



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104684904 B

(45)授权公告日 2017.10.13

(21)申请号 201380051147.7

(22)申请日 2013.08.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104684904 A

(43)申请公布日 2015.06.03

(30)优先权数据
61/693,437 2012.08.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.03.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/056418 2013.08.23

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/035827 EN 2014.03.06

(73)专利权人 阿勒根公司
地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 W·B·艾姆 R·M·伯克

(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 曲蕾 张广育

(51)Int.Cl.
C07D 333/38(2006.01)
A61K 31/381(2006.01)

(56)对比文件
US 20100210689 A1,2010.08.19,
CN 102007098 A,2011.04.06,
US 2009/0270396 A1,2009.10.29,
WO 2008/008718 A3,2008.01.17,
审查员 龙巧云

权利要求书11页 说明书34页

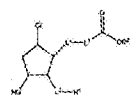
(54)发明名称

通过使用 β -氯环戊烷的亲水性酯前药减轻
中央角膜增厚

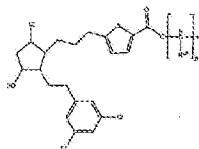
(57)摘要

本发明提供用于治疗青光眼的组合物及方法。具体来说,本发明提供式(I)及式(III)的亲水性酯前药以及用于减轻中央角膜增厚的所述化合物,其中L1-L3、R1及R2如权利要求1中所定义并且n和R2D如权利要求37中所定义。

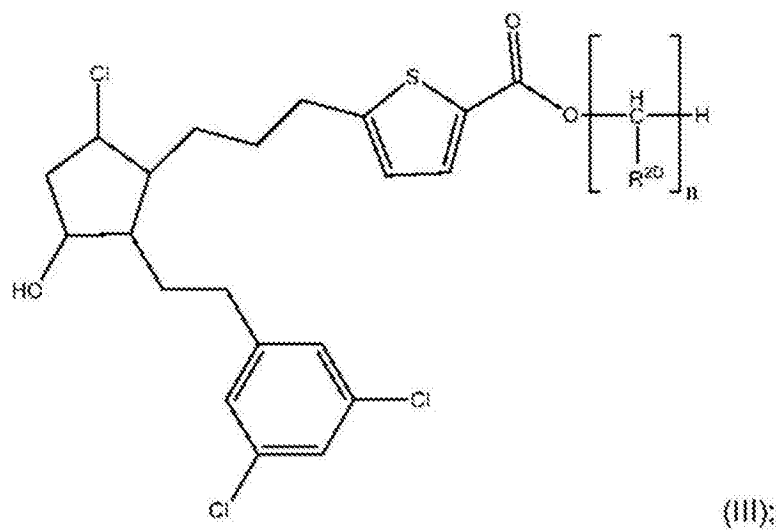
式(I)



式(III)



1. 一种具有下式的结构的化合物：



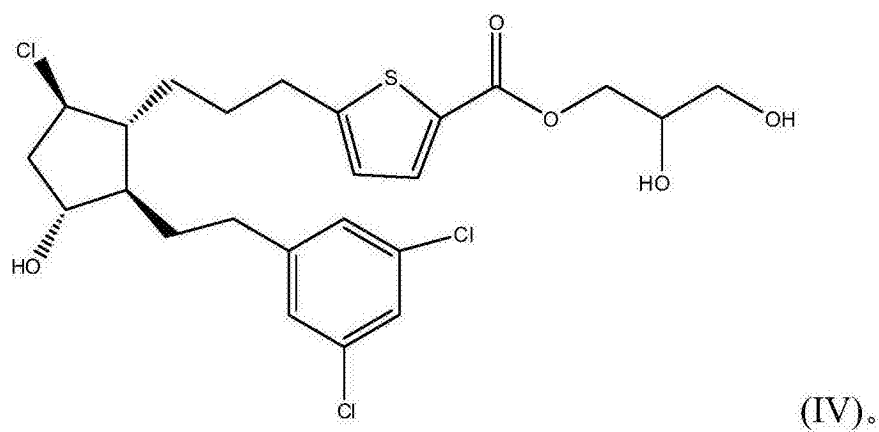
其中

n是2、3、4、5、6、7、8、9或10；

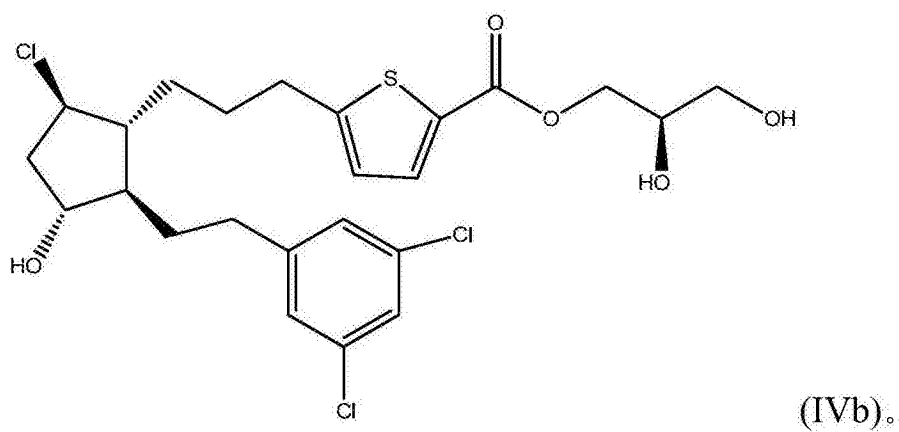
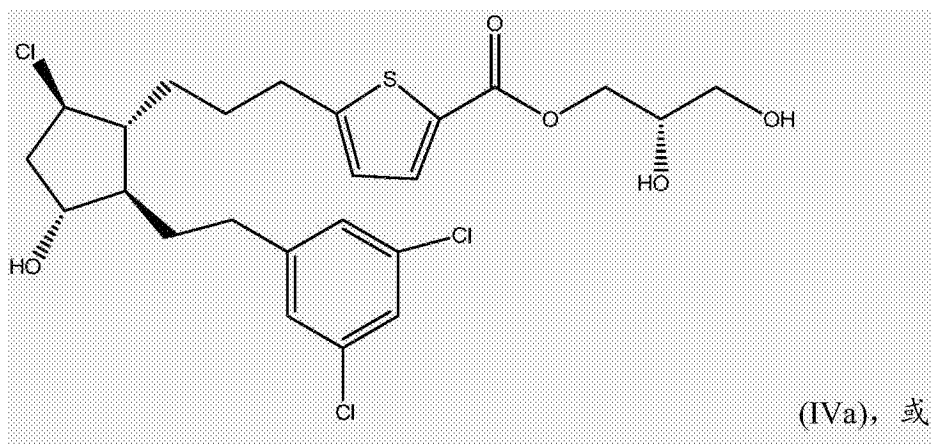
R^{2D} 在每次出现时独立地是氢或羟基；并且

2、3、4、5或6个 R^{2D} 取代基不是氢。

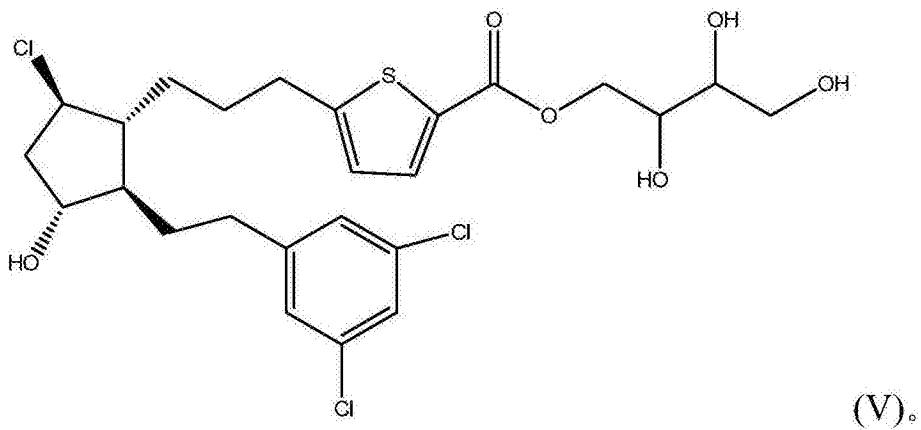
2. 权利要求1的化合物，其具有下式的结构：



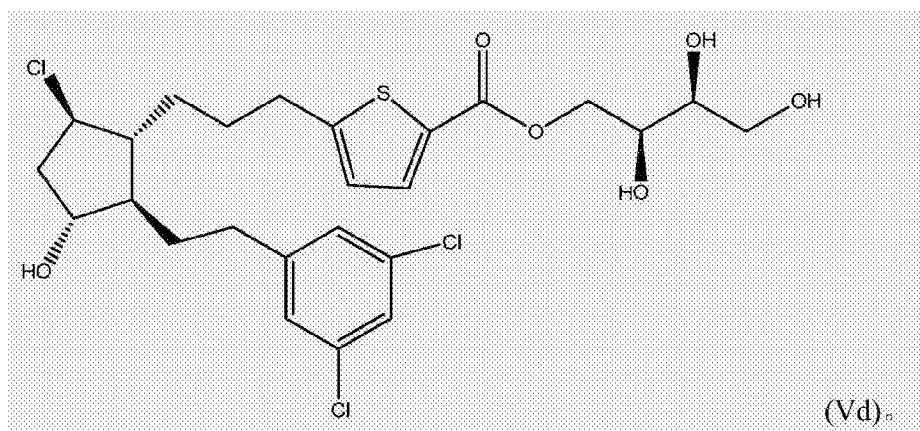
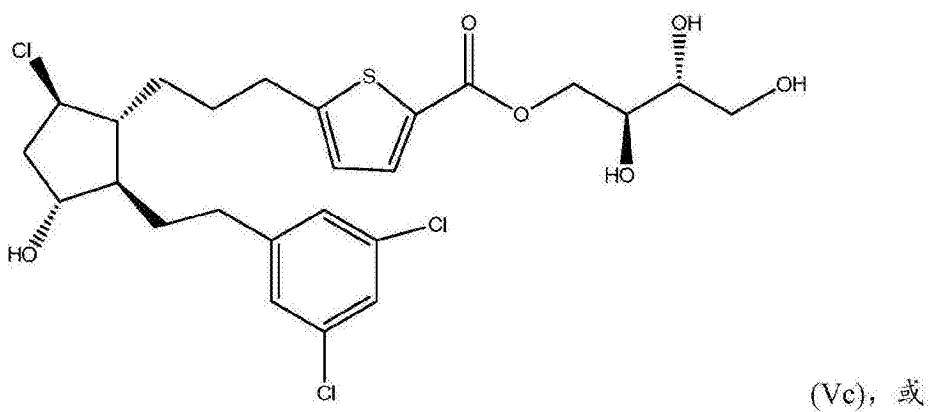
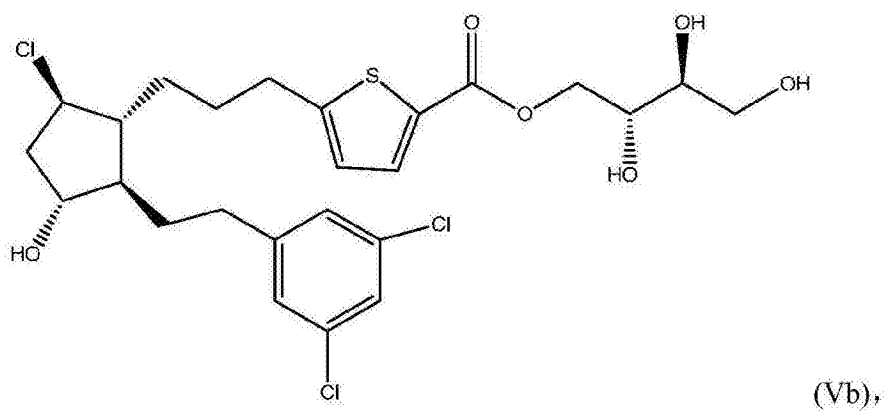
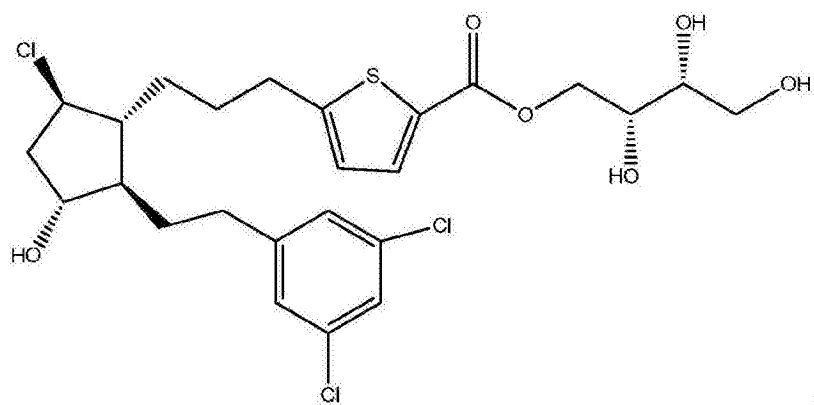
3. 权利要求1的化合物，其具有下式的结构：



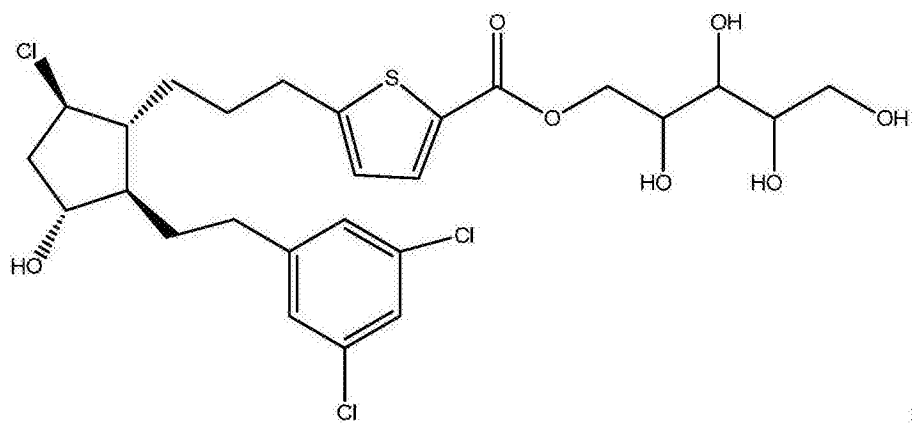
4. 权利要求1的化合物,其具有下式的结构:



5. 权利要求1的化合物,其具有下式的结构:

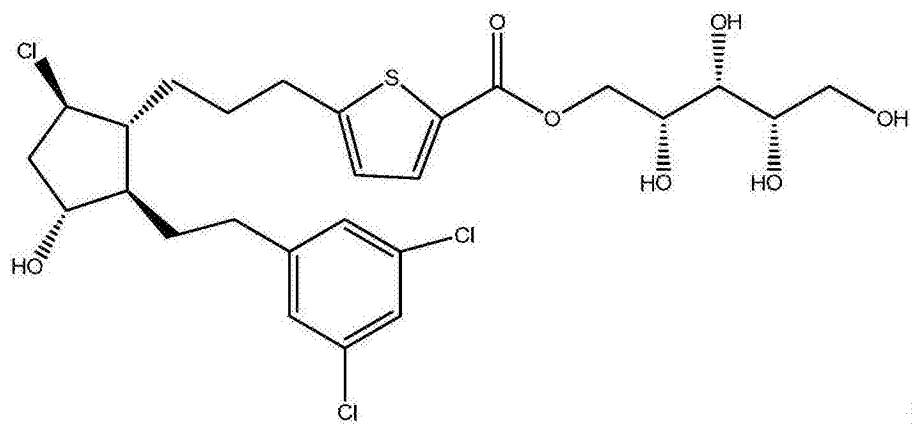


6. 权利要求1的化合物,其具有下式的结构:

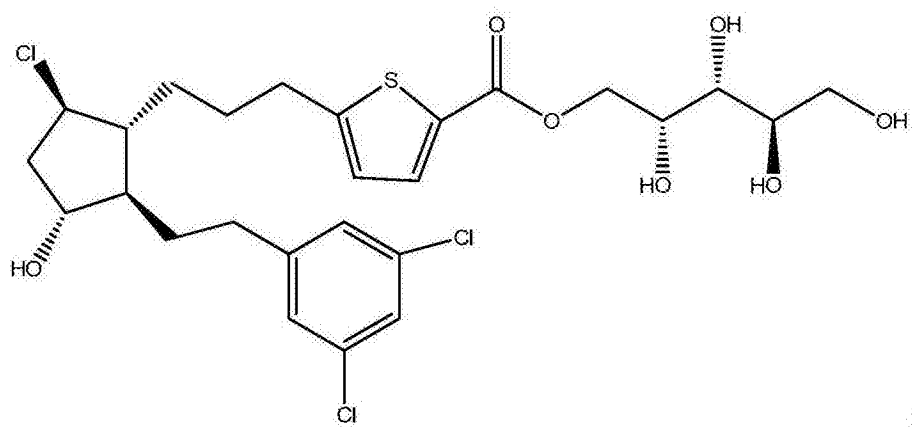


(VI)。

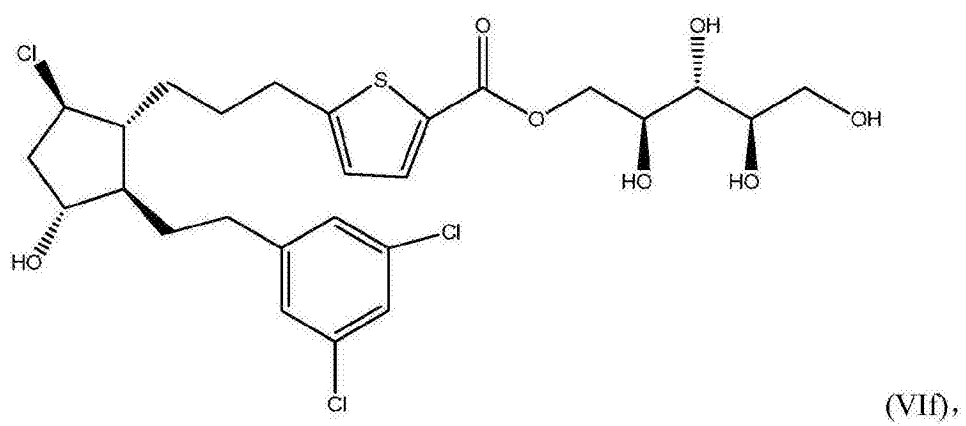
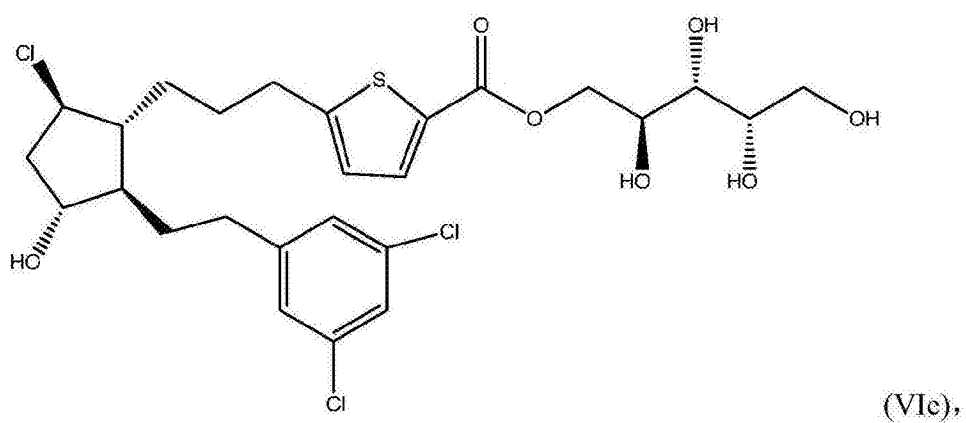
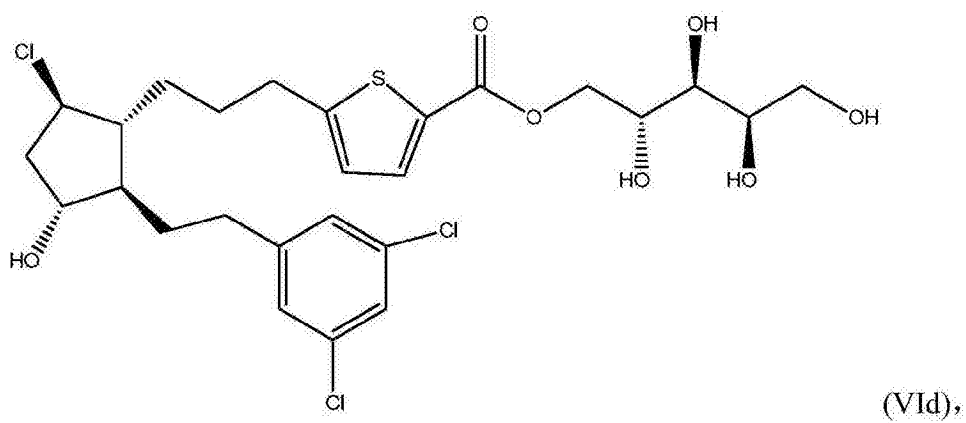
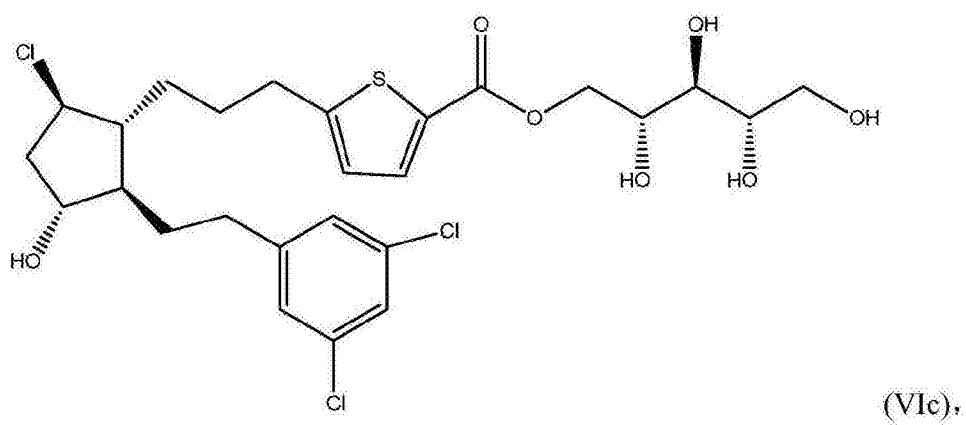
7. 权利要求1的化合物,其具有下式的结构:

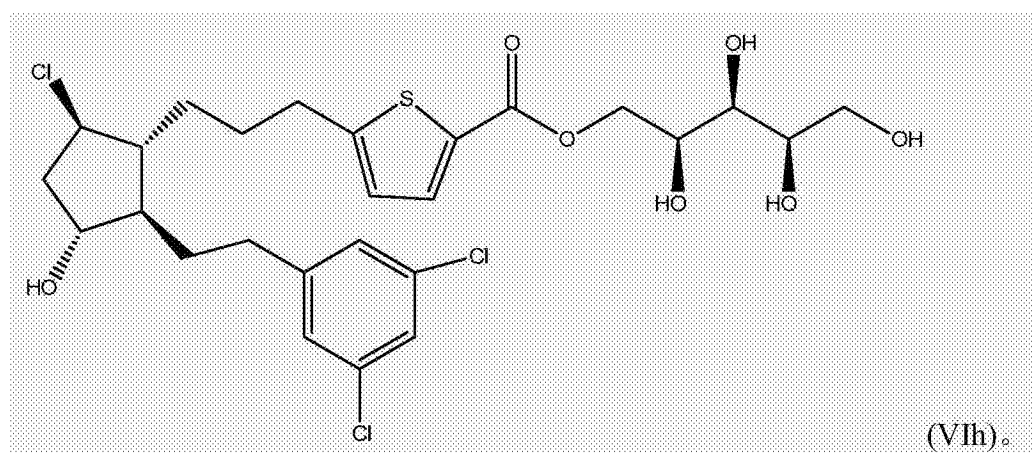
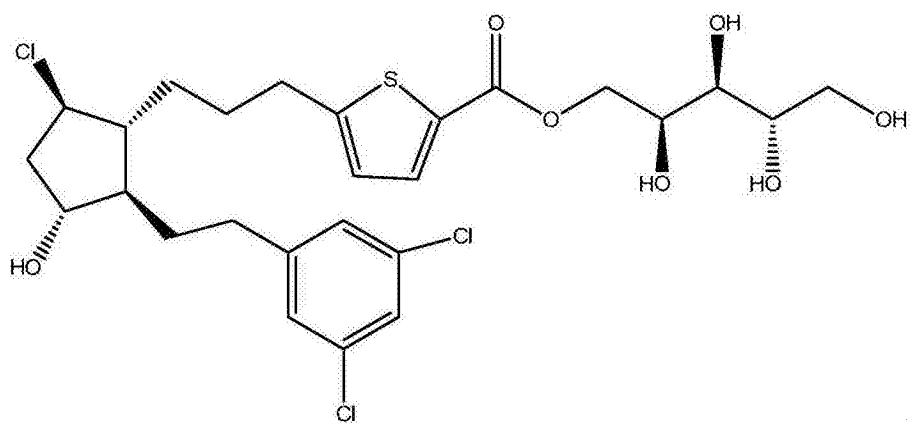


(VIa),

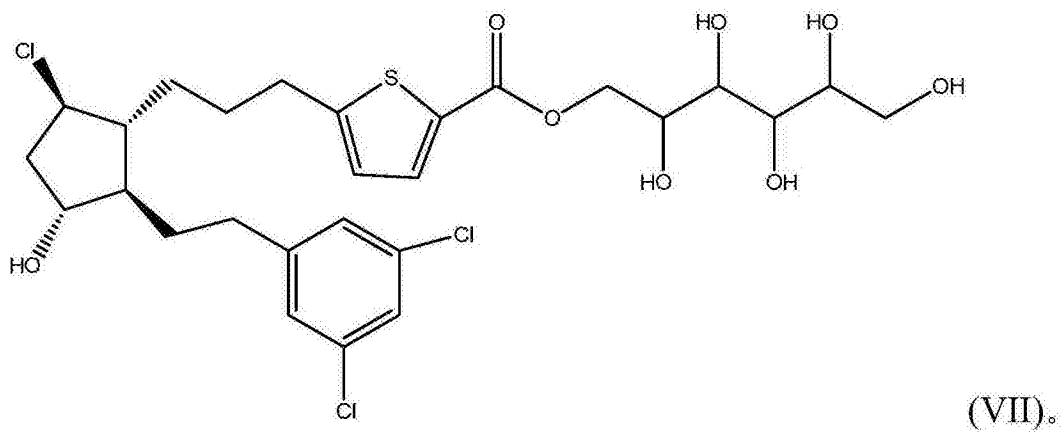


(VIb),

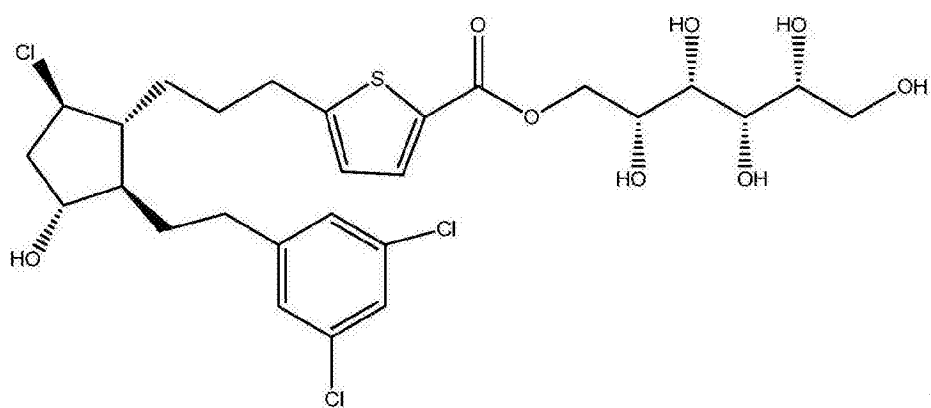




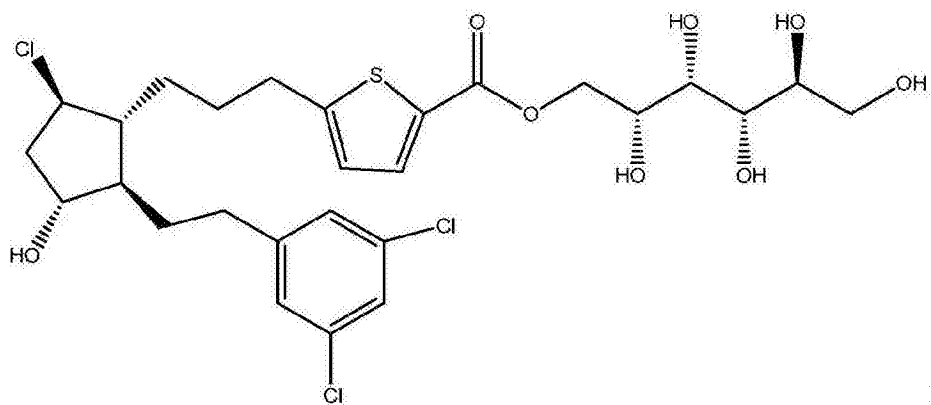
8. 权利要求1的化合物,其具有下式的结构:



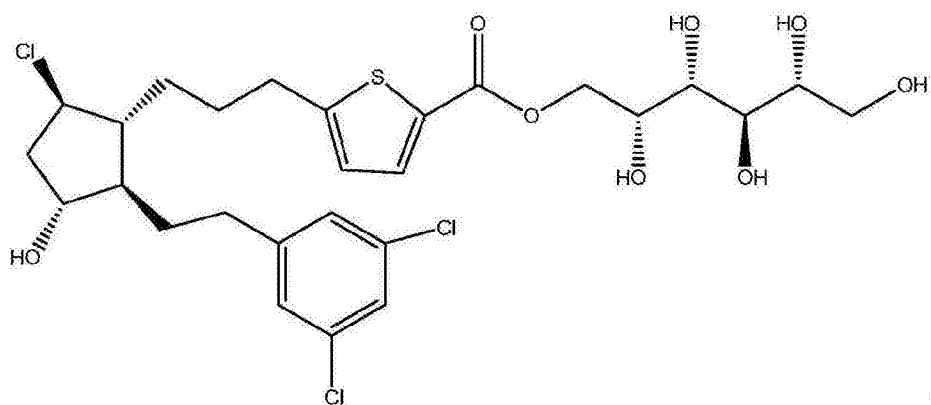
9. 权利要求1的化合物,其具有下式的结构:



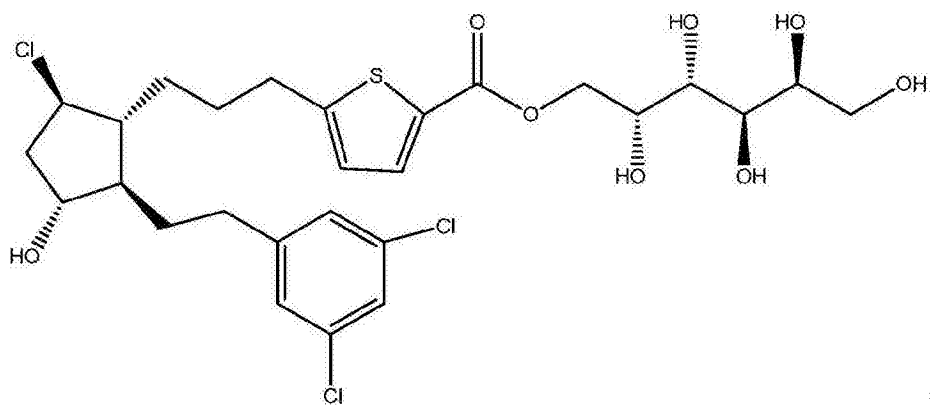
(VIIa),



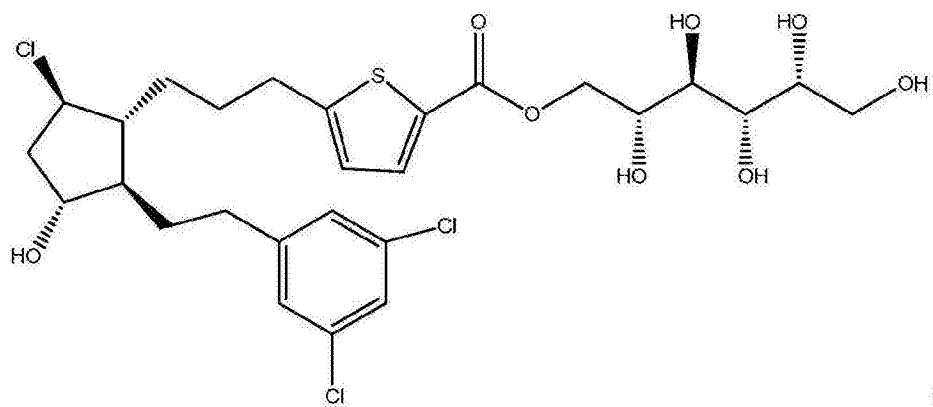
(VIIb),



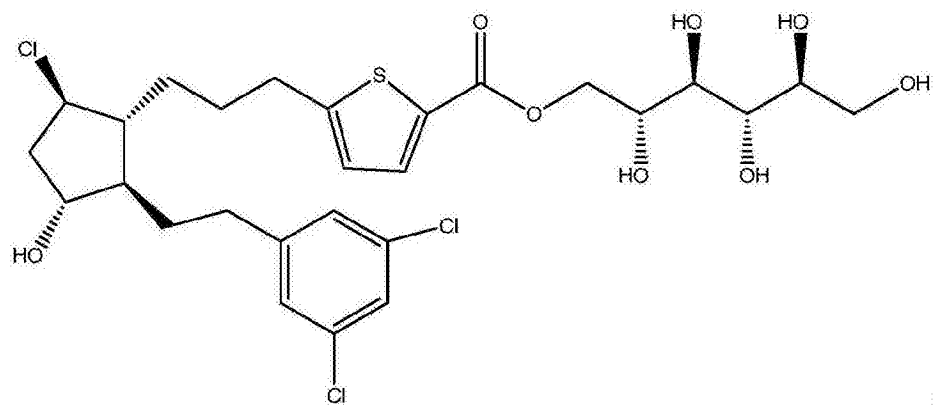
(VIIc),



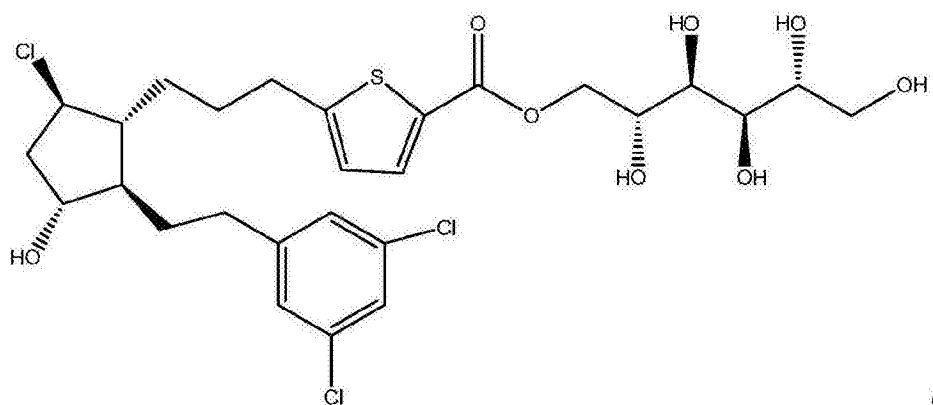
(VIId),



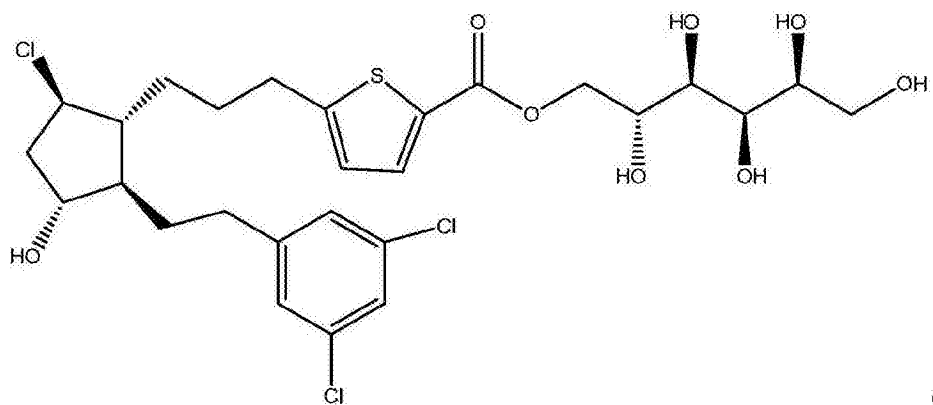
(VIIe),



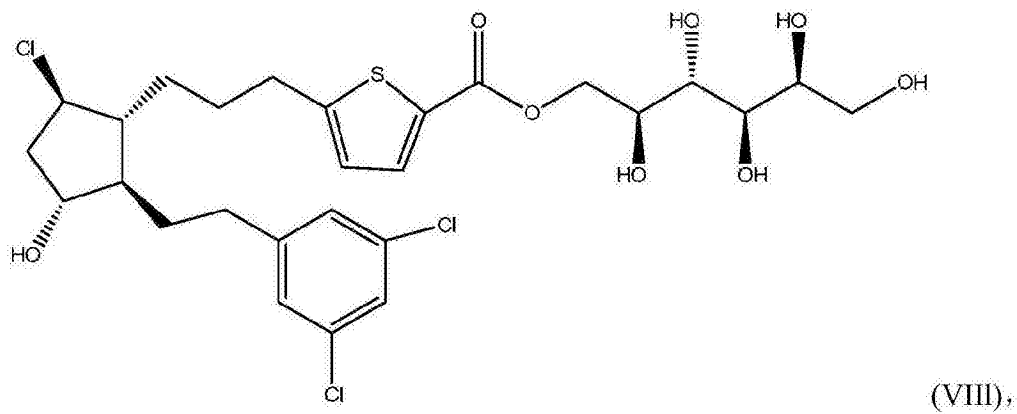
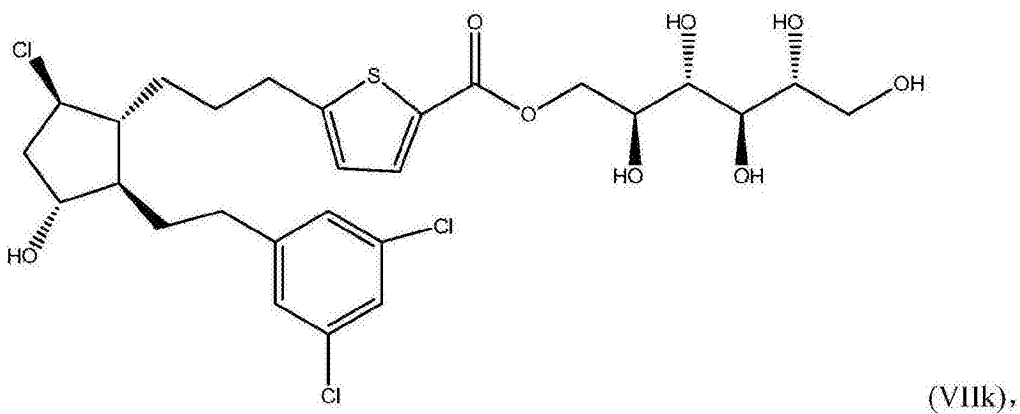
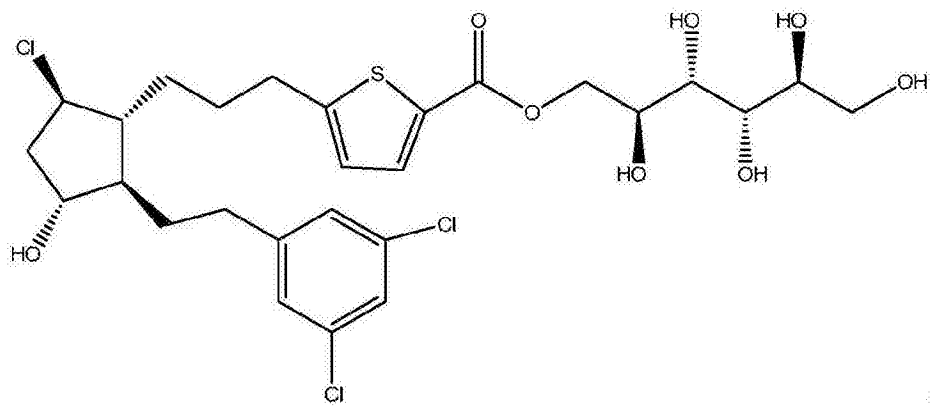
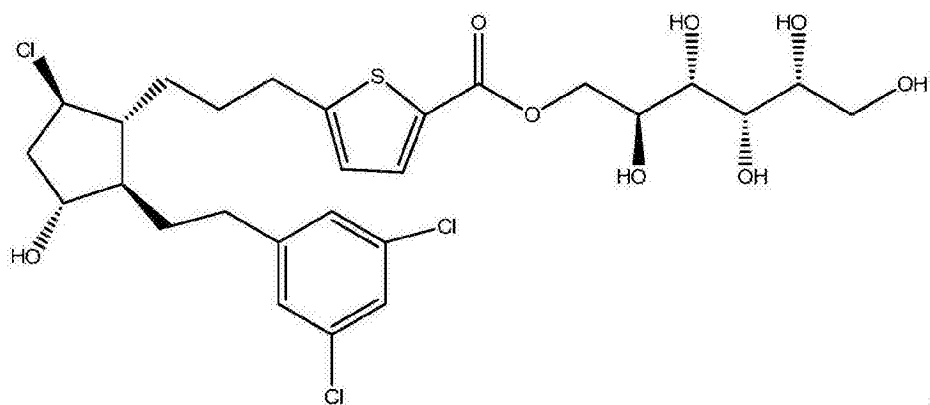
(VIIf),

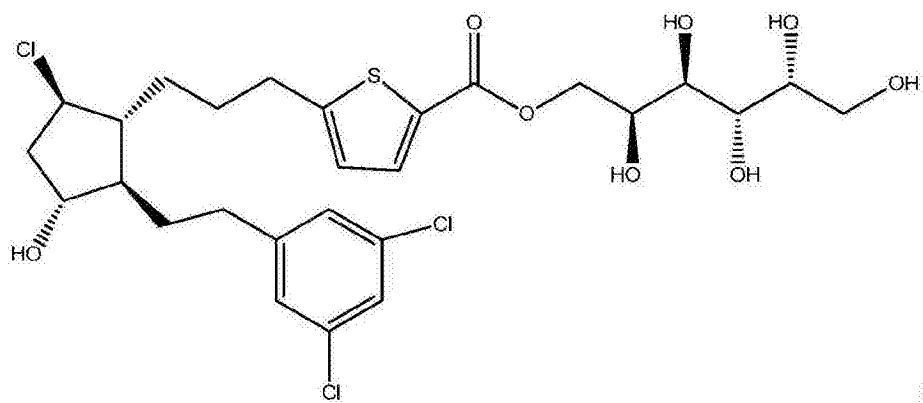


(VIIg),

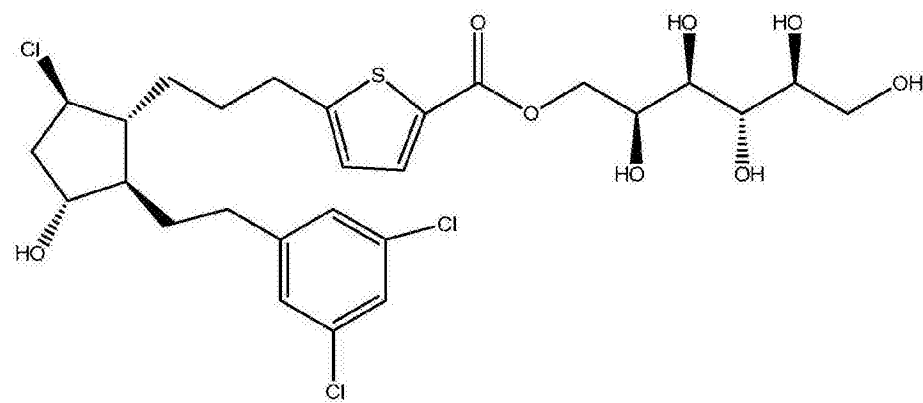


(VIIh),

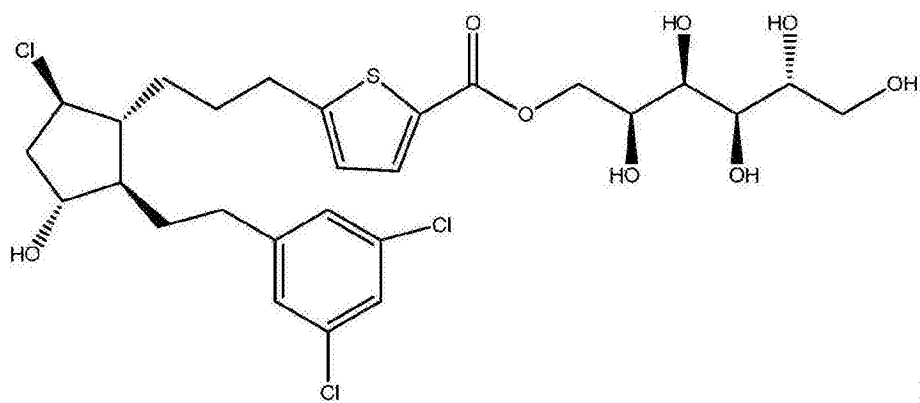




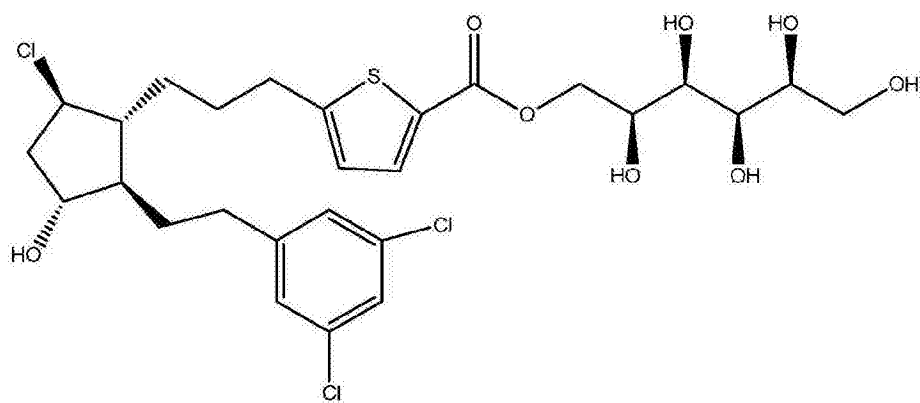
(VIIIm),



(VIIn),



(VIIo), 或



(VIIp)。

10. 一种眼用药物组合物,其包含如权利要求1至9中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

11. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物在制备用于治疗人类眼科疾病的药剂中的用途。

12. 如权利要求11所述的用途,其中所述药剂是用于局部施用。

13. 如权利要求11所述的用途,其中所述疾病是青光眼。

14. 如权利要求11所述的用途,其中所述疾病是黄斑变性。

15. 如权利要求11所述的用途,其中所述疾病是由眼内压造成。

16. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物在制备用于在受试者中减轻角膜增厚的药剂中的用途。

17. 如权利要求16所述的用途,其中所述受试者患有青光眼。

18. 如权利要求16所述的用途,其中所述受试者患有高眼压症。

通过使用 β -氯环戊烷的亲水性酯前药减轻中央角膜增厚

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2012年8月27日提交的美国临时专利申请序列号61/693,437的利益,其公开内容在此以引用的方式整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 青光眼是世界范围内失明的首要原因之一,其中在美国有超过250万人患有该疾病并且好几百万人之多处于发生青光眼的风险中。由于人口的老齡化,患上青光眼的个体数目将不断增长,这是因为老年人正不相称地受到影响。

[0005] 基于其病因学,青光眼可以分为原发性青光眼和继发性青光眼。原发性青光眼,又名先天性青光眼,可以发生在不存在其它眼部病状下并且其潜在原因是未知的。然而,已知在原发性青光眼中观察到的眼内压(IOP)增高是由于流出眼外的眼房水阻塞所致。继发性青光眼是由另一之前存在的眼部疾病如葡萄膜炎、眼内肿瘤、扩大的白内障、中央视网膜静脉闭塞、眼外伤、手术操作以及眼内出血引起。一般说来,对于眼房水从后房向外流入前房且随后进入到巩膜静脉窦中的任何干扰都可导致继发性青光眼。

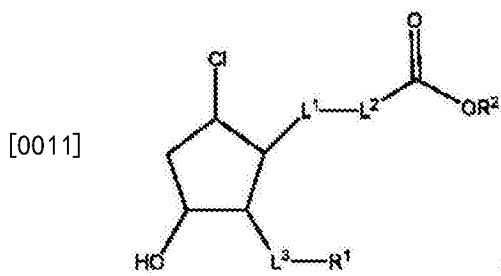
[0006] 当前用于青光眼的治疗旨在通过减少所产生的房水的量或替代地通过使用机械装置增加流出眼外的流体来降低眼内的压力。以供用于治疗青光眼的局部施用的药剂包括缩瞳药(例如Isopto[®] Carpine、Ocuser[®]、Pilocar[®]及Pilopine[®])及肾上腺素(例如Epifrin[®]及Propine[®]),其增加流体的流出; β 阻断剂(例如Betagan[®]、Betimol[®]、Betoptic[®]、Ocupress[®]、Timoptic[®]、Optipranalol[®])、碳酸酐酶抑制剂及 α 肾上腺素能激动剂(例如Alphagan[®]、Iopidine[®]、Trusopt[®]),其减少流体的量;以及前列腺素类似物(例如Lumigan[®]、Rescula[®]、Travatan[®]、Xalatan[®]),其增加流体经由二次排流途径的流出。

[0007] 用于治疗青光眼的药用组合物的局部施用需要药物渗透穿过角膜并且进入到含有眼房水的前房中,其随后排入常规的流出途径中。眼内压是通过作用于巩膜静脉窦及葡萄膜-巩膜途径的药物来降低。药物渗透穿过角膜需要疏水性与亲水性特征的平衡。为了扩散到角膜中,药物必须充分可溶于非极性介质中并且它必须充分可溶于含水介质中以便扩散到角膜之外进入眼房水中。

[0008] 用于治疗青光眼的潜在有用的药物可以作为前药酯递送。被酶促裂解(例如在角膜中)以再生活性化合物的前药酯的使用可以增强药物经由角膜渗透到前房中。然而,许多酯的疏水性太强以致不能从角膜中的高含水性的极性基质(最厚的层)中扩散出来并且进入到眼房水中。此外,此类化合物经常可溶性不足以在水溶液中配制。在本领域中需要具有渗透穿过角膜进入到前房中的能力的眼用组合物。同时,该种组合物需要呈现充分的亲水特性以便在水溶液中配制并且可溶于前房中。本文提供解决本领域中的这些及其它需要的组合物及方法。

[0009] 发明概述

[0010] 一方面,提供具有下式的化合物:



或其药学上可接受的盐。在式 (I) 中, R^1 是取代或未

被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基。 L^1 是键、取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基或取代或未被取代的 2 至 10 元杂亚烷基。 L^2 是键、取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基、取代或未被取代的亚芳基或取代或未被取代的杂亚芳基。 L^3 是键或取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基。 R^2 是取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基、或取代或未被取代的杂芳基。

[0012] 另一方面, 提供一种包含本文所提供的化合物及其实施方案以及药学上可接受的载体的眼用药物组合物。

[0013] 另一方面, 提供一种治疗人类眼科疾病的方法。所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所提供的化合物及其实施方案。

[0014] 另一方面, 提供一种减轻角膜增厚的方法。所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所提供的化合物及其实施方案。

[0015] 发明详述

[0016] I. 定义

[0017] 本文所用的缩写具有其在化学及生物学领域中常规的含义。本文所列的化学结构及化学式是根据化学领域中已知的化合价标准规则来构建。

[0018] 当取代基用其常规的化学式(从左至右书写)表示时, 其同样包括将由从右到左书写结构产生的化学上相同的取代基, 例如 $-CH_2O-$ 等同于 $-OCH_2-$ 。

[0019] 除非另有说明, 否则术语“烷基”单独或作为另一取代基的部分时是指可完全饱和(在本文中被称作“饱和烷基”)、单-或多不饱和的且可包括二价及多价基团的直链(即未分支的)或支链或其组合, 其具有指定数目的碳原子(即 C_1 - C_{10} 是指一至十个碳)。在一些实施方案中, 作为本文所提供的化合物的取代基而阐述的所有烷基都是饱和烷基。饱和烷基的实例包括但不限于如下基团: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基的同系物及异构体、及其类似物。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的烷基。“烷氧基”是经由氧接头($-O-$)连接到分子其余部分的烷基。“烷硫基”是经由硫接头($-S-$)连接到分子其余部分的烷基。“卤代烷氧基”是被卤素取代的烷氧基。当卤素是氟时, 它在本文中被称作“氟烷氧基”。术语“烷基”包括饱和烷基、烯基及炔基。饱和烷基可具有 1 至 10 个或 1 至 6 个碳原子。除非另有说明, 否则术语“烯基”单独或作为另一取代基的部分时是指具有一个或多个双键的直链(即未分支的)或支链烃链(例如二至十个或二至六个碳原子)。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)及其类似物。除非另有说明, 否则术语“炔基”单独或作为另一取代基的部分时是指具有一个或多个三键的直链(即未分支的)或支链烃链(例如二至十个或二至六个碳原子)。炔基的实例包括但不限于乙炔基、1-及 3-丙炔基、3-丁炔基及其类似物。

[0020] 术语“亚烷基”、“亚烯基”及“亚炔基”单独或作为另一取代基的部分时是指衍生自烷基、烯基或炔基的二价基团,如由但不限于以下所例示:亚甲基、亚乙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、亚乙烯基及其类似物。

[0021] 如本文所用的术语“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。如本文所用的术语“羧基”是指 $-\text{COOH}$ (包括其药学上可接受的盐)。

[0022] 除非另有说明,否则“杂烷基”单独或与另一术语组合时是指由至少一个碳原子及至少一个选自O、N、P、Si或S组成的组的杂原子组成的稳定直链或支链或其组合,并且其中氮及硫原子可任选被氧化且氮杂原子可任选被季铵化。杂原子O、N、P及S和Si可置于杂烷基的任何内部位置处或在烷基连接到分子其余部分的位置处。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CN}$ 。至多两个杂原子可以是连续的,诸如例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。类似地,术语“杂亚烷基”单独或作为另一取代基的部分时是指衍生自杂烷基的二价基团,如由但不限于以下所例示: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基来说,杂原子还可以占据链末端的一个或两个(例如亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基及其类似物)。如上所述,如本文所用的杂烷基包括经由杂原子连接到分子其余部分的那些基团。

[0023] 除非另有说明,否则术语“环烷基”及“杂环烷基”单独或其它术语组合时分别表示非芳族环状形式的“烷基”及“杂烷基”(例如具有4至8个环原子)。另外,对于杂环烷基来说,杂原子可以占据杂环连接到分子其余部分处的位置。杂环烷基可包括一个或两个选自N、O或 $\text{S}(\text{O})_n$ 的环杂原子,其中 n' 是0至2的整数,其余环原子是碳。杂环烷基或环烷基环任选地稠合至一个或多个如本文所定义的芳基或杂芳基环(例如,其中芳基及杂芳基环是单环的)。稠合至单环芳基或杂芳基环的杂环烷基或环烷基环在本申请中可被称为“双环杂环烷基”环或“双环环烷基”环。另外,在杂环烷基环中的一个或两个环碳原子可任选地被 $-\text{CO}-$ 基团置换。更具体地说,术语杂环烷基包括但不限于吡咯烷基、哌啶子基、高哌啶子基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代哌啶基、吗啉代、哌嗪子基、四氢吡喃基、硫代吗啉代、二氢吡喃基及其类似物。当杂环烷基环是不饱和的时,其可含有一个或两个环双键,条件是所述环不是芳族。当杂环烷基含有至少一个氮原子时,其在本文中还可称为杂环氨基并且是杂环烷基的子集。当杂环烷基是饱和环并且不稠合至如上所述的芳基或杂芳基环时,其在本文中可被称为饱和单环杂环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基及其类似物。杂环烷基的实例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基及其类似物。“亚环烷基”及“亚杂环烷基”单独或作为另一取代基的部分时是指分别衍生自环烷基及杂环烷基的二价基团。

[0024] 除非另有说明,否则术语“卤代基”或“卤素”单独或作为另一取代基的部分时是指氟、氯、溴或碘原子。另外,术语如“卤代烷基”意在包括单卤代烷基及多卤代烷基。例如,术语“卤代(C_1-C_4)烷基”意在包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其类似物。

[0025] 术语“酰基”是指 $-C(O)R$,其中R是取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基。

[0026] 除非另有说明,否则术语“芳基”是指可以是单环或多环(优选1至3个环)的芳族取代基,其可稠合在一起(即稠环芳基)或共价连接。稠环芳基是指稠合在一起的多环,其中至少一个稠环是芳基环(例如苯基、1-萘基、2-萘基或4-联苯)。术语“杂芳基”是指含有一个或多个(例如4个)选自N、O及S的杂原子的芳基(或环),其中氮及硫原子是任选被氧化的,并且氮原子是任选被季铵化的,其余环原子是碳。杂芳基可以是具有5至14(例如5至10)个环原子的单价单环、双环或三环(例如单环或双环)芳族基团,其中一个或多个(例如一个、两个或三个或四个)环原子是选自N、O或S的杂原子。实例包括但不限于噁吩基、异吡啶基、苯并噁唑基、吡嗪基、三唑基、四唑基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噁唑基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基及6-喹啉基。因此,术语“杂芳基”包括稠环杂芳基(即,稠合在一起的两个环,其中至少一个稠环是杂芳族环)。5,6-稠环杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有5元且另一个环具有6元,并且其中至少一个环是杂芳基环。同样,6,6-稠环杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6元且另一个环具有6元,并且其中至少一个环是杂芳基环。并且6,5-稠环杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6元且另一个环具有5元,并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基可以经由碳或杂原子连接到分子其余部分。“亚芳基”及“杂亚芳基”单独或作为另一取代基的部分时是指分别衍生自芳基及杂芳基的二价基团。

[0027] 术语“芳基烷基”及“杂芳基烷基”意在包括其中芳基或杂芳基连接到烷基(例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基及其类似物)的那些基团,包括其中碳原子(例如亚甲基)已被例如氧原子置换的那些烷基(例如苯氧基甲基、2-吡啶氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基及其类似物)。

[0028] 如本文所用的术语“氧代基”是指双键合至碳原子上的氧。如本文所用的术语“羰基”是指 $-C(O)-$ 基团。

[0029] 符号“”按照本领域中的惯例指示取代基的连接点。

[0030] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情形可能但并不需要发生,而且该描述包括其中事件或情形发生的情况以及其中事件或情形不发生的情况。例如,“任选地被烷基取代的杂环烷基”是指烷基可能但并不需要存在,并且该描述包括其中杂环烷基被烷基取代的情况以及其中杂环烷基不被烷基取代的情况。

[0031] 如本文所用的术语“烷基磺酰基”是指具有式 $-S(O_2)-R'$ 的部分,其中 R' 是如上所定义的烷基。 R' 可具有指定数目的碳(例如,“ C_1-C_4 烷基磺酰基”)。

[0032] 除非另有说明,否则每一个上述术语(例如“烷基”、“杂烷基”、“芳基”及“杂芳基”)意在包括取代及未被取代形式的所指示基团两者。

[0033] 用于烷基及杂烷基的取代基(包括经常被称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基以及杂环烯基的那些基团)可以是选自但不限于以下的多个

基团中的一个或多个： $-\text{OR}'$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{NR}'$ 、 $=\text{N}-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、卤素、 $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}'''$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{NR}'''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 以及 $-\text{NO}_2$ ，数目范围从0到 $(2m'+1)$ ，其中 m' 是该种基团中的碳原子总数。 R' 、 R'' 、 R''' 以及 R'''' 各自独立地指氢、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基（例如，被1-3个卤素取代的芳基）、取代或未被取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基、或芳基烷基。当本发明化合物包括超过一个R基团时，例如，每个R基团如同每个 R' 、 R'' 、 R''' 以及 R'''' 基团一样（当存在超过一个这些基团时）独立地被选择。当 R' 及 R'' 连接到同一氮原子时，它们可以与氮原子结合形成4、5、6或7元环。例如， $-\text{NR}'\text{R}''$ 意在包括但不限于1-吡咯烷基及4-吗啉基。本领域技术人员从以上关于取代基的论述将了解，术语“烷基”意在包括包含结合至除了氢基团以外的基团的碳原子的基团，如卤代烷基（例如 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ）及酰基（例如 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及其类似物）。

[0034] 类似于针对烷基所述的取代基，芳基及杂芳基的取代基是变化的并且可以选自例如：卤素、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、卤素、 $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}'''$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{NR}'''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、氟（ C_1 - C_4 ）烷氧基以及氟（ C_1 - C_4 ）烷基，数目范围从0到芳族环系统上的开放化合价的总数；并且其中 R' 、 R'' 、 R''' 以及 R'''' 优选独立地选自氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基以及取代或未被取代的杂芳基。当本发明化合物包括超过一个R基团时，例如，每个R基团独立地被选择，每个 R' 、 R'' 、 R''' 以及 R'''' 基团（当存在超过一个这些基团时）也独立地被选择。

[0035] 芳基或杂芳基环相邻原子上的两个取代基可任选地形成式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ 的环，其中T和U独立地是 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CRR}'$ 或单键，并且q是0到3的整数。或者，芳基或杂芳基环相邻原子上的两个取代基可任选地被式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 的取代基置换，其中A和B独立地是 $-\text{CRR}'$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ 或单键，并且r是1至4的整数。由此形成的新环的单键中的一个可任选地被双键置换。或者，芳基或杂芳基环相邻原子上的两个取代基可任选地被式 $-(\text{CRR}')_s-\text{X}'-(\text{C}''\text{R}''')_d-$ 的取代基置换，其中s和d独立地是0至3的整数，并且 X' 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ 。取代基 R 、 R' 、 R'' 以及 R''' 优选独立地选自氢、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基以及取代或未被取代的杂芳基。

[0036] 除非另有说明，否则术语“杂原子”或“环杂原子”意在包括氧（O）、氮（N）、硫（S）、磷（P）以及硅（Si）。

[0037] 如本文所用的“取代基”是指选自以下部分的基团：

[0038] (A) $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、卤素、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基、未被取代的杂芳基，以及

[0039] (B) 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基，被至少一个选自以下的取代基取代：

[0040] (i) 氧代基、-OH、-NH₂、-SH、-CN、-CF₃、-NO₂、卤素、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基、未被取代的杂芳基,以及

[0041] (ii) 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基,被至少一个选自以下的取代基取代:

[0042] (a) 氧代基、-OH、-NH₂、-SH、-CN、-CF₃、-NO₂、卤素、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基、未被取代的杂芳基,以及

[0043] (b) 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,被至少一个选自以下的取代基取代:氧代基、-OH、-NH₂、-SH、-CN、-CF₃、-NO₂、卤素、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基以及未被取代的杂芳基。

[0044] 如本文所用的“大小受限的取代基(size-limited substituent)”或“大小受限的取代基(size-limited substituent group)”是指选自如上针对“取代基”所述的所有取代基的基团,其中每个取代或未被取代的烷基是取代或未被取代的C₁-C₂₀烷基,每个取代或未被取代的杂烷基是取代或未被取代的2至20元杂烷基,每个取代或未被取代的环烷基是取代或未被取代的C₄-C₈环烷基,并且每个取代或未被取代的杂环烷基是取代或未被取代的4至8元杂环烷基。

[0045] 如本文所用的“低级取代基(lower substituent)”或“低级取代基(lower substituent group)”是指选自如上针对“取代基”所述的所有取代基的基团,其中每个取代或未被取代的烷基是取代或未被取代的C₁-C₈烷基,每个取代或未被取代的杂烷基是取代或未被取代的2至8元杂烷基,每个取代或未被取代的环烷基是取代或未被取代的C₅-C₇环烷基,并且每个取代或未被取代的杂环烷基是取代或未被取代的5至7元杂环烷基。

[0046] 除非另有说明,否则本文所描绘的结构还意在包括所有立体化学形式的结构;例如,针对每个不对称中心的R及S构型以及顺式及反式构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体与非对映异构体混合物在本发明的范围内。

[0047] 本发明化合物可具有不对称中心和/或几何异构体。含有不对称取代的原子的本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。本领域中众所周知的是如何制备光学活性形式,如通过材料的拆分。所有手性、非对映异构、外消旋形式都在本发明的范围内,除非特别地指出具体立体化学或异构形式。所有可能的互变异构体及顺反异构体如同单个形式及其混合物一样都在本发明的范围内。另外,如本文所用的术语烷基包括所有可能的异构形式的烷基,虽然仅列举了几个实例。此外,当环状基团如芳基、杂芳基、杂环烷基被取代时,其包括所有位置异构体,虽然仅列举了几个实例。此外,本文所公开的化合物的所有多晶型物(包括无定形形式)及水合物都在本发明的范围内。

[0048] 某些本发明化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体以及单个异构体是涵盖在本发明的范围内,对映异构体也是如此。本发明化合物不包括在本领域中已知太不稳定以致不能合成和/或分离的那些化合物。

[0049] 除非另有说明,否则本文描绘的结构还意在包括仅在一个或多个富含同位素的原子存在下不同的化合物。例如,除氢被氘或氚置换或碳被富含¹³C或¹⁴C的碳置换外具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。

[0050] 本发明化合物还可在一个或多个构成此类化合物的原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可用放射性同位素,诸如例如氚(³H)、碘-125(¹²⁵I)或碳-14(¹⁴C)来

进行放射性标记。本发明化合物的所有同位素变体,不管放射性或非放射性的,都涵盖在本发明的范围内。

[0051] 当参考本文的一组取代基使用时,术语“一个”是指至少一个。例如,当化合物被“一个”烷基或芳基取代时,化合物任选被至少一个烷基和/或至少一个芳基取代。

[0052] 除非另外指出,否则在本文公开的化合物的上下文中的术语“衍生物”是指通过化学修饰,例如通过一个或多个如本文所述的取代基的键合得到的化合物。

[0053] 当部分被R取代基取代时,基团可被称为“R取代的”。当部分是R取代的时,所述部分被至少一个R取代基取代并且每个R取代基是任选不同的。例如,当本文的部分是R^{1A}取代或未被取代的烷基时,多个R^{1A}取代基可连接到其中每个R^{1A}取代基是任选不同的烷基部分上。当R取代的部分被多个R取代基取代时,每个R取代基可在本文中使用撇符号(')来区分,如R'、R''等。例如,当部分是R^{1A}取代或未被取代的烷基并且所述部分是被多个R^{1A}取代基取代时,所述多个R^{1A}取代基可被区分为R^{1A'}、R^{1A''}、R^{1A'''}等。在一些实施方案中,所述多个R取代基是3个。在一些实施方案中,所述多个R取代基是2个。

[0054] 对本发明化合物的描述受到本领域技术人员已知的化学键合原理的限制。因此,当基团可被许多取代基中的一个或多个取代时,该种取代被选出以便遵循化学键合原理并且得到固有稳定的和/或将为本领域技术人员已知可能在如含水、中性及若干已知生理条件的环境下不稳定的化合物。例如,杂环烷基或杂芳基依照本领域技术人员已知的化学键合原理经由环杂原子连接到分子其余部分上,由此避免固有不稳定的化合物。

[0055] 术语“药学上可接受的盐”意在包括视本文所述的化合物上所见的具体取代基而定用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明化合物含有相对酸性的官能度时,碱加成盐可以通过将中性形式的此类化合物与足量的所需碱纯地(neat)或在适合的惰性溶剂中接触而获得。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐或类似盐。当本发明化合物含有相对碱性的官能度时,酸加成盐可以通过将中性形式的此类化合物与足量的所需酸纯地或在适合的惰性溶剂中接触而获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些盐,所述无机酸像盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸及其类似物,以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,所述有机酸像乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、甲磺酸及其类似物。还包括氨基酸的盐如精氨酸盐及其类似物,以及有机酸像葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及其类似物的盐。参见,例如Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。关于适合的药学上可接受的盐的其它信息可见于REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,第17版,Mack Publishing Company,Easton,PA,1985中,所述文献以引用的方式并入本文。某些具体的本发明化合物含有碱性及酸性官能度两者,这允许化合物转变为碱或酸加成盐。

[0056] 因此,本文公开的化合物可作为盐存在。这类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐以及用氨基酸如谷氨酸形成的盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0057] 中性形式的化合物优选地通过将盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合

物而再生。母体形式的化合物在某些物理特性方面不同于各种盐形式,如在极性溶剂中的溶解度。

[0058] 术语“前药”是根据其平常的普通含义使用并且意图是指需要化学或酶促转化以便在产生药理学作用之前在体内释放活性母体药物的化合物。

[0059] “药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”是指在制备药物组合物方面有用的载体或赋形剂,它们通常是安全、无毒的并且在生物学上或其它方面合乎需要,并且包括为兽医使用以及人类药物使用可接受的载体或赋形剂。如本说明书及权利要求书中所用的“药学上可接受的载体/赋形剂”包括一种和超过一种这类赋形剂。

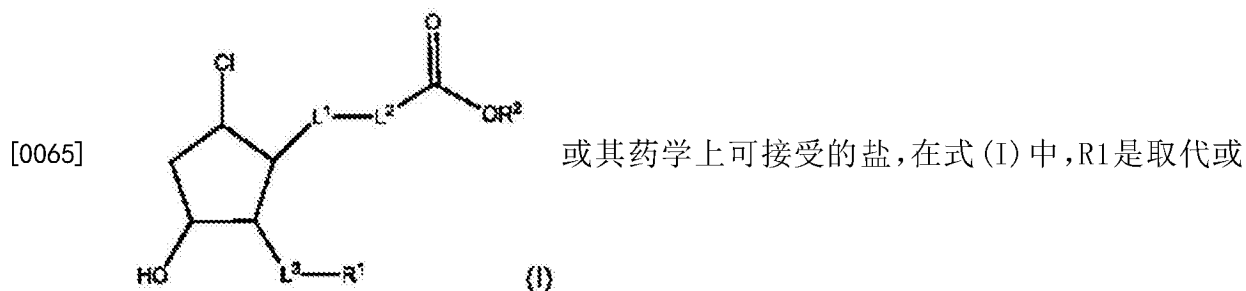
[0060] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指成功治疗或改善损伤、病理现象或病状的任何标记,包括任何客观或主观参数,如症状的缓解;缓和;减轻;或者使得损伤、病理现象或病状更为患者所耐受;退化或衰弱速率减慢;使得退化终点衰弱程度较小;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数;包括身体检查、神经精神测验和/或精神病学评价的结果。例如,本文所提供的某些方法通过减小癌症的发病率、抑制其生长和或造成癌症缓解来成功地治疗癌症。

[0061] “有效量”的化合物是足以促进治疗、预防或减轻疾病的一种或多种症状的量。当参考疾病治疗叙述时,“有效量”还可被认为是“治疗有效量”。“减轻”一种或多种症状(以及这个短语的语法等价物)是指降低症状的严重性或频率,或消除症状。药物的“预防有效量”是当向受试者施用时将具有预定的预防效果的药物的量,例如防止或延迟疾病、病症或病状的发病(或复发),或降低疾病、病症或病状或其症状的发病(或复发)的可能性。完全的预防效果不一定通过施用一个剂量而出现,并且可能仅出现在施用一系列剂量之后。因此,预防有效量可能是以一次或多次施用来施用。

[0062] 术语“局部”在本文所述的方法的上下文中按照惯例是指施用化合物或药物组合物,所述化合物或药物组合物并入适合的药物载体中并且在受试者的局部治疗部位施用。因此,术语“局部药物组合物”包括其中化合物通过与局部治疗部位(例如眼睛或皮肤)直接接触而在外部施用的那些药物形式。术语“局部眼部药物组合物”是指适合于直接施用于眼睛的药物组合物。术语“局部表皮药物组合物”是指适合施用于皮肤的表皮层,例如眼睑、眉、头皮或身体的药物组合物。术语“局部施用”是指通过与局部治疗部位直接接触而在外部施用。术语“局部表皮施用”是指通过与表皮直接接触而在外部施用。术语“局部眼部施用”是指通过与眼睛直接接触而在外部施用。

[0063] II. 组合物

[0064] 一方面,提供具有下式的化合物:



未被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基。L1是键、取代或未被取代的C1-C10亚烷基或

取代或未被取代的2至10元杂亚烷基。L₂是键、取代或未被取代的C₁-C₁₀亚烷基、取代或未被取代的亚芳基或取代或未被取代的杂亚芳基。L₃是键或取代或未被取代的C₁-C₁₀亚烷基。R₂是取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基。

[0066] L¹可以是键、取代或未被取代的C₁-C₁₀ (例如C₂-C₆) 亚烷基、或取代或未被取代的2至10元 (例如2至6元) 杂亚烷基。在一个实施方案中, L¹是取代或未被取代的C₁-C₁₀亚烷基。在一个实施方案中, L¹是取代或未被取代的C₂-C₆亚烷基。在一个实施方案中, L¹是未被取代的C₂-C₆亚烷基。在一个实施方案中, L¹是未被取代的亚丙基。在一个实施方案中, L¹是键。

[0067] L¹可以是直链或支链取代或未被取代的C₁-C₆亚烷基。在一个实施方案中, L¹是直链取代或未被取代的C₁-C₆ (例如C₂-C₆) 亚烷基。在一个实施方案中, L¹是支链取代或未被取代的C₁-C₆亚烷基。在一个实施方案中, L¹是未被取代的C₁-C₆亚烷基。在一个实施方案中, L¹是未被取代的C₂-C₆亚烷基。在一个实施方案中, L¹是取代或未被取代的亚丙基。在一个实施方案中, L¹是未被取代的亚丙基。L¹可以是饱和取代或未被取代的C₁-C₁₀ (例如C₂-C₆) 亚烷基。如本文所用的“饱和亚烷基”是指仅由通过单键排他地键合的氢及碳原子组成的亚烷基。因此, 在一个实施方案中, L¹是未被取代的饱和的C₂-C₆亚烷基。在一个实施方案中, L¹是取代或未被取代的2至6元杂亚烷基。L¹可以是直链或支链取代或未被取代的2至6元杂亚烷基。在一个实施方案中, L¹是直链取代或未被取代的2至6元杂亚烷基。在一个实施方案中, L¹是支链取代或未被取代的2至6元杂亚烷基。L¹可以是饱和取代或未被取代的2至10元 (例如2至6元) 杂亚烷基。如本文所用的“饱和杂亚烷基”是指由通过单键排他地键合的氢原子、碳原子及杂原子 (例如S、N、O) 组成的杂亚烷基。因此, 在一个实施方案中, L¹是未被取代的饱和和2至6元杂亚烷基。

[0068] L¹可以是取代或未被取代的亚烷基或取代或未被取代的杂亚烷基。在一个实施方案中, L¹是R^{L1}-取代或未被取代的C₁-C₁₀ (例如C₂-C₆) 亚烷基或R^{L1}-取代或未被取代的2至10元 (例如2至6元) 杂亚烷基, 其中R^{L1}在每次出现时独立地是羟基或卤素 (例如, 氯、氟)。在另一实施方案中, R^{L1}是羟基。在又一实施方案中, R^{L1}是氟。

[0069] 在一个实施方案中, L¹是R^{L1}-取代或未被取代的C₂-C₆亚烷基。在另一实施方案中, R^{L1}是羟基。在又一实施方案中, R^{L1}是氟。在另一实施方案中, R^{L1}是氯。在一个实施方案中, L¹是取代或未被取代的C₁-C₆亚烷基, 在一个实施方案中, L¹是未被取代的C₁-C₆亚烷基。在一个实施方案中, L¹是未被取代的C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆亚烷基。在一个实施方案中, L¹是取代或未被取代的亚丙基。

[0070] 在一个实施方案中, L¹是R^{L1}-取代或未被取代的C₂-C₆亚烷基, 其中R^{L1}是羟基或卤素。当L¹是R^{L1}-取代的亚烷基或R^{L1}-取代的杂亚烷基时, L¹可以被至少一个R^{L1}-取代基取代并且每个R^{L1}-取代基可以是任选不同的。例如, 当L¹在式(I)的上下文中是R^{L1}-取代或未被取代的亚烷基时, 单个R^{L1}取代基可以连接到L¹亚烷基或者多个R^{L1}取代基可以连接到L¹亚烷基并且每个R^{L1}取代基可以是任选不同的 (例如, 羟基或卤素)。

[0071] 对于本文所提供的化合物 (包括其实施方案), L²可以是取代或未被取代的亚芳基、取代或未被取代的杂亚芳基或取代或未被取代的亚烷基。在一个实施方案中, L²是取代或未被取代的C₅-C₁₀ (例如C₅) 亚芳基、取代或未被取代的5至10元 (例如5至6元) 杂亚芳基或取代或未被取代的C₁-C₁₀ (例如C₂-C₆) 亚烷基。L²可以是未被取代的C₅-C₁₀ (例如C₅) 亚芳基、

未被取代的5至10元(例如5至6元)杂亚芳基或未被取代的C₁-C₁₀(例如C₂-C₆)亚烷基。因此,在一个实施方案中,L²是未被取代的亚芳基、未被取代的杂亚芳基或未被取代的亚烷基。在一些其它实施方案中,L²是未被取代的杂亚芳基。在一些其它实施方案中,L²是亚吡啶基、亚噻吩基、亚吡啶基或亚呋喃基。在另一其它实施方案中,L²是噻吩-2,5-二基。在又一其它实施方案中,L²是亚丙基-1,3-二基。术语“亚吡啶基”、“亚噻吩基”、“亚吡咯基”及“亚呋喃基”按照本领域中的惯例分别是指二价形式的吡啶、噻吩、吡咯及呋喃。

[0072] 在一个实施方案中,L²是R^{L2}-取代或未被取代的亚芳基、R^{L2}-取代或未被取代的杂亚芳基或R^{L2}-取代或未被取代的C₁-C₁₀(例如C₂-C₆)亚烷基,其中R^{L2}是羟基或卤素。在另一实施方案中,L²是R^{L2}-取代或未被取代的杂亚芳基。在一个实施方案中,L²是R^{L2}-取代的亚芳基(例如C₅-C₁₀亚芳基)。在一个实施方案中,L²是R^{L2}-取代的杂亚芳基(例如5至6元杂亚芳基)。在一个实施方案中,L²是R^{L2}-取代的亚烷基(例如C₁-C₁₀亚烷基)。当L²是R^{L2}-取代的亚芳基、R^{L2}-取代的杂亚芳基或R^{L2}-取代的亚烷基时,L²可以被至少一个R^{L2}-取代基取代并且每个R^{L2}-取代基可以是任选不同的。例如,当L²是R^{L2}-取代或未被取代的亚烷基时,单个R^{L2}取代基可以连接到L²亚烷基或者多个R^{L2}取代基可以连接到L²亚烷基并且每个R^{L2}取代基可以是任选不同的(例如,羟基或卤素)。

[0073] 对于本文所提供的化合物(包括其实施方案),R²可以是取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基。在一个实施方案中,R²是取代或未被取代的C₁-C₁₀烷基或取代或未被取代的2至10元杂烷基。在一个实施方案中,R²是取代或未被取代的C₁-C₁₀烷基。在一个实施方案中,R²是取代或未被取代的2至10元杂烷基,其中R^{2A}在每次出现时独立地是卤素、羟基、R^{2B}-取代或未被取代的烷基、R^{2B}-取代或未被取代的杂烷基、R^{2B}-取代或未被取代的环烷基、R^{2B}-取代或未被取代的杂环烷基、R^{2B}-取代或未被取代的芳基或R^{2B}-取代或未被取代的杂芳基;R^{2B}在每次出现时独立地是卤素、羟基、R^{2C}-取代或未被取代的烷基、R^{2C}-取代或未被取代的杂烷基、R^{2C}-取代或未被取代的环烷基、R^{2C}-取代或未被取代的杂环烷基、R^{2C}-取代或未被取代的芳基或R^{2C}-取代或未被取代的杂芳基;R^{2C}在每次出现时独立地是卤素、羟基、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基或未被取代的杂芳基。

[0074] 在一个实施方案中,R²是R^{2A}-取代或未被取代的C₁-C₁₀烷基或R^{2A}-取代或未被取代的2至10元杂烷基。R^{2A}在每次出现时独立地是卤素、羟基、R^{2B}-取代或未被取代的烷基、R^{2B}-取代或未被取代的杂烷基、R^{2B}-取代或未被取代的环烷基、R^{2B}-取代或未被取代的杂环烷基、R^{2B}-取代或未被取代的芳基或R^{2B}-取代或未被取代的杂芳基。R^{2B}在每次出现时独立地是卤素、羟基、R^{2C}-取代或未被取代的烷基、R^{2C}-取代或未被取代的杂烷基、R^{2C}-取代或未被取代的环烷基、R^{2C}-取代或未被取代的杂环烷基、R^{2C}-取代或未被取代的芳基或R^{2C}-取代或未被取代的杂芳基。R^{2C}在每次出现时独立地是卤素、羟基、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基或未被取代的杂芳基。

[0075] 在一个实施方案中,R²是R^{2A}-取代或未被取代的C₁-C₁₀烷基。在一个实施方案中,R²是R^{2A}-取代或未被取代的2至10元杂烷基。

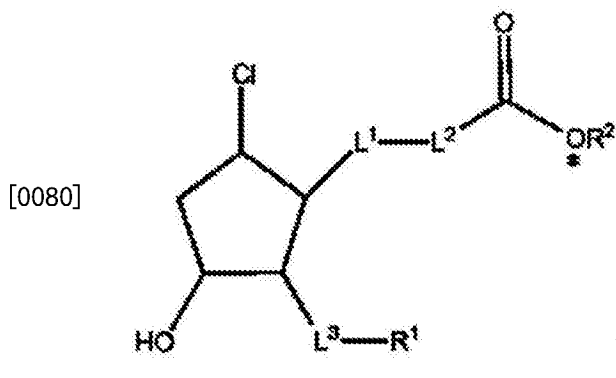
[0076] 在一个实施方案中,R^{2A}是R^{2B}-取代或未被取代的烷基或R^{2B}-取代或未被取代的杂烷基。在一个实施方案中,R^{2A}是R^{2B}-取代或未被取代的烷基。在一个实施方案中,R^{2A}是R^{2B}-取

代或未被取代的杂烷基。

[0077] 在一个实施方案中, R^{2A} 是卤素或羟基。在一个实施方案中, R^{2A} 是卤素。在一个实施方案中, R^{2A} 是羟基。

[0078] 在一个实施方案中, R^2 被单个取代基 R^{2A} 或多个取代基 R^{2A} 取代, 其中 R^{2A} 在每次出现时独立地被选择。在一个实施方案中, R^{2A} 在每次出现时是卤素。在一个实施方案中, R^{2A} 在每次出现时是羟基。

[0079] R^2 是 R^{2A} -取代或未被取代的 C_1 - C_{10} (例如 C_2 - C_8) 烷基并且 R^{2A} 是羟基。因此, 在一个实施方案中, R^2 是 R^{2A} -取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 烷基并且 R^{2A} 是羟基。在一个实施方案中, R^2 是 R^{2A} -取代或未被取代的 C_3 - C_6 烷基并且 R^{2A} 是羟基。当 R^2 是 R^{2A} -取代的 C_1 - C_{10} (例如 C_2 - C_8) 烷基并且 R^{2A} 是羟基时, R^2 被至少一 (例如一、二、三、四、五或六) 个 R^{2A} -取代基取代。例如, R^2 可以是 R^{2A} -取代的 C_3 烷基, 其中 R^{2A} 是第一羟基和第二羟基, 其中第一羟基连接到 C_3 烷基的 C_2 (碳数目是2) 并且第二羟基连接到 C_3 烷基的 C_3 (碳数目是3)。在一个实施方案中, R^2 是 R^{2A} -取代的 C_4 烷基, R^{2A} 是第一羟基、第二羟基及第三羟基, 其中第一羟基连接到 C_4 烷基的 C_2 , 第二羟基连接到 C_4 烷基的 C_3 并且第三羟基连接到 C_4 烷基的 C_4 。在一个实施方案中, R^2 是 R^{2A} -取代的 C_5 烷基, R^{2A} 是第一羟基、第二羟基、第三羟基及第四羟基, 其中第一羟基连接到 C_5 烷基的 C_2 , 第二羟基连接到 C_5 烷基的 C_3 , 第三羟基连接到 C_5 烷基的 C_4 并且第四羟基连接到 C_5 烷基的 C_5 。在一个实施方案中, R^2 是 R^{2A} -取代的 C_6 烷基, R^{2A} 是第一羟基、第二羟基、第三羟基、第四羟基及第五羟基, 其中第一羟基连接到 C_6 烷基的 C_2 , 第二羟基连接到 C_6 烷基的 C_3 , 第三羟基连接到 C_6 烷基的 C_4 , 第四羟基连接到 C_6 烷基的 C_5 并且第五羟基连接到 C_6 烷基的 C_6 。在本文中被称作连接到 R^{2A} -取代的 (例如 C_5) 烷基的 C_3 的羟基是在 R^{2A} -取代的烷基的3位处键合到碳上的羟基。在式 (I) 化合物的上下文中, R^{2A} -取代的烷基的碳3是通过来自与化合物的羰基形成一个键的氧的三个键分离的碳。在式 (I) 的上下文中, 键合到羰基的氧是由在以下结构中的星号指示:

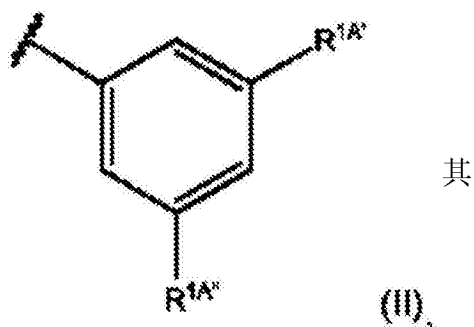


[0081] 对于本文所提供的化合物 (包括其实施方案), L^3 可以是取代或未被取代的 C_1 - C_6 (例如 C_2 - C_5) 亚烷基。在一个实施方案中, L^3 是未被取代的 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 亚烷基。在一个实施方案中, L^3 是未被取代的 C_1 - C_6 (例如 C_2 - C_5) 亚烷基。在一个实施方案中, L^3 是未被取代的 C_2 - C_5 (例如 C_3 - C_5) 亚烷基。在一个实施方案中, L^3 是未被取代的亚乙基。

[0082] 对于本文所提供的化合物 (包括其实施方案), R^1 可以是 R^{1A} -取代或未被取代的芳基或 R^{1A} -取代或未被取代的杂芳基并且 R^{1A} 是卤素、未被取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OR^{1B}$, 并且 R^{1B} 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。在一个实施方案中, R^1 是 R^{1A} -取代或未被取代的芳基 (例如 C_5 - C_{10} 芳基) 或 R^{1A} -取代或未被取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基), 其中 R^{1A} 是卤素

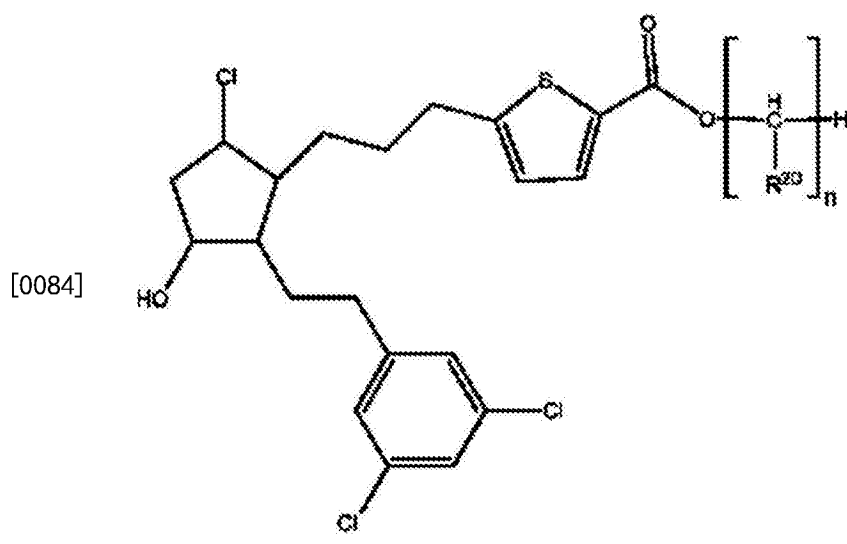
(例如氟或氯)、未被取代的C₁-C₆(例如C₂-C₅)烷基、-CF₃、-OCF₃或-OR^{1B},其中R^{1B}是未被取代的C₁-C₆(例如C₂-C₅)烷基。在一个实施方案中,R¹是R^{1A}-取代的(例如C₅-C₁₀)芳基或R^{1A}-取代的(例如5至10元)杂芳基,其中R^{1A}是卤素、未被取代的C₁-C₆(例如C₂-C₅)烷基、-CF₃、-OCF₃或-OR^{1B},其中R^{1B}是未被取代的C₁-C₆(例如C₂-C₅)烷基。当R¹是R^{1A}-取代的芳基(例如C₅-C₁₀芳基)或R^{1A}-取代的(例如5至10元杂芳基)时,R¹可以被至少一个R^{1A}-取代基取代并且每个R^{1A}-取代基可以是任选不同的(例如,卤素、未被取代的C₁-C₆烷基、CF₃、-OCF₃或-OR^{1B})。例如,当R¹是R^{1A}-取代的芳基时,单个R^{1A}取代基可以连接到R¹芳基或多个R^{1A}取代基可以连接到R¹芳基并且每个R^{1A}取代基可以是任选不同的(例如,卤素、未被取代的C₁-C₆烷基、CF₃、-OCF₃或-OR^{1B})。在一个实施方案中,R¹是R^{1A}-取代的5至10元杂芳基,其中R^{1A}是卤素、未被取代的C₂-C₅烷基、-CF₃、-OCF₃或-OR^{1B},其中R^{1B}是未被取代的C₁-C₆(例如C₂-C₅)烷基。在一个实施方案中,R¹是R^{1A}-取代的C₅-C₁₀芳基,其中R^{1A}是卤素、未被取代的C₂-C₅烷基、-CF₃、-OCF₃或-OR^{1B},其中R^{1B}是未被取代的C₁-C₆(例如C₂-C₅)烷基。在一个实施方案中,R¹是R^{1A}-取代的苯基,其中R^{1A}是卤素、未被取代的C₂-C₅烷基、-CF₃、-OCF₃或-OR^{1B},其中R^{1B}是未被取代的C₁-C₆(例如C₂-C₅)烷基。在一个实施方案中,R¹是R^{1A}-取代的苯基,其中R^{1A}是卤素。在一个实施方案中,R¹是R^{1A}-取

代的苯基,其中R^{1A}是氯。在一个实施方案中,R¹具有下式:



中R^{1A'}和R^{1A''}独立地是卤素、未被取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OCF₃或-OR^{1B},其中R^{1B}是未被取代的C₁-C₆烷基。

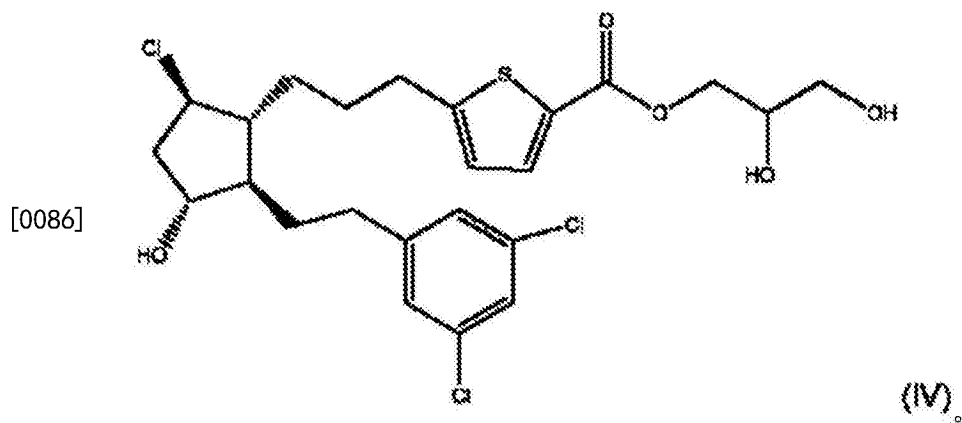
[0083] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:



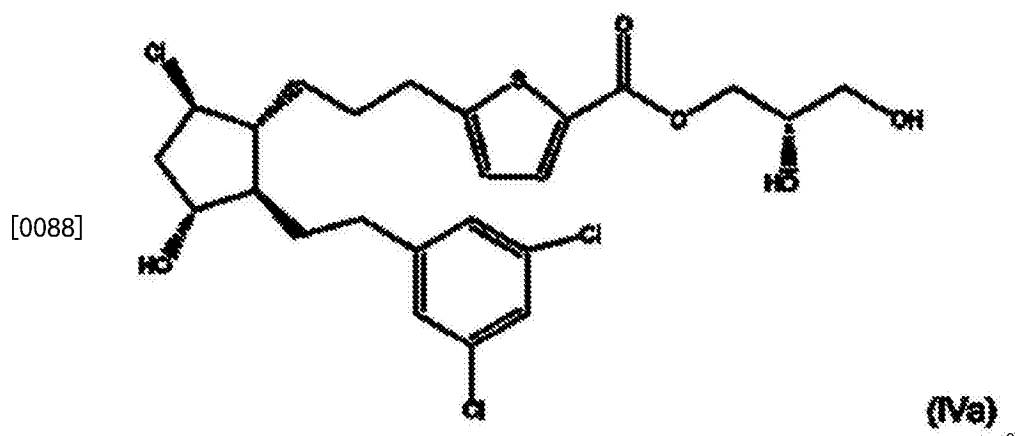
的结构时,n是1至10,并且R^{2D}在每次出现时独立地是氢或羟基。在式(III)中,n可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一个实施方案中,1、2、3、4、5或6个R^{2D}取代基不是氢。在一个实施方案中,2个R^{2D}取代基不是氢。在一个实施方案中,3个R^{2D}取代基不是氢。在一个实施方案中,4

个 R^{2D} 取代基不是氢。在一个实施方案中,5个 R^{2D} 取代基不是氢。在一个实施方案中,6个 R^{2D} 取代基不是氢。在一个实施方案中,1个 R^{2D} 取代基是羟基。在一个实施方案中,2个 R^{2D} 取代基是羟基。在一个实施方案中,3个 R^{2D} 取代基是羟基。在一个实施方案中,4个 R^{2D} 取代基是羟基。在一个实施方案中,n大于1,例如是2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一个实施方案中,n是3并且2个 R^{2D} 取代基是羟基。在一个实施方案中,n是4并且3个 R^{2D} 取代基是羟基。在一个实施方案中,n是5并且4个 R^{2D} 取代基是羟基。在一个实施方案中, R^2 不是羟基乙基。

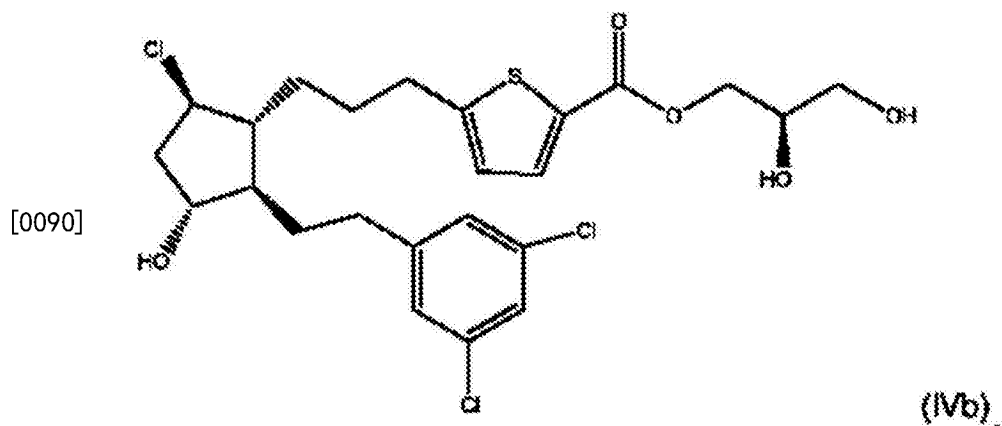
[0085] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:



[0087] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:

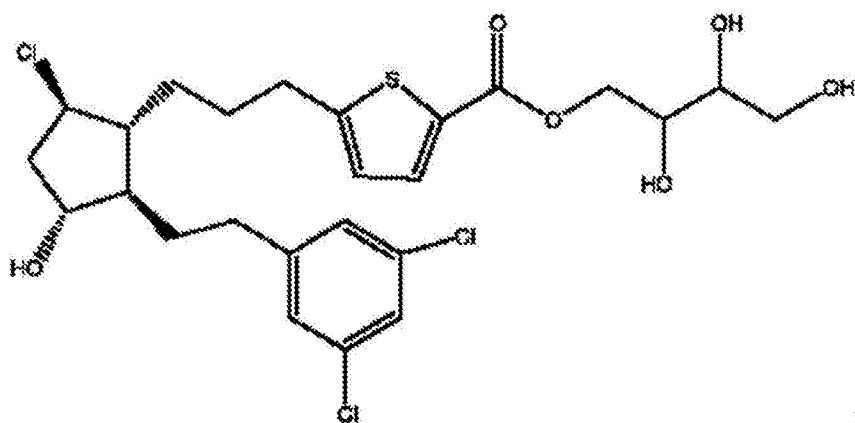


[0089] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:



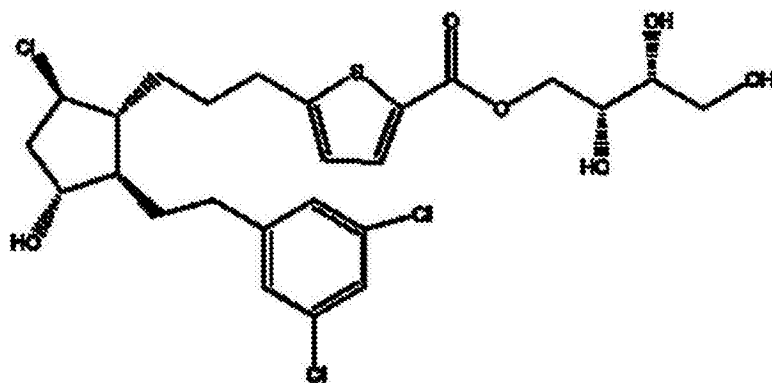
[0091] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:

[0092]



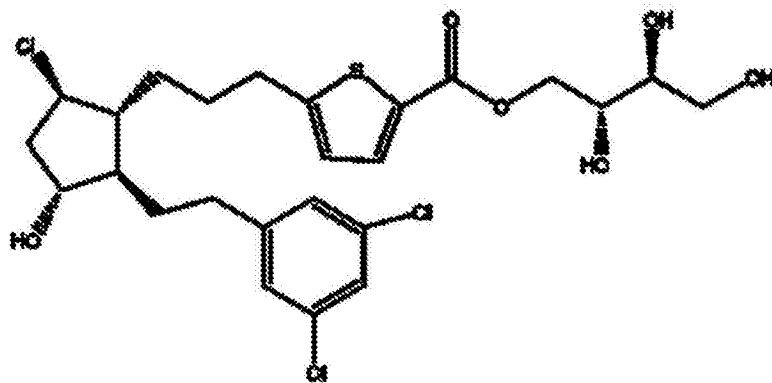
(V).

[0093] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:

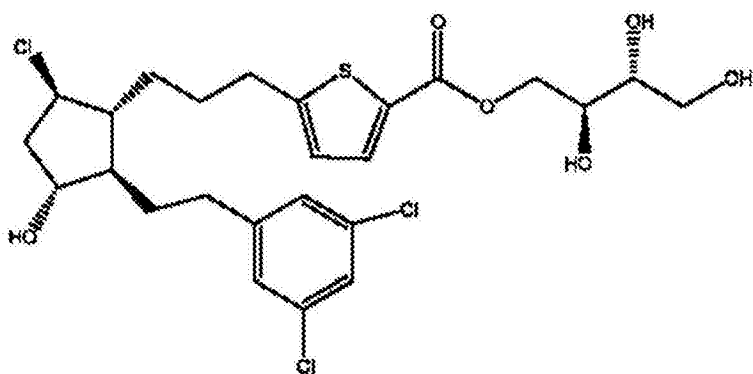


(Va).

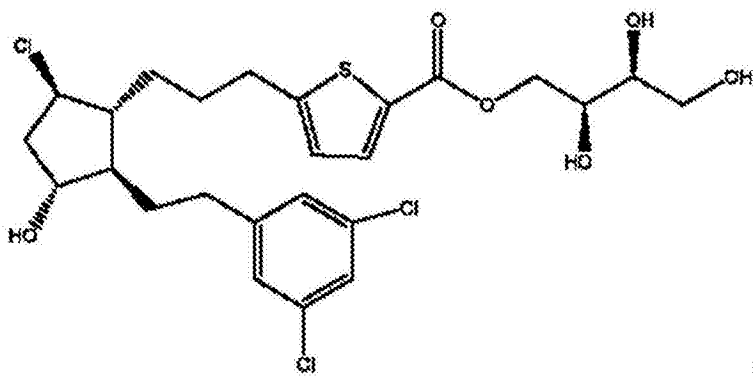
[0094]



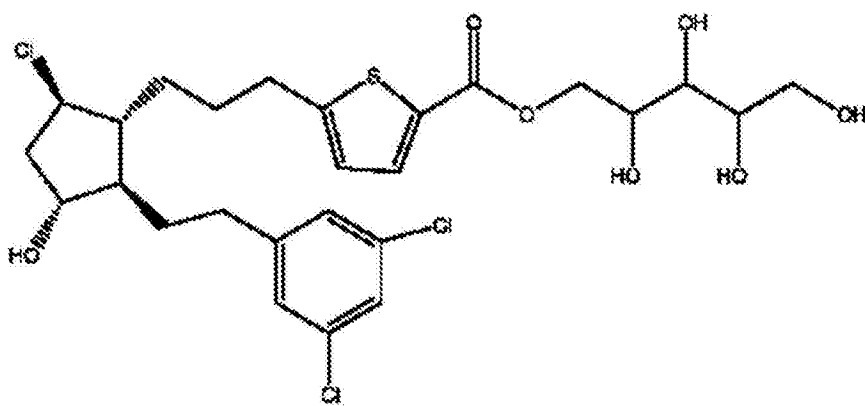
(Vb).



[0095]

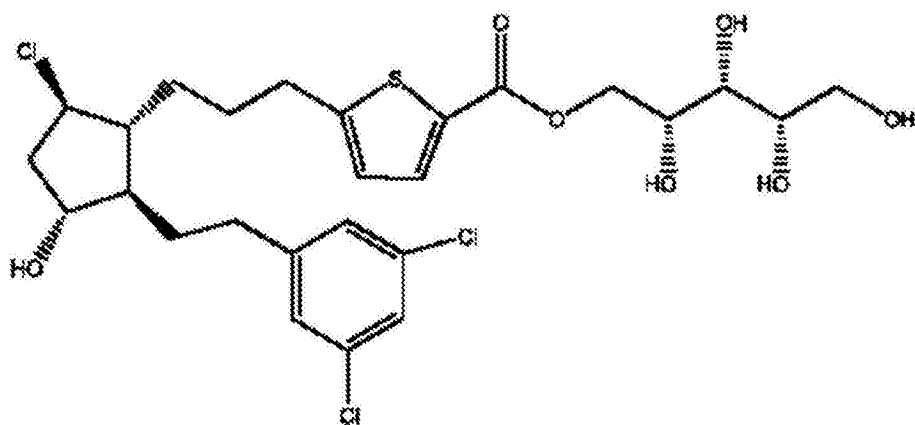


[0096] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:



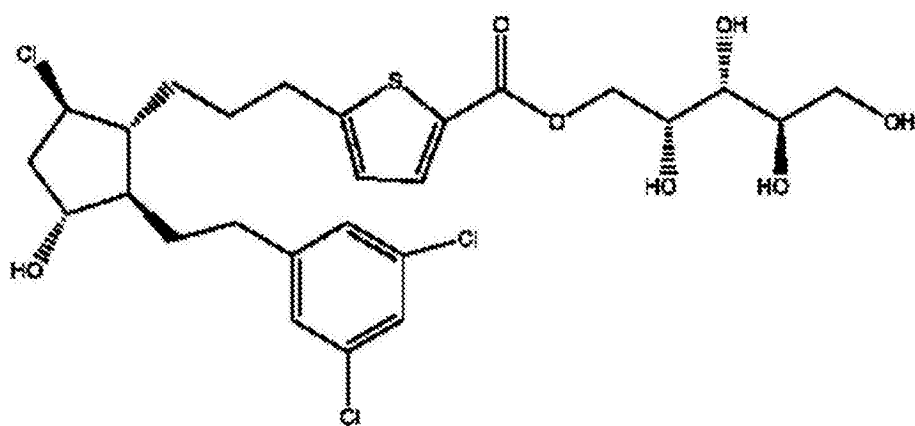
[0097]

[0098] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:

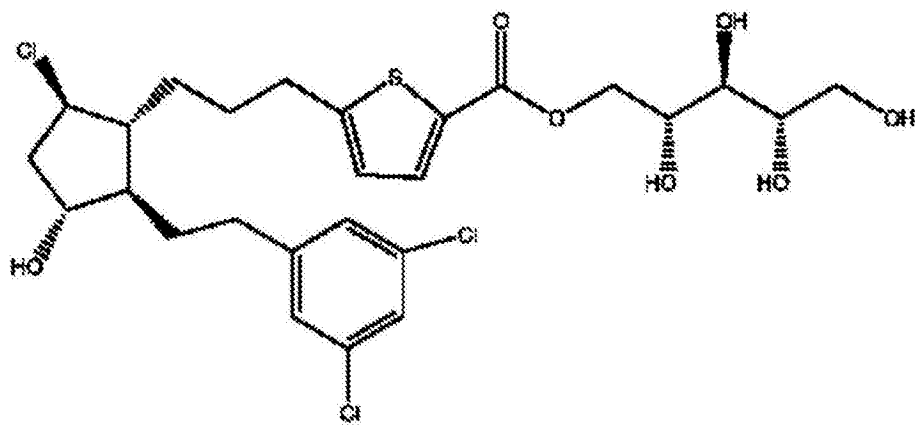


(Vla),

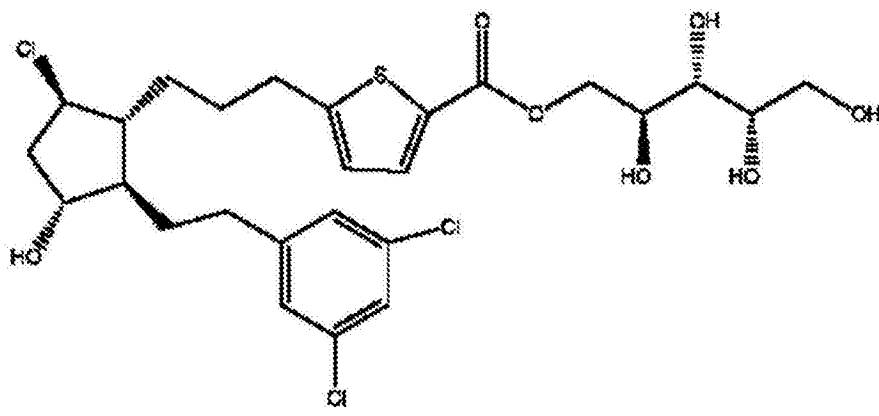
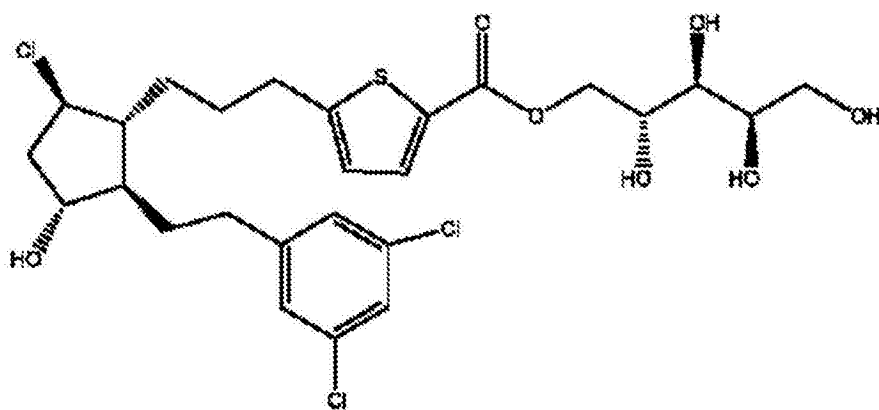
[0099]



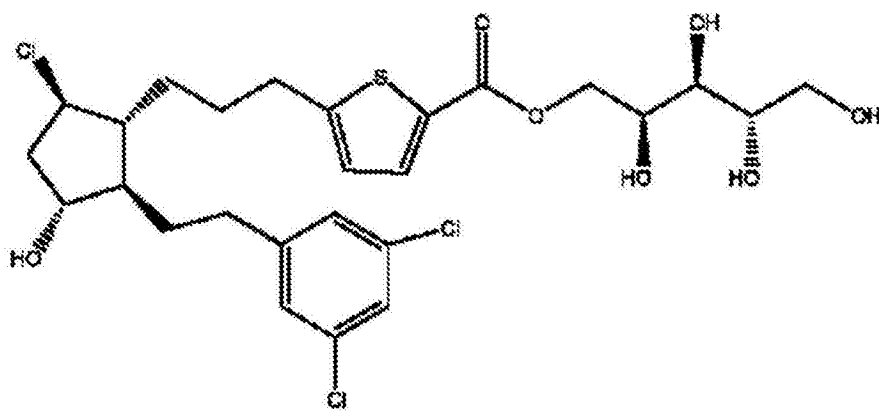
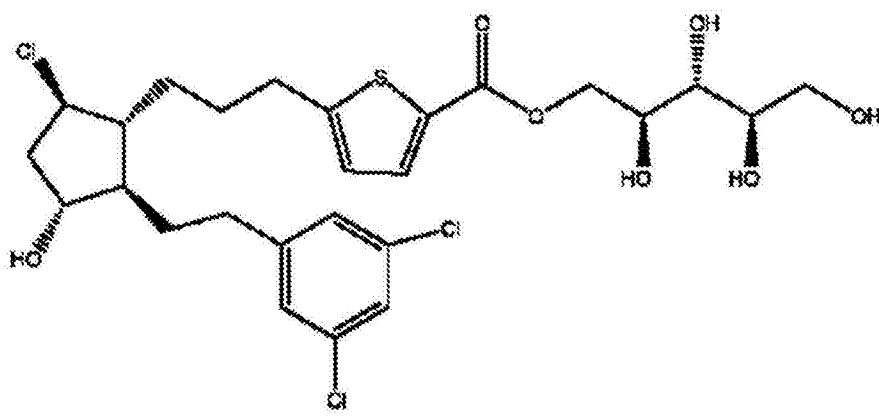
(Vib),



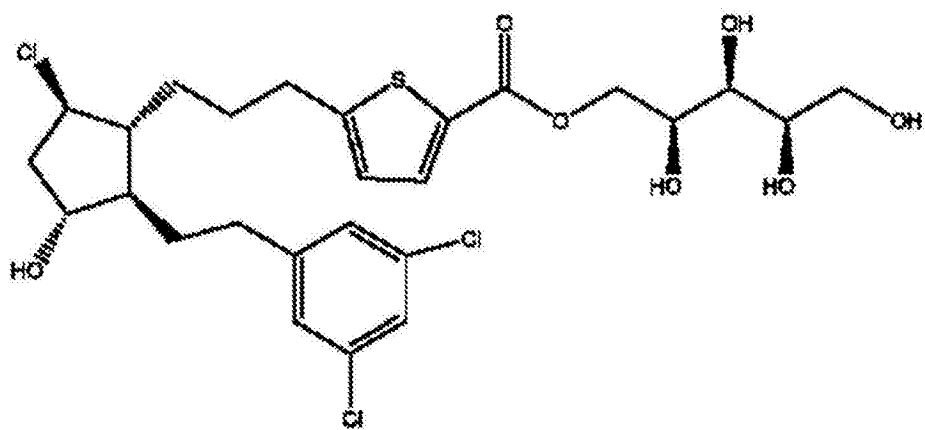
(Vlc),



[0100]



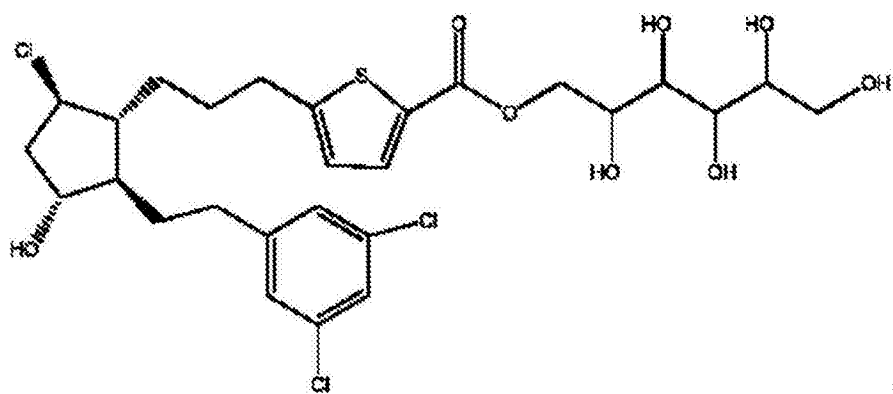
[0101]



(VIh)。

[0102] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:

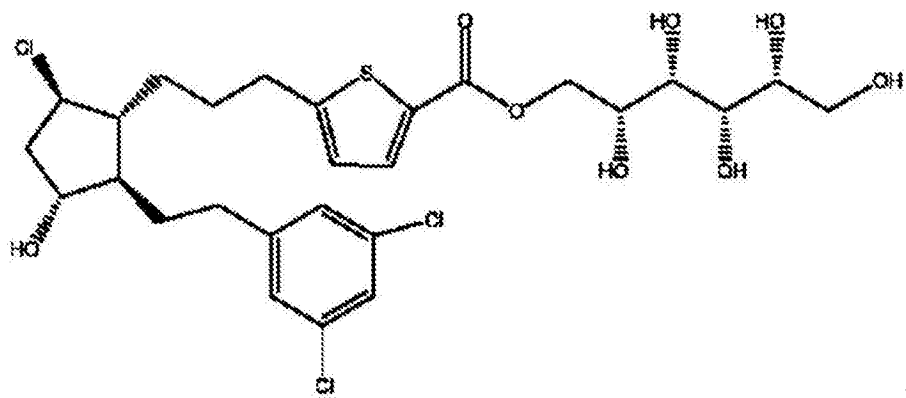
[0103]



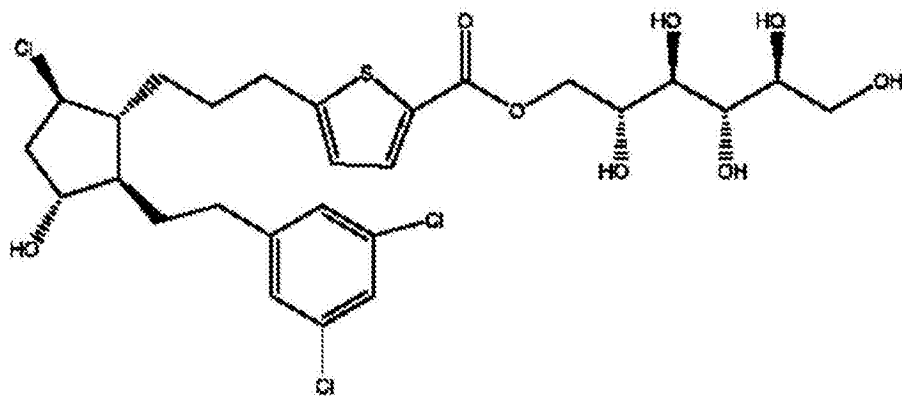
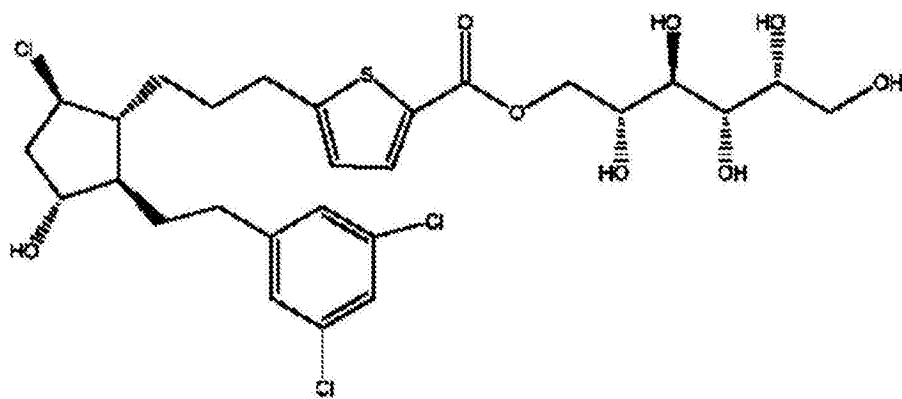
(VII)。

[0104] 在一个实施方案中,化合物具有下式的结构:

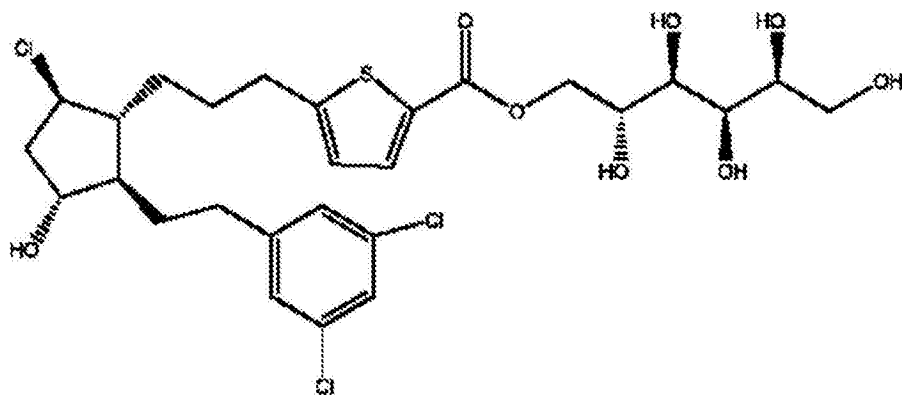
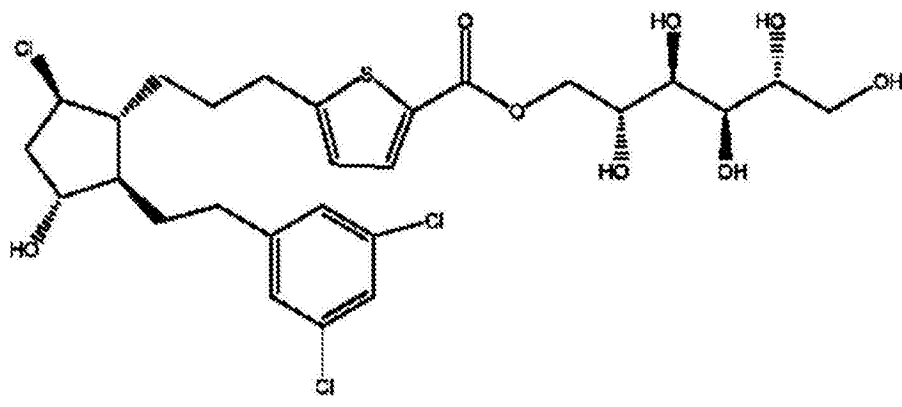
[0105]

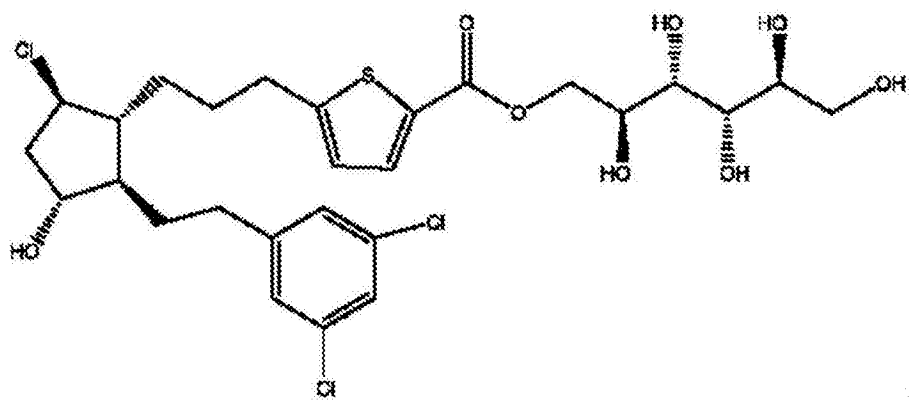
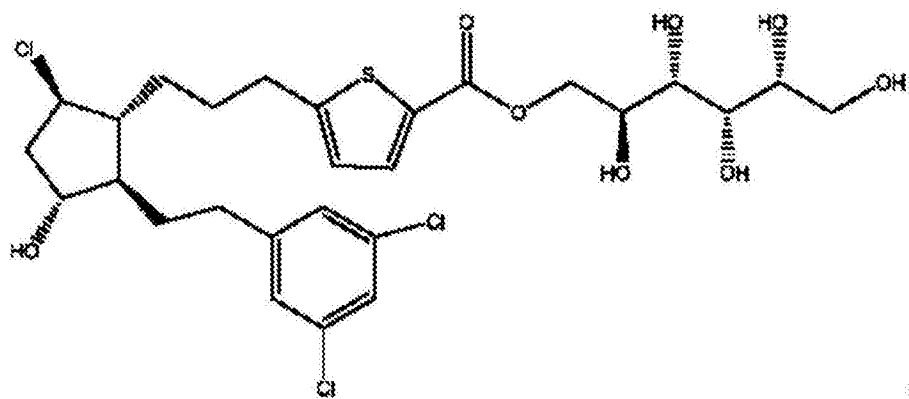


(VIIa)。

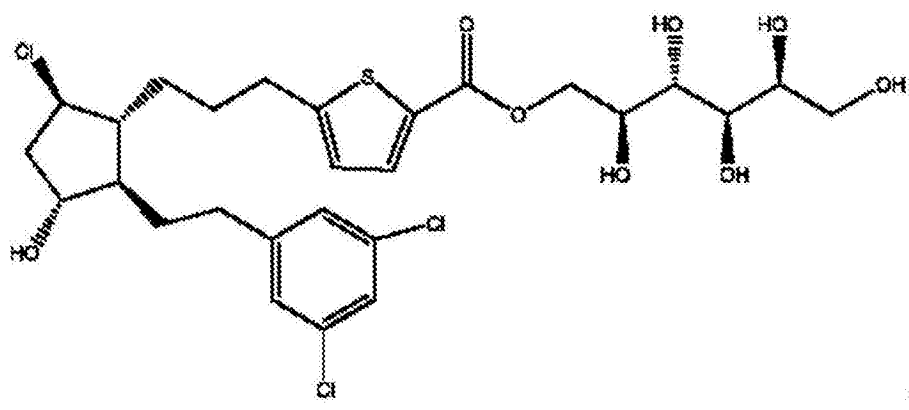
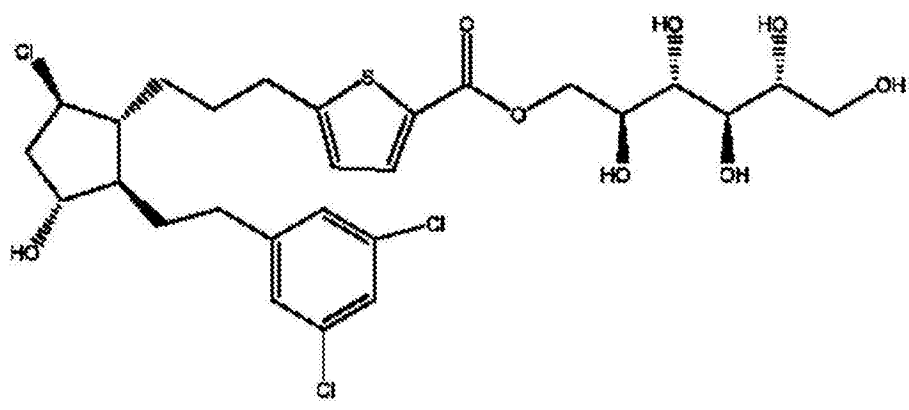


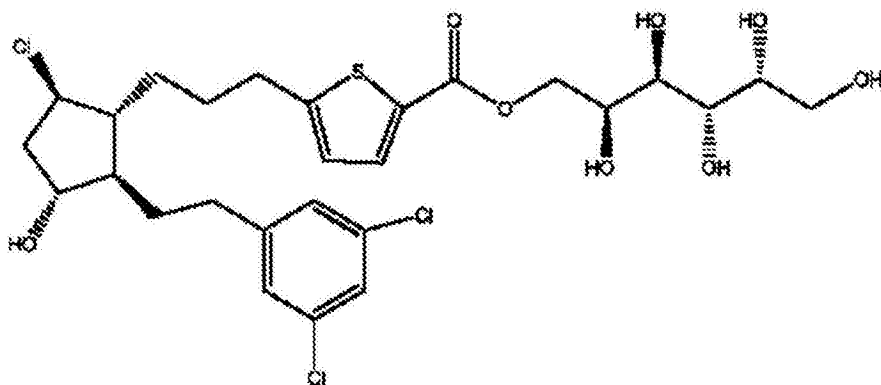
[0107]



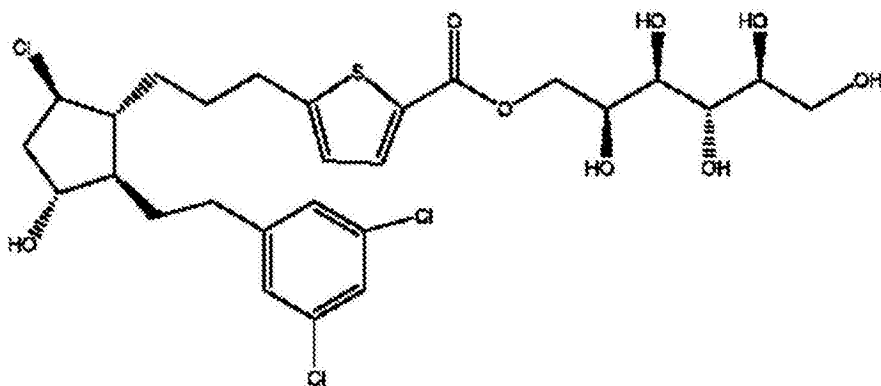


[0108]



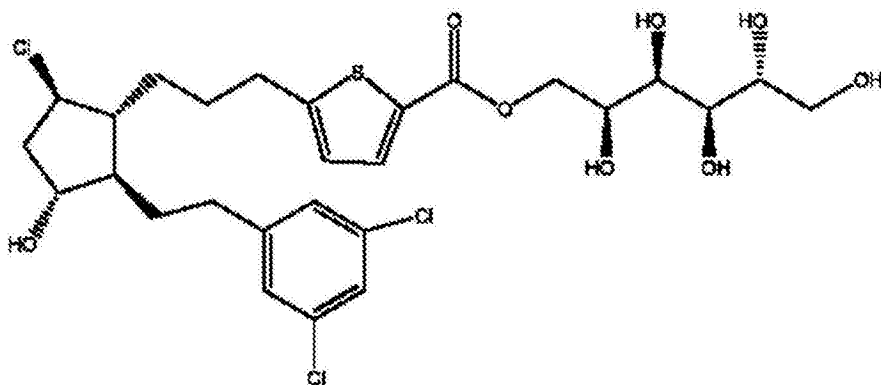


(VIIIm),

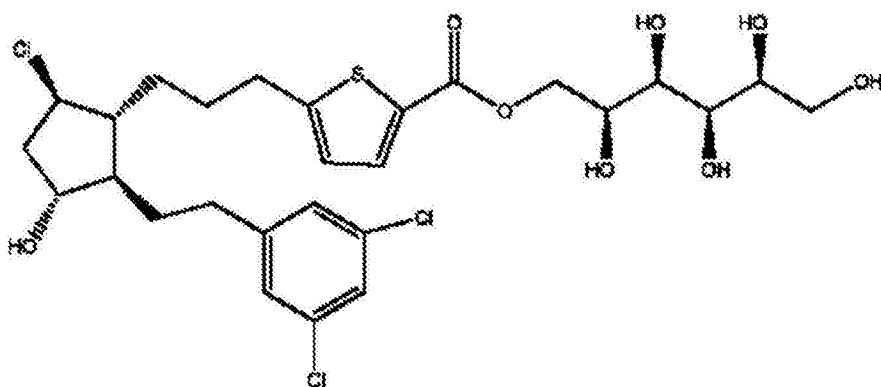


(VIIIn),

[0109]



(VIIIo), 或



(VIIIp),

[0110] 可以提供本文所述的化合物(包括其实施方案)(例如具有式(I)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)中的任一种结构的化合物,或其衍生物、异构体或对映异构体),适当时,作为如本文所定义的药学上可接受的盐,其中所述化合物允许形成药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本文提供具有式(I)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)中的任一种结构的化合

物或其异构体或对映异构体的药学上可接受的盐,其中所述化合物允许形成药学上可接受的盐。

[0111] III. 药物组合物

[0112] 另一方面,提供一种眼用药物组合物,其包含本文所提供的化合物及其实施方案(例如,式(I)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)的化合物或其衍生物、异构体或对映异构体)。在一个实施方案中,化合物具有式(I)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(III)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(IV)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(IVa)–(IVb)中的一个的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(V)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(Va)–(Vd)中的一个的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(VI)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(VIa)–(VIh)中的一个的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(VII)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(VIIa)–(VIIp)中的一个的结构。

[0113] 在一个实施方案中,药物组合物是溶液、乳液、凝胶或泡沫。在一个实施方案中,药物组合物是溶液。在一个实施方案中,药物组合物是乳液。在一个实施方案中,药物组合物是凝胶。在一个实施方案中,药物组合物是泡沫。

[0114] A. 制剂

[0115] 本文所公开的化合物及药物组合物可以包括溶液、乳液、凝胶或泡沫的多种形式制备和施用。因此,本文所预期的药物组合物包含药学上可接受的载体或赋形剂以及一种或多种本文所述的化合物。“溶液”按照惯例是指液体药物组合物,其中化合物(例如本文所述的化合物)至少部分溶解,优选完全溶解,并且其可以液体形式施用。“乳液”按照惯例是指两种或更多种不混溶液体的混合物,一种化合物(例如本文所述的化合物或其溶液)分散在另一种化合物(例如,如本文所述的载体)中。“凝胶”按照惯例是指化合物在连续流体相内的高度粘稠的溶液、乳液或胶态悬浮液,得到粘稠的半刚性流体。“胶体”按照惯例是指包括遍及其中分布有小颗粒的连续介质的组合物,所述小颗粒在重力的影响下不沉降。“泡沫”按照惯例是指包括其中分散有气体(例如空气)的连续介质(即溶液、乳液、凝胶及其类似物)的组合物。

[0116] 本文所预期的药物组合物可以通过将治疗有效量的至少一种如本文所述的化合物作为活性成分与一种或多种常规的药学上可接受的赋形剂组合并且通过制备适合于局部使用的单位剂型来制备。治疗有效量在包括溶液、乳液、凝胶及泡沫的液体制剂中通常在约0.0001与约5% (重量/体积) 之间,优选在约0.001至约1.0% (重量/体积) 之间。适用于本发明中的药物混合物包括在例如PHARMACEUTICAL SCIENCES (第17版, Mack Pub. Co., Easton, PA) 及WO 96/05309中描述的那些,两篇文献的教导在此以引用的方式并入。

[0117] 药物制剂优选呈单位剂型。在这类形式中,制剂被再分成含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装过的制剂,所述包装含有离散量的制剂,如在小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊及粉剂。并且,单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂或糖锭自身或其可以是适当数量的呈包装形式的这些剂型中的任一种。

[0118] 一些化合物在水中可具有有限的溶解度且因此在组合物中可能需要表面活性剂或其它适当的共溶剂。这类共溶剂包括:聚山梨酸酯20、60以及80;普朗尼克(Pluronic) F-68、F-84以及P-103;环糊精;以及聚羟氧基35蓖麻油。这类共溶剂通常在约0.01重量%与约

2重量%之间的水平下使用。

[0119] 大于单纯水溶液的粘度可能是合乎需要的以减少分配制剂中的变化性,减少制剂的混悬液或乳液的组分的物理分离和/或另外改进制剂。这类粘度生成剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐、以及前述的组合。这类试剂通常在约0.01重量%与约2重量%之间的水平下使用。

[0120] 本发明的组合物可另外包括提供持续释放和/或舒适性的组分。这类组分包括高分子量的阴离子拟粘膜聚合物、胶凝多糖以及细碎的药物载体基材。这些组分更详细地论述于美国专利号4,911,920;5,403,841;5,212,162;以及4,861,760中。这些专利的全部内容出于所有目的以引用的方式整体并入本文中。美国专利申请公布号US2011-0124736A1(也相当于美国专利申请序列号12/940,711)在此以引用的方式整体并入。

[0121] 对于眼科应用来说,优选地使用生理盐水溶液作为主要媒介物来制备溶液。该种眼用溶液的pH应该优选地用适当的缓冲系统保持在4.5与8.0之间,中性pH是优选的但不是必要的。制剂还可含有常规的、药学上可接受的防腐剂、稳定剂以及表面活性剂。

[0122] 可使用用于调整pH的各种缓冲剂及手段,只要所得制剂是眼科可接受的即可。因此,缓冲剂包括乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂及硼酸盐缓冲剂。酸或碱可视需要用来调整这些制剂的pH。

[0123] 可用于本发明的药物组合物中的优选防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、氯代丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞及硝酸苯汞。优选的表面活性剂是例如Tween 80。同样,各种优选的媒介物可用于本发明的眼用制剂中。这些媒介物包括但不限于聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素环糊精及纯化水。

[0124] 张力剂可视需要或在适当时添加。其包括但不限于盐,特别是氯化钠、氯化钾、甘露糖醇及甘油,或任何其它适合的眼科可接受的张力调节剂。

[0125] 供在本发明中使用的眼科可接受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、丁基羟基苯甲醚以及丁基羟基甲苯。

[0126] 可包括在眼用制剂内的其它赋形剂组分是螯合剂。优选的螯合剂是依地酸二钠,虽然其它螯合剂也可代替其或联合其一起使用。

[0127] 本发明的眼用制剂适宜以适于计量应用的形式包装,如在配备有孔口的容器中,以有助于施用于眼睛。适于单位剂量施用的小瓶通常由适合的惰性无毒塑料材料制成,并且一般含有在约0.5与约15ml之间的溶液、乳液、凝胶或泡沫。一个包装可含有一个或多个单位剂量。

[0128] 不含防腐剂的溶液经常在含有至多约十个、优选地至多约五个单位剂量的非可再密封的容器中配制,其中典型的单位剂量是1滴至约8滴、优选地1滴至约3滴。

[0129] 通常,对有待治疗的身体部分(例如眼睛)局部地重复施用化合物持续一段时间。优选的给药方案一般将包括定期施用至少一个月、更优选地至少三个月且最优选地至少六个月的一段治疗时期。定期施用可以是每日1、2、3、4或甚至更多次。

[0130] IV. 治疗方法

[0131] 另一方面,提供一种治疗人类眼科疾病的方法。所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所提供的化合物及其实施方案(例如,式(I)、(III)、(IV)、(V)、

(VI)、(VII)的化合物或其衍生物、异构体或对映异构体)。在一个实施方案中,所述施用是局部施用。在一个实施方案中,所述疾病是黄斑变性。在一个实施方案中,所述疾病是由眼内压造成。在一个实施方案中,所述疾病是青光眼。

[0132] 在一个实施方案中,提供一种用-阻断剂(或-肾上腺素能拮抗剂)(包括卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、噻吗洛尔半水合物、马来酸噻吗洛尔、1-选择性拮抗剂如倍他索洛尔及其类似物、或其药学上可接受的盐或前药)的组合治疗。

[0133] 在一个实施方案中,提供一种用肾上腺素能激动剂(包括非选择性肾上腺素能激动剂如硼酸肾上腺素、肾上腺素盐酸盐及地匹福林及其类似物、或其药学上可接受的盐或前药;以及2-选择性肾上腺素能激动剂如阿可乐定、溴莫尼定及其类似物、或其药学上可接受的盐或前药)的组合治疗。

[0134] 在一个实施方案中,提供一种用碳酸酐酶抑制剂(包括乙酰唑胺、二氯磺胺、甲醋唑胺、布林唑胺、多佐胺及其类似物、或其药学上可接受的盐或前药)的组合治疗。

[0135] 在一个实施方案中,提供一种用胆碱能激动剂(包括直接作用的胆碱能激动剂如碳酰胆碱、盐酸毛果芸香碱、硝酸毛果芸香碱、毛果芸香碱及其类似物、或其药学上可接受的盐或前药)的组合治疗。

[0136] 在一个实施方案中,提供一种用胆碱酯酶抑制剂如地美溴铵、二乙氧磷酰硫胆碱、毒扁豆碱及其类似物、或其药学上可接受的盐或前药的组合治疗。

[0137] 在一个实施方案中,提供一种用谷氨酸拮抗剂或其它神经保护剂如Ca²⁺通道阻断剂如美金刚胺、金刚烷胺、金刚烷乙胺、硝化甘油、右啡烷、美沙芬、CGS-19755、二氢吡啶、维拉帕米、依莫帕米、苯并硫氮杂萘、苄普地尔、二苯基丁基哌啶、二苯基哌嗪、HOE 166及相关药物、氟司必林、依利罗地、艾芬地尔、CP-101,606、替巴洛新、2309BT及840S、氟苯桂嗪、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、巴尼地平、异搏定、利多氟嗪、乳酸心可定、氨氯吡啶及其类似物、或其药学上可接受的盐或前药的组合治疗。

[0138] 在一个实施方案中,提供一种用前列腺酰胺如比马前列素、或其药学上可接受的盐或前药的组合治疗。

[0139] 在一个实施方案中,提供一种用前列腺素(包括曲伏前列素、UF0-21、氯前列醇、氟前列醇、13,14-二氢-氯前列醇、异丙基乌诺前列酮、拉坦前列素及其类似物)的组合治疗。

[0140] 在一个实施方案中,提供一种用大麻素(包括CB1激动剂如WIN-55212-2及CP-55940及其类似物、或其药学上可接受的盐或前药)的组合治疗。

[0141] 另一方面,提供一种减轻角膜增厚的方法。所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所提供的化合物及其实施方案(例如式(I)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)的化合物或其衍生物、异构体或对映异构体)。在一个实施方案中,所述受试者患有青光眼。在一个实施方案中,所述受试者患有高眼压症。

[0142] 在一个实施方案中,提供一种使用本文所公开的化合物来制造用于治疗青光眼或高眼压症的药物的方法。在一个实施方案中,化合物具有式(I)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)中的任一者的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(I)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(III)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(IV)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(IVa)-(IVb)中的一个的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(V)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(Va)-(Vd)中的一个的结构。在一个实施方案中,

化合物具有式(VI)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(VIa)-(VIh)中的一个的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(VII)的结构。在一个实施方案中,化合物具有式(VIIa)-(VIIp)中的一个的结构。

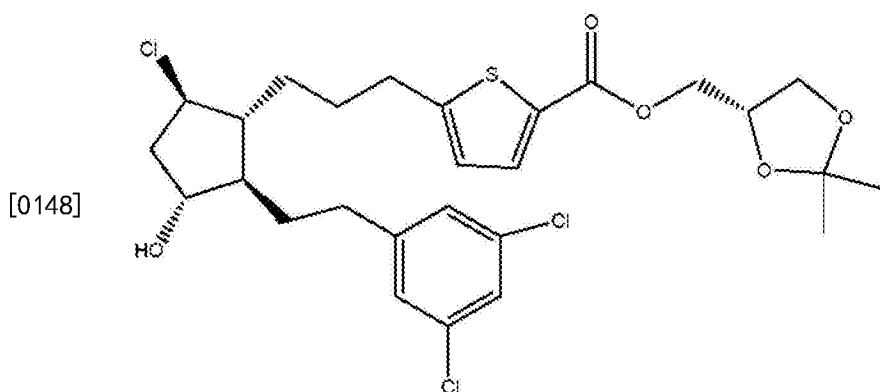
[0143] V. 实施例

[0144] 本文所用的缩写具有其在化学领域中惯常的含义。具体缩写包括以下: TBDMSO: (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基; DMF: 二甲基甲酰胺; EDC: 1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基] 碳二亚胺盐酸盐; DMAP: 4-二甲基氨基吡啶; THF: 四氢呋喃; Bu₄NF: 氟化四丁基铵。

[0145] 实施例1. 合成(R)-5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸2,3-二羟基丙酯(化合物3)。

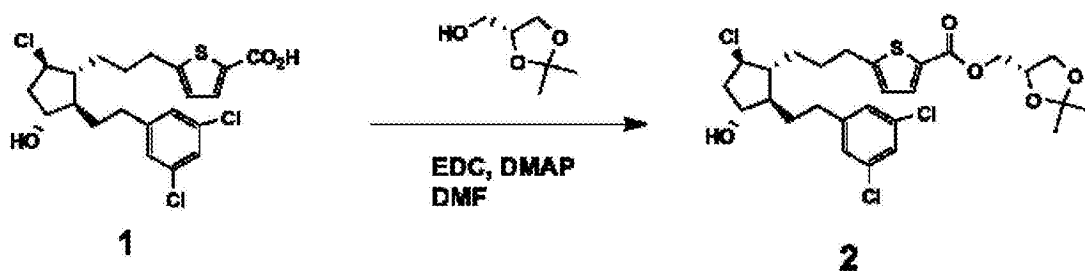
[0146] 化合物3的示例性合成提供于以下方案1中。

[0147] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲酯(化合物2)。

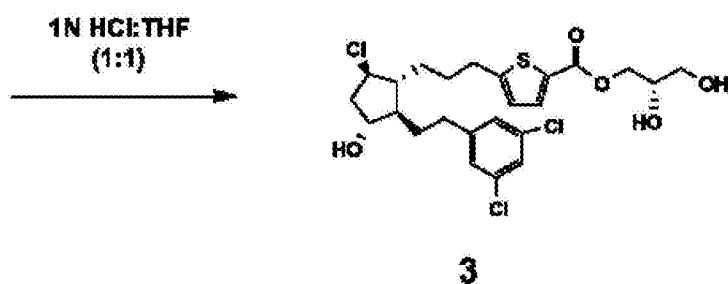


[0149] 在23℃下将(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇(572.2mg, 4.33mmol)添加至化合物1的甲酸(200mg, 0.433mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(55.3mg, 0.453mmol)及N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(91.3mg, 0.476mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液中。搅拌16小时之后,将反应溶液用EtOAc稀释并且用1N HCl、饱和NaHCO₃水溶液、然后用盐水洗涤。将有机部分干燥(MgSO₄),过滤并且在真空中浓缩。通过快速柱色谱(硅胶,2:1己烷/EtOAc)纯化残余物,得到211.7mg(85%)呈澄清粘性油状的丙酮化合物保护的酯2。在23℃下在1N HCl:THF(1:1,3.0mL)的混合物中搅拌酯2(249.0mg, 0.433mmol)24小时。然后用EtOAc稀释反应混合物并且用水、饱和NaHCO₃水溶液、然后用盐水洗涤。将有机部分干燥(MgSO₄),过滤并且在真空中浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,1:1己烷/EtOAc,接着是100% EtOAc)纯化残余物,得到158.8mg(68%)呈澄清粘性油状的双羟基酯化合物3。

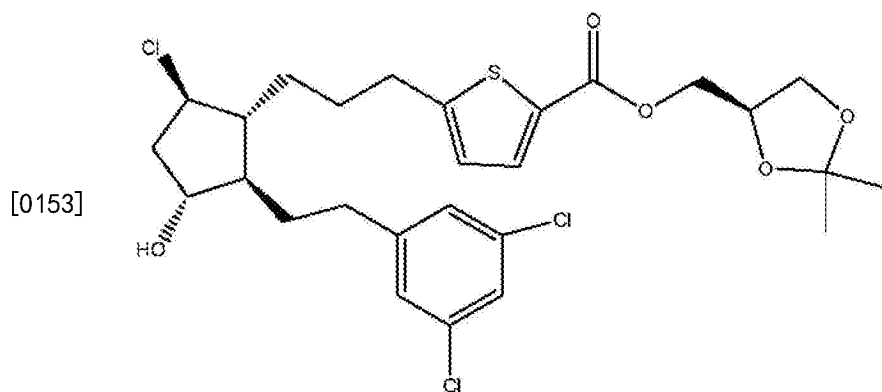
[0150] 方案1:



[0151]

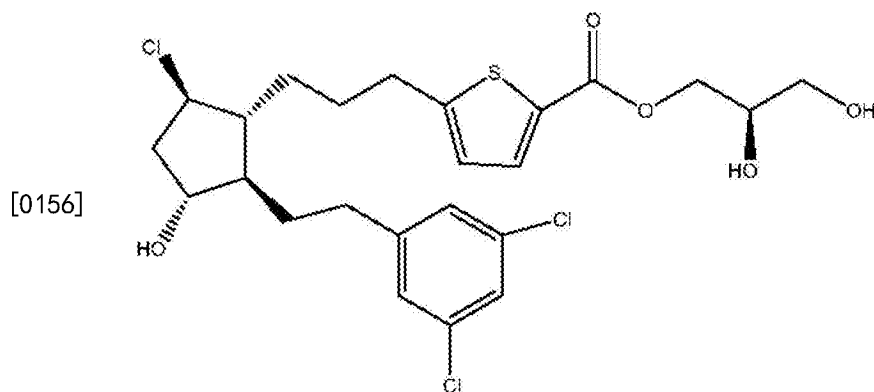


[0152] 实施例2.合成5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲酯(化合物4)。



[0154] 根据以上针对化合物2的制备所述的工序,使用100mg (0.216mmol) 化合物1的甲酸及42.8mg (0.324mmol) (S)-(+)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇,得到72.3mg (58%) 丙酮化合物保护的酯化合物4。

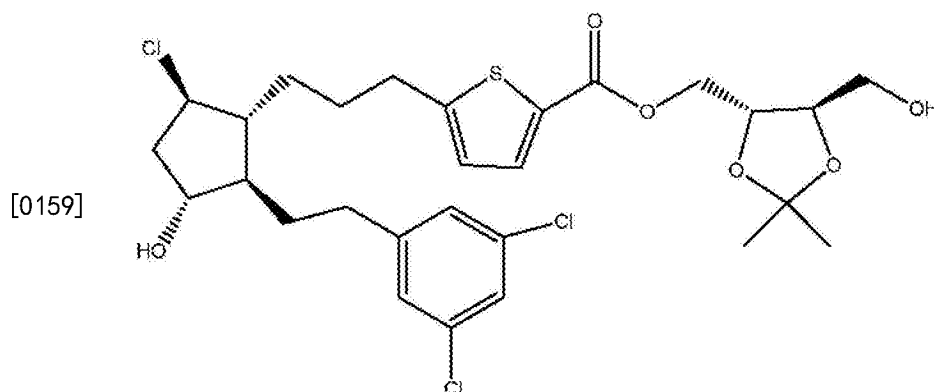
[0155] 实施例3.合成(S)-5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸2,3-二羟基丙酯(化合物5)。



[0157] 根据以上针对化合物3的制备所述的工序,使用72.3mg (0.125mmol) 酯4得到

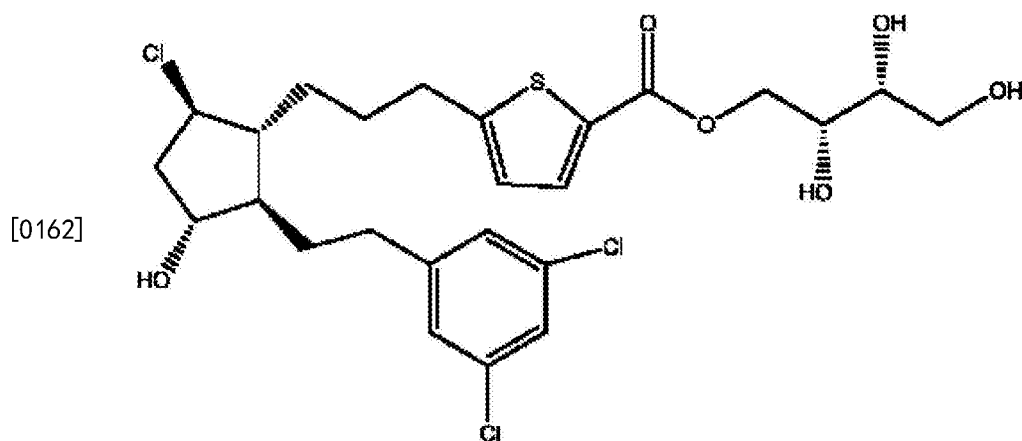
43.5mg (65%) 呈澄清粘性油状的双羟基酯化合物5。

[0158] 实施例4. 合成5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸((4R,5R)-5-(羟基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲酯(化合物6)。



[0160] 根据以上针对化合物2的制备所述的工序,使用100mg (0.216mmol) 化合物1的甲酸及52.5mg (0.324mmol) (4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇,得到41.5mg (31%) 丙酮化合物保护的酯化合物6。

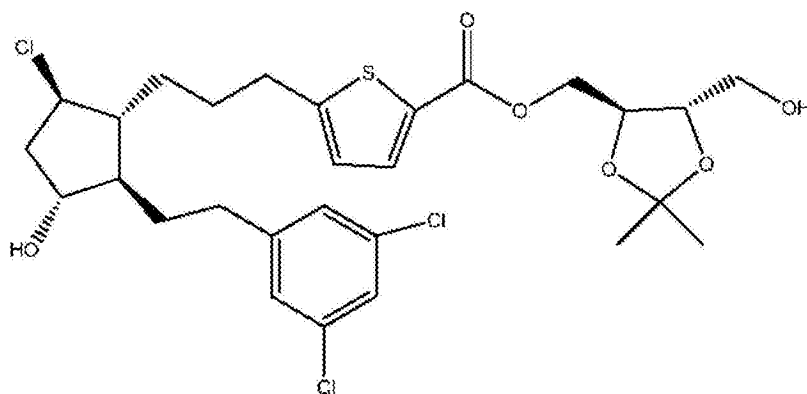
[0161] 实施例5. 合成5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸(2R,3R)-2,3,4-三羟基丁酯(化合物7)。



[0163] 根据以上针对化合物3的制备所述的工序,使用41.5mg (0.069mmol) 酯6得到27.6mg (71%) 呈澄清粘性油状的三羟基酯化合物7。

[0164] 实施例6. 合成5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸((4S,5S)-5-(羟基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲酯(化合物8)。

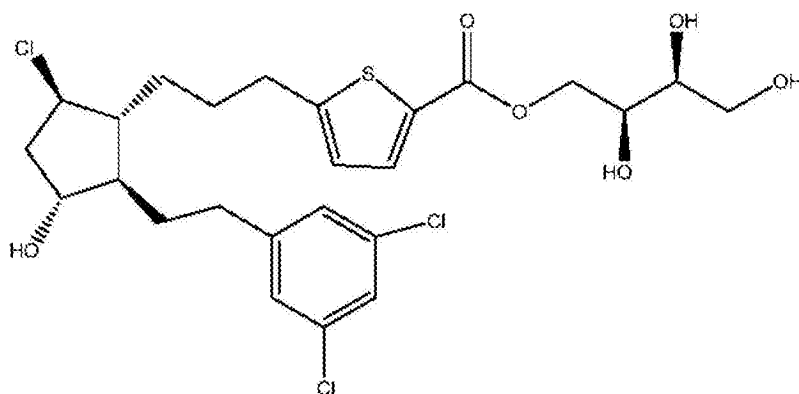
[0165]



[0166] 根据以上针对化合物2的制备所述的工序,使用100mg (0.216mmol) 甲酸1及52.5mg (0.324mmol) ((4S,5S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇,得到71.9mg (55%) 丙酮化合物保护的酯化合物8。

[0167] 实施例7. 合成 (2S,3S)-5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸2,3,4-三羟基丁酯(化合物9)。

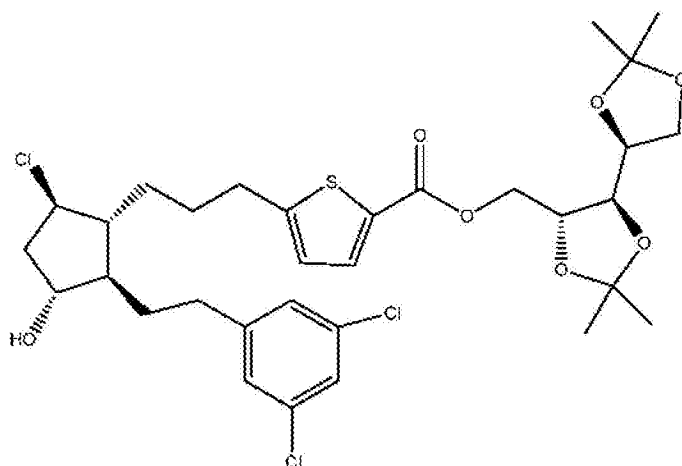
[0168]



[0169] 根据以上针对化合物3的制备所述的工序,使用71.9mg (0.118mmol) 酯8得到39.2mg (59%) 呈澄清粘性油状的三羟基酯化合物9。

[0170] 实施例8. 合成5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸((4R,4'S,5R)-2,2,2',2'-四甲基-[4,4'-二(1,3-二氧戊环)]-5-基)甲酯(化合物10)。

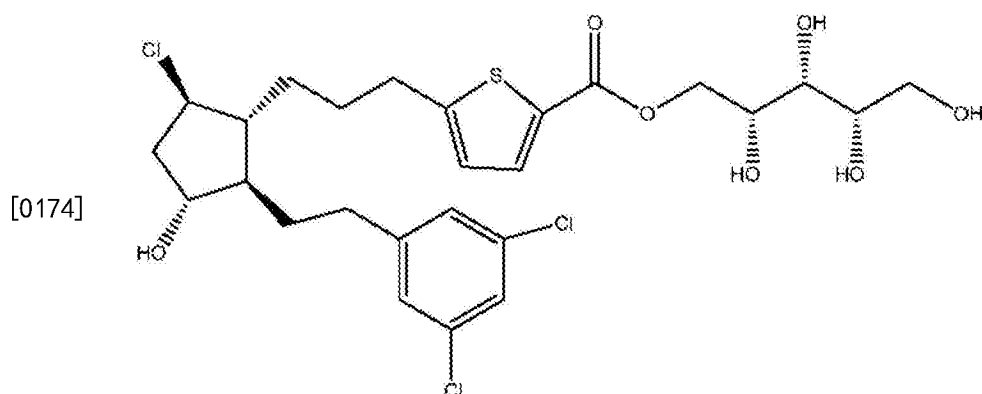
[0171]



[0172] 根据以上针对化合物2的制备所述的工序,使用100mg (0.216mmol) 甲酸1及60.1mg

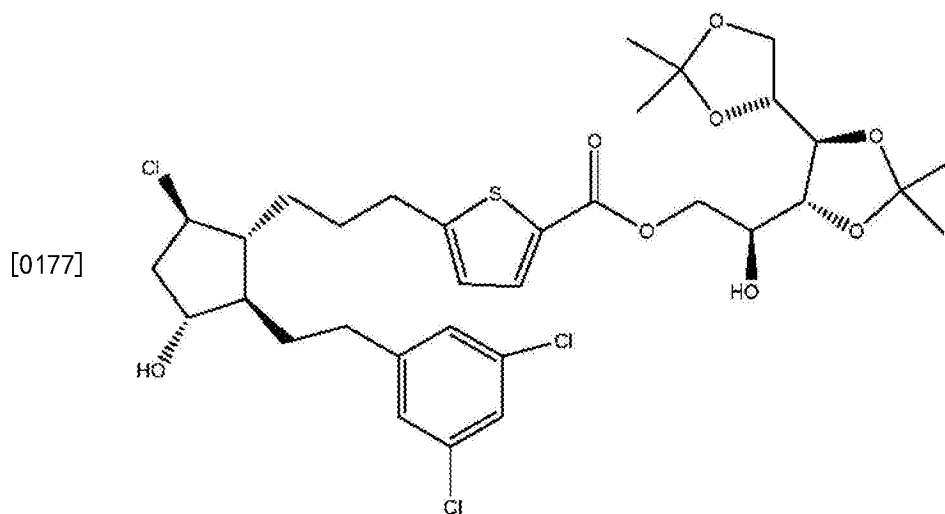
(0.259mmol) ((4S,4'S,5R)-2,2,2',2'-四甲基-[4,4'-二(1,3-二氧戊环)]-5-基) 甲醇,得到79.2mg (52%) 双丙酮化合物保护的酯化合物10。

[0173] 实施例9. 合成 (2R,3R,4S)-5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基) 丙基) 噻吩-2-甲酸2,3,4,5-四羟基戊酯 (11)。



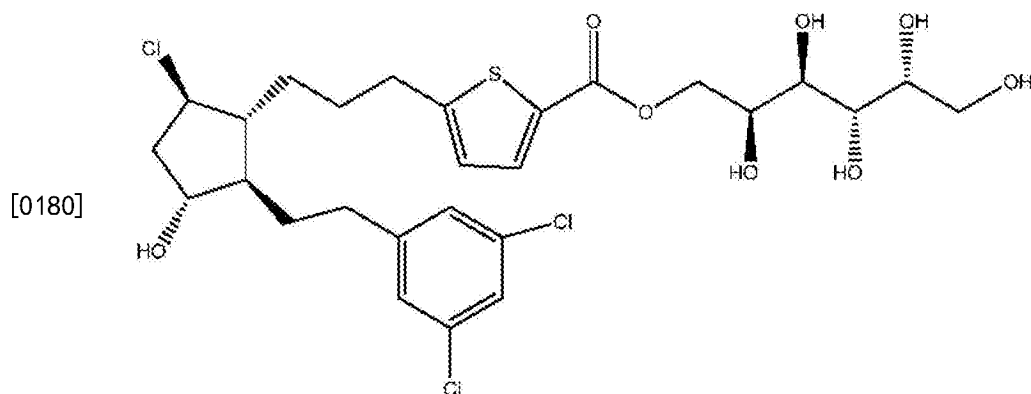
[0175] 根据以上针对化合物3的制备所述的工序,使用79.2mg (0.117mmol) 酯10得到11.8mg (17%) 呈澄清粘性油状的酯化合物11。

[0176] 实施例10. 合成 (S)-5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基) 丙基) 噻吩-2-甲酸2-羟基-2-((4R,4'R,5R)-2,2,2',2'-四甲基-[4,4'-二(1,3-二氧戊环)]-5-基) 乙酯 (化合物12)。



[0178] 根据以上针对化合物2的制备所述的工序,使用100mg (0.216mmol) 甲酸1及67.9mg (0.259mmol) (S)-1-((4R,4'R,5R)-2,2,2',2'-四甲基-[4,4'-二(1,3-二氧戊环)]-5-基) 乙烷-1,2-二醇,得到90.1mg (59%) 双丙酮化合物保护的酯化合物12。

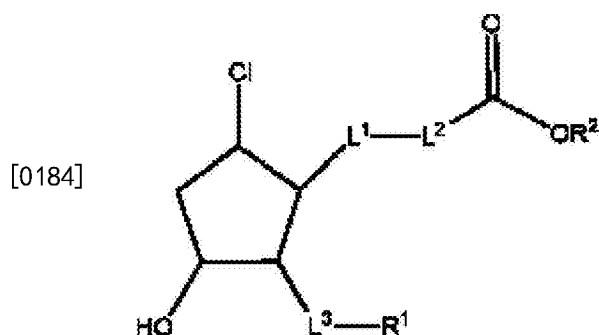
[0179] 实施例11. 合成5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基) 丙基) 噻吩-2-甲酸2,3,4,5,6-五羟基己酯 (化合物13)。



[0181] 根据以上针对化合物3的制备所述的工序,使用65.8mg (0.093mmol) 酯12得到43.5mg (75%) 呈澄清粘性油状的酯13。

[0182] VI. 实施方案

[0183] 实施方案1. 一种具有式(I)的化合物:



[0185] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是取代或未被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基; L^1 是键、取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基或取代或未被取代的2至10元杂亚烷基; L^2 是键、取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基、取代或未被取代的亚芳基或取代或未被取代的杂亚芳基; L^3 是键或取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基;并且 R^2 是取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的杂烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基。

[0186] 实施方案2. 实施方案1的化合物,其中 R^2 是 R^{2A} -取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 烷基或 R^{2A} -取代或未被取代的2至10元杂烷基,其中 R^{2A} 在每次出现时独立地是卤素、羟基、 R^{2B} -取代或未被取代的烷基、 R^{2B} -取代或未被取代的杂烷基、 R^{2B} -取代或未被取代的环烷基、 R^{2B} -取代或未被取代的杂环烷基、 R^{2B} -取代或未被取代的芳基或 R^{2B} -取代或未被取代的杂芳基; R^{2B} 在每次出现时独立地是卤素、羟基、 R^{2C} -取代或未被取代的烷基、 R^{2C} -取代或未被取代的杂烷基、 R^{2C} -取代或未被取代的环烷基、 R^{2C} -取代或未被取代的杂环烷基、 R^{2C} -取代或未被取代的芳基或 R^{2C} -取代或未被取代的杂芳基; R^{2C} 在每次出现时独立地是卤素、羟基、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基或未被取代的杂芳基。

[0187] 实施方案3. 实施方案2的化合物,其中 R^2 是取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

[0188] 实施方案4. 实施方案2或3中任一项的化合物,其中 R^{2A} 是 R^{2B} -取代或未被取代的烷基或 R^{2B} -取代或未被取代的杂烷基。

[0189] 实施方案5. 实施方案2至4中任一项的化合物,其中 R^{2A} 是 R^{2B} -取代或未被取代的烷

基。

[0190] 实施方案6.实施方案2至5中任一项的化合物,其中 R^{2A} 是卤素或羟基。

[0191] 实施方案7.实施方案6的化合物,其中 R^{2A} 是羟基。

[0192] 实施方案8.实施方案1至7中任一项的化合物,其中 L^1 是取代或未被取代的 C_1 - C_6 亚烷基。

[0193] 实施方案9.实施方案1至8中任一项的化合物,其中 L^1 是未被取代的 C_1 - C_6 亚烷基。

[0194] 实施方案10.实施方案1至8中任一项的化合物,其中 L^1 是取代或未被取代的亚丙基。

[0195] 实施方案11.实施方案1的化合物,其中 L^1 是 R^{L1} -取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基或 R^{L1} -取代或未被取代的2至10元杂亚烷基,其中 R^{L1} 在每次出现时独立地是卤素或羟基。

[0196] 实施方案12.实施方案11的化合物,其中 R^{L1} 是羟基。

[0197] 实施方案13.实施方案11的化合物,其中 R^{L1} 是氟。

[0198] 实施方案14.实施方案11的化合物,其中 L^1 是 R^{L1} -取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基。

[0199] 实施方案15.实施方案14的化合物,其中 R^{L1} 是羟基。

[0200] 实施方案16.实施方案14的化合物,其中 R^{L1} 是氟。

[0201] 实施方案17.实施方案11的化合物,其中 L^1 是 R^{L1} -取代或未被取代的 C_2 - C_6 亚烷基。

[0202] 实施方案18.实施方案17的化合物,其中 R^{L1} 是羟基。

[0203] 实施方案19.实施方案17的化合物,其中 R^{L1} 是氟。

[0204] 实施方案20.实施方案11的化合物,其中 L^1 是未被取代的 C_2 - C_6 亚烷基。

[0205] 实施方案21.实施方案11的化合物,其中 L^1 是未被取代的亚丙基。

[0206] 实施方案22.实施方案1至21中任一项的化合物,其中 L^2 是取代或未被取代的亚芳基、取代或未被取代的杂亚芳基或取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基。

[0207] 实施方案23.实施方案1至21中任一项的化合物,其中 L^2 是 R^{L2} 取代或未被取代的亚芳基、 R^{L2} -取代或未被取代的杂亚芳基或 R^{L2} -取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 亚烷基,其中 R^{L2} 是羟基或卤素。

[0208] 实施方案24.实施方案1的化合物,其中 L^2 是 R^{L2} 取代或未被取代的杂亚芳基。

[0209] 实施方案25.实施方案1至24中任一项的化合物,其中 L^2 是未被取代的亚芳基、未被取代的杂亚芳基或未被取代的亚烷基。

[0210] 实施方案26.实施方案25的化合物,其中 L^2 是未被取代的杂亚芳基。

[0211] 实施方案27.实施方案25的化合物,其中 L^2 是未被取代的亚吡啶基、未被取代的亚噻吩基、未被取代的亚吡啶基或未被取代的亚呋喃基。

[0212] 实施方案28.实施方案25的化合物,其中 L^2 是噻吩-2,5-二基。

[0213] 实施方案29.实施方案25的化合物,其中 L^2 是亚丙基-1,3-二基。

[0214] 实施方案30.实施方案1至29中任一项的化合物,其中 R^2 是 R^{2A} -取代或未被取代的 C_1 - C_{10} 烷基,其中 R^{2A} 是羟基。

[0215] 实施方案31.实施方案1至30中任一项的化合物,其中 R^2 是 R^{2A} -取代的 C_3 - C_5 烷基,其中 R^{2A} 是羟基。

[0216] 实施方案32.实施方案1至31中任一项的化合物,其中 L^3 是未被取代的 C_1 - C_6 亚烷基。

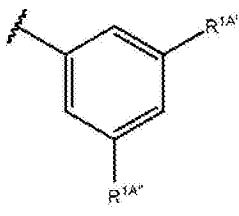
[0217] 实施方案33.实施方案1至32中任一项的化合物,其中 L^3 是未被取代的亚乙基。

[0218] 实施方案34.实施方案1至33中任一项的化合物,其中 R^1 是 R^{1A} -取代或未被取代的芳基或 R^{1A} -取代或未被取代的杂芳基,其中 R^{1A} 是卤素、未被取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OR^{1B}$,其中 R^{1B} 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0219] 实施方案35.实施方案1至34中任一项的化合物,其中 R^1 是 R^{1A} -取代的苯基,其中 R^{1A} 是卤素、未被取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OR^{1B}$,其中 R^{1B} 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0220] 实施方案36.实施方案1至35中任一项的化合物,

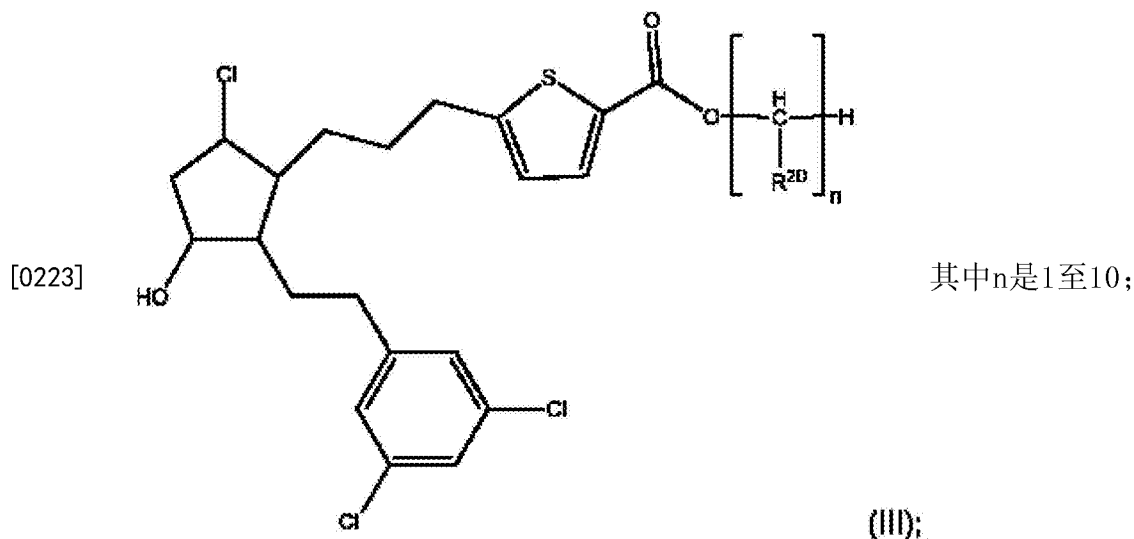
[0221] 其中 R^1 具有下式:



其中 $R^{1A'}$ 和 $R^{1A''}$ 独立地是卤素、未被取代的

C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OR^{1B}$,其中 R^{1B} 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0222] 实施方案37.实施方案1的化合物,其具有下式的结构:



[0224] 并且

[0225] R^{2D} 在每次出现时独立地是氢或羟基。

[0226] 实施方案38.一种眼用药物组合物,其包含实施方案1至37中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。

[0227] 实施方案39.一种治疗人类眼科疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的实施方案1至37中任一项的化合物。

[0228] 实施方案40.实施方案39的方法,其中所述施用是局部施用。

[0229] 实施方案41.实施方案39的方法,其中所述疾病是青光眼。

[0230] 实施方案42.实施方案39的方法,其中所述疾病是黄斑变性。

[0231] 实施方案43.实施方案39的方法,其中所述疾病是由眼内压造成。

[0232] 实施方案44.一种减轻角膜增厚的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的实施方案1至37中任一项的化合物。

[0233] 实施方案45.实施方案44的方法,其中所述受试者患有青光眼。

[0234] 实施方案46.实施方案44的方法,其中所述受试者患有高眼压症。