



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109640971 A

(43)申请公布日 2019.04.16

(21)申请号 201780050718.3

(22)申请日 2017.03.31

(30)优先权数据

62/377,219 2016.08.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/025609 2017.03.31

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/034702 EN 2018.02.22

(71)申请人 爱瑞制药公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 吉尔·M·斯特迪文特

米切尔·A·德朗

苏珊·M·尤伊尔缇

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258

代理人 肖善强

(51)Int.Cl.

A61K 31/16(2006.01)

C07D 333/22(2006.01)

C07C 237/48(2006.01)

权利要求书3页 说明书21页

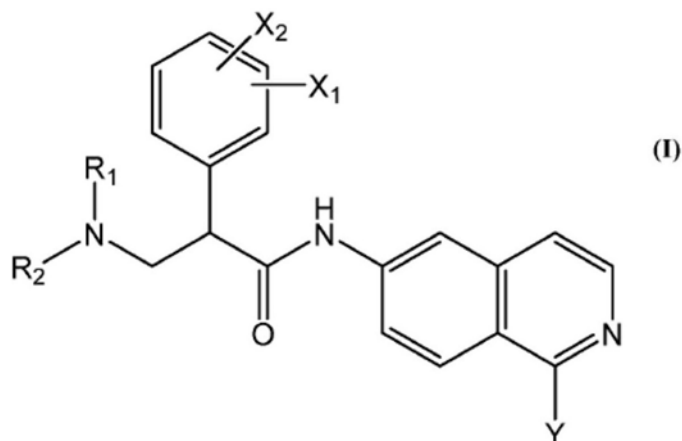
(54)发明名称

β -氨基异喹啉基酰胺化合物

(57)摘要

公开了 α -axyl- β -axmno异喹啉基酰胺化合物和取代的苯甲酰胺化合物。具体地,本发明提供了影响细胞中的激酶功能并且可用作治疗剂或与治疗剂一起使用的化合物。本发明化合物可用于治疗多种疾病和病症,包括:眼部疾病,诸如青光眼;心血管疾病;和以异常生长为特征的疾病,诸如癌症。本发明还提供含有异喹啉基酰胺化合物的组合物。

1. 一种式 (I) 的化合物：



及其对映异构体、非对映异构体和盐；

其中R₁和R₂独立地是H或C₁-C₄烷基；并且

其中X₁和X₂独立地是H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或卤素；或者X₁和X₂能够共同与它们所附接的苯环一起形成萘基环；并且

其中Y是H或OH；

其中C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基任选地可被取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中R₁和R₂都是氢。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中Y是H。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中X₁和X₂是卤代烷基或羟烷基。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中X₁和X₂选自-F、-Cl、-OMe、-OH、-CF₃和-CH₂OH。

6. 一种选自以下各项的化合物：

化合物	X ₁ , X ₂	Y

2	H	H
3(S)	H	H
4(R)	H	H
5	H	OH
6	2-氟	H
7	3-氟	H
8	4-氟	H
9	2-氯	H
10	3-氯	H
11	4-氯	H
12	2,4-二氯	H
13	2-甲基	H
14	3-甲基	H
15	4-甲基	H
16	3-OH	H
17	4-OH	H
18	3,4-OH	H
19	3-OCH ₃	H
20	4-OCH ₃	H
21	3-CF ₃	H
22	4-CF ₃	H
23	3-CH ₂ OH	H
24	4-CH ₂ OH	H
25	3,4-二氟	H
26	2,4-二氯	H
27	4-氟	OH
28	3-CH ₃ , 4-OH	H
29	3-OCH ₃ , 4-OH	H
30	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H

31	α -萘基	H
32	β -萘基	H

7. 一种包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物和载体的组合物。

8. 根据权利要求7所述的组合物, 其中所述载体是被缓冲到pH约5.5至约6.5的盐水。

9. 一种治疗受试者的疾病的方法, 其包括:

将有效量的根据权利要求1至6中任一项所述的化合物施用于受试者,

其中所述疾病包括眼部疾病、骨骼疾病、肥胖、心脏疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、胰腺炎、癌症、心肌梗塞、胃紊乱、高血压、生育控制、毛发生长障碍、鼻塞、神经性膀胱疾病、胃肠道疾病、皮肤病和呼吸道适应症中的至少一种。

10. 根据权利要求9所述的方法, 其中所述疾病包括眼部疾病。

11. 根据权利要求10所述的方法, 其中所述眼部疾病包括青光眼或神经变性眼部疾病。

12. 根据权利要求9所述的方法, 其中所述疾病包括选自哮喘、慢性支气管炎、支气管痉挛、肺气肿和气道阻塞的呼吸适应症。

13. 根据权利要求12所述的方法, 其中所述呼吸适应症包括哮喘。

14. 一种调节激酶活性的方法, 其包括:

使细胞与有效调节激酶活性的量的根据权利要求1至6中任一项所述的化合物接触。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述细胞在受试者体内。

β -氨基异喹啉基酰胺化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年8月19日提交的美国临时专利申请No.62/377,219的优先权,该临时专利申请以引用方式全部并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及影响细胞中的激酶和其他蛋白质的功能并且可用作治疗剂或与治疗剂一起使用的 β -氨基异喹啉基酰胺化合物。具体地,这些化合物可用于治疗眼部疾病(诸如,青光眼和视网膜疾病),用于治疗心血管疾病,以及用于以异常生长为特征的疾病,诸如癌症。

背景技术

[0004] 多种激素、神经递质和生物活性物质通过位于细胞膜中的特异性受体控制、调节或调整活体的机能。许多这些受体通过激活与受体偶联的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G蛋白)介导细胞内信号的传递。这些受体通常被称为G蛋白偶联受体(GPCR),并且包括 α -肾上腺素能受体、 β -肾上腺素能受体、阿片受体、大麻素受体和前列腺素受体。激活或抑制这些受体的生物学效应不是直接的,而是由许多细胞内蛋白介导的。这些二级蛋白的重要性最近才被认识到并作为疾病状态的潜在干预点进行研究。这些下游效应器中最重要的一类是“激酶”类。

[0005] 因此,各种激酶在各种生理机能的调节中起重要作用。例如,激酶与许多疾病状态有关,包括但不限于:心脏适应症诸如心绞痛、原发性高血压、心肌梗死、室上性和室性心律失常、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、肾功能衰竭、糖尿病、呼吸适应症诸如哮喘、慢性支气管炎、支气管痉挛、肺气肿、气道阻塞、上呼吸道适应症诸如鼻炎、季节性过敏、炎症性疾病、伤害引起的炎症、类风湿关节炎。在过去几年中开发的大量化合物反映出p38MAPK抑制剂具体地作为类风湿性关节炎的新药的重要性(J.Westra和P.C.Limburg, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 第6卷, 第8期, 2006年8月)。其他病症包括慢性炎症性肠病、青光眼、高胃酸血症、胃肠道适应症诸如酸/消化性紊乱、糜烂性食管炎、胃肠道分泌过多、肥大细胞增多症、胃肠道反流、消化性溃疡、Zollinger-Ellison综合征、疼痛、肥胖、神经性贪食症、抑郁症、强迫症、器官畸形(如心脏畸形)、神经退行性疾病如帕金森病和阿尔茨海默病、多发性硬化症、Epstein-Barr感染和癌症(Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1:493-502)。在其他疾病状态中,激酶的作用现在才变得清晰。视网膜是高度专门化用于将光和颜色转换成大脑感知的电信号的、由多个相互连接的细胞层组成的复杂组织。主要的光敏细胞(光感受器)的损坏或死亡会对视力造成破坏性影响。尽管鉴定了导致遗传性视网膜变性的众多突变,但从原发性突变到光感受器细胞凋亡的细胞和分子机制尚不清楚,但可能涉及wnt通路。(AS Hackam, “Wnt Signaling Pathway in Retinal Degeneration”, IUBMB Life, 第57卷, 第6期/2005年6月)。

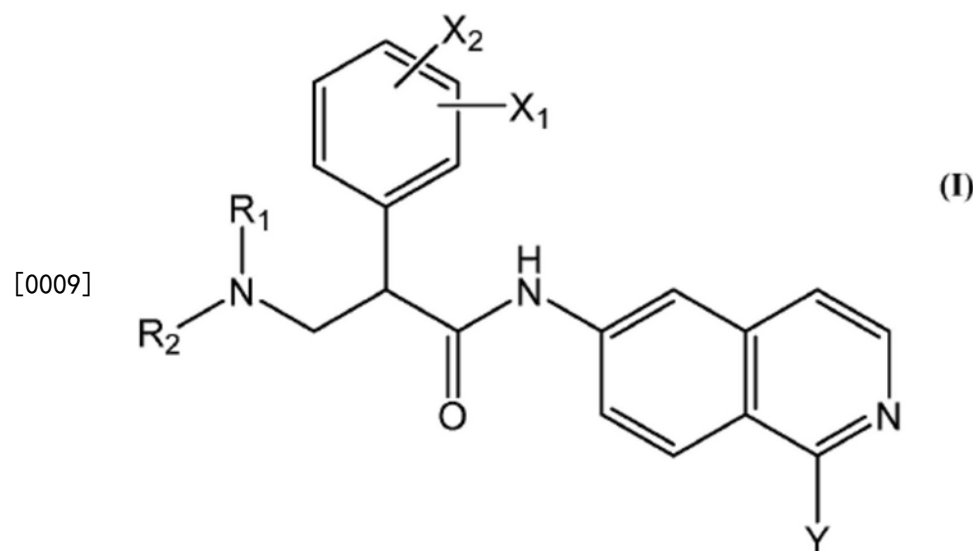
[0006] 酪氨酸激酶抑制剂STI571(Gleevec)治疗慢性粒细胞白血病的成功(Nature

Reviews Drug Discovery, 2003, 2:296-313) 激起了大量努力来开发治疗多种其他癌症的其他激酶抑制剂 (Nature Reviews Cancer, 2003, 3:650-665)。细胞内信号的起始与失活之间的平衡决定了受体对刺激 (诸如激动剂) 的反应的强度和持续时间。当发生脱敏时, 减少或防止了由受体偶联的G蛋白介导或调节的生理机能的介导或调节。例如, 当施用激动剂以通过激活某些受体来治疗疾病或病症时, 受体相对快速地变得对GRK的作用脱敏, 使得激动剂施用可能不再导致适当受体的治疗性激活。此时, 激动剂的施用不再能够充分或有效地控制或影响待治疗的疾病或病症。

[0007] 鉴于激酶在许多疾病状态中的作用, 迫切且持续需要抑制或调节激酶活性的小分子配体。不希望受理论束缚, 认为通过本发明化合物调节激酶活性至少部分地是其有益效果的原因。

发明内容

[0008] 在本发明的方面, 提供了根据式I的化合物:



[0010] 及其对映异构体、非对映异构体和盐;

[0011] 其中R₁和R₂独立地是H或C₁-C₄烷基; 并且

[0012] 其中X₁和X₂独立地是H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或卤素; 或者X₁和X₂能够共同与它们所附接的苯环一起形成萘基环;

[0013] 并且

[0014] 其中Y是H或OH;

[0015] 其中C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基任选地可被取代。

[0016] 在本发明的另一个方面, 提供了一种组合物, 该组合物包含根据如上所述的式I、II或III的化合物和载体。

[0017] 在本发明的又一方面, 提供了一种治疗疾病的方法, 所述方法包括将治疗有效量的根据如上所述的式I、II或III的化合物施用于需要治疗的受试者, 其中所述疾病选自以下各项组成的组: 眼部疾病、骨骼疾病、肥胖、心脏疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、胰腺炎、癌症、心肌梗塞、胃紊乱、高血压、生育控制、毛发生长障碍、鼻塞、神经性膀胱疾病、胃肠道疾病和皮肤病。

[0018] 在本发明的另一个方面,提供了一种调节激酶活性的方法,该方法包括使细胞与有效调节激酶活性的量的根据式I、II或III的化合物接触。

具体实施方式

[0019] 在整个本公开中引用了出版物和专利。本文引用的所有美国专利均由此以引用方式并入。除非另有说明,否则本文所用的所有百分比、比率和比例均为重量百分比。

[0020] 提供了 β -氨基异喹啉基酰胺。

[0021] “烷基”指代包含直链和支链基团的饱和脂族烃。“烷基”可以例示为诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基等基团。烷基可以是取代的或未取代的。可以存在多于一个取代基。取代基也可以自身被取代。当被取代时,取代基优选但不限于 C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、烷氧基或羟基。“ C_1 - C_4 烷基”指代包含1-4个碳原子的烷基。

[0022] “烯基”指代包含直链和支链基团的不饱和脂族烃部分。烯基部分必须含有至少一个烯烃。“烯基”可以例示为诸如乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基等基团。烯基可以是取代的或未取代的。可以存在多于一个取代基。当被取代时,取代基优选为烷基、卤素或烷氧基。取代基也可以自身被取代。取代基可以位于烯烃本身上,也可以位于相邻的成员原子或炔基部分上。“ C_2 - C_4 烯基”是指含有2至4个碳原子的烯基。

[0023] “炔基”指代包含直链和支链基团的不饱和脂族烃部分。炔基部分必须含有至少一个炔烃。“炔基”可以例示为诸如乙炔基、丙炔基、正丁炔基等基团。炔基可以是取代的或未取代的。可以存在多于一个取代基。当被取代时,取代基优选为烷基、氨基、氰基、卤素、烷氧基或羟基。取代基也可以自身被取代。取代基不在炔烃本身上,而是在炔基部分的相邻成员原子上。“ C_2 - C_4 炔基”是指含有2-4个碳原子的炔基。

[0024] “酰基”或“羰基”指代基团-C(O)R,其中R是烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环、杂碳环、 C_1 - C_4 烷基芳基或 C_1 - C_4 烷基杂芳基。 C_1 - C_4 烷基羰基指代这样的基团,在所述基团中羰基部分之前有1-4个碳原子的烷基链。

[0025] “烷氧基”指代基团-O-R,其中R是烷基、烯基、酰基、烷基烯基、烷基炔基、芳基、碳环、杂碳环、杂芳基、 C_1 - C_4 烷基芳基或 C_1 - C_4 烷基杂芳基。

[0026] “氨基”指代基团-NR'R',其中每个R'独立地是氢、氨基、羟基、烷氧基、烷基、烯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、 C_1 - C_4 烷基芳基或 C_1 - C_4 烷基杂芳基。两个R'基团本身可以连接形成环。R'基团本身可以进一步被取代,在这种情况下,在术语“氨基”下特别设想到也被称为胍基的基团。

[0027] “芳基”指代芳族碳环基团。“芳基”可以例示为苯基。芳基可以是取代的或未取代的。可以存在多于一个取代基。取代基也可以自身被取代。当被取代时,取代基优选但不限于烷基、烯基、杂芳基、酰基、羧基、羰基氨基、硝基、氨基、氰基、卤素或羟基。

[0028] “羧基”是指基团-C(=O)O- C_1 - C_4 烷基。

[0029] “羰基”指代基团-C(O)R,其中每个R独立地是氢、烷基、芳基、环烷基;杂环基;杂芳基、 C_1 - C_4 烷基芳基或 C_1 - C_4 烷基杂芳基。

[0030] “羰基氨基”指代基团-C(O)NR'R',其中每个R'独立地是氢、烷基、芳基、环烷基;杂环基;杂芳基、 C_1 - C_4 烷基芳基或 C_1 - C_4 烷基杂芳基。两个R'基团本身可以连接形成环。

[0031] “ C_1 - C_4 烷基芳基”指代具有芳基取代基的 C_1 - C_4 烷基,使得芳基取代基通过烷基键

合。“C₁-C₄烷基芳基”可以例举苄基。

[0032] “C₁-C₄烷基杂芳基”指代具有杂芳基取代基的C₁-C₄烷基,使得杂芳基取代基通过烷基键合。

[0033] “碳环基团”或“环烷基”是指单价饱和或不饱和烃环。碳环基团是单环的,或是稠合的、螺环的或桥接的双环环系。单环碳环基团在环中含有3至10个碳原子,优选4至7个碳原子,更优选5至6个碳原子。双环碳环基团在环中含有8至12个碳原子,优选9至10个碳原子。碳环基团可以是取代的或未取代的。可以存在多于一个取代基。取代基也可以自身被取代。合适的取代基包括卤素、氰基、烷氧基、氨基、三氟甲基和三氟甲氧基。优选的碳环基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基和环庚基。最优选的碳环基团是环己基和环戊基。碳环基团不是芳香族的。

[0034] “卤素”指代氟、氯、溴或碘部分。优选地,卤素是氟、氯或溴。

[0035] “杂芳基”或“杂芳族”指代在碳环中具有一个或多个杂原子的单环或双环芳族碳环基。杂芳基可以是取代的或未取代的。可以存在多于一个取代基。当被取代时,取代基可以本身被取代。优选但非限制性的取代基是卤素、氰基、烷氧基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、C₁-C₄烷基芳基、羟基、羧基、羰基氨基或C₁-C₄烷基。优选的杂芳族基团包括苯并[b]噻吩基、吡咯基、苯并呋喃基、异喹啉基、喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、四唑基(tetrazoyl)、三唑基、噻吩基、噻唑基、嘌呤基、嘧啶基、吡啶基和呋喃基。更优选的杂芳族基团包括异喹啉基、苯并[b]噻吩基、噻吩基、呋喃基、四唑基、三唑基和吡啶基。

[0036] “杂原子”是指杂碳环基团或杂芳族基团中的环或异构基团的链中的碳以外的原子。优选地,杂原子选自氮、硫和氧原子。含有多于一个杂原子的基团可以含有不同的杂原子。

[0037] “杂碳环基”或“杂环烷基”或“杂环”是指含有至少一个杂原子的单价饱和或不饱和和烃环。杂碳环基团是单环的,或是稠合的、螺环的或桥接的双环环系。单环杂碳环基团在环中含有3至10个碳原子,优选4至7个碳原子,更优选5至6个碳原子。双环杂碳环基团在环中含有8至12个碳原子,优选9至10个碳原子。杂碳环基团可以是取代的或未取代的。可以存在多于一个取代基。取代基也可以自身被取代。合适的取代基包括卤素、腈、羟基、烷氧基、氨基、三氟甲基和三氟甲氧基。优选的杂碳环基团包括环氧基、四氢呋喃基、氮杂环戊基(或吡咯烷基)、氮杂环己基、哌啶基和高哌啶基。更优选的杂碳环基团包括吡咯烷基、哌啶基和高哌啶基。最优选的杂环基是哌啶基。杂碳环基团不是芳香族的。

[0038] “氢氧根”或“羟基”是指由-OH组成的化学实体。醇含有氢氧根基团。氢氧根基团可以是游离的或受保护的。氢氧根的另一个名称是羟基。

[0039] “接头”是指n个成员原子的直链,其中n是1-4的整数。

[0040] “成员原子”是指碳、氮、氧或硫原子。成员原子可被取代直到它们的正常价。如果对于成员原子(例如硫)可获得多于一种稳定化合价,则设想到所有稳定化合价。如果未完全确定取代,则化合价所需的未指明的取代基是氢。

[0041] “环”是指环状的一组成员原子。环可以是碳环、芳族或杂环或杂芳族,可以是取代的或未取代的,和可以是饱和或不饱和的。可以存在多于一个取代基。环与主链的接合处可以是稠和或螺环的。环可以是单环或双环。环含有至少3个成员原子和至多10个成员原子。单环的环可含有3-7个成员原子,而双环的环可含有8-12个成员原子。双环的环本身可以是

稠和或螺环的。

[0042] “硫代烷基”指代基团-S-烷基。

[0043] “磺酰基”指代-S(O)₂R'，其中R'是烷氧基、烷基、芳基、碳环、杂碳环；杂芳基、C₁-C₄烷基芳基或C₁-C₄烷基杂芳基。

[0044] “磺酰氨基”指代-S(O)₂NR'R'，其中每个R'独立地为烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₄烷基芳基或C₁-C₄烷基杂芳基。

[0045] “药学上可接受的载体”是指可用于制备药物组合物的载体，该载体通常与组合物的其他成分相容，对接受者无害，并且既不是生物学上不可取也不是其他方面不可取的。“药学上可接受的载体”包括一种和多于一种载体。实施方式包括用于局部、眼部、肠胃外、静脉内、腹膜内肌内、舌下、鼻和口服施用的载体。“药学上可接受的载体”还包括用于制备水性分散体的试剂和用于注射或分散的无菌粉末。

[0046] 如本文所使用的“赋形剂”包括可用于制备药物组合物的生理学相容的添加剂。药学上可接受的载体和赋形剂的实例可以例如在Remington Pharmaceutical Science(第16版)中找到。

[0047] 如本文所使用的“治疗有效量”指代有效影响、降低或抑制激酶活性或阻止激酶活化的化合物或组合物的剂量。如本文所使用的该术语还可以指代在动物(优选人)中产生所需体内效应(例如降低眼压)的有效量。

[0048] 如本文所使用的，“施用”是指根据需要施用化合物以实现期望的效果。

[0049] 本文使用的“眼部疾病”包括但不限于青光眼、过敏症、眼癌、眼睛的神经变性疾病，诸如糖尿病性眼部疾病、黄斑变性(AMD)、炎症和干眼症。

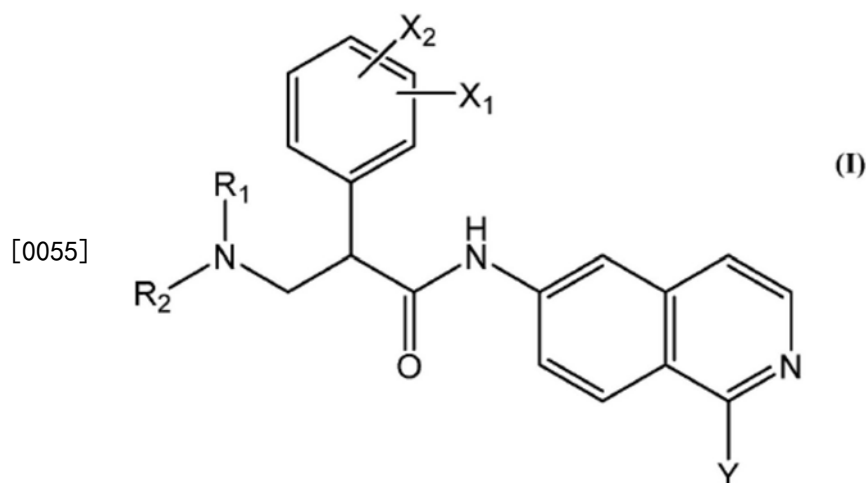
[0050] 术语“与激酶活性相关的疾病或病症”用于表示通过抑制一种或多种激酶可全部或部分治疗的疾病或病症。

[0051] 术语“控制疾病或病症”用于表示改变一种或多种激酶的活性以影响疾病或病症。

[0052] 术语“接触细胞”用于表示在体外或体内(即在受试者中，诸如哺乳动物，包括人、兔、猫和狗)接触细胞。

[0053] 化合物

[0054] 提供了根据式I的β-氨基异喹啉基酰胺：



[0056] 及其对映异构体、非对映异构体和盐；

[0057] 其中R₁和R₂独立地是H或C₁-C₄烷基；并且

[0058] 其中X₁和X₂独立地是H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或卤素；或者X₁和X₂能够共同与它们所附接的苯环一起形成萘基环；

[0059] 并且

[0060] 其中Y是H或OH；

[0061] 其中C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基任选地可被取代。

[0062] 在式I的实施方式中，R₁和R₂为甲基或H、Y为H。合适地，X₁和X₂可以是芳烷氧基、卤代烷基或羟烷基。合适地，X₁和X₂选自-F、-Cl、-OMe、-OH、-CF₃和-CH₂OH。合适地，X₁和X₂可以在2-、3-和/或4-位置。

[0063] 异构体

[0064] 本文所述的化合物可以以一种或多种特定的几何的、光学的、对映异构的、非对映异构的、差向异构的、阻转的(atropic)、立体异构体的、互变异构体的、构象或异头形式存在，包括但不限于：顺式形式和反式形式；E形式和Z形式；c形式、t形式和r形式；环内桥接形式和环外桥接形式；R形式、S形式和内消旋形式；D形式和L形式；d形式和l形式；(+)形式和(-)形式；酮形式，烯醇形式和烯醇盐形式；顺形式和反形式；顺错形式和反错形式；α形式和β形式；直立键和平伏键形式；船式形式，椅式形式，扭型形式，信封式形式和半椅式形式；以及它们的组合，下文统称为“异构体”(或“异构形式”)。

[0065] 在一个实施方式中，本文描述的化合物可以是本文所述的立体异构体的对映异构富集的异构体。例如，该化合物可具有至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的对映异构过量。当在本文中使用时，对映异构体指代其分子结构彼此具有镜像关系的一对化学化合物。

[0066] 在一个实施方式中，本文公开的化合物的制剂富含具有与选定立体中心对应的选定立体化学(例如R或S)的化合物的异构体。例如，该化合物的纯度对应于选定立体中心的选定立体化学的化合物，至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0067] 在一个实施方式中，本文所述的组合物包括富含在选定立体中心处具有选定立体化学(例如R或S)的一种或多种结构的本文公开的化合物的制剂。示例性R/S构型可以在本文中描述的实例中提供的构型。

[0068] 如本文所使用的，“富集制剂”富含主题化合物内的一种、两种、三种或更多种选定立体中心的选定立体构型。示例性的选定立体中心及其示例性立体构型可选自(例如在本文所述的实例中的)本文提供的那些。富集是指制剂中例如至少60%的化合物分子具有选定立体中心的选定立体化学。在实施方式中，制剂中具有选定立体中心的选定立体化学的化合物分子为至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。富集指代主题分子的水平，并且除非另外指明，否则不表示过程限制。

[0069] 化合物可以通过立体选择性合成或通过拆分以外消旋形式或作为单独的对映异构体或非对映异构体制备。例如，可以通过标准技术将化合物拆分成它们的组分对映异构体或非对映异构体，诸如通过与光学活性碱形成盐来形成立体异构体对，然后进行分级结晶和游离酸的再生。还可以通过形成立体异构酯或酰胺，然后进行色谱分离并除去手性助剂来拆分化合物。另选地，可以使用手性色谱柱拆分化合物。对映异构体也可以使用脂肪酶

从相应酯的外消旋物的动力学拆分中获得。

[0070] 除下文针对互变异构形式讨论的之外,特别从本文所用的术语“异构体”中排除的是结构(或构成)异构体,即原子间连接不同,而不仅仅是原子在空间中的位置不同的异构体。例如,提及甲氧基($-\text{OCH}_3$)不应当被解释为提及其结构异构体——羟甲基($-\text{CH}_2\text{OH}$)。类似地,提及邻氯苯基不应当被解释为提及其结构异构体(间氯苯基)。然而,提及一类结构很可能包括属于该类的结构异构形式(例如, C_3 -烷基或丙基包括正丙基和异丙基; C_4 -烷基或丁基包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;甲氧基苯基包括邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基和对甲氧基苯基)

[0071] 上述排除不涉及互变异构形式,例如,酮形式、烯醇形式和烯醇盐形式,如在例如以下互变异构对中:酮/烯醇、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮和硝基/酸式硝基。

[0072] 注意,术语“异构体”中特别包括的是具有一个或多个同位素取代的化合物。例如,H可以是任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T);C可以是任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;O可以是任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ;等。

[0073] 盐

[0074] 本文描述的化合物可以是盐的形式,例如药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文所述化合物上发现的特定取代基。通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物,可以再生出化合物的中性形式。该化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,诸如在极性溶剂中的溶解度,但是就本公开的目的而言,盐与化合物的母体形式在其他方面等同。药学上可接受的盐的实例在文献(Berge等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts.” J.Pharm.Sci.Vol.66,pp.1-19)中讨论。在实施方式中,化合物以单盐形式存在。在实施方式中,化合物以二盐形式存在。

[0075] 例如,如果化合物是阴离子的,或者具有可以是阴离子的官能团(例如, $-\text{COOH}$ 可以是 COO^-),则可以与合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子诸如 Na^+ 和 K^+ ,碱土阳离子诸如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 以及其他阳离子。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即, NH_4^+)和取代的铵离子(例如, NH_3R_1^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些合适的取代铵离子的实例是衍生自以下的那些取代铵离子:乙胺、二乙胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇以及二元氨基酸,诸如赖氨酸和精氨酸。

[0076] 如果化合物是阳离子的,或者具有可以是阳离子(例如, $-\text{NH}_2$ 可以是 $-\text{NH}_3^+$)的官能团,则可以与合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些无机阴离子:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0077] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些有机阴离子:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酐、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸和戊酸。合适的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合酸的那些:单宁酸,

羧甲基纤维素。

[0078] 除非另有说明,否则提及特定化合物也包括其盐形式。

[0079] 化学保护形式

[0080] 制备、纯化和/或处理化学保护形式的活性化合物可能是方便或期望的。术语“化学保护形式(chemically protected form)”在本文中以常规化学意义使用,并且涉及在特定条件(例如,pH、温度、辐射、溶剂等)下保护一个或多个反应性官能团免受不期望的化学反应影响的化合物。在实践中,采用众所周知的化学方法在特定条件下可逆地使官能团成为非反应性的,否则该官能团会是反应性的。在化学保护形式中,一个或多个反应性官能团是受保护基团(protected group)或保护基团(protecting group)的形式(也称为被掩蔽基团或掩蔽基团,或被阻隔基团或阻隔基团)。通过保护反应性官能团,在不影响受保护基团的情况下,可以进行涉及其他未受保护的反应性官能团的反应;通常在后续步骤中,可以在基本上不影响分子的其余部分的情况下除去保护基团。参见(例如)Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green和P.Wuts;第3版;John Wiley and Sons,1999)。除非另外指明,否则提及特定化合物还包括其化学保护形式。

[0081] 多种这样的“保护”、“阻隔”或“掩蔽”方法被广泛使用并且在有机合成中是众所周知的。例如,具有两个非等价反应性官能团(两者在特定条件下都是反应性的)的化合物可以被衍生化以使其中一个官能团“受到保护”并因此在所述特定条件下是非反应性的;如此受保护后,该化合物可用作有效地仅具有一个反应性官能团的反应物。在完成所需反应(涉及另一官能团)后,受保护基团可以“去保护”以使其恢复其原始官能度。

[0082] 羟基可以作为醚(-OR)或酯(-OC(O)R)而被保护,例如作为:叔丁基醚;苄基醚、二苯甲基醚或三苯甲基醚;三甲基甲硅烷醚或叔丁基二甲基甲硅烷醚;或乙酰酯(-OC(O)CH₃, -OAc)。

[0083] 醛或酮基团可以分别作为缩醛(RCH(OR)₂)或缩酮(R₂C(OR)₂)被保护,其中羰基(R₂C=O)通过与例如伯醇反应而转化为二醚(R₂C(OR)₂)。在存在酸的情况下,使用大量过量的水通过水解容易地再生醛或酮基团。

[0084] 胺基可以被保护(例如)作为酰胺(-NRC(O)R)或氨基甲酸酯(-NRC(O)OR),例如,作为:甲基酰胺(-NHC(O)CH₃);苄氧基酰胺(-NHC(O)OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz);作为叔丁氧基酰胺(-NHC(O)OC(CH₃)₃, -NH-Boc);2-联苯-2-丙氧基酰胺(-NHCO(O)C(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc);作为9-芴基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc);作为6-硝基芳氧基酰胺(-NH-Nvoc);作为2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc);作为2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc);作为烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc);作为2-(苄基磺酰基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或者,在合适的情况下(例如,环胺),作为硝基氧自由基(>N-O<·)。

[0085] 羧酸基团可以作为酯保护,例如作为:烷基酯(例如甲酯;叔丁基酯);卤代烷基酯(例如卤代烷基酯);三烷基甲硅烷基烷基酯;或芳基烷基酯(例如苄基酯;硝基苄基酯);或作为酰胺,例如作为甲基酰胺。

[0086] 硫醇基团可以被保护为硫醚(-SR),例如,作为:苄基硫醚;乙酰氨基甲基醚(-S-CH₂NHC(O)CH₃)

[0087] 前药和其他修饰

[0088] 除盐形式外,本发明还可提供前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是那些

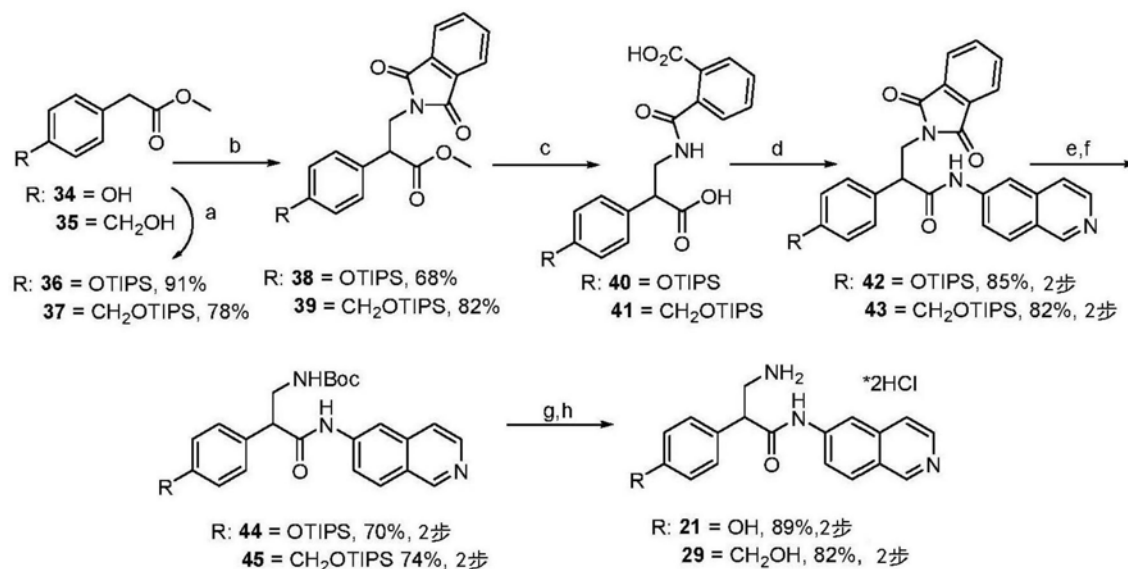
在生理条件下容易发生化学变化以提供本文所述化合物的化合物。前药可以通过化学或生物化学方法在离体环境中转化为本发明的化合物。例如,当将前药被置于具有或不具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库(transdermal patch reservoir)中时,可以将前药缓慢转化为本发明的化合物。

[0089] 还可以通过添加适当的官能团来修饰本文所述的化合物以增强选择性生物学特性。这些修饰是本领域已知的,并且包括增加到给定生物系统(例如血液,淋巴系统,中枢神经系统)中的生物渗透、增加口服可用性、增加溶解度以允许通过注射施用、改变代谢和/或改变排泄速率的那些修饰。这些修饰的实例包括但不限于用聚乙二醇酯化、用新戊酸盐(pivolate)或脂肪酸取代基衍生化、转化成氨基甲酸酯、芳环的羟基化和芳环中的杂原子取代。

[0090] 合成

[0091] 该化合物可以通过下述阐述的一般方案合成:

[0092]



[0093] (a) TIPS-OTf, 2,6-二甲基吡啶, CH₂Cl₂; (b) LiHMDS, N-溴甲基邻苯二甲酰亚胺⁵, THF, -78°C 至 0°C; (c) LiOH·H₂O, THF-H₂O; (d) EDC, DMAP, 6-氨基异喹啉; (e) NH₂NH₂, MeOH, 回流; (f) Boc₂O, NEt₃, CH₂Cl₂; (g) TBAF, THF; (h) 4N HCl-二恶烷, CH₂Cl₂ (或 CH₂CH₂-H₂O), 室温。

[0094] 其他合适的合成路线是本领域普通技术人员已知的。

[0095] 使用方法和活性

[0096] 本文公开的化合物和包含它们的组合物具有激酶抑制活性,因此可用于调节激酶的作用,并且用于治疗 and/或预防受激酶影响的疾病或病症。上述化合物和组合物可用于调节(例如,影响或抑制)激酶在体外细胞或体内的活体中的细胞中的作用。具体地,在一个实施方式中,提供了抑制激酶作用的方法,该方法包括:对培养基(诸如测定培养基)应用有效抑制量的本文公开的化合物,或在体外细胞中或在体内的活体的细胞中使有效抑制量的本文公开的化合物与细胞接触。在优选的实施方式中,抑制的激酶是rho激酶。

[0097] 本发明化合物用于抑制细胞、组织或受试者(诸如人)的激酶的方法中,该方法包括使细胞与有效抑制激酶的量的一种或多种本发明化合物接触。在一个实施方式中,化合物以药学上可接受的组合物施用,诸如在药学上可接受的载体中或与之一起施用。

[0098] 在另一个实施方式中,本发明化合物用于调节细胞中激酶作用的方法,该方法包括使细胞与有效调节细胞中激酶的作用的量一种或多种本发明化合物接触。在一个实施方式中,本发明的化合物以药学上可接受的组合物施用,诸如在药学上可接受的载体中或与之一起施用。

[0099] 治疗或预防本发明化合物可能有用的疾病或病症包括与激酶活性相关的任何疾病或病症或受激酶影响的疾病或病症。这些类型的疾病的实例包括视网膜降解、青光眼、心血管疾病和癌症。

[0100] 在一些实施方式中,本发明化合物与一种或多种另外的治疗剂联合施用。合适的其他治疗剂包括但不限于: β 阻滞剂、 α -激动剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素样化合物、缩瞳剂或胆碱能剂、肾上腺素化合物、或神经保护化合物。

[0101] β -阻滞剂。这些减少了房水的产生。实例包括左旋布洛尔 (Betagan)、噻吗洛尔 (Betimol, Timoptic)、倍他洛尔 (Betoptic) 和美替洛尔 (OptiPranolol)。

[0102] α -激动剂。这些减少了房水的产生并增加了排水。实例包括安普乐定 (Iopidine) 和溴莫尼定 (Alphagan)。

[0103] 碳酸酐酶抑制剂。这些也减少了房水的产生。实例包括多佐胺 (Trusopt) 和布林佐胺 (Azopt)。

[0104] 前列腺素样化合物。这些滴眼液增加了房水的流出。实例包括拉坦前列素 (Xalatan)、比马前列素 (Lumigan) 和曲伏前列素 (Travatan)。

[0105] 缩瞳剂或胆碱能剂。这些也增加了房水的流出。实例包括毛果芸香碱 (Isopto Carpine, Pilopine) 和卡巴胆碱 (Isopto Carbachol)。

[0106] 肾上腺素化合物。这些化合物,诸如地匹福林 (Propine),也会增加房水的流出。

[0107] 肾保护化合物。这些化合物,诸如阿柏西普 (Eylea),是视网膜病症(诸如例如黄斑变性)的治疗剂,是抗VEGF治疗剂,或具有相似类型的抗生长或抗炎剂活性。

[0108] 组分和施用

[0109] 另外的一种或多种治疗剂可以与本发明的化合物同时或顺序施用。顺序施用包括在本发明化合物之前或之后施用。在一些实施方式中,另外的一种或多种治疗剂可以与本发明化合物在相同的组合物中施用。在其他实施方式中,在施用另外的治疗剂和本发明的化合物之间可以存在时间间隔。

[0110] 在一些实施方式中,与本发明化合物一起施用另外的治疗剂将使较低剂量的其他治疗剂能够施用更长的时间。

[0111] 可以使用一种或多种生理学上可接受的载体或赋形剂以常规方式配制根据本发明使用的药物组合物。因此,化合物及其生理学上可接受的盐和溶剂化物可以被配制用于通过以下方式施用:例如,固体加药、滴眼液、在局部油基制剂、注射剂、吸入(通过口或鼻)、植入物、或口服、含服、肠胃外或直肠给药。技术和制剂通常可以在“Remington's Pharmaceutical Sciences”, (Meade Publishing Co., Easton, Pa.) 中找到。

[0112] 本发明化合物(组分A)施用的途径和组合物的形式决定了所用载体(组分B)的类型。组合物可以是适用于以下方式的多种形式,例如,全身性给药(例如,口服、直肠、鼻、舌下、含服、植入物或肠胃外,或者通过眼部注射进入眼睛的一个腔室,诸如玻璃体内注射、前房注射、或注入房水中)或局部给药(例如局部应用于皮肤、眼、脂质体递送系统或离子导

入)。

[0113] 用于全身性施用的载体通常包括以下各项的至少一种:a) 稀释剂,b) 润滑剂,c) 粘合剂,d) 崩解剂,e) 着色剂,f) 香料,g) 甜味剂,h) 抗氧化剂,j) 防腐剂,k) 助流剂,m) 溶剂,n) 悬浮剂,o) 润湿剂,p) 表面活性剂以及它们的组合等。所有载体在全身性组合中是任选的。

[0114] 成分a) 是稀释剂。适用于固体剂型的稀释剂包括:糖,诸如葡萄糖、乳糖、右旋糖(dextrose)和蔗糖;二醇类,诸如丙二醇;碳酸钙;碳酸钠;糖醇,诸如甘油;甘露醇;和山梨糖醇。全身性或局部组合中成分a) 的量通常为约50%至约90%。

[0115] 成分b) 是润滑剂。用于固体剂型的合适润滑剂的实例是固体润滑剂,包括:二氧化硅、滑石粉、硬脂酸及其镁盐和钙盐、硫酸钙;和液体润滑剂,诸如聚乙二醇和植物油,诸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油。全身性或局部组合中成分b) 的量通常为约5%至约10%。

[0116] 成分c) 是粘合剂。适用于固体剂型的粘合剂包括:聚乙烯吡咯烷酮;镁铝硅酸盐;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;明胶;黄蓍胶;和纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、和羧甲基纤维素钠。全身性组合中成分c) 的量通常为约5%至约50%,并且在眼部固体剂量形式中最高至99%。

[0117] 成分d) 是崩解剂。用于固体剂型的合适崩解剂包括:琼脂、海藻酸及其钠盐、泡腾混合物、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、羟基乙酸淀粉钠、粘土和离子交换树脂。全身性或局部组合中成分d) 的量通常为约0.1%至约10%。

[0118] 固体剂型的成分e) 是着色剂,诸如FD&C染料。当使用时,全身性或局部组合中成分e) 的量通常为约0.005%至约0.1%。

[0119] 固体剂型的成分f) 是调味剂,诸如薄荷醇、薄荷和水果调味剂。当使用时,全身性或局部组合中成分f) 的量通常为约0.1%至约1.0%。

[0120] 固体剂型的成分g) 是甜味剂,诸如阿斯巴甜和糖精。全身性或局部组合中成分g) 的量通常为约0.001%至约1%。

[0121] 成分h) 是抗氧化剂,诸如丁基化羟基苯甲醚(“BHA”)、丁基化羟基甲苯(“BHT”)和维生素E。全身性或局部组合中成分h) 的量通常为约0.1%至约5%。

[0122] 成分j) 是防腐剂,诸如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。全身性或局部组合中成分j) 的量通常为约0.01%至约5%。

[0123] 固体剂型的成分k) 是助流剂,诸如二氧化硅。全身性或局部组合中成分k) 的量通常为约1%至约5%。

[0124] 成分m) 是溶剂,诸如水、等渗盐水、油酸乙酯、甘油、羟基化蓖麻油、醇类(诸如乙醇)和磷酸盐缓冲溶液。全身性或局部组合中成分m) 的量通常为约0至约100%。

[0125] 成分n) 是悬浮剂。合适的悬浮剂包括 **AVICEL®** RC-591 (来自宾夕法尼亚州费城的FMC公司) 和海藻酸钠。全身性或局部组合中成分n) 的量通常为约1%至约8%。

[0126] 成分o) 是表面活性剂,诸如卵磷脂、聚山梨醇酯80和十二烷基硫酸钠以及来自Atlas Powder Company (Wilmington, Del) 的 **TWEENS®**。合适的表面活性剂包括以下文献中公开的那些表面活性剂:C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp. 587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. 1975, pp. 335-337; 以及

McCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, pp. 236-239. 全身性或局部组合物中成分o) 的量通常为约0.1%至约5%。

[0127] 尽管全身性组合物中组分A和B的量将根据制备的全身性组合物的类型而变化,但是选择用于组分A的特定衍生物和组分B的成分(通常,全身性组合物)包含0.01%至50%的组分A和50%至99.99%的组分B。

[0128] 用于非肠胃道给药的组合物通常包含:A) 0.1%至10%的本发明化合物;和B) 90%至99.9%的载体,该载体包含a) 稀释剂和m) 溶剂。在一个实施方式中,组分a) 包含丙二醇,并且m) 包含乙醇或油酸乙酯。

[0129] 用于口服给药的组合物可具有各种剂型。例如,固体形式包括片剂、胶囊、颗粒和散装粉末。这些口服剂型包含安全有效量,通常至少约5%,更特别是约25%至约50%的组分A)。口服剂量组合物还包含约50%至约95%的组分B),更特别是约50%至约75%。

[0130] 片剂可以是压缩的、片剂研磨的、肠溶衣的、糖衣的、薄膜包衣的或多重压缩的。片剂通常包含组分A,和组分B——包含选自由以下各项组成的组的成分的载体:a) 稀释剂、b) 润滑剂、c) 粘合剂、d) 崩解剂、e) 着色剂、f) 香料、g) 甜味剂、k) 助流剂(glidants)和它们的组合。具体的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素。具体的粘合剂包括淀粉、明胶和蔗糖。具体的崩解剂包括海藻酸和交联羧甲基纤维素。具体的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸和滑石粉。特定的着色剂是FD&C染料,可以加入以改善外观。咀嚼片优选含有:g) 甜味剂,诸如阿斯巴甜和糖精;或f) 调味剂,诸如薄荷醇、胡椒薄荷、水果调味剂或它们的组合。

[0131] 胶囊(包括植入物、定时释放和缓释制剂)通常包含组分A和载体,该载体在包含明胶的胶囊中包含一种或多种上述a) 稀释剂。颗粒通常包含组分A,并且优选还包含k) 助流剂,诸如二氧化硅,以改善流动特性。植入物可以是可生物降解的或不可生物降解的类型。可以使用任何已知的生物相容性制剂来制备植入物。

[0132] 用于口腔组合物的载体中成分的选择取决于次要考虑因素,比如味道、成本和贮存稳定性,这些对于本发明的目的并不重要。本领域技术人员将知道如何选择合适的成分而无需过多的实验。

[0133] 固体组合物也可以通过常规方法包衣,通常用pH或时间依赖性包衣,使得组分A在所需应用附近的胃肠道中释放,或在不同的点和时间释放以延长所需的作用。包衣通常包含一种或多种选自由以下各项组成的组的组分:醋酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、EUDRAGIT®涂料(可得自德国达姆施塔特的Rohm&Haas G.M.B.H.)、蜡和虫胶。

[0134] 用于口服给药的组合物也可具有液体形式。例如,合适的液体形式包括:水溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒重建的溶液、由非泡腾颗粒重构的悬浮液、由泡腾颗粒重建的泡腾制剂、酞剂、酞剂、糖浆等。液体口服组合物通常包含组分A和组分B,即包含选自由以下各项组成的组的成分的载体:a) 稀释剂,e) 着色剂,f) 调味剂,g) 甜味剂,j) 防腐剂,m) 溶剂,n) 悬浮剂,和o) 表面活性剂。口服液体组合物优选包含选自由以下各项组成的组的一种或多种成分:e) 着色剂,f) 调味剂,和g) 甜味剂。

[0135] 用于实现主题化合物的全身性递送的其他组合物包括:注射剂型、舌下剂型、口腔剂型和鼻腔剂型。这种组合物通常包含一种或多种可溶性填充物质,诸如a) 稀释剂,包括蔗

糖、山梨糖醇和甘露醇;c) 粘合剂, 诸如金合欢、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。此类组合物可进一步包含:b) 润滑剂,e) 着色剂,f) 调味剂,g) 甜味剂,h) 抗氧化剂和k) 助流剂。

[0136] 在本发明的一个实施方式中, 本发明的化合物被局部施用。可局部施用于眼睛的局部组合物可以是本领域已知的任何形式, 非限制性实例包括固体、可胶凝滴剂、喷雾剂、软膏剂或置于眼结膜穹窿或其它适当位置的缓释单元或非缓释单元。

[0137] 可局部施用于皮肤的局部组合物可以是任何形式, 包括: 固体、溶液、油、霜、软膏、凝胶、乳液、洗发水、免洗型和冲洗型护发素、乳、清洁剂、保湿剂、喷雾剂、皮肤贴剂等。局部组合物包含: 组分A(上述化合物) 和组分B(载体)。局部组合物的载体优选有助于化合物渗透到眼睛中。组分B可进一步包含一种或多种任选组分。

[0138] 根据本发明的化合物的有效量将随着以下各项的变化而变化: 所治疗的具体病症、所治疗患者的年龄和身体状况、所述病症的严重程度、治疗持续时间、同时治疗的性质、给药途径、所用的特定的药学上可接受的载体, 以及专业知识内的类似因素和主治医师的专门知识。例如, 用于全身性施用的本发明化合物的有效量为每天约0.01至约1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重, 优选每天约0.1至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重, 最优选每天约1至约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。基于药代动力学和透皮制剂领域的技术人员已知的技术, 将透皮剂量设计成获得相似的血清或血浆水平。全身性施用的血浆水平预计在0.01ng/mL至100ng/mL的范围内, 更优选0.05ng/mL至50ng/mL, 最优选0.1ng/mL至10ng/mL。虽然这些剂量基于每日给药速率, 但本发明化合物也可以其他间隔给药, 诸如每天两次、每周两次、每周一次或每月一次。本领域普通技术人员将能够计算其他给药间隔的合适有效量。

[0139] 本发明化合物可用于减小或降低眼压的方法。本发明化合物可以以有效降低眼压的量施用于需要治疗的受试者。因此, 这些化合物可用于治疗青光眼。治疗青光眼的优选给药途径是局部给药。

[0140] 局部组合物中每种组分的确切量取决于各种因素。添加到局部组合物中的组分A的量取决于组分A的 IC_{50} (通常以纳摩尔(nM) 单位表示)。例如, 如果药物的 IC_{50} 是1nM, 则组分A的量将为约0.001%至约0.3%。如果药物的 IC_{50} 是10nM, 则组分A的量为约0.01%至约1%。如果药物的 IC_{50} 为100nM, 则组分A的量为约0.1%至约10%。如果药物的 IC_{50} 为1000nM, 则组分A的量为1%至100%, 优选5%至50%。如果组分A的量在上面指定的范围之外(即, 更低), 则会降低治疗的功效。本领域技术人员理解如何计算和理解 IC_{50} 。组合物的其余部分(最高达100%)是组分B。

[0141] 与组分A结合使用的载体的量足以提供每单位剂量药物给药的量的组合物。用于制备可用于本发明方法的剂型的技术和组合物描述于以下参考文献中: Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman等人, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); 以及 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed., (1976)。

[0142] 组分B可包含单一成分或两种或更多种成分的组合。在局部组合物中, 组分B包含局部载体。合适的局部载体包括选自以下各项组成的组的一种或多种成分: 磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇、对称醇类、芦荟凝胶、尿囊素、甘油、维生素A油和维生素E油、矿物油、丙二醇、PPG-2丙酸肉豆蔻酯、二甲基异山梨醇、蓖麻油、它们的组合等。更具体

地,用于皮肤应用的载体包括丙二醇、异山梨醇二甲酯和水,甚至更具体地,磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇和对称醇。

[0143] 局部组合物的载体还可包含选自以下各项组成的组的一种或多种成分:q) 润肤剂,r) 推进剂,s) 溶剂,t) 保湿剂,u) 增稠剂,v) 粉末,w) 香料,x) 颜料和y) 防腐剂。

[0144] 成分q) 是润肤剂。基于皮肤的局部组合物中成分q) 的量通常为约5%至约95%。合适的润肤剂包括硬脂醇、甘油单油酸酯、单硬脂酸甘油酯、丙-1,2-二醇、丁-1,3-二醇、貂油、十六醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、棕榈酸异丁酯、硬脂酸异十六烷酯、油醇、月桂酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、异鲸蜡醇、棕榈酸十六烷基酯、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、异丙基硬脂酸酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙酰化羊毛脂醇、石油、矿物油、肉豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、棕榈酸、亚油酸异丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、以及它们的组合。具体的皮肤润肤剂包括硬脂醇和聚二甲基硅氧烷。

[0145] 成分r) 是推进剂。局部组合物中成分r) 的量通常为约0至约95%。合适的推进剂包括丙烷、丁烷、异丁烷、二甲醚、二氧化碳、一氧化二氮以及它们的组合。

[0146] 成分s) 是溶剂。局部组合物中成分s) 的量通常为约0至约95%。合适的溶剂包括水、乙醇、二氯甲烷、异丙醇、蓖麻油、乙二醇单乙醚、二乙二醇单丁醚、二乙二醇单乙醚、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、以及它们的组合。具体溶剂包括乙醇和同伦醇。

[0147] 成分t) 是保湿剂。局部组合物中成分t) 的量通常为0至95%。合适的保湿剂包括甘油、山梨糖醇、2-吡咯烷酮-5-羧酸钠、可溶性胶原、邻苯二甲酸二丁酯、明胶以及它们的组合。具体的保湿剂包括甘油。

[0148] 成分u) 是增稠剂。局部组合物中成分u) 的量通常为约0至约95%。

[0149] 成分v) 是粉末。局部组合物中成分v) 的量通常为0至95%。合适的粉末包括β-环糊精、羟丙基环糊精、白垩、滑石、硅藻土、高岭土、淀粉、树胶、胶体二氧化硅、聚丙烯酸钠、四烷基铵蒙脱石、三烷基芳基铵蒙脱石、化学改性的硅酸镁铝、有机改性蒙脱石粘土、水合硅酸铝、煅制二氧化硅、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素钠、乙二醇单硬脂酸酯、以及它们的组合。对于眼部应用,具体粉末包括β-环糊精、羟丙基环糊精和聚丙烯酸钠。对于凝胶剂量眼用制剂,可以使用聚丙烯酸钠。

[0150] 成分w) 是香料。局部组合物中成分w) 的量通常为约0至约0.5%,具体地是约0.001至约0.1%。对于眼部应用,通常不使用香料。

[0151] 成分x) 是颜料。适用于皮肤应用的颜料包括无机颜料、有机色淀(lake) 颜料、珠光颜料以及它们的混合物。可用于本发明的无机颜料包括选自以下各项组成的组的这些无机颜料:金红石或锐钛矿二氧化钛,根据参考CI的颜色索引编码为77,891;黑色、黄色、红色和棕色氧化铁,根据参考CI编码为CI 77,499、77,492和77,491;锰紫(CI 77,742);群青蓝(CI 77,007);氧化铬(CI 77,288);铬水合物(CI 77,289);和铁蓝(CI 77,510) 以及它们的混合物。

[0152] 可用于本发明的有机颜料和色淀包括选自以下各项组成的组的这些有机颜料和色淀:D&C Red No.19(CI 45,170)、D&C Red No.9(CI 15,585)、D&C Red No.21(CI 45,380)、D&C Orange No.4(CI 15,510)、D&C Orange No.5(CI 45,370)、D&C Red No.27(CI 45,410)、D&C Red No.13(CI 15,630)、D&C Red No.7(CI 15,850)、D&C Red No.6(CI 15,

850)、D&C Yellow No.5 (CI 19,140)、D&C Red No.36 (CI 12,085)、D&C Orange No.10 (CI 45,425)、D&C Yellow No.6 (CI 15,985)、D&C Red No.30 (CI 73,360)、D&C Red No.3 (CI 45,430)、基于胭脂虫胭脂红 (CI 75,570) 的染料或色淀以及它们的混合物。

[0153] 可用于本发明的珠光颜料包括选自由以下各项组成的组的这些珠光颜料:白色珠光颜料,诸如涂有氧化钛、氯化氧化铋的云母;彩色珠光颜料,诸如涂有氧化铁的钛云母、涂有铁蓝色、氧化铬等的钛云母,具有上述类型的有机颜料的钛云母以及基于氯化氧化铋的钛云母以及它们的混合物。局部组合物中颜料的量通常为约0至约10%。对于眼部应用,通常不使用颜料。

[0154] 在本发明特别优选的实施方式中,制备了用于眼部给药的局部药物组合物,该局部药物组合物通常包含组分A和B(载体),诸如纯化水,以及选自由以下各项组成的组的一种或多种成分:y)糖或糖醇,诸如葡聚糖,特别是甘露醇和葡聚糖70;z)纤维素或其衍生物的成分;aa)盐;bb)EDTA二钠(乙二胺四乙酸二钠);以及cc)pH调节添加剂。

[0155] 适用于眼部给药的局部药物组合物的z)纤维素衍生物的实例包括:羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、和羟丙基甲基纤维素、(特别是)羟丙基甲基纤维素。

[0156] 适用于眼部给药的局部药物组合物的aa)盐的实例包括磷酸一钠、磷酸二钠和磷酸三钠、氯化钠、氯化钾以及它们的组合。

[0157] cc)pH调节添加剂的实例包括以将用于眼部给药的局部药物组合物的pH调节至5.0-7.5的量的HCl或NaOH。

[0158] 组分A可包含在试剂盒中,该试剂盒包含组分A、上述全身性或局部组合物或两者;和使用该试剂盒将为哺乳动物(特别是人类)提供美容和医学病症的治疗的信息、指令或两者。信息和指令可以是文字形式、图片形式或两者的形式等。除此之外或另选的,试剂盒可包含药物、组合物或两者;关于药物或组合物的施用方法的信息、指令或两者,优选具有治疗或预防哺乳动物(例如人)的美容和医学病症的有益效果。

[0159] 通过以下说明性实施例进一步解释本发明,这些实例被认为是非限制性的。

[0160] 实施例

[0161] 所有温度均为摄氏度。试剂和起始材料购自商业来源或根据公开的文献程序制备。

[0162] 除非另有说明,否则在适当时通过将化合物重新溶解在少量DMSO中并通过0.45微米(尼龙盘)针头式过滤器过滤来进行HPLC纯化。然后使用例如50mm Varian Dynamax HPLC 21.4mm Microsorb Guard-8C₈柱纯化溶液。选择40-80%MeOH:H₂O的典型初始洗脱混合物,以适合目标化合物。将该初始梯度保持0.5分钟,然后在5分钟内增加至100%MeOH:0%H₂O。将100%MeOH再保持2分钟,然后重新平衡回到初始起始梯度。典型的总运行时间为8分钟。分析所得级分,适当地组合,然后蒸发,得到纯化的物质。

[0163] 在Varian INOVA 600MHz (¹H) NMR光谱仪、Varian INOVA 500MHz (¹H) NMR光谱仪、Varian Mercury 300MHz (¹H) NMR光谱仪、或Varian Mercury 200MHz (¹H) NMR光谱仪上记录质子磁共振(¹H NMR)光谱。所有光谱均在所示溶剂中测定。尽管化学位移以四甲基硅烷的ppm低场报告,但它们参考¹H NMR的相应溶剂峰的残余质子峰。质子间耦合常数以赫兹(Hz)报告。

[0164] 使用具有Alliance 2695HPLC和2487双波长UV检测器的Waters ZQ MS ESI仪器获

得分析型LCMS光谱。在254nm和230nm处分析光谱。使样品通过有或没有保护柱(3.9×20mm 5μ)的Waters Symmetry C184.6×75mm 3.5μ柱。梯度用流动相A(0.1%甲酸的H₂O溶液)和流动相B(ACN)进行,流速为0.8mL/min。两个梯度将说明:

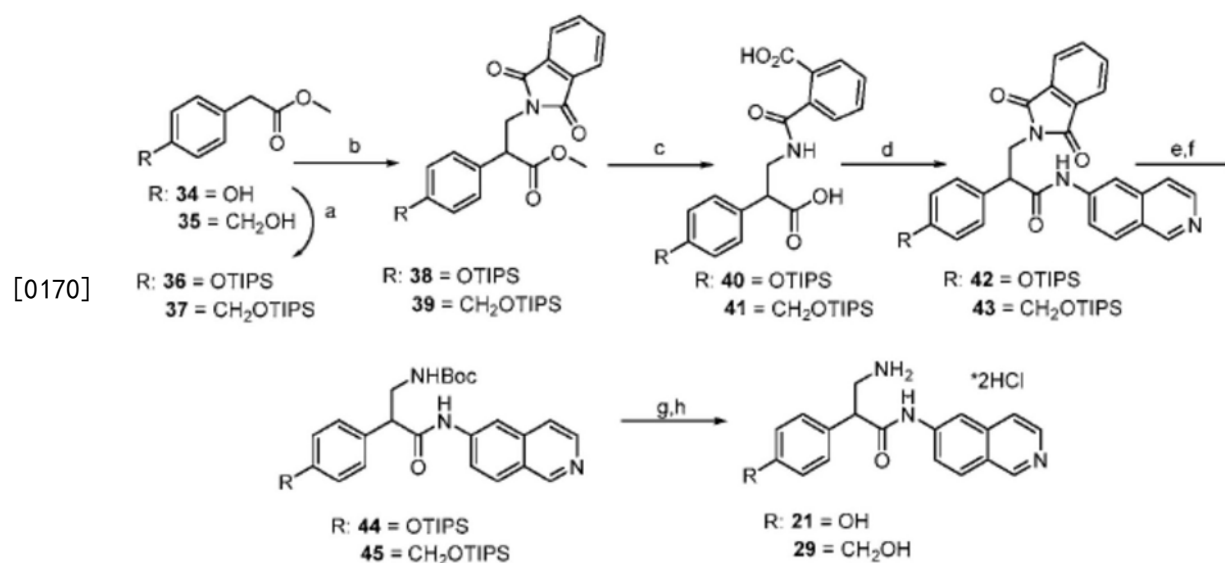
梯度 A			梯度 B		
时间	A %	B %	时间	A %	B %
0.00	80.0	20.0	0.00	80.0	20.0
1.00	80.0	20.0	1.00	80.0	20.0
[0165] 6.00	25.0	75.0	6.00	25.0	75.0
7.00	5.0	95.0	7.00	5.0	95.0
8.00	5.0	95.0	8.00	5.0	95.0
9.00	80.0	20.0	9.00	80.0	20.0
12.00	80.0	20.0	12.00	80.0	20.0

[0166] MS探针的设置是38mV的锥形电压和250℃的去溶剂化温度。这些方法的任何变化如下所述。

[0167] 以下制备示出了制备中间体的过程和制备β-氨基异喹啉基酰胺衍生物的方法。

[0168] 实施例

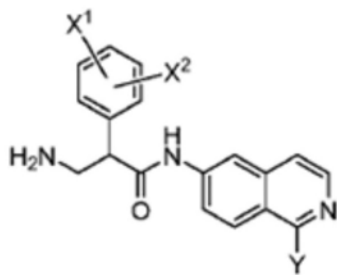
[0169] 实施例1-32



[0171] (a) TIPS-OTf, 2,6-二甲基吡啶, CH₂Cl₂; (b) LiHMDS, N-溴甲基邻苯二甲酰亚胺⁵, THF, -78℃至0℃; (c) LiOH·H₂O, THF-H₂O; (d) EDC, DMAP, 6-氨基异喹啉; (e) NH₂NH₂, MeOH, 回流; (f) Boc₂O, NEt₃, CH₂Cl₂; (g) TBAF, THF; (h) 4N HCl-二恶烷, CH₂Cl₂(或CH₂Cl₂-H₂O), 室温。

[0172] 通过使用市售化合物并主要使用本文方案1中所述的过程并取代合适的起始原料,制备了化合物2-32。

[0173]



化合物	X ₁ ,X ₂	Y
2	H	H
3(S)	H	H
4(R)	H	H
5	H	OH
6	2-氟	H
7	3-氟	H
8	4-氟	H
9	2-氯	H
10	3-氯	H
11	4-氯	H
12	2,4-二氯	H
13	2-甲基	H
14	3-甲基	H
15	4-甲基	H
16	3-OH	H
17	4-OH	H
18	3,4-OH	H
19	3-OCH ₃	H
20	4-OCH ₃	H

[0174]

21	3-CF ₃	H
22	4-CF ₃	H
23	3-CH ₂ OH	H
24	4-CH ₂ OH	H
25	3,4-二氟	H
26	2,4-二氯	H
27	4-氟	OH
28	3-CH ₃ , 4-OH	H
29	3-OCH ₃ , 4-OH	H
30	4- OCH ₂ C ₆ H ₅	H
31	α-萘基	H
32	β-萘基	H

[0175] 实施例33:ROCK激酶测定

[0176] 最初将所有化合物制备成在无水二甲基亚砜 (DMSO) 中的10mM原液。将10mM溶液的20μl等份试样转移到96孔聚丙烯微量滴定板 (Corning#3363) 的第1列中的各个孔中,并用DMSO稀释,得到最终化合物浓度为4mM。然后将测试化合物在DMSO中1:3连续稀释10点浓度响应,并在测定缓冲液中进一步稀释,使所有化合物浓度在10%DMSO中达到4×终浓度。该测定在96孔半白色、平底、半面积、非结合测定板 (Corning#3642) 中在测定缓冲液中进行,测定缓冲液由50mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl₂·6H₂O、100μM原钒酸钠、0.01%CHAPS和0.1%牛血清白蛋白组成。将来自中间稀释板的每个孔的10μL等分试样的化合物和10μL含有ATP (5μM) 和受体底物 (20μM RSK2肽KKRNRTLTK) 的4×储备溶液加入到所有孔中。通过加入20μL含有ROCK2 (1nM) 的2×储备溶液引发反应。手动彻底混合反应物,盖上盖子并在室温下温育180分钟。根据制造商的说明,使用Promega的Kinase-Glo™发光激酶测定试剂盒定量蛋白激酶活性。将酶促反应终止后残留在测试孔中的ATP浓度与含有等量DMSO不含抑制剂的对照孔 (CTRL) 进行比较。将测试孔和CTRL孔中的ATP浓度相对于含有下述抑制剂浓度的孔中的背景 (BKG) ATP浓度标准化,所述抑制剂浓度完全抑制所研究的蛋白激酶 (即,在温育过程中阻止任何ATP消耗的浓度)。根据以下等式测定每种测试化合物浓度的对照百分比 (POC) 值:

[0177] $POC = ((\text{测试孔值} - \text{BKG}) / (\text{CTRL} - \text{BKG})) * 100$

[0178] 使用以下4参数逻辑曲线拟合算法计算IC₅₀值:

[0179] $f(x) = (A + ((B - A) / (1 + ((x/C)^D))))$

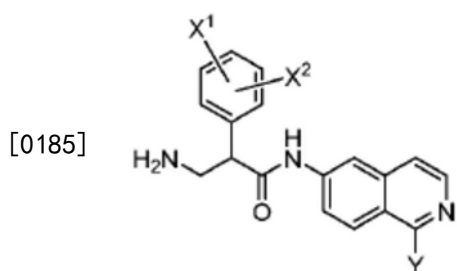
[0180] 使用Cheng-Prusoff方程将IC₅₀值转换为K_i值: $K_i = IC_{50} / (1 + ([ATP] / K_m \text{ ATP}))$ 。

[0181] 结果如下表1所示。

[0182] 实施例34:PTM-HTM测定

[0183] 按照Rao等人¹的方法从新鲜获得的去核猪眼中分离猪小梁网细胞 (Porcine Trabecular Meshwork cells, PTM)。永生化人小梁网细胞 (TM-1) 是通过威斯康星大学眼科学和视觉科学系Donna Peters的友好馈赠得到的。将细胞接种到涂有纤连蛋白的玻璃底96孔板上并使其附着过夜。除去培养基并用含有1%胎牛血清的培养基中的测试化合物替换并温育不同时间。温育后,细胞被甲醛固定、Triton溶解并染色。用AlexaFluor®488鬼笔环肽 (F-肌动蛋白) 和Hoechst 33342 (细胞核) 染色PTM细胞。TM-1细胞用抗桩蛋白染色,然后用AlexaFluor®488山羊抗小鼠IgG (粘着斑) 和Hoechst 33342 (细胞核) 染色。所有染色试剂均通过Invitrogen获得。在具有20×物镜的INCell 2200成像仪上收集图像。使用INCell Developer Toolbox, v1.9.3中开发的定制算法分析肌动蛋白纤维长度和粘着斑总面积。将收集的数据转换为对照 (未处理的细胞) 的百分比。使用S形剂量-响应将曲线拟合至GraphPad Prism4中的数据,并将顶部和底部分别约束至100%和0%。结果如下表1所示。

[0184] 表1



[0186]

化合物	X1,X ₂	Y	ROCK2 ^a Ki nM	HTM ^b IC ₅₀ nM	PTM ^c IC ₅₀ nM
1/SNJ ^d	不适用	不适用	2.3	278	243
2	H	H	0.8	123	137
3 (S)	H	H	0.4	41	179
4 (R)	H	H	16	1216	1816
5	H	OH	2.2	266	45
6	2-氟	H	1.0	139	260
7	3-氟	H	1.0	201	298
8	4-氟	H	1.0	102	175
9	2-氯	H	1.3	192	245
10	3-氯	H	0.9	383	455
11	4-氯	H	0.4	64	129
12	2,4-二氯	H	0.8	208	214
13	2-甲基	H	1.0	90	200
14	3-甲基	H	3.3	324	511
15	4-甲基	H	0.4	39	84
16	3-OH	H	1.3	1721	459
17	4-OH	H	0.6	193	1015
18	3,4-OH	H	5.5	11002	5147
19	3-OCH ₃	H	2.0	214	448
20	4-OCH ₃	H	1.3	111	670
21	3-CF ₃	H	2.7	475	596
22	4-CF ₃	H	1.8	493	152
23	3-CH ₂ OH	H	3.0	248	1376
24	4-CH ₂ OH	H	0.7	48	485

[0187] 实施例35

[0188] 用于降低眼压的局部药物组合物通过常规方法制备并配制如下：

成分	量 (wt%)
β 氨基酸异喹啉基酰胺	0.50
右旋糖苷 70	0.1
羟丙基甲基纤维素	0.3
氯化钠	0.77
氯化钾	0.12
EDTA 二钠	0.05
苯扎氯铵	0.01
HCl 和/或 NaOH	pH 5.5-6.5
净化水	足量至 100%

[0190] 根据本发明的化合物用作 β 氨基酸异喹啉基酰胺。当组合物每天一次局部施用于眼睛时,上述组合物降低患有青光眼的受试者的眼压。

[0191] 参考实施例一:针对青光眼测定的药理活性

[0192] 还可以使用被设计用于测试主题化合物降低眼压的能力的测定来证明针对青光眼的药理学活性。此类测定的实例描述于以下(通过引用并入本文的)参考文献中: C.Liljebris,G.Selen,B.Resul,J.Stemschantz和U.Hacksell,“Derivatives of 17-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin F_{2 α} Isopropyl Ester:Potential Anti-glaucoma Agents”,Journal of Medicinal Chemistry 1995,38(2):289-304。

[0193] 虽然已经参考其具体实施方式详细描述了本发明,但是对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以进行各种改变和修改。