



(10) 申请公布号 CN 116033901 A

(43) 申请公布日 2023.04.28

(21) 申请号 202180056862.4

(22) 申请日 2021.06.03

(30) 优先权数据

2020901856 2020.06.05 AU

2020901858 2020.06.05 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/035749 2021.06.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/247900 EN 2021.12.09

(71) 申请人 奥克尔克斯有限公司

地址 澳大利亚, 维多利亚州

(72) 发明人 D·凯利 M·帕帕迪米特里奥

C·博恩斯 E·丹尼尔斯

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

专利代理师 陈艳娟 王艳波

(51) Int.Cl.

A61K 31/4412 (2006.01)

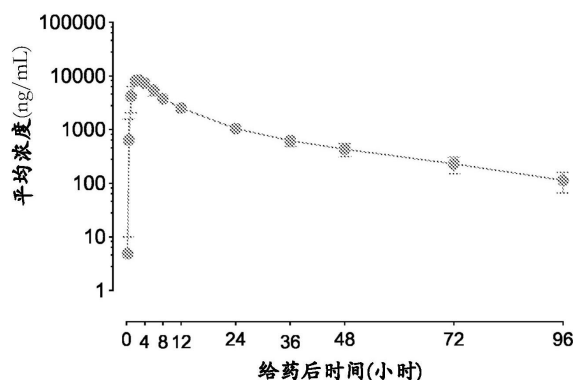
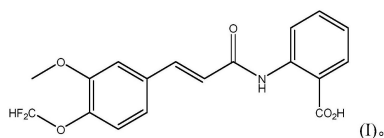
权利要求书8页 说明书29页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗眼睛障碍的化合物和方法

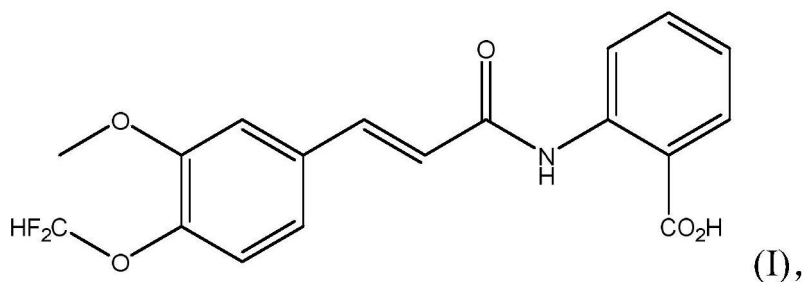
(57) 摘要

本文公开了向受试者施用(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的方法,包括用于预防、治疗、降低眼睛病症比如糖尿病性视网膜病变和增生性玻璃体视网膜病变的严重程度和/或降低其复发可能性的特定施用方案。这种眼睛病症可具有严重后果,包括视力减退并且在一些情况下失明。



1. 一种预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法,其包括,

向受试者施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中化合物或其药学上可接受的盐以选自每天一次和每天两次的频率施用。

2. 权利要求1中要求保护的方法,其中化合物或其药学上可接受的盐口服地施用。

3. 权利要求2中要求保护的方法,其中在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。

4. 权利要求3中要求保护的方法,其中在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

5. 权利要求2至4任一项中要求保护的方法,其中在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。

6. 权利要求5中要求保护的方法,其中在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

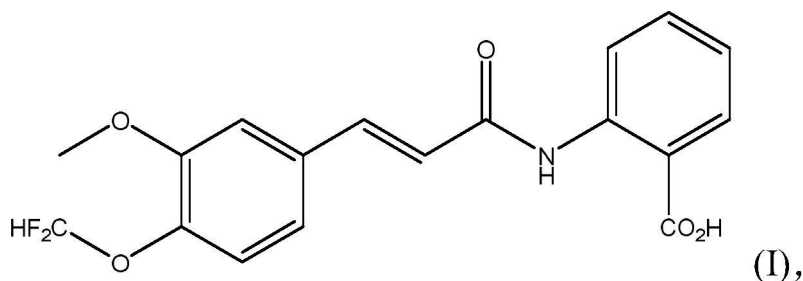
7. 权利要求1至6任一项中要求保护的方法,其中化合物或其药学上可接受的盐每天两次施用。

8. 权利要求1至6任一项中要求保护的方法,其中化合物或其药学上可接受的盐每天一次施用。

9. 权利要求1至8任一项中要求保护的方法,其中受试者是人。

10. 一种预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法,其包括,

向受试者施用药物组合物,所述药物组合物包括i) 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,和ii) 药学上可接受的赋形剂:



其中药物组合物以选自每天一次和每天两次的频率施用。

11. 权利要求10中要求保护的方法,其中药物组合物口服地施用。

12. 权利要求11中要求保护的方法,其中在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。

13. 权利要求12中要求保护的方法,其中在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

14. 权利要求11至13任一项中要求保护的方法,其中在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。

15. 权利要求14中要求保护的方法,其中在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

16. 权利要求11至15任一项中要求保护的方法,其中药物组合物每天两次施用。

17. 权利要求11至15任一项中要求保护的方法,其中药物组合物每天一次施用。

18. 权利要求11至17任一项中要求保护的方法,其中受试者是人。

19. 权利要求1至18任一项中要求保护的方法,其中眼睛病症是与炎症和血管增生的至少一种相关的眼睛病症。

20. 权利要求19中要求保护的方法,其中眼睛病症选自由糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性组成的组。

21. 权利要求20中要求保护的方法,其中眼睛病症是增生性糖尿病性视网膜病变。

22. 权利要求20中要求保护的方法,其中眼睛病症是非增生性糖尿病性视网膜病变。

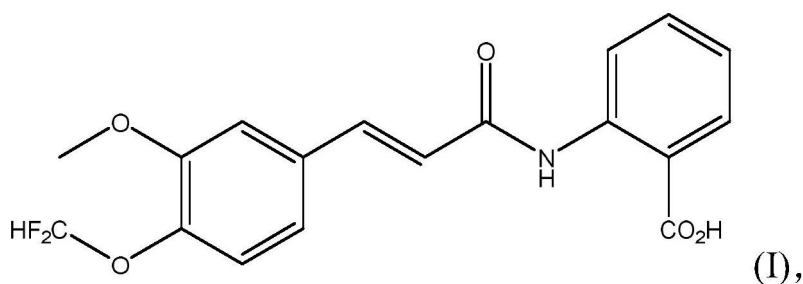
23. 权利要求20中要求保护的方法,其中眼睛病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

24. 权利要求1至18任一项中要求保护的方法,其中眼睛病症是与以下的至少一种相关的眼睛病症:非血管细胞增生、上皮向间充质转化和组织收缩。

25. 权利要求24中要求保护的方法,其中眼睛病症是增生性玻璃体视网膜病变。

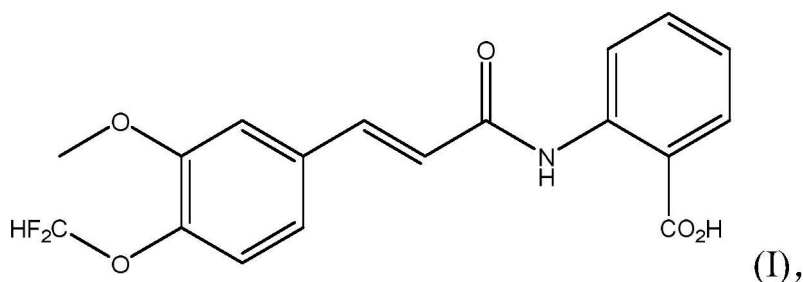
26. 权利要求1至18任一项中要求保护的方法,其中方法用于预防或降低先前已经经历过视网膜脱离的受试者中的进一步视网膜脱离的复发可能性。

27. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于制造预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的药物的用途:



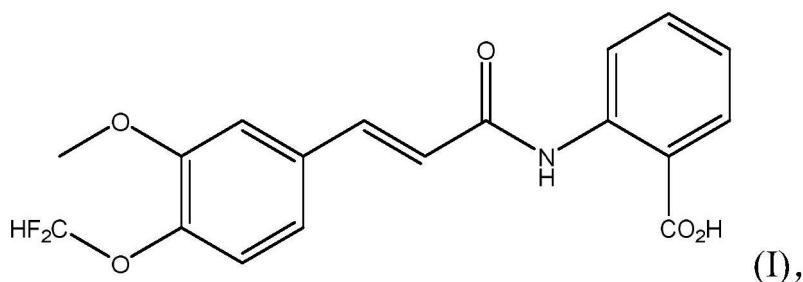
其中化合物或其药学上可接受的盐以选自每天一次和每天两次的频率向受试者施用。

28. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途:



其中化合物或其药学上可接受的盐以选自每天一次和每天两次的频率向受试者施用。

29. 一种药物组合物, 其用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性中的用途, 所述药物组合物包括 i) 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 和 ii) 药学上可接受的赋形剂:



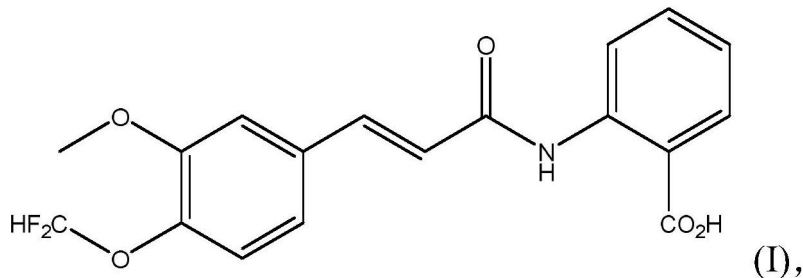
其中药物组合物以选自每天一次和每天两次的频率向受试者施用。

30. 权利要求27中要求保护的用途、权利要求28中要求保护的用于用途的化合物或权利要求29中要求保护的用于用途的药物组合物, 其中在口服施用后, 化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。

31. 权利要求27中要求保护的用途、权利要求28中要求保护的用于用途的化合物或权利要求29中要求保护的用于用途的药物组合物, 其中在口服施用后, 化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

32. 一种预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法, 其包括,

向受试者施用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中施用的化合物的量在每天5mg至250mg范围内, 或施用的药学上可接受的盐的量提供每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

33. 权利要求32中要求保护的方法, 其中化合物或其药学上可接受的盐口服地施用。

34. 权利要求33中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。

35. 权利要求34中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

36. 权利要求33至35任一项中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。

37. 权利要求36中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

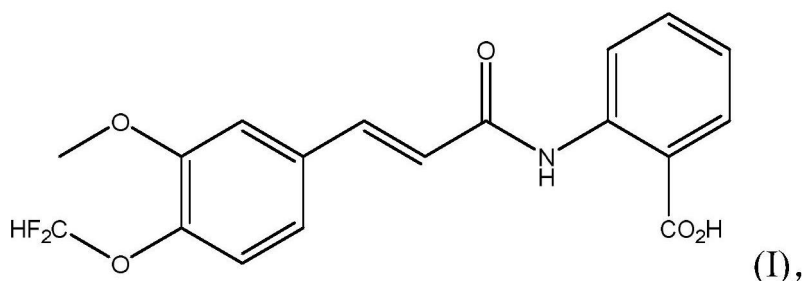
38. 权利要求32至37任一项中要求保护的方法, 其中施用的化合物的量在每天100mg至250mg范围内, 或施用的药学上可接受的盐的量提供每天100mg至250mg范围内的化合物的

量。

39. 权利要求32至38任一项中要求保护的方法,其中受试者是人。

40. 一种预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法,其包括,

向受试者施用药物组合物,所述药物组合物包括i) 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和ii) 药学上可接受的赋形剂:



其中施用的药物组合物的量提供每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

41. 权利要求40中要求保护的方法,其中药物组合物口服地施用。

42. 权利要求41中要求保护的方法,其中在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。

43. 权利要求42中要求保护的方法,其中在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

44. 权利要求41至43任一项中要求保护的方法,其中在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。

45. 权利要求44中要求保护的方法,其中在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

46. 权利要求40至45任一项中要求保护的方法,其中施用的药物组合物的量提供每天100mg至250mg范围内的化合物的量。

47. 权利要求40至46任一项中要求保护的方法,其中受试者是人。

48. 权利要求32至47任一项中要求保护的方法,其中眼睛病症是与炎症和血管增生的一种或多种相关的眼睛病症。

49. 权利要求48中要求保护的方法,其中眼睛病症选自由糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性组成的组。

50. 权利要求49中要求保护的方法,其中眼睛病症是增生性糖尿病性视网膜病变。

51. 权利要求49中要求保护的方法,其中眼睛病症是非增生性糖尿病性视网膜病变。

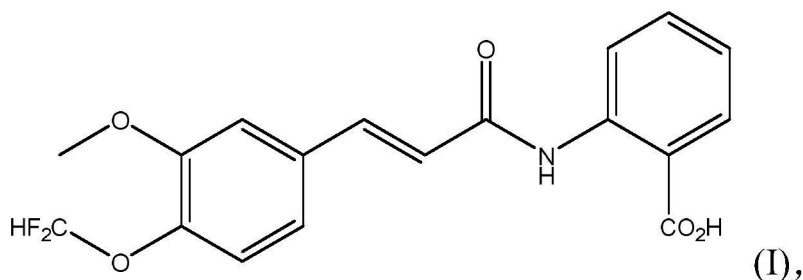
52. 权利要求49中要求保护的方法,其中眼睛病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

53. 权利要求32至47任一项中要求保护的方法,其中眼睛病症是与非血管细胞增生、上皮向间充质转化和组织收缩的至少一种相关的眼睛病症。

54. 权利要求53中要求保护的方法,其中眼睛病症是增生性玻璃体视网膜病变。

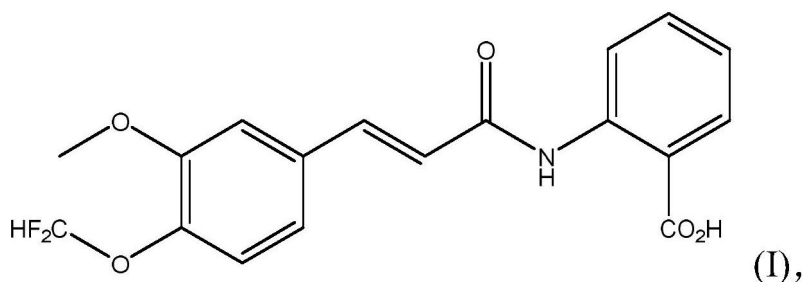
55. 权利要求32至47任一项中要求保护的方法,其中方法用于预防或降低先前已经经历过视网膜脱离的受试者中的进一步视网膜脱离的复发可能性。

56. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于制造预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的药物的用途:



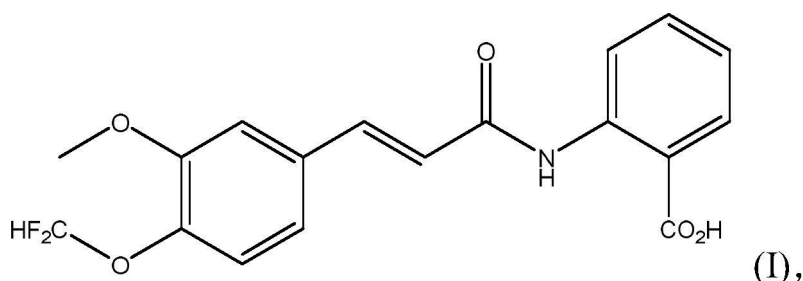
其中施用的化合物的量在每天5mg至250mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量提供每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

57. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性中的用途



其中施用的化合物的量在每天5mg至250mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量提供每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

58. 一种药物组合物,其用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途,所述药物组合物包括i) 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和 ii) 药学上可接受的赋形剂:



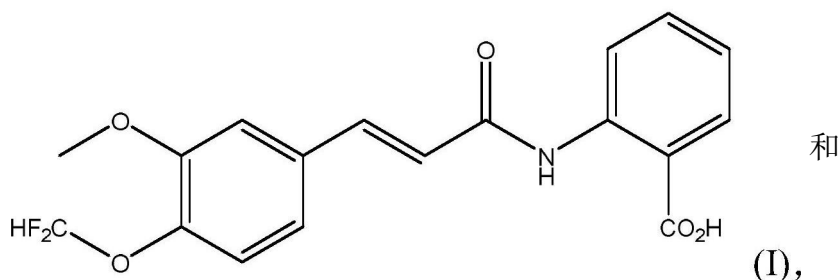
其中施用的药物组合物的量提供每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

59. 权利要求56中要求保护的用途、权利要求57中要求保护的用于用途的化合物或权利要求58中要求保护的用于用途的药物组合物,其中在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。

60. 权利要求56中要求保护的用途、权利要求57中要求保护的用于用途的化合物或权利要求58中要求保护的用于用途的药物组合物,其中在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

61. 一种预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法,其包括,

向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,

其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

62. 权利要求61中要求保护的方法, 其中化合物或其药学上可接受的盐口服地施用。

63. 权利要求62中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。

64. 权利要求63中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

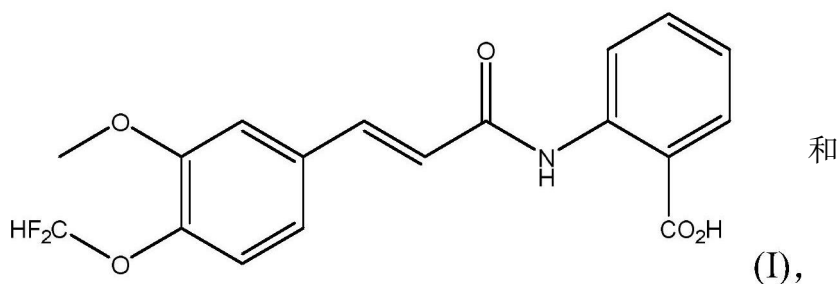
65. 权利要求62至64任一项中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。

66. 权利要求65中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

67. 权利要求61至66任一项中要求保护的方法, 其中受试者是人。

68. 一种预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法, 其包括,

向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的药物组合物, 所述药物组合物包括a) 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 和b) 药学上可接受的赋形剂:



随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的药物组合物, 所述药物组合物包括a) 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 和b) 药学上可接受的赋形剂,

其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

69. 权利要求68中要求保护的方法, 其中药物组合物口服地施用。

70. 权利要求69中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。

71. 权利要求70中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 化合物具有18至24小时范围内

的终末半衰期。

72. 权利要求69至71任一项中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。

73. 权利要求72中要求保护的方法, 其中在口服施用后, 治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

74. 权利要求68至73任一项中要求保护的方法, 其中受试者是人。

75. 权利要求61至74任一项中要求保护的方法, 其中眼睛病症是与炎症和血管增生的一种或多种相关的眼睛病症。

76. 权利要求75中要求保护的方法, 其中眼睛病症选自由糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性组成的组。

77. 权利要求76中要求保护的方法, 其中眼睛病症是增生性糖尿病性视网膜病变。

78. 权利要求76中要求保护的方法, 其中眼睛病症是非增生性糖尿病性视网膜病变。

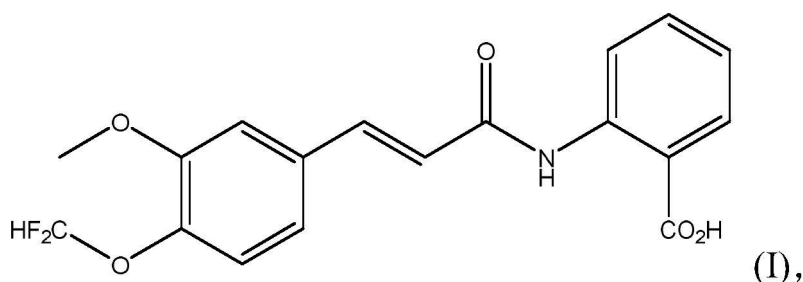
79. 权利要求76中要求保护的方法, 其中眼睛病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

80. 权利要求61至74任一项中要求保护的方法, 其中眼睛病症是与非血管细胞增生、上皮向间充质转化和/或组织收缩相关的眼睛病症。

81. 权利要求80中要求保护的方法, 其中眼睛病症是增生性玻璃体视网膜病变。

82. 权利要求61至74任一项中要求保护的方法, 其中方法用于预防或降低先前已经经历过视网膜脱离的受试者中的进一步视网膜脱离的复发可能性。

83. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐用于制造预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的药物的用途:

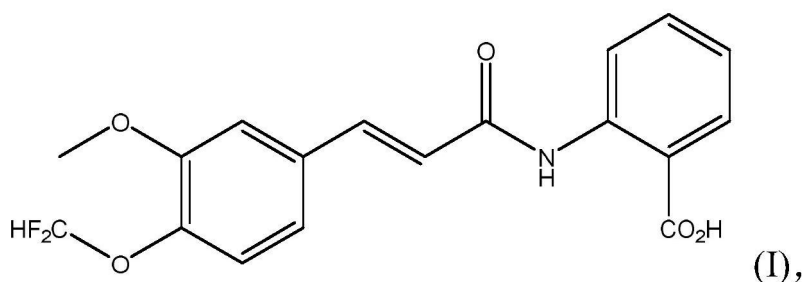


其中向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 和

随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,

并且其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

84. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途

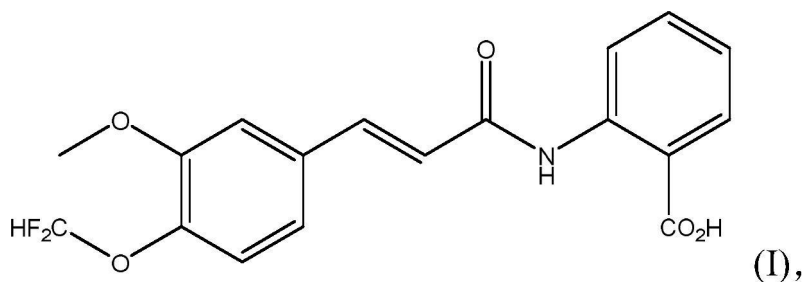


其中向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,和

随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,

并且其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

85. 一种药物组合物,其用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途,所述药物组合物包括 i) 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,和 ii) 药学上可接受的赋形剂:



其中向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的包括 i) 和 ii) 的药物组合物,和随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的包括 i) 和 ii) 的药物组合物,

并且其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

86. 权利要求83中要求保护的用途、权利要求84中要求保护的用于用途的化合物,或权利要求85中要求保护的用于用途的药物组合物,其中在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。

87. 权利要求83中要求保护的用途、权利要求84中要求保护的用于用途的化合物84或权利要求85中要求保护的用于用途的药物组合物,其中在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

用于治疗眼睛障碍的化合物和方法

背景技术

技术领域

[0001] 本公开涉及施用(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的方法,包括用于预防、治疗、降低受试者比如人中的眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的特定施用方案。

[0002] 相关技术的描述

[0003] 眼睛障碍和疾病可具有严重后果,包括视力减退并且在一些情况下失明。许多眼睛障碍与炎症和/或血管增生相关。例如,病因在于炎症和/或血管增生的眼部障碍包括黄斑变性(年龄相关的和非年龄相关的)。参见Joussen AM和Poulaki V等;A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy;Faseb J;2004;18(12):1450-2。

[0004] 糖尿病性视网膜病变(DR)是糖尿病的常见并发症,并且仍然是视力减退的主要原因之一。参见Cheung AK,Fung MK等;Aldose reductase deficiency prevents diabetes-induced blood-retinal barrier breakdown,apoptosis,and glial reactivation in the retina of db/db mice;Diabetes;2005;54(11):3119-25;也参见Santos,KG和Tschiedel B等;Prevalence of retinopathy in Caucasian type 2diabetic patients from the South of Brazil and relationship with clinical and metabolic factors;Braz J Med Biol Res;2005;38(2):221-5。DR中的视力减退是由于视网膜微血管系统(周细胞和内皮细胞)的缓慢和进行性改变导致血-视网膜屏障破裂、病理性血管生成和瘢痕而发展的。代谢和生化变化,比如通过多元醇途径增加的葡萄糖流量、蛋白激酶C的激活、氧化损伤和增加的晚期糖基化终产物形成,是DR发展的促成因素。逐渐增加的证据表明血管内皮生长因子(VEGF)在DR的血管生成中起着关键作用(参见Sarlos,S和Rizkalla B等;Retinal angiogenesis is mediated by an interaction between the angiotensin type 2receptor,VEGF,and angiopoietin;Am J Pathol 2003;163(3):879-87),而细胞间粘附分子(ICAM-1)介导的白细胞增多导致继发性内皮损伤。参见Joussen,AM,Poulaki V等;Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo;Am J Pathol;2002;160(2):501-9。DR也已经被认为慢性炎症性疾病。有了这个概念,研究表明抗炎治疗预防DR的典型组织病理学特征:非细胞毛细血管形成、视网膜出血发展、微动脉瘤进展和周细胞丢失。目前对DR的治疗是激光光凝,一种破坏新生血管和周围缺氧组织的程序。参见Adamis AP;Is diabetic retinopathy an inflammatory disease?;Br.J.Ophthalmol.2002,86(4):363-5。激光光凝虽然有益,但其可破坏健康的视网膜,并且尽管进行了强化治疗,疾病仍在继续。

[0005] 增生性玻璃体视网膜病变(PVR)是一种眼部病症,其在已经接受过视网膜脱离修

复的手术的人中约5至10%发生,并且在已经遭受过开放性眼球损伤的人中高达一半发生。PVR与视网膜外伤或破裂后视网膜色素上皮(RPE)和Müller细胞的增生相关。这可触发RPE和Müller细胞的增生和迁移,以及RPE细胞的上皮向间充质转化,导致视网膜周围膜的形成,其可紧接着细胞膜收缩和对视网膜的牵引。遭受PVR的视网膜脱离患者在同一只眼睛中具有进一步视网膜脱离的可能性增加。PVR可导致严重后果,包括视力减退和失明。参见Friedlander;Fibrosis and diseases of the eye;J Clin Invest.;2007;117(3);576-586;Guidry C,Proliferative Vitreoretinopathy,第78章,《Ocular Disease:Mechanism and Management》;2010;612-7。与这种病理相关的其他眼部病症包括眼外伤后异常的眼睛伤口愈合,或眼科手术后异常的愈合。

[0006] 期望提供用于治疗 and/或预防眼睛病症的进一步疗法。然而,开发这种新疗法是极其漫长、挑战性和昂贵的任务,涉及广泛的临床前和临床测试,许多试剂因各种原因而失败,所述各种原因包括例如药代动力学特性差,比如生物利用度差、新陈代谢快和/或不能以提供足够时间段的治疗有效的体内浓度的方式给药活性剂。同样重要的是,在施用活性化化合物后,化合物足够快速地到达靶组织或器官以提供治疗效果。例如,血视网膜屏障(BRB)由两种类型的细胞构成,即视网膜毛细血管内皮细胞和视网膜色素上皮细胞。二者可成为药物输送的障碍。参见Varela-Fernandez R和Diaz-Tome V等;Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye:Biopharmaceutic and Pharmacokinetic Considerations;Pharmaceutics;2020;12(3);269。

[0007] 在小分子疗法的领域中,比如log P、log D、氢键供体和受体的数量以及酸性或碱性基团的存在因素均可在影响化合物特性中发挥显著作用。例如,具有强酸性或强碱性基团的化合物趋向难被吸收,并且中性分子比带电分子更容易穿过脂质膜。参见Manallack等;The significance of acid/base properties in drug discovery;Chem Soc Rev;2013;42(2);485-496。

[0008] 物理化学特性对于药物穿过血视网膜屏障的递送也很重要。例如,在视网膜色素上皮细胞中,药物渗透性可取决于比如分子量、亲脂性和蛋白质结合的因素。参见Klein R和Klein BE等;The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy:XIX:the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy;Arch Ophthalmol;2004;122(1);76-83。

[0009] 任何药物的重要参数是其体内半衰期,其是血浆中药物浓度降低50%所需的时间。至少,具有短半衰期的生物活性化合物需要更频繁地给药,这可导致患者依从性的问题。进一步,许多具有短半衰期的化合物最终不适合用作治疗剂,因为不能在有用的时间段内提供治疗有效浓度,或因为需要给药如此大量的化合物而导致显著副作用。

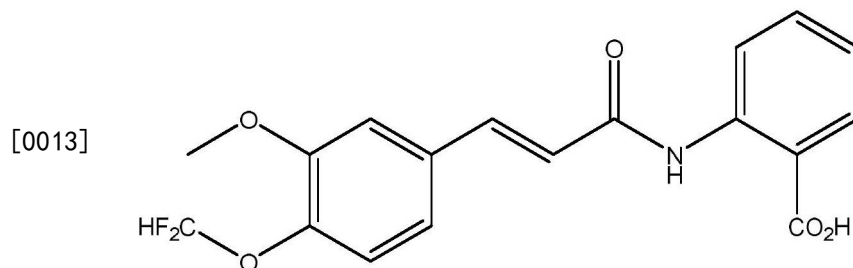
[0010] 半衰期与化合物的分布容积(化合物从体循环分布到组织中的能力)和其清除率(如何快速代谢化合物)有关。化合物与血液血浆蛋白的结合对分布容积具有显著影响,与其他电荷类型相比,酸性化合物更倾向于被高度地血浆蛋白结合并具有较低分布容积,这有助于缩短半衰期。

[0011] 如上所讨论的,仍然需要用于治疗眼睛病症的有效疗法,举例来说,与炎症或血管增生相关的那些眼睛病症,比如糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性,或者与非血管增生、上皮向间充质转化和/或组织收缩相关的那些眼睛病症,比如增生性玻璃体视网膜

病变。特别需要这样的疗法：所述疗法具有药代动力学特性使得它们在眼睛中达到治疗相关浓度持续一段时间；允许不频繁给药；并且具有足够的口服生物利用度以允许通过口服途径施用。

发明内容

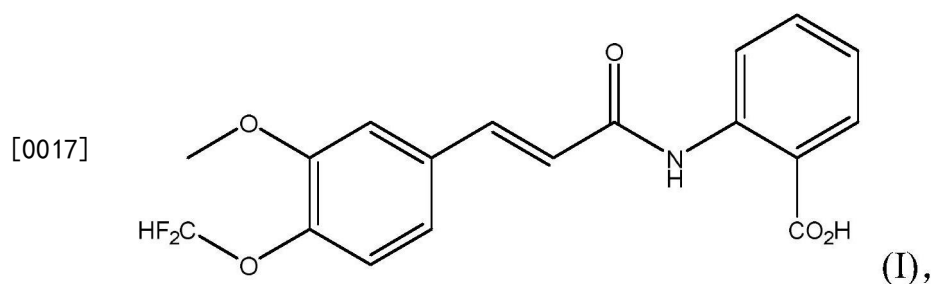
[0012] 已经发现了化合物(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸



[0014] 是具有令人惊讶的有利药代动力学特性的药物活性剂。已经发现化合物在人类中具有出乎意料的长半衰期，并且口服给药后可在体内达到化合物的持续治疗有效浓度，从而促进不频繁给药。进一步，动物实验显示，口服给药后，显著浓度的化合物迅速到达眼睛。相应地，化合物特别适用于治疗眼部病症，例如与炎症和/或血管增生相关的那些。

[0015] 相应地，在一些实施方式中，本文提供了预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法，其包括，

[0016] • 向受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



[0018] • 其中化合物或其药学上可接受的盐以选自每天一次和每天两次的频率施用。

[0019] 在一些实施方式中，化合物或其药学上可接受的盐口服地施用。

[0020] 在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中，在口服施用后，治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。在一些实施方式中，在口服施用后，治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

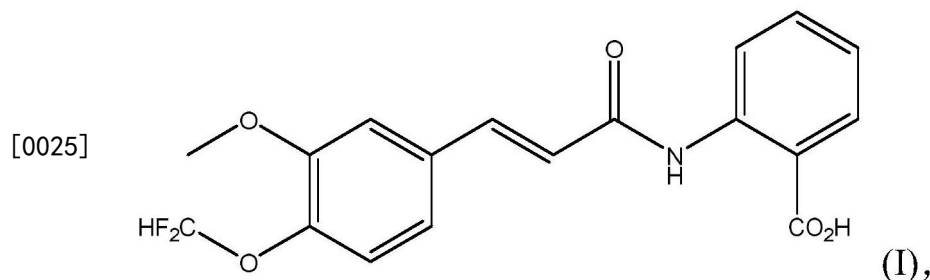
[0021] 在一些实施方式中，化合物或其药学上可接受的盐每天两次施用。在一些实施方式中，化合物或其药学上可接受的盐每天一次施用。

[0022] 在一些实施方式中，受试者是人。

[0023] 本文还提供了预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法，其包括，

[0024] • 向受试者施用药物组合物，所述药物组合物包括i) 式(I)的化合物或其药学上

可接受的盐,和ii)药学上可接受的赋形剂:



[0026] • 其中药物组合物以选自每天一次和每天两次的频率施用。

[0027] 在一些实施方式中,药物组合物口服地施用。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

[0028] 在一些实施方式中,药物组合物每天两次施用。在一些实施方式中,药物组合物每天一次施用。

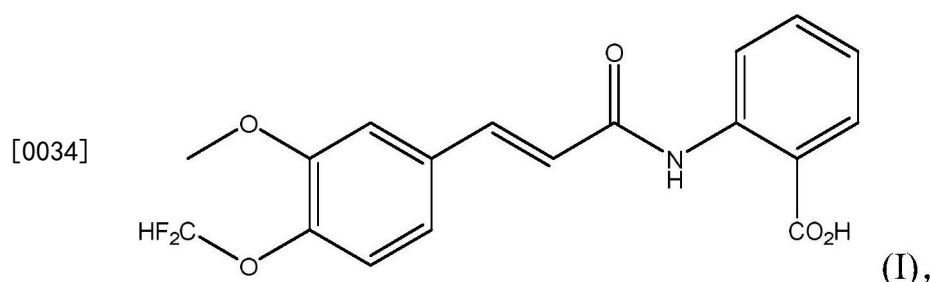
[0029] 在一些实施方式中,受试者是人。

[0030] 在一些实施方式中,眼睛病症是与炎症和血管增生的至少一种相关的眼睛病症。在一些实施方式中,眼睛病症选自由糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性组成的组。在一些实施方式中,眼睛病症是增生性糖尿病性视网膜病变。在一些实施方式中,眼睛病症是非增生性糖尿病性视网膜病变。在一些实施方式中,眼睛病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

[0031] 在一些实施方式中,眼睛病症是与以下的至少一种相关的眼睛病症:非血管细胞增生、上皮向间充质转化和组织收缩。在一些实施方式中,眼睛病症是增生性玻璃体视网膜病变。

[0032] 在一些实施方式中,方法用于预防或降低先前已经经历过视网膜脱离的受试者中的进一步视网膜脱离的复发可能性。

[0033] 本文还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的用途:

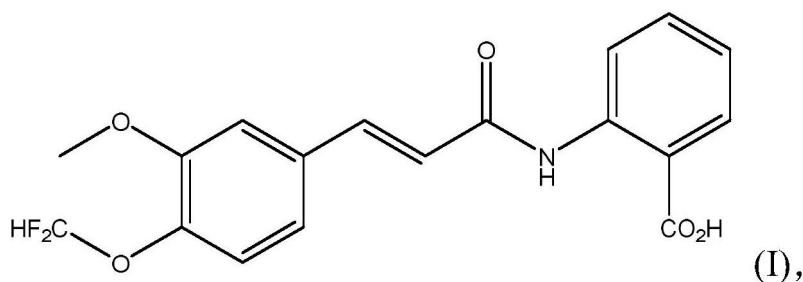


[0035] • 用于制造预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的药物,

[0036] • 其中化合物或其药学上可接受的盐以选自每天一次和每天两次的频率向受试者施用。

[0037] 本文还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0038]

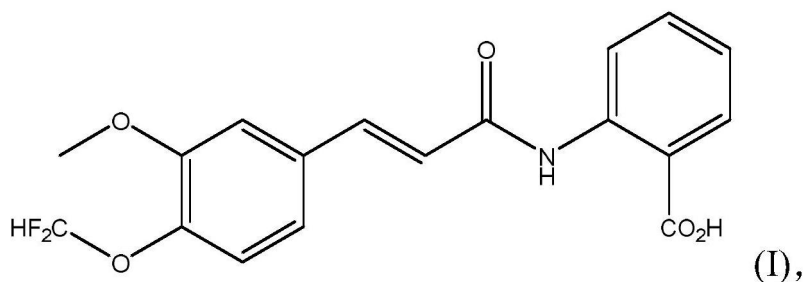


(I),

[0039] 用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途,其中化合物或其药学上可接受的盐以选自每天一次和每天两次的频率向受试者施用。

[0040] 本文还提供了药物组合物,所述药物组合物包括i) 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和ii) 药学上可接受的赋形剂:

[0041]



(I),

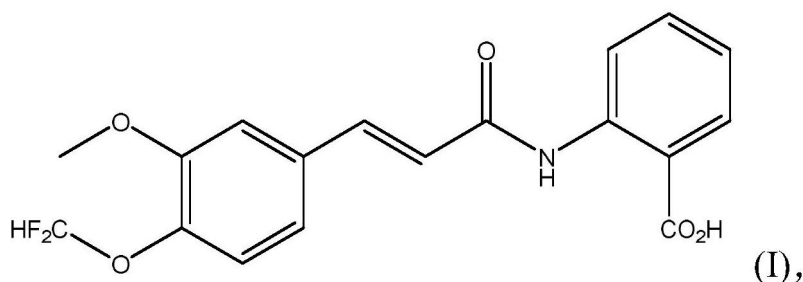
[0042] 用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途,其中药物组合物以选自每天一次和每天两次的频率向受试者施用。

[0043] 在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

[0044] 本文还提供了预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法,其包括,

[0045] • 向受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0046]



(I),

[0047] • 其中施用的化合物的量在每天5mg至250mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量提供了每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

[0048] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐口服地施用。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

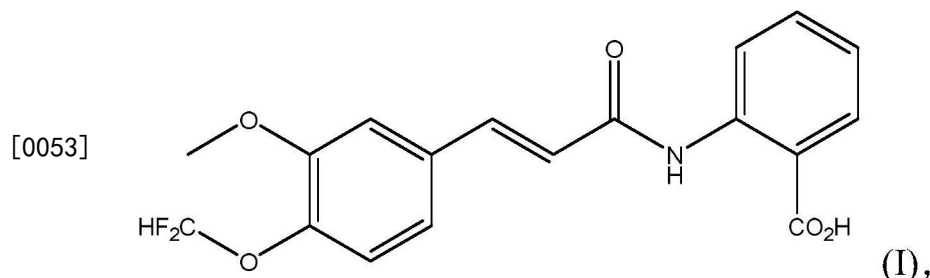
[0049] 在一些实施方式中,施用的化合物的量在每天100mg至250mg范围内,或施用的药

学上可接受的盐的量提供了每天100mg至250mg范围内的化合物的量。

[0050] 在一些实施方式中,受试者是人。

[0051] 本文还提供了预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法,其包括,

[0052] • 向受试者施用药物组合物,所述药物组合物包括i) 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和ii) 药学上可接受的赋形剂:



[0054] • 其中施用的药物组合物的量提供了每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

[0055] 在一些实施方式中,药物组合物口服地施用。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

[0056] 在一些实施方式中,施用的药物组合物的量提供了每天100mg至250mg范围内的化合物的量。

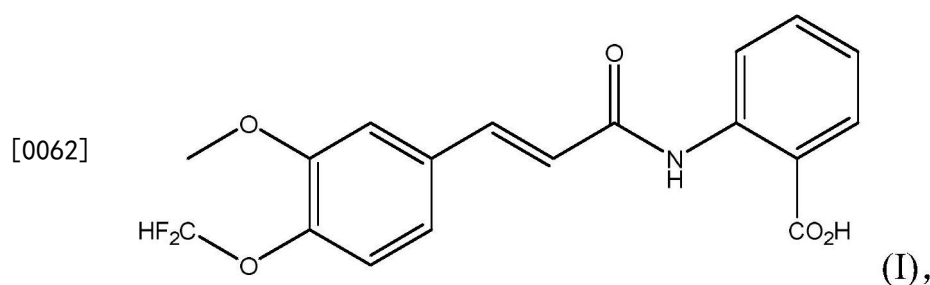
[0057] 在一些实施方式中,受试者是人。

[0058] 在一些实施方式中,眼睛病症是与炎症和血管增生的一种或多种相关的眼睛病症。在一些实施方式中,眼睛病症选自糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性组成的组。在一些实施方式中,眼睛病症是增生性糖尿病性视网膜病变。在一些实施方式中,眼睛病症是非增生性糖尿病性视网膜病变。在一些实施方式中,眼睛病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

[0059] 在一些实施方式中,眼睛病症是与非血管细胞增生、上皮向间充质转化和组织收缩的至少一种相关的眼睛病症。在一些实施方式中,眼睛病症是增生性玻璃体视网膜病变。

[0060] 在一些实施方式中,方法用于预防或降低先前已经经历过视网膜脱离的受试者中的进一步视网膜脱离的复发可能性。

[0061] 本文还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的用途:

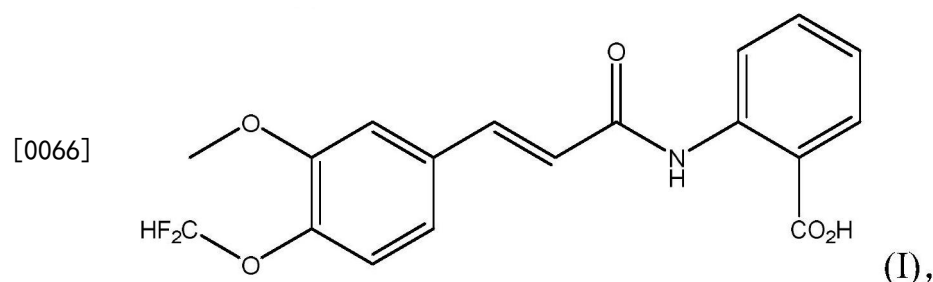


[0063] • 用于制造预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能

性的药物，

[0064] • 其中施用的化合物的量在每天5mg至250mg范围内，或施用的药学上可接受的盐的量提供了每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

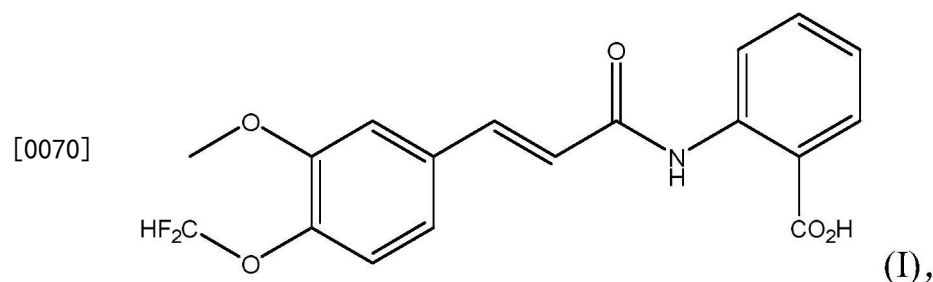
[0065] 还提供式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



[0067] • 用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途，

[0068] • 其中施用的化合物的量在每天5mg至250mg范围内，或施用的药学上可接受的盐的量提供了每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

[0069] 本文还提供了药物组合物，所述药物组合物包括i) 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，和ii) 药学上可接受的赋形剂：



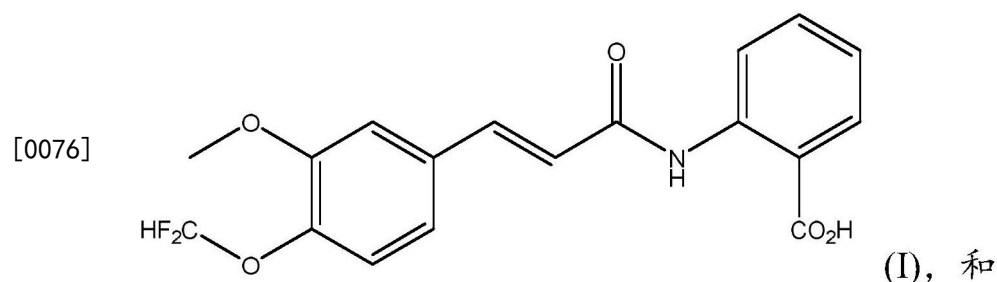
[0071] 用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途，

[0072] • 其中施用的药物组合物的量提供了每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

[0073] 在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

[0074] 本文还提供了预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法，其包括，

[0075] • 向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



[0077] • 随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可

接受的盐，

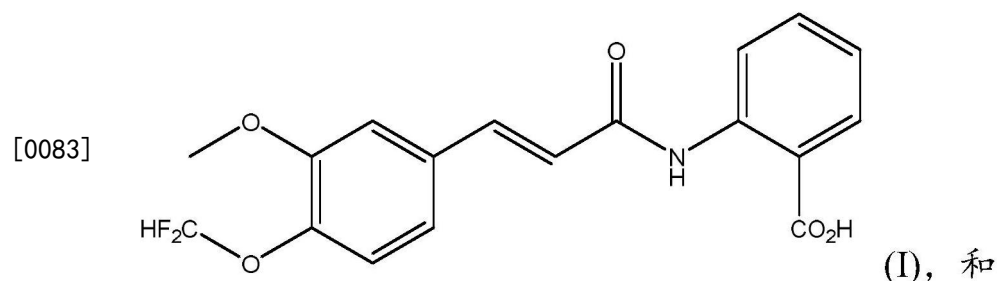
[0078] • 其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

[0079] 在一些实施方式中，化合物或其药学上可接受的盐口服地施用。在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中，在口服施用后，治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。在一些实施方式中，在口服施用后，治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

[0080] 在一些实施方式中，受试者是人。

[0081] 本文还提供了预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的方法，其包括，

[0082] • 向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的药物组合物，所述药物组合物包括a) 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，和b) 药学上可接受的赋形剂：



[0084] • 随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的药物组合物，所述药物组合物包括a) 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，和b) 药学上可接受的赋形剂，

[0085] • 其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

[0086] 在一些实施方式中，药物组合物口服地施用。在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中，在口服施用后，治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。在一些实施方式中，在口服施用后，治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

[0087] 在一些实施方式中，受试者是人。

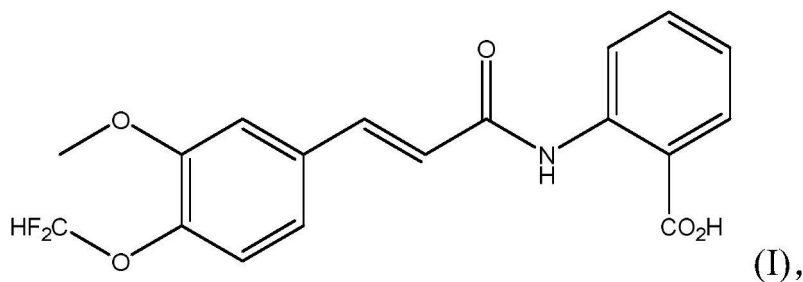
[0088] 在一些实施方式中，眼睛病症是与炎症和血管增生的一种或多种相关的眼睛病症。在一些实施方式中，眼睛病症选自糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性组成的组。在一些实施方式中，眼睛病症是增生性糖尿病性视网膜病变。在一些实施方式中，眼睛病症是非增生性糖尿病性视网膜病变。在一些实施方式中，眼睛病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

[0089] 在一些实施方式中，眼睛病症与非血管细胞增生、上皮向间充质转化和组织收缩的一种或多种相关。在一些实施方式中，眼睛病症是增生性玻璃体视网膜病变。

[0090] 在一些实施方式中，方法用于预防或降低先前已经经历过视网膜脱离的受试者中的进一步视网膜脱离的复发可能性。

[0091] 本文还提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的用途：

[0092]



[0093] • 用于制造预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的药物，

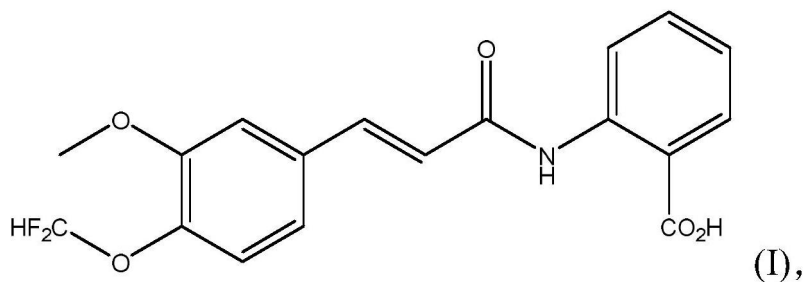
[0094] • 其中向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，和

[0095] • 随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，

[0096] • 并且其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

[0097] 还提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：

[0098]



[0099] • 用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途，

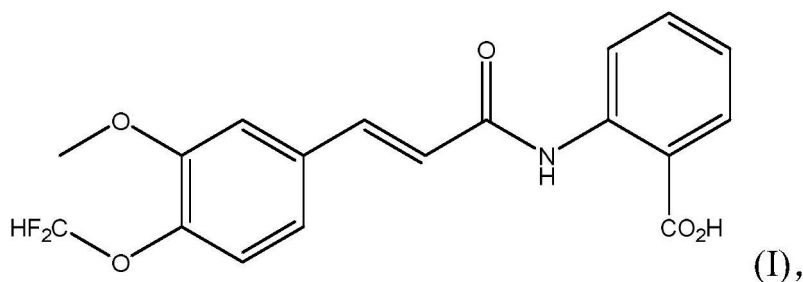
[0100] • 其中向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，和

[0101] • 随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，

[0102] • 并且其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

[0103] 本文还提供了药物组合物，药物组合物所述包括i) 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，和ii) 药学上可接受的赋形剂：

[0104]



- [0105] 用于预防、治疗、降低受试者中眼睛病症的严重程度和/或降低其复发可能性的用途，
- [0106] • 其中向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的包括i)和ii)的药物组合物，和
- [0107] • 随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的包括i)和ii)的药物组合物，
- [0108] • 并且其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。
- [0109] 在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中，在口服施用后，化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。

附图说明

[0110] 图1是显示人中(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的快速吸收和长半衰期的图。该图显示了健康男性志愿者口服施用单剂量50mg的(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸后的血浆药代动力学特征。数据点代表六名男性的平均值并且线代表标准偏差。

[0111] 图2以图形方式描述了数据，表明(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸快速分布到大鼠的视网膜。该图显示了雄性SD大鼠口服施用单剂量50mg/kg的(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸后血浆和视网膜的药代动力学特征。数据点代表3只动物的平均值并且线条代表标准偏差。

[0112] 详细的描述

[0113] 一般定义

[0114] 以下定义应用于整个说明书中使用的术语，除非在特定情况下另有限制。

[0115] 除非另有具体定义，本文使用的所有技术和科学术语应被认为具有如本领域(例如，化学、药物化学等)普通技术人员通常理解的含义。

[0116] 如本文使用的，术语“和/或”，例如，“X和/或Y”应被理解为意味着“X和Y”或“X或Y”，并且应被视为提供明确支持两种含义或任何一种含义。

[0117] 如本文使用的，除非另有说明，术语约是指指定值的+/-20%，更优选地+/-10%，并且更优选地是指+/-5%。

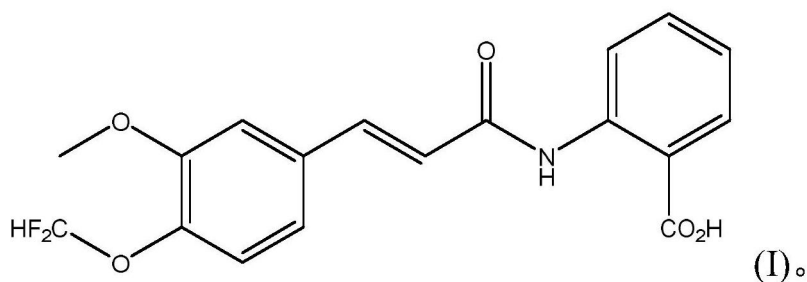
[0118] 如本文使用的，单数形式“一个/一种”(“a”)、“一个/一种”(“an”)和“该”(“the”)包括复数方面，除非上下文清楚地另有说明。

[0119] 在整个本说明书中，单词“包括”(“comprise”)或比如“包括”(“comprises”)或“包括”(“comprising”)的变体将被理解为暗示包括所陈述的元素、整数或步骤，或元素、整数或步骤组，但不排除任何其他元素、整数或步骤，或元素、整数或步骤组。

[0120] 式(I)的化合物

[0121] 本公开涉及式(I)的化合物及其盐。式(I)的化合物是(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸，并且具有结构：

[0122]



[0123] 一组肉桂酰邻氨基苯甲酸衍生物,包括化合物(I),其是在W02009/079692A1(其全部内容通过引用并入本文)中公开的。W02012/068612A1(其全部内容通过引用并入本文)也公开这种化合物用于某些眼睛障碍的疗法。

[0124] 如上所讨论的,现在已发现化合物(I)具有意想不到和令人吃惊的药代动力学特性,使得其实现了在人中长的体内半衰期,具有足以口服给药的口服生物利用度,并且施用后快速到达眼睛。这允许对患者进行方便和不频繁的给药,并且促进高水平的患者依从性和更好的医疗结果。

[0125] 还理解化合物对于治疗包括非增生性糖尿病性视网膜病变的眼睛障碍和预防或减缓其向增生性糖尿病性视网膜病变的进展特别有效。体外和体内临床前研究已经表明,化合物抑制有助于疤痕形成、新且异常血管生长和视网膜炎症的过程。化合物通过抑制在视网膜疾病中激活的多种信号传导途径来实现这一点。

[0126] 式(I)的化合物可用作游离酸或以盐的形式使用。式(I)化合物的合适的盐包括与有机或无机碱形成的那些。如本文使用的,短语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的有机或无机盐。示例性碱加成盐包括但不限于铵盐,碱金属盐例如钾和钠的那些,碱土金属盐例如钙和镁的那些,和具有有机碱的盐例,举例来说,二环己胺,N-甲基-D-葡萄糖胺,吗啉,硫代吗啉,哌啶,吡咯烷,单-、二-或三-低级烷基胺例如乙基-、叔丁基-、二乙基-、二异丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基-丙胺,氨基酸例如赖氨酸或精氨酸,或单-、二-或三羟基低级烷基胺例如单-、二-或三乙醇胺。抗衡离子可以是稳定母体化合物上的电荷的任何有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐在其结构中可以多具有多个带电原子。其中多个带电原子是药学上可接受的盐的一部分的情况可具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0127] 还将理解,非药学上可接受的盐也落在本公开的范围,因为这些可用作制备药学上可接受的盐的中间体或可在储存或运输期间使用。

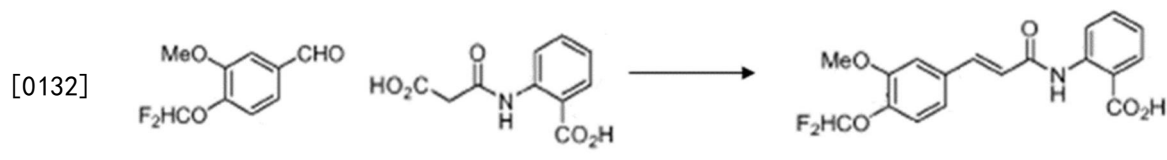
[0128] 有机和/或药物化学的本领域技术人员将理解许多有机化合物可与其中它们反应或它们从中沉淀或结晶的溶剂形成复合物。这些复合物被称作“溶剂化物”。例如,与水的复合物被称作“水合物”。如本文使用的,短语“药学上可接受的溶剂化物”或“溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子与本公开的化合物的缔合。形成药学上可接受的溶剂化物的溶剂的示例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。应当理解,本公开涵盖式(I)化合物及其盐的溶剂化形式,其包括水合物。

[0129] 化合物合成

[0130] 式(I)的化合物可通过任何合适的合成途径制备。

[0131] 在一些实施方式中,化合物通过4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛与2-[(羧基乙酰基)氨基]苯甲酸,例如在合适的胺比如哌啶的存在下和在溶剂比如甲苯中,在升高的温

度下的反应以及除去水来制备



[0133] 在这种方法中,起始的苯甲醛(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛)可例如通过氯二氟乙酸甲酯与香草醛,例如在碱比如碳酸钾的存在下和在溶剂比如DMF中,并且在升高的温度下的反应来制备。

[0134] 起始的苯甲酸(2-[(羧基乙酰基)氨基]苯甲酸)可例如通过邻氨基苯甲酸与米氏酸(Meldrum's acid),例如在溶剂比如甲苯中,在升高的温度下的反应以及除去水来制备。

[0135] 眼睛病症

[0136] 发现式(I)的化合物用于眼睛病症的疗法。式(I)的化合物可用于预防、治疗、降低这种病症的严重程度和/或降低其复发可能性。

[0137] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或盐或药物组合物用于眼睛病症的治疗。如本文使用的,术语“治疗”包括减轻与特定障碍或病症相关的体征、症状或原因以及消除所述体征、症状或原因。其还包括减缓特定疾病或病症或停止其进展。例如,如本文使用的,术语“治疗糖尿病性视网膜病变”包括减轻与糖尿病性视网膜病变相关的症状,并且包括减缓糖尿病性视网膜病变或停止其进展。

[0138] 在一些实施方式中,式(I)的化合物用于眼睛病症的预防。如本文使用的,术语“预防”包括特定障碍或病症的预防,以及预防或减少与障碍或病症相关的一个或多个症状的发作。例如,如本文使用的,术语“预防糖尿病性视网膜病变”包括预防与糖尿病性视网膜病变相关的症状的发作。

[0139] 在一些实施方式中,眼睛病症是与炎症或血管增生相关的眼睛病症。在一些实施方式中,眼睛病症是与炎症和血管增生二者相关的眼睛病症。

[0140] 在一些实施方式中,眼睛病症选自由下述组成的组:糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、黄斑水肿、角膜水肿、前葡萄膜炎和后葡萄膜炎、翼状胬肉、角膜疾病、干眼症、结膜炎、过敏-和激光-诱导的渗出和眼部希佩尔-林道疾病(von Hippel-Lindau disease)。

[0141] 在一些实施方式中,眼睛病症是由细菌或微生物感染引起的角膜疾病。细菌或微生物可例如是细菌、病毒、真菌、变形虫或寄生虫。

[0142] 在一些优选的实施方式中,眼睛病症是糖尿病性视网膜病变(DR)。基于血管异常的程度,DR可大致分类为非增生性DR(NPDR)和增生性DR(PDR)(11)。

[0143] 在NPDR中,高血糖诱导毛细血管基底膜增厚、细胞凋亡或周细胞“脱落”、微动脉瘤和血管渗漏。视网膜毛细血管的阻塞导致局部缺氧,其增加血管生成生长因子的产生。在一些微血管中,内皮细胞发生细胞凋亡,导致非细胞毛细血管(缺乏周细胞和内皮细胞二者)、毛细血管闭合和视网膜非灌注区域。粘附的白细胞也可有助于通过引起视网膜毛细血管阻塞的病变(1)。多发性出血、软渗出物、棉绒斑、视网膜内微血管异常和静脉串珠样和环形成。组织非灌注区域的增加刺激血管生成因子的产生,导致血管增生,这是PDR的标志性特征。

[0144] 需要治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的疗法。例如,对于NPDR,目前在早期定期

监测可能是唯一的选择 (<https://www.aoa.org/patients-and-public/eye-and-vision-problems/glossary-of-eye-and-vision-conditions/diabetic-retinopathy>)。因此,在一些实施方式中,式(I)的化合物或药学上可接受的盐或药物组合物用于预防或治疗NPDR。例如,它可用于预防或减缓增生性糖尿病性视网膜病变的进展。

[0145] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或药学上可接受的盐或药物组合物用于预防或治疗增生性糖尿病性视网膜病变。

[0146] 在一些优选的实施方式中,眼睛病症是黄斑变性。在一些实施方式中,式(I)的化合物或药学上可接受的盐或药物组合物用于预防或治疗年龄相关性黄斑变性。在一些实施方式中,式(I)的化合物或药学上可接受的盐或药物组合物用于预防或治疗非年龄相关性黄斑变性。在一些实施方式中,式(I)的化合物或药学上可接受的盐或药物组合物用于预防或治疗湿性年龄相关性黄斑变性。在一些实施方式中,式(I)的化合物或药学上可接受的盐或药物组合物用于预防或治疗干性年龄相关性黄斑变性。

[0147] 在一些实施方式中,发现式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,用于与非血管细胞增生、上皮向间充质转化和/或组织收缩相关的眼睛病症的疗法。这种病症可具有包括视力减退和失明的严重后果。

[0148] 这种病变是病症比如增生性玻璃体视网膜病变的特征。这些病变中的一种或多种在比如眼睛伤口愈合引起的并发症、眼科手术引起的并发症、视网膜光疗引起的并发症的病症或比如眼睛瘢痕的病症中很普遍。在修复视网膜脱离的手术后具有增生性视网膜病变的受试者通常有更大的视网膜脱离风险,因为膜的形成和组织牵拉可使视网膜处于紧张状态。

[0149] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐为其提供有效疗法的病症包括与非血管细胞增生、上皮向间充质转化和/或组织收缩的一种或多种相关的那些。换句话说,在这种病症中,可以观察到非血管细胞增生、上皮向间充质转化和/或组织收缩的一种或多种发生或已经发生在受试者中。

[0150] 在一些实施方式中,眼睛病症是与非血管细胞增生相关的眼睛病症。例如,其可以是与视网膜色素上皮(RPE)细胞增生和/或Müller细胞增生相关的眼睛病症。在一些实施方式中,眼睛病症与RPE细胞增生相关。在一些实施方式中,眼睛病症与Müller细胞增生相关。

[0151] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包括化合物或盐的药物组合物抑制非血管细胞增生,例如抑制RPE细胞增生和/或Müller细胞增生。

[0152] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐预防和/或减少在视网膜破裂、撕裂、脱离、光疗后或眼睛外伤后的细胞增生和/或迁移。

[0153] 在一些实施方式中,眼睛病症与上皮向间充质转化(EMT)相关。上皮-间充质转化是极化的上皮细胞经历生化变化,获得迁移和侵入特性以呈现间充质表型的过程。EMT已经显示发生在包括伤口愈合的过程中。

[0154] 在一些实施方式中,眼睛病症与视网膜色素上皮细胞的上皮向间充质转化相关。

[0155] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包括化合物或盐的药物组合物抑制上皮向间充质转化,例如抑制视网膜色素上皮细胞的上皮向间充质转化。

[0156] 在一些实施方式中,眼睛病症与组织收缩相关。视网膜周围膜组织的收缩发生在比如增生性玻璃体视网膜病变的病症中,并且可导致视网膜脱离。

[0157] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包括化合物或盐的药物组合物抑制组织收缩,例如抑制视网膜周围膜组织的收缩。

[0158] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包括化合物或盐的药物组合物预防和/或减少视网膜牵引。

[0159] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包括化合物或盐的药物组合物预防和/或减少细胞层和/或膜形成。

[0160] 在一些实施方式中,眼睛病症是由视网膜脱离引起的眼睛病症。

[0161] 在一些实施方式中,眼睛病症是由眼科手术引起的眼睛病症。例如,进行眼科手术以治疗眼睛障碍或眼睛损伤的行为本身可导致过度的伤口愈合过程、疤痕组织的形成和/或进一步的视力问题。

[0162] 在一些实施方式中,眼睛病症是与伤口愈合相关的眼睛病症。在一些实施方式中,病症是增生性玻璃体视网膜病变(PVR)。PVR是可发展为孔源性视网膜脱离和矫正视网膜脱离的相关手术的并发症的疾病。PVR与视网膜破裂或外伤后细胞的迁移和增生相关,导致视网膜周围区域形成膜,随后膜收缩并且牵引视网膜,可导致视网膜脱离。增生性玻璃体视网膜病变也可称为大量玻璃体回缩或大量视网膜周围增生。影响PVR可能性的因素包括手术之前PVR的存在、手术发生前视网膜脱离的持续时间、视网膜撕裂的尺寸、眼内炎症的存在、玻璃体出血和眼睛外伤。PVR已经被描述为成功进行视网膜复位手术的最大障碍)。参见Spirn和Regillo;Proliferative Retinopathy;Retinal Physician;Jan/Feb 2008;

[0163] PVR被硅油研究(Silicone Oil Study)分级为A、B或C级,并且被视网膜协会术语委员会(Retina Society Terminology Committee)分级为A、B、C或D级。在一些实施方式中,PVR是由硅油研究分级的A级。在一些实施方式中,PVR是由硅油研究分级的B级。在一些实施方式中,PVR是由硅油研究分级的C级。在一些实施方式中,PVR是由视网膜协会术语委员会分级的A级。在一些实施方式中,PVR是由视网膜协会术语委员会分级的B级。在一些实施方式中,PVR是由视网膜协会术语委员会分级的C级。在一些实施方式中,PVR是由视网膜协会术语委员会分级的D级。参见Di Lauro S、Kadhim MR、Charteris DG和Pastor JC, Classifications for proliferative vitreoretinopathy (PVR):An analysis of their use in publications over the last 15years;J Ophthalmol;2016;2016;7807596。

[0164] 在一些实施方式中,病症是与眼睛外伤相关的眼睛病症。例如,病症可以是与眼球外伤相关的眼睛病症。

[0165] 在一些实施方式中,病症是与视网膜光疗相关的并发症,比如与全视网膜光凝相关的并发症。比如全视网膜光凝疗法的视网膜光疗可用于治疗病症比如视网膜缺血、视网膜新生血管形成和增生性糖尿病性视网膜病变。然而,使用这种疗法可导致包括视网膜瘢痕和视力减退的并发症。发现式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包括化合物或盐的药物组合物用于预防或降低这种并发症的严重程度。

[0166] 在一些实施方式中,与视网膜光疗(例如全视网膜光凝)相关的并发症是瘢痕(例如瘢痕组织的形成)。

[0167] 病症可例如是视网膜脱离。在一些实施方式中,病症是先前已经经历过视网膜脱离的受试者中的进一步视网膜脱离。例如,通过在视网膜脱离之后施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐,可预防膜形成、对视网膜牵引和随后进一步的视网膜脱离。类似地,通过

治疗或预防眼睛外伤或眼科手术后可出现的障碍,可预防视网膜脱离。

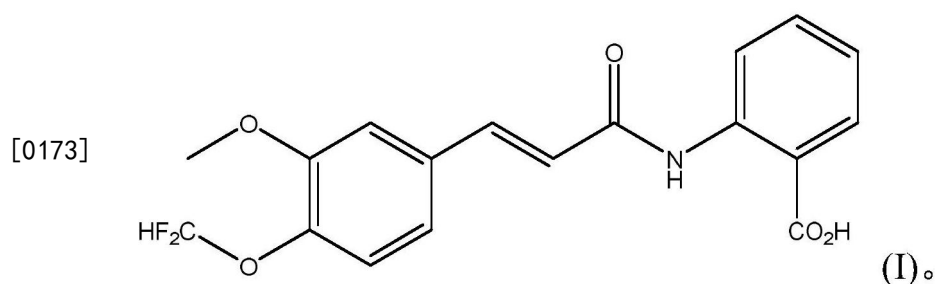
[0168] 相应地,在一些实施方式中,方法用于预防或降低先前已经经历过视网膜脱离的受试者中的进一步视网膜脱离的复发可能性。

[0169] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物不用于与非血管细胞增生、上皮向间充质转化和/或组织收缩相关的眼睛病症的疗法。

[0170] 如上所讨论的,需要治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的疗法。例如,对于非增生性糖尿病性视网膜病变,目前在早期阶段定期监测可能是唯一的疗法(<https://www.aoa.org/patients-and-public/eye-and-vision-problems/glossary-of-eye-and-vision-conditions/diabetic-retinopathy>)。

[0171] 因此,在另一方面中,本文提供了预防和/或治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的方法,其包括,

[0172] • 向受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0174] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐口服地施用。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

[0175] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐以选自每天一次和每天两次的频率施用。

[0176] 在一些实施方式中,施用的化合物的量在每天5mg至250mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量提供了以每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

[0177] 在一些实施方式中,向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和

[0178] 随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,

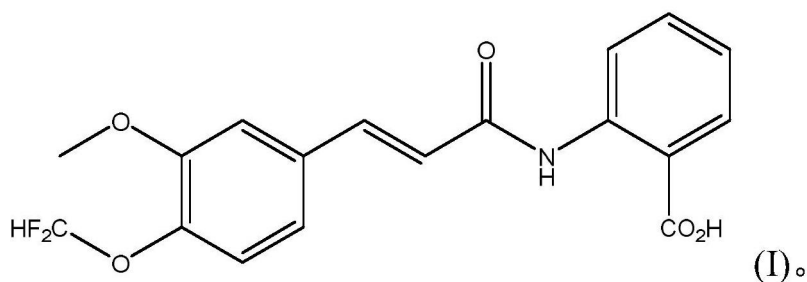
[0179] 并且其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

[0180] 在一些实施方式中,受试者是人。

[0181] 本文还提供了预防和/或治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的方法,其包括,

[0182] • 向受试者施用包括a) 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和b) 药学上可接受的赋形剂的药物组合物:

[0183]



[0184] 在一些实施方式中,药物组合物口服地施用。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至30小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有18至24小时范围内的终末半衰期。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达眼睛。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物4小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液中的一种或多种。

[0185] 在一些实施方式中,药物组合物以选自每天一次和每天两次的频率施用。

[0186] 在一些实施方式中,施用的药物组合物的量提供了每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

[0187] 在一些实施方式中,向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的包括i)和ii)的药物组合物,和

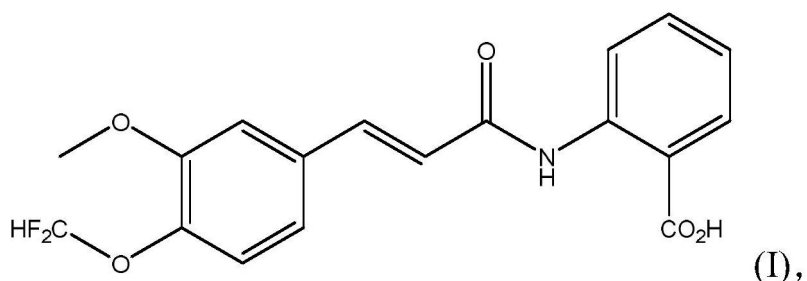
[0188] 随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的包括i)和ii)的药物组合物,

[0189] 并且其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

[0190] 在一些实施方式中,受试者是人。

[0191] 本文还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的用途:

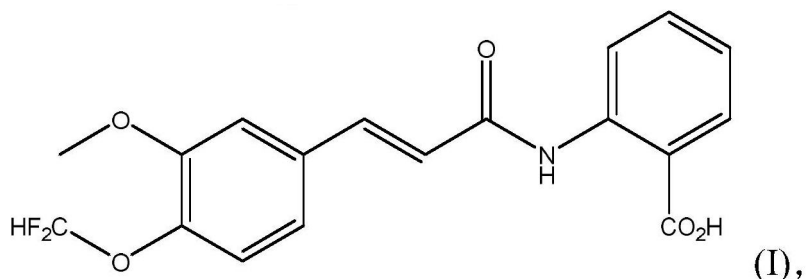
[0192]



[0193] • 用于制造预防和/或治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的药物。

[0194] 本文还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

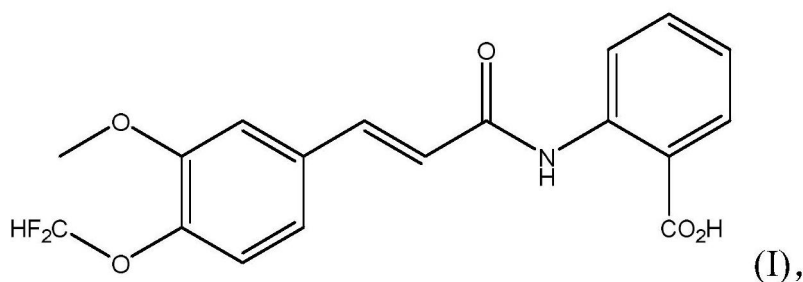
[0195]



[0196] • 用于预防和/或治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的用途。

[0197] 本文还提供了包括i)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和ii)药学上可接受的赋形剂的药物组合物:

[0198]



(I),

[0199] 用于预防和/或治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的用途。

[0200] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或药学上可接受的盐或药物组合物用于预防增生性糖尿病性视网膜病变或减缓其进展。

[0201] 化合物的施用

[0202] 如上所讨论的,发现式(I)的化合物、其药学上可接受的盐和含有化合物或盐的药物组合物用于眼睛病症的疗法。

[0203] 本文所述的方法和用途涉及向受试者施用化合物或盐或药物组合物。如本文使用的,术语“受试者”是指易患相关疾病或病症的任何生物体。例如,受试者可以是哺乳动物。在优选的实施方式中,受试者是人。在一些优选的实施方式中,受试者是男性。在其他优选的实施方式中,受试者是女性。在优选的实施方式中,受试者是成年人。在其他实施方式中,受试者是儿童。

[0204] 化合物、盐或药物组合物可通过任何合适的施用途径施用。例如,其可以是静脉内、皮下、玻璃体内或口服施用。

[0205] 在一些优选的实施方式中,式(I)的化合物或其盐或药物组合物口服地施用。例如,如通过示例显示,已经发现,在对人口服施用后,在血浆中获得合适浓度的化合物。

[0206] 式(I)化合物或其盐或含有化合物或盐的药物组合物以治疗有效量施用。如本文使用的,术语“治疗有效量”是指式(I)化合物或其盐或药物组合物以足以在一定程度上缓解或预防一种或多种待治疗的障碍或病症的症状和/或临床表现的量和剂量间隔施用。结果可以是例如疾病或病症的体征、症状或原因的减少和/或缓解。

[0207] 如实施例所示,式(I)化合物在人中具有出乎意料的长半衰期,有利于不频繁给药方案(例如每天一次或每天两次)和相对低量化合物的给药,同时实现持续的治疗效果(例如以50mg/天至250mg/天范围)。

[0208] 相应地,在一些实施方式中,式(I)的化合物或药用盐或药物组合物不超过每天两次(例如24小时时间段内不超过两次)施用。在一些实施方式中,式(I)的化合物或药用盐或药物组合物每天两次施用。在一些实施方式中,式(I)的化合物或药用盐或药物组合物不超过每天一次施用。在一些实施方式中,式(I)的化合物或药用盐或药物组合物每天一次施用。

[0209] 在本公开的一些方面中,例如其中化合物、盐或药物组合物不超过每天两次施用,施用式(I)的化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天1mg至500mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量或施用的药物组合物的量提供了每天1mg至500mg范围内的化合物的量。

[0210] 在本公开的所有方面的一些实施方式中,施用式(I)化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天5mg至250mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量或施

用的药物组合物的量提供了每天5mg至250mg范围内的化合物的量。

[0211] 在一些实施方式中,施用式(I)化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天1mg至150mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量或施用的药物组合物的量提供了每天1mg至150mg范围内的化合物的量。

[0212] 在一些实施方式中,施用式(I)的化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天50mg至150mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量或施用的药物组合物的量提供了每天50mg至150mg范围内的化合物的量。

[0213] 在一些实施方式中,施用式(I)的化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天100mg至250mg范围内,或施用药学上可接受的盐的量或施用的药物组合物的量提供了每天100mg至250mg范围内的化合物的量。

[0214] 在一些实施方式中,施用式(I)的化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天100mg至150mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量或施用的药物组合物的量提供了每天100mg至150mg范围内的化合物的量。

[0215] 在一些实施方式中,施用式(I)的化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天150mg至200mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量或施用的药物组合物的量提供了每天150mg至200mg范围的化合物的量。

[0216] 在一些实施方式中,施用式(I)的化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天200mg至250mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量或施用的药物组合物的量提供了每天200mg至250mg范围内的化合物的量。

[0217] 在一些实施方式中,施用式(I)的化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天150mg至300mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量或施用的药物组合物的量提供了每天150mg至300mg范围内的化合物的量。

[0218] 在一些实施方式中,施用式(I)的化合物或药用盐或药物组合物使得施用的化合物的量在每天300mg至500mg范围内,或施用的药学上可接受的盐的量或施用的药物组合物的量提供了每天300mg至500mg范围内的化合物的量。

[0219] 在一些实施方式中,施用的式(I)的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物的量,使得每天提供的化合物的量在1至10mg、10至20mg、20至30mg、30至40mg、40至50mg、50至75mg、75至100mg、100至125mg、125至150mg、150至175mg、175至200mg、200至250mg、250至300mg、300至350mg、350至400mg、400至450mg或450至500mg范围内。

[0220] 在一些实施方式中,施用的式(I)的化合物,药学上可接受的盐或药物组合物的量,使得每天提供的化合物的量是或是约5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、375mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、425mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、475mg、480mg、490mg或500mg,或在由任何上述的值限定的范围内。

[0221] 在一些实施方式中,受试者以每天单次剂量被施用每天以上量。在一些实施方式中,受试者以每天两次剂量,例如每天两次相等剂量被施用每天以上量(例如受试者在这天期间以两次剂量被施用每天200mg的式(I)的化合物以及如此施用两次剂量的药物组合物,施用的药物组合物的每次数量含有100mg的式(I)的化合物)。

[0222] 在一些实施方式中,在口服施用后,化合物具有12至48小时范围内、或18至30小时范围内、或18至24小时范围内、或21至27小时范围内、或23至25小时范围内、或约24小时的人的终末半衰期。

[0223] 在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物在施用后6小时内、或4小时内、或3小时内、或2小时内、或1小时内到达眼睛。

[0224] 在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物在施用后6小时内、或4小时内、或3小时内、或2小时内、或1小时内到达视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和玻璃体液的一种或多种。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物在施用后4小时内到达视网膜。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物在施用后4小时内到达脉络膜。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物在施用后4小时内到达视网膜色素上皮细胞。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物在施用后4小时内到达虹膜。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物在施用后4小时内到达睫状体。在一些实施方式中,在口服施用后,治疗有效量的化合物在施用后4小时内到达玻璃体液。

[0225] 在一些实施方式中,可使用阶段的给药方案。例如,可施用第一较高负荷剂量或系列剂量(例如2、3、4或5剂量)的式(I)的化合物,以快速提供治疗有效浓度的化合物,随后第二剂量或系列剂量,提供较低量的式(I)的化合物,其以治疗有效浓度维持化合物浓度。

[0226] 因此,在一些实施方式中,向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,并且随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

[0227] 在一些实施方式中,向受试者施用第一剂量或一系列第一剂量的包括a)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和b)药学上可接受的赋形剂的药物组合物,并且随后向受试者施用第二剂量或一系列第二剂量的包括a)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和b)药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中以第一剂量或每个第一剂量的化合物或药学上可接受的盐的量大于以第二剂量或每个第二剂量的化合物或药学上可接受的盐的量。

[0228] 在一些实施方式中,施用的式(I)的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物的量,使得第二剂量或每个第二剂量中提供的化合物的量可以是第一剂量或每个第一剂量中施用的式(I)的化合物的量的约四分之三、约三分之二、约一半、约三分之一或约四分之一。

[0229] 在一些实施方式中,施用的式(I)的化合物,药学上可接受的盐或药物组合物的量,使得第二剂量或每个第二剂量中提供的化合物的量可以是一剂量或每个第一剂量中施用的式(I)的化合物的量的约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%或25%。

[0230] 在一些实施方式中,施用的式(I)的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物的量,使得第一剂量或每个第一剂量中提供的化合物的量是或是约150mg、160mg、170mg、

175mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、375mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、425mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、475mg、480mg、490mg或500mg,或在由任何上述的值限定的范围内。

[0231] 在一些实施方式中,施用的式(I)的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物的量,使得第二剂量或每个第二剂量中提供的化合物的量是或是约5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg或200mg,或在由任何上述的值限定的范围内。

[0232] 在一些实施方式中,施用的式(I)的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物的量,使得第一剂量或每个第一剂量中提供的化合物的量在200mg至400mg范围内并且第二剂量或每个第二剂量中施用的式(I)的化合物的量在100mg至200mg范围内。

[0233] 在一些实施方式中,第一剂量或每个第一剂量中施用的式(I)的化合物的量在150mg至300mg范围内并且第二剂量或每个第二剂量中施用的式(I)的化合物的量在50mg至150mg范围内。

[0234] 在一些实施方式中,施用单次第一剂量。在一些实施方式中施用一系列2、3、4或5次第一剂量。

[0235] 在一些实施方式中,施用一系列第二剂量,例如一系列至少5、至少10、至少15、至少20、至少30、至少40或至少50次第二剂量。

[0236] 式(I)的化合物可以以任何合适的形式施用,例如其可作为盐,或作为游离酸施用。在一些实施方式中,施用式(I)的化合物的游离酸。

[0237] 虽然在一些实施方式中,式(I)化合物或其盐或药物组合物可以作为单独的疗法施用,但在其他实施方式中,化合物或盐或药物组合物可以与进一步的疗法组合施用。在一些实施方式中,式(I)化合物与一种或多种另外的药学上可接受的试剂组合施用。式(I)化合物或其盐和一种或多种另外的治疗/药学活性剂可同时地、相继地或单独地施用。例如,它们可以作为相同组合物的一部分施用,或通过单独的组合物施用。

[0238] 药物组合物

[0239] 虽然式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可在一些实施方式中单独施用,其更通常作为药物组合物或制剂的一部分施用。因此,本公开还提供了本文限定的用途的药物组合物,其包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。药物组合物包括一种或多种药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂(本文共同地称为“赋形剂”材料)。

[0240] 药物组合物或制剂可例如适合用于人医疗用途。其也可或改为适合用于兽医用途。载体在与制剂的其他成分相容的意义上必须是药学上可接受的并且不会对其接受者过度有害。

[0241] 药物组合物或制剂的示例包括适用于口服、肠胃外(包括静脉内、玻璃体内、皮下、皮内和肌内)、吸入、直肠、腹膜内和局部施用的那些。

[0242] 药物组合物可方便地以单位剂型存在并且可通过药学中已知的方法制备。所有方法包括使式(I)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种赋形剂缔合的步骤。例如,组合物可通过使活性成分与液体载体或细碎的固体载体或二者均匀缔合,并且然后,如果需要,将产品形成所需的制剂来制备。

[0243] 在一些优选的实施方式中,组合物被配制用于口服递送。例如,适合于口服施用的本公开的药物组合物可作为离散单元比如胶囊、小袋、丸剂或片剂,每个含有预定量的活性成分;作为粉末或颗粒,作为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液,例如作为酏剂、酏剂、悬浮液或糖浆;或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液存在。式(I)的化合物也可例如作为丸剂、药糖剂或糊剂存在。

[0244] 片剂可例如通过压缩或模压制成。压缩片剂可通过在合适的机器中压缩自由流动形式的活性成分比如粉末或颗粒,任选地与粘合剂、润滑剂、填充剂、稀释剂、表面活性剂和分散剂的一种或多种混合来制备。模压片剂可例如通过用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。片剂可任选地被包衣或刻痕,并且可以配制以提供缓释或控释的式(I)化合物。式(I)化合物可例如以适合用于立即释放或延长释放的形式施用。立即释放或延长释放可通过使用包括式(I)化合物的合适的药物组合物或特别是在延长释放的情况下通过使用比如皮下植入物或渗透泵的装置来实现。式(I)化合物也可以脂质体施用。

[0245] 用于口服施用的示例性组合物包括悬浮液,其可含有例如赋予体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的藻酸或藻酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素、以及甜味剂或调味剂,比如本领域熟知的那些;和速释片剂,其可含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁、硫酸钙、山梨糖醇、葡萄糖和/或乳糖和/或其他赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,比如本领域已知的那些。

[0246] 合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖比如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶比如阿拉伯胶、黄芪胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。

[0247] 崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0248] 式(I)的化合物还可以通过舌下和/或含服施用通过口腔递送。模压片剂、压缩片剂或冻干片剂是可使用的示例性形式。示例性组合物包括将式(I)化合物与速溶稀释剂比如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精配制成的那些。还包括在这种制剂中的可以是高分子量赋形剂比如纤维素或聚乙二醇(PEG)。这种制剂还可包括有助于粘膜粘合的赋形剂,比如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)、马来酸酐共聚物,以及控制释放的试剂比如聚丙烯酸共聚物。还可添加润滑剂、助流剂、调味剂、着色剂和稳定剂。这些剂型中使用的润滑剂包括硬脂酸钠、硬脂富马酸钠、硬脂酸镁等。

[0249] 对于以液体形式口服施用,口服药物组分可与任何口服的、无毒的、药学上可接受的惰性载体比如乙醇、甘油、水等组合。

[0250] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物还可包括聚合赋形剂/添加剂或载体,例如聚乙烯吡咯烷酮、衍生纤维素比如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素、聚蔗糖(Ficolls,聚合糖)、羟乙基淀粉(HES)、葡萄糖结合剂(例如,环糊精,比如2-羟丙基- β -环糊精和磺丁基醚- β -环糊精)、聚乙二醇和果胶。组合物可进一步包括稀释剂、缓冲剂、柠檬酸盐、海藻糖、粘合剂、崩解剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)、无机盐(例如

氯化钠)、抗微生物剂(例如苯扎氯铵)、甜味剂、抗静电剂、脱水山梨糖醇酯(sorbitan esters)、脂质(例如磷脂比如卵磷脂和其他磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、脂肪酸和脂肪酯、类固醇(例如胆固醇))和螯合剂(例如EDTA、锌和其他这种合适的阳离子)。

[0251] 在一些实施方式中,包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐的组合物用于通过肠胃外递送施用。例如,在一个实施方式中,组合物可以是无菌的冻干组合物,其适合用于在注射或输注之前在水性载体中重构。例如,组合物可以通过将以上讨论的固体组合物与稀释剂比如盐水或WFI(注射用水)掺混产生的重构组合物。用于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;和水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。

[0252] 制剂可存在于单位剂量或多剂量容器中,例如,密封的安瓿和小瓶,并且可储存在冷冻干燥条件下,仅需要使用之前立即添加无菌液体载体,例如盐水或注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以由先前描述的类型的不菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0253] 示例性的组合物或肠胃外施用包括可注射的溶液或悬浮液,其可含有例如合适的无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂,比如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液或其他合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂,包括合成甘油单酯或甘油二酯,以及脂肪酸,包括油酸。

[0254] 例如,在一个实施方式中,制剂可以是无菌的、冻干的组合物,其适合用于在注射之前在水性载体中重构。在一个实施方式中,适合用于方便地肠胃外施用的制剂包括式(I)化合物的无菌水性制剂,其可例如配制为与接受者的血液等渗。

[0255] 在一些实施方式中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐被配制用于玻璃体内施用,例如其可存在于玻璃体内组合物中。玻璃体内制剂可例如含有注射用水,合适的缓冲剂比如柠檬酸盐、磷酸盐或硫酸盐,表面活性剂比如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80,张力调节剂比如氯化钠和/或其他赋形剂比如D-甘露醇或PEG。

[0256] 在一些实施方式中,包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐的组合物可方便地以单位剂型存在。

[0257] 应当理解,除了以上特别提到的成分之外,制剂可包括适合所讨论的制剂类型的其他试剂,例如,那些适合用于口服施用的赋形剂可包括调味剂和/或甜味剂。适合用于根据本公开的组合物药物赋形剂和/或添加剂的示例列于"Remington: The Science & Practice of Pharmacy",第19版,Williams & Williams, (1995),和"Physician's Desk Reference",第52版,Medical Economics, Montvale, N.J. (1998),和"Handbook of Pharmaceutical Excipients", Third Ed., Ed. A.H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000 中。

[0258] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以单位剂型(例如比如片剂、胶囊或小袋)的药物组合物的形式提供,单位剂型含有1至500mg范围内化合物的量,或含有以便提供1至500mg化合物的盐的量。在一些实施方式中,单位剂型含有5至200mg、或1至150mg、或100至250mg、或150至300mg、或300至500mg范围内化合物的量,或含有以便提供5至200mg、或1至150mg、或100至250mg、或150至300mg、或300至500mg范围内化合物的量的盐的量。在一些实施方式中,单位剂型含有1至10mg、10至20mg、20至30mg、30至40mg、40至50mg、50至75mg、75至100mg、100至125mg、125至150mg、150至175mg、175至200mg、200至

250mg、250至300mg、300至350mg、350至400mg、400至450mg、或450至500mg范围内化合物的量,或含有以便提供1至10mg、10至20mg、20至30mg、30至40mg、40至50mg、50至75mg、75至100mg、100至125mg、125至150mg、150至175mg、175至200mg、200至250mg、250至300mg、300至350mg、350至400mg、400至450mg、或450至500mg范围内化合物的量的盐的量。

[0259] 在一些实施方式中,单位剂型含有约5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、375mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、425mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、475mg、480mg、490mg或500mg化合物的量,或含有以便提供约5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、375mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、425mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、475mg、480mg、490mg或500mg化合物的量的盐的量。

[0260] 本文描述的具体实施方式的细节不应被解释为限制本公开。在不脱离本公开的本质和范围的情况下可以进行各种等同和修改,并且应当理解,这样的等同实施方式是本公开的一部分。

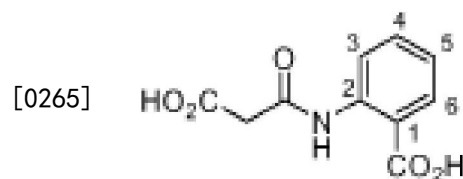
实施例

[0261] 以下非限制性实施例进一步支持本公开。

[0262] 实施例1: (E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸(式(I))的化合物的合成。

[0263] 可如W02009/079692A1中描述的制备式(I)的化合物。

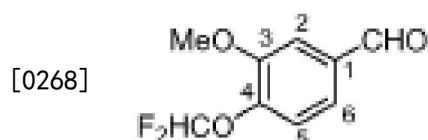
[0264] 2-[(羧乙酰基)氨基]苯甲酸



[0266] 将邻氨基苯甲酸(300g, 2.08mol)添加至米氏酸(Meldrum's acid)(272g, 1.98mol)的甲苯(2.0L)溶液中。反应烧瓶装Dean-Stark装置,并且将悬浮液加热以回流

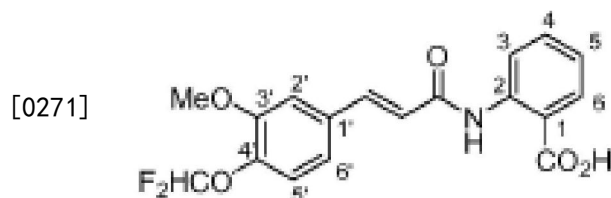
3h。将悬浮液冷却、过滤、用甲苯洗涤并且干燥。获得2-[(羧乙酰基)氨基]苯甲酸(381g, 86%), 为无色固体; mp 171-173°C; ^1H (500MHz, DMSO- CF_3) 3.45 (br s, 2H, CH_2), 7.16 (t, J_{3,4}=4, 5=8.0 Hz, 1H, H₄), 7.59 (td, J_{4,5}=J_{5,6}=8.0, J_{3,5}=1.5 Hz, 1H, H₅), 7.97 (dd, J_{3,4}=8.0, J_{3,5}=1.5 Hz, 1H, H₃), 8.44 (d, J_{5,6}=8.0 Hz, 1H, H₆), 11.27 (s, 1H, NH), 12.83 (br s, 1H, CO_2H), 13.57 (br s, 1H, CO_2H); ^{13}C (125MHz, DMSO- CF_3) 45.0, 117.0, 120.3, 123.1, 131.2, 134.1, 140.4, 164.9, 169.1, 169.3; ν_{max} 760, 1234, 1385, 1544, 1684, 1712, 2653, 2964, 3119 cm^{-1} 。

[0267] 4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛



[0269] 将氯二氟乙酸甲酯(1.4ml, 13mmol)添加至香草醛(1.0g, 6.6mmol)和碳酸钾(2.0g, 14mmol)的DMF(10ml)悬浮液中。将悬浮液加热至65-70°C 16h, 并且用水稀释悬浮液。水相用EtOAc提取, 和合并的有机部分用饱和 NaHCO_3 水溶液、水、盐水洗涤, 干燥并且浓缩。残留物通过柱层析纯化, 用10% EtOAc/汽油洗脱, 以得到4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛(0.54g, 41%), 为无色油状物; ^1H (400MHz, CDCl_3) 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.60 (t, J=74 Hz, 1H, OCHF_2), 7.30 (d, J_{5,6}=8.0 Hz, 1H, H₅), 7.45 (dd, J_{5,6}=8.0, J_{2,6}=2.0 Hz, 1H, H₆), 7.50 (d, J_{2,6}=2.0 Hz, 1H, H₂), 9.93 (s, 1H, CHO); ^{13}C (100MHz, CDCl_3) 56.2, 110.9, 115.5 (t, J=256 Hz), 121.5, 125.0, 134.5, 144.9, 151.5, 190.8。

[0270] (E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸



[0272] 将哌啶(0.25ml, 2.6mmol)添加至4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛(0.52g, 2.6mmol)和2-[(羧乙酰基)氨基]苯甲酸(0.52mg, 2.6mmol)的甲苯(5.0ml)悬浮液中。反应烧瓶装有Dean-Stark装置并且加热以回流30min。然后将反应冷却至室温并且将所得悬浮液过滤并且用甲苯洗涤。将哌啶鎓盐溶解在MeOH(5ml)和水(2ml)中, 并且将溶液用50% AcOH水溶液酸化。通过过滤收集粗产物并且从EtOH/水中重结晶, 过滤并且用水洗涤, 以得到(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基]-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸(259mg, 71%), 为无色结晶固体; mp 172-174°C; ^1H (500MHz, DMSO- CF_3) 3.90 (s, 3H, OCH_3), 6.94 (d, J=15.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.12 (t, J=75 Hz, 1H, OCHF_2), 7.17 (t, J_{3,4}=J_{4,5}=8.0 Hz, 1H, H₄), 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1H, H_{5'}), 7.32 (dd, J=8.0, J=2.0 Hz, 1H, H_{6'}), 7.56 (d, J_{2',6'}=2.0 Hz, 1H, H_{2'}), 7.61 (d, J=15.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.62 (dt, J_{4,5}=J_{5,6}=8.0, J_{3,5}=1.5 Hz, 1H, H₅), 8.00 (dd, J_{3,4}=8.0, J_{3,5}=1.5 Hz, 1H, H₃), 8.61 (d, J_{5,6}=8.0 Hz, 1H, H₆), 11.33 (s, 1H, NH), 13.60 (br s, 1H, CO_2H); ^{13}C (125MHz, DMSO- CF_3) 56.1, 112.3, 114.5, 116.5 (t, J=256 Hz), 116.8, 120.4, 120.8, 121.4, 122.7, 122.9, 131.1, 132.9, 134.0, 140.6, 140.8, 150.7, 163.7, 169.4; HRMS (ESI) 计算 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_5$ [M-H] 362.0835, 发现362.0839; ν_{max}

1032, 1260, 1586, 1604, 1661, 2988, 3509 cm⁻¹。

[0273] 实施例2:具有(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的狗和大鼠药代动力学研究

[0274] Sprague-Dawley大鼠以25、50或100mg/kg单日剂量的(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸施用连续28天。在给药的第一天,给药后长达24小时内收集血浆。血浆药代动力学分析显示,25、50或100mg/kg剂量的消除半衰期分别是12.9、13.0、11.0小时。该大鼠血浆药代动力学数据未预测人的长半衰期。

[0275] 比格犬以25、50或100mg/kg单日剂量的(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸施用连续28天。在给药的第一天,给药后长达24小时内收集血浆。血浆药代动力学分析显示,25、50或100mg/kg剂量的消除半衰期分别是4.3、4.9和4.2小时。该狗血浆药代动力学数据未预测人的长半衰期。

[0276] 实施例3A:使用(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的人临床试验药代动力学研究

[0277] 临床药代动力学研究显示,(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸(式(I)的化合物)在人中吸收快,并且消除时间比预期长。

[0278] I期临床试验中的六名健康男性志愿者接受以胶囊包粉末形式施用的单剂量的50mg(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸。在给药之前10分钟以及在给药后15和30分钟以及1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72和96小时,将血液收集入K₂EDTA管中。样品在收集的1小时内在冷冻离心机中以2000g旋转10分钟。收集血浆并且冷冻在干冰上。

[0279] 血浆中(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的浓度使用经验证的LC-MS/MS方法确定。使用WinNonLin软件进行非房室分析。使用标称剂量和取样时间。低于定量下限的浓度值被视为药代动力学分析的零。结果显示在表1A中。图1还显示了人的平均药代动力学特征。

[0280] 还显示了200mg口服剂量后比较剂化合物曲尼司特的药代动力学数据。参见,例如,Charng M, Ding P Y, Chuang M等, Pharmacokinetic Properties of Tranilast in Chinese People. Journal of Food and Drug Analysis, 第10卷, 第3期, 2002, 第135-138页。曲尼司特被批准以3x 100mg/天的量使用。

[0281] 表1A

[0282] 人口服给药(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸或比较剂曲尼司特后的非房室血浆PK参数

[0283]		(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸 50 mg	曲尼司特 200 mg (比较例; 来自 Charng 等的 数据)
	$C_{\max}$ (ng/mL)	8,742	42,000
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	112,785	412,000
	剂量归一化 $C_{\max}$ (ng/mL)	175	210
	剂量归一化 $AUC_{0-\infty}$ ng·h/mL	2,256	2,060
	$T_{\max}$ (h)	2.5	2.8
	$T_{1/2}$ (h)	24.0	7.5

[0284] (E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的血浆PK参数的药代动力学计算表明24小时的长消除半衰期,与从相应动物实验中预测的截然不同。(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的半衰期也比比较剂的半衰期(7.5小时的半衰期)长得多。同时,(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸与比较剂曲尼司特一样迅速被吸收,2.5小时的 $T_{\max}$ 。

[0285] 给定这些药代动力学参数,(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸比曲尼司特可出乎意料地以更低的频率和/或更低每日剂量的量给药。

[0286] 此外,基于来自狗和大鼠药代动力学数据的预测,(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸在人中具有出乎意料的长半衰期。

[0287] 实施例3B:使用(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的人临床试验药代动力学研究

[0288] 还对接受以胶囊包粉末施用的单剂量或多剂量200mg (E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的志愿者进行了临床药代动力学研究。在给药之前10分钟以及在给药后15和30分钟以及1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72和96小时,将血液收集入K₂EDTA管中。样品在收集的1小时内在冷冻离心机中以2000g旋转10分钟。收集血浆并且冷冻在干冰上。

[0289] 血浆中(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的浓度使用经验证的LC-MS/MS方法确定。使用WinNonLin软件进行非房室分析。使用标称剂量和取样时间。低于定量下限的浓度值被视为药代动力学分析的零。结果显示在表1中。图1还显示了人的平均药代动力学特征。

[0290] 表1B

[0291] 人口服给药(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸或比较剂曲尼司特后的非房室血浆PK参数

[0292]		(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸 200 mg (第1天, 单剂量)	(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸 200 mg (第14天, 多剂量)	曲尼司特 200 mg (比较例 ; 来自 Charng 等的 数据, 第1天, 单剂量)
	$C_{\max}$ (ng/mL)	32,783	67,633	42,000
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	390,281	3,774,727	412,000
	剂量归一化 $C_{\max}$ (ng/mL)	164	338	210
	剂量归一化 $AUC_{0-\infty}$ ng·h/mL	1951	18,874	2,060
	$T_{\max}$ (h)	3.0	2.5	2.8
	$T_{1/2}$ (h)	9.6	23.2	7.5

[0293] 数据显示,多次给药在血浆中积累(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸,使得给药的第14天后的稳态暴露显著更高,与用单剂量相比 $C_{\max}$ 增加两倍是证据。这种效果是出乎意料的,因为即使在大鼠或狗的给药的第91天,动物药代动力学数据也未显示积累。

[0294] 实施例4:(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的药代动力学模型

[0295] 使用来自狗的临床前血浆药代动力学数据进行在人中(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸口服给药的群体药代动力学模型和模拟。来自建模的预测的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 值表明需要高剂量水平以达到所需的暴露水平。

[0296] 基于 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} ,模型没有准确地预测(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的稳态暴露。人I期临床研究的相应数据还包括以下,显示在50mg给药,远大于预测的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 。

[0297]	剂量	数据源	$C_{\max, ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24hrs, ss}$ (ng·h/mL)
	50 mg	PK 模型	1,530	9,882
		来自 I 期的数据 (14 天给药后)	6,562	73,955

[0298] 实施例5:具有(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的动物药代动力学研究

[0299] 兔子和大鼠的药代动力学研究表明,(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸(式(I)的化合物)快速分布至眼睛。

[0300] 通过口服管饲法给雄性荷兰束带色素兔子每天一次施用50或100mg/kg的(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸8天。在1%羧甲基纤维素中制备口服制剂。在8天研究的最后一次给药后的0(给药前)、1、2、4、8和24小时,从两只动物/剂量/时间点将血液收集入含有 K_2EDTA 的管中。血液收集后立即,经由过量的戊巴比

妥钠处死动物。将血液样品放置于冷冻过的冷冻架中直至离心以获得血浆,将其储存在约-70℃。在处死所有动物时,将两只眼睛摘除,收集并且丢弃房水,并且然后将每只眼睛在液氮中快速冷冻15至20秒。将摘除的眼睛放置在干冰上或储存在约-70℃至少两个小时。在近似5天内,从右眼和左眼收集脉络膜-RPE、虹膜睫状体、视网膜和玻璃体液。用盐水冲洗眼睛组织并且视情况吸干,称重以及放置于干冰上。使有资格的LC-MS/MS方法进行样品分析以确定每个组织基质中(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的浓度。非房室分析(Gibaldi和Perrier,1982)应用于个体和平均浓度数据。使用标称剂量和取样时间。低于定量下限的浓度值被视为药代动力学分析的零。在第8天重复口服施用50或100mg/kg的血浆和眼部稳态非房室药代动力学参数总结在表2和下文中。

[0301] 表2

[0302] 8个连续的单个每日口服剂量的(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸后色素兔子的稳态非房室PK参数

[0303]		血浆		玻璃体液	
	靶剂量 (mg/kg/天)	50	100	50	100
	C _{max} (ng/mL)	15200	42000	3.3	11.5
	T _{max} (h)	1	2	1	4

[0304]		视网膜		虹膜睫状体		脉络膜-RPE	
	靶剂量 (mg/kg/天)	50	100	50	100	50	100
	C _{max} (ng/g)	623	2370	2510	8620	3320	12300
	T _{max} (h)	1	4	1	2	1	2

[0305] (E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸被快速地吸收,对于50和100mg/kg分别具有1和2小时的血浆T_{max}。类似地,(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸被快速地分布至眼部组织,对于所有分析的组织具有1-4小时之间的T_{max}。对于两种剂量,在脉络膜-RPE然后ICB、视网膜和玻璃体液中观察到最大浓度。两种剂量的脉络膜-RPE中的暴露(C_{max})最大(对于50和100mg/kg,分别是3320和12300ng/g)。在兔子中,对于两种剂量,给药后24小时可在血浆或眼部组织中没有检测到(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸。结果表明在眼睛后部(脉络膜/RPE)中快速分布至眼睛组织和最大暴露(如C_{max}所示)。

[0306] 通过口服管饲法向雄性Sprague Dawley大鼠施用单剂量50mg/kg的(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸。在以1%羧甲基纤维素制备口服制剂。在给药后1、2、4、8和24小时从3只动物/时间点收集样品。从清醒大鼠的尾静脉收集

全血至含有肝素的聚丙烯管中。立即对血液样品进行离心(3000rpm,10分钟),并且去除上清血浆以及在液体N₂中快速冷冻。收集血液后,用戊巴比妥(120mg/kg)对动物实施安乐死,摘除眼睛,并且将视网膜称重,收集以及在液氮中快速冷冻。在4℃,将血液以3000rpm离心10min,并且收集血浆以及在液体N₂中快速冷冻。使用经过验证的LC-MS/MS方法确定(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸的血浆和视网膜浓度。使用GraphPad棱镜软件估计C_{max}和T_{max}。初步结果总结如下。

[0307] 给药后1小时血浆中估计的最大浓度是35,134ng/mL。类似地,(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸被快速分布至视网膜,估计最大暴露时间为4小时,估计C_{max}为792.5ng/g。在给药后24小时仍可在血浆和视网膜中检测到(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸。

[0308] 图2还显示了在口服施用单剂量50mg/kg的(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸后雄性SD大鼠的血浆和视网膜的药代动力特征。

[0309] 总的来说,该数据表明,(E)-2-[[3-甲氧基-4-(二氟甲氧基)苯基-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸快速分布至两个物种的相关眼部组织中。

[0310] 尽管已经参考实施方式和实施例描述了本公开,应当理解,在不脱离本公开的精神的情况下可以进行许多和各种修改。相应地,本公开仅受以下权利要求的限制。

[0311] 本文引用的所有参考文献,包括专利、专利申请、论文、教科书等,以及其中引用的参考文献,在某种程度上,只要它们还没有,都通过引用以其整体并入本文。如果一个或多个并入的文献和类似材料与本申请不同或矛盾,包括但不限于限定的术语、术语使用、描述的技术等,则以本申请为准。

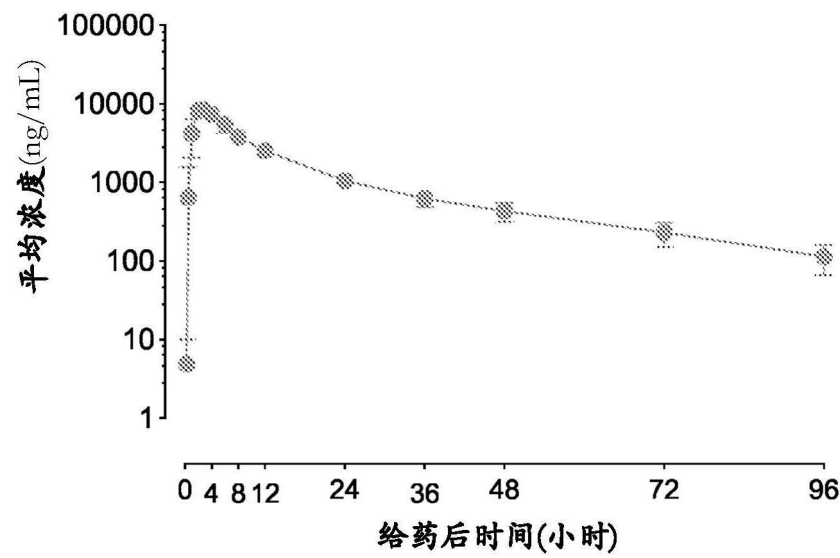


图1

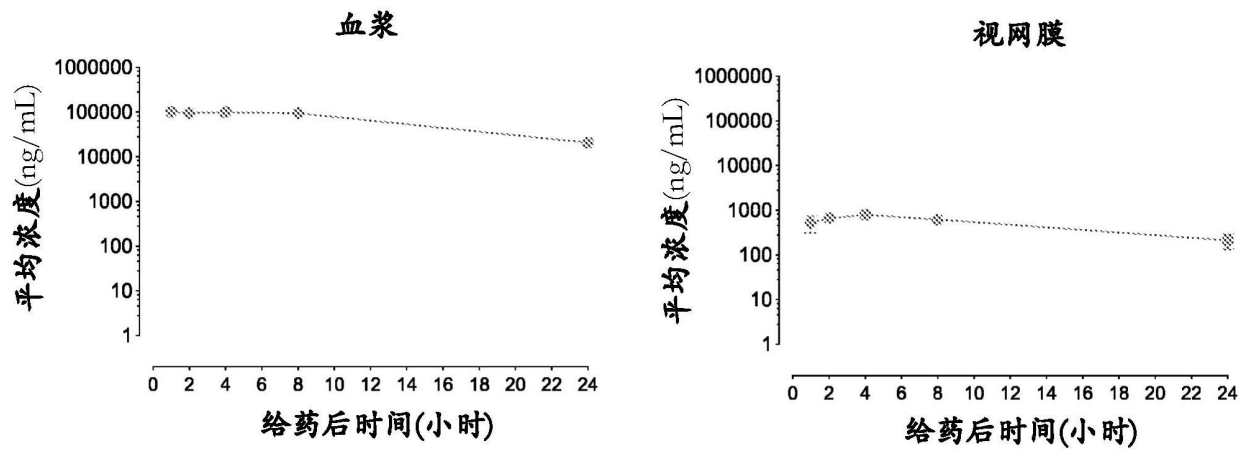


图2