



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105555364 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201480030418. 5

A61P 29/00(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 04. 09

A61K 45/06(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/00(2006. 01)

1306413. 4 2013. 04. 09 GB

A61K 31/4375(2006. 01)

1306411. 8 2013. 04. 09 GB

A61K 31/47(2006. 01)

A61K 31/4709(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/473(2006. 01)

2015. 11. 26

A61K 31/4741(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/5025(2006. 01)

PCT/GB2014/051108 2014. 04. 09

A61K 31/519(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/167326 EN 2014. 10. 16

(71) 申请人 克雷瑟特分子学探索有限公司

地址 英国剑桥郡

(72) 发明人 艾伦·莱斯利·罗瑟尔

杰里米·吉尔伯特·温特尔

罗伯特·亚瑟·斯科芬

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int. Cl.

A61P 27/02(2006. 01)

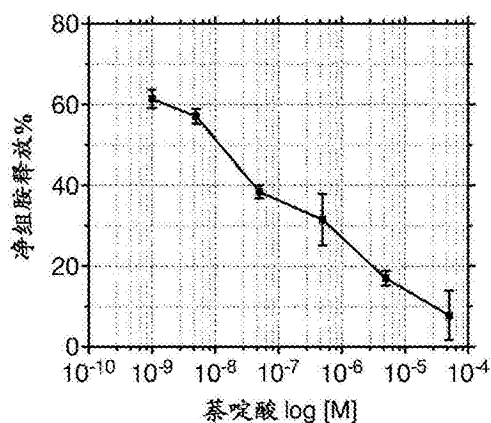
权利要求书3页 说明书11页 附图3页

(54) 发明名称

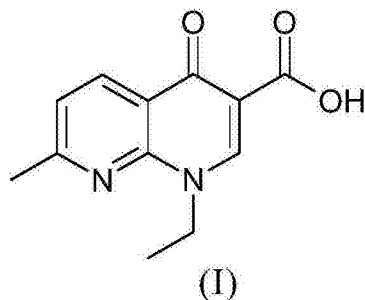
炎症性眼科疾病的局部治疗

(57) 摘要

本发明提供了萘啶酸和萘啶酸类似物,其通过局部施用用于治疗炎症性眼科病症。



1. 式(I)的萘啉酸或其类似物或其药物可接受的盐,其用途是通过局部施用治疗或预防炎症性眼科疾病



2. 根据权利要求1所述的用于所述用途的化合物,其中所述疾病的特征为眼部炎症、干眼症、病理性眼部血管新生和/或视网膜水肿或视网膜下水肿。

3. 根据权利要求1或2所述的用于所述用途的化合物,其中所述眼科疾病为结膜炎,例如过敏性结膜炎、病毒性结膜炎或细菌性结膜炎。

4. 根据权利要求1或2所述的用于所述用途的化合物,其中所述眼科疾病为干眼。

5. 根据权利要求1或2所述的用于所述用途的化合物,其中所述眼科疾病为屈光性眼部手术导致的炎症或干眼。

6. 根据权利要求1或2所述的用于所述用途的化合物,其中所述眼科疾病为葡萄膜炎。

7. 根据权利要求1或2所述的用于所述用途的化合物,其中所述眼科疾病为老年性黄斑变性(ARMD)。

8. 根据权利要求1或2所述的用于所述用途的化合物,其中所述眼科疾病为糖尿病视网膜病变。

9. 根据权利要求1或2所述的用于所述用途的化合物,其中所述眼科疾病为脉络膜新生血管膜(CNVM)、囊状黄斑水肿(CME)、视网膜前膜(ERM)或黄斑裂孔。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述化合物配制用于眼部的局部应用。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述化合物配制用于眼内注射。

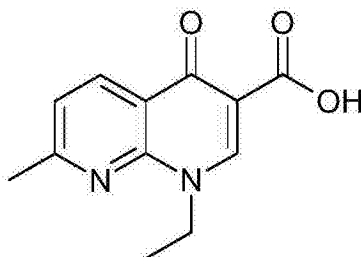
12. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述治疗包括向还施用了一种或多种例如倍氯米松、倍他米松、布地奈德、可的松、地塞米松、氢化可的松、氟替卡松、甲泼尼松、莫美他松、帕拉米松和泼尼松龙的糖皮质激素的患者施用所述化合物。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述治疗包括向还施用了另外治疗剂的患者施用所述化合物,所述治疗剂选自:抑制血管生成的肽,例如血管生成抑制素;抑制血管生成的类固醇,例如乙酸阿奈可他;VEGF或FGF的调节剂,例如Zactima;配制为眼用的非类固醇抗炎药(NSAID),例如氟比洛芬、双氯芬酸和酮咯酸;糖皮质激素,例如甲基泼尼松龙;白三烯调节剂,例如齐留通;抗组胺药,例如西替利嗪、氯雷他定、酮替芬等;和常规的细胞因子/生长因子调节剂,例如环孢素A、磷酸二酯酶抑制剂等。

14. 根据权利要求1、2、7或8所述的用于所述用途的化合物,其中所述化合物是在激光光凝治疗之前、期间、或之后施用。

15. 根据权利要求12或13所述的用于所述用途的化合物, 其中所述化合物与所述其他试剂组合提供。

16. 包含式(I)的萘啶酸、其类似物或其药物可接受的盐的药物组合物, 其用途是通过局部施用来治疗或预防炎症性眼科疾病



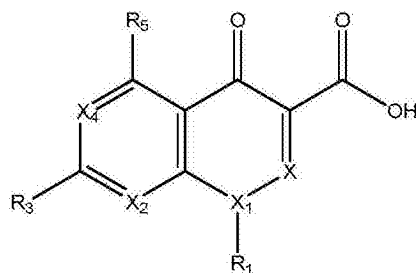
(I)

17. 根据权利要求16所述的用于所述用途的药物组合物, 其中所述疾病的特征为眼部炎症、干眼症、病理性眼部血管新生和/或视网膜水肿或视网膜下水肿。

18. 根据权利要求16或17所述的药物组合物, 其适于对眼部局部递送或适于眼内注射。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的化合物或用于所述用途的药物组合物, 其中所述化合物为萘啶酸或其药物可接受的盐。

20. 根据权利要求1至18中任一项所述的用于所述用途的化合物或用于所述用途的药物组合物, 其中所述萘啶酸类似物为式(II)的化合物



(II)

其中,

X和X₁独立地表示CH或N;

X₂表示C(R₂)或N;

X₄表示C(R₄)或N;

R₁为H、CF₃、CONH₂、CN、卤素、NH₂、NH-烃基、烃基、环烷基或苯基, 并任选地被一个或多个R₆取代; 其中R₁可与R₂形成环的部分;

R₂为H、CF₃、CONH₂、CN、卤素、NH₂、烃基、O-烃基或S-烃基; 其中R₂可与R₁形成环的部分;

R₃为H、CF₃、CONH₂、CN、卤素、NH₂、烃基、O-烃基、吡啶基、环烷基或杂环烷基, 并任选地被一个或多个R₆取代; 其中R₃可与R₄形成环的部分;

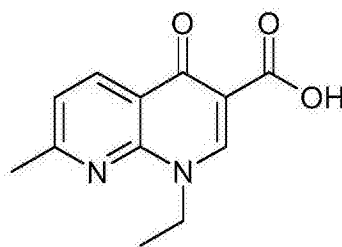
R₄为H、F或O-烃基; 其中R₄可与R₃形成环的部分;

R₅为H、F、Cl、烃基、O-烃基或NH₂;

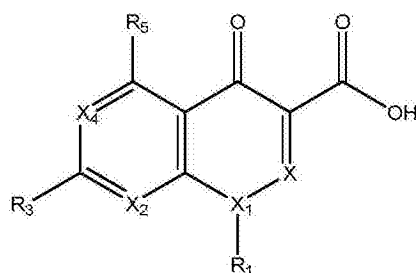
R₆为F、烃基、NH₂、NH-烃基、CH₂NH₂或OH;

或其药物可接受的盐。

21. 通过局部施用式(I)的萘啶酸化合物或式(II)的萘啶酸类似物治疗或预防特征为眼部炎症、干眼症、病理性眼部血管新生和/或视网膜水肿或视网膜下水肿的炎症性眼科疾病的方法



(I)



(II)

其中,

X和X₁独立地表示CH或N;

X₂表示C(R₂)或N;

X₄表示C(R₄)或N;

R₁为H、CF₃、CONH₂、CN、卤素、NH₂、NH-烃基、烃基、环烷基或苯基,并任选地被一个或多个R₆取代;其中R₁可与R₂形成环的部分;

R₂为H、CF₃、CONH₂、CN、卤素、NH₂、烃基、O-烃基或S-烃基;其中R₂可与R₁形成环的部分;

R₃为H、CF₃、CONH₂、CN、卤素、NH₂、烃基、O-烃基、吡啶基、环烷基或杂环烷基,并任选地被一个或多个R₆取代;其中R₃可与R₄形成环的部分;

R₄为H、F或O-烃基;其中R₄可与R₃形成环的部分;

R₅为H、F、Cl、烃基、O-烃基或NH₂;

R₆为F、烃基、NH₂、NH-烃基、CH₂NH₂或OH;

或其药物可接受的盐。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的化合物、用于所述用途的组合物或方法,其中所述(I)或(II)或其药物可接受的盐的量不具有实质性的抗菌活性。

炎症性眼科疾病的局部治疗

发明领域

[0001] 本发明涉及萘啶酸和萘啶酸类似物用于治疗炎症性眼科疾病的局部用途,所述炎症性眼科疾病的特征为眼部炎症、干眼症、病理性眼部血管新生和/或视网膜水肿或视网膜下水肿。

[0002] 发明背景

[0003] 干眼症,或角膜结膜炎,是每年感染数百万人的常见眼科疾病,据报道其总发病率为人口的5%至6%,且出现频率随年龄增长而升高。由于生育力停止引起荷尔蒙改变,因此该病况在绝经后的女性中的流行尤其普遍。干眼症主要由眼前泪膜损坏引起,其会导致暴露的外表面脱水。存在有力的理论基础表明由促炎性细胞因子和生长因子引起的眼部炎症在干眼症的潜在病因中起主要作用。因此,局部施用的抗细胞因子试剂或常规抗炎试剂经常用于干眼症的治疗。其他形式的结膜炎也不能很好地治疗;过敏性结膜炎仅不佳地应答于标准的局部抗过敏治疗,而病毒性结膜炎和细菌性结膜炎经常需要用抗感染药或抗生素来长期治疗。

[0004] 另一个眼内疾病是葡萄膜炎,或葡萄膜的炎症。葡萄膜(葡萄膜(uvea))是由虹膜、睫状体和脉络膜组成的。葡萄膜炎可由外伤、感染或手术引起,并可以感染任何年龄组。该疾病按解剖学分为前、中间、后或弥散。前葡萄膜炎感染包括虹膜的眼前部。也被称为周边葡萄膜炎的中间葡萄膜炎位于睫状体区内紧随虹膜和晶状体之后的区域中心。后葡萄膜炎也可以构成视网膜炎的形式,或可感染脉络膜和视神经。弥散性葡萄膜炎涉及眼的所有部分。葡萄膜炎的最常见的治疗是局部施用经常与其他抗炎药物组合的糖皮质激素。尽管这些药物对治疗许多形式的眼部炎症有效,但它们具有许多副作用,包括眼内炎、白内障和眼内压(IOP)升高。亟需具有改善的副作用性质的强效抗炎试剂,所谓的非类固醇,用于治疗眼科炎症和水肿。

[0005] 视神经和视网膜的疾病和变性病况是世界上失明的主要原因。重要的视网膜变性病况是老年性黄斑变性(ARMD)。ARMD是美国50岁以上人群中最常见的失明原因,且其发病率随着年龄增大而升高。ARMD分为湿性(新生血管性)或干性(非新生血管性),其中该疾病的干性形式最为常见。当中央视网膜变形和变薄(通常与年龄有关并且表现出眼内炎症和眼内血管新生(仅在湿性ARMD中)和/或眼内感染的特征)时,会发生黄斑变性。

[0006] 与糖尿病有关的视网膜病变是I型糖尿病中失明的主要原因,并且在II型糖尿病中也是常见的。视网膜病变的程度取决于糖尿病的持续时间,且通常在糖尿病发病后的十年或更多年开始出现。糖尿病视网膜病变可分为非增生性或增生性,其中非增生性糖尿病视网膜病变的特征为增大的毛细血管通透性、水肿和渗出液,增生性糖尿病视网膜病变的特征为从视网膜延伸到玻璃体的血管新生、瘢痕形成、纤维组织的沉积、以及视网膜脱落的可能性。糖尿病视网膜病变被认为是由于高血糖导致的糖基化蛋白发展而引起的。导致组织氧化损伤、局部炎症和生长因子(例如VEGF和FGF)和炎症介质产生的随后生成的自由基导致与湿性形式的ARMD相同的不适当的血管新生。一些其他的不太常见的视网膜病变包括脉络膜新生血管膜(CNVM)、囊状黄斑水肿(CME)、视网膜前膜(ERM)和黄斑裂孔。现今还没有

药物被批准用于糖尿病视网膜病变或黄斑水肿的治疗。目前标准的治疗是激光光凝法,其通过破坏局部组织,减少了细胞因子和生长因子的产生,但遗憾的是,激光光凝法是细胞破坏性的并引起视力的永久损伤。这些新生血管性疾病有可能单独用抑制血管生成的试剂治疗或结合抗炎药物治疗。

[0007] 屈光性眼部手术是任何用于改善眼屈光状态、并由此降低或消除对眼镜和隐形眼镜的依赖性的眼部手术。这类手术可包括对角膜手术或白内障手术的手术重建(remodeling)。成功的屈光性眼部手术可减轻或消除常见的视力障碍,例如近视、远视和散光。屈光性眼部手术的一般步骤包括:激光消融中的皮瓣技术,其在部分厚度的角膜瓣下进行(例如,激光辅助原位角膜磨镶术-LASIK);表面步骤,其中激光用于消融角膜基质最前端的部分,不需要切割角膜介质的部分厚度,例如,光敏角膜切削术(PRK)和激光辅助上皮下角膜磨镶术(LASEK);角膜切开步骤,例如放射状角膜切开术、弧形角膜切开术和角膜缘松解切开术。屈光性眼部手术之后,在手术处的局部炎症是常见的,并且一般施用局部和/或全身性抗炎药,例如全身性的布洛芬和/或局部的糖皮质激素。此外,在屈光性眼部手术之后可能出现干眼症或角膜结膜炎。这可以是暂时性的或是永久性的。

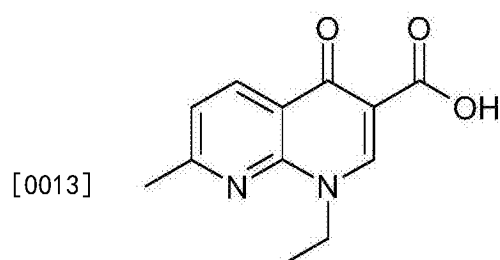
[0008] 膜联蛋白-A1(脂皮质素-1)是36kDa蛋白质,其于20世纪70年代末被首次描述。膜联蛋白-A1在许多细胞类型中均有发现,并且已知其在外源性和内源性糖皮质激素的抗炎活性的调节中起关键的作用。膜联蛋白-A1增强了类固醇的抗炎活性,并且在膜联蛋白-A1敲除的小鼠类固醇对动物炎症模型是无效的,而膜联蛋白-A1自身对动物炎症模型是有效的(Perretti M.和Dalli J. British Journal of Pharmacology(2009)158,p936-946)。

[0009] 无活性膜联蛋白-A1通过糖皮质激素受体刺激的细胞核作用在细胞内释放。所述膜联蛋白-A1被转位至细胞膜,在该处其被蛋白激酶C磷酸化并作为抗炎蛋白释放。磷酸酶PP2A负责通过直接去磷酸化和使蛋白激酶C失活(Yazid S.等人, Pharmacological Reports(2010)62,p511-517)而使膜联蛋白-A1的抗炎活性失活。假定PP2A的抑制剂会提供强效的抗炎试剂。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明涉及萘啶酸和萘啶酸类似物通过局部施用在炎症性眼科病况的治疗中的用途。

[0012] 意外地发现萘啶酸(I)和一些萘啶酸类似物对治疗眼部炎症性病况有效。



萘啶酸(I)

[0014] 发现的是,萘啶酸和一些类似物是磷酸酶PP2A的强效抑制剂,由此增强内源性膜联蛋白-A1的抗炎活性。萘啶酸由于其通过肾途径快速排泄,并由此具有差的全身性药代动力学,所以是治疗泌尿道感染最常用的抗生素。该试剂通常需要每日四次的通过口服途径

施用的治疗来达到抗菌活性。现已发现,使用萘啶酸或萘啶酸类似物或其药物可接受的盐对治疗例如但不限于上文描述的那些炎症性眼科疾病是有效的。

[0015] 因此,根据本发明,通过局部施用式(I)的化合物、式(II)的类似物或其药物可接受的盐来治疗上文描述的炎症性眼科疾病。

[0016] 附图描述

[0017] 图1示出了萘啶酸对人肥大细胞中的净组胺释放%。

[0018] 图2示出了萘啶酸对人肥大细胞中的前列腺素D2释放的抑制。

[0019] 图3示出了人肥大细胞中的膜联蛋白-A1的释放应答于增大的萘啶酸浓度。

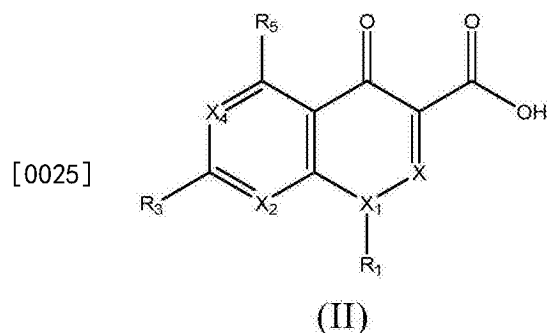
[0020] 图4示出了在过敏性结膜炎的鼠模型中通过萘啶酸使临床评分下降。

[0021] 图5示出了在葡萄膜炎的鼠模型中通过萘啶酸使入侵到视网膜组织中的中性粒细胞下降。

[0022] 发明详述

[0023] 对眼部局部施用萘啶酸(1)、或萘啶酸的药物可接受的盐用于治疗一系列的眼科病况,例如眼部炎症、干眼症、病理性眼部血管新生和视网膜水肿或视网膜下水肿。

[0024] 根据本发明的另一个方面,局部施用通式(II)的化合物,用于炎症性眼科病况的治疗或预防,



[0026] 其中,

[0027] X和X₁独立地代表CH或N;

[0028] X₂代表C(R₂)或N;

[0029] X₄代表C(R₄)或N;

[0030] R₁为H、CF₃、CONH₂、CN、卤素、NH₂、NH-烃基、烃基、环烃基或苯基,并任选地被一个或多个R₆取代;其中R₁可与R₂形成环的部分;

[0031] R₂为H、CF₃、CONH₂、CN、卤素、NH₂、烃基、O-烃基或S-烃基;其中R₂可与R₁形成环的部分,其中所述环为5元或6元的含有一个或多个选自C、N、S和O的原子的饱和或不饱和环;

[0032] R₃为H、CF₃、CONH₂、CN、卤素、NH₂、烃基、O-烃基、吡啶基、环烃基或杂环烃基,并任选地被一个或多个R₆取代;其中R₃可与R₄形成环的部分;

[0033] R₄为H、F或O-烃基;其中R₄可与R₃形成环部分,其中所述环为5元或6元的含有一个或多个选自C、N、S和O的原子的饱和或不饱和环;

[0034] R₅为H、F、Cl、烃基、O-烃基或NH₂;

[0035] R₆为F、烃基、NH₂、NH-烃基、CH₂NH₂或OH。

[0036] 任选地,R₁、R₂和R₃独立地为CF₃、CONH₂、CN、卤素或NH₂;

[0037] 或其药物可接受的盐。

[0038] 烃基指直链或支链的烃基,其含有1至10个碳原子,优选1至6个碳原子,更优选1至3个碳原子。优选的烃基实例为甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0039] 环烃基指3至14个碳原子的并无环杂原子的饱和或部分饱和的环状基团,且含有单环或多环,所述多环包括稠环、桥环和螺环系统,其中所述环烃基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 CF_3 、 CONH_2 、 CN 、卤素、 NH_2 、 NH -烃基、烃基、环烃基或苯基。优选的环烃基实例为环丙基。

[0040] 杂环烃基指饱和的或部分饱和的环状基团,其含有1至14个碳原子和1至6个选自氮、硫或氧的杂原子,并且包含单环和多环系统,所述多环系统包括稠环、桥环和螺环系统,其中所述环烃基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 CF_3 、 CONH_2 、 CN 、卤素、 NH_2 、 NH -烃基、烃基、环烃基或苯基。优选的杂环烃基实例为哌啶、哌嗪和吡咯烷。

[0041] 可被提及的本发明的实施方案包括环烃基和/或杂环烃基未被取代的那些实施方案。

[0042] 本领域的技术人员应认识到,本文提及的治疗延伸至确定病况的预防及治疗。

[0043] 式(II)的化合物包括一些已知的喹诺酮抗生素。已知喹诺酮抗生素是广谱抗生素。其为化学治疗性杀菌药物,并且其通过阻止细菌DNA解旋和复制来起作用。已知的喹诺酮抗生素包括:

[0044] 第一代:西诺沙星、氟甲喹、恶喹酸、吡咯嘧啶酸、吡哌酸、罗索沙星。

[0045] 第二代:环丙沙星、依诺沙星、氟罗沙星、洛美沙星、那氟沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星。

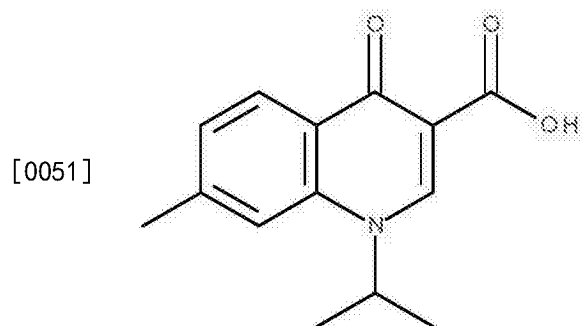
[0046] 第三代:巴洛沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、帕珠沙星、司氟沙星、替马沙星、妥舒沙星。

[0047] 第四代:克林沙星、加替沙星、吉米沙星、莫西沙星、西他沙星、曲伐沙星、普卢利沙星。

[0048] 研发中:加雷沙星、德拉沙星。

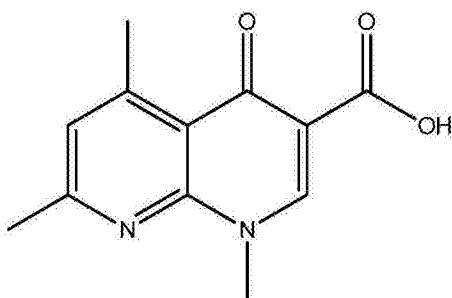
[0049] 兽用:达氟沙星、双氟沙星、恩诺沙星、依巴沙星、马波沙星、奥比沙星、沙氟沙星。

[0050] 用于本发明中的式(II)的化合物包括(但不限于)上文描述的已知的喹诺酮抗生素和新颖的化合物,例如:



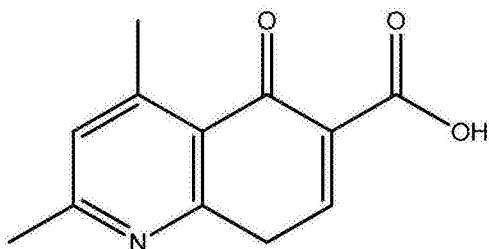
[0052] 1-异丙基-7-甲基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸

[0053]



[0054] 1,5,7-三甲基-4-氧-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-羧酸

[0055]



[0056] 2,4-二甲基-5-氧-5,8-二氢喹啉-6-羧酸

[0057] 可以理解,用于本发明中的化合物包括盐,例如钠盐、钾盐、铵盐、乙二胺盐、精氨酸盐、二乙胺盐、哌嗪盐或N-甲基葡萄糖酰胺盐,而且延伸至其代谢物 and 前体药物。最适合使用游离的酸或盐。

[0058] 用于本发明中的化合物或其药物可接受的盐可以是手性的,并且应理解,本发明包括式(II)的任何非对映异构体和对映异构体。也应理解,本发明包括式(I)和/或式(II)的化合物的任何同位素衍生物。

[0059] 为避免疑义,式(I)和式(II)的化合物可含有以任何其天然同位素或非天然同位素形式的所示出的原子。在这方面,可提及的本发明的实施方案包括下列那些,其中:

[0060] a)式(I)的化合物和/或式(II)的化合物对于化合物的任何原子未进行同位素富集或标记;以及

[0061] b)式(I)的化合物和/或式(II)的化合物对于化合物的一个或多个原子进行同位素富集或标记。

[0062] 本文提及的“同位素衍生物”涉及这两种实施方案中的第二种实施方案。在本发明的具体的实施方案中,式(I)的化合物和/或式(II)的化合物用一个或多个稳定的同位素来同位素富集或标记(对于化合物的一个或多个原子)。因此,可提及的本发明的化合物包括,例如,用一个或多个诸如氘等的原子来同位素富集或标记的式(I)的化合物和/或式(II)的化合物。

[0063] 优选的式(II)化合物的实例包括西诺沙星、氟甲喹、恶喹酸、吡咯嘧啶酸、哌啶酸和罗索沙星。

[0064] 根据本发明,萘啶酸或式(II)的化合物、或其药物可接受的盐用于治疗葡萄膜炎;干眼症;诸如过敏性结膜炎、病毒性结膜炎、细菌性结膜炎和角膜结膜炎的结膜炎;ARMD;CNVM;CME;ERM;黄斑裂孔;包括糖尿病视网膜病变的视网膜病变;以及作为眼科手术的辅助治疗。

[0065] 本发明的化合物的抗炎活性可通过实施例描述的适当的体外试验或体内试验来说明。从IgE攻击的人肥大细胞中释放的组胺(实施例1)和PGD2(实施例2)均被萘啶酸治

疗以与剂量相关形式所抑制。此外,萘啶酸治疗以剂量相关形式增加了膜联蛋白-A1的释放(实施例3)。

[0066] 本发明的化合物的抗炎活性与其抗菌活性无关,并且其抗炎效果可以在萘啶酸或类似物的非抗菌浓度下观察。因此,根据本发明的另一方面,当萘啶酸或类似物或其盐的量、剂量或浓度不具有实质性的抗菌活性时,可以在炎症性眼科病况的治疗或预防中使用萘啶酸(I)或式(II)的类似物、或药物可接受的盐。在细菌感染不作为疾病组成部分的情况下,使用低于抗菌剂量的萘啶酸或类似物、或其盐会避免不必要地暴露于可导致产生细菌抗药性的抗菌活性。

[0067] 根据本发明另外的方面,萘啶酸(I)或式(II)的化合物或萘啶酸的药物可接受的盐可用于增强糖皮质激素的抗炎作用。这种活性已通过使用适当的体外试验和体内试验证实。因此,本发明的化合物与类固醇一同使用允许使用低于常规治疗剂量的、并因此无害的类固醇剂量,且大幅增强了抗炎活性。根据本发明,当患者也被施用一种或多种糖皮质激素时可使用萘啶酸或式(II)的化合物、或其药物可接受的盐,或其中提供本发明的化合物与一种或多种糖皮质激素的组合。可在本发明中使用的糖皮质激素包括,但不限于,倍氯米松、倍他米松、布地奈德、可的松、地塞米松、氢化可的松、氟替卡松、氟轻松、氟米龙、二氟泼尼酯、氯替泼诺、曲安西龙、甲泼尼松、莫美他松、帕拉米松和泼尼松龙。特别优选的是组合泼尼松龙、地塞米松、氟轻松、氟米龙、二氟泼尼酯、氯替泼诺或曲安西龙中的一种或多种使用。

[0068] 根据本发明,当患者也被施用另外治疗剂或与另外治疗剂组合时,可使用萘啶酸、式(II)的类似物或药物可接受的盐,其中所述治疗剂选自抑制血管生成的肽,例如血管生成抑制素;抑制血管生成的类固醇,例如乙酸阿奈可他;VEGF或FGF调节剂,例如Zactima;配制为眼用的非类固醇抗炎药(NSAIDs),例如氟比洛芬、双氯芬酸和酮咯酸;白三烯调节剂,例如齐留通(zileuton);抗组胺剂,例如西替利嗪、氯雷他定、酮替芬等;诸如抗菌药、抗病毒药和抗真菌剂的抗生素,例如杆菌肽(bactitracin)、氯霉素、环丙沙星、夫西地酸、庆大霉素、左氧氟沙星、单独的新霉素和结合多粘菌素和短杆菌肽的新霉素、拿草特、二溴拿草特;和常规的细胞因子/生长因子调节剂,例如环孢素A、磷酸二酯酶抑制剂等。式(1)的化合物或其盐也可以在激光光凝治疗之前、期间、或之后施用。激光光凝治疗用于诸如糖尿病视网膜病变和老年性黄斑变性的治疗。

[0069] 当施用具有抗菌活性的量、或无抗菌活性量或基本无抗菌活性的量时,萘啶酸、式(II)的类似物或其盐可用于治疗眼部炎症性病况。无实质性的抗菌活性意味着活性剂的浓度对于涉及感染性眼部病况中的致病细菌的生长不具有临床相关的活性。对于敏感菌株,该浓度小于约1 μ g/ml。

[0070] 本文描述的化合物可作为抗炎剂使用来治疗眼部炎症。在一些实例中,上文描述的眼部炎症或眼科疾病可伴有眼部的微生物感染。这种感染可以是真菌的、病毒的或细菌的。萘啶酸、式(II)的类似物或其盐可用于治疗存在微生物感染或不存在微生物感染情况下的眼部炎症。当存在眼部微生物感染时,可以除抗生素之外或与抗生素组合施用本发明的化合物。优选的抗生素包括,但不限于,杆菌肽、氯霉素、环丙沙星、夫西地酸、庆大霉素、左氧氟沙星、单独的新霉素或结合多粘菌素和短杆菌肽的新霉素、拿草特、二溴拿草特。

[0071] 萘啶酸、式(II)的类似物或其盐对眼部的施途径是局部的。该途径可以是局部

的或是通过眼内注射的。优选的递送途径是通过对眼部的局部施用,例如对眼表面施用。另一个优选的途径是注射到眼部结构中。

[0072] 萘啶酸、式(II)的类似物或其药物可接受的盐的眼科药物组合物为本发明的另一个方面。适于眼内注射的可注射组合物通常包括可以持续递送至眼部的药物溶液或微粒悬浮液。制剂通常是基于水溶液的,且通常可包括增溶剂,例如但不限于,聚乙烯醇、吐温80solutol、聚氧乙烯蓖麻油(cremophore)和环糊精。这些增溶剂可以组合使用。制剂通常为3-8的pH值范围,该范围被认为是玻璃体内制剂可接受的。为达到可接受的pH值,有时会使用缓冲系统。这些缓冲系统包括但不限于基于柠檬酸盐和磷酸盐的缓冲系统。可以调节玻璃体内制剂的张力以使其保持在期望的范围内,该范围通常为250-360mOsm/kg。例如可通过加入氯化钠来实现张力的调节。玻璃体内制剂通常通过无菌制造生产为单次使用的。可以使用保藏的制剂,例如含有诸如苯甲醇的防腐剂的制剂。注射液的总体积通常会受限制,以使每次注射等于或小于0.1ml,以避免由于显著增大眼部玻璃体液的体积而造成损害。本发明的组合物中的活性试剂的剂量取决于病况的性质和程度、患者的年龄和状况以及本领域技术人员已知的其他因素。在无进一步给药的单次注射或者多次注射中,给予的典型剂量为0.001mg-10mg。通常,按照每周一次的最大频率进行多次注射。

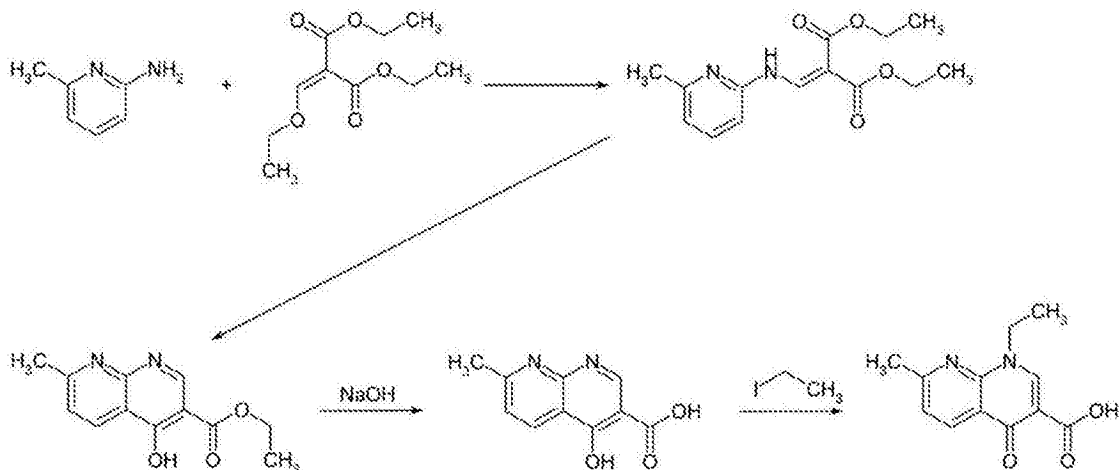
[0073] 局部制剂可以是水溶液(滴眼液)、非水溶液(眼膏)或微粒悬浮液。此类制剂通常用本领域技术人员熟知的方式制造。优选的用于局部递送本发明的化合物的眼科制剂是无防腐剂的,然而可以使用防腐剂。典型的防腐剂包括季铵化合物,例如苯扎氯铵或苄索氯铵等;有机汞制剂,例如乙酸苯汞或硝酸苯汞等;对羟基苯甲酸酯,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯等;以及氯丁醇。防腐剂也可以充当渗透促进剂,所述渗透促进剂可具有提高角膜上皮渗透性并进一步提高眼部生物利用度的有利效果。张力和pH值是局部眼科制剂的重要特性。在实践中发现的是,眼部可以忍受相当于0.6-2%氯化钠的渗透压值范围,不会有明显的不适。在局部眼科制剂中,EDTA或EDTA的盐经常用来调节张力,且还提供防腐作用。优选的制剂具有接近于泪腺的生理pH值(pH 6.5-7.5)的pH值,使流泪和患者的不适最小化。然而,相比高的pH值,低的pH值更容易忍受,因此可接受的pH值范围是pH 4-7.5。可加入到局部眼科制剂中的其他试剂包括粘度调节剂,例如增大制剂粘度的聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMA)。这有利于使排水率最小化,并增加角膜接触时间。

[0074] 本发明的组合物中活性试剂的剂量取决于病况的性质和程度、患者的年龄和状况以及本领域技术人员已知的其他因素。每天一至三次给予的典型的剂量为0.001mg-100mg,例如一天一至三次给予0.1mg至10mg。

[0075] 组合物还可包含一种或多种类固醇和/或另外治疗剂。通常,包含萘啶酸、式(II)的化合物或其药物可接受的盐以及一种或多种类固醇的组合物含有制剂的0.001%至5% wt/wt的类固醇。尽管具体的剂量取决于使用的特殊类固醇,但是由于上文描述的本发明化合物的协同效应,优选类固醇以小于制剂1% wt/wt的低于常规治疗剂量的形式存在。例如,当使用萘啶酸时,组合物中存在的萘啶酸为制剂的0.001%至5% wt/wt,且存在低于制剂1% wt/wt的治疗剂量的类固醇。

[0076] 一般通过多步合成路线来制备萘啶酸,对所述多步合成路线进行多种修改以允许合成萘啶酸的类似物,例如式(II)的类似物:

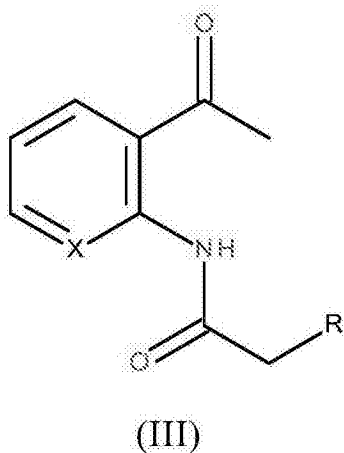
[0077]



[0078] 本发明中使用的式(II)的萘啉酸类似物也可以由多步合成工序制备,如以下方案所示。

[0079] 通过从通式(III)的二取代苯或吡啶化合物开始的环化反应来进行所述合成:

[0080]

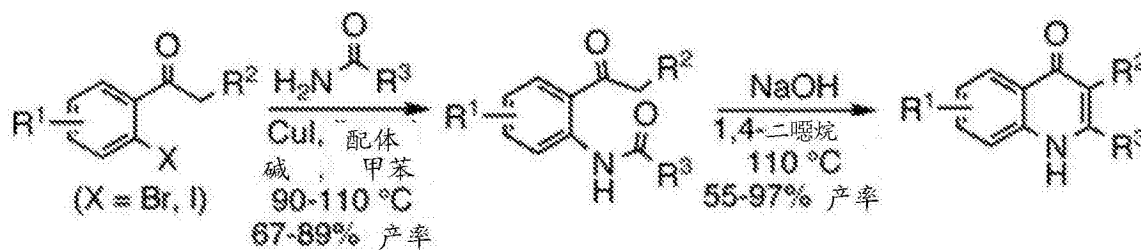


(III)

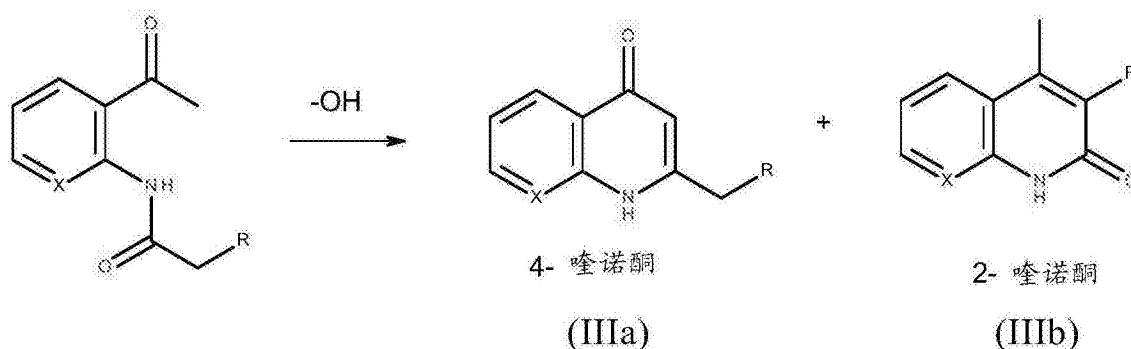
[0081] 其中R为技术人员已知的任何适合的基团,且X为CH或N。

[0082] 然后通过Camps环化反应环化起始原料,以得到通式(IIIa)和(IIIb)的化合物:

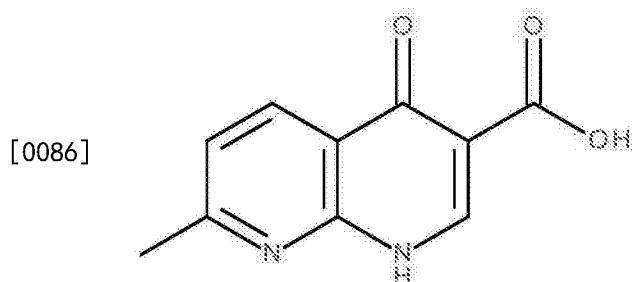
[0083]



[0084]



[0085] 然后可分离式(IIIa)的4-喹诺酮衍生物,并进一步反应形成例如下式的4-喹诺酮衍生物:



[0087] 7-甲基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸

[0088] 式(II)的化合物或其药物可接受的盐的抗炎活性可以通过评估它们抑制组胺或PDG₂从人肥大细胞中释放的能力或促进膜联蛋白-A1释放的能力来确定。

[0089] 以下实施例对本发明进行说明。

实施例

[0090] 实施例1: 萘啶酸对组胺从人肥大细胞中释放的抑制

[0091] 方案: 使用以下方法培养人源脐带肥大细胞。在补充有100ng/ml的人SCF、50ng/ml的IL-6和1ng/ml的IL-3、以及100μg/ml的青霉素/链霉素(Peprotech, 伦敦, 英国)的StemSpan(StemCell Technologies, 格勒诺布尔, 法国)无血清培养基中, 培养商业购得的CD34⁺干细胞2周。八周之后, 在含有10%FCS的StemSpan中培养细胞。每周将细胞传代至新的培养基中。在11至18周之间, 经肥大细胞形态学的显微镜检查、c-kit和Fcε1染色(通过FACS)确认后, 将细胞用于试验。为评估药效, 萘啶酸与等份的在10%FCS培养基中培养的2x10⁵ CDMCs(脐带源肥大细胞)孵育5分钟。

[0092] 组胺释放的测量

[0093] 使用商业购得的酶免疫测定(SPI bio, 斯特拉斯堡, 法国)来检测并量化上清液中释放的组胺。按照制造商的标准方案来进行试验。使用提供的试剂得到0.39-50nM组胺的标准曲线, 且然后在酶标仪中(在405nm)处于60分钟内读取光密度。在一些情况下, 通过在攻击之前冻融细胞来确定组胺的总细胞含量。

[0094] 这些试验的结果在图1中示出。数据清楚地说明了萘啶酸对炎症介质组胺的抑制是剂量相关的。

[0095] 实施例2: 萘啶酸对前列腺素D₂从人肥大细胞中释放的抑制

[0096] 使用实施例1中描述的方法培养人脐带源肥大细胞。

[0097] PGD₂释放的测量

[0098] 使用商业购得的酶免疫测定(Cayman Chemical, 密歇根, 美国)来检测并量化上清液中释放的PGD₂。按照制造商的标准方案进行试验。使用提供的试剂得到78-10,000pg/ml PGD₂的标准曲线,然后在酶标仪中(在405nm处)于60分钟内读取光密度。

[0099] 这些试验的结果在图2中示出。数据说明了萘啶酸对炎症性前列腺素PGD₂的抑制是剂量相关的。

[0100] 实施例3:萘啶酸对膜联蛋白-A1(Anx-A1)从人肥大细胞中释放的促进

[0101] 使用实施例1中描述的方法培养人脐带源肥大细胞。

[0102] 通过ELISA测定条件培养基中的Anx-A1蛋白水平。简言之,用1μg抗Anx-A1mAb 1B的碳酸氢盐缓冲液(pH 9.6)涂布96孔平底ELISA板(Greiner, 格洛斯特郡, 英国),并在4℃下孵育过夜。在碳酸氢盐缓冲液中洗涤后,在室温下用100μL含1%BSA的PBS阻塞可能未经涂布的位点于1小时。在37℃下,于1小时内加入等份样品(100μL)或Anx-A1标准溶液(在0.1%吐温-20的PBS中制备;浓度为10μg/mL至0.001μg/mL)。在PBS/吐温-20中充分清洗后,加入(在37℃下1小时)100μL多克隆兔抗人Anx-A1血清(Zymed, Invitrogen, 佩斯利, 英国;在PBS/吐温-20中以1:1000稀释),之后与结合了碱性磷酸酶(1:1000;Sigma)的驴抗兔IgG一起孵育。通过加入100μL对硝基苯基磷酸盐(1mg/mL的碳酸氢盐缓冲液, pH 9.6)来显色。在酶标仪(Titertek™, 维也纳, 奥地利)中405nm处(用620-nm基准滤光片)读取吸光度。对照标准曲线读出研究样品中的Anx-A1水平,并以ng/ml表示。

[0103] 图3中示出的结果突出了应答于增大的萘啶酸浓度,而从人肥大细胞中释放的抗炎性膜联蛋白-A1增多。

[0104] 实施例4:过敏性结膜炎的鼠模型

[0105] 通过将混有明矾的豚草花粉提取物注射至后爪,使小鼠(Balb/C系)对豚草花粉敏感。单独用明矾使对照组免疫,每组中使用5只动物。

[0106] 对豚草花粉提取物首次免疫后的十一天中,每日通过对眼部施用豚草花粉(150mg/ml的抗原)来攻击小鼠,并且每天施用两次(在用豚草提取物攻击之前和之后)磷酸盐缓冲生理盐水(PBS, 对照)或40μl的2%萘啶酸溶液。所有施用都针对左眼,而右眼充当对照。

[0107] 在第10天,在最后施用豚草抗原后对结膜炎进行评估1小时。使用下表(表1)中显示的临床量表,通过显微镜对结膜炎的发展进行评估。该评估由不知动物的给药方案的操作员进行。

[0108] 表1对鼠结膜炎模型的临床评分系统

	组织	症状	评分			
			0	1	2	3
[0109]	结膜	发红	无 (与对照相同)	一些或微弱	中度 (易检测)	严重
		水肿	无 (与对照相同)	极小但与右眼不同	明显肿胀	严重
	眼睑	发红	无 (与对照相同)	一些或微弱	中度 (易检测)	严重
		水肿	无 (与对照相同)	极小但与右眼不同	明显肿胀	不能睁眼
[0110]	表面	粘液	无 (与对照相同)	细丝	斑块	严重
		眼泪	无 (与对照相同)	轻度膜(slight film)	闪光的	眼泪流出

[0111] 使用非参数Kruskal-Wallis检验与应用的Dunns多重比较检验校正来统计比较每一组的临床评分(图4)。临床评分的评估表明用萘啶酸治疗使结膜炎的发展大幅减弱,只有经免疫的未治疗的动物组显现出不同于未免疫的对照组的疾病临床症状。

[0112] 此外,将结膜切片的组织学分析用于评估迁移的嗜酸性粒细胞进入组织中的数量,其为炎性过程的关键测量。在非免疫的PBS治疗的(对照)动物的组织中没有观察到迁移细胞,而在用PBS治疗的经免疫的动物组织中,所有动物的切片中都看到了迁移的嗜酸性粒细胞(平均 3.75 ± 0.48 S.E.M.)。用萘啶酸的治疗使结膜组织中没有观察到迁移的嗜酸性粒细胞与对照相比大幅减少($p < 0.001$)。此外,以评估结构上变化的结膜组织的组织学检查显示出非免疫的攻击组中正常的有序的上皮表面和极化的上皮表面。然而,用豚草重复攻击并用媒介物(PBS)治疗使结膜炎的特征明显改变,包括非常无序的具有许多入侵细胞的细胞结构,该入侵细胞包括但不限于嗜酸性粒细胞和多形核白细胞。

[0113] 这些观察结果说明了在过敏性结膜炎的鼠模型中外部施用的萘啶酸的活性。

[0114] 实施例5:内毒素诱发的葡萄膜炎的鼠模型

[0115] 研究了局部施用的萘啶酸对葡萄膜炎的潜在治疗功效。通过将媒介物(磷酸盐缓冲生理盐水)或萘啶酸共注射的内毒素脂多糖(LPS 0.5ng/ml)以最终浓度 $0.1\mu\text{g}$ 玻璃体内注射于可选的眼中,在雄性C57BL/6小鼠(每组 $n=5$ 只动物)中诱发实验性葡萄膜炎。另一只眼充当对照。该模型中炎症性反应的特征为在内毒素处理后约15小时(此时对动物进行拣选)炎症性细胞入侵且特别是中性粒细胞入侵到视网膜达到峰值。将动物的视网膜切碎并消化成单细胞悬液。通过荧光激活细胞分选(FACS)分析来测量来自视网膜组织的细胞数。

[0116] 用内毒素诱发葡萄膜炎之后对细胞的浸润分析显示出在与萘啶酸共治(图5中经治疗的组)后,入侵的中性粒细胞明显减少。

[0117] 本试验中,萘啶酸减弱中性粒细胞入侵(疾病关键驱动因素)的能力表明了萘啶酸治疗人葡萄膜炎的潜力。

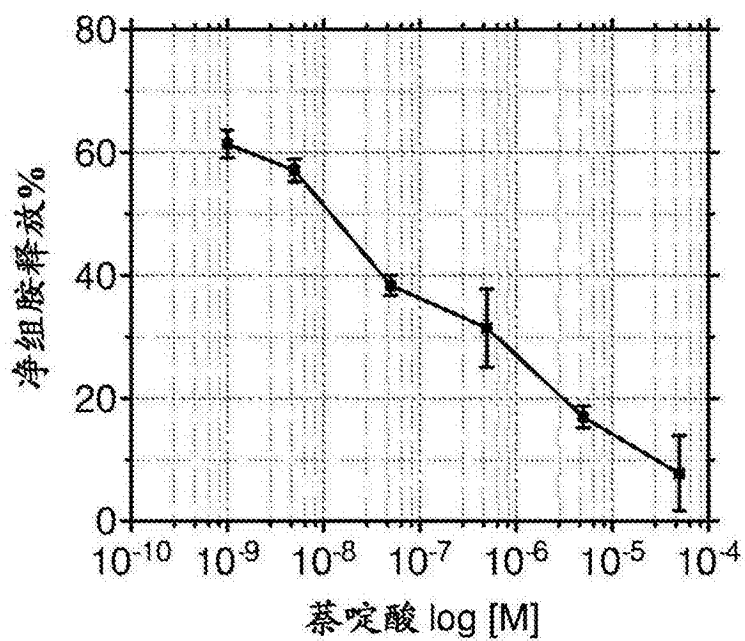


图1

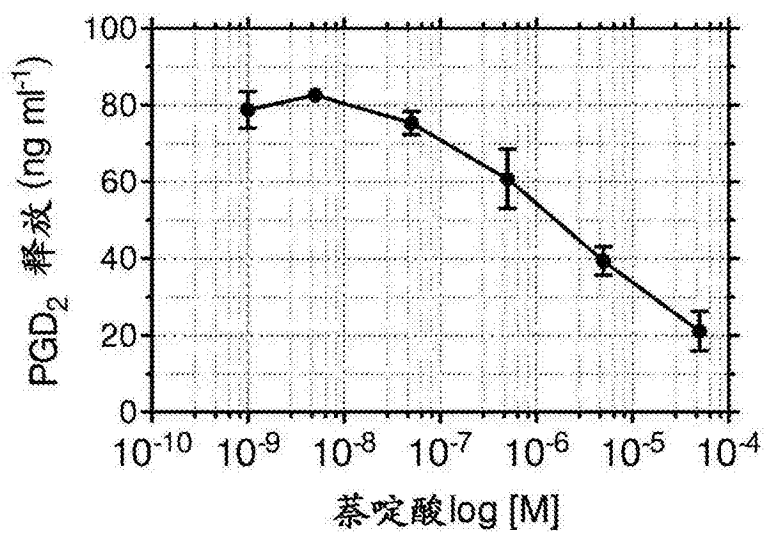


图2

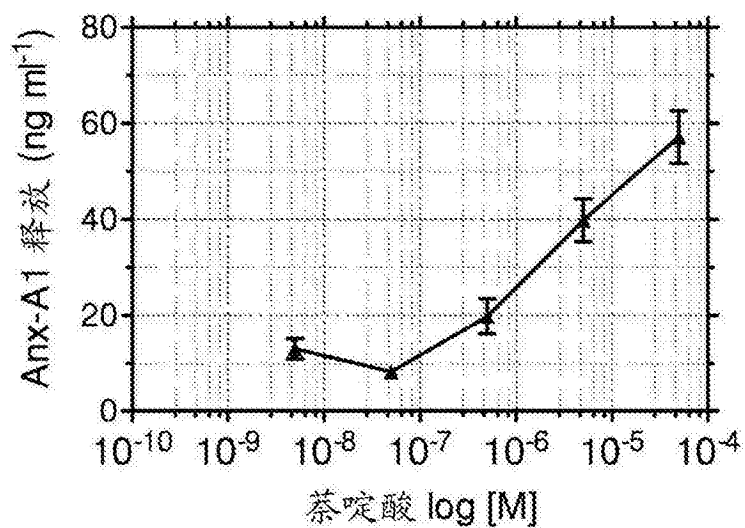


图3

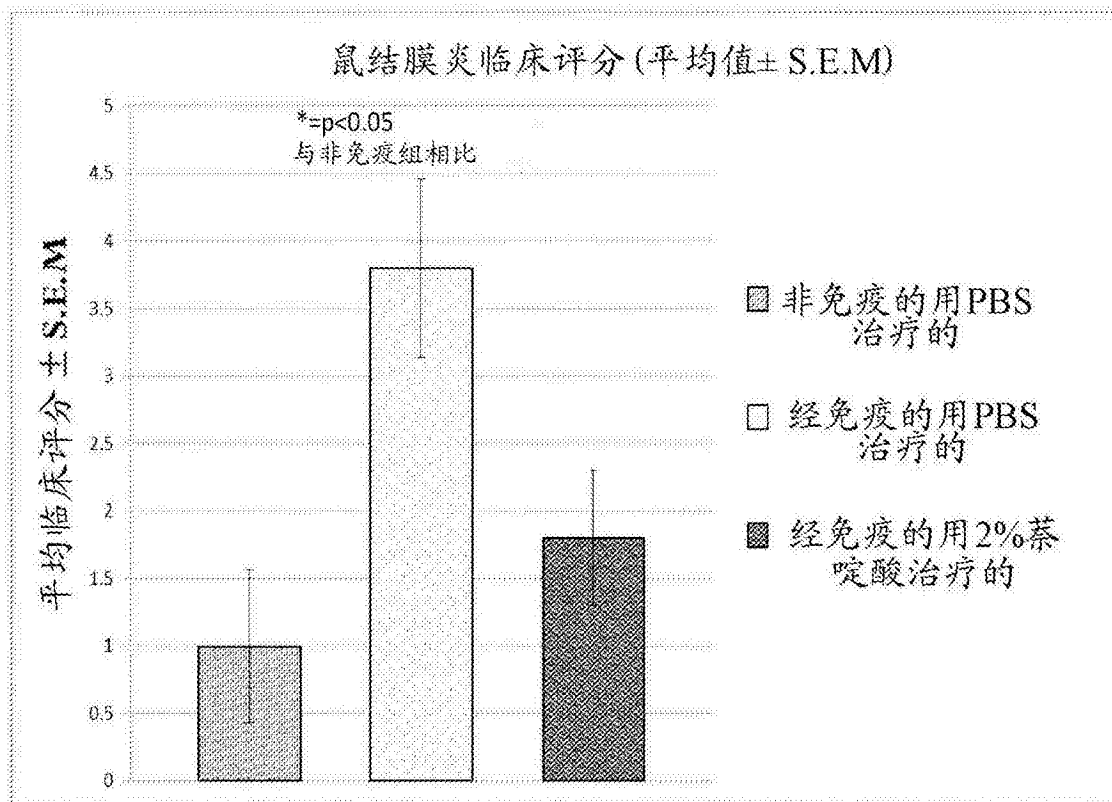


图4

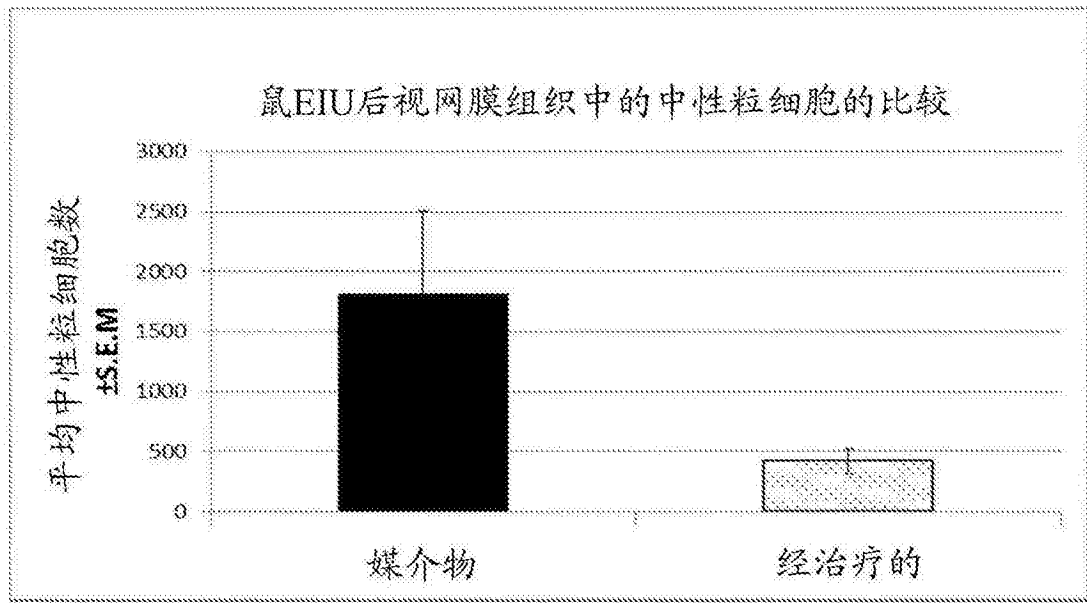


图5