



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102089295 A

(43) 申请公布日 2011.06.08

(21) 申请号 200980126850.3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.05.06

*C07D 333/32* (2006.01)

(30) 优先权数据

*C07D 409/06* (2006.01)

61/051,817 2008.05.09 US

*A61K 31/381* (2006.01)

*A61P 27/06* (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.01.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/042930 2009.05.06

(87) PCT申请的公布数据

W02009/137544 EN 2009.11.12

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 D·W·奥尔德

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 张广育 姜建成

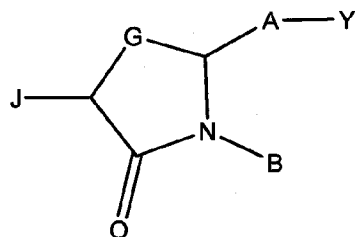
权利要求书 4 页 说明书 31 页

(54) 发明名称

治疗用取代的噻唑烷酮、噁唑烷酮和相关化合物

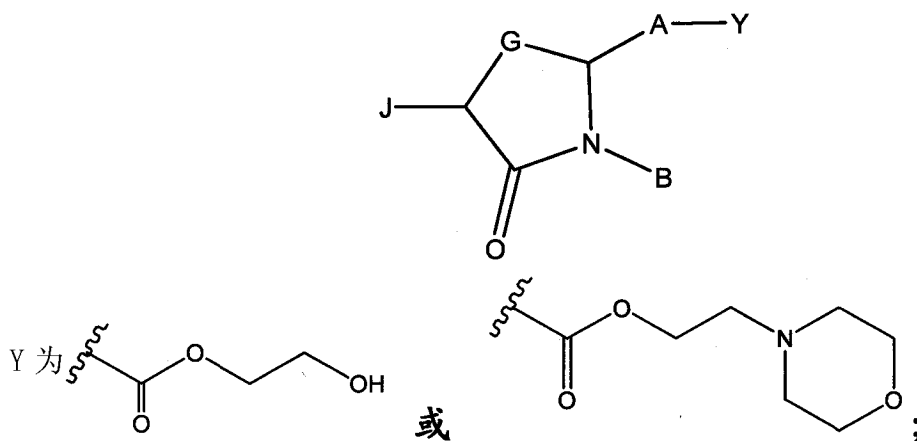
(57) 摘要

本申请公开了式 (I) 的化合物或其可药用的盐或前药,其中 J、B、Y、G 和 A 如本申请中所述。还公开了与其相关的方法、组合物和药物。



(I)

1. 一种具有以下结构的化合物或其可药用的盐，



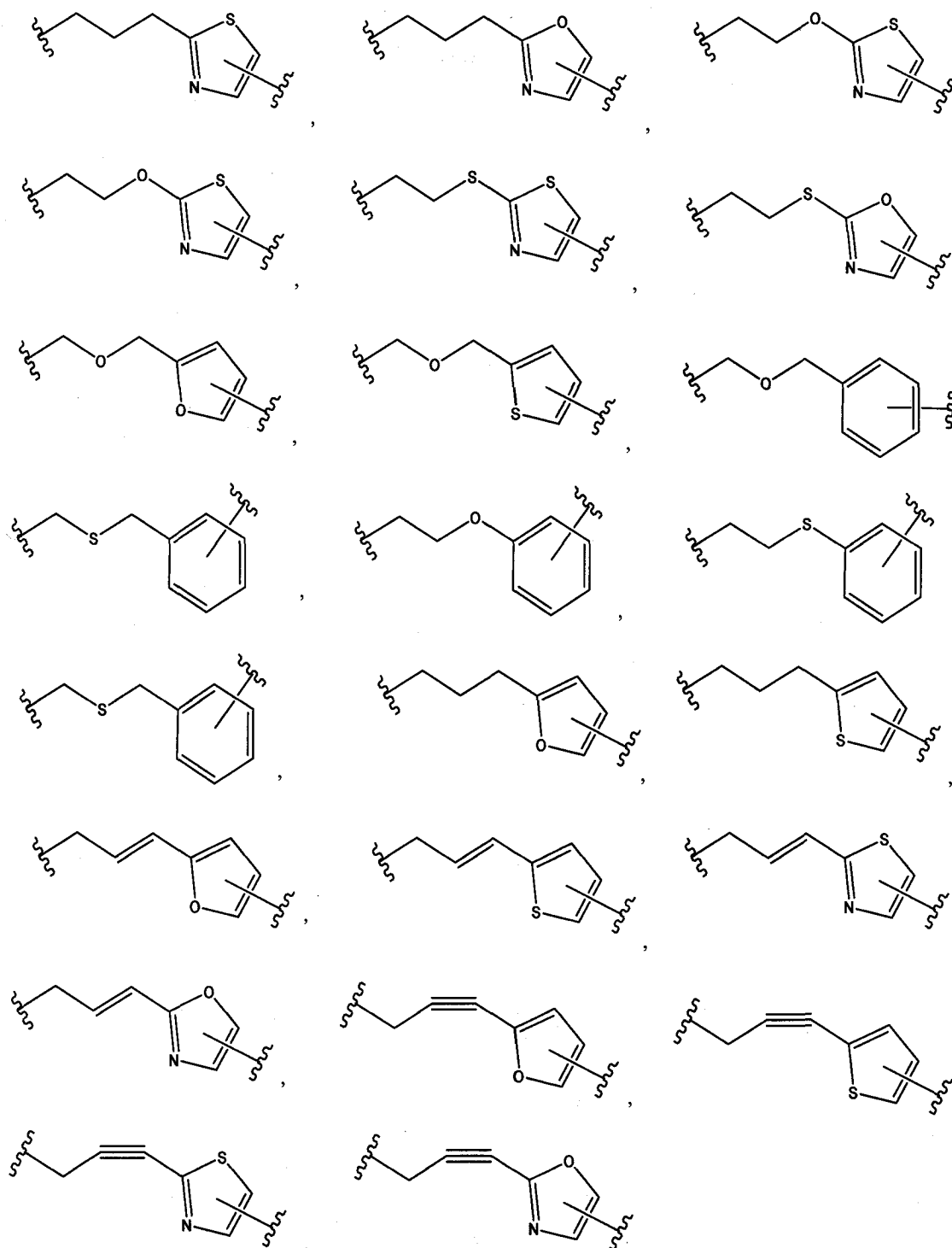
A 为  $-(\text{CH}_2)_6-$ 、顺式  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  或  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ ，其中 1 个或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代；或 A 为  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ ，其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基，m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4，以及其中一个  $\text{CH}_2$  可被 S 或 O 替代；

G 为 O、S、S=O 或  $\text{S}(=\text{O})_2$ ；

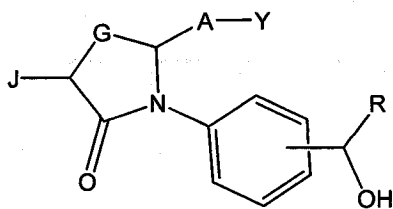
J 为 H、卤素、 $\text{CF}_3$  或  $\text{C}_{1-6}$  烷基；且

B 为芳基或杂芳基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 A 的结构选自：

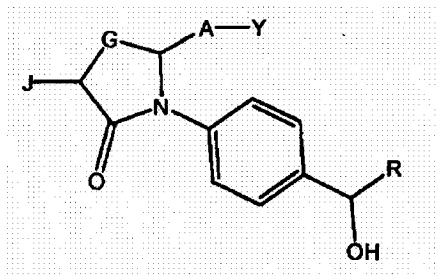


3. 权利要求 2 的化合物,其中 A 为 5-(3-丙基)噻吩-2-基。
4. 权利要求 1 的化合物,其中 A 为 6-己基。
5. 权利要求 1 的化合物,其中 A 为 (Z)-6-己-4-烯基。
6. 权利要求 1 的化合物,其中 B 为被取代的苯基。
7. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,所述化合物具有以下结构



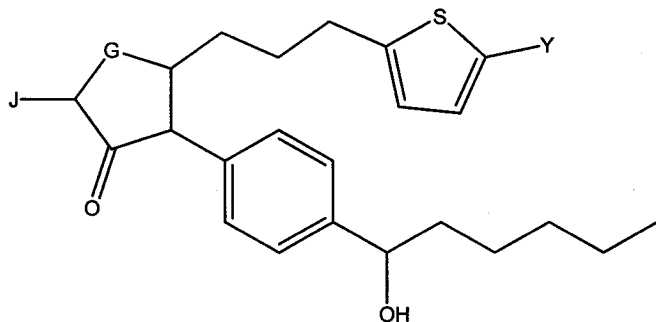
其中 R 为氢或 C<sub>1-10</sub> 烷基。

8. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 所述化合物具有以下结构

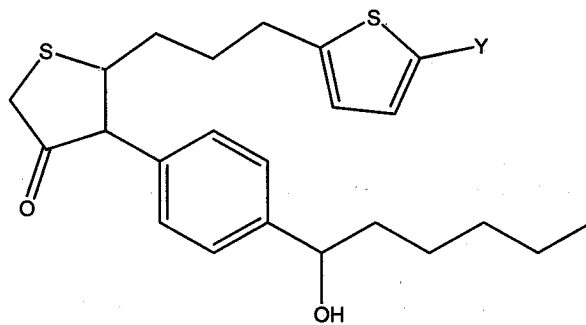


其中 R 为氢或 C<sub>1-10</sub> 烷基。

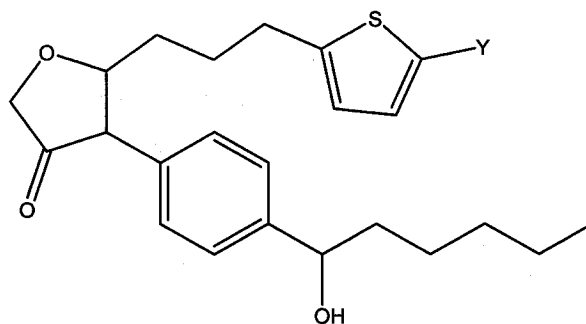
9. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 所述化合物具有以下结构



10. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 所述化合物具有以下结构



11. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 所述化合物具有以下结构



12. 一种治疗脱毛发症的方法,包括给予有需要的受试者治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

## 治疗用取代的噻唑烷酮、噁唑烷酮和相关化合物

## [0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2008 年 5 月 9 日提交的序列号为 61/051,817 的美国临时申请的优先权,该申请的全部内容通过引用纳入本文。

## 背景技术

[0003] 降眼压剂可用于治疗多种不同的高眼压病症,例如手术后和激光小梁切除术后的高眼压发作和青光眼,并且可用作术前辅助药物。

[0004] 青光眼是一种眼疾病,它以眼内压增高为特征。基于青光眼的病因学将其分为原发性或继发性。例如,成人的原发性青光眼(先天性青光眼)可为开角型青光眼或为急性或慢性的闭角型青光眼。继发性青光眼是由例如葡萄膜炎、眼内肿瘤或增大性白内障等原先存在的眼部疾病所导致的。

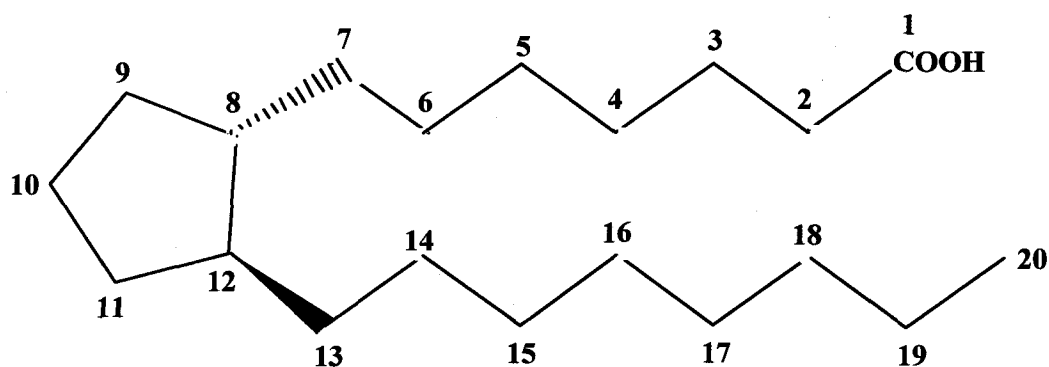
[0005] 原发性青光眼的根本原因还不十分清楚。增高的眼内张力是由房水外流受阻而导致的。在慢性开角型青光眼中,前房及其解剖结构看起来是正常的,但是房水的排出受到阻碍。在急性或慢性的闭角型青光眼中,前房变浅,虹膜角变窄,虹膜可在施累姆氏管(canal of Schlemm)的入口处堵塞小梁网。瞳孔的扩大可将虹膜根部推向前方远离虹膜角,并可能形成瞳孔阻滞,由此促发急性发作。前房角狭窄的眼部容易患上不同严重程度的急性闭角型青光眼。

[0006] 当房水由后房流向前房并随后流入施累姆氏管的过程中受到的任何妨碍都会导致继发性青光眼。眼前段的炎性疾病可能导致虹膜膨起中的虹膜后部完全粘连,从而阻止房水的流出,并且可能使渗出物栓塞排流管道。其他常见原因有眼内肿瘤、增大性白内障、视网膜中央静脉阻塞、眼创伤、手术过程和眼内出血。

[0007] 青光眼的所有类型加在一起,所有的 40 岁以上的人群中的青光眼患病率大约为 2%,它可能在逐渐发展多年后才会造成视力的快速丧失。对于不建议手术的病例,局部给予的  $\beta$ -肾上腺素受体拮抗剂是治疗青光眼时常规选用的药物。

[0008] 某些类花生酸类及其衍生物是目前市售用于治疗青光眼的药物。类花生酸类及衍生物包括许多种有生物学上重要的化合物,例如前列腺素及其衍生物。前列腺素可被描述为前列腺烷酸的衍生物,前列腺烷酸具有下述结构式:

[0009]



[0010] 根据前列腺烷酸骨架的结构和其脂肪环上所带的取代基,已知有多种类型的前列腺素。根据侧链上的不饱和键的数目可以进行进一步分类,这可以通过在前列腺素属类后面加上数字下标表示[例如前列腺素 E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>),前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)],还可以根据以 α 或 β 表示的脂肪环上的取代基的构型[例如前列腺素 F<sub>2α</sub>(PGF<sub>2β</sub>)]进行进一步分类。

[0011] 前列腺素 EP<sub>2</sub> 选择性激动剂被认为具有一些医药用途。例如,美国专利 No. 6, 437, 146 教导了前列腺素 EP<sub>2</sub> 选择性激动剂的如下用途:“用于治疗或预防关节和肌肉的炎症和疼痛(例如类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨性关节炎、痛风性关节炎、幼年型关节炎等),炎性皮肤病(例如晒伤、烧伤、湿疹、皮炎等),炎性眼病(例如结膜炎等),涉及炎症的肺疾病(例如哮喘、支气管炎、饲养者病(pigeon fancier's disease)、农民肺等),与炎症相关的胃肠道疾病(例如口疮性溃疡、克罗恩病(Chrohn's disease)、萎缩性胃炎、痘疹状胃炎(gastritis varialoforme)、溃疡性结肠炎、腹部疾病、节段性回肠炎、肠易激综合征等),龋齿,手术或损伤后的炎症、疼痛和肿胀,与炎症相关的发热、疼痛和其他病症,变应性疾病,全身性红斑狼疮(systemic lupus crythematosus),硬皮病,多肌炎,腱炎,滑囊炎,结节性动脉外膜炎(periarteritis nodose),风湿热,Sjgren 氏综合征,眼-口-生殖器三联综合征(Behcet disease),甲状腺炎,I 型糖尿病,糖尿病并发症(糖尿病性微血管病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病型肾病等),肾病综合征,再生障碍性贫血,重症肌无力,葡萄膜炎,接触性皮炎,银屑病,川崎病,结节病,霍奇金病,阿尔茨海默病,肾功能障碍(肾炎、肾炎综合征等),肝功能障碍(肝炎、肝硬化等),胃肠道功能障碍(腹泻、炎性肠病等),休克,以骨代谢异常为特征的骨病例如骨质疏松(特别是绝经后骨质疏松),高钙血症,甲状旁腺功能亢进,佩吉特骨病,骨质溶解,具有或不具有骨转移的恶性高钙血症,类风湿性关节炎,牙周炎,骨性关节炎,骨痛,骨质减少,癌症恶病质,结石病,结石形成(特别是尿石病),实体癌,系膜增生性肾小球肾炎,水肿(例如心源性水肿、脑水肿等),高血压例如恶性高血压等,月经前期紧张,尿结石,少尿例如由急性或慢性衰竭引发的少尿,高磷酸盐尿等”。

[0012] 美国专利 No 6, 710, 072 教导了 EP<sub>2</sub> 激动剂治疗或预防“骨质疏松,便秘,肾病症,性功能障碍,秃发症,糖尿病,癌症和免疫调节疾病……各种病理生理疾病包括急性心肌梗死、血管血栓形成、高血压、肺动脉高压、缺血性心脏病、充血性心力衰竭和心绞痛”的用途。

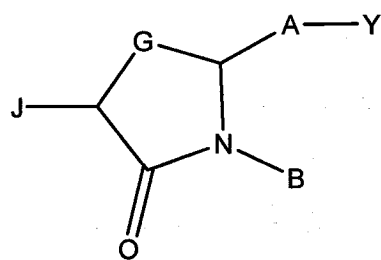
## 发明内容

[0013] 本文公开了用于治疗青光眼、炎性肠病、刺激毛发生长和刺激毫毛转变为终毛的化合物。下面公开了所述化合物。

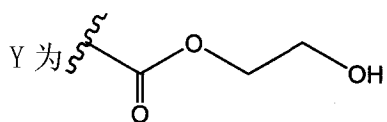
## 具体实施方式

[0014] 本文公开了具有以下结构的化合物或其可药用的盐或其前药

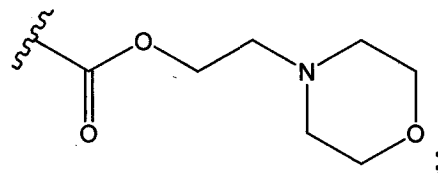
[0015]



[0016]



或



[0017] A 为  $-(\text{CH}_2)_6-$ 、顺式  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  或  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ ，其中 1 个或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代；或 A 为  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ ，其中 Ar 为内亚芳基 (interarylene) 或杂内亚芳基 (heterointerarylene)，m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4，以及其中一个  $\text{CH}_2$  可被 S 或 O 替代；

[0018] G 为 O、S、S=O 或  $\text{S}(=\text{O})_2$ ；

[0019] J 为 H、卤素、 $\text{CF}_3$  或  $\text{C}_{1-6}$  烷基；且

[0020] B 为芳基或杂芳基。

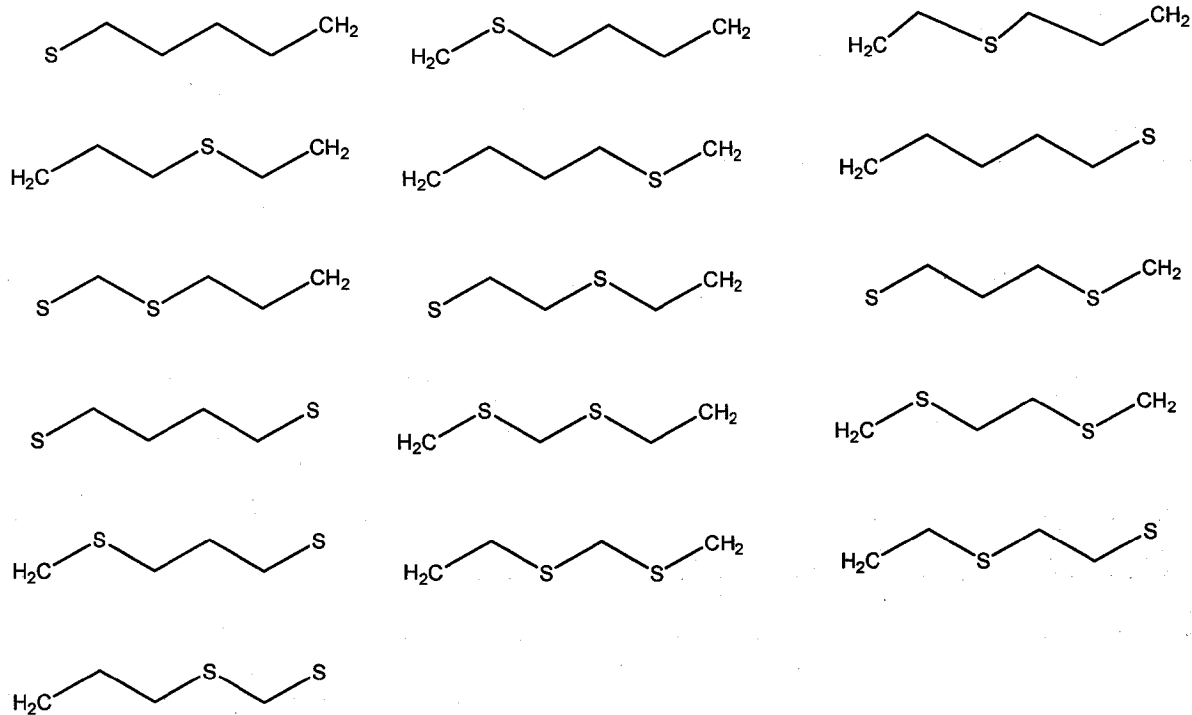
[0021] 在一个实施方案中，如果 B 是未被取代的芳基或杂芳基且  $\text{J}^1$  为 H，那么  $\text{J}^2$  不为 H。

[0022] 关于本文所示的化学结构中所公开的 A 的特征，A 为  $-(\text{CH}_2)_6-$ 、顺式  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  或  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ ，其中 1 个或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代；或 A 为  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ ，其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基，m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4，以及其中一个  $\text{CH}_2$  可被 S 或 O 替代。

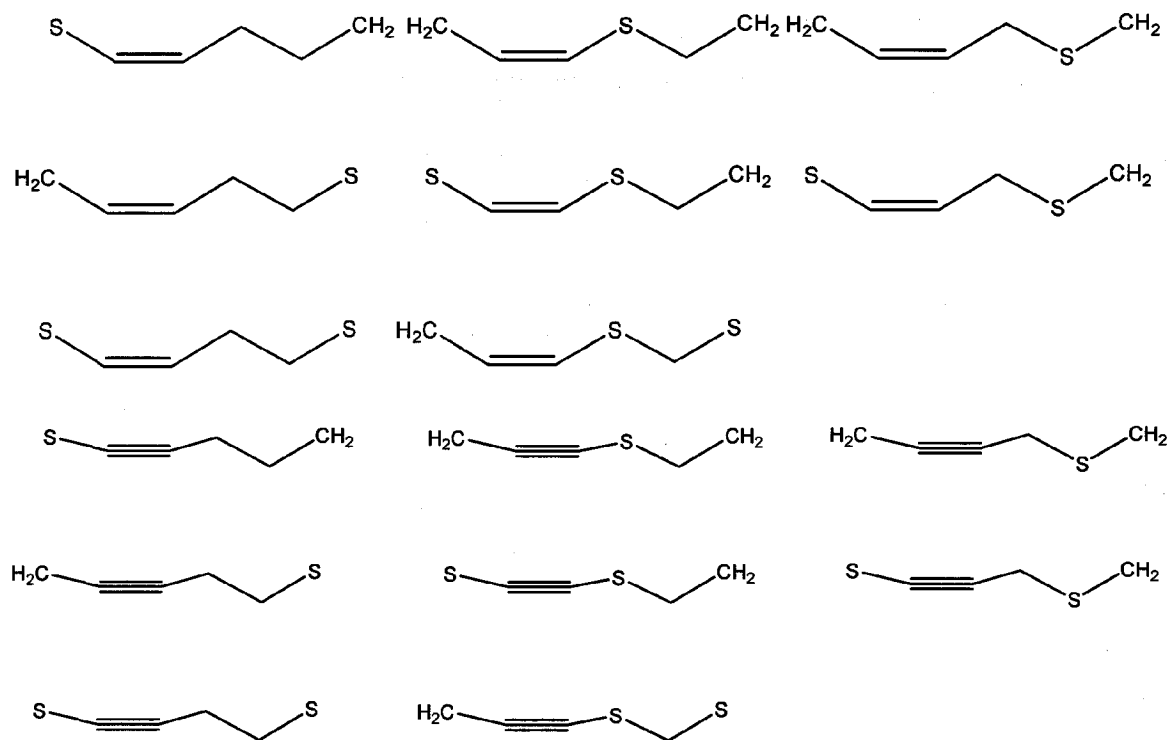
[0023] 并不意在限制，A 可为  $-(\text{CH}_2)_6-$ 、顺式  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  或  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ 。

[0024] 或者，A 可为这样一种基团，即它是与下列三个部分中的一个部分相关的基团，其中任意碳原子被 S 或 O 替代。例如，不希望以任何方式限制本发明的范围，A 可为其中 S 替代了一个或两个碳原子的部分，例如下列的某一基团等。

[0025]

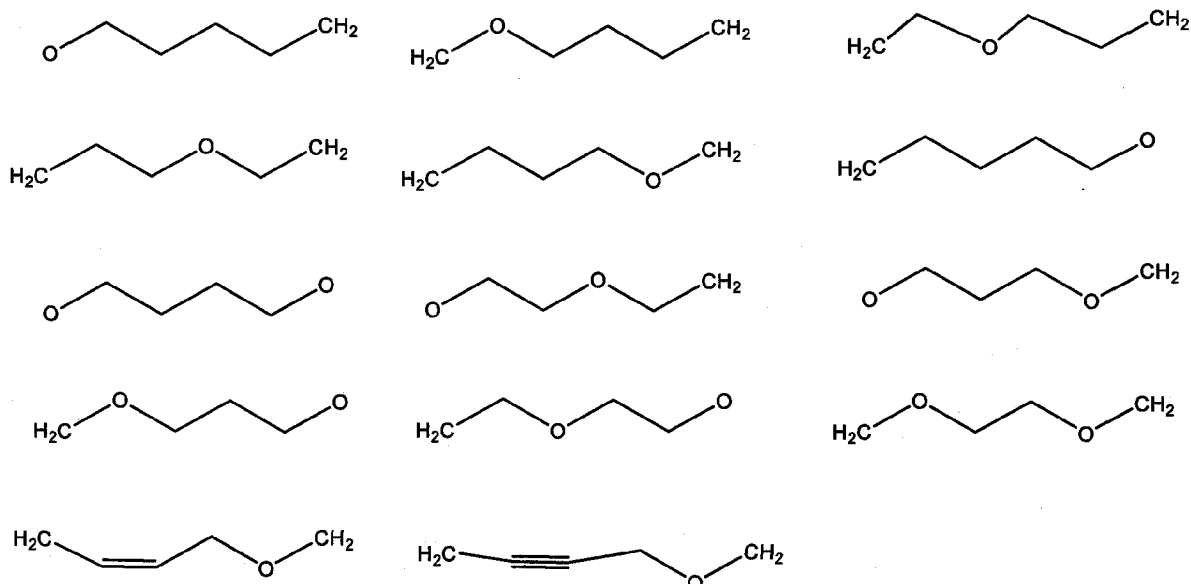


[0026]



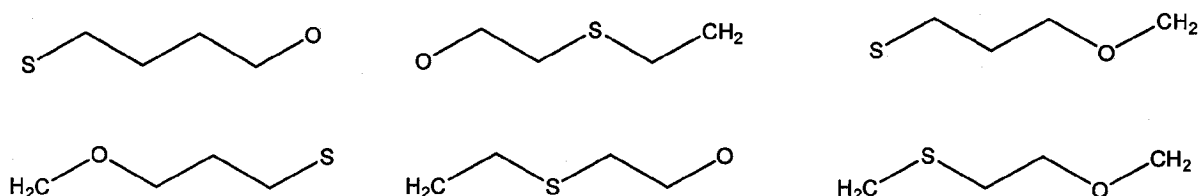
[0027] 或者,不希望以任何方式限制本发明的范围,A可为其中O替代了一个或两个碳原子的部分,例如下列的某一基团等。

[0028]



[0029] 或者,不希望以任何方式限制本发明的范围,A可为其中O替代了一个碳原子并且S替代了另一个碳原子的部分,例如下列的某一基团等。

[0030]



[0031] 或者,不希望以任何方式限制本发明的范围,在某些实施方案中,A为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ ,其中Ar为内亚芳基或杂内亚芳基,m和o的总和为1、2、3或4,以及其中一个 $CH_2$ 可被S或O替代。

[0032] 换句话说,不希望以任何方式限制本发明的范围,

[0033] 在一个实施方案中,A包含1、2、3或4个 $CH_2$ 部分和Ar,例如 $-CH_2-Ar-$ 、 $-(CH_2)_2-Ar-$ 、 $-CH_2-Ar-CH_2-$ 、 $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$ 等;

[0034] 在另一个实施方案中,A包含:0;0、1、2或3个 $CH_2$ 部分;和Ar,例如 $-O-Ar-$ 、 $Ar-C$   
 $H_2-O-$ 、 $-O-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-O-CH_2-Ar-$ 、 $-O-CH_2-Ar-(CH_2)_2$ 等;或

[0035] 在另一个实施方案中,A包含:S;0、1、2或3个 $CH_2$ 部分;和Ar,例如 $-S-Ar-$ 、 $Ar-C$   
 $H_2-S-$ 、 $-S-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-S-CH_2-Ar-$ 、 $-S-CH_2-Ar-(CH_2)_2$ 、 $-(CH_2)_2-S-Ar$ 等。

[0036] 在另一个实施方案中,m和o的总和为2、3或4,其中一个 $CH_2$ 可被S或O替代。

[0037] 在另一个实施方案中,m和o的总和为3,其中一个 $CH_2$ 可被S或O替代。

[0038] 在另一个实施方案中,m和o的总和为2,其中一个 $CH_2$ 可被S或O替代。

[0039] 在另一个实施方案中,m和o的总和为4,其中一个 $CH_2$ 可被S或O替代。

[0040] 内亚芳基或杂内亚芳基指的是一种芳环或芳环系统或者杂芳环或杂芳环系统,它连接着一个分子的两个其它部分,即,这两个部分键合至该环的两个不同的环上位置。内亚芳基或杂内亚芳基可为被取代的或未被取代的。未被取代的内亚芳基或杂内亚芳基除了其连接着所述分子的那两个部分以外,没有取代基。被取代的内亚芳基或杂内亚芳基除了其连接着所述分子的那两个部分以外还具有取代基。

[0041] 在一个实施方案中,Ar 为被取代的或未被取代的内亚苯基、内亚噻吩基、内亚呋喃基、内亚吡啶基、内亚噁唑基和内亚噻唑基。在另一个实施方案中,Ar 为内亚苯基(Ph)。在另一个实施方案中,A 为  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ 。不希望以任何方式对本发明的范围有所限制,取代基可具有 4 个或少于 4 个重原子,其中所述重原子为任意稳定结合的 C、N、O、S、P、F、Cl、Br 和 / 或 I。还可以包括具体的取代基所需的任何数目的氢原子。取代基必需足够稳定,以使化合物、盐或前药可如本文所述使用。如果取代基为酸性的且盐形式稳定,那么除了以上列出的原子,取代基还可含有金属阳离子或任意具有不是以上列出的原子的其他稳定阳离子。例如, $-\text{OH}$  可形成  $-\text{O}^-\text{Na}^+$  盐,或  $\text{CO}_2\text{H}$  可形成  $\text{CO}_2^-\text{K}^+$  盐。所述盐的任意阳离子不计算在“4 或少于 4 个重原子”之内。

[0042] 因此,取代基可为

[0043] 最多含有 4 个碳原子的烃基,包括最多为  $\text{C}_4$  的烷基、烯基、炔基等;

[0044] 最多为  $\text{C}_3$  的羟基氧基;

[0045] 有机酸,如  $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  等,及其盐;

[0046]  $\text{CF}_3$ ;

[0047] 卤素,例如 F、Cl 或 Br;

[0048] 羟基;

[0049]  $\text{NH}_2$  和最多为  $\text{C}_3$  的烷基胺官能团;

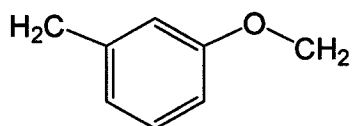
[0050] 其他含 N 或 S 的取代基,如 CN、 $\text{NO}_2$  等;

[0051] 等等。

[0052] 在一个实施方案中,A 为  $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ph-}(\text{CH}_2)_o-$ ,其中 m 和 o 的总和为 1、2 或 3,且其中一个  $\text{CH}_2$  可被 S 或 O 替代。

[0053] 在另一个实施方案中,A 为  $-\text{CH}_2\text{-Ar-OCH}_2-$ 。在另一个实施方案中,A 为  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$ 。在另一个实施方案中,Ph 连接在 1 位和 3 位,或者被称为间位内亚苯基,如当 A 具有如下所示的结构时。

[0054]

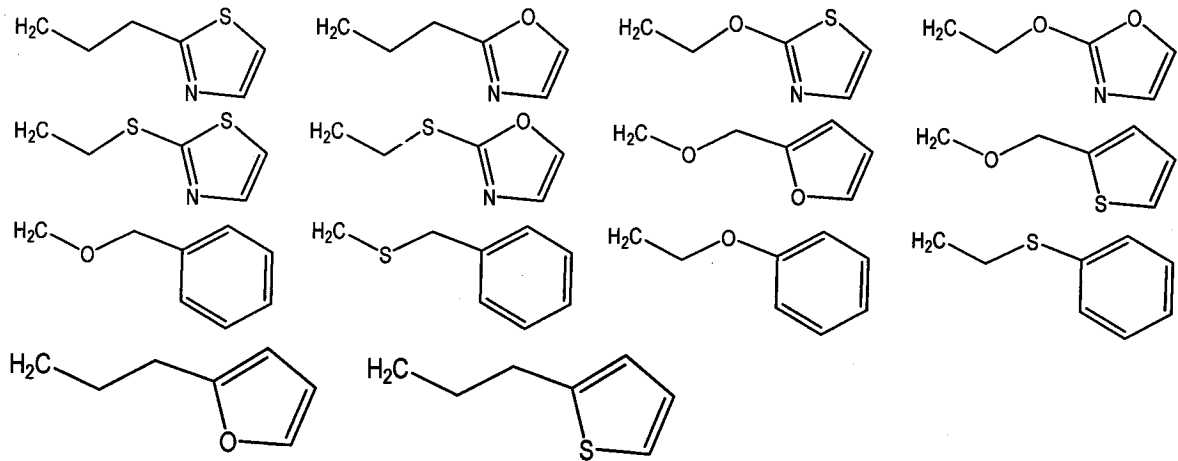


[0055] 在另一个实施方案中,A 为  $-(\text{CH}_2)_6-$ 、顺式  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  或  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ ,其中 1 个或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代;或 A 为  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ ,其中一个  $\text{CH}_2$  可被 S 或 O 替代。

[0056] 在另一个实施方案中,A 为  $-(\text{CH}_2)_6-$ 、顺式  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  或  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ ,其中 1 个或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代;或 A 为  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ 。

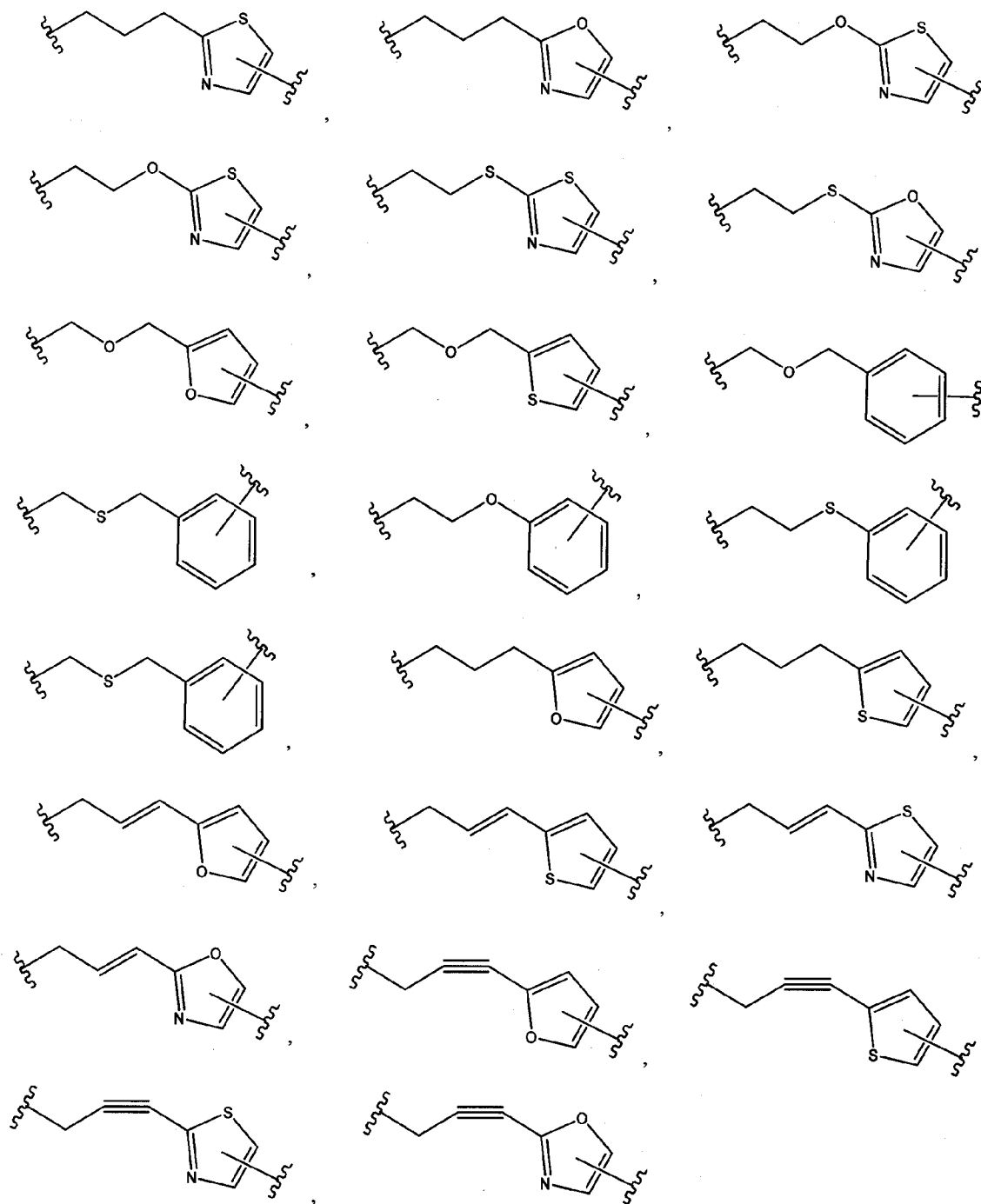
[0057] 在其他实施方案中,A 具有下列结构之一,其中 Y 连接在芳环或杂芳环上。

[0058]



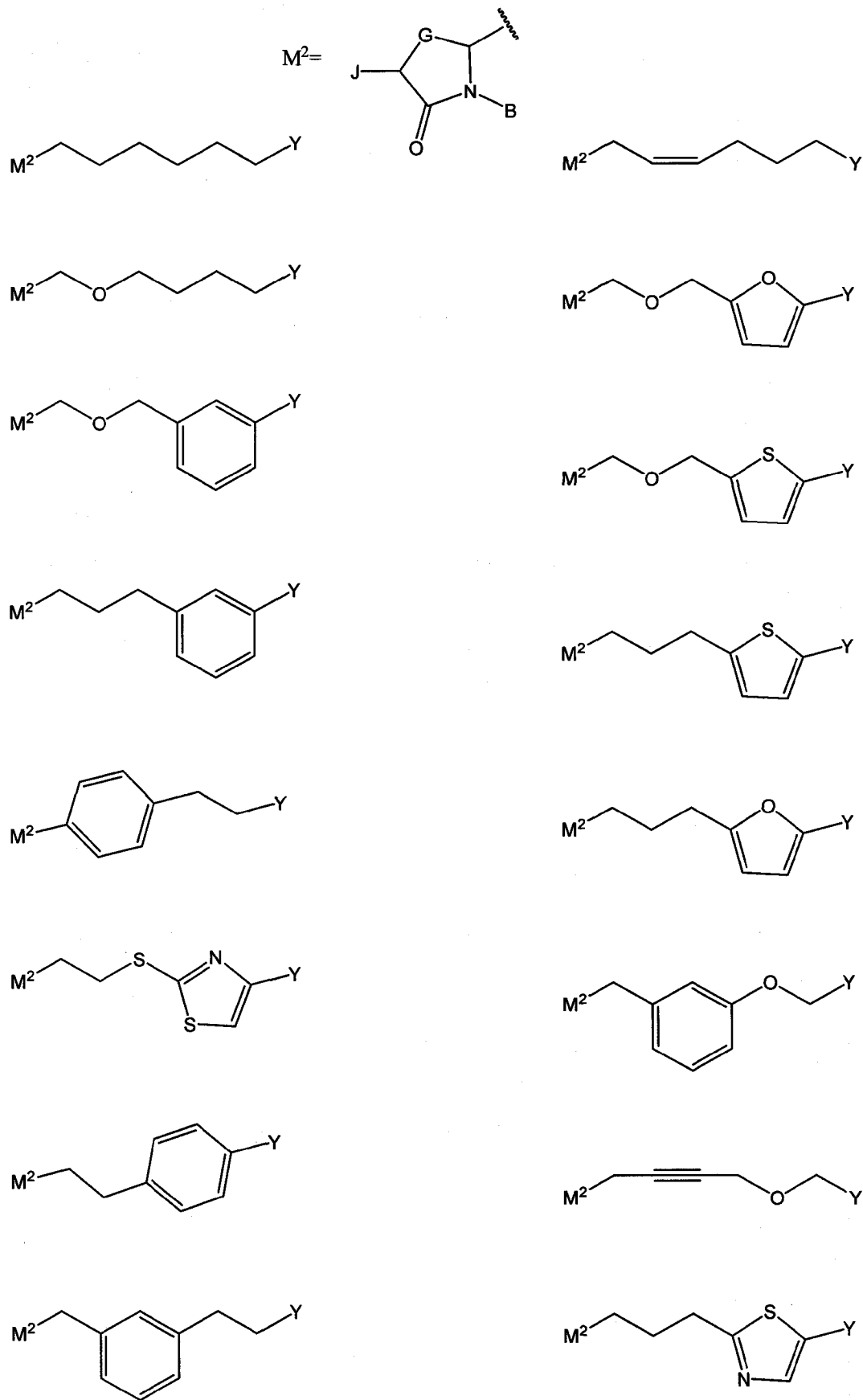
[0059] 在其他实施方案中, A 具有下列结构之一, 其中 Y 连接在芳环或杂芳环上。

[0060]



- [0061] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ 。
- [0062] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$ 。
- [0063] 在另一个实施方案中, A 为  $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$ 。
- [0064] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4$ 。
- [0065] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$ 。
- [0066] 在另一个实施方案中, A 为  $-(\text{CH}_2)_6-$ 。
- [0067] 在另一个实施方案中, A 为顺式  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ 。
- [0068] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ 。
- [0069] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ 。

- [0070] 在另一个实施方案中, A 为  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ 。
- [0071] 在另一个实施方案中, A 为顺式  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。
- [0072] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。
- [0073] 在另一个实施方案中, A 为  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ 。
- [0074] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , 其中 Ph 为内亚苯基。
- [0075] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2-\text{mPh}-\text{OCH}_2-$ , 其中 mPh 为间位内亚苯基。
- [0076] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ 。
- [0077] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , 其中 Ar 为 2,5- 内亚噻吩基。
- [0078] 在另一个实施方案中, A 为  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , 其中 Ar 为 2,5- 亚呋喃基。
- [0079] 在另一个实施方案中, A 为 (3- 甲基苯氧基) 甲基。
- [0080] 在另一个实施方案中, A 为 (4- 丁 -2- 炔氧基) 甲基。
- [0081] 在另一个实施方案中, A 为 2-(2- 乙硫基) 噻唑 -4- 基。
- [0082] 在另一个实施方案中, A 为 2-(3- 丙基) 噻唑 -5- 基。
- [0083] 在另一个实施方案中, A 为 3-( 甲氧基甲基) 苯基。
- [0084] 在另一个实施方案中, A 为 3-(3- 丙基苯基)。
- [0085] 在另一个实施方案中, A 为 3- 甲基苯乙基。
- [0086] 在另一个实施方案中, A 为 4-(2- 乙基) 苯基。
- [0087] 在另一个实施方案中, A 为 4- 苯乙基。
- [0088] 在另一个实施方案中, A 为 4- 甲氧基丁基。
- [0089] 在另一个实施方案中, A 为 5-( 甲氧基甲基) 呋喃 -2- 基。
- [0090] 在另一个实施方案中, A 为 5-( 甲氧基甲基) 噻吩 -2- 基。
- [0091] 在另一个实施方案中, A 为 5-(3- 丙基) 呋喃 -2- 基。
- [0092] 在另一个实施方案中, A 为 5-(3- 丙基) 噻吩 -2- 基。
- [0093] 在另一个实施方案中, A 为 6- 己基。
- [0094] 在另一个实施方案中, A 为 (Z)-6- 己 -4- 烯基。
- [0095] 将每种具有如下描述的结构化合物及其可药用的盐及其前药考虑作为各单独的实施方案。换句话说, 每种结构代表一个不同的实施方案。
- [0096]

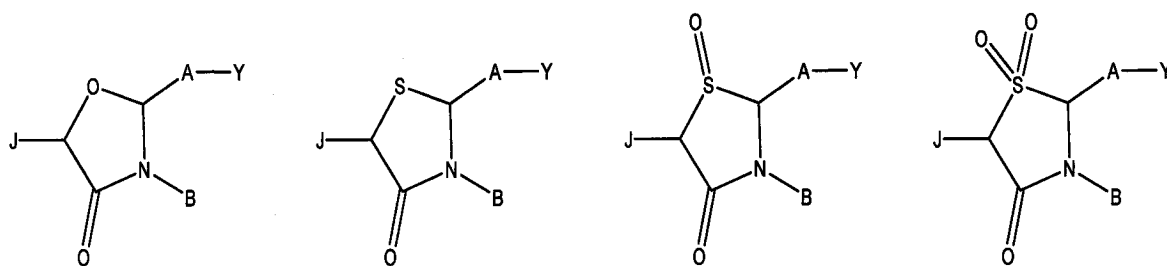


[0097] G 为 O、S、S = O 或 S(=O)<sub>2</sub>。

[0098] 因此,考虑了如下的每种结构。这些结构或其可药用的盐或其前药每种代表一种

作为本文所考虑的一个实施方案的化合物。换句话说,每种结构代表一个不同的实施方案。

[0099]



[0100] J 为 H、卤素、 $\text{CF}_3$  或  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

[0101] 在一个实施方案中, J 为 H。

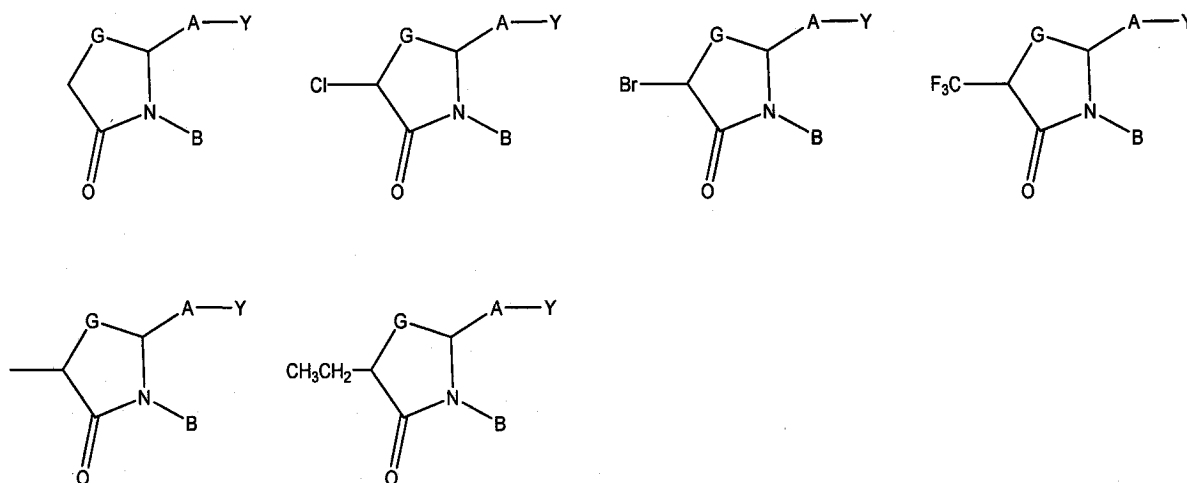
[0102] 在另一个实施方案中, J 为卤素。

[0103] 在另一个实施方案中, J 为  $\text{CF}_3$ 。

[0104] 在另一个实施方案中, J 为  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

[0105] 因此,考虑了如下的每种结构。这些结构或其可药用的盐或其前药每种代表一种作为本文所考虑的一个实施方案的化合物。换句话说,每种结构代表一个不同的实施方案。

[0106]



[0107] 芳基为芳环或芳环系统,例如苯基、萘基、联苯基等。

[0108] 杂芳基为环上有一个或多个 N、O 或 S 原子的芳基,即一个或多个环上的碳原子被 N、O 和 / 或 S 所替代。并非意在限制,杂芳基的实例包括噻吩基、吡啶基、咪唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、咪唑基 (imidazolyl)、吡啶基等。

[0109] 芳基或杂芳基可以是取代的或未被取代的。芳基或杂芳基的取代基可具有最多达 20 个均任意稳定结合的非氢原子和必要数目的氢原子,其中所述非氢原子为任意稳定结合的 C、N、O、S、P、F、Cl、Br 和 / 或 I。但全部结合的取代基上非氢原子的总数也必须等于或小于 20。取代基必需足够稳定,以使所述化合物、盐或前药可如本文所述使用。如果取代基为酸性的且盐形式稳定,那么除了以上列出的原子,取代基还可含有金属阳离子或具有不是以上列出的原子的任意其他稳定的阳离子。例如,  $-\text{OH}$  可形成  $-\text{O}^-\text{Na}^+$  盐,或  $\text{CO}_2\text{H}$  可形成  $\text{CO}_2^-\text{K}^+$  盐。

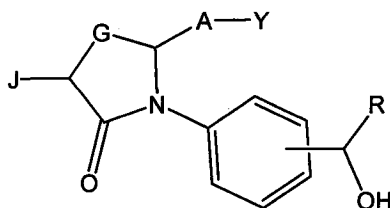
[0110] 因此,不希望以任何方式限制本发明的范围,取代基可为:

[0111] 烃基,即仅由碳和氢组成的部分,例如烷基、烯基、炔基等,包括直链的、支链的或

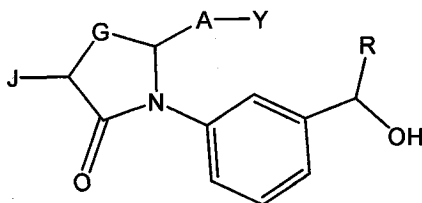
环状烃基,及其组合;

- [0112] 烷基是不含双键或三键的烃基;
- [0113] C<sub>1-6</sub>烷基是含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基;
- [0114] 羟烷基,意为最多 19 个碳原子的 O- 烃基,如 OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、O- 环己基等;
- [0115] 烷氧基是 O- 烷基;
- [0116] C<sub>1-6</sub>烷氧基是含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷氧基;
- [0117] 其他醚取代基,例如 CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 等;
- [0118] 硫醚取代基,包括 S- 烃基和其他硫醚取代基;
- [0119] 羟基烷基,意为最多 19 个碳原子的烃基 -OH,如 CH<sub>2</sub>OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH 等;
- [0120] 氮取代基,如 NO<sub>2</sub>、CN 等,包括
- [0121] 氨基,如 NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>OH)、NHCH<sub>3</sub> 等;
- [0122] C<sub>0-6</sub>氨基是含有 0、1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的氨基;
- [0123] 羰基取代基,如 CO<sub>2</sub>H、酯、酰胺等;
- [0124] 卤素,如氯、氟、溴等;
- [0125] 氟碳基 (fluorocarbyl),如 CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 等;
- [0126] 磷取代基,如 PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 等;
- [0127] 硫取代基,包括 S- 烃基、SH、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>- 烃基、SO<sub>3</sub>- 烃基等。
- [0128] 被取代的芳基或杂芳基可具有环或环系统所能携带的最多数量的取代基,并且所述取代基可以相同或不同。因此,例如,芳环或杂芳环可被下列基团所取代:氯和甲基;甲基、OH 和 F;CN、NO<sub>2</sub> 和乙基等,包括根据本文公开内容可以想见的任何可能的取代基或取代基的组合。
- [0129] 被取代的芳基或被取代的杂芳基还包括双环或多环系统,其中一个或多个环是芳族的且一个或多个环不是芳族的。例如,茛酮基 (indanonyl)、茛满基、茛满醇基 (indanolyl)、四氢萘酮基 (tetralonyl) 等是被取代的芳基。对于这种类型的多环系统,芳环或杂芳环 (而不是非芳环) 必须连接于该分子的剩余部分,即不为 B 的分子部分。换句话说,在本文以 -B 示出的任意结构中,其中 - 为键,该键为直接连接在芳环的键。
- [0130] 在一个实施方案中,B 为被取代的芳基或杂芳基。
- [0131] 在另一个实施方案中,B 为被取代的苯基。
- [0132] 在另一个实施方案中,B 不含卤素原子。
- [0133] 在另一个实施方案中,B 为 4-(1- 羟基 -2,2- 二甲基丙基) 苯基。
- [0134] 在另一个实施方案中,B 为 4-(1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基) 苯基。
- [0135] 在另一个实施方案中,B 为 4-(1- 羟基 -2- 甲基丙基) 苯基。
- [0136] 在另一个实施方案中,B 为 4-(1- 羟基丁基) 苯基。
- [0137] 在另一个实施方案中,B 为 4-(1- 羟基庚基) 苯基。
- [0138] 在另一个实施方案中,B 为 4-(1- 羟基己基) 苯基。
- [0139] 在另一个实施方案中,B 为 4-(1- 羟基戊基) 苯基。
- [0140] 在另一个实施方案中,B 为 4-(1- 羟基丙基) 苯基。
- [0141] 在另一个实施方案中,B 为 4-(3- 羟基 -2- 甲基庚 -2- 基) 苯基。
- [0142] 在另一个实施方案中,B 为 4-(3- 羟基 -2- 甲基辛 -2- 基) 苯基。

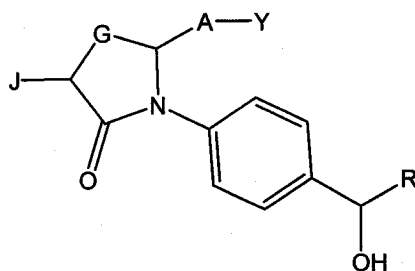
- [0143] 在另一个实施方案中, B 为 1- 羟基 -2,3- 二氢 -1H- 茚 -5- 基。
- [0144] 在另一个实施方案中, B 为 2,3- 二氢 -1H- 茚 -5- 基。
- [0145] 在另一个实施方案中, B 为 3-( 羟基 (1- 丙基环丁基) 甲基) 苯基。
- [0146] 在另一个实施方案中, B 为 4-(1- 羟基 -5,5- 二甲基己基) 苯基。
- [0147] 在另一个实施方案中, B 为 4-( 羟基 (1- 丙基环丁基) 甲基) 苯基。
- [0148] 在另一个实施方案中, B 为 4- 叔丁基苯基。
- [0149] 在另一个实施方案中, B 为 4- 己基苯基。
- [0150] 在另一个实施方案中, B 为 4-(1- 羟基 -2- 苯基乙基) 苯基。
- [0151] 在另一个实施方案中, B 为 4-(1- 羟基 -3- 苯基丙基) 苯基。
- [0152] 在另一个实施方案中, B 为 4-(1- 羟基环丁基) 苯基。
- [0153] 在另一个实施方案中, B 为 4-(2- 环己基 -1- 羟基乙基) 苯基。
- [0154] 在另一个实施方案中, B 为 4-(3- 环己基 -1- 羟基丙基) 苯基。
- [0155] 在另一个实施方案中, B 为 4-( 环己基 (羟基) 甲基) 苯基。
- [0156] 在另一个实施方案中, B 为 4-( 环己基甲基) 苯基。
- [0157] 在另一个实施方案中, B 为 4-( 羟基 ( 苯基) 甲基) 苯基。
- [0158] 另一个实施方案是以下结构的化合物或其可药用的盐或其前药
- [0159]



- [0160] 其中 R 为氢或 C1-10 烷基。
- [0161] 另一个实施方案是以下结构的化合物或其可药用的盐或其前药
- [0162]

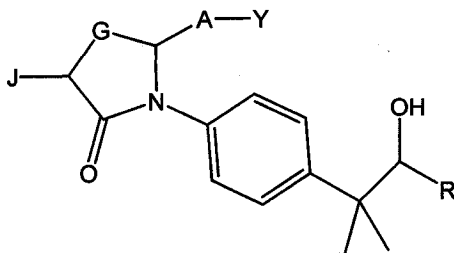


- [0163] 其中 R 为氢或 C1-10 烷基。
- [0164] 另一个实施方案是以下结构的化合物或其可药用的盐或其前药
- [0165]



- [0166] 其中 R 为氢或 C1-10 烷基。
- [0167] 另一个实施方案是以下结构的化合物或其可药用的盐或其前药

[0168]



[0169] 其中 R 为氢或 C1-10 烃基。

[0170] “C1-10” 烃基是含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的烃基。

[0171] 烃基是仅由碳和氢组成的部分，包括但不限于：烷基、烯基、炔基等，在一些情况下是芳基，以及它们的组合。

[0172] 烷基是不含双键或三键的烃基，包括：

[0173] 直链烷基，如甲基、乙基、丙基、正丁基、正戊基、正己基等；

[0174] 支链烷基，如异丙基、支链丁基异构体（例如仲丁基、叔丁基等）、支链戊基异构体（例如异戊基等）、支链己基异构体和更高级支链烷基片段；

[0175] 环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等，和

[0176] 由环状及非环状部分（无论是直链或支链的）构成的烷基片段，其可在任意可行的位置连接在分子的剩余部分上，所述位置包括末端、内部或环碳原子。

[0177] C<sub>1-6</sub> 烷基是含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基。

[0178] 烯基是含有一个或多个双键的烃基，与烷基类似，包括

[0179] 直链烯基、支链烯基、环状烯基，及其组合。

[0180] 炔基是含有一个或多个三键的烃基，与烷基类似，包括直链炔基、支链炔基、环状炔基，及其组合。

[0181] 芳基是未被取代的或被取代的芳环或芳环系统，如苯基、萘基、联苯基等。芳基可以是也可以不是烃基，这取决于其是否含有带杂原子的取代基。

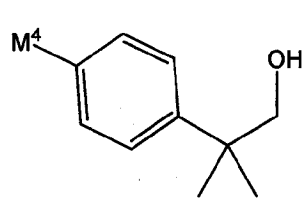
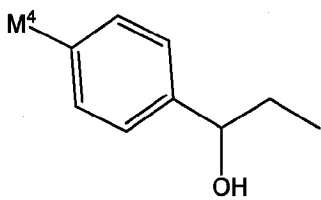
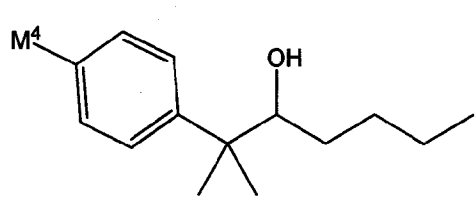
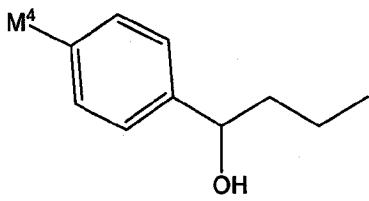
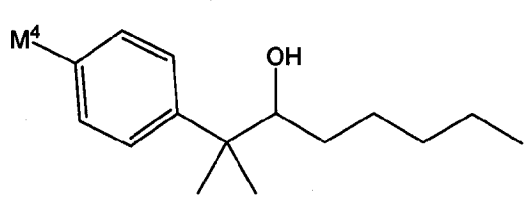
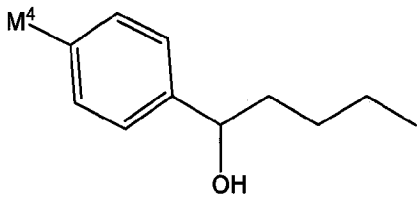
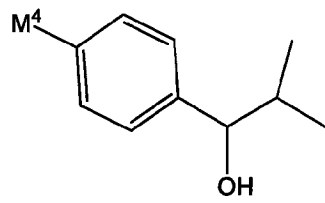
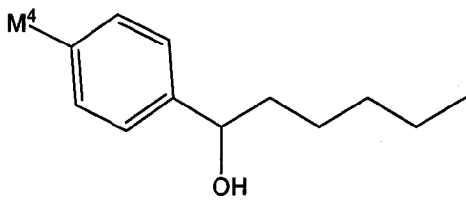
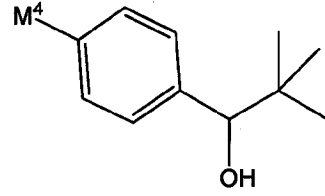
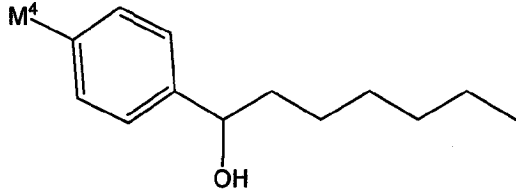
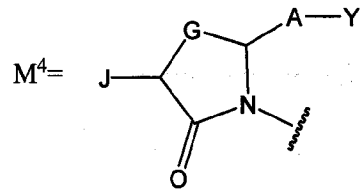
[0182] 芳基烷基是被芳基取代的烷基。换句话说，烷基将芳基与分子的剩余部分连接起来。实例有 -CH<sub>2</sub>- 苯基、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 苯基等。芳基烷基可以是也可以不是烃基，这取决于芳基部分是否含有带杂原子的取代基。

[0183] 非共轭二烯或多烯含有一个或多个不共轭的双键。它们可以是直链的、支链的或环状的，或其组合。

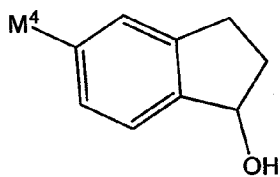
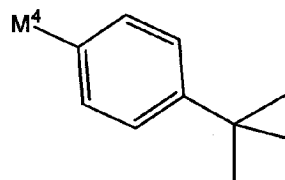
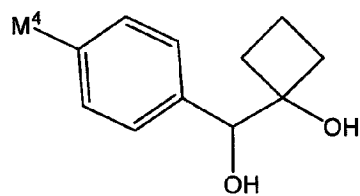
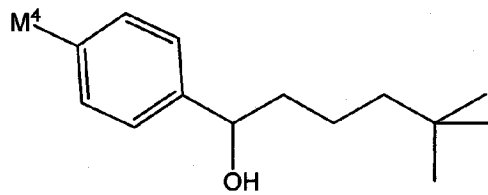
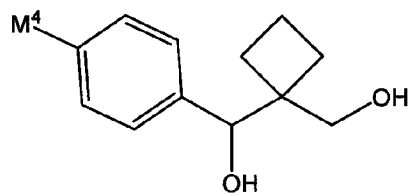
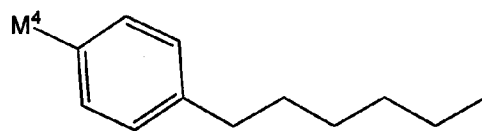
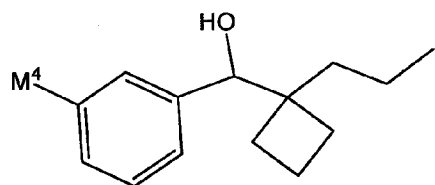
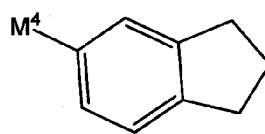
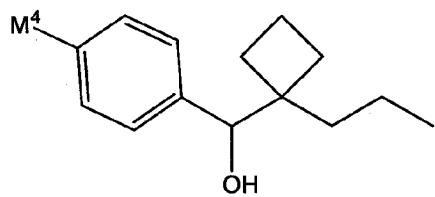
[0184] 还可以是以上基团的组合。

[0185] 因此，考虑到了如下的每种结构。这些结构或其可药用盐或前药每种均代表一种作为本文所考虑的一个实施方案的化合物。换句话说，每种结构代表一个不同的实施方案。

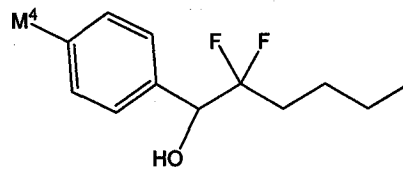
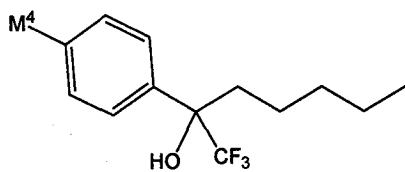
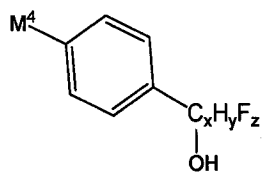
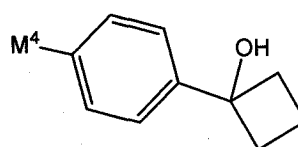
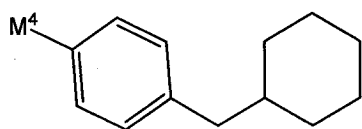
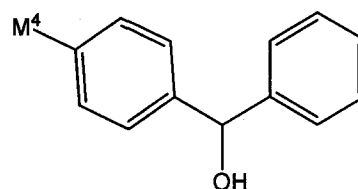
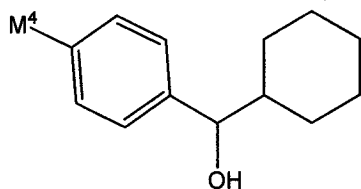
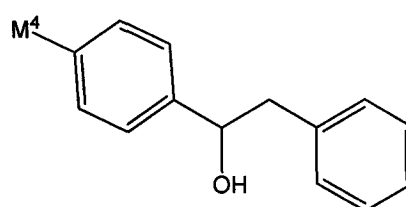
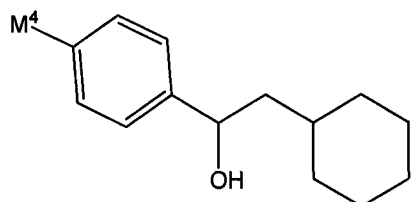
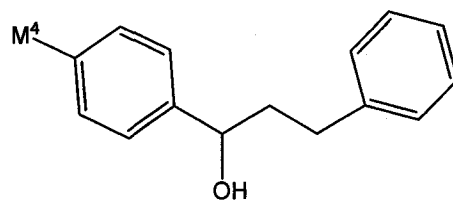
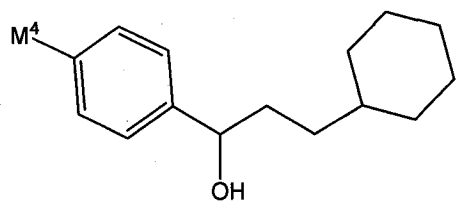
[0186]



[0187]



[0188]



[0189] 在以上实施方案中,  $x$  为 5、6 或 7, 且  $y+z$  等于  $2x+1$ 。

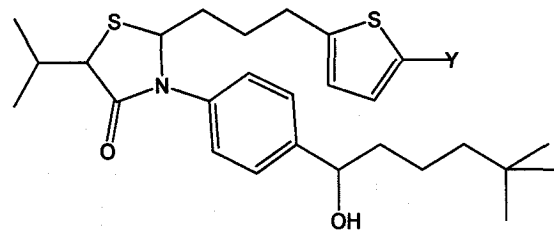
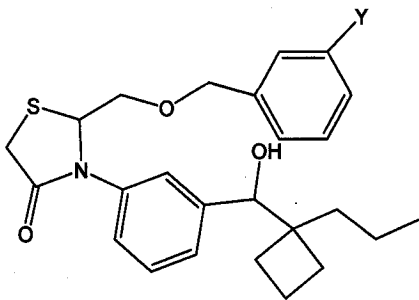
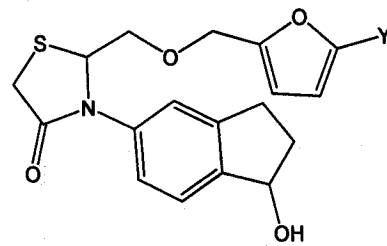
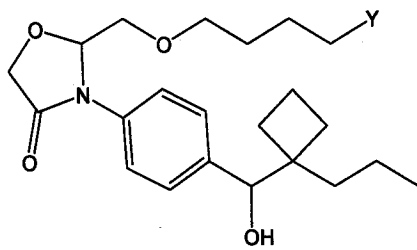
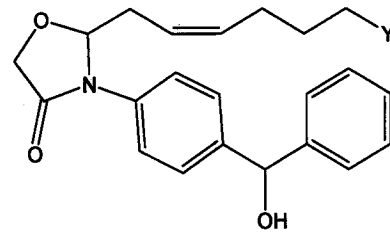
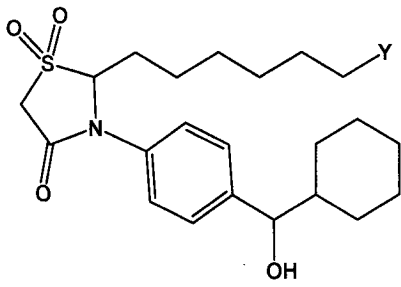
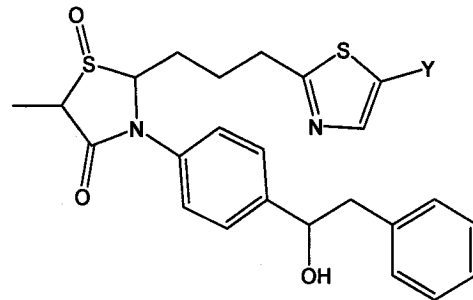
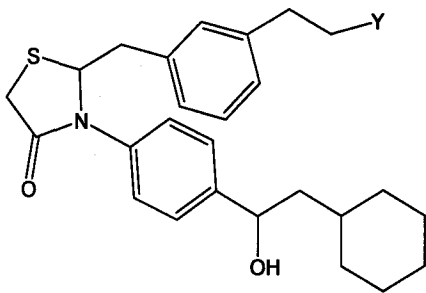
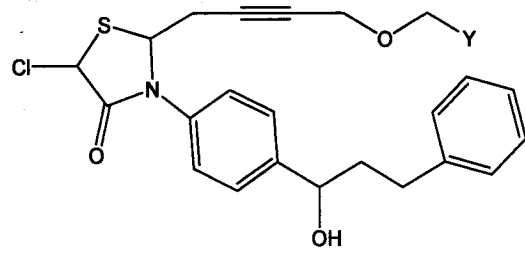
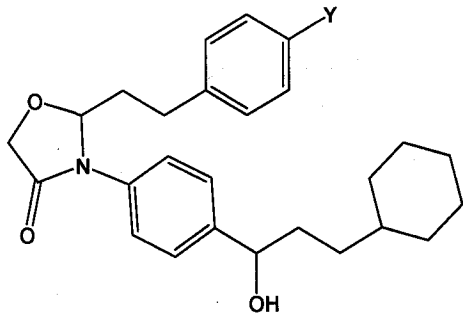
[0190] 在一个实施方案中,  $x$  为 5 且  $y+z$  等于 11。

[0191] 在另一个实施方案中,  $x$  为 6 且  $y+z$  等于 13。

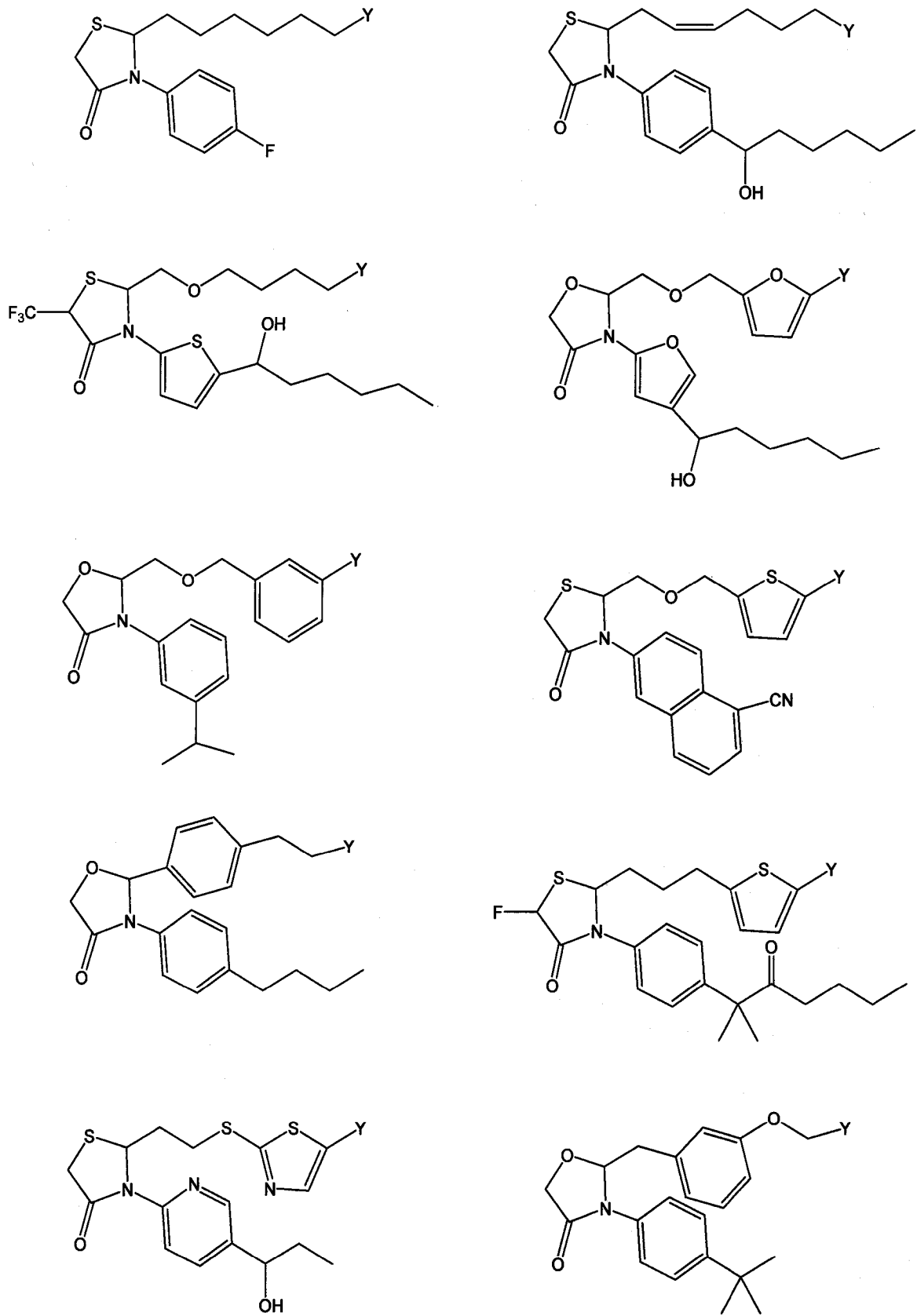
[0192] 在另一个实施方案中,  $x$  为 7 且  $y+z$  等于 15。

[0193] 可用化合物的假定实例如下所示。

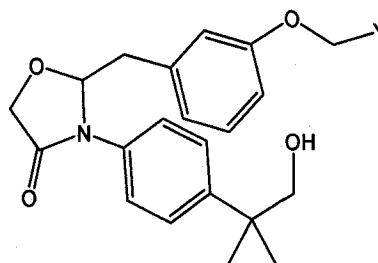
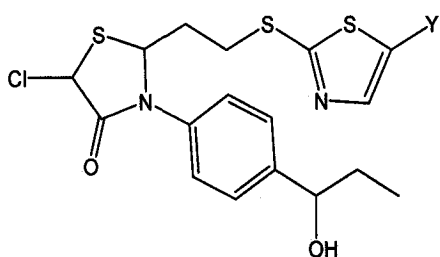
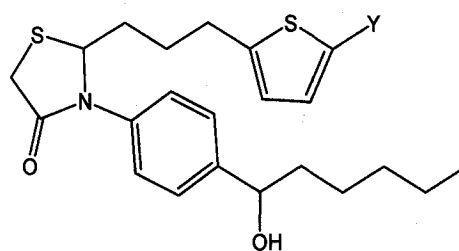
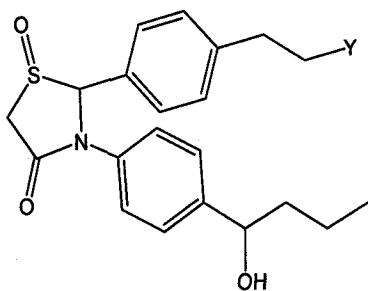
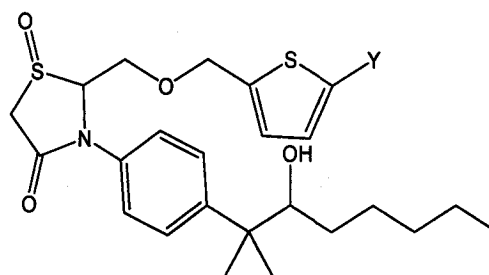
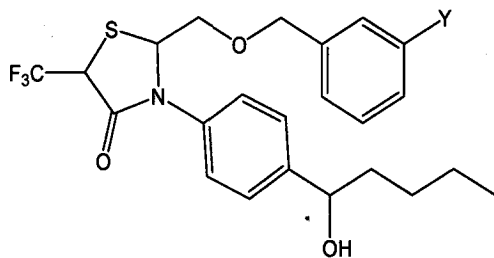
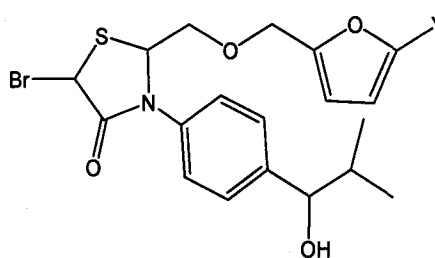
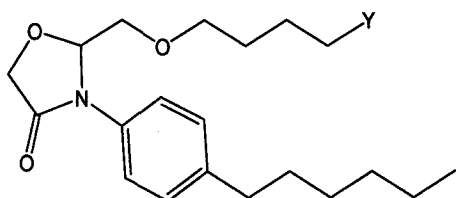
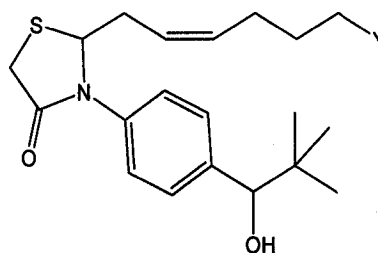
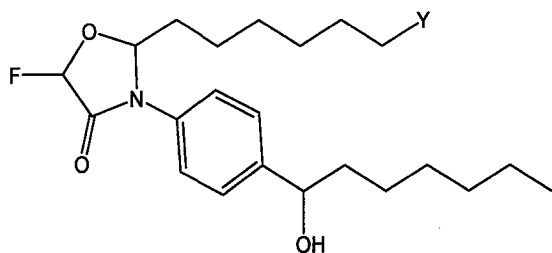
[0194]



[0195]



[0196]

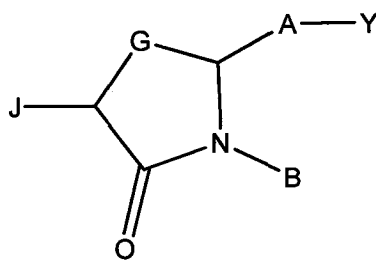


[0197] 化合物实例：

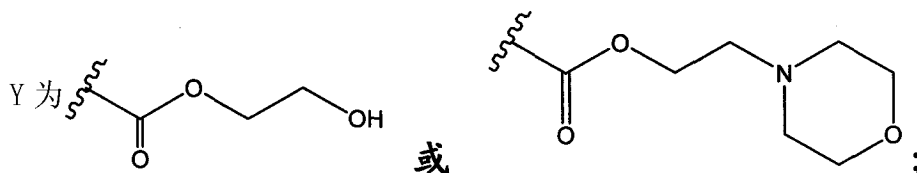
[0198] 以下为可用化合物的假定实例：

[0199] 化合物实例 1. 一种具有以下结构的化合物或其可药用的盐或其前药

[0200]



[0201]



[0202] A 为  $-(\text{CH}_2)_6-$ 、顺式  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  或  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ ，其中 1 个或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代；或 A 为  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ ，其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基，m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4，以及其中一个  $\text{CH}_2$  可被 S 或 O 替代；

[0203] G 为 O、S、 $\text{S}=\text{O}$  或  $\text{S}(=\text{O})_2$ ；

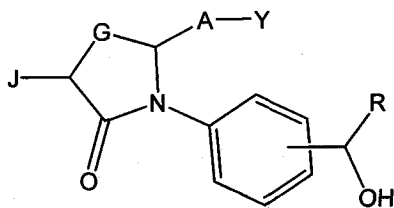
[0204] J 为 H、卤素、 $\text{CF}_3$  或  $\text{C}_{1-6}$  烷基；且

[0205] B 为芳基或杂芳基。

[0206] 化合物实例 2. 化合物实例 1 的化合物，其中 B 为被取代的苯基。

[0207] 化合物实例 3. 具有以下结构的化合物实例 1 的化合物或其可药用的盐或其前药，

[0208]



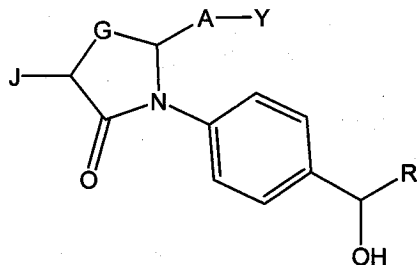
[0209] 其中 R 为氢或  $\text{C}_{1-10}$  烷基。

[0210] 化合物实例 4. 化合物实例 3 的化合物，其中 R 为烷基。

[0211] 化合物实例 5. 化合物实例 3 的化合物，其中 R 为芳基烷基。

[0212] 化合物实例 6. 具有以下结构的化合物实例 1 至 5 中任一项的化合物或其可药用的盐或其前药，

[0213]



[0214] 其中 R 为氢或  $\text{C}_{1-10}$  烷基。

[0215] 化合物实例 7. 化合物实例 1 的化合物，其中 A 为 (3-甲基苯氧基) 甲基。

[0216] 化合物实例 8. 化合物实例 1 的化合物，其中 A 为 (4-丁-2-炔氧基) 甲基。

[0217] 化合物实例 9. 化合物实例 1 的化合物，其中 A 为 2-(2-乙硫基) 噻唑-4-基。

[0218] 化合物实例 10. 化合物实例 1 的化合物，其中 A 为 2-(3-丙基) 噻唑-5-基。

- [0219] 化合物实例 11. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 (3- 甲氧基甲基) 苯基。
- [0220] 化合物实例 12. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 3-(3- 丙基) 苯基。
- [0221] 化合物实例 13. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 3- 甲基苯乙基。
- [0222] 化合物实例 14. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 4-(2- 乙基) 苯基。
- [0223] 化合物实例 15. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 4- 苯乙基。
- [0224] 化合物实例 16. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 4- 甲氧基丁基。
- [0225] 化合物实例 17. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 5-( 甲氧基甲基) 呋喃 -2- 基。
- [0226] 化合物实例 18. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 5-( 甲氧基甲基) 噻吩 -2- 基。
- [0227] 化合物实例 19. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 5-(3- 丙基) 呋喃 -2- 基。
- [0228] 化合物实例 20. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 5-(3- 丙基) 噻吩 -2- 基。
- [0229] 化合物实例 21. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 6- 己基。
- [0230] 化合物实例 22. 化合物实例 1 的化合物,其中 A 为 (Z)-6- 己 -4- 烯基。
- [0231] 化合物实例 23. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) 苯基。
- [0232] 化合物实例 24. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基) 苯基。
- [0233] 化合物实例 25. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1- 羟基 -2- 甲基丙基) 苯基。
- [0234] 化合物实例 26. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1- 羟基丁基) 苯基。
- [0235] 化合物实例 27. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1- 羟基庚基) 苯基。
- [0236] 化合物实例 28. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1- 羟基己基) 苯基。
- [0237] 化合物实例 29. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1- 羟基戊基) 苯基。
- [0238] 化合物实例 30. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1- 羟基丙基) 苯基。
- [0239] 化合物实例 31. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(3- 羟基 -2- 甲基庚 -2- 基) 苯基。
- [0240] 化合物实例 32. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(3- 羟基 -2- 甲基辛 -2- 基) 苯基。
- [0241] 化合物实例 33. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 1- 羟基 -2, 3- 二氢 -1H- 茚 -5- 基。
- [0242] 化合物实例 34. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 2,3- 二氢 -1H- 茚 -5- 基。
- [0243] 化合物实例 35. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 3-( 羟基 (1- 丙基环丁基) 甲基) 苯基。
- [0244] 化合物实例 36. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1- 羟基 -5,

5-二甲基己基)苯基。

[0245] 化合物实例 37. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(羟基(1-丙基环丁基)甲基)苯基。

[0246] 化合物实例 38. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-叔丁基苯基。

[0247] 化合物实例 39. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-己基苯基。

[0248] 化合物实例 40. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1-羟基-2-苯基乙基)苯基。

[0249] 化合物实例 41. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1-羟基-3-苯基丙基)苯基。

[0250] 化合物实例 42. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(1-羟基环丁基)苯基。

[0251] 化合物实例 43. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(2-环己基-1-羟基乙基)苯基。

[0252] 化合物实例 44. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(3-环己基-1-羟基丙基)苯基。

[0253] 化合物实例 45. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(环己基(羟基)甲基)苯基。

[0254] 化合物实例 46. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(环己基甲基)苯基。

[0255] 化合物实例 47. 化合物实例 1 和 7-22 中任一项的化合物,其中 B 为 4-(羟基(苯基)甲基)苯基。

[0256] 化合物实例 48. 化合物实例 1 至 47 中任一项的化合物,其中 G 为 O。

[0257] 化合物实例 49. 化合物实例 1 至 47 中任一项的化合物,其中 G 为 S。

[0258] 化合物实例 50. 化合物实例 1 至 47 中任一项的化合物,其中 G 为 S = O。

[0259] 化合物实例 51. 化合物实例 1 至 47 中任一项的化合物,其中 G 为 S(=O)<sub>2</sub>。

[0260] 化合物实例 52. 化合物实例 1 至 47 中任一项的化合物,其中 J 为氢。

[0261] 化合物实例 53. 化合物实例 1 至 47 中任一项的化合物,其中 J 为 F。

[0262] 化合物实例 54. 化合物实例 1 至 47 中任一项的化合物,其中 J 为 Cl。

[0263] 化合物实例 55. 化合物实例 1 至 47 中任一项的化合物,其中 J 为甲氧基。

[0264] 化合物实例 56. 化合物实例 1 至 47 中任一项的化合物,其中 J 为甲基。

[0265] 化合物实例 57. 化合物实例 1 和 23 至 56 中任一项的化合物,其中 A 为 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>A<sup>1</sup>- 或 -CH<sub>2</sub>OA<sup>1</sup>-, 其中 A<sup>1</sup> 为直链 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O 或 C<sub>3</sub>C<sub>6</sub>S; -CH<sub>2</sub>-Ar-; -O-Ar-; -S-Ar-; -Ar-CH<sub>2</sub>-; -Ar-O-; -Ar-S- 或 Ar; 前提是 A 不含 -O-O-、-S-O- 或 O-S。

[0266] 以下为利用所述假定的化合物实例的组合物、试剂盒、方法、用途和药物的假定实例。

[0267] 组合物实例:

[0268] 包含化合物实例 1 至 57 中任一项的化合物的组合物,其中所述组合物为可眼用的液体。

[0269] 药物实例：

[0270] 化合物实例 1 至 57 中任一项的化合物在制备用于治疗哺乳动物的青光眼或高眼压的药物中的用途。

[0271] 化合物实例 1 至 57 中任一项的化合物在制备用于治疗人类脱发症的药物中的用途。

[0272] 包含化合物实例 1 至 57 中任一项的化合物的药物，其中所述组合物为可眼用的液体。

[0273] 方法实例：

[0274] 一种方法，包括将化合物实例 1 至 57 中任一项的化合物给予哺乳动物以治疗青光眼或高眼压。

[0275] 一种方法，包括将化合物实例 1 至 57 中任一项的化合物给予哺乳动物以治疗脱发症。

[0276] 试剂盒实例：

[0277] 一种试剂盒，其包含一种包含化合物实例 1 至 57 中任一项的化合物的组合物、一个容器和将所述组合物给予哺乳动物以治疗青光眼或高眼压的说明书。

[0278] 一种试剂盒，其包含一种包含化合物实例 1 至 57 中任一项的化合物的组合物、一个容器和将所述组合物给予哺乳动物以治疗脱发症的说明书。

[0279] 本领域普通技术人员理解与阴影楔形线 / 实楔形线结构特征相关的立体化学的含义。例如，一部介绍性的有机化学教科书 (Francis A. Carey, Organic Chemistry, New York :McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) 述及“楔形线指一个从纸平面朝向观察者的键”，而阴影楔形线（以“虚线”示出）“代表一个远离观察者向后的键”。除非明确地描述立体化学，否则结构意欲包括每种可能的立体异构体，既可以是纯的也可以是任意可能的混合物。除非明确地描述立体化学，否则结构意欲包括每种可能的立体异构体，既可以是纯的也可以是任意可能的混合物。

[0280] “可药用的盐”为保留了母体化合物活性，并且与母体化合物相比，不对被给予其的受试者或者不在其给药环境下产生任何其他的有害作用或不利作用的任何盐。可药用的盐还指在给予酸、另一种盐或一种能转化为酸或盐的前药后，可在体内形成的任何盐。

[0281] 酸性官能团的可药用的盐可使用有机碱或无机碱产生。所述盐可包括单价或多价的离子。特别关注的是无机离子锂、钠、钾、钙和镁。有机盐可使用胺类来制备，特别是铵盐，例如单烷基胺、二烷基胺和三烷基胺或者乙醇胺。盐也可以使用咖啡因、氨基丁三醇和类似分子形成。盐酸或其他一些可药用的酸可以与含有碱性基团（例如胺或吡啶环）的化合物形成盐。

[0282] “前药”为在给药后可转化为有治疗活性的化合物的化合物，这一术语在本文中应被解释为本领域中通常所理解的含义。并非意在限制本发明的范围，转化可通过酯基团或某其他生物不稳定基团的水解而发生。通常但不是必须的是，前药为无活性的或者比它转化成的有治疗活性的化合物的活性要低。特别考虑的是本文公开的化合物的酯前药。酯可由 C1 羧酸（即天然前列腺素的末端羧酸）产生，或者酯可由所述分子的另一部分（如苯环）上的羧酸官能团产生。并非意在限制，酯可为烷基酯、芳基酯或杂芳基酯。术语烷基具有本领域技术人员通常理解的含义，是指直链烷基、支链烷基或环烷基部分。特别有用的是 C<sub>1-6</sub>

烷基酯,其中酯的烷基部分具有1至6个碳原子,包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基异构体、己基异构体、环丙基、环丁基、环戊基、环己基和具有1-6个碳原子的上述基团的组合等。

[0283] 本领域技术人员容易理解的是,用于给药或制药时,本文公开的化合物可以与本身为本领域所公知的可药用赋形剂相混合。尤其是对于用于全身给药的药物,可将其配制为粉剂、丸剂、片剂等,或者配制为适于口服或肠胃外给药或吸入给药的溶液剂、乳剂、悬液剂、气雾剂、糖浆剂或酞剂。

[0284] 对于固体剂型或药物,无毒的固体载体包括但不限于药用级别的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、聚亚烷基二醇、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖和碳酸镁。固体剂型可以没有包衣,或者它们可使用已知技术包衣,以延缓在胃肠道中的崩解和吸收,由此在较长的一段时间内提供持续的作用。例如可以使用延时材料例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。也可以使用美国专利 No. 4, 256, 108、4, 166, 452 和 4, 265, 874 中描述的技术来对它们进行包衣,以形成用于控释的渗透性治疗片剂。液体药用给药剂型可包括例如一种或多种本发明可用的化合物的溶液或悬液,并且任选地包括载体中的药物辅剂例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等,以便形成溶液或悬液。如果需要,待给药的药物组合物还可含有少量的无毒辅助性物质例如润湿剂或乳化剂,pH 缓冲剂等。这类辅助性试剂的典型实例为乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺、乙酸钠、三乙醇胺油酸酯等。制备这类剂型的实际方法为本领域技术人员已知或显而易见的;例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16th Edition, 1980。在任何情况下,待给药的制剂组合物都含有可有效提供所需疗效的量的一种或多种本发明可用的化合物。

[0285] 肠胃外给药通常以注射为特征,可以在皮下、肌内或静脉内注射。可以以常规形式制备可注射的制剂,可以为液体溶液或悬液,或者适于在注射前在液体中形成溶液或悬液的固体形式,或者为乳液。合适的赋形剂有例如:水、盐水、葡萄糖、甘油、乙醇等。另外,如果需要,待给予的可注射药物组合物还可含有少量的无毒的辅助性物质,例如润湿剂或乳化剂,pH 缓冲剂等。

[0286] 本发明可用的一种或多种化合物的给药量取决于下列因素:所需的一种或多种治疗效果、所治疗的具体哺乳动物、哺乳动物的病症的严重程度和性质、给药方式、所使用的一种或多种具体化合物的效力和药效学以及处方医生的判断。本发明可用的一种或多种化合物的治疗有效剂量可为约 0.5mg/kg/天或约 1mg/kg/天至约 100mg/kg/天。

[0287] 配制可眼用的液体,使得其可被局部给药至眼部。虽然有时需要出于某些配制时的考虑(例如药物稳定性),无法使制剂达到最佳的使用舒适程度,但是也应该使制剂尽可能地最舒适。当不能达到最佳的舒适程度时,应配制所述液体使得其为患者在局部眼用时可以忍受。另外,可眼用的液体可以单独包装供一次性使用,或者含有防腐剂以避免在多次使用的过程中受到污染。

[0288] 对于眼部应用,通常使用生理盐水溶液作为主要的载体来制备溶液或药物。优选地,应使用合适的缓冲系统将眼用溶液维持在舒适的 pH 值。所述制剂中还可含有常规的可药用的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0289] 可以用于本发明的药物组合物中的防腐剂包括但不限于:苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞和硝酸苯汞。可用的表面活性剂例如有吐温 80。类似地,可以在本发明的眼

用制剂中使用各种可用的载体。这些载体包括但不限于：聚乙烯醇、聚维酮、羟丙甲基纤维素、泊洛沙姆 (poloxamer)、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素和纯水。

[0290] 如果需要或为了方便,可以加入张力调节剂。张力调节剂包括但不限于:盐类特别是氯化钠、氯化钾、甘露醇和甘油,或者其他任何合适的可眼用的张力调节剂。

[0291] 可以使用各种缓冲剂和方法来调节 pH 值,只要所得的制剂为可眼用的。因此,缓冲剂包括乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂和硼酸盐缓冲剂。按需要可以使用酸或者碱来调节这些制剂的 pH 值。

[0292] 类似地,可用于本发明的可眼用的抗氧化剂包括但不限于:焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁羟茴醚和丁羟甲苯。

[0293] 其他可包括在眼用制剂中的赋形剂组分是螯合剂。一种可用的螯合剂为乙二胺四乙酸二钠,但其他螯合剂也可以用于替代乙二胺四乙酸二钠或与它一起使用。

[0294] 上述成分通常可按照下列用量来使用:

<u>成分</u>	<u>量(% w/v)</u>
<b>活性成分</b>	<b>约 0.001-5</b>
<b>防腐剂</b>	<b>0-0.10</b>
<b>载体</b>	<b>0-40</b>
<b>张力调节剂</b>	<b>1-10</b>
[0295] <b>缓冲剂</b>	<b>0.01-10</b>
<b>pH 调节剂</b>	<b>适量至 pH 4.5-7.5</b>
<b>抗氧化剂</b>	<b>按需</b>
<b>表面活性剂</b>	<b>按需</b>
<b>纯水</b>	<b>按达到 100%所需的量</b>

[0296] 刺激毛发生长的应用

[0297] 在一个实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗脱发症和 / 或毛发减少。脱发症 (alopecia 或 baldness) 是一种正常毛发或异常毛发缺乏症,主要是人类的美容问题。它为一种终毛缺乏症,终毛是容易看到的粗直径的有色毛发。然而,在所谓的秃头者中,虽然明显缺失终毛,但皮肤还包含毫毛,毫毛是一种可能需要显微镜检查来确定其存在的微细无色毛发。这种毫毛是终毛的前体。

[0298] 本文描述的化合物可用于刺激如毫毛生长为终毛的转变过程以及终毛的速度的提高。本文描述的化合物对刺激毛发生长的作用描述如下。

[0299] 在对患有青光眼的患者的治疗过程中,可能只适合治疗一只眼睛。在每天的实施过程中,发现用前列腺素类似物比马前列腺素治疗的患者,在治疗的眼部长出的睫毛比未治疗的眼部的睫毛更长、更浓密、更丰富。检查发现差异非常显著。在治疗的眼部睫毛更长并且看起来更丰富、更浓密。如果其在两侧的话,那么治疗眼的眼睑上的睫毛外观看起来非常吸引人。由于其不对称性,从美容角度来看,一边的长睫毛可被认为是影响美观的。由于所述不对称现象而进行系统检查。很快表明这种改变的外观不是单独的发现。比较仅在一只眼睛使用比马前列腺素患者的眼睑,发现在一些患者中在比马前列腺素治疗侧的睫毛和

临近毛发有微小的变化。在所有单侧使用该药物 6 个月以上的患者的睫毛和临近毛发上鉴定出了不同程度的明确差异。

[0300] 一旦关注此问题,经肉眼检查一些患者的睫毛的变化是明显的。在具有浅色毛发和睫毛的患者中,只能借助狭缝灯活组织显微镜的高倍放大和采光能力才能容易地看到差异。在青光眼的随访检查过程中,一般注意力立即集中在眼睛本身。由于需要高倍放大,每次只看到一只眼睛,并且在足够高的倍数看到眼睛时,睫毛将不在焦距内。在这些较高倍数下,不太可能注意到两个眼睛之间的任何睫毛不对称性,除非对两个眼睛眼睑的睫毛和临近毛发进行仔细的系统对比。

[0301] 由多个观察参数得到了这样的结论:在给予前列腺素类似物后,治疗区域的毛发生长得更粗壮。这些参数包括睫毛长度增加,沿正常睫毛线的睫毛数目增多,睫毛浓密度和光亮度增加,在靠近正常睫毛生长区域的过渡区域的辅助的睫毛样终毛增多,眼角内侧和外侧的辅助的睫毛样的终毛增多,睫毛的色素沉着(pigmentation)增加,靠近眼睑的皮肤上的汗毛的数目增多、长度增加、光亮度和浓密度增加,以及睫毛和睫毛样终毛的垂直角度增加。因此,前列腺素类似物如比马前列腺素刺激毛发生长这一结论并非由单个参数差异的证据支持,而是基于许多受试者的治疗区域与对照区域比较的毛发外观的多个参数。

[0302] 本文所述的化合物是前列腺素类似物,因此具有与比马前列腺素相似的活性、具有类似的结构,因此预期可以刺激毛发生长和刺激毫毛向终毛的转变。在一个实施方案中,本文所述的化合物及其前药可用于刺激毛发生长。本文所使用的毛发生长包括与头皮、眉毛、眼睑、胡须(beard)和动物皮肤的其他区域相关的毛发。

[0303] 在一个实施方案中,将所述化合物与一种皮肤病学上相容的载体或运载体混合。可用于制备本文所述的组合物的载体可包含,例如水溶液(如生理盐水)、油溶液或软膏。载体还可包含病学上相容的防腐剂(如苯扎氯铵)、表面活性剂(如聚山梨酯 80)、脂质体或聚合物(例如甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和透明质酸);这些物质可用于增加粘度。此外,给药时还可使用可溶的或不溶性药物嵌入物。

[0304] 在一个实施方案中,可配制用于局部治疗以刺激毛发生长的皮肤用组合物,其包含毛发生长刺激有效量的一种或多种以上定义的化合物和一种皮肤病学上相容的载体。活性化合物的有效量可由本领域普通技术人员确定,但根据使用的化合物、施用频率和需要的结果而变化。所述化合物一般是占皮肤用组合物的约 0.0000001 至约 50 重量%。优选地,所述化合物在总皮肤用组合物的约 0.001 至约 50 重量%的范围内,更优选地为所述组合物的约 0.1 至约 30 重量%。

[0305] 在一个实施方案中,用于刺激毛发生长的本发明化合物可用于哺乳动物物种中,既包括人类,又包括动物。就人而言,本文所述的化合物可用于,例如头皮、面部胡须、头部、阴部、上唇、眉毛和眼睑。就为得到其毛皮而饲养的动物(如貂)而言,出于商业原因,本文所述的化合物可用于身体的整个表面以改善整个毛皮。该方法也可以出于美容原因而用于动物,如用于由于兽疥癣或其他引起一定程度脱毛的疾病而具有秃斑的狗和猫的皮肤。

[0306] 考虑用于刺激毛发生长的药物组合物包括适合局部作用的药物组合物。本文使用的术语“局部的”是指使用本文所述的化合物以发挥局部作用,所述化合物被掺入合适的药物载体中并应用于毛发稀疏或脱毛发位置。因此,所述局部组合物包括那些其中所述化合物通过直接接触待治疗皮肤而外用的药物形式。用于此目的的常规药物形式包括软膏

剂、搽剂、霜剂、洗发剂、洗剂、糊剂、胶冻剂、喷雾剂、气雾剂等,也可根据待治疗的身体部分使用贴片或浸透的敷料。术语“软膏剂”包含具有油脂性、水溶性和乳液状类型基质的剂型(包括霜剂),所述基质如软石蜡、羊毛脂、聚乙二醇及它们的混合物。

[0307] 典型地,可将所述化合物在持续的一段时间内反复地局部施用于待治疗的身体部分,例如眼睑、眉毛、皮肤或头皮。优选的给药方案一般有规律(如每天)给药至少一个月、更优选至少三个月、最优选至少六个月的治疗时间。

[0308] 对于眼睑或眉毛上的局部应用,可通过添加可药用的缓冲剂和盐将所述活性化合物配制成具有生理学可接受的渗透性的水溶液、霜剂、软膏剂或油。根据给药器(dispenser)的不同,所述剂型可以包含也可以不含作为添加剂的防腐剂如苯扎氯铵、氯己定、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸和苯汞基盐(如硝酸盐、盐酸物、乙酸盐和硼酸盐);或抗氧化剂;以及添加剂如 EDTA、山梨糖醇、硼酸等。此外,特别是水溶液可包含增粘剂,如多糖如甲基纤维素、粘多糖如透明质酸和硫酸软骨素,或多元醇如聚乙烯醇。多种缓慢释放凝胶和基质也可用作可溶性和不溶性的眼用嵌入剂,例如基于原位形成凝胶的物质。根据实际形成物和待使用的化合物,可以使用多种药物用量和不同给药方案。通常用于眼睑治疗的化合物的每天用量可为每个眼睑约 0.1ng 至约 100mg。

[0309] 对于皮肤和头皮的局部应用,可使用软膏剂、霜剂、搽剂或贴片作为活性成分的载体有利地配制所述化合物。而且,这些制剂可包含也可不含防腐剂,这取决于给药器和使用性质。所述防腐剂包括上述的那些和甲基对羟基苯甲酸、丙基对羟基苯甲酸或丁基对羟基苯甲酸、甜菜碱、氯己定、苯扎氯铵等。还可使用用于缓释的多种基质。典型地,根据化合物和制剂,用于头皮的剂量在每天约 0.1ng 至 100mg 的范围内,更优选每天约 1ng 至 10mg,最优选每天约 10ng 至约 1mg。为根据制剂实现药物的每日量,可将所述化合物与抗氧化剂一起或不用抗氧化剂每天给药一次或多次。

[0310] 对于局部应用,使用包含本文公开的化合物的霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液或悬液等。局部制剂一般可包含药用载体、助溶剂、乳化剂、渗透促进剂、防腐剂系统和软化剂。

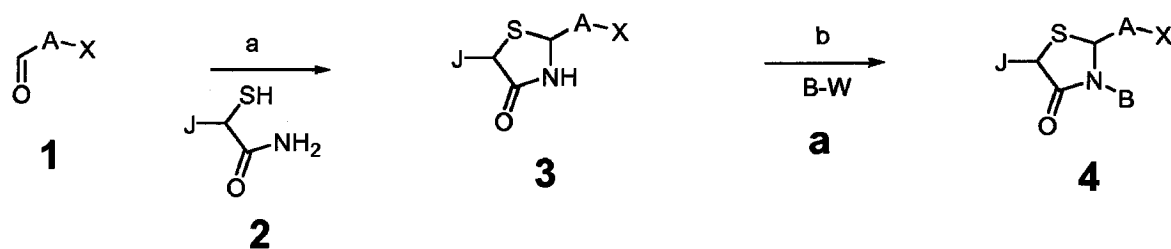
[0311] 本发明的活性化合物的实际剂量依赖于具体的化合物和待治疗的病症;合适剂量的选择在技术人员知识范围内。

[0312] 为治疗眼部疾病(包括青光眼),可局部、眼周、眼内或通过本领域已知的任意其他有效方式给予所述化合物。

### [0313] 合成方法

#### [0314] 方案 1

[0315]



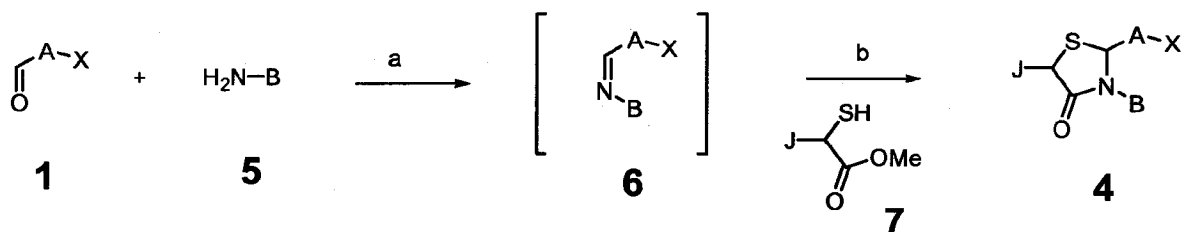
[0316] (a) 2, p-TsOH, 苯, 回流; (b) Pd 或 Cu 催化, a

[0317] 制备本文公开的化合物的方法有多种,一种示例性合成方法可从醛 1 开始(见方案 1)。醛如 1 可商购获得或可根据公开的文献的方法制备(例如 4-(3-氧代丙基)苯甲

酸甲酯 [ 商购获得, 或通过 Varma 和 Gordon, US 4, 711, 900 的方法制备 ]、5-(4- 氧代丁基) 噻吩 -2- 甲酸甲酯 [Cragoe, et al. US 4, 225, 609] 和 8- 氧代辛酸甲酯 [Rappoport and Volcheck J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 2451 或通过酯化和氧化市售的 8- 羟基辛酸 ]。使用 Bicking 等人的方法 (J. Med. Chem. 1983, 26, 342-348) 使 1 和 巯基乙酰胺 2 缩合得到噻唑烷酮 3。然后根据 Buchwald 的铜催化方法 (Org. Lett. 2000, 2, 1101-1104) 或钯催化方法 (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7421-7428) 使用多种被取代的溴苯基化合物或其他溴芳基化合物 a 在氮原子上芳基化中间体 3 得到化合物 4。卤代芳烃 a 可商购获得, 或可根据所公开的文献方法制备。例如, 2004 年 12 月 10 日提交的美国专利申请 No. 11/009, 298 和 2005 年 12 月 6 日提交的美国临时专利申请 60/742, 779 公开了制备多种有用的被取代的溴苯基化合物的方法, 所述申请均通过引用明确地纳入本文。这些方法也可容易地被修改以适于其他溴代芳基化合物, 如被取代的溴代噻吩基、被取代的溴代呋喃基、被取代的溴代吡啶基、被取代的溴代萘基、被取代的溴代苯并噻吩基等。化合物 4 可为目标化合物, 或可能需要脱保护和 / 或官能化 (取决于 B 和 X 的性质) 以得到目标化合物。

[0318] 方案 2

[0319]

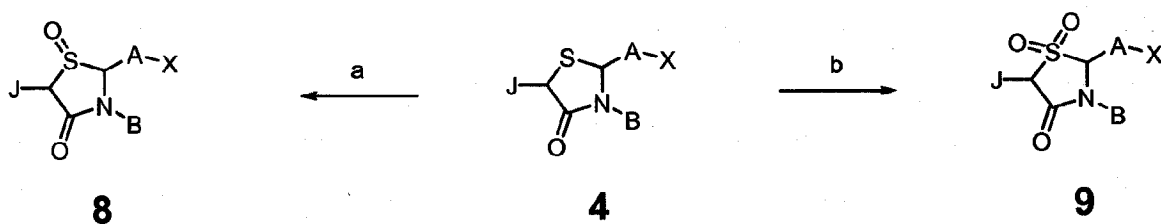


[0320] (a) 甲苯, 回流; (b) 7, Et<sub>3</sub>N, 甲苯, 回流

[0321] 在制备化合物 4 的另一条假定途径中, 使醛 1 和 苯胺 5 缩合得到中间体 6 (见方案 2)。该中间体无需分离, 可通过 Bicking 等人的方法立即用 巯基乙醇酸甲酯 7 处理得到产物 4。苯胺如 5 可商购获得, 或可根据所公开的 Buchwald-Hartwig 氨基化反应由芳基卤制备 (综述见 Jiang and Buchwald in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. :de Meijere, A., Diederich, F., Eds. ;Wiley-VCH :Weinheim, Germany, 2004, p 699, and Hartwig in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E. I., Ed. ;Wiley-Interscience :New York, 2002 ;Vol. 1, p 1051 ;具体的伯苯胺合成见 Shen and Hartwig :J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 10028-10029 及其中的参考文献)。

[0322] 方案 3

[0323]



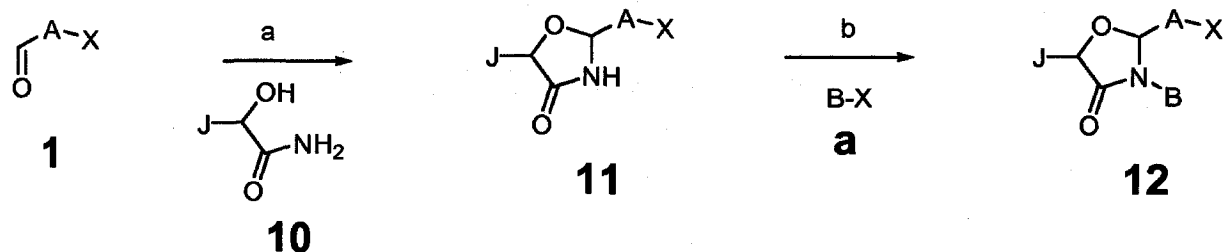
[0324] (a) NaIO<sub>4</sub>, EtOH, H<sub>2</sub>O (b) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH

[0325] 设想化合物 4 的亚砷和砷变体 (见方案 3)。根据 Smith 等人的方法 (US 4, 022, 794), 用高碘酸盐将 4 氧化成亚砷 8, 并用过氧化氢将 4 (或 8) 氧化成砷 9。化合物 8

和 9 可为目标化合物,或可能需要脱保护和 / 或官能化(取决于 B 和 Y 的性质)以得到目标化合物。

[0326] 方案 4

[0327]

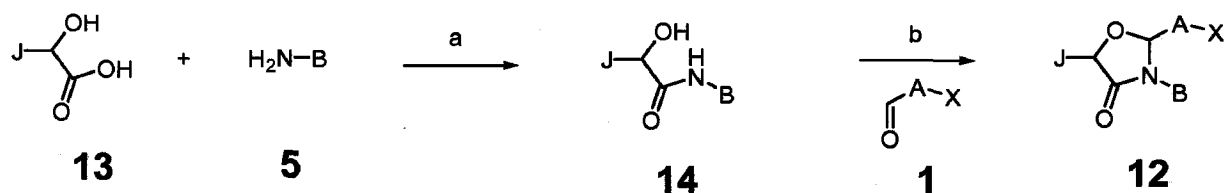


[0328] (a) 10, p-TsOH(催化剂), 苯, 回流 ;(b) Pd 或 Cu 催化, a

[0329] 也设想噁唑烷酮。与方案 1 相似,使用 Campbell 和 Jones, US2, 915, 527 的方法使醛 1 和羟基乙酰胺 10 缩合得到噁唑烷酮 11(见方案 4)。如上述芳基化得到 N-芳基噁唑烷酮 12。化合物 12 可为目标化合物,或可能需要脱保护和 / 或官能化(取决于 B 和 Y 的性质)以得到目标化合物。

[0330] 方案 5

[0331]




[0332] (a) 纯净, 高温 ;(b) 1, p-TsOH(催化剂), 二甲苯, 回流

[0333] 方案 5 中示出了另一条制备化合物 12 的假定途径。那么,使用 Kametani et al., Yakugaku Zasshi 1981, 101, 336-344 的方法使中间体苯胺 5 和乙醇酸 13 缩合得到氨基醇 14。然后根据 Kametani 等人的方法用醛 1 环化 14 得到需要的化合物 12。

[0334] 本文描述的乙醇酸酯衍生物(2、7、10 和 13)——其中 J = H——均可由市售来源获得。7 和 13 的多种类似物(其中 J = 烷基)也可商购获得,并设想通过本领域已知的标准技术用作其他乙醇酸酯起始材料的前体。还设想化合物 4、8、9 和 12 的类似物(其中 J = H)可使用本领域已知的技术(噁唑烷酮类似物的氟化,例如参见 J. Org. Chem. 1992, 57, 3755;噁唑烷酮类似物的烷基化,例如参见 Pol. J. Chem. 2001, 75, 1847-1852)用作其中 J = 烷基或卤素的化合物的前体。

[0335] 方案 6

[0336] 通过使用氢氧化锂 / 四氢呋喃 / H<sub>2</sub>O 或兔肝酯酶 / pH 7.2 缓冲液 / 乙腈的酯水解,可将上述化合物 4、8、9 和 12 转化为化合物 13、14、15 和 16。可通过使用氯甲酸乙酯 / 三乙胺 / 二氯甲烷,接着使用 RCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH(其中 R 为 OH 或 )将化合物 13、14、15 和 16 转化为化合物 17、18、19 和 20(方案 6)。

[0337] 上述合成方法必定制备出最终产物的外消旋混合物。例如,可通过分离技术(例如参见 Bicking et al.)或通过手性色谱技术得到各种异构体。

[0338] 前文详细描述了可以用于实施本发明的具体方法和组合物,并且表示出了所考虑的最佳方式。然而,本领域普通技术人员显而易见的是,通过类似的方式还可以制备出具有所需药理活性的其他化合物,并且本文公开的化合物也可以使用不同的起始化合物通过不同的化学反应获得。类似地,可以制备和使用不同药物组合物获得基本相同的结果。因此,无论前文可能看起来有多具体,它都不应被解释为对本发明总体范围的限制,本发明的范围仅由权利要求的法律上的解释而确定。