



(10) 授权公告号 CN 109689042 B

(45) 授权公告日 2022.07.12

(21) 申请号 201780052192.2

(22) 申请日 2017.08.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109689042 A

(43) 申请公布日 2019.04.26

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2016/096472 2016.08.24 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.02.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2017/098575 2017.08.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/036498 EN 2018.03.01

(73) 专利权人 北京生命科学研究所以
地址 102206 北京市昌平区中关村生命科
学园路7号

(72) 发明人 黄牛 彭士明

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桢

(51) Int.Cl.
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/04 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102186350 A, 2011.09.14
CN 102186350 A, 2011.09.14
WO 2007018943 A2, 2007.02.15
CN 102933217 A, 2013.02.13
Yoshihiro Yonekawa等. Clinical
characteristics and current treatment of
age-related macular degeneration.《Cold
Spring Harbor Perspective Medicine》.2014,
第5卷(第3期),

审查员 张冲

权利要求书7页 说明书21页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗黄斑变性的与恩他卡朋相关的化
合物

(57) 摘要

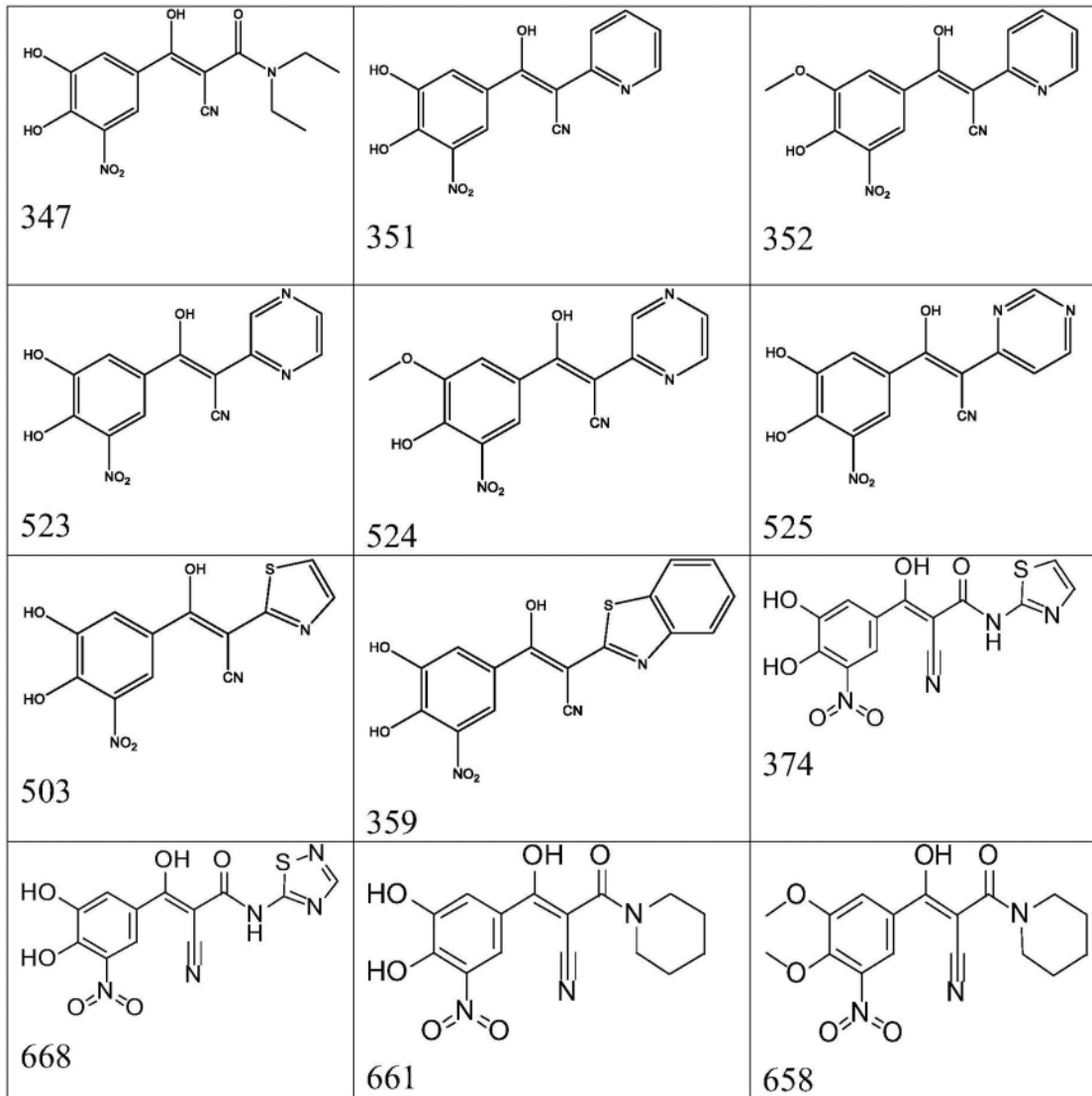
本发明提供了恩他卡朋, 恩他卡朋衍生物,
或其立体异构体、氢化物或药学上可接受的盐在
对其有需要的人中治疗或抑制黄斑变性或与年
龄相关的黄斑变性的用途以及相关组合物。

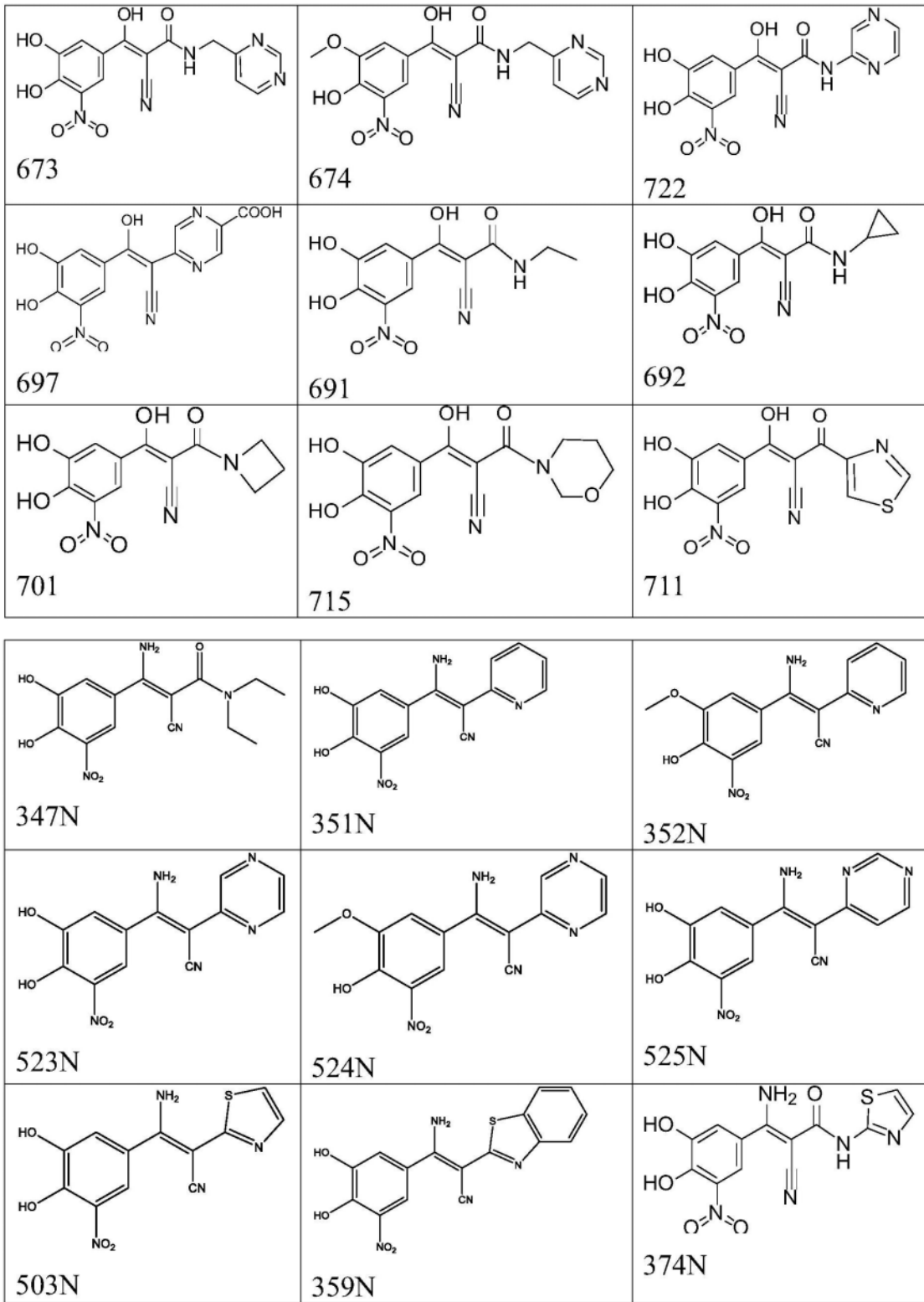
1. 包含恩他卡朋或其药学上可接受的盐作为药物活性成分的制剂在制备用于治疗或抑制有需要的人中的黄斑变性的药物中的用途,其中所述制剂不包含另一种抗帕金森药物、神经活性剂、抗肥胖剂或抗糖尿病剂。

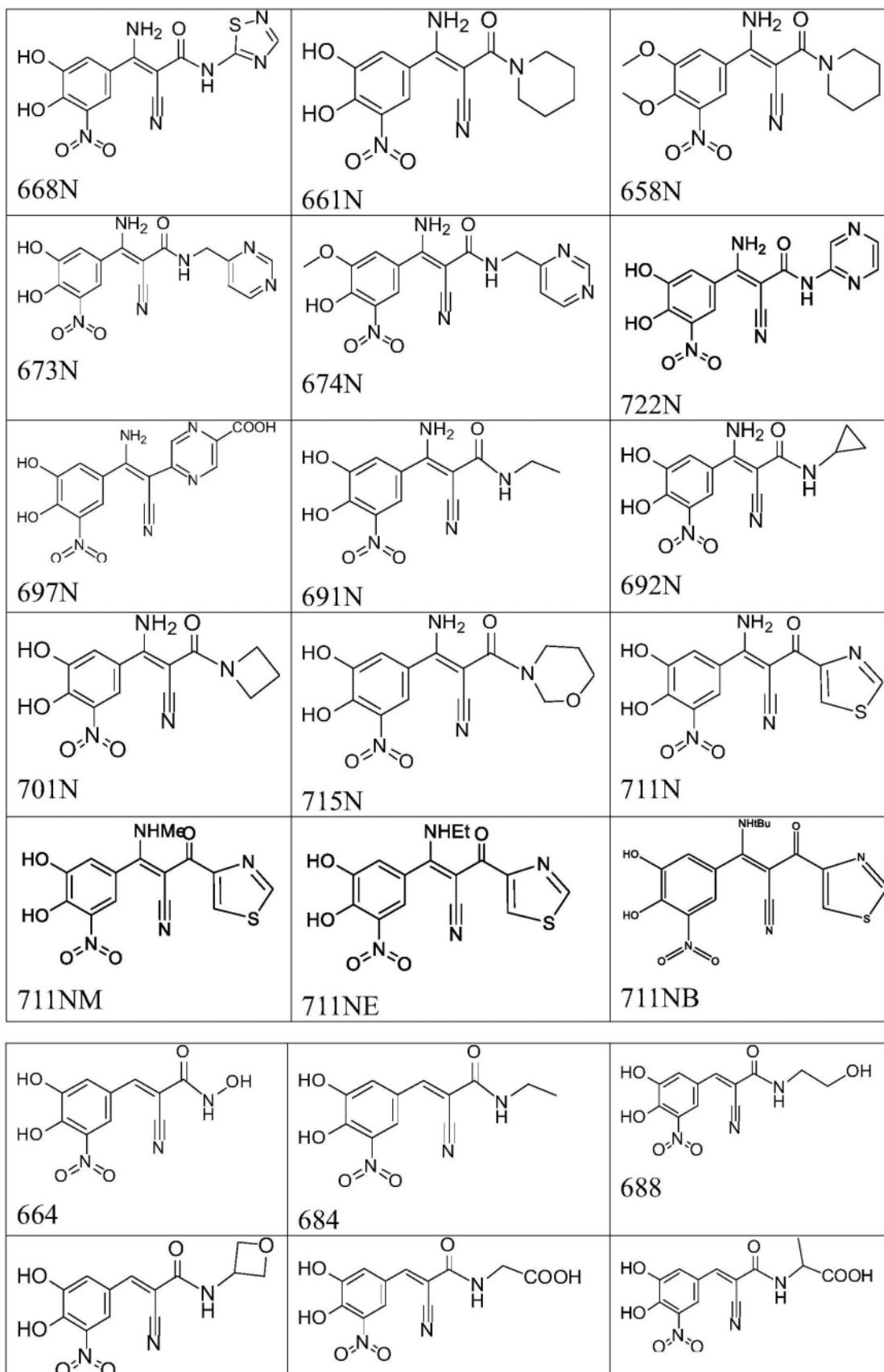
2. 权利要求1的用途,其中,所述黄斑变性为与年龄相关的黄斑变性。

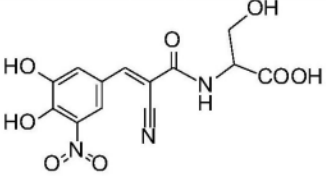
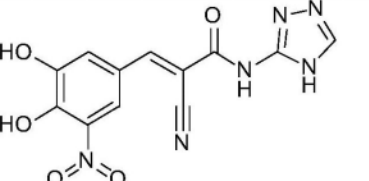

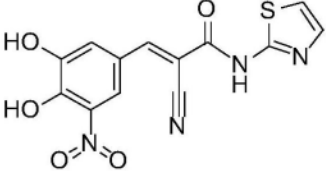
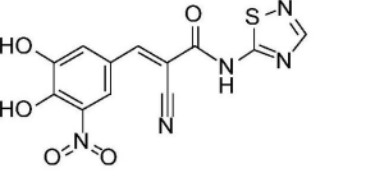
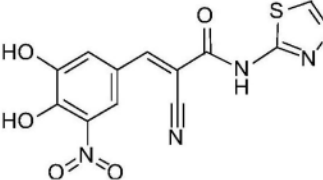
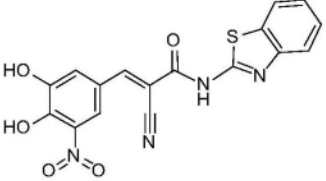
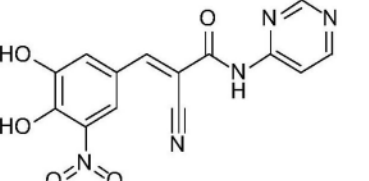
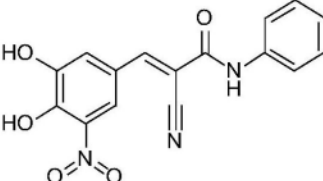
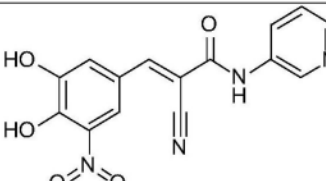
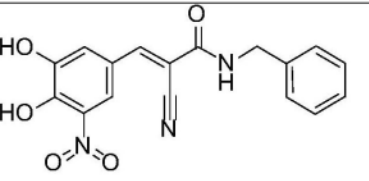
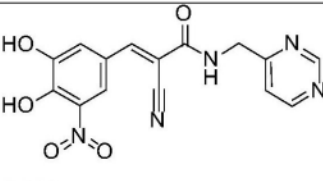
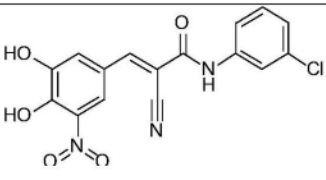
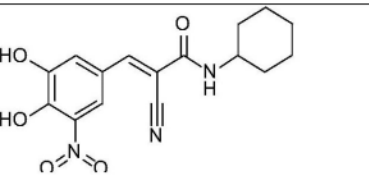
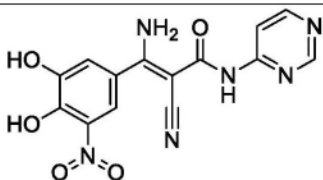
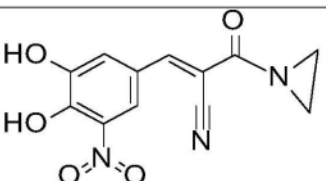
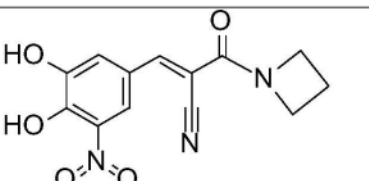
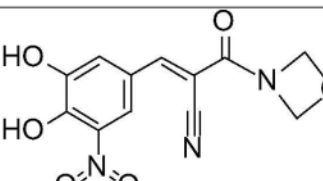
3. 恩他卡朋衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或抑制有需要的人中的黄斑变性的药物中的用途,

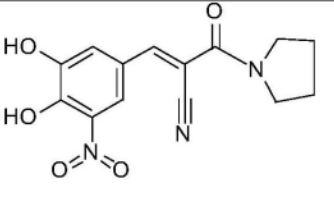
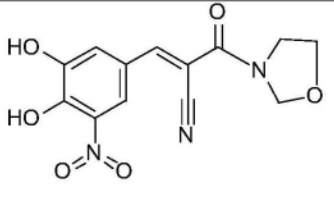
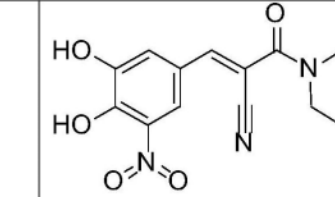
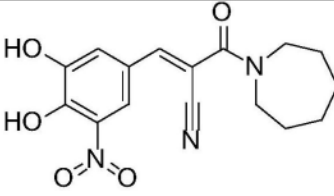
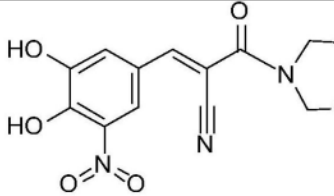
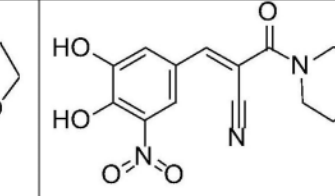
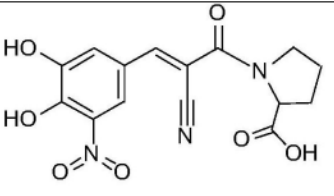
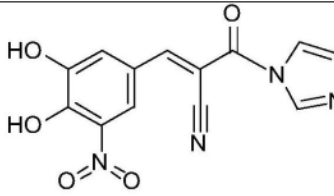
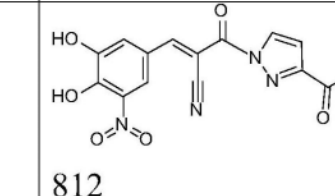
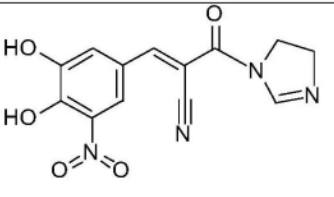
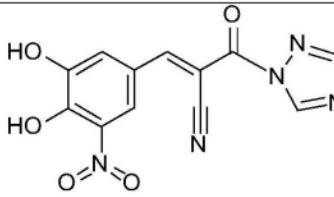
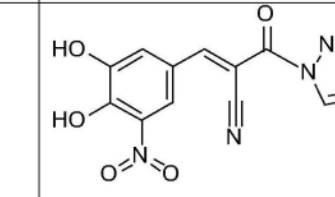
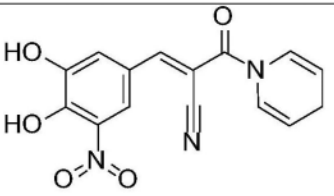
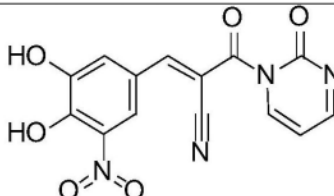
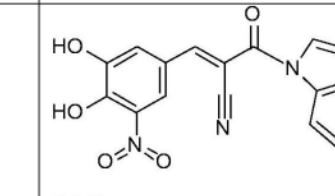
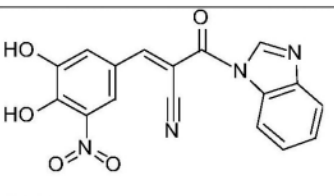
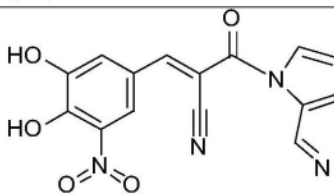
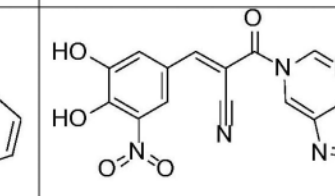
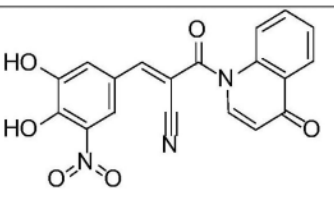
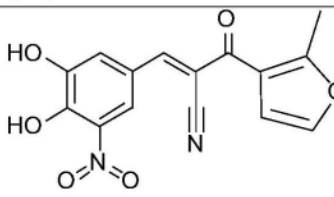
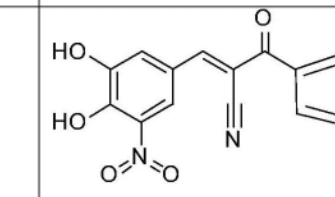
其中所述恩他卡朋衍生物选自如下化合物:

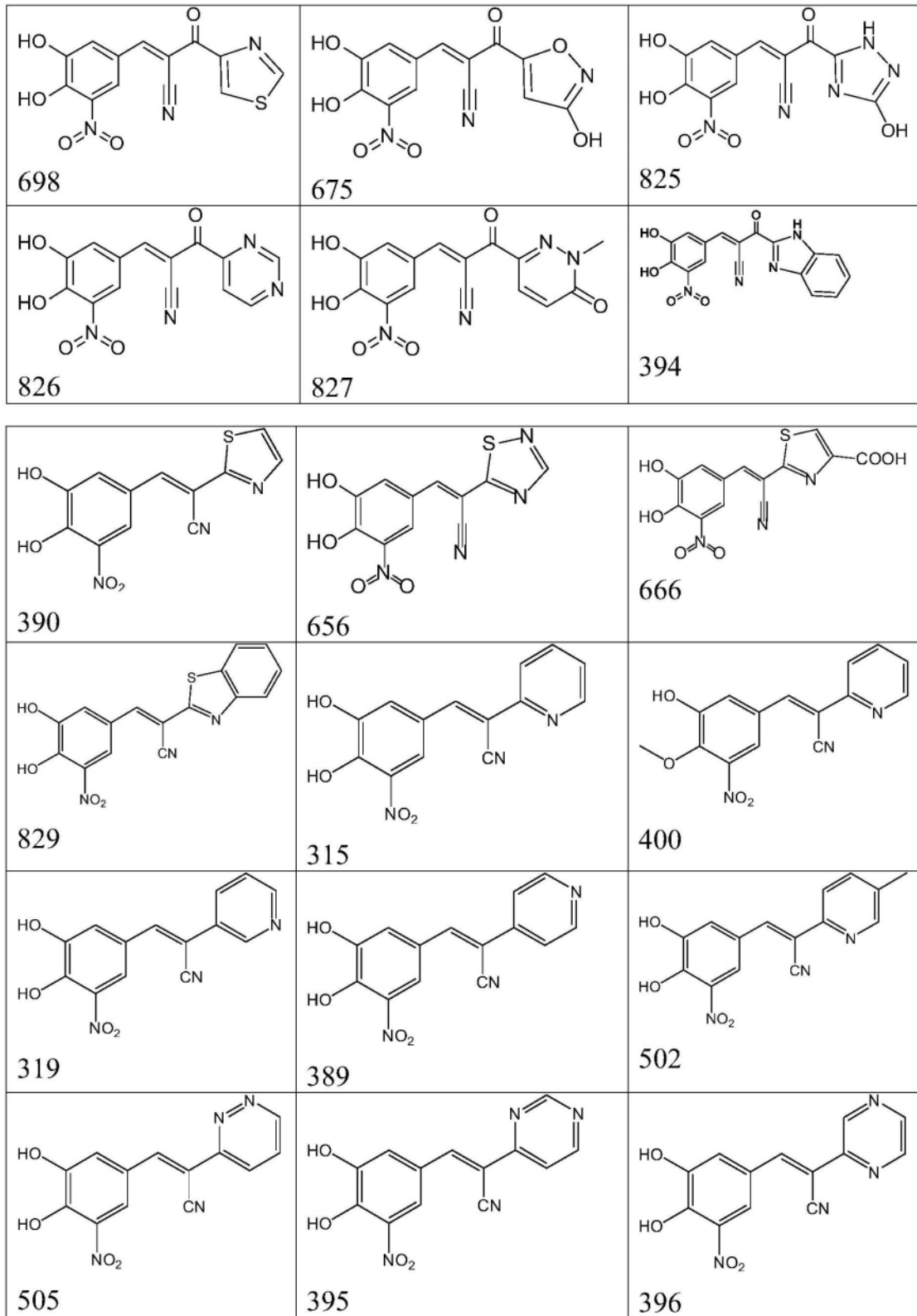


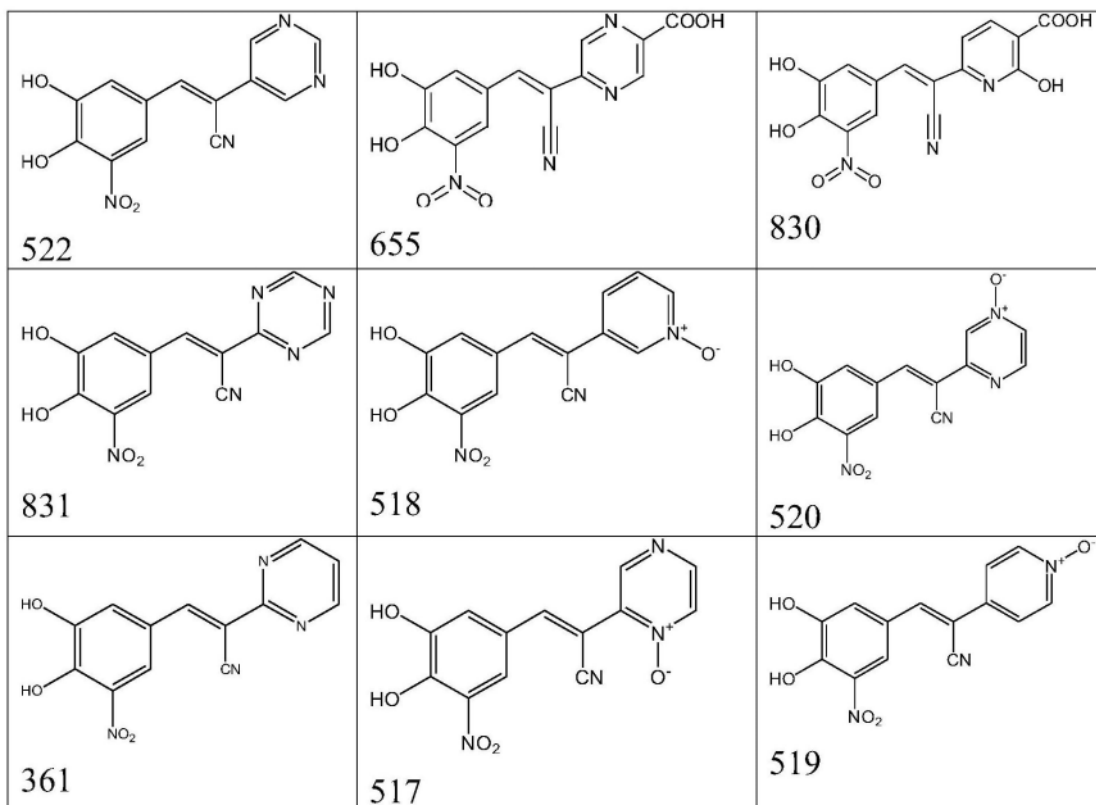




| | | |
|---|---|---|
| <p>713</p>  <p>693</p> | <p>709</p>  <p>801</p> | <p>712</p>  <p>802</p> |
| <p>331</p>  | <p>803</p>  | <p>804</p>  |
| <p>333</p>  | <p>805</p>  | <p>318</p>  |
| <p>806</p>  | <p>366</p>  | <p>807</p>  |
| <p>365</p>  | <p>380</p>  | <p>800N</p>  |
| <p>808</p>  | <p>687</p>  | <p>809</p>  |

| | | |
|--|--|---|
|  <p>317</p> |  <p>810</p> |  <p>371</p> |
|  <p>378</p> |  <p>660</p> |  <p>382</p> |
|  <p>702</p> |  <p>811</p> |  <p>812</p> |
|  <p>813</p> |  <p>814</p> |  <p>815</p> |
|  <p>816</p> |  <p>817</p> |  <p>818</p> |
|  <p>819</p> |  <p>820</p> |  <p>821</p> |
|  <p>822</p> |  <p>823</p> |  <p>824</p> |





4. 权利要求3的用途,其中,所述黄斑变性为与年龄相关的黄斑变性。

5. 权利要求1-4中任一项的用途,其中,该人没有帕金森病、肥胖、糖尿病或糖尿病性视网膜病变。

6. 权利要求1-4中任一项的用途,其中,所述药物包含用于治疗或抑制黄斑变性的第二不同药物。

7. 权利要求1-4中任一项的用途,其中,所述药物包含用于治疗或抑制与年龄相关的黄斑变性的第二不同药物。

8. 权利要求1-4中任一项的用途,其中,所述药物呈滴眼剂、软膏、凝胶或乳液的局部形式。

9. 权利要求1-4中任一项的用途,其中,所述药物呈玻璃体内注射制剂或眼内植入物制剂的形式。

10. 权利要求1-4中任一项的用途,其中,该药物是单位剂型。

11. 权利要求6的用途,其中,该第二不同药物是抗血管生成药物,该第二不同药物选自贝伐珠单抗、雷珠单抗、哌加他尼和阿柏西普。

用于治疗黄斑变性的与恩他卡朋相关的化合物

背景技术

[0001] 黄斑变性是由于视网膜黄斑的伤害可导致中央视力丧失的疾病。它影响全球数百万人,并且典型地在老年人中发生(所谓的与年龄相关的黄斑变性,AMD)。遗传因素可能在这种疾病中发挥作用,并且生活方式:吸烟、暴露在阳光下、和不健康的能量摄入是常见的危险因素。2010年,全球共有2350万患者,并且它是继白内障、早产和青光眼后导致失明的第四大常见原因。在美国,AMD是50岁以上人群中视力丧失的最常见原因。参见,例如,Mehta,S.,Age-Related Macular Degeneration.Prim Care 2015,42(3),377-91;Velez-Montoya,et al.,Current knowledge and trends in age-related macular degeneration:genetics,epidemiology,and prevention.Retina 2014,34(3),423-41。AMD无法治愈,尽管用激光凝固并且更常见地用于抑制血管生长的药物来治疗它,例如de Jong PT(2006).“Age-related macular degeneration”.N Engl J Med.355(14):1474-1485。

[0002] 我们先前在US2014/0148383A1中披露了使用与生物活性测量(包括酶活性、细胞活性和高脂肪饮食诱导的肥胖(DIO)动物模型)组合的基于结构的虚拟筛选方法鉴定已知的FDA批准的药物-恩他卡朋((2E)-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-N,N-二乙基丙-2-烯酰胺),作为FTO抑制剂。我们先前还在PCT/CN 2015/082052中披露了具有相关活性的恩他卡朋衍生物。

[0003] 恩他卡朋是用于治疗帕金森病的儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂,典型地与多巴胺衍生物左旋多巴(L-DOPA)或卡比多巴结合给予,参见Comtan完整处方信息-诺华公司(Novartis)。WO2015095257披露了用多巴胺治疗糖尿病或糖尿病性视网膜病变,并且在实施方案中,多巴胺与COMT抑制剂(诸如恩他卡朋、托卡朋或硝替卡朋)组合给予。

[0004] 在此,我们公开了恩他卡朋和相关制剂用于治疗黄斑变性或与年龄相关的黄斑变性的用途。

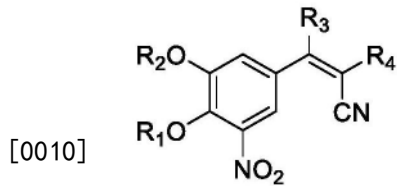
[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供了用于治疗或抑制黄斑变性、特别是与年龄相关的黄斑变性的与恩他卡朋相关的化合物、组合物和方法。

[0007] 在一个方面,本发明提供了恩他卡朋,恩他卡朋衍生物,或其立体异构体、氢化物或药学上可接受的盐在对其有需要的人中治疗或抑制黄斑变性或与年龄相关的黄斑变性的用途或使用方法,优选地,其中该人没有帕金森病、肥胖、糖尿病或糖尿病性视网膜病变。

[0008] 本发明可以用多种多样的恩他卡朋衍生物来实践,并且容易凭经验证实活性;US 5,112,861、WO 2007144169、EP 1978014A1和WO/2016/206573中披露了示例性合适的衍生物。在具体实施方案中,衍生物FTO抑制剂。

[0009] 在具体实施方案中,该恩他卡朋衍生物包含WO/2016/206573的式I的结构、其立体异构体、其氢化物或其药学上可接受的盐:



I

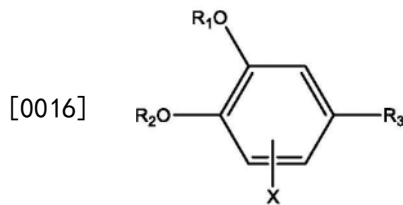
[0011] 其中：

[0012] R1和R2独立地为H或Me；

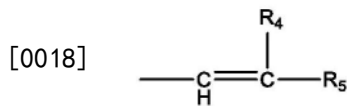
[0013] R3是H、OH或NHR，其中R是H或任选取代的、任选带杂原子的、任选环状的C1-C18烷基；并且

[0014] R4是任选取代的、任选带杂原子的、任选环状的C1-C18烷基。

[0015] 在具体实施方案中，该恩他卡朋衍生物包含US5112861的式I的结构、其立体异构体、其氢化物或其药学上可接受的盐：

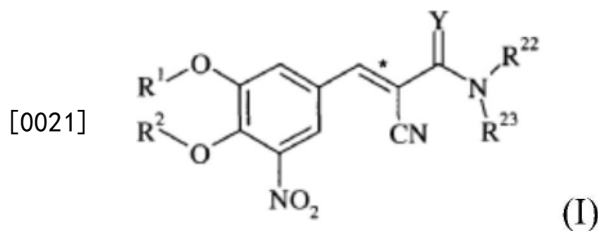


[0017] 其中R1和R2独立地代表氢、2至5个碳原子的烷基氨基甲酰基或2至5个碳原子的烷基羰基，X代表硝基或氰基，并且R3代表



[0019] 其中R4代表氰基或2至5个碳原子的烷基羰基，并且R5代表氰基；2至5个碳原子的烷基羰基；或未取代的或被1至8个碳原子的烷基或1至8个碳原子的羟烷基取代的氨基甲酰基。

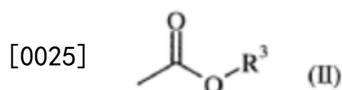
[0020] 在具体实施方案中，该恩他卡朋衍生物包含W02007144169的式I的结构、其立体异构体、其氢化物或其药学上可接受的盐：



[0022] 其中

[0023] Y是硫或氧，

[0024] R¹是下式II的基团



[0026] 或当Y是S时，R¹可以另外是H，

[0027] R^2 是H或式II的基团,可以与 R^1 相同或不同,

[0028] 每个 R^3 独立地是 (C_1-C_{20}) -烷基、 $(CR^4R^5)_x-R^6$ 、 (C_1-C_{20}) -亚烷基- (C_1-C_{20}) -烷氧基、 (C_2-C_{20}) -烯基、 (C_2-C_{20}) -炔基、 (C_0-C_{20}) -亚烷基- (C_3-C_{18}) -环烷基、 (C_0-C_{20}) -亚烷基-(3-18元)-杂环烷基、 (C_1-C_{20}) -亚烷基- (C_3-C_{18}) -环烯基、 (C_0-C_{20}) -亚烷基-(3-18元)-杂环烯基、 (C_0-C_{20}) -亚烷基- (C_6-C_{18}) -芳基、 (C_0-C_{20}) -亚烷基-(5-18元)-杂芳基、 (C_2-C_{20}) -亚烯基- (C_3-C_{18}) -环烷基、 (C_2-C_{20}) -亚烯基-(3-18元)-杂环烷基、 (C_2-C_{20}) -亚烯基- (C_3-C_{18}) -环烯基、 (C_2-C_{20}) -亚烯基-(3-18元)-杂环烯基、 (C_2-C_{20}) -亚烯基- (C_6-C_{18}) -芳基、或 (C_2-C_{20}) -亚烯基-(5-18元)-杂芳基,

[0029] 其中 R^3 的碳原子总数为至多30,

[0030] 每个 R^4 和 R^5 彼此独立地选自由以下各项组成的组:H、 (C_1-C_{20}) -烷基、 (C_1-C_{20}) -亚烷基-羟基、 (C_0-C_{20}) -亚烷基- (C_1-C_{20}) -烷氧基、OH、 (C_0-C_{20}) -亚烷基-N(R^7)CO- (C_1-C_{20}) -烷基、 (C_0-C_{20}) -亚烷基-CON(R^8)(R^9)、 (C_0-C_{20}) -亚烷基-COO- (C_1-C_{20}) -烷基、 (C_0-C_{20}) -亚烷基-N(R^{10})(R^{11})、 SO_3R^{17} 、 (C_0-C_{20}) -亚烷基- (C_6-C_{18}) -芳基、和 (C_0-C_{20}) -亚烷基-(5-18元)-杂芳基,

[0031] 或

[0032] 同一基团 (CR^4R^5) 的 R^4 和 R^5 或不同基团 (CR^4R^5) 的 R^4 和 R^5 可以一起形成具有从3至6个原子的碳环或杂环,

[0033] 另外,一个或多个非相邻基团 (CR^4R^5) 可以被O、CO、OCO、COO、CON(R^{19})、N(R^{20})CO或NR²¹替代,

[0034] R^6 独立地是H、 (C_1-C_{20}) -烷基、 (C_2-C_{20}) -烯基、 (C_2-C_{20}) -炔基、OH、O- (C_1-C_8) -烷基、O- (C_0-C_8) -亚烷基- (C_6-C_{14}) -芳基、CO-O- (C_1-C_8) -烷基、CO-N(R^{12})(R^{13})、N(R^{14})CO- (C_1-C_8) -烷基、N(R^{15})(R^{16})、 SO_3R^{18} 、 (C_0-C_{20}) -亚烷基-(5-18元)-杂芳基、或 (C_0-C_{20}) -亚烷基- (C_6-C_{18}) -芳基,

[0035] R^7 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 彼此独立地是H、或 (C_1-C_{20}) -烷基,

[0036] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 彼此独立地是H、或 (C_1-C_{20}) -烷基,

[0037] R^{22} 和 R^{23} 独立地选自由以下各项组成的组:H和 (C_1-C_{15}) -烷基,并且

[0038] x是1至14,

[0039] 其中这些烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、烷氧基、芳基、杂芳基、亚烯基和亚烷基可以是未取代的或进一步取代的。

[0040] 在实施方案中,该用途进一步包括检测黄斑变性的抑制结果的步骤。

[0041] 在其他方面,本发明提供了药物组合物或制剂,其包含:

[0042] a) 包含恩他卡朋,恩他卡朋衍生物,或其立体异构体、氢化物或其药学上可接受的盐的眼用组合物,其中该组合物不包含多巴胺或多巴胺衍生物,诸如左旋多巴(L-DOPA)或卡比多巴;

[0043] b) 局部眼用组合物,包含恩他卡朋,恩他卡朋衍生物,或其立体异构体、氢化物或药学上可接受的盐;或

[0044] c) 与用于治疗或抑制黄斑变性或与年龄相关的黄斑变性的第二不同药物共包装或共配制的包含恩他卡朋,恩他卡朋衍生物,或其立体异构体、氢化物或药学上可接受的盐的组合物。

[0045] 在实施方案中:

[0046] -该组合物或制剂不包含另一种抗帕金森药物、神经活性剂、抗肥胖剂、抗糖尿病剂和/或另一种活性药物成分(API),例如其中抗帕金森药物包括L-DOPA、丙炔苯丙胺、酪氨酸羟化酶、阿扑吗啡、抗胆碱能药物(诸如苯海索(benzhexol)和奥芬那君(orphenadrine))、以及mGluR4增效剂诸如N-苯基-7-(羟基亚氨基)环丙并[b]色烯-1a-甲酰胺(PHCCC);

[0047] -该组合物或制剂呈滴眼剂、软膏、凝胶或乳液的局部形式;

[0048] -该组合物或制剂呈玻璃体内注射制剂或眼内植入物制剂的形式;

[0049] -该组合物或制剂,其中该恩他卡朋、恩他卡朋衍生物或其药学上可接受的盐是单位剂型的;和/或

[0050] -该组合物或制剂,其中该第二药物是抗血管生成药物(例如,VEGF抑制剂),该药物选自brevacizumab、雷珠单抗、哌加他尼和阿柏西普。

[0051] 在实施方案中,该恩他卡朋,恩他卡朋衍生物,或其立体异构体、氢化物或药学上可接受的盐以滴眼剂、软膏、凝胶或乳液的局部形式施用于眼睛,或施用于眼睛的玻璃体或巩膜中,例如,通过玻璃体内注射液或植入物施用,例如,在巩膜组织内手术施用载药固体植入物(即,巩膜内递送);参见,例如,Falavarjani et al.,Eye(2013)27,787-794; Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents:a review of literature;Marra,et al.AAPS PharmSciTech.2011 Mar;12(1):362-371.Solution Formulation Development of a VEGF Inhibitor for Intravitreal Injection等。

[0052] 本发明包括本文所列举的具体实施方案的所有组合,如同每个被单独地、费力地列举一样。

[0053] 附图简述

[0054] 图1.眼血管直径。数值呈现为平均值±SE(n=10)。与模型组相比,***p<0.001。

[0055] 图2.血管直径恢复率。数值呈现为平均值±SE(n=10)。与模型组相比,***p<0.001。

[0056] 发明详述

[0057] 具体实施方案和实施例的以下描述是以说明而非限制的方式提供的。本领域技术人员将容易认识到多种非关键参数,可以改变或修改这些参数以产生基本相似的结果。

[0058] 除非另有禁忌或说明,否则在这些描述和整个说明书中,术语“一个”和“一种”意指一个/一种或多个/多种,术语“或”意指和/或,并且多核苷酸序列被理解为包括相反链以及本文所描述的替代性主链。此外,属被列举为对该属所有成员的列举的速记;例如,(C1-C3)烷基的列举是对所有C1-C3烷基:甲基、乙基和丙基(包括其异构体)的列举的速记。

[0059] 烃基是取代或未取代的直链、支链或环状烷基,烯基,炔基,酰基,芳基,芳烷基,芳烯基,芳炔基,烷芳基,烯基芳基或炔基芳基,其包含1-15个碳原子并且任选地在其碳骨架中包含一个或多个杂原子。

[0060] 如本文所用的术语“杂原子”通常意指除碳或氢以外的任何原子。优选的杂原子包括氧(O)、磷(P)、硫(S)、氮(N)和卤素,并且优选的杂原子官能团是卤代甲酰基、羟基、醛、胺、偶氮、羧基、氰基、硫氰基(thiocyanyl)、羰基、卤素、氢过氧基、亚胺、醛亚胺、异氰化物、异氰酸酯、硝酸酯、腈、亚硝酸酯、硝基、亚硝基、磷酸酯、膦酰基、硫化物、磺酰基、磺基和硫

基。

[0061] 除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分,意指直链或支链、或环状烃基,或其组合,其是完全饱和的,具有指定的碳原子数(即,C1-C8意指1至8个碳)。烷基的例子包括甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,叔丁基,异丁基,仲丁基,环己基,(环己基)甲基,环丙基甲基,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物和异构体。

[0062] 术语“烯基”本身或作为另一个取代基的一部分,意指直链或支链、或环状烃基,或其组合,该基团可以是单或多不饱和的,具有指定的碳原子数(即,C2-C8意指2至8个碳)和一个或多个双键。烯基的例子包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)及其高级同系物和异构体。

[0063] 术语“炔基”本身或作为另一个取代基的一部分,意指直链或支链烃基或其组合,该基团可以是单或多不饱和的,具有指定的碳原子数(即,C2-C8意指2至8个碳)和一个或多个三键。炔基的例子包括乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基及其更高级的同系物及异构体。

[0064] 术语“亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自烷基的二价基团,例如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。典型地,烷基(或亚烷基)将具有从1至24个碳原子,其中本发明中优选的是具有10个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链的烷基或亚烷基,通常具有8个或更少碳原子。

[0065] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其常规含义使用,并且分别是指通过氧原子、氨基或硫原子与分子的其余部分附接的那些烷基。

[0066] 除非另有说明,否则术语“杂烷基”本身或与另一个术语组合,意指稳定的直链或支链,或环状烃基,或其组合,由所述数量的碳原子和从1至3个选自下组的杂原子组成,该组由以下各项组成:O、N、P、Si和S,其中氮、硫和磷原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。该一个或多个杂原子O、N、P和S可以位于该杂烷基的任何内部位置。杂原子Si可以位于该杂烷基的任何位置,包括烷基与分子的其余部分附接的位置。例子包括 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。最多两个杂原子可以是连续的,例如像 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0067] 类似地,术语“杂亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自杂烷基的二价基团,例如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基,杂原子也可占据任一个或两个链末端(例如,亚烷氧基、亚烷二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。此外,对于亚烷基和杂亚烷基连接基团,没有暗示连接基团的取向。

[0068] 除非另有说明,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其他术语组合,分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。因此,环烷基具有指定的碳原子数(即,C3-C8意指3至8个碳)并且还可以具有一个或两个双键。杂环烷基由指定数量的碳原子和从1至3个选自下组的杂原子组成,该组由以下各项组成:O、N、Si和S,并且其中氮和硫原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。另外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子的其余部分附接的位置。环烷基的例子包括环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的例子包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。

[0069] 除非另有说明,否则术语“卤代”和“卤素”本身或作为另一个取代基的一部分,意指氟、氯、溴或碘原子。另外,诸如“卤代烷基”的术语意在包括被在从1至 $(2m'+1)$ 范围内数量的卤素原子取代的烷基,其中 m' 是烷基中碳原子的总数,这些卤素原子可以相同或不同。例如,术语“卤代(C1-C4)烷基”意在包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。因此,术语“卤代烷基”包括单卤代烷基(被一个卤素原子取代的烷基)和多卤代烷基(被在从2至 $(2m'+1)$ 个卤素原子范围内数量的卤素原子取代的烷基,其中 m' 是烷基中碳原子的总数)。除非另有说明,否则术语“全卤代烷基”意指被 $(2m'+1)$ 个卤素原子取代的烷基,其中 m' 是烷基中碳原子的总数。例如,术语“全卤代(C1-C4)烷基”意在包括三氟甲基、五氯乙基、1,1,1-三氟-2-溴-2-氯乙基等。

[0070] 术语“酰基”是指通过除去酸的羟基部分而衍生自有机酸的那些基团。因此,酰基意在包括例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、癸酰基、新戊酰基、苯甲酰基等。

[0071] 除非另有说明,否则术语“芳基”意指多不饱和的、典型地为芳族的烃取代基,其可以是单环或稠合在一起或共价连接的多环(最多三个环)。芳基的非限制性例子包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基和1,2,3,4-四氢化萘。

[0072] 术语“杂芳基”是指含有从0至4个选自N、O和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选地被氧化并且氮杂原子任选地被季铵化。杂芳基可以通过杂原子与分子的其余部分附接。杂芳基的非限制性例子包括1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-咪唑基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。

[0073] 为简洁起见,当与其他术语(例如,芳氧基、芳基硫氧基、芳烷基)组合使用时术语“芳基”包括如上定义的芳基环和杂芳基环二者。因此,术语“芳烷基”意在包括其中芳基与烷基附接的那些基团(例如,苄基、苯乙基、吡啶基甲基等),包括其中碳原子(例如,亚甲基)已被例如氧原子替代的那些烷基(例如,苯氧基甲基、2-吡啶氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基等)。

[0074] 以上术语(例如,“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)中的每一个意在包括所示基团的取代和未取代形式二者。下面提供了每种类型基团的优选取代基。

[0075] 用于烷基和杂烷基(以及被称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自以下各项的多种基团: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'-SO_2NR''$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,其数量范围是从0至3,其中具有0、1或2个取代基的那些基团是特别优选的。 R' 、 R'' 和 R''' 各自独立地是指氢,未取代的(C1-C8)烷基和杂烷基,未取代的芳基,被1至3个卤素取代的芳基,未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基,或芳基-(C1-C4)烷基。当 R' 和 R'' 与相同的氮原子附接时,它们可与该氮原子组合形成5、6或7元环。例如, $-NR'R''$ 意在包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。典型地,烷基或杂烷基将具有从0至3个取代基,其中本发明中优选的是具有两个或更少取代基的那些基团。更优选地,烷基或杂烷基将是未取代的或单取代的。最优选地,烷基

或杂烷基将是未取代的。从以上对取代基的讨论,本领域技术人员将理解,术语“烷基”意在包括诸如三卤代烷基(例如, $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$)的基团。

[0076] 用于烷基和杂烷基的优选取代基选自: $-\text{OR}'$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、卤素、 $-\text{SiR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$,其中 R' 和 R'' 是如上定义的。进一步优选的取代基选自: $-\text{OR}'$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、卤素、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ 。

[0077] 类似地,用于芳基和杂芳基的取代基是变化的并且选自:卤素、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}'-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、全氟(C1-C4)烷氧基和全氟(C1-C4)烷基,其数量范围为从0至芳族环体系上的开放化合价的总数;并且其中 R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自氢、(C1-C8)烷基和杂烷基、未取代的芳基和杂芳基、(未取代的芳基)-(C1-C4)烷基和(未取代的芳基)氧基-(C1-C4)烷基。当芳基是1,2,3,4-四氢化萘时,它可以被取代或未取代的(C3-C7)螺环烷基取代。该(C3-C7)螺环烷基可以与如本文针对“环烷基”所定义的相同方式被取代。典型地,芳基或杂芳基将具有从0至3个取代基,其中本发明中优选的是具有两个或更少取代基的那些基团。在本发明的一个实施方案中,芳基或杂芳基将是未取代的或单取代的。在另一个实施方案中,芳基或杂芳基将是未取代的。

[0078] 用于芳基和杂芳基的优选取代基选自:卤素、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、全氟(C1-C4)烷氧基和全氟(C1-C4)烷基,其中 R' 和 R'' 是如上定义的。进一步优选的取代基选自:卤素、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ 、全氟(C1-C4)烷氧基和全氟(C1-C4)烷基。

[0079] 如本文所用,取代基 $-\text{CO}_2\text{H}$ 包括其生物等排替代物;参见,例如,The Practice of Medicinal Chemistry;Wermuth,C.G.,Ed.;Academic Press:New York,1996;p.203。

[0080] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地被式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}$ -的取代基取代,其中 T 和 U 独立地为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或单键,并且 q 是从0至2的整数。可替代地,该芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地被式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}$ -的取代基取代,其中 A 和 B 独立地是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ -或单键,并且 r 是从1至3的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选地被双键替代。可替代地,该芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地被式 $-(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$ 的取代基替代,其中 s 和 t 独立地为从0至3的整数,并且 X 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'$ -、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ -。 $-\text{NR}'$ -和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ -中的取代基 R' 选自氢或未取代的(C1-C6)烷基。

[0081] 优选的取代基在本文中公开并且例举在表、结构、实施例和权利要求中,并且可以应用于本发明的所有不同化合物,即,任何给定化合物的取代基可以与其他化合物组合使用。

[0082] 在具体实施方案中,可适用的取代基独立地是取代或未取代的杂原子,取代或未取代的、任选地带杂原子的C1-C6烷基,取代或未取代的、任选地带杂原子的C2-C6烯基,取

代或未取代的、任选地带杂原子的C2-C6炔基,或取代或未取代的、任选地带杂原子的C6-C14芳基,其中每个杂原子独立地是氧、磷、硫或氮。

[0083] 在更具体的实施方案中,可适用的取代基独立地是醛、醛亚胺、烷酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基、烷基、胺、偶氮、卤素、氨基甲酰基、羰基、甲酰胺基、羧基、氰基、酯、卤素、卤代甲酰基、氢过氧基、羟基、亚胺、异氰化物、异氰酸酯、N-叔丁氧基羰基、硝酸酯、腈、亚硝酸酯、硝基、亚硝基、磷酸酯、膦酰基、硫化物、磺酰基、磺基、巯基、硫醇、硫代氰基、三氟甲基或三氟甲基醚(OCF₃)。

[0084] 术语“药学上可接受的盐”意在包括用相对无毒的酸或碱(取决于本文所述化合物上发现的特定取代基)制备的并且适用于药物用途的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的所希望的碱(纯净的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的例子包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐,或类似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的所希望的酸(纯净的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的例子包括衍生自无机酸的那些,这些无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸、或亚磷酸等,以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,这些有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、草酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸盐诸如精氨酸盐等,以及有机酸盐,这些有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性官能团二者,这些官能团允许这些化合物被转化成碱或酸加成盐。

[0085] 这些化合物的中性形式可以通过以下方式再生:使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物。该化合物的母体形式在某些物理特性上与各种盐形式不同,例如在极性溶剂中的溶解度,但是在其他方面为了本发明的目的,这些盐与该化合物的母体形式等同。

[0086] 除盐形式之外,本发明提供了呈前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下经受化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转化为本发明的化合物。例如,当置于具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,前药可以被缓慢转化为本发明的化合物。前药通常是有用的,因为在一些情况下,它们可以比母体药物更容易给予。它们可以例如是通过口服给予时比母体药物更生物可利用的。与母体药物相比,前药还具有在药理学组合物中改进的溶解度。本领域已知多种多样前药衍生物,诸如依赖于前药的水解裂解或氧化活化的那些。前药的例子(但不限于此)可以是作为酯(“前药”)给予但随后代谢水解成羧酸(活性实体)的本发明化合物。另外的例子包括本发明化合物的肽基衍生物。

[0087] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。通常,这些溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且旨在包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明所考虑的用途是等同的,并且旨在落入本发明的范围内。

[0088] 主题化合物中的一些具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物、非对映异构体、几何异构体和特别指定或描绘的手性是优选的,并且在许多情况下对于最佳活性是

关键的;然而,所有此类异构体都旨在包括在本发明的范围内。

[0089] 本发明化合物还可以在构成此类化合物的原子中的一个或多个处含有非天然比例的原子同位素。例如,这些化合物可以用放射性同位素,例如像氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C),来放射性标记。本发明化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,都旨在包括在本发明的范围内。

[0090] 术语“治疗有效量”是指将在一定程度上引发研究人员、兽医、医生或其他临床医生正在寻求的组织、系统、动物或人的生物或医学反应的主题化合物量,该生物或医学反应诸如是当给予时足以防止所治疗的病症或障碍的症状中的一种或多种的发展或在一定程度上缓解。治疗有效量将取决于化合物、疾病及其严重性和待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0091] 本发明还提供了包含主题化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,特别是包含单位剂量的主题化合物的此类组合物,特别是与描述组合物用于治疗适用疾病或病症(本文)的使用的说明书共包装的此类组合物。

[0092] 用于给予的组合物可以采用散装液体溶液或悬浮液或散装粉末的形式。然而,更常见的是,这些组合物以单位剂型呈现,以利于精确给药。术语“单位剂型”是指对于人受试者和其他哺乳动物适合作为单一剂量的物理上离散的单位,每单位含有经计算与合适的药物赋形剂结合可产生所希望的治疗效果的预定量的活性材料。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充、预测量的安瓿或注射器,或在固体组合物的情况下丸剂、片剂、胶囊、锭剂等。在此类组合物中,该化合物通常是次要组分(按重量计从约0.1%至约50%,或优选按重量计从约1%至约40%),其中其余部分为各种媒介物或载体和有助于形成所希望的剂型的加工助剂。

[0093] 用于制备可给予组合物的合适的赋形剂或载体和方法对于本领域技术人员来说是已知的或显而易见的,并且在诸如Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Co, NJ (1991) 的出版物中被更详细地描述。此外,这些化合物可以有利地与如本文所述的或在其他方面本领域已知的其他治疗剂、特别是其他抗坏死剂结合使用。因此,这些组合物可以单独地、联合地或以单一剂量单位组合给予。

[0094] 给予的量取决于化合物制剂、给予途径等,并且通常在常规试验中根据经验确定,并且取决于靶标、宿主和给予途径等,必然将发生变化。通常,根据具体应用,单位剂量的制剂中的活性化合物的量可以从约1、5、25或100至约5、25、100、500、1000或2000mg变化或调节。在具体实施方案中,单位剂型被包装在包含至少6、9或12个单位剂型的片的适配用于连续使用的合装包(诸如泡罩包)中。所使用的实际剂量可以取决于患者的要求和所治疗病症的严重程度而变化。对于特定情况的适当剂量的确定在本领域技术范围内。通常,开始用较小剂量治疗,这些较小剂量小于化合物的最佳剂量。之后,少量增加剂量直至达到在这些情况下的最佳效果。为方便起见,如果希望,可以将总日剂量分开并且在一天中分批给予。

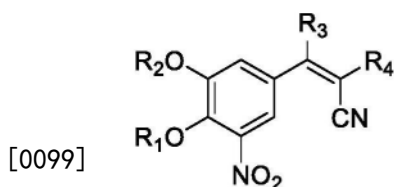
[0095] 对于预防性和/或治疗性处理,这些化合物可以通过多种方法给予,这些方法包括但不限于肠胃外、局部(topical)、口服或部分(local)给予,诸如通过气溶胶或以透皮方式。而且,根据熟练临床医生的知识,鉴于观察到的所给予的治疗剂对患者的效果并且鉴于观察到的疾病对所给予的治疗剂的反应,治疗方案(例如,剂量和给予时间)可以变化。

[0096] 在用于治疗患者的治疗有效方案的过程中,本发明的治疗剂可以治疗有效剂量和

量给予。对于更有效力的化合物,尽管最佳剂量是化合物特异的并且通常是针对每种化合物根据经验确定的,但是微克(ug)量/千克患者可以是足够的,例如,在约1、10、100、1000、10000、20000ug/kg至约10、100、1000、10000、20000或80000ug/kg患者重量的范围内。

[0097] 通常,临床试验中的常规实验将确定对于最佳治疗效果的具体范围,对于每种治疗剂、每种给予方案、以及对特定患者的给予也将取决于患者状况和对初始给予的反应性而调整到有效且安全的范围内。然而,最终给予方案将根据主治临床医生考虑诸如患者的年龄、状况和大小,以及化合物效力、所治疗疾病的严重程度的因素来判断来调节。例如,化合物的剂量方案可以是以2至4个(优选2个)分开剂量口服给予从10mg至2000mg/天、优选10至1000mg/天、更优选50至600mg/天。也可以使用间歇性治疗(例如,三周中的一周或四周中的三周)。

[0098] 在具体实施方案中,主题恩他卡朋衍生物包含W0/2016/206573的式I的结构、其立体异构体、其氢化物或其药学上可接受的盐:



I

[0100] 其中:

[0101] (a)

[0102] R1和R2独立地为H或Me;

[0103] R3是OH或NHR,其中R是H或任选取代的、任选带杂原子的、任选环状的C1-C18烷基;
并且

[0104] R4是任选取代的、任选带杂原子的、任选环状的C1-C18烷基;

[0105] (b)

[0106] R1和R2独立地为H或Me;

[0107] R3是H、OH或NHR,其中R是H或C1-C4烷基;

[0108] R4是CONHR5;并且

[0109] R5是任选取代的、任选带杂原子的、任选环状的C1-C18烷基;

[0110] (c)

[0111] R1和R2独立地为H或Me;

[0112] R3是H、OH或NHR,其中R是H或C1-C4烷基;

[0113] R4是COR5;并且

[0114] R5是任选取代的杂环C3-C18烷基,包含n元环,其中n=3-18,包括1至n-1个独立地选自N、O、S和P的杂原子;或

[0115] (d)

[0116] R1和R2独立地为H或Me;

[0117] R3是H、OH或NHR,其中R是H或C1-C4烷基;并且

[0118] R4是任选取代的杂环C3-C18烃基,包含n元环,其中n=3-18,包括1至n-1个独立地选自N、O、S和P的杂原子;特别地其中从抑制剂中排除的是化合物: CAS IDS:1364322-41-7、1150310-12-5、1150310-15-8、和143542-72-7。

[0119] 在抑制剂或组合物的实施方案中,该杂环C3-C18烃基包含:

[0120] 任选取代的3元环:氮杂环丙烷、环氧乙烷、氧氮杂环丙烷;

[0121] 任选取代的4元环:氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、氧氮杂环丁烷;

[0122] 任选取代的5元环:吡咯、1,2-二唑(吡唑)、1,3-二唑(咪唑)、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、呋喃、二氧杂环戊烯、噻吩;

[0123] 任选取代的6元环:吡啶、二嗪、三嗪、噁嗪、噻嗪、二噁英、氧硫杂环己二烯(oxathiine)、二硫杂环己二烯(dithiine);

[0124] 任选取代的9元环:吡啶、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并呋喃,苯并二氧杂环戊烯、苯并噻吩、苯并二硫杂环戊二烯;或

[0125] 任选取代的10元环:喹啉、喹喔啉、喹唑啉、色烯、苯并二噁英、硫代色烯、苯并二硫杂环己二烯(benzodithiine)。

[0126] 在该抑制剂或组合物的实施方案中,任选取代的、任选带杂原子的、任选环状的C1-C18烃基在每种情况下是任选取代的C1-C9烷基、C2-C9烯基、C2-C9炔基、或C5-C14芳基,包含1-5个杂原子(为N、S、O或P,包括1-5个氮原子),或被该烃取代的杂原子。

[0127] 在该抑制剂或组合物的实施方案中:

[0128] R1和R2中的一个或两个是H;

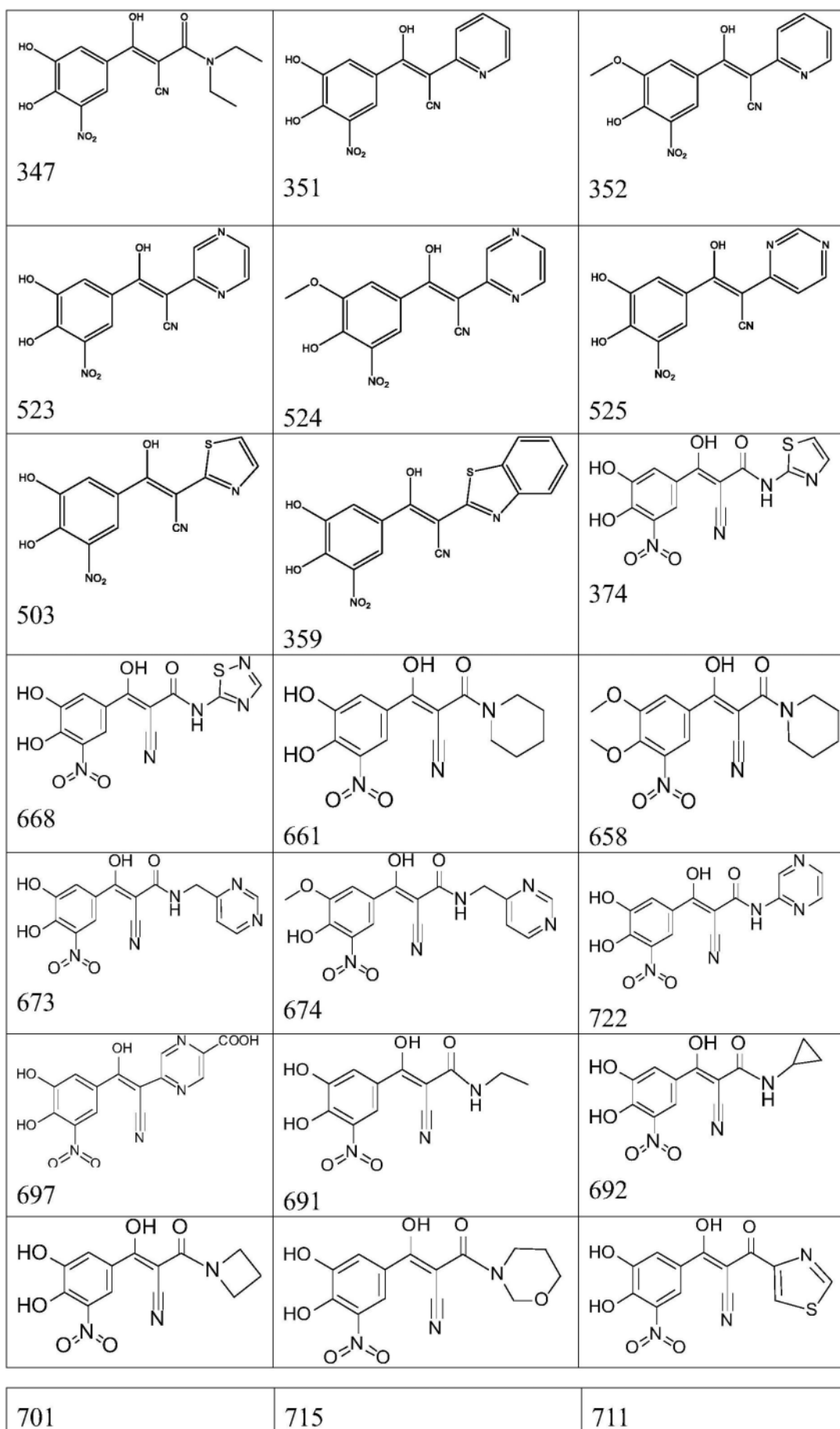
[0129] R3是OH;和/或

[0130] R是H或C1-C4烷基,尤其是Me。

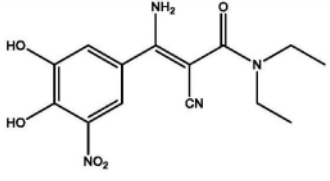
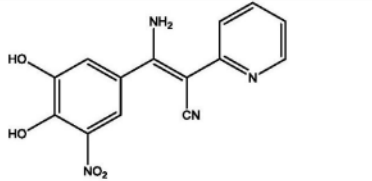
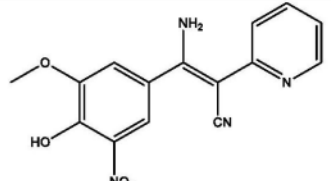
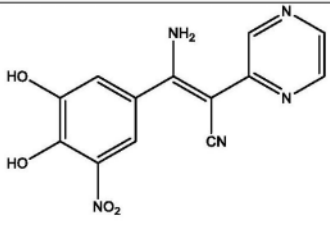
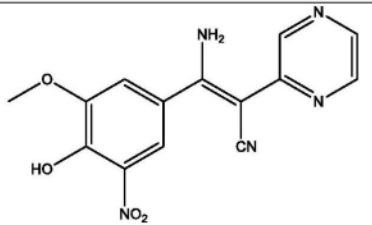
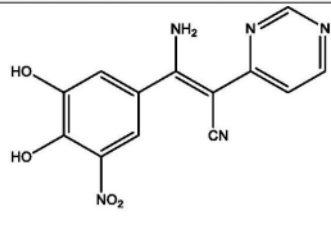
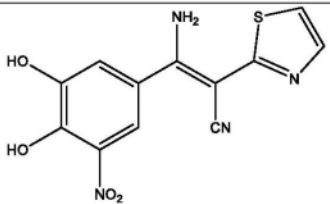
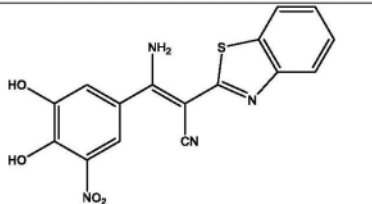
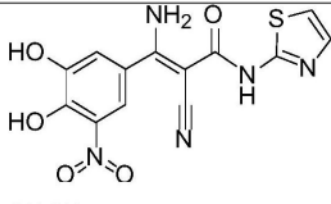
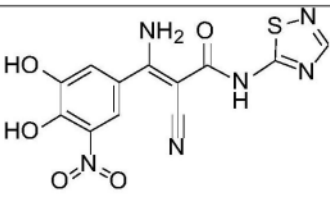
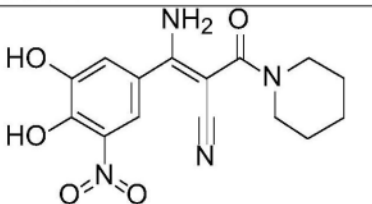
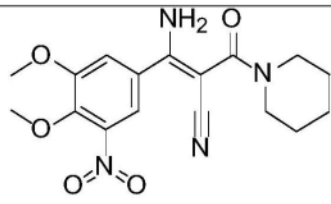
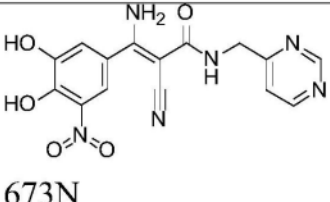
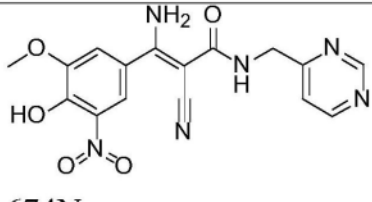
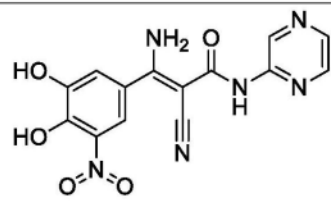
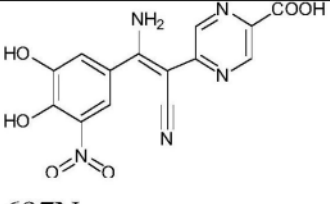
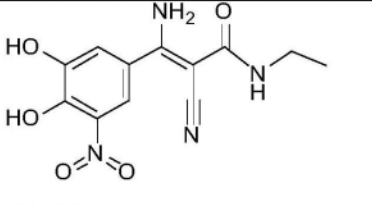

[0131] 本发明包括本文所列举的具体实施方案的所有组合,如同每个被单独地、费力地列举一样。例如,小节(a)包括多种组合,其中:R1和R2为H;R3是NH₂;并且R4是6元环(为吡啶),并且小节(d)包括多种组合,其中R1和R2为Me;R3是OH;并且R4是1,3-二唑。

[0132] 在实施方案中,该抑制剂是下表中的。

[0133] 表1. 小节(a) 抑制剂

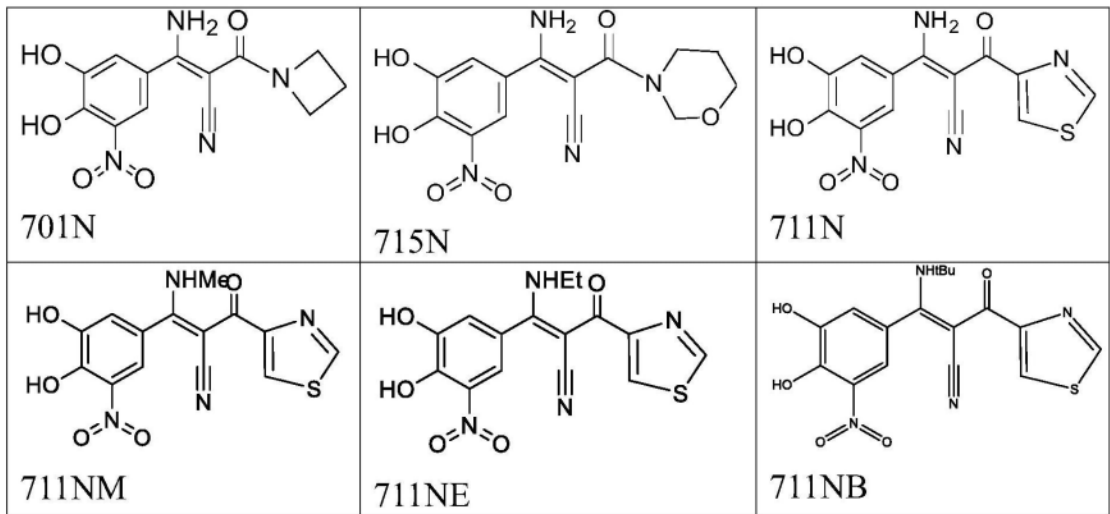


[0136] 表2. 小节 (a) 抑制剂。

| | | |
|---|--|---|
|  <p>347N</p> |  <p>351N</p> |  <p>352N</p> |
|  <p>523N</p> |  <p>524N</p> |  <p>525N</p> |
|  <p>503N</p> |  <p>359N</p> |  <p>374N</p> |
|  <p>668N</p> |  <p>661N</p> |  <p>658N</p> |
|  <p>673N</p> |  <p>674N</p> |  <p>722N</p> |
|  <p>697N</p> |  <p>691N</p> |  <p>692N</p> |

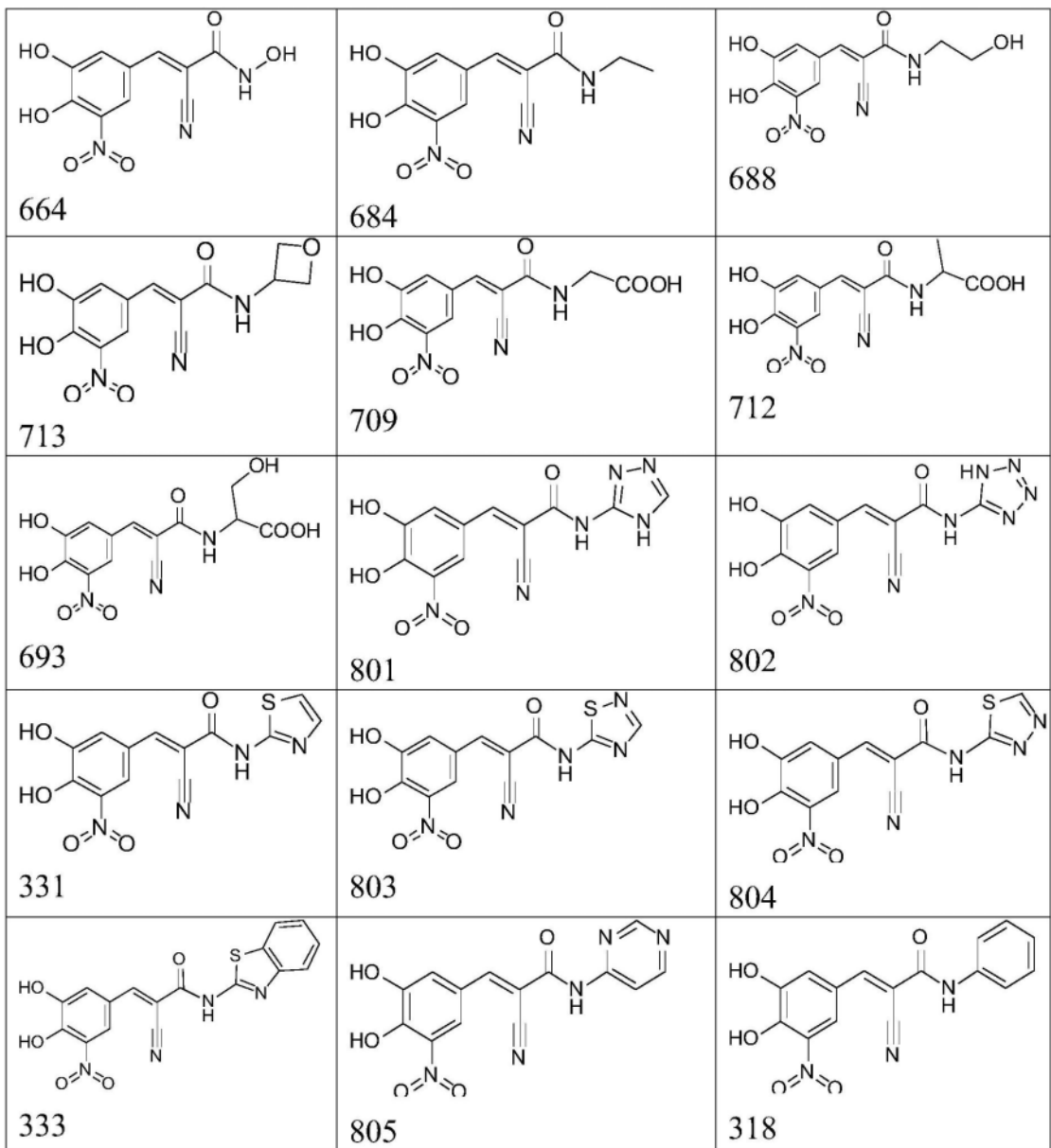
[0137]

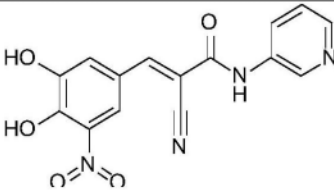
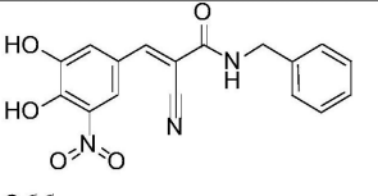
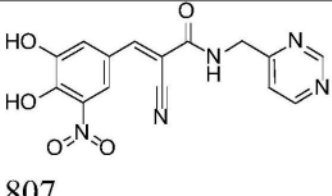
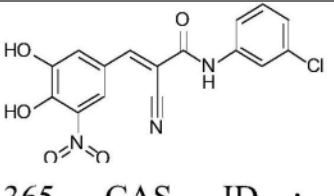
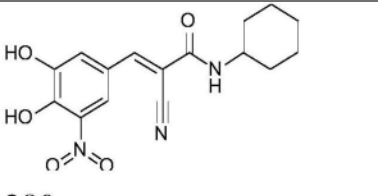
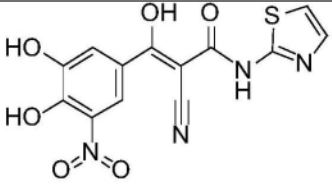
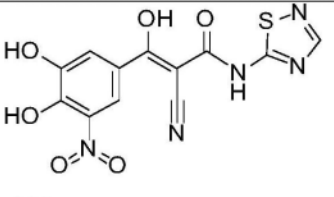
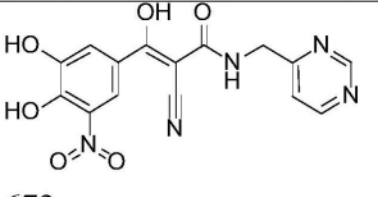
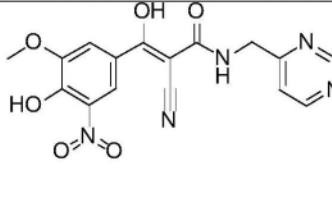
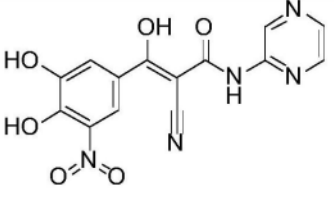
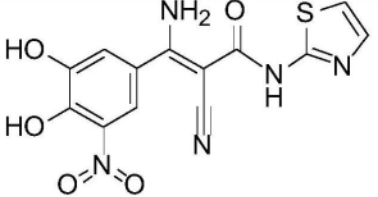

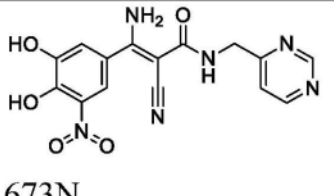
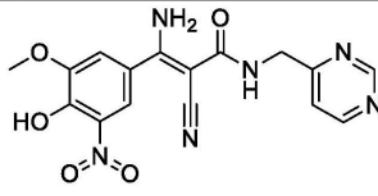
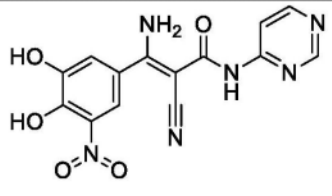
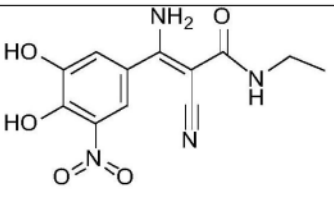
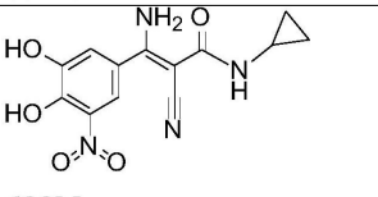
[0138]



[0139] 表3. 小节 (b) 抑制剂。

[0140]

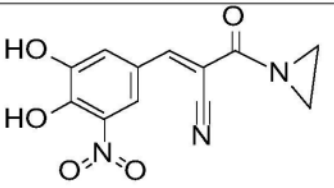
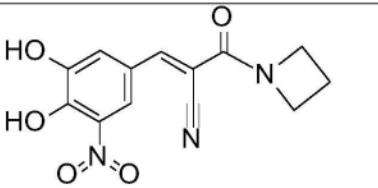
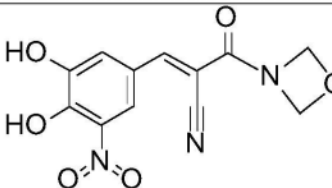


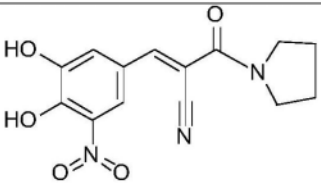
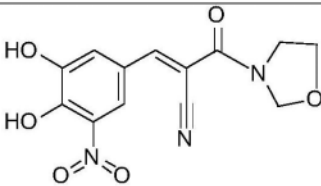
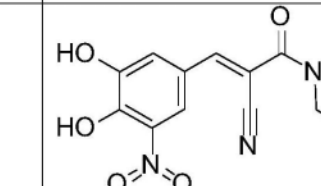
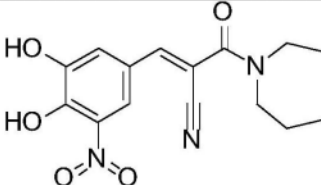
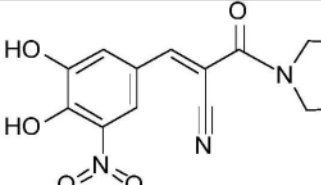
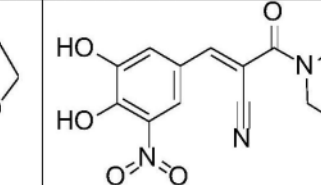
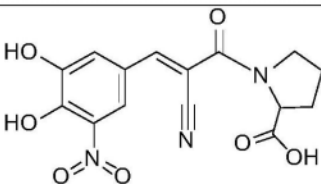
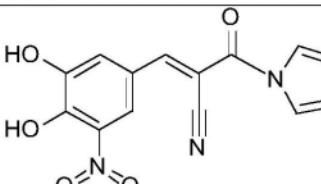
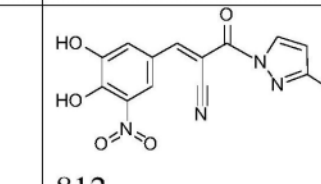
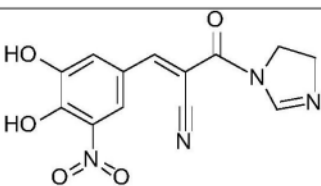
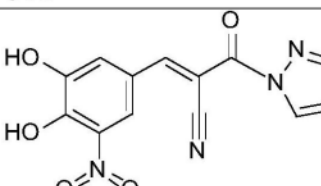
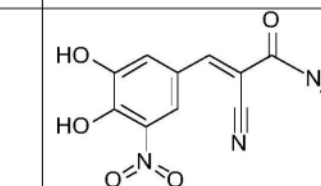
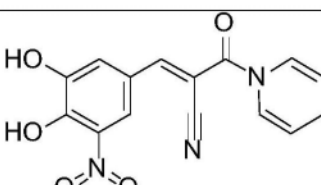
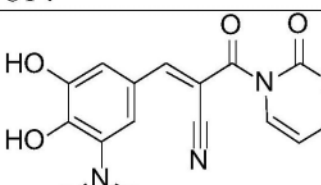
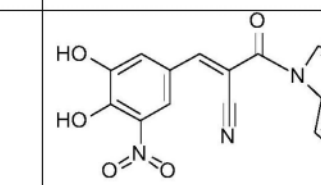
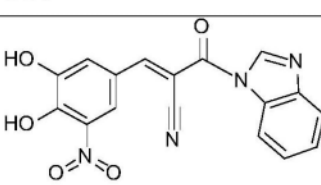
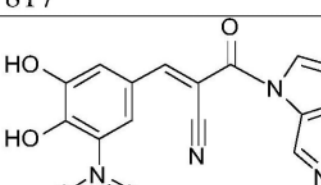
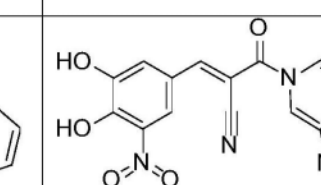
| | | |
|--|--|---|
|  <p>806</p> |  <p>366</p> |  <p>807</p> |
|  <p>365 CAS ID : 1150310-12-5</p> |  <p>380</p> |  <p>374</p> |
|  <p>668</p> |  <p>673</p> |  <p>674</p> |
|  <p>722</p> |  <p>374N</p> |  <p>668N</p> |
|  <p>673N</p> |  <p>674N</p> |  <p>800N</p> |
|  <p>691N</p> |  <p>692N</p> | |

[0141]

[0142] 表4. 小节 (c) 抑制剂。

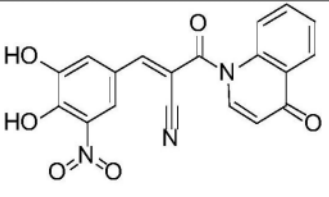
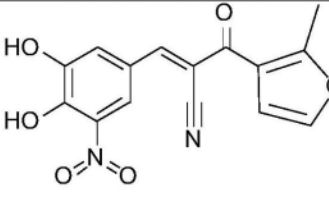
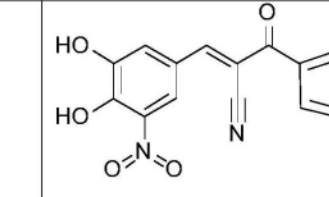
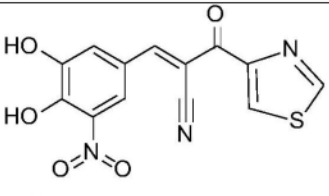
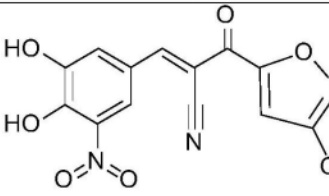
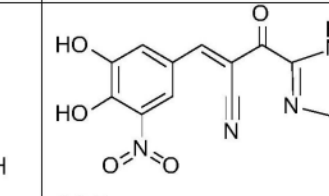
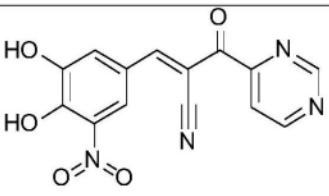
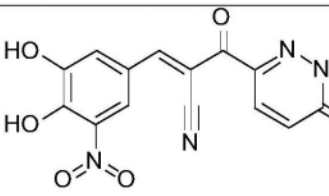
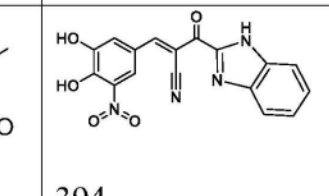
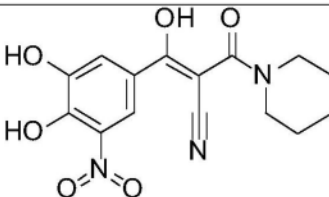
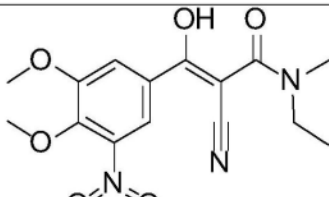
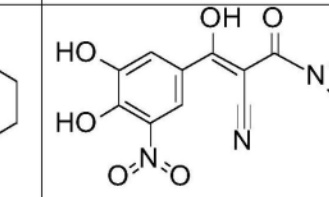
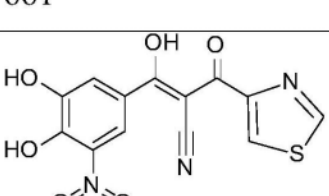
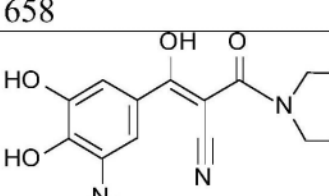
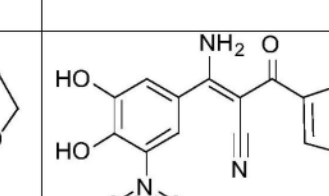
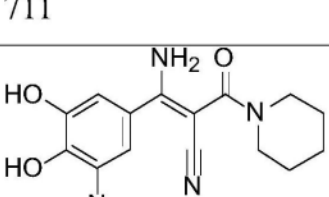
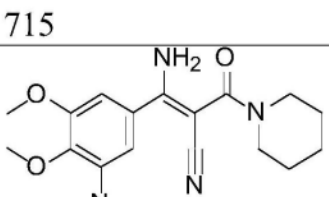
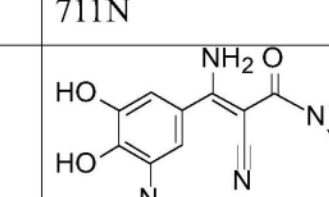
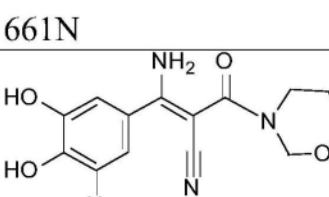
[0143]

| | | |
|---|--|---|
|  |  |  |
|---|--|---|

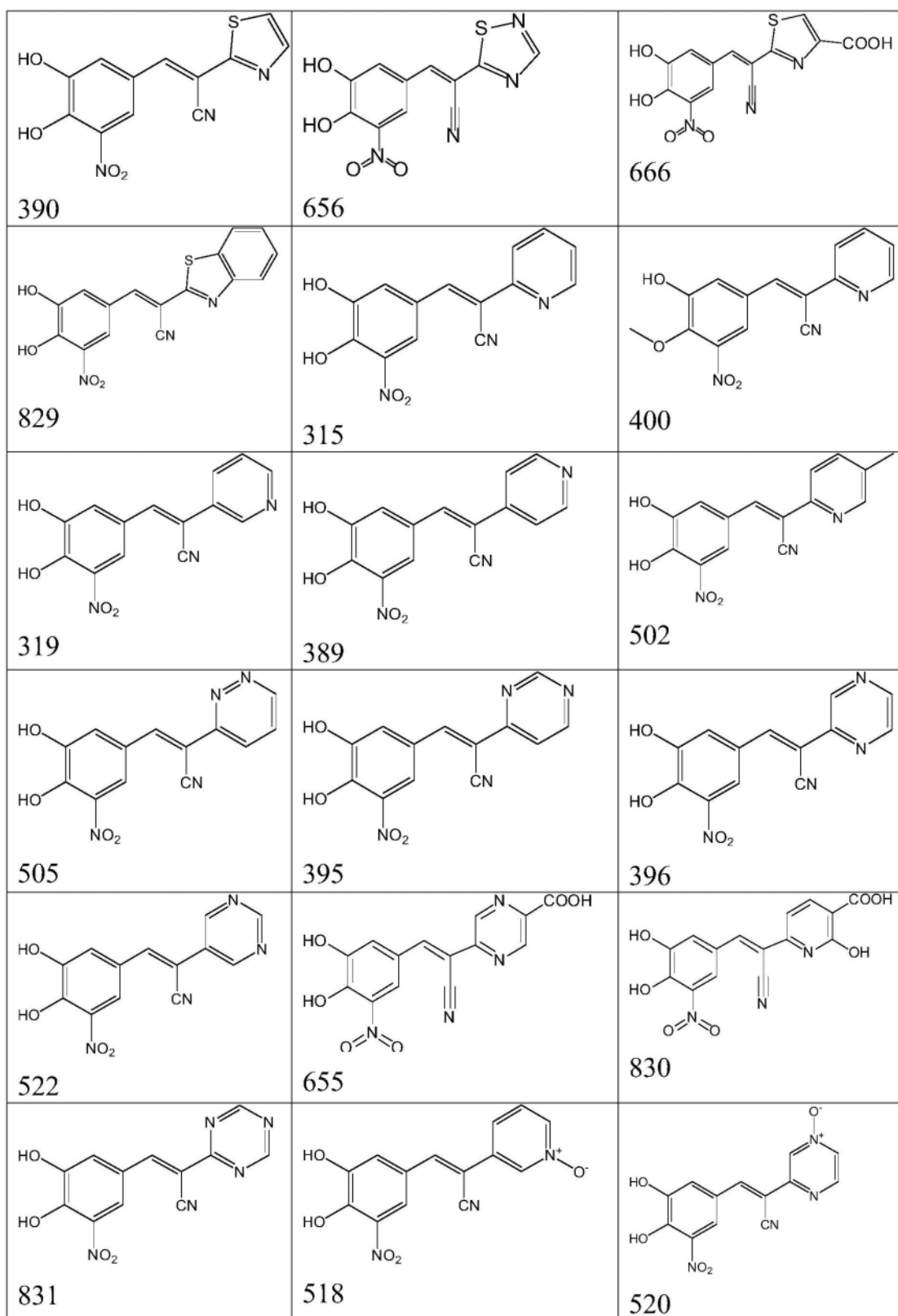
| | | |
|---|---|---|
| 808  317 | 687  810 | 809  371 CAS ID: 1150310-15-8 |
|  378 |  660 |  382 |
|  702 |  811 |  812 |
|  813 |  814 |  815 |
|  816 |  817 |  818 |
|  819 |  820 |  821 |

[0144]

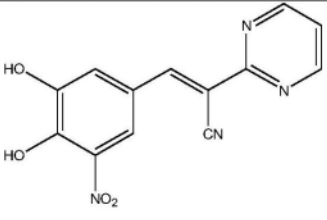
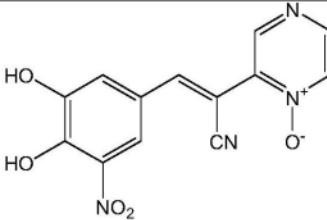
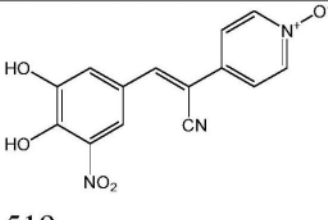
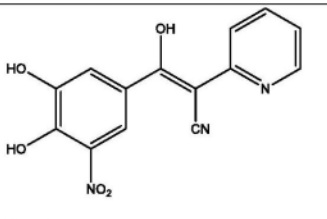
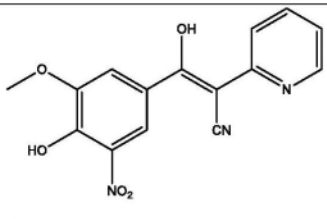
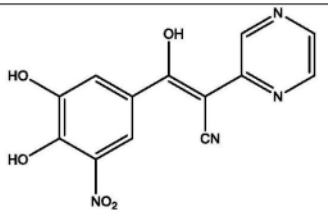
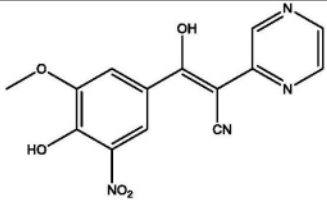
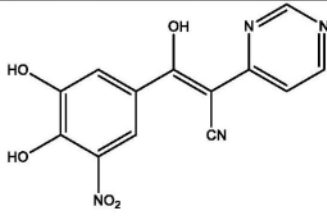
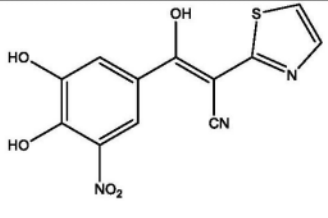
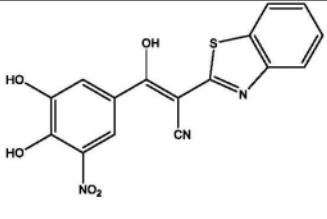
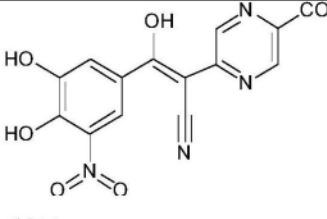
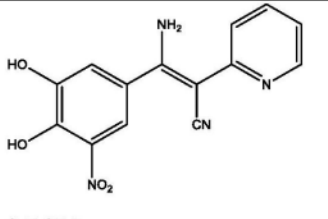
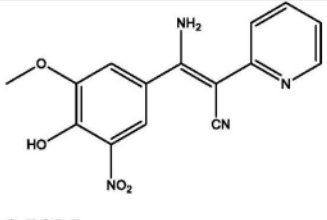
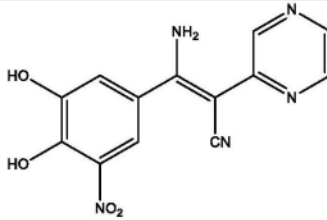
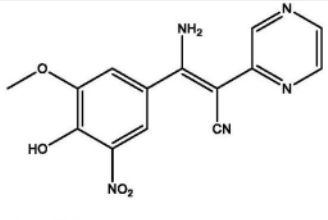
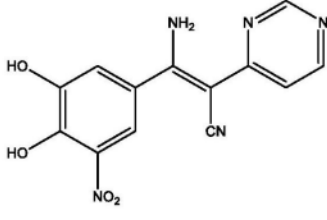
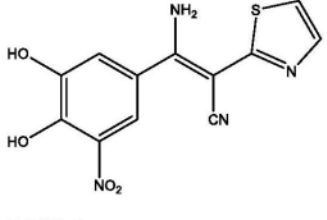
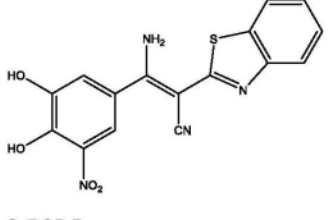
[0145]

| | | |
|---|---|---|
|  <p>822</p> |  <p>823</p> |  <p>824</p> |
|  <p>698</p> |  <p>675</p> |  <p>825</p> |
|  <p>826</p> |  <p>827</p> |  <p>394</p> |
|  <p>661</p> |  <p>658</p> |  <p>701</p> |
|  <p>711</p> |  <p>715</p> |  <p>711N</p> |
|  <p>661N</p> |  <p>658N</p> |  <p>701N</p> |
|  <p>715N</p> | | |

[0146] 表5. 小节(d) 抑制剂。



[0147]

| | | |
|--|---|---|
|  <p>361 CAS ID: 143542-72-7</p> |  <p>517</p> |  <p>519</p> |
|  <p>351</p> |  <p>352</p> |  <p>523</p> |
|  <p>524</p> |  <p>525</p> |  <p>503</p> |
|  <p>359</p> |  <p>697</p> |  <p>351N</p> |
|  <p>352N</p> |  <p>523N</p> |  <p>524N</p> |
|  <p>525N</p> |  <p>503N</p> |  <p>359N</p> |

[0148]

[0149]



[0150] 化合物制备。

[0151] EP 1978014披露了用于制备恩他卡朋的方法；代表性衍生物的合成充分公开于WO/2016/206573中，不在此赘述。

[0152] 治疗活性

[0153] 我们测量了恩他卡朋和代表性恩他卡朋衍生物在缺氧诱导的视网膜病变斑马鱼模型中的治疗功效(Cao et al., Hypoxia-induced retinopathy model in adult zebrafish. Nat Protoc 2010, 5(12), 1903-10)。

[0154] 我们测量了恩他卡朋和几种代表性恩他卡朋衍生物对缺氧诱导的视网膜病变斑马鱼模型的治疗效果。将转基因Tg(fli1a:EGFP)斑马鱼用氯化钴处理4天以诱导视网膜病变。将斑马鱼用氯化钴和连续浓度为5 μ M、15 μ M和50 μ M的恩他卡朋或衍生物处理4天。作为阳性对照，将斑马鱼用氯化钴和含有0.3 μ g/mL洋地黄苷(digitalin)和2 μ g/mL七叶苷(esculin)的100 μ L/mL施图伦滴眼剂(eye-drops aугentropfen stulln mono)处理。

[0155] 模型组中的眼血管直径(22.40)显著大于未处理组中的眼血管直径(17.08, $p < 0.001$)，模型组中的眼球体积小于未处理对照组中的眼球体积，并且模型组中的内丛状层和外丛状层比未处理对照组细。作为阳性对照，施图伦滴眼剂抑制视网膜血管生成并且修复视网膜结构(表1)。

[0156] 处理4天后，用浓度为5 μ M、10 μ M和50 μ M的恩他卡朋处理的斑马鱼中的视网膜血管直径(blood diameters)为19.33、17.39和17.47(与模型组相比, $p < 0.001$) (图1)，并且血管直径恢复率分别为58%、94%和93% (图2)。恩他卡朋处理后，眼球体积较大(图2)。恩他卡朋处理组内丛状层和外丛状层比模型组中的厚。代表性恩他卡朋衍生物的结果是一致的，并且表明，恩他卡朋及其活性衍生物抑制缺氧诱导的视网膜新血管生成并且改善视网膜病变的组织病理学。

[0157] 表1. 恩他卡朋抑制斑马鱼中的视网膜血管生成 (n=10)

| [0158] | 组 | 浓度 | 血管直径 (平均值 \pm SE) | 恢复率 (%) |
|--------|---|----|------------------------|---------|
| | | | | |

| | | | | |
|--------|-------|------------------------------|---------------|--------|
| | 未处理对照 | - | 17.08 ± 0.51 | - |
| | 模型 | - | 22.40 ± 0.44 | - |
| [0159] | 施图伦 | 洋地黄苷0.3 μg/mL, 七叶苷2 μg/mL | 16.90±0.72*** | 103*** |
| | | 5 μM | 19.33±0.52*** | 58*** |
| | 恩他卡朋 | 15 μM | 17.39±0.49*** | 94*** |
| | | 50 μM | 17.47±0.29*** | 93*** |

[0160] 与模型组相比,***p<0.001,单位:像素

[0161] 应当理解,本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且根据它们进行的各种修改或改变将为本领域技术人员知晓,并且应包括在本申请的精神和范围内以及所附权利要求的范围内。将本文引用的所有出版物、专利、和专利申请(包括其中的引用)出于所有目的通过援引方式以其全文特此结合。

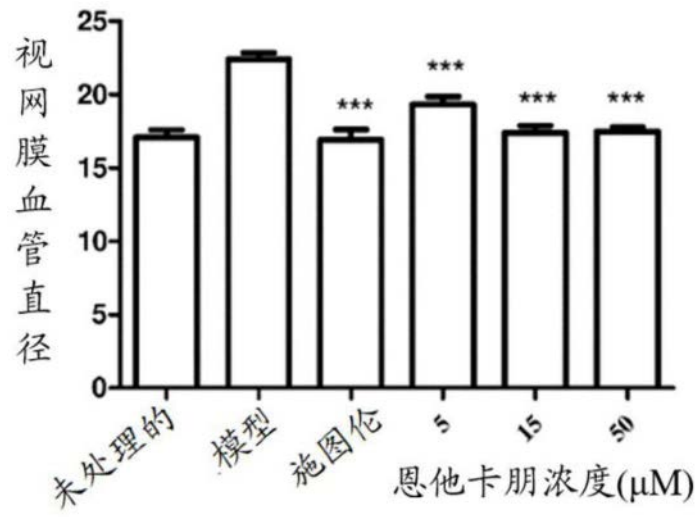


图1

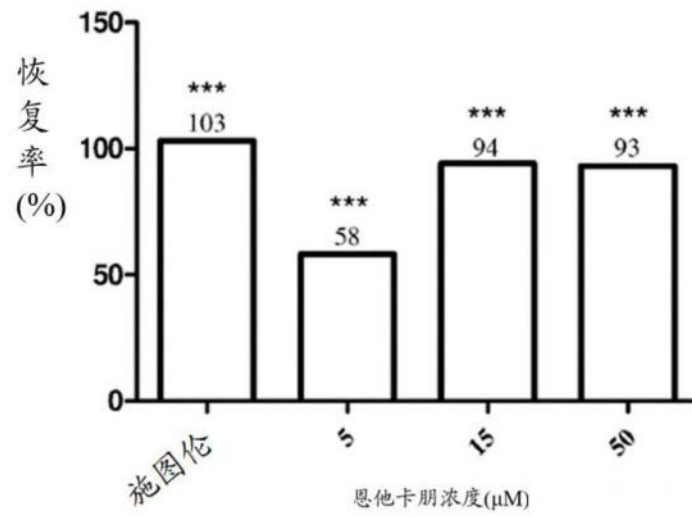


图2