Morishita, R. 等, *Curr. Gene Ther.* 2004, 4(2)199-206; Morishita, R. 等, *Endocr. J.* 2002, 49(3)273-284; Liu, Y., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, 11(1):23-30; Matsumoto, K. 等, *Kidney Int.* 2001, 59(6):2023-2038; Balkovetz, D. F. 等, *Int. Rev. Cytol.* 1999, 186:225-250; Miyazawa, T. 等, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998, 18(4)345-348; Koch, A. E. 等, *Arthritis Rheum.* 1996, 39(9):1566-1575; Futamatsu, H. 等, *Circ. Res.* 2005, 96(8)823-830; Eguchi, S. 等, *Clin. Transplant.* 1999, 13(6)536-544)。

[0016] 表皮生长因子受体(EGFR, aka ErbB-1; 人中的 HER1) 是表皮生长因子家族配体的受体。已知数种癌症依赖于 EGFR 过活跃或过表达, 如肺癌、肛门癌、多形性胶质母细胞瘤和许多其它(主要是)上皮癌。

[0017] 癌通常依赖于受体酪氨酸激酶(RTK)的基因改变, 如通过点突变、基因扩增或染色体易位, 其导致这些 RTK 活性失控并因而变成致癌性。癌细胞的细胞增殖取决于这些异常 RTK 的活性。

[0018] 治疗所产生的增殖性疾病时, 通常使用所涉及致癌基因 RTK 的抑制剂。然

而,一般,在一定时间的治疗后,观察到对所用药物的耐药性。一种耐药性机制可包括靶 RTK,影响治疗剂的结合或活性。另一机制是当主要激酶受抑制时,补偿性活化继续推动癌生长的替代激酶。一个涵盖 2 种机制类型的明确示例是携带活化 EGFR 突变的非小细胞癌 (NSCLC) 中对表皮生长因子受体 (EGFR) 吉非替尼和埃罗替尼的获得性耐药 (见 Lynch, T. J., 等, .N Engl J Med, 350:2129-2139, 2004; 或 Paez, J. G., 等, Science, 304:1497-1500, 2004)。例如, MET 活化能通过下游激活信号分子如 HER3 来补偿 EGFR 活性损失 (通过抑制), 如 MET 扩增可补偿, 或其配体肝细胞生长因子可激活 MET (见 Engelman, J. A., 等, Science, 316:1039-1043, 2007; Yano, S., 等, Cancer Res, 68:9479-9487, 2008; 和 Turke, A. B., 等, Cancer Cell, 17:77-88, 2010)。还已知 MET 依赖性癌细胞系 (其增殖取决于 MET 活性) 能通过配体诱导的 EGFR 活化而免受 MET 抑制剂影响 (见 Bachleitner-Hofmann, T., 等, .Mol Cancer Ther, 7:3499-3508, 2008)。

[0019] 发明的一般描述

[0020] 最初根据 MET 和 / 或 EGFR (即其活性) 使用癌细胞, 观察到通过配体介导活化替代受体酪氨酸激酶 (RTK) 的旁路依赖。用对应选择性抑制剂治疗 MET- 或 FGFR- 依赖性细胞系 (即用 MET 抑制剂的 MET 依赖性细胞系和用 FGFR 抑制剂的 FGFR 依赖性细胞系) 且同时加入细胞上清时, 发现了旁路机制, 所述细胞转染有编码多种分泌蛋白的 cDNA。可以看出, MET 和 FGFR RTK 能补偿各自损失, 因而可“救助”增殖细胞, 只要这些 RTK 之一受到合适药物抑制。

[0021] 意外发现这些 RTK 的联合抑制能引起协同抗癌活性, 特别是当 MET 和 FGFR RTK 都具有活性时且随后根据本发明, 能同时或共同依序受抑制。

[0022] 发明的具体描述

[0023] 根据第一实施方式, 本发明涉及某一药物组合 (如组合产品), 包括 (i) MET 抑制剂和 (ii) EGFR 抑制剂, 或其各自药学上可接受盐、或其各自前药, 和至少一种药学上可接受载体。

[0024] 本发明的另一实施方式提供一定量的组合 (如组合产品), 该量共同有效治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病, 特别是癌, 所述组合包括组合伴侣 (i) EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii) MET 酪氨酸激酶抑制剂, 或其各自药学上可接受盐, 和至少一种药学上可接受载体材料。

[0025] 另一实施方式涉及应用本发明组合 (如组合产品) 治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病, 特别是癌。

[0026] 另一实施方式涉及应用以下组合: (i) EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii) MET 酪氨酸激酶抑制剂, 或其各自药学上可接受盐, 用于生产用于治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病, 特别是癌, 的药物或药物产品。

[0027] 另一实施方式涉及用以下组合治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病, 特别是癌, 的方法: (i) EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii) MET 酪氨酸激酶抑制剂, 或其各自药学上可接受盐。

[0028] 另一实施方式涉及治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病, 特别是癌, 的方法, 所述方法包括向需要的对象如温血动物特别是人给予有效量的含有 (i) EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii) MET 酪氨酸激酶抑制剂的组合或组合产品。

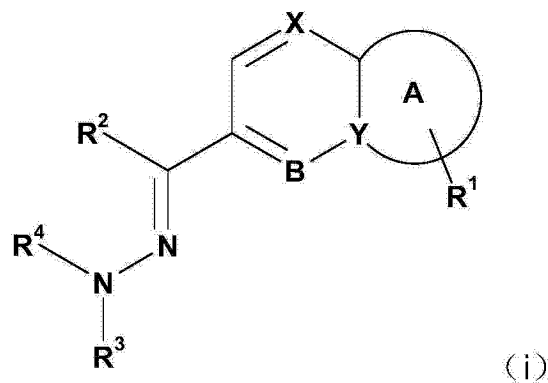
[0029] 本发明的另一实施方式涉及含有本发明所述组合产品的药物产品或商业包装, 尤其连同在治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病 (特别是癌) 中其同时、分开或依序使用 (尤其是共同具有活性) 的说明书, 尤其用于治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病, 特别是癌。

[0030] 本发明的另一实施方式涉及应用 (i) EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii) MET 酪氨酸激酶抑制剂, 或其各自药学上可接受盐以制备本发明所述组合 (如组合产品)。

[0031] 下列定义显示具有一般特征或表示的更特定实施方式, 其能用于在上下文所述的本发明实施方式中取代一种、一种以上或所有一般特征或表示, 因而产生更特定的本发明实施方式。

[0032] 在本发明所述有用的 MET 酪氨酸激酶抑制剂中, WO 2011/018454 (通过引用纳入本文, 尤其是关于化合物种类和其中所公开的化合物) 公开的那些是具体实施方式, 尤其是式 (i) 的那些,

[0033]



[0034] 其中

[0035] Y 是 C 或 N;

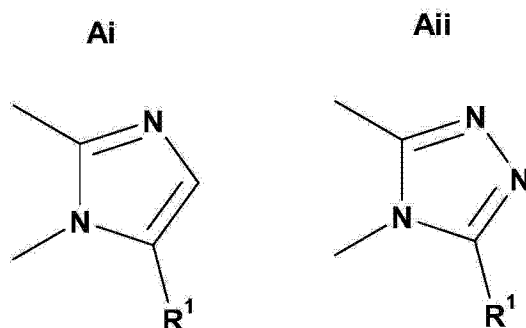
[0036] X 是 CH 或 N;

[0037] B 是 CH 或 N;

[0038] A 是环;

[0039] 从而当 X 是 CH 且 B 是 N 时, 环 A 是环 Ai 或环 Aii;

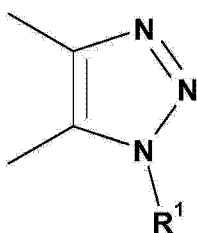
[0040]



[0041] 当 X 是 N 且 B 是 N 时, 环 A 是 Aiii;

[0042]

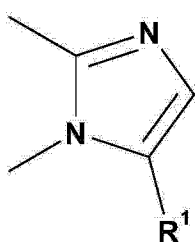
Aiii



[0043] 和当 X 是 N 且 B 是 N 时,或 X 是 N 且 B 是 CH 时,环 A 是 Ai ;

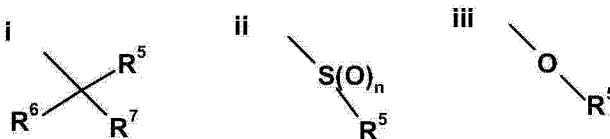
[0044]

Ai



[0045] R¹ 是选自 i、ii 和 iii 的基团 :

[0046]



[0047] 其中 R⁵ 是杂芳基 ;

[0048] R⁶ 是氢、氘、OH、甲基或卤素 ;

[0049] R⁷ 是氢、氘、卤素或 (C₁-C₃) 烷基,其中所述 (C₁-C₃) 烷基可选地被独立选自 OH 和卤素的一个或多个取代基取代 ;

[0050] 或 R⁶ 和 R⁷ 与其结合的碳一起形成环丙基,其中所述环丙基可选地被甲基取代 ;

[0051] n 是 0、1 或 2 ;

[0052] R² 是氢、NH₂、或 (C₁-C₄) 烷基,其中所述 (C₁-C₄) 烷基可选地被独立选自 OH、NH₂ 和卤素的一个或多个取代基取代 ;

[0053] R³ 是氢、-CONH₂、-CONH(C₁-C₄) 烷基、-CONH 苯基,其中所述 CONH 苯基的苯基可选地用一个或多个卤素、-(C₁-C₄) 烷基、-CO(C₁-C₄) 烷基、-CO₂(C₁-C₄) 烷基、苯基、杂芳基、-CO 杂芳基、-CSNH₂、-CSNH(C₁-C₄) 烷基、-CSNH 苄基、-SO₂(C₁-C₄) 烷基或 -COCH₂ 杂环基取代,所述杂环基可选地被 (C₁-C₃) 烷基取代 ;

[0054] R⁴ 是氢或 (C₁-C₃) 烷基 ;

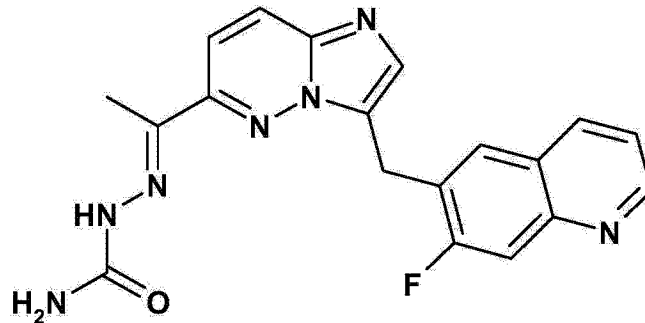
[0055] 或 R³ 和 R⁴ 与其结合的氮一起形成 5 或 6 元饱和或部分不饱和的单环基团,其包括 1 个结合 R³ 和 R⁴ 的环 N 原子以及可选的 1 个独立选自 N、O 和 S 的额外环杂原子,其中所述单环基团用 1 或 2 个 = O 取代基取代 ;

[0056] 或其药学上可接受盐。

[0057] 尤其优选作为 MET 酪氨酸激酶抑制剂的式 I 化合物组,名称为

(E)-2-(1-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)亚乙基)氨基脒
(以下也称为 Cpd. A), 具有下式:

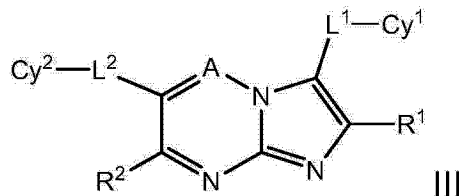
[0058]



[0059] 参见 WO 11 018454, 实施例 1。

[0060] 在本发明所述有用的 MET 酪氨酸激酶抑制剂中, WO 2008/064157 (通过引用纳入本文, 尤其是关于所公开的化合物和化合物种类) 也以具体实施方式提及那些公开的抑制剂及其生产方法, 特别是具有式 III 的化合物:

[0061]



[0062] 或其药学上可接受盐或其前药, 其中:

[0063] A 是 N 或 CR³;

[0064] Cy¹ 是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 各自可选地用 1, 2, 3, 4 或 5 - W - X - Y - Z 取代;

[0065] Cy² 是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 各自可选地用 1, 2, 3, 4 或 5 - W' - X' - Y' - Z' 取代;

[0066] L¹ 是 (CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_p-(环亚烃基)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(亚芳基)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(杂环亚烃基)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(杂亚芳基)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pO(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)O(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶C(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)₂(CR⁴R⁵)_q, 或 (CR⁴R⁵)_pS(O)₂NR⁶(CR⁴R⁵)_q, 其中所述环亚烃基、亚芳基、杂环亚烃基、或杂亚芳基可选地被独立选自以下的 1, 2 或 3 个取代基取代: Cy³, 卤素, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₁₋₆ 卤代烷基, 卤代硫烷基 (halosulfanyl), CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 和 S(O)₂NR^cR^d;

[0067] L² 是 (CR⁷R⁸)_r, (CR⁷R⁸)_s-(环亚烃基)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(亚芳基)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(杂环亚烃基)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(杂亚芳基)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sO(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)O(CR⁷R⁸)_t,

t , $(CR^7R^8)_sOC(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9C(O)NR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)NR^7(CR^8R^9)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$, 或 $(CR^7R^8)_sS(O)_2NR^9(CR^7R^8)_t$, 其中所述环亚烃基、亚芳基、杂环亚烃基、或杂亚芳基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: Cy^4 , 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 卤代烷基, 卤代硫烷基, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

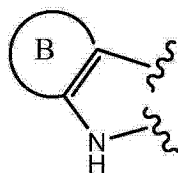
[0068] R^1 是 H 或 -W"-X"-Y"-Z";

[0069] R^2 是 H, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 卤代烷基, CN, NO_2 , OR^A , SR^A , $C(O)R^B$, $C(O)NR^C R^D$, $C(O)OR^A$, $OC(O)R^B$, $OC(O)NR^C R^D$, $NR^C R^D$, $NR^C C(O)R^B$, $NR^C C(O)NR^C R^D$, $NR^C C(O)OR^A$, $S(O)R^B$, $S(O)NR^C R^D$, $S(O)_2R^B$, $NR^C S(O)_2R^B$ 或 $S(O)_2NR^C R^D$;

[0070] R^3 是 H, 环烷基, 芳基, 杂环烷基, 杂芳基, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 卤代烷基, CN, NO_2 , OR^A , SR^A , $C(O)R^B$, $C(O)NR^C R^D$, $C(O)OR^A$, $OC(O)R^B$, $OC(O)NR^C R^D$, $NR^C R^D$, $NR^C C(O)R^B$, $NR^C C(O)NR^C R^D$, $NR^C C(O)OR^A$, $S(O)R^B$, $S(O)NR^C R^D$, $S(O)_2R^B$, $NR^C S(O)_2R^B$ 和 $S(O)_2NR^C R^D$; 其中所述环烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基或 C_{1-6} 烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: Cy^5 , 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 卤代烷基, 卤代硫烷基, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

[0071] 或 R^2 和 $-L^2-Cy^2$ 连接在一起形成具有下式的基团:

[0072]



[0073] 其中环 B 是稠合芳环或稠合杂芳环, 各自可选地用 1、2 或 3 - W'-X'-Y'-Z' 取代;

[0074] R^4 和 R^5 独立选自 H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、烷氧烷基、氰基烷基、杂环烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN 和 NO_2 ;

[0075] 或 R^4 和 R^5 与其结合的 C 原子一起形成 3、4、5、6 或 7- 元环烷基或杂环烷基环, 各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、烷氧烷基、氰基烷基、杂环烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN 和 NO_2 ;

[0076] R^6 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基;

[0077] R^7 和 R^8 独立选自 H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN 和 NO_2 ;

[0078] 或 R^7 和 R^8 与其结合的 C 原子一起形成 3、4、5、6 或 7- 元环烷基或杂环烷基环, 各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN 和 NO_2 ;

[0079] R^9 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基；

[0080] W、W' 和 W'' 独立缺失或独立选自 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、O、S、NR^h、CO、COO、CONR^h、SO、SO₂、SONR^h 和 NR^hCONRⁱ，其中各 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基和 C_{2-6} 亚炔基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-8} 二烷基氨基；

[0081] X、X' 和 X'' 独立缺失或独立选自 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、亚芳基、环亚烷基、杂亚芳基和杂环亚烷基，其中各 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、亚芳基、环亚烷基、杂亚芳基和杂环亚烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、CN、NO₂、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烷氧烷氧基、环烷基、杂环烷基、C(O)OR^j、C(O)NR^hRⁱ、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-8} 二烷基氨基；

[0082] Y、Y' 和 Y'' 独立缺失或独立选自 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、O、S、NR^h、CO、COO、CONR^h、SO、SO₂、SONR^h 和 NR^hCONRⁱ，其中各 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基和 C_{2-6} 亚炔基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-8} 二烷基氨基；

[0083] Z、Z' 和 Z'' 独立选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、NO₂、N₃、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、P(R^{f2})₂、P(OR^{e2})₂、P(O)R^{e2}R^{f2}、P(O)OR^{e2}OR^{f2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基可选地被独立选自以下的 1、2、3、4 或 5 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、NO₂、N₃、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、P(R^{f2})₂、P(OR^{e2})₂、P(O)R^{e2}R^{f2}、P(O)OR^{e2}OR^{f2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2} 和 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}；

[0084] 其中 2 个相邻 -W-X-Y-Z 与其结合的原子一起可选形成 4-20 元环烷基稠合环或 4-20 元杂环烷基稠合环，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

[0085] 其中 2 个相邻 -W'-X'-Y'-Z' 与其结合的原子一起可选形成 4-20 元环烷基稠合环或 4-20 元杂环烷基稠合环，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

[0086] Cy³、Cy⁴ 和 Cy⁵ 独立选自芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，各自可选地被独立选自以下的 1、2、3、4 或 5 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、NO₂、N₃、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、

$\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{P}(\text{R}^{\text{f}4})_2$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{\text{f}4})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e}4}\text{R}^{\text{f}4}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}4}\text{OR}^{\text{f}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ ；

[0087] R^{a} 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷基；

[0088] R^{b} 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷基；

[0089] R^{c} 和 R^{d} 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷基；

[0090] 或 R^{c} 和 R^{d} 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷基；

[0091] R^{a} 、 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{a}3}$ 和 $\text{R}^{\text{a}4}$ 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0092] R^{b} 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 和 $\text{R}^{\text{b}4}$ 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0093] R^{c} 和 R^{d} 独立选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0094] 或 R^{c} 和 R^{d} 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0095] $\text{R}^{\text{c}1}$ 和 $\text{R}^{\text{d}1}$ 独立选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0096] 或 $\text{R}^{\text{c}1}$ 和 $\text{R}^{\text{d}1}$ 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0097] $\text{R}^{\text{c}2}$ 和 $\text{R}^{\text{d}2}$ 独立选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、

环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基、芳基杂环烷基、芳基杂芳基、联芳基、杂芳基环烷基、杂芳基杂环烷基、杂芳基芳基和二杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基、芳基杂环烷基、芳基杂芳基、联芳基、杂芳基环烷基、杂芳基杂环烷基、杂芳基芳基和二杂芳基各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟烷基、氰基烷基、芳基、杂芳基、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、烷氧烷基和烷氧基烷氧基；

[0098] 或 R^{c2} 和 R^{d2} 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟烷基、氰基烷基、芳基、杂芳基、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、烷氧烷基和烷氧基烷氧基；

[0099] R^{c3} 和 R^{d3} 独立选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0100] 或 R^{c3} 和 R^{d3} 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0101] R^{c4} 和 R^{d4} 独立选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0102] 或 R^{c4} 和 R^{d4} 与其结合的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自可选地被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0103] R^e 、 R^{e1} 、 R^{e2} 和 R^{e4} 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 $(C_{1-6}$ 烷氧基)- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基和杂环烷基烷基；

[0104] R^f 、 R^{f1} 、 R^{f2} 和 R^{f4} 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；

[0105] R^g 是 H、CN 和 NO_2 ；

[0106] R^h 和 R^i 独立选自 H 和 C_{1-6} 烷基；

[0107] R^j 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基；

[0108] m 是 0、1、2、3、4、5 或 6；

[0109] p 是 0、1、2、3 或 4；

[0110] q 是 0、1、2、3 或 4；

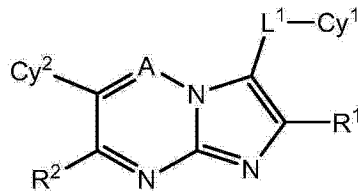
[0111] r 是 0、1、2、3、4、5 或 6；

[0112] s 是 0、1、2、3 或 4；和

[0113] t 是 0、1、2、3 或 4。

[0114] 在一些实施方式中，本发明所述有用的式 III 化合物具有式 IIIA：

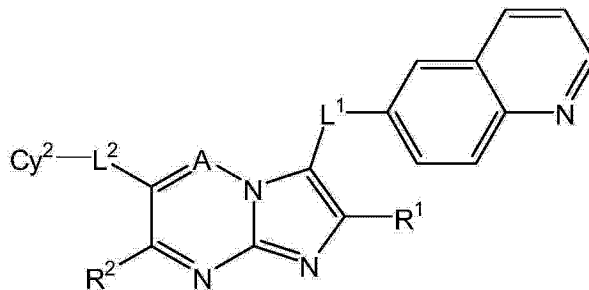
[0115]



IIIA.

[0116] 在一些实施方式中，本发明所述有用的式 III 化合物具有式 IIIB：

[0117]



IIIB.

[0118] 尤其其中：

[0119] A 是 CH 或 N，特别是 N；

[0120] L¹ 是 (CR⁴R⁵)_m，其中各 R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地是 H 或 C₁₋₆-烷基且 m 是 0、1 或 2，

[0121] L² 是 (CR⁷R⁸)_r，其中各 R⁷ 和 R⁸ 彼此独立地是 H 或 C₁₋₆-烷基且 r 是 0、1 或 2，

[0122] R¹ 是 H、卤素或 C₁₋₆-烷基；

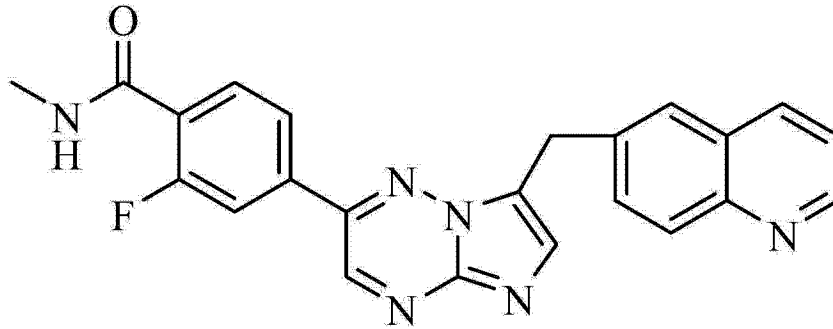
[0123] R² 是 H、卤素或 C₁₋₆-烷基；和

[0124] Cy² 是芳基，特别是苯基，其中所述芳基或苯基未取代或被独立选自下组的 1-3 个基团取代：-C(=O)-NR^{c2}R^{d2} 和卤素，其中 R^{c2} 和 R^{d2} 独立选自 H、C₁₋₁₀-烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；

[0125] 其中所述化合物还可或替代地以药学上可接受盐形式存在。

[0126] 尤其优选式 III 化合物组，名称为 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺（以下也称为 Cpd. B），具有下式：

[0127]

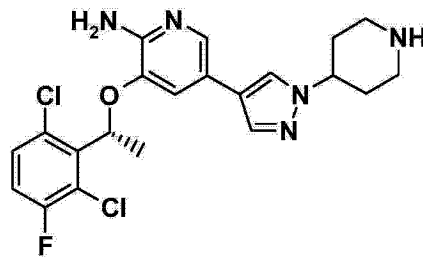


[0128] 参见 WO 2008/064157, 实施例 7。这是最优选的 MET 酪氨酸激酶抑制剂。

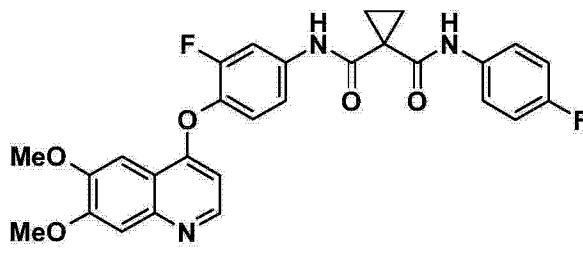
[0129] 尽管上面提及特别感兴趣的两种 MET 抑制剂 (化合物 A 和化合物 B), 本发明范围也包括其它 MET 抑制剂。

[0130] 例如, 这类其它 MET 抑制剂 (也包括对 HGF 有活性的化合物或抗体) 选自以下 (包括其药学上可接受盐、和其前药):

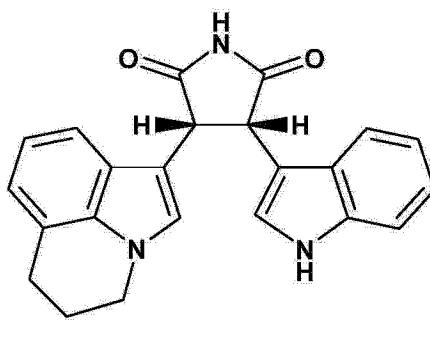
[0131] 克唑替尼 (辉瑞 (Pfizer)) (aka PF02341066) (一种高度优选的化合物), 具有下式
[0132]



[0133] 卡博替尼 (Exelixis) (aka XL-184) (一种高度优选的化合物), 具有下式
[0134]



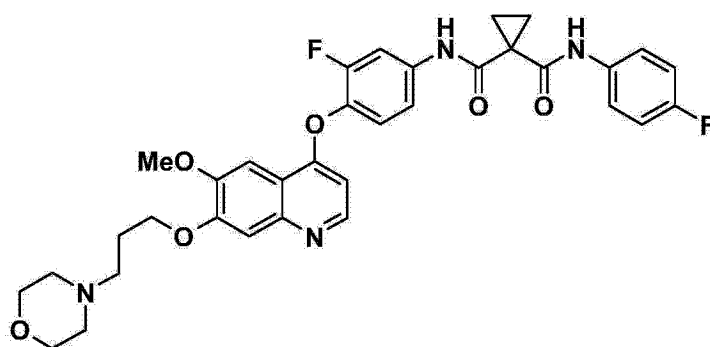
[0135] tivantinib (阿库利 (ArQule), 日本第一制药株式会社 (daiichi), 协和株式会社 (Kyowa)) (aka ARQ-197) (一种高度优选的化合物), 具有下式
[0136]



[0137] foretinib (Exelixis, 葛兰素史克 (GlaxoSmithKline)) (aka XL-880) (一种高度

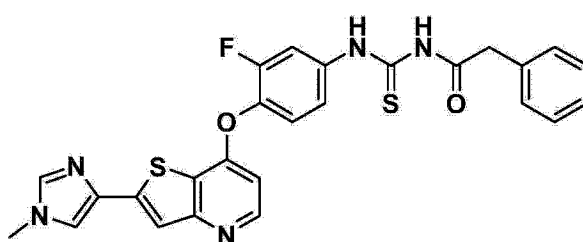
优选的化合物),具有下式

[0138]



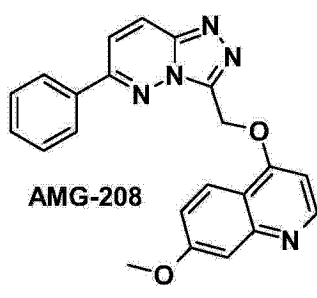
[0139] MGCD-265(MG 公司 (MethylGene)) (一种高度优选的化合物),具有下式

[0140]



[0141] AMG-208(安进公司 (Amgen)) (还参见 WO 2008/008539),具有下式

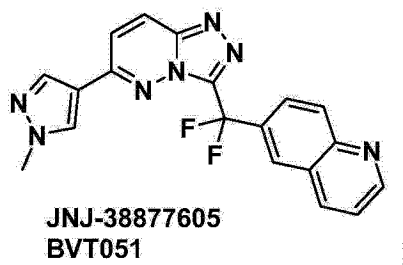
[0142]



[0143] AMG-337(安进公司);

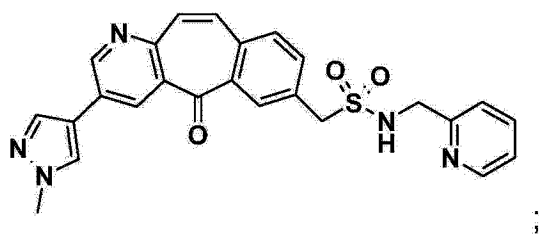
[0144] JNJ-38877605(强生公司 (Johnson&Johnson)) (aka BVT051) (还参见 WO 2007/075567),具有下式

[0145]



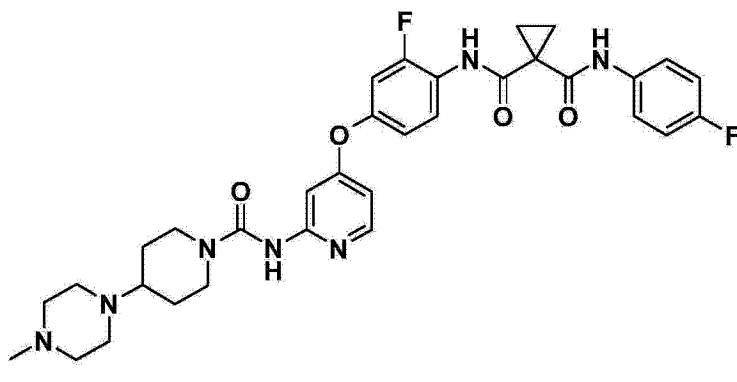
[0146] MK-8033(默克公司 (Merck&Co)),具有下式

[0147]



[0148] E-7050(卫材 (Eisai)), 具有下式

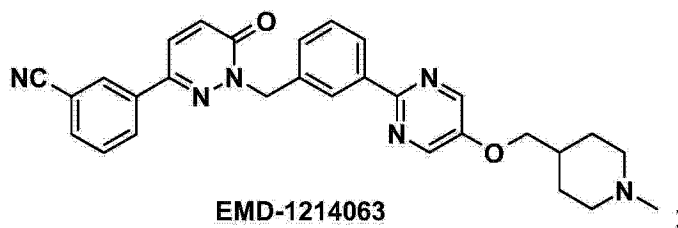
[0149]



[0150] EMD-1204831(默克雪兰诺 (Merck Serono)) ;

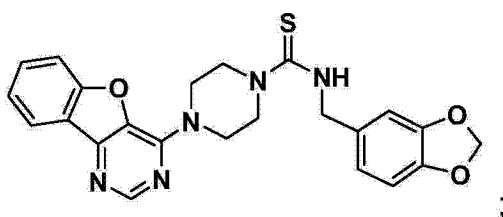
[0151] EMD-1214063(默克雪兰诺) (还参见 WO 2007/019933), 具有下式

[0152]



[0153] amuvatinib(超基因公司 (SuperGen)) (aka MP-470), 具有下式

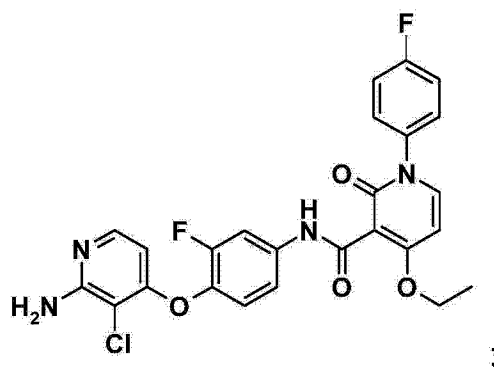
[0154]



[0155] LY-2875358(礼来公司 (Eli Lilly)) ;

[0156] BMS-817378(百时美施贵宝公司 (BristolMyersSquibb), 先声药业 (Simcere)), 具有下式

[0157]



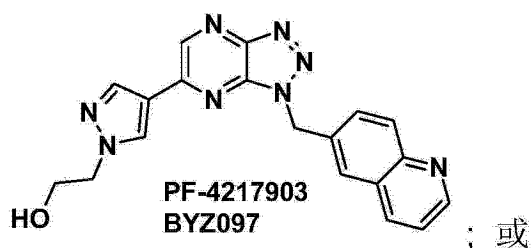
[0158] DP-3590 (Deciphera) ;

[0159] ASP-08001 (苏州爱斯鹏物研发有限责任公司 (Suzhou Asception Pharmaceuticals)) ;

[0160] HM-5016504 (和黄医药 (Hutchison Medipharma)) ;

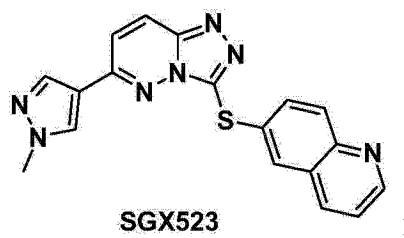
[0161] PF-4217903 (辉瑞) (还参见 US2007/0265272), 具有下式

[0162]



[0163] SGX523 (SGX) (还参见 WO 2008/051808), 具有下式

[0164]



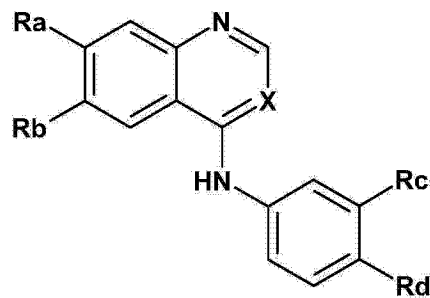
[0165] 或抗体或相关分子, 例如

[0166] 针对 HGF 的 ficlatuzumab (AVEO) 单抗 (优选); 针对 MET 的 onartuzumab (罗氏 (Roche)) 单抗 (优选); 针对 HGF 的 rilotuzumab (安进公司) 单抗 (优选); 针对 HGF 的 Tak-701 (武田制药 (Takeda)) 单抗; 针对 MET 的 LA-480 (礼来公司) 单抗; 和 / 或针对 MET 的 LY. 2875358 (礼来公司) 单抗。

[0167] 在本发明所述有用的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂中, 特别提及喹唑啉胺类型的那些。

[0168] 特别地, WO 96/30347 (通过引用纳入本文, 涉及其中公开的类属和特定化合物) 公开的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂在此作为第一组提及, 尤其是具有下式的 4-(取代苯氨基) 喹唑啉衍生物

[0169]



[0170] 和其药学上可接受盐和前药,其中

[0171] 各 Ra、Rb、Rc 和 Rd 独立选自氢、卤素、羟基、氨基、羟氨基、羧基、C₁₋₈ 烷氧羰基、硝基、胍基、脲基、氨基甲酰、氰基、三氟甲基、(R⁶)₂N- 羰基和苯基 -W- 烷基,其中 W 选自单键、O、S 和 NH;

[0172] 或各 Ra 或 Rb 独立选自氰基 -C₁₋₈ 烷基和 R₉,其中 R₉ 选自 R₅、R₅₀、(R₅)₂N、R₇C(=O)、R₅ONH、A 和 R₅Y;其中

[0173] R₅ 是 C₁₋₈ 烷基;

[0174] R₆ 是氢或 R₅,其中如果存在一个以上 R₅,则其相同或不同;

[0175] R₇ 是 R₅、R₅₀ 或 (R₆)₂N;

[0176] A 选自哌啶基、吗啉代、吡咯烷基和 4-R₆- 哌嗪 -1- 基、咪唑 -1- 基、4- 吡啶酮 -1- 基、羧基 -C₁₋₈ 烷基、苯氧基、苯基、苯磺酰基、C₂₋₈ 烯基、(R₅)₂N- 羰基 -C₁₋₈ 烷基;和

[0177] Y 选自 S、SO、SO₂;R₅、R₅₀ 和 (R₅)₂N 中的烷基部分可选地经卤素或 R₉ 取代,其中 R₉ 如上定义,且其中所得基团可选地经卤素或 R₉ 取代,前提是氮、氧或硫原子和另一杂原子不能连接同一碳原子,进一步的前提是 Ra 和 Rb 不能包括超过 3 个 R₉ 单元。

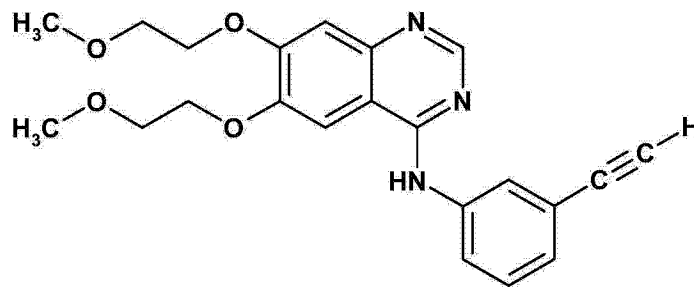
[0178] 或各 Ra 或 Rb 独立选自 R₅- 磺酰氨基、苯二甲酰亚氨基 -C₁₋₈ 烷基磺酰氨基、苯甲酰胺基、苯磺酰基氨基、3- 苯脲基、2- 氧代吡咯烷 -1- 基、2, 5- 二氧代吡咯烷 -1- 基和 R₁₀-C₂₋₄ 烷醇基氨基,其中 R₁₀ 选自卤素、R₅₀、C₂₋₄ 烷醇羟基、B₇C(=O) 和 (R₆)₂N;且其中 Ra 或 Rb 的所述苯甲酰胺或苯磺酰基氨基或苯基或苯氧基或苯胺基或苯磺酰基 (phenylsulfanyl) 取代基可选携带 1 或 2 个卤素、C₁₋₈ 烷基、氰基、甲磺酰基或 C₁₋₈ 烷氧基取代基;

[0179] 或任意 2 个 Ra 和 Rb 与其结合的碳一起包括 5-8 元环,含有至少 1 或 2 个选自氧、硫或氮的杂原子;且其中烷氧基或烷基氨基的烷基基团和烷基部分可以是直链,或若由至少 3 个碳构成,则可以是支链或环形;

[0180] 各 Rc 和 Rd 独立选自氢、可取代的 C₁₋₈ 烷基、可取代的氨基、卤素、羟基、可取代的羟基;或来自叠氮基或 R₁₁- 乙炔基,其中 R₁₁ 选自氢、可取代的 C₁₋₈ 烷基,其中所述取代基选自氢、氨基、羟基、R₅₀、R₅NH 和 (R₅)₂N;

[0181] 以及 X 是 N 或 C(CN),前提是取代基 R₅ 不可以包括另一取代基 R₅;尤其是具有下式的化合物

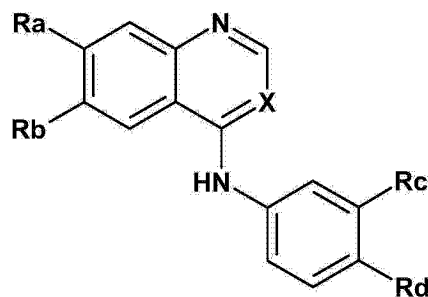
[0182]



[0183] 其 INN 名称为埃罗替尼 (以 Tarceva® 销售, 瑞士巴塞尔的罗氏) = N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺, 或其药学上可接受盐。例如, WO 9630347 的实施例 20 公开了所述化合物和其制造。

[0184] 特别地, WO 96/33980 或 US 5,616,582 (通过引用纳入本文, 涉及其中公开的类属和特定化合物) 公开的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂在此作为第二组提及, 尤其是具有下式的 4-(取代苯氨基)喹啉衍生物

[0185]



[0186] 其中

[0187] X 是 N;

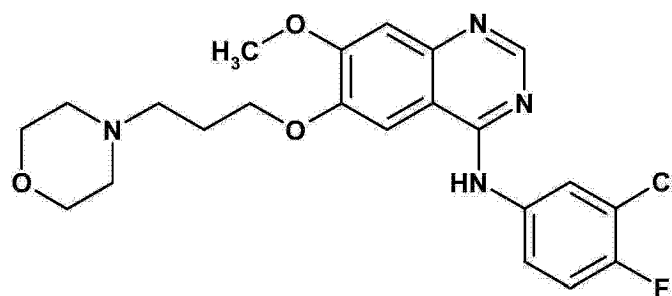
[0188] Ra 是 C₁₋₈ 烷氧基;

[0189] Rb 是二-(C₁₋₈ 烷基)-氨基-C₁-烷氧基、吡咯烷-1-基-C₁₋₈ 烷氧基、哌啶-C₁₋₈ 烷氧基、吗啉代-C₁₋₈ 烷氧基、哌嗪-1-基-C₁₋₈ 烷氧基、4-C₁₋₈ 烷基哌嗪-1-基-C₁₋₈ 烷氧基、咪唑-1-基-C₁₋₈ 烷氧基、二-(C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基)-氨基-C₁₋₈ 烷氧基、硫吗啉代-C₁₋₈ 烷氧基、1-氧硫吗啉代-C₁₋₈ 烷氧基或 1,1-氧硫代吗啉-C₁₋₈ 烷氧基, 且其中任意上述包括未连接 N 或 O 原子的 CH₂ (亚甲基) 基团的 Rb 取代基可选在所述 CH₂ 基团上携带羟基取代基;

[0190] 且各 Rc 和 Rd 彼此独立地是卤素、三氟甲基或 C₁₋₈ 烷基;

[0191] 或其药学上可接受盐或前药, 尤其是具有下式的化合物

[0192]

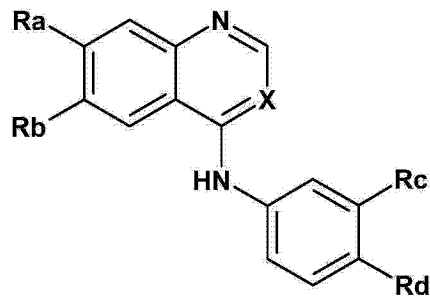


[0193] 其 INN 名称为吉非替尼 (以 Iressa® 销售, 阿斯利康 (AstraZeneca)) =

N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉-4-胺,或其药学上可接受盐,参见 W = 96/33980 的实施例 1。本发明实施方式特别优选此化合物或其药学上可接受盐。

[0194] 特别地,US 6,391,874、US 7,157,466、US 6,828,320、US 6,713,485 且特别是 US 6,727,256 (= W09935146) (通过引用纳入本文,涉及其中公开的类属和特定化合物)公开的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂在此作为第三组提及,尤其是具有下式的 4-(取代苯氨基)喹唑啉衍生物

[0195]



[0196] 其中 X 是 N ;

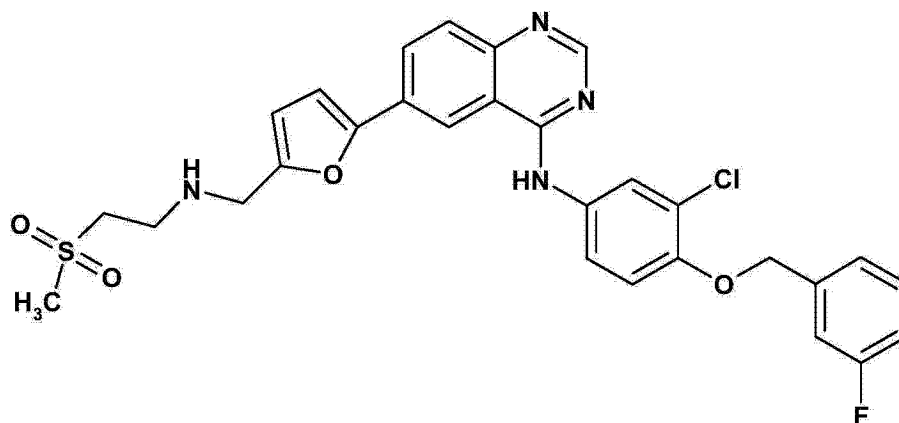
[0197] Ra 和 Rb 之一是基团 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-Ar-}$, 其中 Ar 选自苯基、呋喃基、苯硫基、吡咯基和噻唑基,各自可选地被 1 或 2 个选自下组的取代基取代:1 或 2 个卤素、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 烷氧基;Ra 和 Rb 中的另一个选自氢、卤素、羟基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基氨基和二 (C_{1-8} 烷基) 氨基;

[0198] Rc 和 Rd 之一代表苄基、卤代-、二卤代-或三卤代苄基、三卤代苄基、苯甲酰基、吡啶甲基、吡啶甲氧基、苯氧基、苄氧基、卤代-、二卤代-或三卤代苯氧基、三卤代甲基苯氧基、苯磺酰或氢;

[0199] Rc 和 Rd 中的另一个是氢或羟基、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷氧基、氨基、 C_{1-8} 烷基氨基、二 (C_{1-8} 烷基) 氨基、 C_{1-8} 硫烷基、 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、 C_{1-8} 烷基磺酰基、 C_{1-8} 烷基羰基、羧基、氨基甲酰、 C_{1-8} 烷氧基羰基、 C_{1-8} 烷醇基氨基、N-(C_{1-8} 烷基) 氨基甲酰、N,N-二 (C_{1-8} 烷基) 氨基甲酰、氰基、硝基或三氟甲基;

[0200] 或其药学上可接受盐或前药,尤其是具有下式的化合物

[0201]

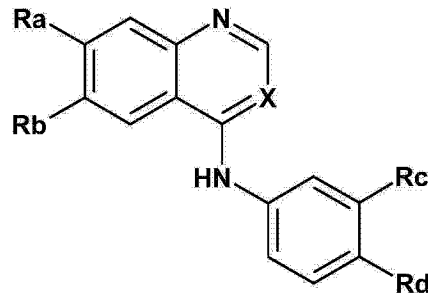


[0202] 其 INN 名称为拉帕替尼 (以 Tykerb® (美国)、Tyverb® (欧洲) 销售,葛兰素

史克), 名为 N-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯基]-6-{5-[4-(甲磺酰基)-2- 氮丁基]-2- 咪唑基} 喹唑啉-4- 胺, 或其药学上可接受盐或前药, 参见例如 W09935146 (实施例 29)。

[0203] 特别地, W097/38983 或特别是 W02000031048 (通过引用纳入本文, 涉及其中公开的种类和特定化合物) 公开的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂在此作为第四组提及, 尤其是具有下式的 4-(取代苯氨基) 喹唑啉衍生物

[0204]



[0205] 或其药学上可接受盐或前药, 其中

[0206] X 是 N,

[0207] Ra 是 -D-E-F 且 Rb 是 -SR^{4*}、卤素、-OR^{4*}、-NHR^{3*} 或氢, 或

[0208] Rb 是 -D-E-F 且 Ra 是 -SR^{4*}、卤素、-OR^{4*}、-NHR^{3*} 或氢,

[0209] 其中, 分别地,

[0210] D 是 -N(R^{2*})-、-O-、-CH(R^{2*})-、-N(R^{2*})-NH-、-N(R^{2*})-O-、-CH(R^{2*})-NH-、-CH(R^{2*})-O-、-CH(R^{2*})-CH₂-、-NH-CH(R^{2*})-、-O-CH(R^{2*})-、-S-CH(R^{2*})- 或缺失;

[0211] E 是 -C(=O)-、-S(=O)₂-、-P(=O)(OR^{2*})- 或 -S(=O)-,

[0212] F 是 -C(R^{1*})=CHR^{5*}、-C≡C-R^{5*} 或 -C(R^{1*})=C=CHR^{5*};

[0213] 前提是当 E 为 S(=O)₂- 或 -S(=O)- 时, D 不是 -NH-CH(R^{2*})- 或 -O-CH(R^{2*})-;

[0214] R^{1*} 是氢、卤素或 C₁₋₈ 烷基,

[0215] R^{2*}、R^{3*} 和 R^{4*} 独立地是氢、C₁₋₈ 烷基、-(CH₂)_{n*}-N- 哌啶基、-(CH₂)_{n*}-N- 哌嗪基、-(CH₂)_{n*}-N₁- 哌嗪基 (N₄-C₁₋₆ 烷基)、-(CH₂)_{n*}-N- 吡咯烷基、-(CH₂)_{n*}-N- 吡啶基、-(CH₂)_{n*}-N- 咪唑基、-(CH₂)_{n*}-N- 吗啉基、-(CH₂)_{n*}-N- 硫代吗啉、-(CH₂)_{n*}-N- 六氢氮杂萘基或取代的 C₁₋₈ 烷基, 其中所述取代基选自 -OH、-NH₂、或 -N(B*)(A*), 其中 A* 和 B* 独立地是氢、C₁₋₈ 烷基、-(CH₂)_{n*}-OH、-(CH₂)_{n*}-N- 哌啶基、-(CH₂)_{n*}-N- 哌嗪基、-(CH₂)_{n*}-N₁- 哌嗪基 (N₄-C₁₋₈ 烷基)、-(CH₂)_{n*}-N- 吡咯烷基、-(CH₂)_{n*}-N- 吡啶基和 -(CH₂)_{n*}-N- 咪唑基;

[0216] Rc 和 Rd 独立地是氢、卤素、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基、硝基、C₁₋₈ 全氟烷基、羟基、C₁₋₈ 酰氧基、氨基、-NH(C₁₋₈ 烷基)、-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-NH(C₃₋₈ 环烷基)、-NH(C₃₋₈ 环烷基)₂、羟甲基、C₁₋₈ 酰基、氰基、叠氮基、C₁₋₈ 硫代烷基、C₁₋₈ 亚磺酰基烷基、C₁₋₈ 磺酰基烷基、C₃₋₈ 硫环烷基、C₃₋₈ 亚磺酰基环烷基、C₃₋₈ 磺酰基环烷基、巯基、C₁₋₈ 烷氧羰基、C₃₋₈ 环烷氧羰基、C₂₋₈ 烯基、C₄₋₈ 环烯基或 C₂₋₈ 炔基;

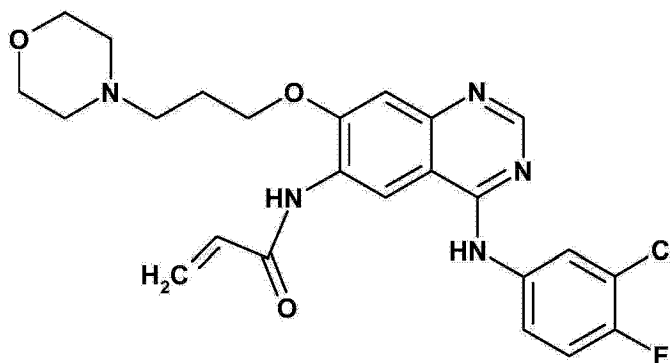
[0217] R^{5*} 是氢、卤素、C₁₋₆ 全氟烷基、1, 1- 二氟 -C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_{n*}-N- 哌啶基、-(CH₂)_{n*}-N- 哌嗪基、-(CH₂)_{n*}-N₁- 哌嗪基 (N₄-C₁₋₈ 烷基)、-(CH₂)_{n*}-N- 吡咯烷基、-(CH₂)_{n*}-N- 吡啶基、-(CH₂)_{n*}-N- 咪唑基、-(CH₂)_{n*}-N- 吗啉基、-(CH₂)_{n*}-N- 硫代吗啉、-CH=CH₂、-CH=CH-C₁₋₈ 烷基、-(CH₂)_{n*}-N- 六氢氮杂萘基、-(CH₂)_{n*}-NH₂、-(CH₂)_{n*}-NH-(C₁₋₈) 烷基、-(CH₂)_{n*}-N(C₁₋₈ 烷基)₂、-1- 氧代 -C₁₋₈ 烷基、羧基、C₁₋₈ 烷氧羰基、N-C₁₋₈ 烷基 - 氨甲酰、苯基或取代

的苯基,其中苯基可具有 1-3 个独立选自 R_c 和 R_d 的取代基或选自吡啶基、噻吩基和咪唑基的单环杂芳基,且 R^{5*} 中的各 C₁₋₈ 烷基能用 -OH、-NH₂ 或 NA*B* 取代,其中 A* 和 B* 如上所定义;

[0218] R^{6*} 是氢或 C₁₋₈ 烷基;

[0219] 和 n* 是 1-8,特别是 1-4;尤其是具有下式的化合物

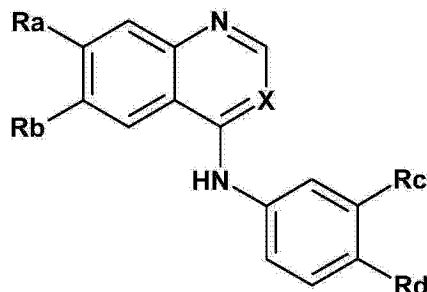
[0220]



[0221] 其 INN 名称为卡奈替尼(辉瑞)(如用作二盐酸化物)N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺,或其药学上可接受盐或前药,具体参见 W02000031048。

[0222] 特别地, W02005028443(通过引用纳入本文,涉及其中公开类属和特定化合物)公开的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂在此作为第五组提及,尤其是具有下式的 4-(取代苯氨基)喹唑啉衍生物

[0223]



[0224] 其中 X 是 C-CN;

[0225] Ra 是 C₁₋₈ 烷氧基;

[0226] Rb 是氨基-或 N-[N'-单-或 N', N'-二(C₁₋₈ 烷基)]氨基)-C₄₋₈ 烯酰基)-氨基;

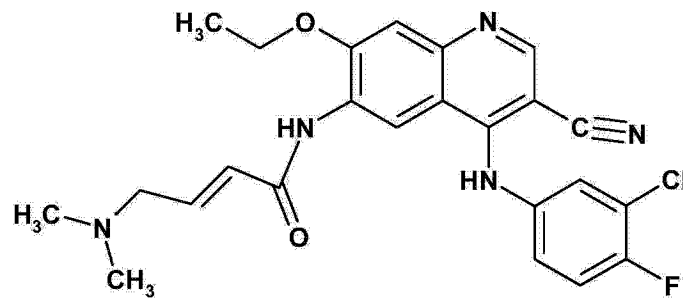
[0227] Rc 是卤素或 R₂**-(CH₂)_{n**}-R₃**-

[0228] 其中 R₂** 是吡啶基、苯硫基、嘧啶基、噻唑基或苯基,各自可选地被选自 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基和卤素的多至 3 个取代基取代, R₃** 是 -O- 或 -S- 且 n** 是 0-8, 优选 0 或 1;

[0229] 和 Rd 是卤素;

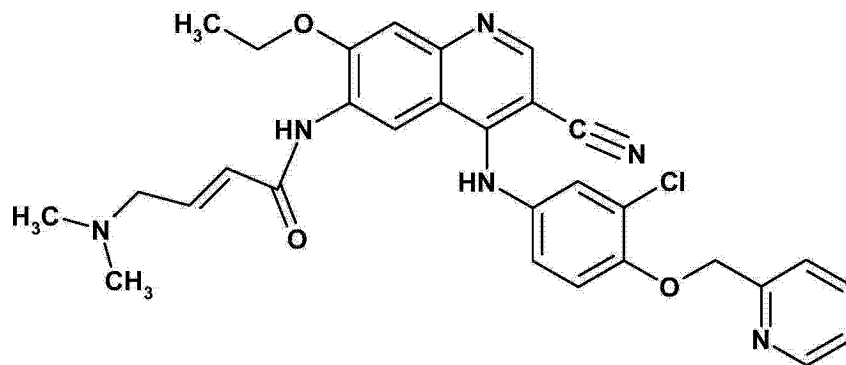
[0230] 或其药学上可接受盐或前药,尤其是具有下式的化合物

[0231]



[0232] 其 INN 名称为培利替尼 (惠氏公司 (Wyeth), 隶属辉瑞旗下), 名为 (2E)-N-[4-[3-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺, 参见 W02005028443 (实施例 20), 或具有下式的化合物

[0233]



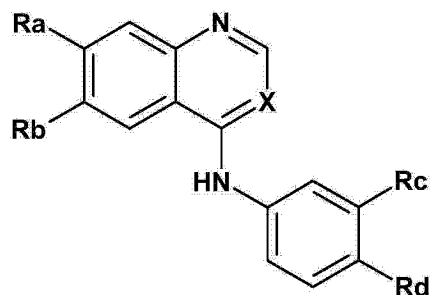
[0234] 其 INN 名称为来那替尼 (辉瑞公司 (Pfizer Inc.)), (2E)-N-[4-[[3-氯-4-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基]-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺, 参见例如 W02005028443 的实施例 2;

[0235] 或其各自药学上可接受盐或前药。

[0236] 在可能的 EGFR 抑制剂中, 还提及抗体如西妥昔单抗 (Erbix®) (英克隆系统公司 (ImClone Systems)、百时美施贵宝和默克集团 (Merck KgaA)), 所述抗体是嵌合 (小鼠/人) 单克隆抗体, 作为表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂起作用, 其能例如静脉内给予。

[0237] 各情况中本发明实施方式的特定实施方式涉及具有下式的 EGRF 抑制剂

[0238]



[0239] 其中

[0240] X 是 N 或 C(CN);

[0241] Ra 选自 C₁₋₈ 烷氧基或 (C₁₋₈ 烷氧基、1-哌啶-1-基、1-哌嗪-1-基、4-C₁₋₈ 烷基-哌嗪-1-基、吗啉-1-基、硫吗啉代-1-基、S-氧代-硫代吗啉-1-基或 S, S'-二氧硫代吗啉-1-基)-C₁₋₈ 烷氧基;

[0242] Rb 选自 C_{3-8} 烯酰基、{氨基 - 或 N-[N'-单 - 或 N',N'-二 (C_{1-8} 烷基)] 氨基} - C_{4-8} 烯酰基) - 氨基、[(C_{1-8} 烷基磺酰基 - C_{1-8} 烷基氨基) - C_{1-8} 烷基] - 呋喃基或 (C_{1-8} 烷氧基、1- 哌啶 -1- 基、1- 哌嗪 -1- 基、4- C_{1-8} 烷基 - 哌嗪 -1- 基、吗啉 -1- 基、硫代吗啉 -1- 基、S- 氧代 - 硫代吗啉 -1- 基或 S, S- 二氧硫代吗啉 -1- 基) - C_{1-8} 烷氧基；

[0243] Rc 是卤素或 C_{2-8} 炔基；和

[0244] Rd 是氢、吡啶基 - C_{1-8} 烷氧基或者未取代的或卤素取代的苯基 - C_{1-8} 烷氧基；

[0245] 尤其是其中：

[0246] X 是 N 或 C(CN)；

[0247] Ra 是甲氧基、乙氧基、3- 吗啉代丙氧基或 2- 甲氧基乙氧基；

[0248] Rb 是 4-(二甲氨基) - 丁 -2- 烯酰氨基、丙 -2- 烯酰氨基、5-[(2- 甲磺酰 - 乙基) - 氨基甲基] - 呋喃 -2- 基、2- 甲氧基乙氧基或 3- 吗啉代丙氧基；

[0249] Rc 是氯或乙炔基；和

[0250] Rd 是氢、氟、吡啶 -2- 基甲氧基或 3- 氟苯基 - 甲氧基；

[0251] 或其各自药学上可接受盐或前药。

[0252] 如果没有另外说明，下列定义用于通过特定变体来限定上下文中所使用的更为宽泛的表达，由此限定更为特定的本发明实施方式，其中一个、一个以上或所有表达均由下列定义来限定：

[0253] 在之前和下列定义中， C_{1-8} 优选是 C_{1-6} ，更优选 C_{1-4} ，分别指有 1-8、1-6 或 1-4 个碳原子的直链或直链部分。

[0254] 在之前和下列定义中， C_{2-8} 优选是 C_{2-6} ，更优选 C_{2-4} ，分别指有 2-8、2-6 或 2-4 个碳原子的直链或直链部分。

[0255] 在之前和下列定义中， C_{3-8} 优选是 C_{3-6} ，更优选 C_{3-4} ，分别指有 3-8、3-6 或 3-4 个碳原子的部分。

[0256] 在之前和下列定义中， C_{4-8} 优选是 C_{4-6} ，更优选 C_4 ，分别指有 4-8、4-6 或 4 个碳原子的直链或直链部分。

[0257] “低级”指有多至 8 个，特别是多至 6 个碳原子的基团，除非另有说明。例如，低级烷基指 C_{1-8} 烷基，如 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0258] 在本说明书的不同地方，本发明所述有用的化合物取代基以组或范围形式公开。本发明尤其意欲包括所述组和范围中成员的各个或每个亚组合。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”具体意指单独公开了甲基、乙基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基和 C_6 烷基。

[0259] 本发明所述有用的化合物还应当是稳定的。本文所用的“稳定”指化合物足够强健从而经受得住从反应混合物分离达到有用程度的纯度，且优选能配制到有效治疗剂中。

[0260] 还应理解本发明的某些特征出于清晰目的在不同实施方式中描述，其还能在单一实施方式中组合提供。相反，本发明的各种特征出于简洁目的在单一实施方式中描述，其还能分开或以任何合适的亚组合形式提供。

[0261] 本文所用的术语“烷基”（以及烷氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、卤代烷基等）指直链或支链的饱和烃基团。烷基示例包括甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（如正丙基和异丙基）、丁基（如正丁基、异丁基、叔丁基）、戊基（如正戊基、异戊基、新戊基）等。烷基可包含 1- 约

20 个、2- 约 20 个、1- 约 10 个、1- 约 8 个、1- 约 6 个、1- 约 4 个、或 1- 约 3 个碳原子。

[0262] 本文所用的术语“亚烷基”指连接烷基。

[0263] 本文所用的术语“烯基”指具有一个或多个碳碳双键的烷基。示例性烯基包括乙烯基、丙烯基等。

[0264] 本文所用的术语“亚烯基”指连接烯基。

[0265] 本文所用的术语“炔基”指具有一个或多个碳碳三键的烷基。示例性炔基包括乙炔基、丙炔基等。

[0266] 本文所用的术语“亚炔基”指连接炔基。

[0267] 本文所用的术语“卤代烷基”指具有一个或多个卤素取代基的烷基。示例性卤代烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 等。

[0268] 本文所用的“芳基”指单环或多环（如具有 2、3 或 4 个稠环）芳族烃，例如苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基等。在一些实施方式中，芳基具有 6- 约 20 个碳原子。

[0269] 本文所用的“亚芳基”指连接芳基。

[0270] 本文所用的“环烷基”指包括环化烷基、烯基和炔基的非芳香碳环。环烷基可包括单环或多环（如具有 2、3 或 4 个稠环）环系，包含螺环。在一些实施方式中，环烷基能具有 3- 约 20 个碳原子、3- 约 14 个碳原子、3- 约 10 个碳原子、或 3-7 个碳原子。环烷基还能具有 0、1、2 或 3 个双键和 / 或 0、1 或 2 个三键。环烷基定义还包括具有一个或多个与环烷基环稠合（即与之共有键）的芳环的部分，例如戊烷、戊烯、己烷等的苯并衍生物。具有一个或多个稠合芳环的环烷基可通过芳香或非芳香部分连接。环烷基的一个或多个成环碳原子能氧化，例如具有氧代或硫桥取代基。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降莰基、降萘基 (norpinyl)、降萘基 (norbornyl)、金刚烷基等。

[0271] 本文所用的“环亚烷基”指连接环烷基。

[0272] 本文所用的“杂芳基”指具有至少一个杂原子环成员如硫、氧或氮的芳香杂环。杂芳基包括单环和多环（如具有 2、3 或 4 个稠环）系。杂芳基中的任何成环 N 原子还能氧化形成 N- 氧代部分。杂芳基示例包括但不限于吡啶基、N- 氧代吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡咯基、恶唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异恶唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1, 2, 4- 噁二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、吡啶基等。在一些实施方式中，杂芳基具有 1- 约 20 个碳原子，且在另外实施方式中，杂芳基具有约 3- 约 20 个碳原子。在一些实施方式中，杂芳基包含 3- 约 14 个、3- 约 7 个、或 5-6 个成环原子。在一些实施方式中，杂芳基具有 1- 约 4 个、1- 约 3 个、或 1-2 个杂原子。

[0273] 本文所用的“杂亚芳基”指连接杂芳基。

[0274] 本文所用的“杂环烷基”或“杂环基”指其中一个或多个成环原子是杂原子如 O、N 或 S 原子的非芳香碳环。杂环烷基可包括单环或多环（如具有 2、3 或 4 个稠环）环系以及螺环。示例性“杂环烷基”包括吗啉代、硫吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2, 3- 二氢苯并呋喃基、1, 3- 苯并二茂、苯并 -1, 4- 二恶烷、哌啶基、吡咯烷基、异恶唑烷基、异四氢噻唑基、吡唑基、恶唑烷基、四氢噻唑基、咪唑烷基等。杂环烷基的定义还包括具有一个或多个与非芳香杂环稠合（即与之共有键）的芳环的部分，例如苯邻二甲酰亚胺基

(phthalimidyl)、萘二甲酰亚胺基、和杂环的苯并衍生物。具有一个或多个稠合芳环的杂环烷基可通过芳香或非芳香部分连接。杂环烷基的定义还包括其中一个或多个成环原子用 1 或 2 个氧代或硫桥基团取代的部分。在一些实施方式中,杂环烷基具有 1- 约 20 个碳原子,在其它实施方式中,杂环烷基具有约 3- 约 20 个碳原子。在一些实施方式中,杂环烷基包含 3- 约 20 个、3- 约 14 个、3- 约 7 个、或 5-6 个成环原子。在一些实施方式中,杂环烷基具有 1- 约 4 个、1- 约 3 个、或 1-2 个杂原子。在一些实施方式中,杂环烷基包含 0-3 个双键。在一些实施方式中,杂环烷基包含 0-2 个三键。

[0275] 本文所用的“杂环亚烷基”指连接杂环烷基。

[0276] 本文所用的“联芳基”指被另一芳基取代的芳基。

[0277] 本文所用的“二杂芳基”指被另一杂芳基取代的杂芳基。

[0278] 本文所用的“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0279] 本文所用的“烷氧基”指 -O- 烷基。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。

[0280] 本文所用的“酰基”包括有机基,对应于例如移除羟基的有机酸的剩余物,即具有式 $R^A-C(O)-$ 的基团,其中 R^A 可具体是脂肪族或取代的脂肪族,或可以是例如取代或未取代的单-或双环。因此,R 可选自低级 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、苯基、苄基或苯乙基。其中,示例性酰基是烷基-羰基。酰基示例包括但不限于乙酰基、丙酰基和丁酰基。例如,低级酰基是甲酸基或低级烷基羰基,特别是乙酰基。

[0281] MET 和 FGFR 抑制剂能如上述专利申请和专利所述生产,所述专利申请和专利也通过引用纳入,特别是涉及其制造方法。

[0282] 本发明所述有用的化合物还可包括中间物或最终化合物中所出现原子的全部同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。能掺入本发明化合物的同位素示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。有多种同位素标记的本发明化合物,例如掺入放射性同位素如 3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些。这种同位素标记的化合物用于代谢研究(优选用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如用 2H 或 3H)、检测或成像技术[如正电子发射断层成像(PET)或单光子发射计算机化成像(SPECT),包括药物或底物组织分布试验],或用于放射性治疗患者。特别地,就 PET 或 SPECT 研究而言,特定优选 ^{18}F 或经标记化合物。此外,用较重同位素如氘(即 2H) 取代可提供代谢稳定性更高产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量要求减少。同位素标记的本发明化合物和其前药一般能如下制备:用现有同位素标记试剂取代非同位素标记试剂,完成下述方案或实施例和制备中公开的过程。

[0283] 此外,用较重同位素特别是氘(即 2H 或 D) 取代可提供代谢稳定性更高产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量要求减少或治疗指数改善。应理解此背景下的氘被视作式 (i) 化合物的取代基。所述较重同位素特别是氘的浓度可通过同位素富集因子确定。本文所用的术语“同位素富集因子”指同位素丰度与指定同位素的天然丰度之比。如果本发明化合物的取代基是所示氘,所述化合物就各指定氘原子而言具有一定同位素富集因子,所述指定氘原子为至少 3500(各指定氘原子处的 52.5% 氘掺入)、至少 4000(60% 氘掺入)、至少 4500(67.5% 氘掺入)、至少 5000(75% 氘掺入)、至少 5500(82.5% 氘掺入)、至少 6000(90% 氘掺入)、至少 6333.3(95% 氘掺入)、至少 6466.7(97% 氘掺入)、至少

6600(99%氘掺入)、或至少 6633.3(99.5%氘掺入)。在本发明化合物中,未特别指定为具体同位素的任何原子意在代表该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,某一位置特别指定为“H”或“氢”时,应理解该位置在其天然丰度同位素成分处具有氢。因此,在本发明化合物中,特别指定为氘(D)的任何原子意在代表氘,例如在上述范围内。

[0284] 根据本发明形成部分组合产品的同位素标记 MET 和 / 或 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或与所附“实施例和制备”所述类似的工艺制备,使用合适的同位素标记试剂取代先前所用的非标记试剂。

[0285] 本发明实施方式还包括根据本文所述发明有用的化合物的药学上可接受盐。本文所用的“药学上可接受盐”指所公开化合物的衍生物,其中通过将现有酸或碱部分转化成其盐形式来修饰母体化合物。药学上可接受盐的示例包括但不限于碱性残基如胺的矿物或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱或有机盐;等等。本发明的药学上可接受盐包括母体化合物的常规无毒盐,所述化合物例如形成自无毒的无机或有机酸。本发明的药学上可接受盐能通过常规化学方法从含碱性或酸性部分的母体化合物中合成。一般,通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的合适碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应,能制备这类盐;一般,优选非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适盐的列表参见 Remington's Pharmaceutical Sciences(《雷明顿药物科学》),第 17 版,宾夕法尼亚州伊斯顿的麦克出版公司(Mack Publishing Company),1985,第 1418 页和 Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977),其各通过引用全文纳入本文。

[0286] 本文采用短语“药学上可接受”表示在合理医学判断范围内的那些化合物、材料、组合物和 / 或剂型,其适用于接触人和动物的组织,而没有过度毒性、刺激、变态反应、或其它问题或并发症,且具有合理的效益 / 风险比。

[0287] 本发明还包括本发明所述有用化合物的前药。本文所用的“前药”指给予哺乳动物对象时释放活性母体药物的任何共价结合的载体。可通过修饰化合物中存在的官能团来制备前药,从而通过常规操作或在体内从母体化合物切下所述修饰。前药包括其中羟基、氨基、巯基或羧基结合任何基团的化合物,所述基团在给予哺乳动物对象时分别切割形成游离羟基、氨基、巯基或羧基。前药的示例包括但不限于本发明化合物中醇和胺官能团的乙酸盐、甲酸盐和苯酸盐衍生物。前药的制备和应用参见 T. Higuchi 和 V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新递送系统的前药),”A. C. S. Symposium Series(《美国化学学会专题论文系列丛书》)第 14 卷,和收录于 Bioreversible Carriers in Drug Design(《药物设计中的生物可逆性载体》),Edward B. Roche 编,美国制药协会和培格曼出版社(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press),1987,其都通过引用全文纳入本文。

[0288] 本发明所述有用化合物(=分别根据本发明纳入组合,特别是组合产品,或根据本发明使用,还可选包括下述其它助剂,即所有活性成分)以及其药学上可接受盐或前药也能作为互变异构体、N-氧化物或溶剂合物如水合物存在。所有这些变体以及其任何一种或者 2 种或更多(小于)所有这类变体的组合包括在本文中并解读,其中提及本发明组合产品包括的化合物,如 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 / 或 MET 酪氨酸激酶抑制剂。

[0289] 根据上面第一个实施方式和下文,本发明涉及药物组合,特别是药物组合产品,包括所述组合伴侣和至少一种药学上可接受载体。

[0290] “组合”指有或没有联合应用说明书的单独伴侣制剂,或指组合产品。因此,所述组合伴侣可以是完全分开的药物剂型或药物组合物,其还可彼此独立销售,且其联合应用说明书在包装设备如小册子等或其它信息形式中提供,如提供给医师和医务人员(例如口头沟通、书面沟通等),用于同时或依序应用以共同具有活性,尤其是如下所述。

[0291] “组合产品”特别指一个剂量单位形式的固定组合,或联合给药的成套药盒,其中 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 MET 酪氨酸激酶抑制剂(和可选的另一组合伴侣如下述另一药物,也称为“助剂”)可单独在相同时间或一定时间间隔内分开给予,尤其是这些时间间隔允许组合伴侣显示协作(=联合)如协同效应。本文所用的术语“共给药”或“联合给药”等意在包括向需要的单一对象(如患者)给予选定组合伴侣,且意在包括治疗方案,其中所述试剂不必定通过相同给药途径和/或同时给药。

[0292] 因此,本文所用的术语“组合产品”指由混合或组合一种以上活性成分产生的药物产品,包括固定和非固定组合的活性成分(其还可组合)。

[0293] 术语“固定组合”指活性成分如 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 MET 酪氨酸激酶抑制剂,都采用单一实体或剂量形式同时给予患者。其它术语中:活性成分以一种剂型存在,如在片剂或胶囊中。

[0294] 术语“非固定组合”指活性成分都作为单独实体同时、同步或依序给予患者,而没有特定时间限制,其中所述给药在患者体内提供治疗有效水平的 2 种化合物。后者还应用于鸡尾酒疗法,如给予 3 种或更多活性成分。因此,术语“非固定组合”就以下意义而言特别定义“成套药盒”:本文定义的组合伴侣 (i)EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 (ii)MET 酪氨酸激酶抑制剂(且若存在其它一种或多种助剂)能彼此独立给药或使用组合伴侣量不同的不同固定组合,即同时或在不同时间点,其中所述组合伴侣还可用作完全分开的药物剂型或药物制剂,其还可彼此独立销售,以及关于其联合应用可能性的说明书在包装设备如小册子等或其它信息形式中提供,如提供给医师和医务人员。然后,独立制剂或成套药盒部分可例如同时给药或按时间顺序交叉,即在不同时间点且就成套药盒任何部分而言时间间隔相等或不同。极优选地,选择时间间隔,从而联合应用所述部分时对治疗疾病的效果大于仅使用组合伴侣 (i) 和 (ii) 中任何一种会实现的效果,因而共同发挥作用。待以联合制剂给药的组合伴侣 (i) 与组合伴侣 (ii) 总量之比可变,例如为了符合待治疗患者亚群需求或单个患者需求,不同需求可能归因于患者的年龄、性别、体重等。

[0295] 本发明还涉及 (i)MET 抑制剂和 (ii)EGFR 抑制剂、或其药学上可接受盐,以联合应用于治疗 EGFR 酪氨酸激酶活性和/或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病特别是癌,的方法。

[0296] 在另一实施方式中,根据之前段落使用的 MET 抑制剂和 EGFR 抑制剂如下选择: MET 酪氨酸激酶抑制剂选自 (E)-2-(1-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)亚乙基)氨基脲和/或(特别是或)2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺、或其各自药学上可接受盐或前药,

[0297] 且 EGFR 抑制剂是吉非替尼和/或(特别是或)厄洛替尼、或其药学上可接受盐或前药。

[0298] 任何发明实施方式中的组合伴侣 (i) 和 (ii) 优选配制或使用以共同(预防性或特别是治疗性)具有活性。这特定意味着有至少一种有益效果,例如组合伴侣 (i) 和 (ii) 的相互提高效果,特别是协同作用,如超过叠加效应,额外有利效果(如就任何单一化合物

而言未发现的其它治疗效果),副作用更少,非治疗剂量的组合伴侣(i)和(ii)之一或两者产生的联合治疗效果,且非常优选组合伴侣(i)和(ii)的显著协同作用。

[0299] 例如,术语“共同(治疗上)具有活性”可表示所述化合物能以一定时间间隔单独或依序(以长期交错的方式,尤其是序列特异性方式)给予,从而其优选在待治疗温血动物特别是人中仍然显示(优选协同)相互作用(联合治疗效果)。联合治疗效果能通过跟踪血液水平来测定,显示2种化合物至少在某些时间间隔中都存在于待治疗人的血内,但这并不排除以下情况:所述化合物共同发挥作用,尽管其在血中不同时出现。

[0300] 因此,本发明涉及用于同时、分开或依序使用的组合产品,如联合制剂或药物固定组合、或所述制剂和组合的组合。

[0301] 本发明的联合治疗中,本发明所述有用化合物可由同一或不同厂商制造和/或配制。此外,所述组合伴侣可汇集到联合治疗中:(i)在组合产品放行至医生之前(如在含本发明化合物和另一治疗剂的药盒情况中);(ii)由医生本人(或在医生指导下)在临给药前;(iii)患者本人,如在依序给药本发明化合物和另一治疗剂期间。

[0302] 在某些实施方式中,任何上述方法包括进一步给予一种或多种其它(如第三)助剂,特别是化疗剂。

[0303] 因此,本发明在另一实施方式中涉及组合产品,尤其是药物组合物,包括治疗有效量的(i)EGFR酪氨酸激酶抑制剂和(ii)MET酪氨酸激酶抑制剂,或其各自药学上可接受盐、和至少一种第三治疗活性剂(助剂),如另一化合物(i)和/或(ii)或不同助剂。所述额外助剂优选选自抗癌剂;抗炎剂。

[0304] 同样在此情况中,形成本发明所述对应产品的组合伴侣可固定形成固定药物组合物或其可分开或成对给药(即在其它药物物质之前、同时或之后)。

[0305] 此外或另外地,本发明所述组合产品能与化疗、放射疗法、免疫疗法、手术介入或这些方法的组合联用于(尤其是)肿瘤治疗。长期治疗同样是可能的,如同在上述其它治疗策略的背景中的辅助疗法。其它可能的治疗是在肿瘤消退后维持患者状态的治疗,或甚至是化学预防治疗,例如在有风险的患者中。

[0306] 作为助剂的可能抗癌剂(如用于化疗)包括但不限于芳香酶抑制剂;抗雌激素药;拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;微管活性化合物;烷化化合物;组蛋白脱乙酰酶抑制剂;诱导细胞分化过程的化合物;环加氧酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗肿瘤性抗代谢物;钼化合物;靶向/降低蛋白激酶或脂激酶活性的化合物;抗血管生成性化合物;靶向于、降低或抑制蛋白磷酸酶或脂质磷酸酶活性的化合物;促性激素释放素激动剂;抗雄激素药;甲硫氨酸氨肽酶抑制剂;双膦酸类;生物响应调节剂;抗增殖性抗体;类肝素酶抑制剂;Ras致癌同工型抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗血液学恶性疾病的化合物;靶向于、降低或抑制Flt-3活性的化合物;Hsp90抑制剂;驱动蛋白纺锤蛋白抑制剂;MEK抑制剂;亚叶酸;EDG结合剂;抗白血病化合物;核苷酸还原酶抑制剂;S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;抑制血管的类固醇;皮质类固醇;其它化疗化合物(如下所定义);光敏化合物。

[0307] 此外、或者或另外,本发明所述组合产品可与其它肿瘤治疗方法联用,包括手术、电离辐射、光动力治疗、移植如用皮质类固醇、激素,或其可用作放射致敏剂。

[0308] 本文所用的术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素生成,即将雄留烯二酮和甾酮底

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类固醇类,尤其是阿他美坦、依西美坦和福美坦,和特别是非类固醇类,尤其是氨鲁米特、罗谷亚胺、吡鲁米特、曲洛司坦、鞣内酯、酮康唑、伏氯唑、法倔唑、阿那曲唑和来曲唑。

[0309] 本文所用的术语“抗雌激素药”涉及在雌激素受体水平上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。

[0310] 本文所用的术语“抗雄激素药”涉及任何能抑制雄性激素生物效应的物质,包括但不限于比卡鲁胺 (CASODEX),其可以如 US 4,636,505 所述配制。

[0311] 本文所用的术语“促性激素释放素激动剂”包括但不限于阿巴瑞克、戈舍瑞林和乙酸戈舍瑞林。本文所用的术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”包括但不限于拓扑替康、吉马替康、伊立替康、喜树碱及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱缀合物 PNU-166148 (W099/17804 中的化合物 A1)。

[0312] 本文所用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括但不限于蒽环类,如阿霉素(包括脂质体制剂,例如 CAELYX)、柔红霉素、表阿霉素、伊达比星和奈莫柔比星,蒽醌类的米托蒽醌和洛索蒽醌,以及鬼臼毒素类的依托泊苷和替尼泊苷。

[0313] 术语“微管活性化合物”涉及微管稳定化合物、微管去稳定化合物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(尤其是硫酸长春花碱)、长春花新碱(尤其硫酸长春花新碱)和长春瑞滨,圆皮海绵内酯,秋水仙碱和埃坡霉素类及其衍生物如埃坡霉素 B 或 D 或其衍生物。

[0314] 本文所用的术语“烷化化合物”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)。

[0315] 术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”或“HDAC 抑制剂”涉及抑制组蛋白脱乙酰酶并且具有抗增殖活性的化合物。这包括 WO 02/22577 中公开的化合物,尤其是 N-羟基-3-[4-[(2-羟乙基)[2-(1H-咪唑-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙稀酰胺、N-羟基-3-[4-[[2-(2-甲基-1H-咪唑-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙稀酰胺及其药学上可接受盐。其还特别包括辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)。靶向、降低或抑制组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂的化合物如丁酸钠和辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA) 可抑制称为组蛋白脱乙酰酶的酶活性。特定 HDAC 抑制剂包括 MS275、SAHA、FK228 (以前的 FR901228)、曲古抑菌素 A 和 US 6,552,065 公开的化合物,尤其是 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-咪唑-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙稀酰胺或其药学上可接受盐,和 N-羟基-3-[4-[(2-羟乙基)[2-(1H-咪唑-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙稀酰胺或其药学上可接受盐,特别是乳酸盐。

[0316] 术语“抗肿瘤性抗代谢物”包括但不限于 5-氟尿嘧啶或 5-FU、卡培他滨、吉西他滨、DNA 去甲基化化合物如 5-氮杂胞苷和地西他滨、甲氨蝶呤和依达曲沙以及叶酸拮抗剂如培美曲塞。

[0317] 本文所用的术语“铂化合物”包括但不限于卡铂、顺铂、顺铂和奥沙利铂。

[0318] 本文所用的术语“靶向/降低蛋白激酶或脂激酶活性的化合物”;或者“靶向/降低蛋白磷酸酶或脂质磷酸酶活性的化合物”;或者“其它抗血管生成性化合物”包括但不限于 c-Met 酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或者脂激酶抑制剂,例如:

[0319] a) 靶向、降低或抑制血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 活性的化合物,例如靶

向、降低或抑制 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,如伊马替尼、SU101、SU6668 和 GFB-111 ;

[0320] b) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体 I (IGF-IR) 活性的化合物,如靶向、降低或抑制 IGF-IR 活性的化合物,尤其是抑制 IGF-I 受体激酶活性的化合物,如 WO 02/092599 公开的那些化合物,或靶向 IGF-I 受体或其生长因子胞外域的抗体 ;

[0321] c) 靶向、降低或抑制 Trk 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物 ;或肝配蛋白 (ephrin) 激酶家族抑制剂 ;

[0322] d) 靶向、降低或抑制 Ax1 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物 ;

[0323] e) 靶向、降低或抑制 Ret 受体酪氨酸激酶活性的化合物 ;

[0324] f) 靶向、降低或抑制 Kit/SCFR 受体酪氨酸激酶活性的化合物,如伊马替尼 ;

[0325] g) 靶向、降低或抑制 C-kit 受体酪氨酸激酶 - (PDGFR 家族的一部分) 活性的化合物,例如靶向、降低或抑制 C-Kit 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,尤其是抑制 C-Kit 受体的化合物,例如伊马替尼 ;

[0326] h) 靶向、降低或抑制 C-Ab1 家族成员、其基因融合产物 (例如 BCR-Ab1 激酶) 和突变体活性的化合物,例如靶向、降低或抑制 c-Ab1 家族成员和其基因融合产物活性的化合物,例如 N- 苯基 -2- 嘧啶 - 胺衍生物,如伊马替尼或尼罗替尼 (AMN107) ;PD180970 ;AG957 ;NSC 680410 ;来自帕克戴维 (ParkeDavis) 的 PD173955 ;或达沙替尼 (BMS-354825) ;

[0327] i) 靶向、降低或抑制蛋白激酶 C (PKC) 和丝氨酸 / 苏氨酸激酶 Raf 家族成员以及 MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt 和 Ras/MAPK 家族成员和 / 或细胞周期蛋白依赖性激酶家族 (CDK) 成员活性的化合物,尤其是 US 5, 093, 330 公开的那些星孢素衍生物,例如米啉妥林 ;其它化合物的示例包括例如 UCN-01、沙芬戈、BAY 43-9006、苔藓抑素 I、哌立福辛 ;伊莫福新 ;RO 318220 和 RO 320432 ;G0 6976 ;Isis 3521 ;LY333531/LY379196 ;异喹啉化合物,例如 WO 00/09495 公开的那些 ;FTIs ;PD184352 或 QAN697 (P13K 抑制剂) 或 AT7519 (CDK 抑制剂) ;

[0328] j) 靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,例如靶向、降低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) 或 tyrphostirio。酪氨酸磷酸化抑制剂 (Tyrphostin) 优选是低分子量 ($M_r < 1500$) 化合物或其可药用盐,尤其是选自亚苄基丙二腈类或者 S- 芳基苯丙二腈或双底物喹啉类化合物的化合物,更尤其是选自下组的任意化合物 :酪氨酸磷酸化抑制剂 A23/RG-50810 ;AG 99 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 213 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 1748 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 490 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 B44 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 B44(+) 对映异构体 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 555 ;AG 494 ;酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 556, AG957 和 adaphostin(4-[(2, 5- 二羟基苯基) 甲基] 氨基) - 苯甲酸金刚烷基酯 ;NSC 680410, adaphostin) ;

[0329] k) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族 (EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4, 为均聚物或杂二聚物) 和其突变体的活性的化合物,例如靶向、降低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 或者与 EGF 或 EGF 相关配体结合的化合物、蛋白质或抗体,特别是在下列文献中一般和具体公开的那些化合物、蛋白质或单克隆抗体 :WO 97/02266, 例如实施例 39 的化合物,或者 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,尤其是WO 96/30347(例如称为CP 358774的化合物)、WO96/33980(例如化合物ZD 1839)和WO 95/03283(例如化合物ZM105180);例如曲妥单抗(Herceptin™)、西妥昔单抗(Erbix™)、易瑞沙、特罗凯、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3和WO 03/013541公开的7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物;和

[0330] 1) 靶向、降低或抑制C-Met受体活性的化合物,例如靶向、降低或抑制c-Met活性的化合物,尤其是抑制C-Met受体激酶活性的化合物,或者靶向C-Met胞外域或与HGF结合的抗体;

[0331] m) 靶向、降低或抑制Ron受体活性的化合物。

[0332] 其它抗血管生成性化合物包括具有其它活性机理的化合物,例如与蛋白激酶或脂激酶抑制作用无关的机理,例如沙利度胺(THALOMID)和TNP-470。

[0333] 术语“靶向、降低或抑制蛋白磷酸酶或脂质磷酸酶活性的化合物”包括但不限于磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25的抑制剂,例如冈田酸或其衍生物。

[0334] 术语“诱导细胞分化过程的化合物”包括但不限于例如视黄酸, α -、 γ -或 δ -生育酚或者 α -、 γ -或 δ -生育三烯酚。

[0335] 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-芳基氨基苯基乙酸与衍生物,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、鲁米考昔(Lumiracoxib)。

[0336] 本文所用的术语“双膦酸类”包括但不限于依替膦酸(etridonic acid)、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。

[0337] 术语“mTOR抑制剂”涉及抑制雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)并且具有抗增殖活性的化合物,例如西罗莫司(Rapamune®)、依维莫司(Certican™)、CCI-779和ABT578。

[0338] 本文所用的术语“类肝素酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。该术语包括但不限于PI-88。

[0339] 本文所用的术语“生物响应调节剂”是指淋巴因子或干扰素,例如干扰素 γ 。

[0340] 本文所用的术语“Ras致癌同工型抑制剂”(如H-Ras、K-Ras或N-Ras)是指靶向、降低或抑制Ras致癌活性的化合物,例如“法尼基转移酶抑制剂”,如L-744832、DK8G557或R115777(Zarnestra)。

[0341] 本文所用的术语“端粒酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物特定是抑制端粒酶受体的化合物,例如端粒抑素(telomestatin)。

[0342] 本文所用的术语“甲硫氨酸氨肽酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨肽酶活性的化合物。靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨肽酶活性的化合物有例如bengamide或其衍生物。

[0343] 本文所用的术语“蛋白酶体抑制剂”是指靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物包括例如硼替佐米(Velcade™)和MLN341。

[0344] 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

胶原拟肽和非拟肽抑制剂、四环素衍生物,例如异羟肟酸拟肽抑制剂巴马司他和其口服可生物利用的类似物马立马司他 (BB-2516)、普淋司他 (AG3340)、metastat (NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

[0345] 本文所用的术语“用于治疗血液学恶性疾病的药物”包括但不限于 FMS- 样酪氨酸激酶抑制剂,例如靶向、降低或抑制 FMS- 样酪氨酸激酶受体 (Flt-3R) 活性的化合物;干扰素、1- β -D- 阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 (ara-c) 和白消安 (bisulfan);和 ALK 抑制剂,例如靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0346] 术语“靶向、降低或抑制 FMS- 样酪氨酸激酶受体 (Flt-3R) 活性的化合物”特定是抑制 Flt-3R 受体激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体,例如 PKC412、米哌妥林、星孢素衍生物、SU11248 和 MLN518。

[0347] 本文所用的术语“HSP90 抑制剂”包括但不限于靶向、降低或抑制 HSP90 的内源性腺苷三磷酸酶活性的化合物;经由泛素蛋白酶体通路降解、靶向、降低或抑制 HSP90 客户蛋白的化合物。靶向、降低或抑制 HSP90 的内源性腺苷三磷酸酶活性的化合物特定是抑制 HSP90 的腺苷三磷酸酶活性的化合物、蛋白质或抗体,例如 17- 烯丙基氨基、17- 去甲氧基格尔德霉素 (17AAG、17-DMAG)、格尔德霉素衍生物;其它与格尔德霉素相关的化合物;根赤壳菌素和 HDAC 抑制剂;来自 Conforma 治疗公司 (Conforma Therapeutics) 的 IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010;来自诺华公司 (Novartis) 的替莫唑胺、AUY922。

[0348] 本文所用的术语“抗增殖性抗体”包括但不限于爱必妥、贝伐单抗、利妥昔单抗、PROM553 (抗 CD40) 和 2C4 抗体。“抗体”意指例如完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少 2 个完整抗体形成的多特异性抗体和抗体片段,只要它们表现出所需的生物学活性即可。

[0349] 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 (阿糖胞苷) 衍生物。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。对于急性髓性白血病 (AML) 的治疗而言,式 (i) 化合物可与标准白血病疗法联用,尤其是与用于治疗 AML 的疗法联合。具体而言,式 (i) 化合物可与例如法尼基转移酶抑制剂和 / 或其它用于治疗 AML 的药物联合给药,例如柔红霉素、阿霉素、Ara-C, VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂和 PKC412。

[0350] 本文所用的“促生长素抑制素受体拮抗剂”指靶向、降低或抑制促生长素抑制素受体的化合物,例如奥曲肽和 SOM230。

[0351] “肿瘤细胞损害手段”是指诸如电离辐射等手段。上下文中所提及的术语“电离辐射”意指以电磁射线 (如 X- 射线和 γ 射线) 或粒子 (如 α 和 β 粒子) 形式出现的电离辐射。电离辐射是在 (但不限于) 放射疗法中提供的,并且为本领域已知。参见 Hellman, Principles of Radiation Therapy (放射治疗原理), 收录于 Cancer, Principles and Practice of Oncology (《癌: 肿瘤学原理与实践》), Devita 等编, 第 4 版, 第 1 卷, 248-275 页 (1993)。

[0352] 本文所用的术语“EDG 结合剂”指调节淋巴细胞再循环的免疫抑制剂类,如 FTY720。

[0353] 术语“驱动蛋白纺锤蛋白抑制剂”为本领域已知且包括来自葛兰素史克的 SB715992 或 SB743921, 来自 CombinatoRx 的戊烷脒 / 氯丙嗪。

[0354] 术语“MEK 抑制剂”为本领域已知且包括来自阿莱生物制药公司 (Array

PioPharma) ARRY142886, 来自阿斯利康 (AstraZeneca) 的 AZD6244, 来自辉瑞的 PD181461, 亚叶酸。

[0355] 术语“核糖核苷酸还原酶抑制剂”包括但不限于嘧啶或嘌呤核苷类似物, 包括但不限于氟达拉滨和 / 或阿糖胞苷 (ara-C)、6- 硫鸟嘌呤、5- 氟尿嘧啶、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特定是羟基脲或 2- 羟基 -1H- 异吡啶 -1, 3- 二酮衍生物, 例如 Nandy 等, *Acta Oncologica*, 第 33 卷, 第 8 期, 953-961 页 (1994) 中提及的 PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7 或 PL-8。

[0356] 本文所用的术语“S- 腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂”包括但不限于 US 5, 461, 076 中公开的化合物。

[0357] 还特定包括 WO 98/35958 中公开的那些化合物、蛋白质或 VEGF/VEGFR 的单克隆抗体, 例如 1-(4- 氯苯氨基)-4-(4- 吡啶基甲基) 酞嗪或其药学上可接受盐如琥珀酸盐, 或者在 WO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819 和 EP 0 769 947 中公开的那些; 如下述文献所述的那些: Prewett 等, *Cancer Res*, 第 59 卷, 5209-5218 页 (1999); Yuan 等, *Proc Natl Acad Sci USA*, 第 93 卷, 14765-14770 页 (1996); Zhu 等, *Cancer Res*, 第 58 卷, 3209-3214 页 (1998); 和 Mordenti 等, *Toxicol Pathol*, 第 27 卷, 第 1 期, 14-21 页 (1999); W000/37502 和 W094/10202; 血管抑素 (ANGIOSTATIN), O'Reilly 等, *Cell*, 第 79 卷, 315-328 页 (1994) 中所述; 内皮抑素 (ENDOSTATIN), O'Reilly 等, *Cell*, 第 88 卷, 277-285 页 (1997) 中所述; 邻氨基苯甲酸酰胺; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 贝伐单抗; 或抗 VEGF 抗体或抗 VEGF 受体抗体, 如 rhuMAb 和 RHUFab、VEGF 适体如 Macugon; FLT-4 抑制剂、FLT-3 抑制剂、VEGFR-2IgG1 抗体、血管酶 (Angiozyme) (RPI 4610) 和贝伐单抗。

[0358] 本文所用的“光动力疗法”指采用某些被称为光敏化合物的化学品来治疗或预防癌症的疗法。光动力疗法的示例包括用诸如维替泊芬和卟吩姆钠等药物进行的治疗。

[0359] 本文所用的“抑制血管的类固醇”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 - 表氢皮质醇 (epihydrocortisol)、去氧可的松、17- α - 轻孕酮、皮质酮、脱氧皮质酮、睾酮、雌酮和地塞米松。

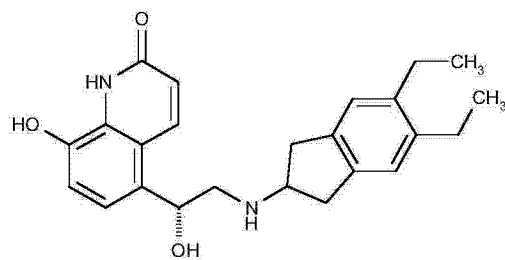
[0360] 本文所用的“皮质类固醇”包括但不限于诸如氟轻松、地塞米松等化合物; 特别是植入物形式。

[0361] 其它化疗剂包括但不限于植物生物碱、激素化合物和拮抗剂; 生物响应调节剂, 优选淋巴因子或干扰素; 反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物; shRNA 或 siRNA; 或混杂化合物或者具有其它作用机理或未知作用机理的化合物。

[0362] 本发明所述组合产品也可与一种或多种其它药物联用或包括其, 所述药物选自抗炎药; 抗组胺药; 支气管扩张药, NSAID; 趋化因子受体拮抗剂。

[0363] 合适的抗炎药物包括类固醇, 特别是糖皮质激素类如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、环索奈德或莫米松糠酸酯, 或以下文献所述的类固醇: WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679 (尤其是实施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101 中的那些)、WO 03/035668、WO 03/04818U、WO 03/062259、WO 03/064445、WO 03/072592, 非类固醇类糖皮质激素受体激动剂, 如以下文献所述的那些: WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195、WO 04/005229;

[0364] LTB₄ 拮抗剂, 如 LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL284、ONO 4057、SB 209247 和 US 5451700 中所述的那些; LTD₄ 拮抗剂, 如孟鲁司特和扎鲁司特; PDE4 抑制剂, 如西洛司特、罗氟司特 (百克顿 (Byk Gulden))、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (拜耳 (Bayer))、SCH-351591 (先灵葆雅 (Schering-Plough))、阿罗茶碱 (艾美罗医用药物有限公司 (AlmiralI Prodesfarma))、PD 189659/PD168787 (帕克-戴维斯 (Parke-Davis))、AWD-12-281 (爱斯达制药股份有限公司 (Asta Medica))、CDC-801 (赛尔基因 (Celgene))、Se1CID(TM)CC-10004 (赛尔基因)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (田边 (Tanabe))、KW-4490 (协和发酵工业株式会社 (Kyowa Hakko Kogyo)) 和下述文献中公开的那些: WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607 和 WO 04/037805; A_{2a} 激动剂, 如下述文献中公开的那些: EP 409595A2、EP 1052264、EP 1241176、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462、WO 03/086408、WO 04/039762、WO 04/039766、WO 04/045618 和 WO 04/046083; A_{2b} 拮抗剂, 如 WO 02/42298 中所述的那些; 和 β-2 肾上腺素受体激动剂, 如阿布叔醇 (沙丁胺醇)、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗且尤其是福莫特罗及其药学上可接受盐, 以及 WO 0075114 的式 I 化合物 (游离或盐或溶剂合物形式), 该文献通过引入纳入本文, 优选其实例的化合物, 尤其是具有下式的化合物 [0365]



[0366] 和其药学上可接受盐, 以及 WO 04/16601 的式 I 化合物 (游离或盐或溶剂合物形式), 和 WO 04/033412 的化合物。

[0367] 合适的支气管扩张药包括抗胆碱能或抗毒蕈碱化合物, 特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐和 CHF 4226 (凯西 (Chiesi)) 和格隆铵, 还有 WO 01/04118、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/87094、WO 04/05285、WO 02/00652、WO 03/53966、EP 424021、US 5171744、US 3714357、WO 03/33495 和 WO 04/018422 中所述的那些。

[0368] 合适的趋化因子受体拮抗剂包括例如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 和 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5, 特别是 CCR-5 拮抗剂如先灵葆雅的拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D, 武田 (Takeda) 的拮抗剂如 N-[[4-[[[6, 7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]甲基]

四氢 -N, N- 二甲基 -2H- 吡喃 -4- 氯化铵 (TAK-770) 和以下文献所述的 CCR-5 拮抗剂 :US 6166037 (特别是权利要求 18 和 19)、WO 00/66558 (特别是权利要求 8)、WO 00/66559 (特别是权利要求 9)、WO 04/018425 和 WO04/026873。

[0369] 合适的抗组胺药物包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定、阿伐斯汀 (activastine)、阿司咪唑、氮羰斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和特芬那定 (tefenadine) 以及 WO 03/099807、WO 04/026841 和 JP 2004107299 中所公开的那些。

[0370] 由代码号、通用名或商品名确定的活性成分的结构可以从标准纲要 “The Merck Index (《默克索引》)” 的现行版本或者从数据库例如 Patents International (国际专利) (例如 IMS World Publications (IMS 世界出版物)) 获得。其相应内容在此通过引用纳入。

[0371] 术语 “药学上有效” 优选涉及针对疾病或紊乱进展在治疗上或 (更广义) 还在预防上有效的量, 如本文所公开。

[0372] 本文所用的术语 “商业包装” 特别定义 “成套药盒”, 在此意义上如上下文定义的组分 (a) MET 酪氨酸激酶抑制剂和 (b) FGFR 酪氨酸激酶抑制剂及可选的其它助剂能独立给药或使用组分 (a) 和 (b) 量不同的不同固定组合, 即同时或在不同时间点。此外, 这些术语包括的商业包装含有 (尤其是组合) 作为活性成分的组分 (a) 和 (b) 以及说明书, 所述说明书用于在延缓增殖性疾病发展或治疗增殖性疾病中其同时、依序 (长期交错, 优选以时间特异性顺序) 或 (不太优选) 分开使用。随后, 成套药盒部分可例如同时给药或按时间顺序交叉, 即在不同时间点且就成套药盒任何部分而言时间间隔相等或不同。极优选地, 选择时间间隔, 从而联合应用所述部分时对所治疗疾病的效果大于仅使用组合伴侣 (a) 和 (b) 中任何一种会实现的效果 (如能根据标准方法测定)。待以联合制剂给药的组合伴侣 (a) 与组合伴侣 (b) 总量之比可变, 例如为了符合待治疗患者亚群需求或单个患者需求, 不同需求可能归因于患者的具体年龄、性别、体重等。优选地, 有至少一种有益效果, 例如组合伴侣 (a) 和 (b) 的相互提高效果, 特别是超过叠加效应, 其因此能分别用更低剂量的各联合药物实现, 在仅用个体药物而没有组合治疗的情况下耐受性更低, 产生额外有利效果如副作用更少或者非有效剂量的组合伴侣 (a) 和 (b) 之一或两者产生的联合治疗效果, 且非常优选组合伴侣 (a) 和 (b) 的显著协同作用。

[0373] 在使用组分 (a) 和 (b) 以及商业包装的情况下, 任何组合的同时、依序和分开使用也是可能的, 意味着组分 (a) 和 (b) 可在一个时间点同时给药, 然后仅长期给予一种宿主毒性较低的组分, 如超过 3-4 周的每日给药, 在后一时间点且随后给予另一组分或在更后的时间点 (在用于最优效果的后续药物组合治疗进程中) 给予 2 种组分的组合, 等等。

[0374] 本发明所述组合产品适于治疗多种疾病, 所述疾病分别由 EGFR 和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导且尤其依赖于该活性。因此, 所述组合产品能用于治疗可通过 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和 MET 酪氨酸激酶抑制剂治疗的任何疾病。

[0375] 术语 “FGFR 酪氨酸激酶活性和 / 或 MET 酪氨酸激酶活性介导的疾病” 特别指某一疾病, 其中所述激酶之一或两者的活性导致包括 2 种激酶之一的调控通路活性异常, 尤其是其中所述激酶之一或两者活性过度, 例如归因于细胞中另一控通路的过表达、突变或相对缺乏活性, 如其中之前或随后的调控元件出现扩增、组成型活化和 / 或过度激活。

[0376] EGFR 抑制剂例如可用于治疗一种或多种响应 EGFR 活性抑制的疾病, 特别是瘤性

或肿瘤疾病,尤其是实体瘤,更特别是涉及 EGFR 激酶的那些癌症,包括乳腺癌、胃癌、肺癌、前列腺癌、膀胱癌和子宫内膜癌。其它癌症包括肾癌、肝癌、肾上腺癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、阴道癌或甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤和头颈部的多种肿瘤、以及白血病和多发性骨髓瘤。尤其优选乳腺癌或卵巢癌;肺癌,如 NSCLC 或 SCLC;头颈癌、肾癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、胃癌或前列腺癌;或胶质瘤;特别提及胶质瘤或结肠癌、直肠癌或结直肠癌,或更特别提及肺癌。还包括依赖于 EGFR 配体的疾病,所述配体如 EGF;TGF- α ; HB-EGF; 双调蛋白;上皮调节蛋白;细胞素。

[0377] MET 抑制剂例如可用于治疗 MET 相关疾病,尤其是显示同时激活 MET 和 FGFR 迹象的癌症,包括在指示活化的残基处的基因扩增、激活突变、同源 RTK 配体表达、RTK 磷酸化,例如其中所述癌症选自脑癌、胃癌、生殖器癌、泌尿器癌症、前列腺癌、(尿)膀胱癌(浅表性和肌层浸润性)、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、结直肠癌、胶质瘤(包括胶质母细胞瘤、间变型星形细胞瘤、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、食管癌、胃癌、胃肠癌、肝癌、包括儿童 HCC 的肝细胞癌(HCC)、头颈癌(包括头颈部鳞状细胞癌、鼻咽癌)、许特莱氏细胞癌、上皮癌、皮肤癌、黑素瘤(包括恶性黑素瘤)、间皮瘤、淋巴瘤、骨髓瘤(包括多发性骨髓瘤)、白血病、肺癌(包括非小细胞肺癌(包括所有组织学亚型:腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌、大细胞癌和腺鳞癌混合型)、小细胞肺癌)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌(包括但不限于乳突状肾细胞癌)、肠癌、肾细胞癌(包括遗传性和偶发性乳突状肾细胞癌 I 型和 II 型,以及透明细胞肾细胞癌);肉瘤,特别是骨肉瘤、透明细胞肉瘤和软组织肉瘤(包括肺泡状和(例如胚胎性)横纹肌肉瘤,肺泡状柔软部分肉瘤);甲状腺癌(乳突状和其它亚型)。

[0378] MET 抑制剂还可用于,例如,治疗癌症,其中所述癌症是胃癌、结肠癌、肝癌、生殖器癌、泌尿器癌症、黑素瘤或前列腺癌。在一个特定实施方式中,所述癌症是肝癌或食管癌。

[0379] MET 抑制剂还可用于,例如,治疗结肠癌,包括如肝中的转移瘤,以及治疗非小细胞肺癌。

[0380] MET 抑制剂还可用于,例如,治疗遗传性乳突状肾细胞癌(Schmidt, L. 等. *Nat. Genet.* 16, 68-73, 1997) 和其它增殖性疾病,其中 c-MET 通过突变(Jeffers 和 Vande Woude. *Oncogene* 18, 5120-5125, 1999; 和其中引用的参考文献)或染色体重排(如 TPR-MET; Cooper 等. *Nature* 311, 29-33, 1984; Park. 等. *Cell* 45, 895-904, 1986) 而过表达或组成型激活。

[0381] MET 抑制剂还可用于,例如,治疗本文所提供或本领域已知的其它癌症和病症。

[0382] MET 抑制剂例如还适于治疗一种或多种炎症。

[0383] 在另一个实施方式中,所述炎症归因于感染。在一个实施方式中,所述治疗方法是阻断病原体感染。在一个特定实施方式中,所述感染是细菌感染,如李斯特菌属(*Listeria*)细菌的感染。参见例如 Shen 等, *Cell* 103:501-10, (2000), 其中细菌表面蛋白通过结合受体胞外域来活化 c-Met 激酶,从而模拟同源配体 HGF/SF 的作用。

[0384] 本发明的组合产品尤其适合治疗上述可接受 EGFR 或 Met 抑制剂治疗的任何癌症,特别是选自以下的癌症:腺癌(特别是乳腺癌或更特别是肺腺癌)、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、膀胱癌、结直肠癌和胶质瘤。

[0385] 术语“治疗有效量”的本发明化合物指会引起对象生物或医学反应的本发明化合物用量,例如酶或蛋白活性降低或抑制、或缓解症状、改善病症、减缓或延迟疾病进展、或预

防疾病等。在一个非限制性实施方式中,术语“治疗有效量”指给予对象时有效发挥以下作用的本发明化合物用量:(1)至少部分缓解、抑制、预防和/或改善病症、或紊乱或疾病(i)由cMet(MET)介导和/或由EGFR活性介导或(ii)表征为cMet和/或EGFR活性(正常或异常);或(2)降低或抑制cMet和/或EGFR活性;或(3)降低或抑制cMet和/或EGFR表达。在另一个非限制性实施方式中,术语“治疗有效量”指给予细胞或组织或非细胞生物材料或介质时有效发挥以下作用的本发明化合物用量:至少部分降低或抑制cMet和/或EGFR活性;或至少部分降低或抑制cMet和/或EGFR表达。

[0386] 本文所用的术语“对象”指动物。通常,所述动物是哺乳动物。对象还指例如灵长类动物(如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方式中,所述对象是灵长类动物。在其它实施方式中,所述对象是人。

[0387] “和/或”指列表的各个或2个或所有组分或特征是可能的变体,尤其是采用替代或累积方式的其中2种或多种。

[0388] 本文所用的术语“抑制”、“抑制作用”或“压抑”指减少或抑制给定病症、症状、或紊乱、或疾病,或生物活性或过程的基线活性显著下降。

[0389] 在一个实施方式中,本文所用的术语“治疗”、“处理”或“对待”任何疾病或紊乱指改善疾病或紊乱(即减缓或阻滞或降低疾病发展或其至少一种临床症状)。在另一个实施方式中,“治疗”、“处理”或“对待”指缓解或改善至少一种物理参数,包括患者可能无法辨别的那些参数。在另一实施方式中,“治疗”、“处理”或“对待”指物理上(如稳定可辨别症状)、生理上(如稳定物理参数)调节疾病或紊乱,或两者。在另一实施方式中,“治疗”、“处理”或“对待”指预防或延迟疾病或紊乱发生或发展或进展。

[0390] 例如,术语“治疗”包括向需要所述治疗的温血动物(优选人)预防性或特别是治疗性给予所述组合伴侣,旨在治愈疾病或者对疾病消退或疾病进展延迟起作用。

[0391] 如本文所用,对象“需要”治疗,只要所述对象会从这类治疗中得到生物、医学或生活质量上的益处。

[0392] 本文所用的术语“一个”、“一种”、“所述”和本发明上下文所用的类似术语(尤其是权利要求的内容中)应解释为涵盖单数和复数,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。

[0393] 本发明所述组合能以已知方式制备且适于肠部给药如口服或直肠给药以及胃肠外给予包括人在内的哺乳动物(温血动物),包括治疗有效量的至少一种药理学上活性组合伴侣,其单独或联合一种或多种药学上可接受载体,尤其适于肠部或胃肠外施用。在本发明的一个实施方式中,一种或多种活性成分口服给药。

[0394] 本文所用的术语“载体”或“药学上可接受载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料等和其组合,其为本领域技术人员已知(参见例如《雷明顿药物科学》,第18版. 麦克印刷公司(Mack Printing Company),1990,1289-1329页)。除非任何常规载体与所述活性成分不相容,否则考虑其在治疗或药物组合物中的应用。

[0395] 本发明所述药物组合产品(作为固定组合,或作为药盒,如作为固定组合与单独制剂的组合以用于组合伴侣之一或两者,或作为组合伴侣个体制剂的药盒)包括本发明的组合伴侣(至少一种MET酪氨酸激酶抑制剂、至少一种EGFR酪氨酸激酶抑制剂和可选的一

种或多种其它助剂) 以及一种或多种药学上可接受载体材料(载体、赋形剂)。所述组合产品或构成其的组合伴侣能配制用于特定给药途径如口服给药、胃肠外给药和直肠给药等。另外,本发明的组合产品能制成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂)或液体形式(包括但不限于溶液、混悬剂或乳剂)。所述组合产品和/或其组合伴侣能接受常规药学操作如灭菌和/或能包含常规惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲液等。

[0396] 在一个实施方式中,所述药物组合物是片剂或明胶胶囊,含有所述活性成分以及一种或多种常见载体,如一种或多种选自下组的载体:

[0397] a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0398] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂还有

[0399] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、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

[0400] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐,或泡腾剂混合物;和

[0401] e) 吸附剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0402] 根据本领域已知的方法,片剂可以是薄膜包衣的或肠溶包衣的。

[0403] 用于口服给药的合适组合物特别包括有效量的一种或多种或(在固定组合制剂情况中)各组合伴侣(活性成分),其形式为片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散散剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊、或糖浆剂或酏剂。根据本领域已知的用于制备药物组合物的任何方法来制备预期用于口服用途的组合物,并且此类组合物可含有选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的一种或多种试剂以便提供药学上优良且可口的制剂。片剂可含有与适用于制备片剂的无毒药学上可接受赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂是例如惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂未包衣或通过已知技术包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸收,并因此在更长的时间内提供持久的作用。例如,可采用延时材料如单硬脂酸甘油酯或甘油二硬脂酸酯。用于口服用途的制剂也可以硬明胶胶囊的形式存在,其中使活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合;或以软明胶胶囊的形式存在,其中使活性成分与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0404] 某些可注射的组合物(特别用于例如抗体用作 EGFR 抑制剂时)是水性等渗溶液或混悬剂,栓剂是由脂肪乳剂或混悬剂有利地制备。所述组合物可灭菌和/或含有佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液。此外,它们也可含有其它治疗学上有价值的物质。所述组合物分别是根据常规混合、制粒或包衣方法来制备,并且含有约 0.1-75%或含有约 1-50%的活性成分。

[0405] 用于透皮应用的合适组合物包括有效量的一种或多种活性成分与合适载体。适用于透皮递送的载体包括可吸收的药理学可接受的溶剂以辅助通过宿主皮肤。例如,透皮装置为绷带形式,其包括背衬膜、含有任选具有载体的化合物储库、可选的速率控制屏障以在受控、预定速率下于延长的时间段内递送化合物至宿主皮肤,以及将装置固定至皮肤的工具。

[0406] 适于局部应用于例如皮肤和眼睛的组合物包括水溶液、混悬液、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂或可喷雾的制剂，例如用于通过气雾剂等来递送。此类局部递送系统将特别适合于真皮应用，例如用于皮肤癌的治疗，如用于防晒霜、洗剂、喷雾剂等中的预防性用途。因此它们特别适于局部使用，包括化妆品，本领域熟知的制剂。其可含有增溶剂、稳定剂、张力促进剂、缓冲液和防腐剂。

[0407] 如本文所用，局部应用也可涉及吸入或鼻内应用。它们可方便地以干粉形式（单独，作为混合物，例如与乳糖的干混合物，或者例如与磷脂的混合成分微粒）从干粉吸入器递送，或从加压容器、泵、喷雾、雾化器或喷雾器中以气雾剂喷雾呈递，使用或未使用合适的抛射剂。

[0408] 本发明涉及成套药盒或固定药物组合物，其包括有效量，尤其是在治疗上述疾病之一中有效量的至少一种 MET 酪氨酸激酶抑制剂、至少一种酪氨酸激酶 EGFR 抑制剂，或其各自药学上可接受盐，和可选的至少一种其它助剂、或其药学上可接受盐，以及一种或多种药学上可接受载体，所述载体适用于局部、肠部例如口服或直肠、或胃肠外给药且可以是无机或有机的、固体或液体。

[0409] 所有制剂中，根据本发明形成部分组合产品的活性成分能以 0.5-95 重量%对应制剂（关于所述制剂本身，即没有包装和小册子）的相对量存在，例如分别为 1-90、5-95、10-98 或 10-60 或 40-80 重量%。

[0410] 应用于温血动物的活性成分剂量取决于多种因素，包括患者的类型、种属、年龄、体重、性别和医学病症；所治疗病症的严重性；给药途径；患者的肝肾功能；以及所用的具体化合物。具有普通技能的医师、临床医师或兽医可容易地确定和处方预防、对抗或阻止病症进展所需的有有效量的药物。在产生功效而没有毒性的范围内实现药物浓度的最佳精密度要求基于药物对靶位而言可用性的动力学的方案。这包括考虑药物的分布、平衡和消除。待给予温血动物例如体重约为 70kg 人的各组合伴侣或其药学上可接受盐的剂量优选为每人每天约 3mg 至约 5g，更优选约 10mg 至约 1.5g，例如分为优选 1-3 个可以例如是相同大小的单剂量，如每日使用一次或两次。通常，儿童接受成人剂量的一半。

[0411] 例如，本发明的药物组合产品可以是就约 50-70kg 对象而言约 1-1000mg 活性成分的单位剂量，或就任何一种活性成分或特别是活性成分总和而言约 1-500mg 或约 1-250mg 或约 1-150mg 或约 0.5-100mg、或约 1-50mg 的单位剂量；或就任何一种活性成分或特别是活性成分总和而言（尤其用于 EGFR 抑制剂）分别为 50-900、60-850、75-800 或 100-600mg。治疗有效剂量的化合物、药物组合物或其组合取决于对象种属、体重、年龄和所治疗的个体病症、紊乱或疾病或其严重性。具有普通技能的医师、临床医师或（动物应用）兽医可容易地确定预防、治疗或抑制紊乱或疾病进展所需的有有效量的各活性成分。

[0412] 本发明的特定实施方式还在通过引用纳入本文的权利要求以及实施例中给出。

[0413] 附图简述

[0414] 图 1：MET 抑制剂 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和 EGFR 抑制剂吉非替尼组合的体外效果之图示，所述组合克服 HCC827 GR 肺癌细胞中对单一试剂吉非替尼的抗性；圆点：吉非替尼；方块：2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺；三角形：吉非替尼和 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺

的组合。

[0415] 图 2:赋予 HCC827 细胞对吉非替尼抗性的外源 HGF(肝细胞生长因子)的体外效果图示。

[0416] 图 3:实施例给出的小鼠中(体内)MET 抑制剂 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和 EGFR 抑制剂吉非替尼的第一组合实验图示。荷有 HCC827GR5 皮下移植物的雌性无胸腺小鼠用 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺、吉非替尼、2 种试剂的组合或载剂对照以所示剂量和方案治疗。治疗在肿瘤细胞移植后 11 天开始并连续持续 13 天。进行 Δ 肿瘤体积和 Δ 体重的统计,用单向方差分析、事后邓尼特法(* $p < 0.05$ 相比载剂对照)以比较治疗组与载剂对照组,以及单向方差分析、事后杜凯氏法用于成对比较(相关组间 * $p < 0.05$)。左图:随着时间的肿瘤体积。右图:随着时间的体重。

[0417] 图 4:实施例给出的小鼠中(体内)MET 抑制剂 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和 EGFR 抑制剂吉非替尼的第二组合实验图示。荷有 HCC827GR5 皮下移植物的雌性无胸腺小鼠用 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺、吉非替尼、2 种试剂的组合或载剂对照以所示剂量和方案治疗。治疗在肿瘤细胞移植后 11 天开始并连续持续 13 天。进行 Δ 肿瘤体积和 Δ 体重的统计,用单向方差分析、事后邓尼特法(* $p < 0.05$ 相比载剂对照)以比较各组与载剂,以及单向方差分析、事后杜凯氏法用于成对比较(相关组间 * $p < 0.05$)。

[0418] 图 5:小鼠中(体内)治疗中断后随着时间的肿瘤体积变化图示,如实施例更详细所述。荷有 HCC827GR5 皮下移植物的雌性无胸腺小鼠用 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺、吉非替尼、2 种试剂的组合或载剂对照以所示剂量和方案治疗。治疗在肿瘤细胞移植后 11 天开始并连续持续 13 天。第二功效实验结束时(细胞注射后第 24 天),将用 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺治疗的组和组合组分成分成 2 组,每组各 4 只动物。在没有任何治疗(左图)情况下观察 4 只动物,而另 2 组的 4 只动物保持之前的每日治疗(右图)。每周仅记录一次肿瘤体积和体重。水平线设为 100 和 500mm³ 肿瘤体积。

实施例

[0419] 下列实施例阐明本发明并提供特定实施方式,但并不限制本发明范围。

[0420] 公司和细胞保藏单位的缩写

[0421] ATCC = 美国模式培养物保藏所,美国弗吉尼亚州马纳萨斯

[0422] Amimed = 百康特 (BioConcept) 的商标,瑞士阿尔施维尔

[0423] Applied Biosystems = 应用生物系统公司 (Applied Biosystems),美国加利福尼亚州福斯特城

[0424] Gibco = 属于生命技术公司 (Life Technologies Corporation),美国纽约格兰德岛

[0425] Pepro Tech = 派普泰克 (PeproTech),美国新泽西洛基山

[0426] Quiagen = 凯杰公司 (Quiagen AG),德国希尔登

[0427] TPP = TPP 公司 (Techno Plastic Products AG),瑞士特拉萨丁根

[0428] 其它缩写

[0429] DMSO = 二甲亚砜

[0430] 实施例 1: 肺癌模型中 MET 抑制剂 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和 EGFR 抑制剂吉非替尼的体外组合

[0431] 为确认联合治疗的基本原理, 在肺癌细胞系 HCC827 和其吉非替尼抗性衍生物 HCC827 GR 中测试标题化合物组合。如下可显示 MET 抑制剂和 EGFR 抑制剂的组合更有效:

[0432] 方法:

[0433] HCC827 GR (吉非替尼抗性) 获自 Pasi A. Jänne 博士 (美国马萨诸塞州波士顿的达纳-法伯癌症研究所 (Dana-Farber Cancer Institute)), 还参见 J. A. Engelman 等, *Science* 316, 1039ff (2007)。细胞系身份通过 SNP 基因分型确认。亲代 HCC827 细胞可购自 ATCC (ATCC 号 CRL-2868)。所有 2 种 NSCLC 细胞系在 RPMI 1640 培养基 (Amimed, 货号 1-41F01-I) 中生长, 所述培养基补充有 10% 热灭活 FCS (Amimed, 货号 2-01F16-I)、2mM L-谷氨酰胺 (Amimed, 货号 5-10K00-H)、1mM 丙酮酸钠 (Amimed, 货号 5-60F00-H) 和 10mM HEPES (吉布可 (Gibco), 货号 15630)。细胞在有 5% CO₂ 的潮湿空气中 37°C 孵育。用 DNeasy Blood and Tissue 试剂盒 (凯杰公司) 提取 DNA。

[0434] MET 抑制剂和吉非替尼 10mM 储液在 DMSO 中制备并于 -20°C 保存。

[0435] 增殖试验

[0436] 细胞以每孔 3000 个接种于 96 孔板 (TPP, 平底, 经组织培养物处理, 产品编号 92096)。24 小时后, 在 DMSO 中制备各化合物的 10 点稀释系列。对于吉非替尼: 3 倍步骤, 范围为 10mM-0.5 μM; 对于 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺: 3 倍步骤, 范围为 1 μM-0.05 μM。然后, 分两步将化合物在生长培养基中稀释 1000 倍并一式三份加入细胞, 得到每孔 100 μL 的终体积和如下终化合物浓度: 吉非替尼为 10 μM 和 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺为 1 μM。包括仅 DMSO 的对照。对于联合治疗, 向细胞同时加入吉非替尼和 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺稀释系列, 即化合物以 10:1 定比混合。如各实验所示, 重组人 HGF (PeproTech, 货号 100-39) 与化合物一起以恒定浓度加入。细胞孵育 72-96 小时, 随后用刃天青钠盐染料下降读数 (市售称为 AlamarBlue® 试验, 英杰 (Invitrogen), 美国纽约格兰德岛的生命技术公司) 评价活细胞数。数值进行标准化并以“%对照” (DMSO 对照设为 100%) 或“倍数接种细胞”作图。此情况中, 在接种后 24 小时获得有未处理细胞的单独孔的刃天青读数, 从而确定用于标准化的“接种细胞”值。数据作图和曲线拟合通过用于 Windows 的 GraphPad Prism 5.00 版 (美国加利福尼亚州拉荷亚的 GraphPad 软件有限公司 (GraphPad Software, Inc.)) 完成。

[0437] 结果:

[0438] 图 1 显示实验结果。如所预期, HCC827 细胞对吉非替尼高度敏感, IC₅₀ 为 3-4nM。2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺对 HCC827 细胞增殖不显示任何显著作用或对吉非替尼/2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺组合效果不显示任何贡献。截然相反, HCC827 GR 细胞完全耐受单独吉非替尼, 且 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲

基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺单一疗法的效果适中。然而,2种试剂的组合抑制增殖,如同吉非替尼抑制亲代(非GR)细胞一样有效,IC₅₀为约4nM吉非替尼abd 0.4nM 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺(10:1混合物)。

[0439] 实施例2:作为MET活化替代方式的外源HGF导致HCC827细胞对吉非替尼的抗性

[0440] 实验:

[0441] 在存在或不存在50ng/ml重组HGF(PeproTech,货号100-39)下,HCC827细胞用吉非替尼稀释系列处理。96小时后用AlamarBlue试验检测细胞活力。细胞初始量在化合物添加时定量(虚线),y轴上的细胞生长表示为此值的倍数。

[0442] 结果:

[0443] 在有或没有固定组合的重组肝细胞生长因子(HGF)情况下检测接触吉非替尼稀释系列的HCC827细胞生长。如图2所示,对于吉非替尼敏感性肺癌细胞系HCC827,HGF介导的MET活化能使吉非替尼导致的生长抑制部分恢复,证实了肺癌模型中MET活性能补偿EGFR活性损失的观点。由此可以预期加入MET抑制剂2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺能恢复HGF引起的细胞生长“拯救”。

[0444] 通过使用qPCT的定量基因拷贝数分析(未显示),发现HCC827 GR和HCC827细胞中的平均MET拷贝数分别为7.50±0.18和1.92±0.36,因而证实了HCC827 GR对EGFR抑制剂吉非替尼的获得性抗性是基于MET扩增的观点。

[0445] 实施例3:肺癌模型中MET抑制剂2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和EGFR抑制剂吉非替尼的体内组合

[0446] 针对HCC827 GR5皮下移植物测试2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺,单独或联合吉非替尼。此肿瘤模型携带活化EGFR突变以及MET基因扩增。

[0447] 实验在巴塞尔州兽医办公室(Basel Cantonal Veterinary Office)批准下实施。

[0448] 在获自德国Harlan Winkelmann的雌性Hsd:无胸腺裸CPB小鼠中进行实验。治疗开始时动物为约11周龄并在Macrolon III型笼子(每笼最多5只动物)中以最佳卫生条件(OHC)饲养,可自由获取食物和水。

[0449] HCC827GR5(还参见J.A.Engelman等,Science 316,1039ff(2007);吉非替尼抗性肺肿瘤细胞)获自Pasi Jänne博士(美国马萨诸塞州波士顿的达纳-法伯癌症研究所)。细胞系身份通过SNP基因分型确认。细胞在RPMI 1640培养基(Amimed#1-41F01-I)中生长,所述培养基补充有10%热灭活FCS(Amimed#2-01F16-I)、2mM L-谷氨酰胺(Amimed#5-10K00-H)、1mM丙酮酸钠(Amimed#5-60F00-H)和10mM HEPES(吉布可#15630)。通过在所有时间保持细胞培养基中0.1μM吉非替尼浓度来维持对细胞的选择压力。细胞在有5%CO₂的潮湿空气下37°C孵育。

[0450] HCC827GR5肿瘤如下建立:用13号套针在Forene®(异氟醚;瑞士的雅培(Abott))麻醉下将溶于115μl HBSS(汉克缓冲盐溶液)的5x10⁶细胞皮下注射到小鼠右胁部,HBSS含有50%基质胶(v/v)(由Engelbreth-Holm-Swarm(EHS)小鼠肉瘤细胞分泌的胶状蛋白混合物,美国新泽西州富兰克林湖的BD生物科学(BD Biosciences))。在功效实验中,当肿瘤移植后11天,肿瘤达到150mm³平均尺寸时开始治疗。在PK/PD实验中,当肿

瘤移植后 15 天,肿瘤平均大小为 450mm³ 时开始治疗。

[0451] 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺在含 0.25% 甲基纤维素和 0.05% 吐温 (Tween) 80 的水中配制,使用水浴超声波仪 (33kHz, 1 小时)。单一试剂和载剂对照组的施用体积为 10ml/kg, 或当测试化合物组合给予时为 5ml/kg。所有指示剂量指等同于 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺 (二盐酸盐) 的游离碱。吉非替尼在 N-甲基-2-吡咯烷酮:PEG300:Solutol HS15:水 (10:30:20:40v/v) 中配制。

[0452] (商标:吐温 80 = 聚山梨酯 80 (美国的 ICI 美国公司 (ICI Americas, Inc.)); Solutol HS15 = 聚乙二醇 15 羟基硬脂酸酯 (德国路德维希港的巴斯夫 (BASF)))。

[0453] 肿瘤体积用卡尺测量并根据公式长度 x 直径² x π / 6 来测定。除了呈现随着治疗进程的肿瘤体积变化,抗肿瘤活性表示为 T/C% ((所治疗动物的平均肿瘤体积变化 / 对照动物的平均肿瘤体积变化) x 100)。消退 (%) 根据下式计算:((治疗结束时的平均肿瘤体积 - 治疗开始时的平均肿瘤体积) / 治疗开始时的平均肿瘤体积) x 100。每周记录 2 次体重和肿瘤体积。

[0454] 统计:适用时,数据表示为均值 \pm SEM。对于所有测试,显著水平设为 $p < 0.05$ 。对于肿瘤体积,治疗组与载剂对照组之间的比较用单向方差分析然后邓尼特检验完成。成对比较用单向方差分析然后杜凯氏检验完成。治疗阶段开始和结束之间组内体重变化的显著水平用配对 t 检验测定。治疗组与载剂对照组之间 Δ 体重的比较通过单向方差分析,接着事后邓尼特检验完成。通过用于 Windows 的 GraphPad Prism 4 (GraphPad 软件有限公司) 完成计算。另外,药物相互作用的近似化用 Clarke (Clarke R., Breast Cancer Research and Treatment 46, 255-278 (1997)) 所述方法完成。这应用于 Δ 肿瘤体积且能从有限数据中估计相互作用。简言之,组合数据用 Clarke 所示方法评价,所述方法能从有限数据中估计相互作用。对于化合物 A、B 或组合 AB (有对照组 C), 计算 $AB/C > A/C \times B/C$ 时预测拮抗作用,累加效应: $AB/C = A/C \times B/C$, $AB/C < A/C \times B/C$ 时预测发生协同相互作用。

[0455] 在一个实验中,参见图 3,雌性无胸腺裸小鼠用单独的 3mg/kg 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺或联合 25mg/kg 吉非替尼每日一次口服治疗。载剂对照由接受每日口服给予含 0.25% 甲基纤维素和 0.05% 吐温 80 的水的动物组成。除了在各单一试剂以 5ml/kg 给药的组合化疗组中,所有给药体积是 10ml/kg。作为单一试剂给药时,2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和吉非替尼都产生统计上显著的抗肿瘤效果 ($p < 0.05$, ANOVA), 分别有 22.9% 消退和 32.5% 的 T/C。组合给予时,2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和吉非替尼产生统计上显著的 87.3% 消退 ($p < 0.05$, ANOVA)。事后杜凯氏分析还显示吉非替尼作为单一试剂给药产生的抗肿瘤效果与单独和组合的 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺在统计上都不同 ($p < 0.05$, ANOVA)。另外,作为单一试剂给药的 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺与所述组合相比不产生显著效果 ($p > 0.05$, ANOVA, 事后杜凯氏法)。所有治疗组中的体重变化与载剂对照组没有显著不同 ($p > 0.05$, 单向方差分析, 事后杜凯氏法), 治疗期间的体重增加仅在载剂对照组中显著 ($p < 0.05$, 配对 t 检验)。此外,用 Clarke (在上述引文中) 所述方法分析可能

的化合物相互作用,表明用 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺(3mg/kg)和吉非替尼(25mg/kg)的组合产生协同抗肿瘤效果,参见表1:

[0456] 表1:通过Clarke的方法评价2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺(“MET抑制剂”)和吉非替尼(“EGFR抑制剂”)组合的抗肿瘤效果:

[0457]

	C	A (MET 抑制剂)	B (EGF R 抑 制剂)	AB (组 合)	A/C	B/C	A/C x B/C	AB/C	差异	结果
Δ肿瘤 体积	532	-60.2	173,1	-228.4	-0.113	0.325	-0.037	-0.429	-0.39	协同 作用

[0458] 组合数据用Clarke所示方法评价,所述方法能从有限数据中评估相互作用。对于化合物A、B或组合AB(有对照组C),计算 $AB/C > A/C \times B/C$ 时预测拮抗作用,累加效应: $AB/C = A/C \times B/C$, $AB/C < A/C \times B/C$ 时预测发生协同相互作用。

[0459] 在另一实验中,参见图4,雌性无胸腺裸小鼠用单独的3mg/kg 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺或联合25mg/kg吉非替尼每日一次口服治疗。载剂对照由接受每日口服给予含0.25%甲基纤维素和0.05%吐温80的水的动物组成。除了在各单一试剂以5ml/kg给药的组合化疗组中,所有给药体积是10ml/kg。作为单一试剂给药时,2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和吉非替尼都产生统计上显著的抗肿瘤效果($p < 0.05$, ANOVA),分别有21.4%消退和49.4%的T/C。组合给予时,2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和吉非替尼产生统计上显著的86.4%消退($p < 0.05$, ANOVA)。事后杜凯氏分析显示吉非替尼作为单一试剂给药产生的抗肿瘤效果与单独和组合的2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺在统计上都不同($p < 0.05$, ANOVA)。另外,作为单一试剂给药的2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺与所述组合相比不产生显著效果($p > 0.05$, ANOVA, 事后杜凯氏法)。所有治疗组中的体重变化与载剂对照组没有显著不同($p > 0.05$, 单向方差分析, 事后杜凯氏法)。所有组的体重增加在统计上显著,除了组合组($p < 0.05$, 配对t检验)。参见图4。

[0460] 如之前的研究,用Clarke(Clarke 1997)所述方法分析可能的化合物相互作用,表明用2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺(3mg/kg)和吉非替尼(25mg/kg)的组合产生协同抗肿瘤效果,参见表2:

[0461] 表1:通过Clarke的方法评价2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺(“MET抑制剂”)和吉非替尼(“EGFR抑制剂”)组合的抗肿瘤效果:

[0462]

	C	A (MET 抑制剂)	B (EGF R 抑制剂)	AB (组合)	A/C	B/C	A/C × B/C	AB/C	差异	结果
Δ 肿瘤体积	527.9	-55.7	261	-219.2	-0.106	0.494	-0.052	-0.415	-0.36	协同作用

[0463] (说明参见表 1 下)

[0464] 在另一实验中, 荷有 HCC827GR5 皮下异种移植物的雌性无胸腺小鼠用 2- 氟 -N- 甲基 -4-[(7- 喹啉 -6- 基 - 甲基) - 咪唑并 [1, 2-b] 三嗪 -2- 基] 苯甲酰胺、吉非替尼、2 种试剂组合或载剂对照以图 5 所示剂量和方案治疗。治疗在肿瘤细胞移植后 11 天开始并连续持续 13 天。第二功效实验结束时 (细胞注射后 24 天), 用 2- 氟 -N- 甲基 -4-[(7- 喹啉 -6- 基 - 甲基) - 咪唑并 [1, 2-b] 三嗪 -2- 基] 苯甲酰胺治疗的组和组合组分成分成 2 组, 每组各 4 只动物。在没有任何治疗 (左图) 情况下观察 4 只动物, 而另 2 组的 4 只动物保持之前的每日治疗 (右图)。每周仅记录一次肿瘤体积和体重。水平线分别设为 100 和 500mm³ 肿瘤体积。先前用 2- 氟 -N- 甲基 -4-[(7- 喹啉 -6- 基 - 甲基) - 咪唑并 [1, 2-b] 三嗪 -2- 基] 苯甲酰胺单独治疗的动物中的肿瘤持续生长到 516±112mm³ 的平均 ±SEM 体积, 而组合组中动物的肿瘤达到 90±27mm³, 参见图 5 的左图。相反, 就 2- 氟 -N- 甲基 -4-[(7- 喹啉 -6- 基 - 甲基) - 咪唑并 [1, 2-b] 三嗪 -2- 基] 苯甲酰胺治疗的动物而言, 治疗延长的组中的动物仅增加到 400±80mm³ 的均值。接受组合治疗的动物的肿瘤持续消退, 平均体积从 33±1.3 变为 26.3±2.8mm³ (代表从初始体积平均消退 89.2%)。

[0465] 讨论: 3mg/kg 剂量的 MET 抑制剂 2- 氟 -N- 甲基 -4-[(7- 喹啉 -6- 基 - 甲基) - 咪唑并 [1, 2-b] 三嗪 -2- 基] 苯甲酰胺显示统计学轻微显著的肿瘤消退。当 2- 氟 -N- 甲基 -4-[(7- 喹啉 -6- 基 - 甲基) - 咪唑并 [1, 2-b] 三嗪 -2- 基] 苯甲酰胺与吉非替尼联合时, 这些消退显著增加。作为单一试剂, 以 25mg/kg 剂量给药的吉非替尼一直引起统计上显著的抗肿瘤效果, 但从未消退。药效学分析显示 MET 信号通路在 MET 抑制剂给药后下调至少 8 小时且该下调通过同时给药 EGFR 抑制剂吉非替尼得到加强, 引起组合组中大于 80% 的强肿瘤消退。重复给药后 (未显示) 分析药物浓度显示吉非替尼在联合给药时其水平增加 2-4 倍。因此, 提高肿瘤组织中与吉非替尼的接触有可能提高在所述组合组中所观察到的抗肿瘤效果改善。

[0466] 实施例 4:

[0467] 2- 氟 -N- 甲基 -4-[(7- 喹啉 -6- 基 - 甲基) - 咪唑并 [1, 2-b] 三嗪 -2- 基] 苯甲酰胺是针对 c-MET 激酶的 ATP 竞争性和可逆小分子抑制剂, 其具有高效力 (体外激酶试验中 IC₅₀ = 0.13±0.05nM) 和选择性 (相比 56 种其它人激酶的组, 选择性 >10,000 倍)。有效活性 (IC₅₀ 值: 0.2-2nM) 还在基于细胞的生物化学和功能试验中得到证实, 所述试验检测 c-MET 介导的信号转导以及 c-MET 依赖性细胞增殖、存活和迁移。在 c-MET 驱动或 HGF/

c-MET 驱动的异种移植小鼠肿瘤模型中,口服给药 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺显示在阻断/c-MET 磷酸化和肿瘤生长中有显著的体内活性。另外,与 EGFR 抑制剂吉非替尼的组合对体外和体内抑制吉非替尼抗性肺癌模型有效,所述模型携带吉非替尼敏感性 EGFR 突变和 c-MET 扩增。一大组源自多种谱系的癌细胞系的基因拷贝数变化和 mRNA 表达谱提示 c-MET 扩增在数种癌类型中存在,但在肺癌、胃癌、乳腺癌和卵巢癌中相对更频繁。HGF 表达还展示出谱系关联且在血癌、脑癌、软组织癌、肺癌和肝癌中更频繁测得。这些癌细胞系与一大组靶试剂的药物遗传学概况表明 c-MET 扩增或 HGF 和 c-MET 同时表达可高度预测对 c-MET 抑制剂的反应,所述抑制剂包括 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺。此外,在通过靶标分类的 484 个化合物种类中,c-MET 抑制剂是抑制细胞生长的最活跃化合物种类,所述细胞系有 c-MET 扩增或 HGF 和 c-MET 同时表达。重要的是,相较有类似 c-MET 水平但缺乏 HGF 表达的细胞系,HGF 和 c-MET 同时表达的细胞系还相对抗 EGFR 抑制剂。

[0468] 实施例 5:非小细胞肺癌 (NSCLC) 的临床试验

[0469] 在患者中进行关于 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和吉非替尼的安全和功效研究,所述患者带有 EGFR 突变、c-MET 扩增的 NSCLC 且在 EGFR 治疗后有进展。所述试验是一项 2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺与吉非替尼在成年患者中联合口服给药的 IB/II 期、开放标签的多中心研究,所述患者有 EGFR 突变、c-MET 扩增的非小细胞肺癌且在 EGFR 抑制剂治疗后有进展。

[0470] 纳入标准:

[0471] - 记载的 EGFR 突变 - 记载的 c-MET 扩增 - EGFR 抑制剂的先前临床受益且随后进展

[0472] - 自 EGFR 抑制剂的进展后,没有开始其它治疗

[0473] - ≥ 18 岁 - 预期寿命 ≥ 3 个月

[0474] - ECOG 行为状态评分 ≤ 2

[0475] - 性别:兼有;最小年龄为 16 岁

[0476] 排除标准:

[0477] - 不能每日一次或二次吞咽片剂

[0478] - 曾用 c-MET 抑制剂治疗

[0479] - 来自先前抗癌治疗的任何未解决毒性大于 1 级 - 囊性纤维化史

[0480] - 急性或慢性胰腺炎史

[0481] - 不能经受 MRI 或 CT 扫描

[0482] - 已知的 HIV 病史

[0483] - 经历骨髓或实体器官移植

[0484] - 临床明显伤口或肺肿瘤损伤,出血可能性增加

[0485] - 怀孕或护理。其它操作方案定义的纳入 / 排除标准也可能采用

[0486] 获得下列数据:

[0487] 一级结果测量

[0488]

结果测量	时间表	说明	安全类型
1) Ib 期：剂量限制性毒性的频率和特征	研究治疗的第一周期	周期= 28 天	是

[0489] 二级结果测量

[0490]

结果测量	时间表	说明	安全类型
总生存期(OS)	从治疗日期直到最后一个患者停止研究治疗	OS 定义为从治疗日期到任何病因所导致死亡日期之间的时间。	否
通过监测AE和SAE的频率、持续时间和严重性，及身体检查、临床实验室参数、生命体征和ECG的变化，得到的安全性	研究治疗后 30 天	SAE 收集结束于最后一项研究相关过程后 30 天。	是
通过治疗前和后p-c-MET免疫组织化学显示c-MET 信号转导抑制，	周期1的第15天	周期1 = 28天	否
2-氟-N-甲基-4-[(7-喹啉-6-基-甲基)-咪唑并[1,2-b]三嗪-2-基]苯甲酰胺和吉非替尼的血浆浓度，PK参数	周期1的第1天	周期4 = 28天	否

[0491]

包括但不限于AUC、Cmax、Tmax、半衰期、积累率。			
无进展生存期(PFS)	从治疗日期到疾病进展日期	PFS定义为从治疗日期至根据RECIST或任何原因导致的死亡而被定义为首次被记录的进展的事件日期的时间	否

[0492] 实施例 6：化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼在成年患者中联合口服给药的 IB/II 期、开放标签的多中心研究，所述患者有 EGFR 突变、c-MET 扩增的非小细胞肺癌且在 EGFR 抑制剂治疗后有进展。

[0493] 操作概况：

[0494]

操作	
标题	化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼在成年患者中联合口服给药的 IB/II 期、开放标签的多中心研究，所述患者有 EGFR 突变、c-MET 扩增的非小细胞肺癌且在 EGFR 抑制剂治疗后有进展
简短标题	化合物 A 或化合物 B+吉非替尼在 NSCLC 患者中的功效和安全性研究，所述患者在 EGFR 抑制剂治疗后有进展
发起人和临床期	诺华 Ib/II 期
调查类型	药物
研究类型	介入性
目的和基本原理	此研究设计成探索 c-MET 抑制剂化合物 A 或化合物 B 与 EGFR 抑制剂吉非替尼的组合是否会为患者提供有意义的临床益处，所述患者的肿瘤在 c-MET 和 EGFR 通路都有异常。
主要目的和	1) Ib 期: 为估计化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼的组合在有 c-MET 基因扩增的 NSCLC 患者中的 MTD 或 RP2D 2) II 期: 为估计化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼的组合在有 c-MET 基因扩增的 NSCLC 患者中的总临床活性
次要目的	1) 为确定化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼的组合的安全性和耐受性 2) 为估计化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼的组合的时间依赖性临床

[0495]

	<p>活性</p> <p>3) 为评价化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼的组的药效学作用</p> <p>4) 为鉴定化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼在 NSCLC 患者群中的 PK 概况和评价化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼之间的潜在药物相互作用</p>
研究设计	开放标签，单臂，有 Ib 期部分和 II 期部分
群体	约 58 名至少 18 岁的男性或女性患者，所述患者有 EGFR 突变、c-MET 扩增的 NSCLC 且在 EGFR 抑制剂治疗后有进展
纳入标准	<p>确认的 c-MET 通路失调</p> <p>EGFR 突变的 NSCLC 患者，所述患者发展出对 EGFR 抑制剂治疗的获得性抗性</p> <p>由 RECIST 1.1 版确定的可测量疾病</p> <p>ECOG 行为状态评分 ≤ 2</p>
排除标准	<p>先前用 c-MET 抑制剂或 HGF-靶向疗法治疗</p> <p>先前放射治疗完成于给药前少于 4 周之内，且若存在，任何急性毒性 > 1 级</p> <p>囊性纤维化史</p> <p>急性或慢性胰腺炎、胰腺手术史，或可增加胰腺炎风险的任何风险因素史</p>
研究和参照疗法	所有患者会用化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼口服给药，在第 1 周期第 1 天开始。各周期有 28 天。所有患者会持续接受研究治疗，直到疾病进展、毒性无法耐受、撤回知情同意书、或由于任何其它原因中断治疗
功效评价	根据 RECIST v1.1 的肿瘤反应评价。
安全评价	<p>化合物 A 或化合物 B 第一周期治疗（递增阶段）中 DLT 的发病率、频率和类别</p> <p>AE、SAE 的频率、持续时间和严重性</p>
其它评价	<p>血液样品中化合物 A 或化合物 B 与吉非替尼的药代动力学评价</p> <p>生物标志物评价</p>
数据分析	使用用于人口统计学的描述性统计（连续数据）和/或列联表（分类数据），以及基线特征、功效检测、安全检测、和所有相关 PK 和 PD 量

[0496]

	<p>度对数据进行概括。</p> <p>使用剂量过量对照的贝叶斯逻辑回归模型以推荐将用于出现在初始剂量组之后的剂量组的剂量水平。</p>
关键词	化合物 A 或化合物 B, 吉非替尼, NSCLC, 获得性抗性标准, c-MET 失调

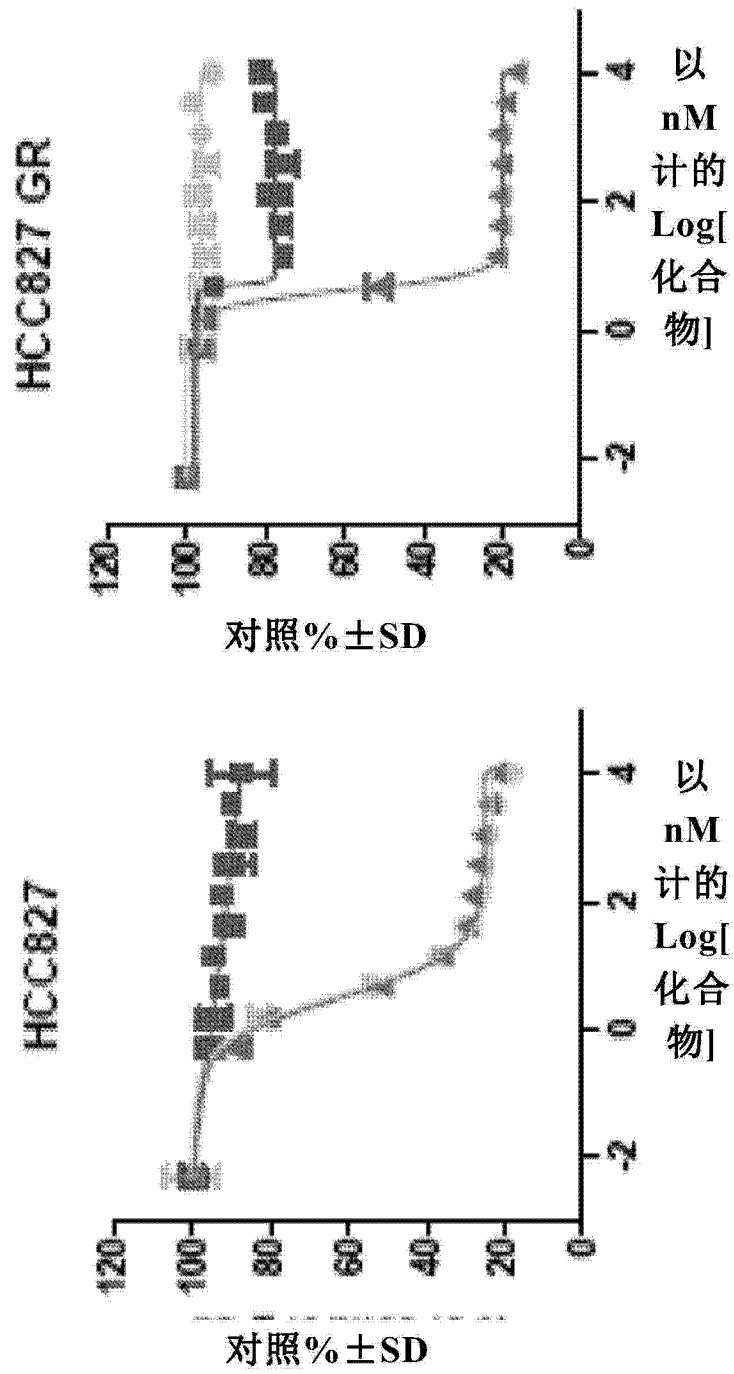


图 1

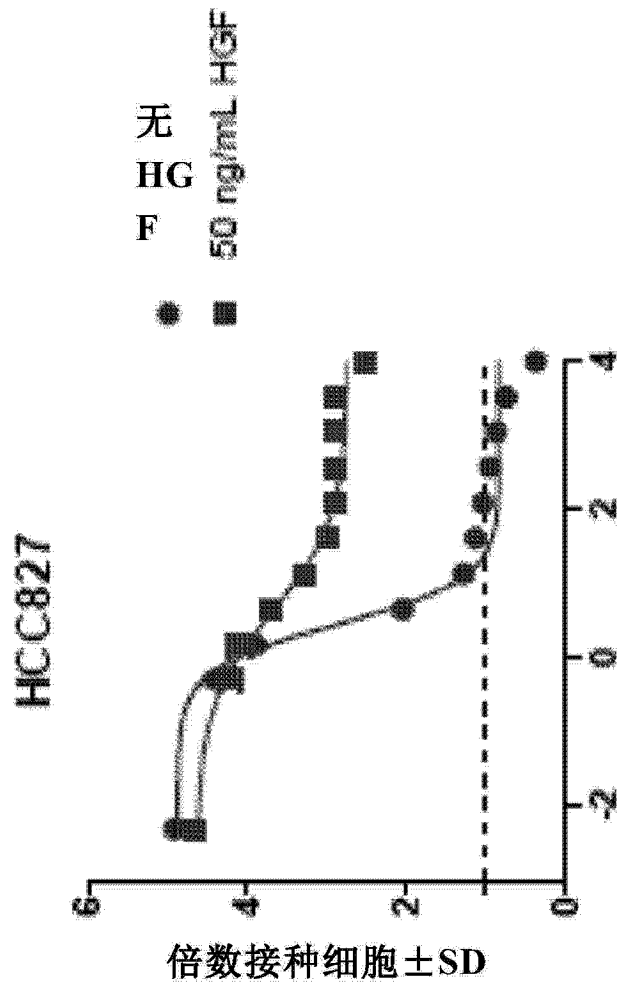


图 2

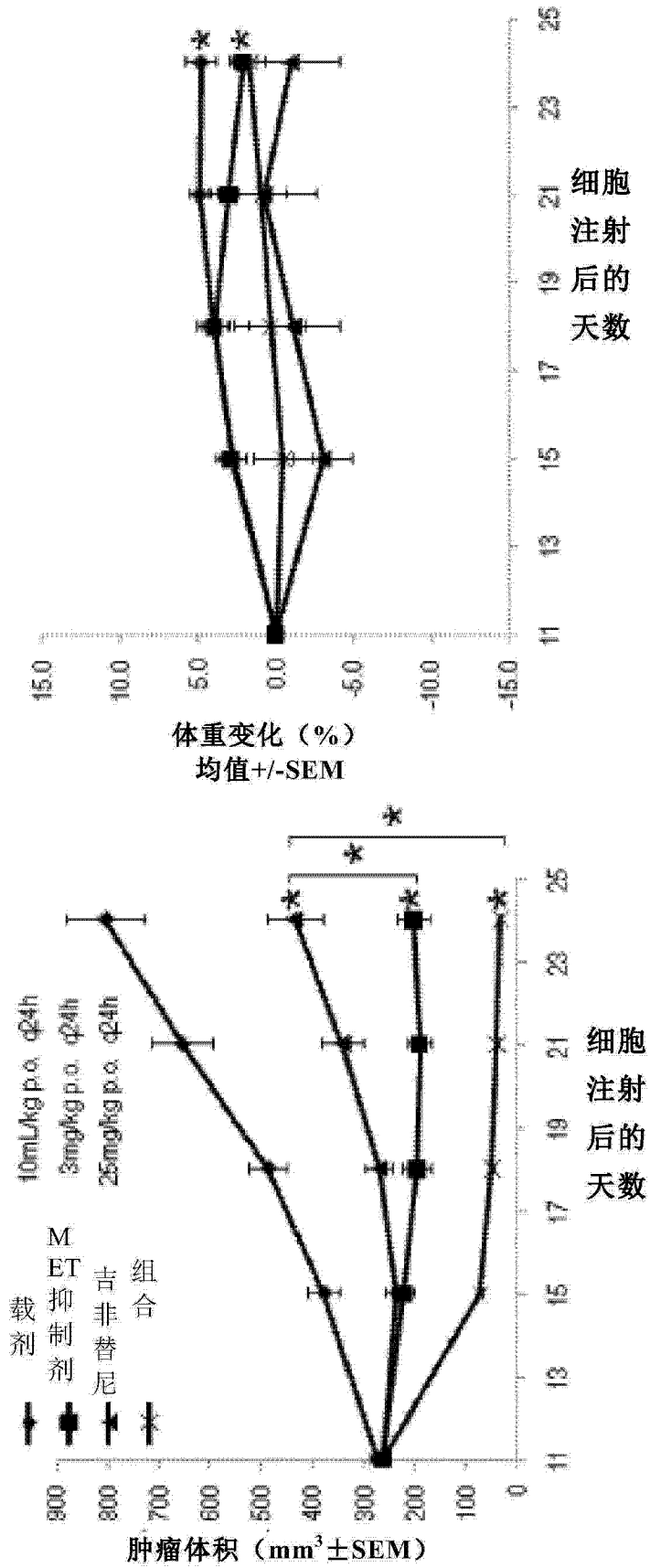


图 3

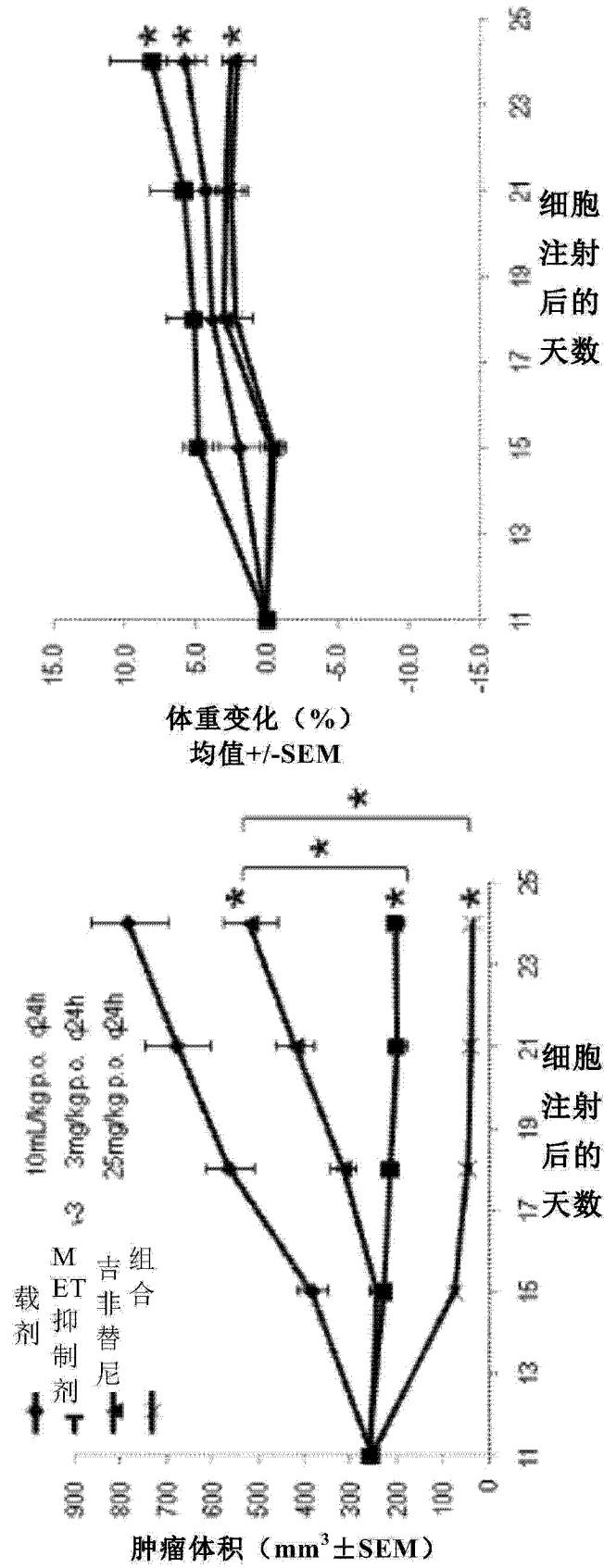


图 4

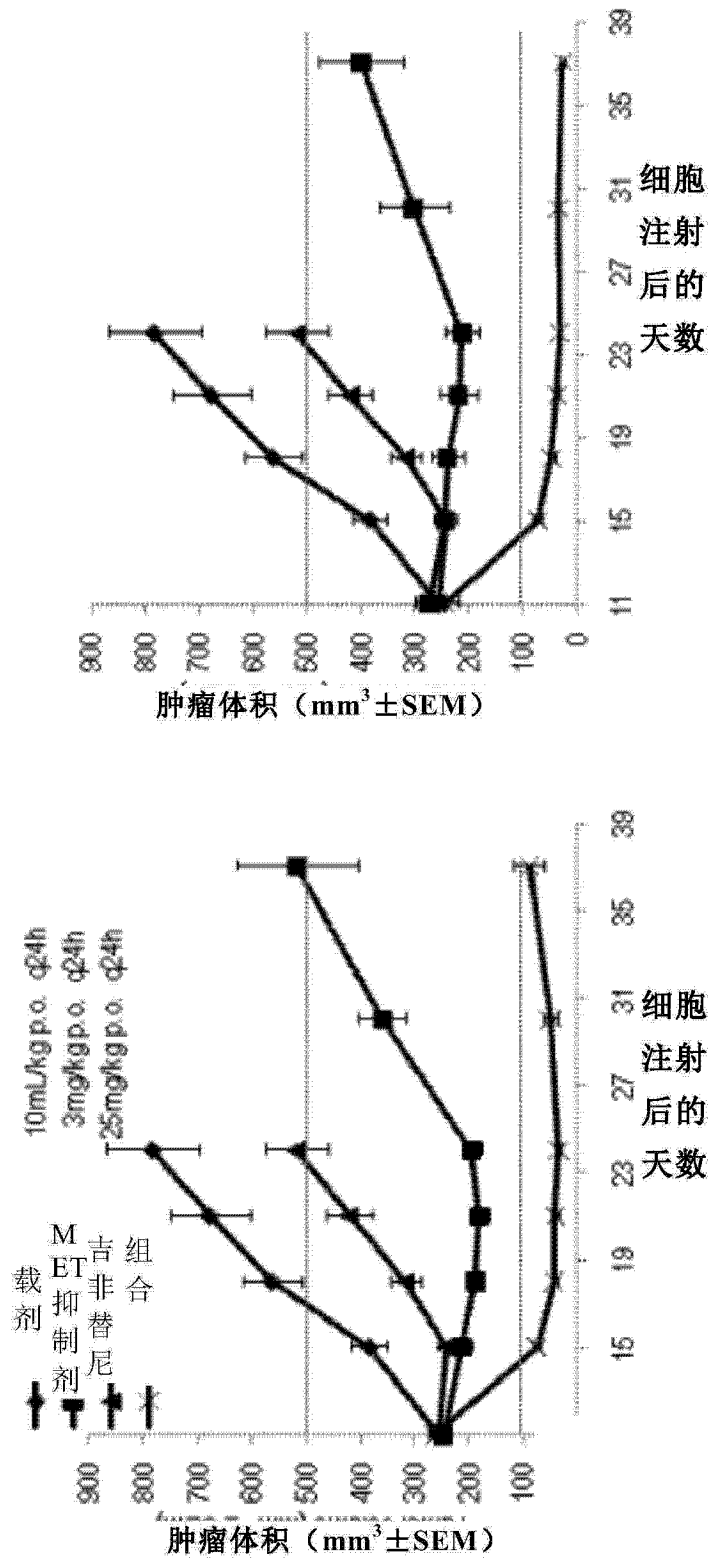


图 5