



(10) 授权公告号 CN 114845718 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 16

(21) 申请号 202080087752.X

(22) 申请日 2020.12.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114845718 A

(43) 申请公布日 2022.08.02

(30) 优先权数据
19218062.8 2019.12.19 EP
20156158.6 2020.02.07 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/086993 2020.12.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/123142 EN 2021.06.24

(73) 专利权人 活跃生物技术有限公司
地址 瑞典隆德

(72) 发明人 H·埃里克斯森 乔尔·凯耶
M·特恩格伦

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003
专利代理师 于磊

(51) Int.Cl.
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2013324574 A1, 2013.12.05
WO 2008124828 A1, 2008.10.16
审查员 钟芮娜

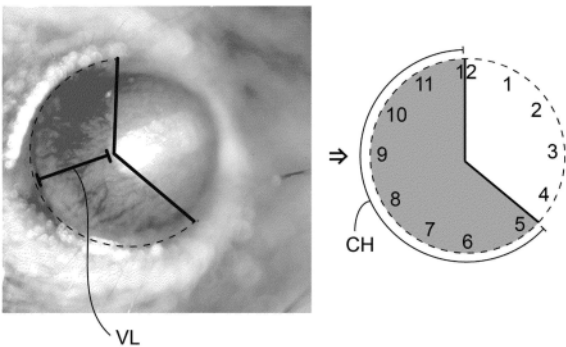
权利要求书3页 说明书31页 附图2页

(54) 发明名称

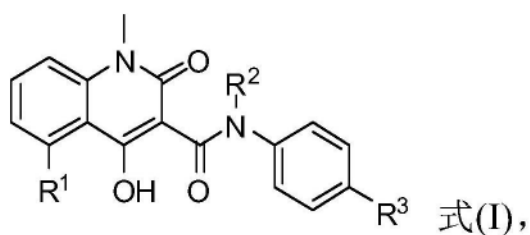
用于治疗与过度血管形成相关的眼部疾病的化合物

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗与眼部的过度血管形成相关的疾病或病症的化合物,所述疾病或病症例如角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成、湿性年龄相关性黄斑变性、增生型糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变和缺血性视网膜病变。



1. 包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的组合物在制备用于治疗眼部疾病或眼部病症的药物中的用途：



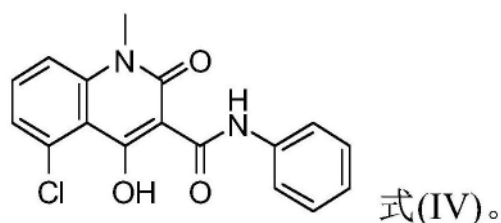
其中：

R^1 是氯, R^2 是乙基或氢, 且 R^3 是氢,

其中所述眼部疾病或眼部病症选自角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成和缺血性视网膜病变。

2. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述化合物是拉喹莫德或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述化合物是式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐：



4. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症选自角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成和角膜血管翳。

5. 根据权利要求4所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症是角膜新血管形成。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症是缺血性视网膜病变。

7. 根据权利要求6所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症选自增生型糖尿病视网膜病变和早产儿视网膜病变。

8. 根据权利要求7所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症是增生型糖尿病视网膜病变。

9. 根据权利要求7所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症是早产儿视网膜病变。

10. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症选自脉络膜新血管形成和视网膜新血管形成。

11. 根据权利要求10所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症是脉络膜新血管形成。

12. 根据权利要求10所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症是视网膜新血管形成。

13. 根据权利要求12所述的用途, 其中所述眼部疾病或眼部病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

14. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中所述组合物包含血管生成抑制剂。

15. 根据权利要求14所述的用途, 其中所述血管生成抑制剂是阿柏西普。

16. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中所述组合物包含VEGF抑制剂。

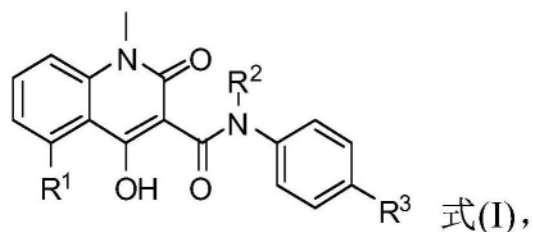
17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述VEGF抑制剂选自阿柏西普、雷珠单抗、贝伐珠单抗、布西珠单抗、abicipar pegol、康柏西普和法瑞西单抗。

18. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述组合物包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

19. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中施用途径是外用或全身施用途径。

20. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中施用途径是口服、玻璃体内、结膜下、球后或前房内施用途径。

21. 包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物与血管生成抑制剂联合在制备用于治疗眼部疾病或眼部病症的药物中的用途:



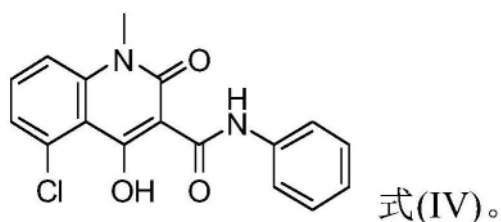
其中:

R^1 是氯, R^2 是乙基或氢,且 R^3 是氢,

其中所述眼部疾病或眼部病症选自角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成和缺血性视网膜病变。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中所述化合物是拉喹莫德或其药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求21所述的用途,其中所述化合物是式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐:



24. 根据权利要求21至23中任一项所述的用途,其中所述血管生成抑制剂是阿柏西普。

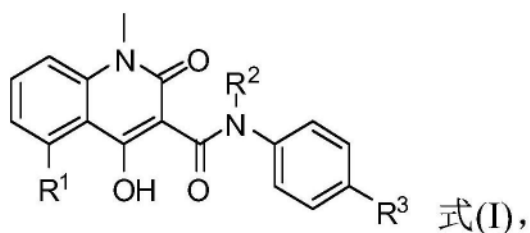
25. 根据权利要求21至23中任一项所述的用途,其中所述眼部疾病或眼部病症选自增生型糖尿病视网膜病变和早产儿视网膜病变。

26. 根据权利要求24所述的用途,其中所述眼部疾病或眼部病症选自增生型糖尿病视网膜病变和早产儿视网膜病变。

27. 根据权利要求21至23中任一项所述的用途,其中所述眼部疾病或眼部病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

28. 根据权利要求24所述的用途,其中所述眼部疾病或眼部病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

29. 包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物与VEGF抑制剂联合在制备用于治疗眼部疾病或眼部病症的药物中的用途:



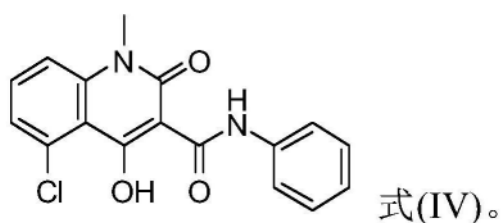
其中:

R^1 是氯, R^2 是乙基或氢,且 R^3 是氢,

其中所述眼部疾病或眼部病症选自角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成和缺血性视网膜病变。

30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述化合物是拉喹莫德或其药学上可接受的盐。

31. 根据权利要求29所述的用途,其中所述化合物是式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐:



32. 根据权利要求29至31中任一项所述的用途,其中所述VEGF抑制剂选自阿柏西普、雷珠单抗、贝伐珠单抗、布西珠单抗、abicipar pegol、康柏西普和法瑞西单抗。

33. 根据权利要求29至31中任一项所述的用途,其中所述眼部疾病或眼部病症选自增生型糖尿病视网膜病变和早产儿视网膜病变。

34. 根据权利要求32所述的用途,其中所述眼部疾病或眼部病症选自增生型糖尿病视网膜病变和早产儿视网膜病变。

35. 根据权利要求29至31中任一项所述的用途,其中所述眼部疾病或眼部病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

36. 根据权利要求32所述的用途,其中所述眼部疾病或眼部病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

用于治疗与过度血管形成相关的眼部疾病的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗与眼部的过度血管形成相关的疾病或病症的化合物和组合,所述疾病或病症例如角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳(corneal pannus)、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成、湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration)、增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy)、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity)和缺血性视网膜病变(ischemic retinopathy)。

背景技术

[0002] 拉喹莫德和他喹莫德

[0003] 拉喹莫德(Laquinimod)和他喹莫德(tasquinimod)是第二代喹啉-3-甲酰胺化合物,已被开发为口服免疫调节剂,分别预期用于治疗复发性多发性硬化症(MS)和未接受化疗的转移性前列腺癌(metastatic chemo-naïve prostate cancer, mCRPC)。

[0004] 拉喹莫德的疗效和安全性已在1-3期临床研究中进行了评估,基于在复发性MS患者中暴露于高达0.6mg的日剂量超过14000患者年(patient years),它具有得到确认的临床安全性特征。来自MS临床开发项目的数据已经表明了对每年复发率(复发性MS中广泛使用的终点)一致的临床益处。拉喹莫德治疗还导致某些残疾进展指标。

[0005] 已在全球随机安慰剂对照的2期和3期研究中评估了他喹莫德的功效和安全性。在2期和3期研究中,他喹莫德治疗显著延迟了疾病进展(主要终点)。

[0006] 眼部病症

[0007] 许多眼部疾病和病症没有早期症状。它们可能是无痛的,并且在疾病变得相当严重之前,患者可能看不到他们的视力变化。因此,预防、治疗和/或延缓这些疾病或病症的进展是至为重要的。

[0008] 年龄相关性黄斑变性(AMD)是一种影响60岁以上个体的破坏性疾病。它是发达国家中不可逆转的重度视力丧失的主要原因。该疾病导致敏锐和中央视觉的损害。中央视觉是清晰地看到物体以及阅读和驾驶等日常任务所必需的。AMD影响黄斑,即可以让眼睛看到微细节的视网膜的中央部分。AMD有两种形式——湿性和干性。

[0009] 干性AMD是指黄斑作为衰老过程的一部分而随着时间变薄,逐渐模糊中央视觉。干性形式更常见,占AMD病例的70-90%,并且比湿性形式进展更慢。随着时间的推移,随着黄斑功能的减少,受影响的眼睛会逐渐失去中央视觉。干性AMD通常影响双眼。干性AMD最常见的早期体征之一是玻璃疣。

[0010] 渗出性(“湿性”)或新生血管形式的AMD,即湿性AMD,由于脉络膜血管层(choriocapillaris)中的异常血管生长(脉络膜新血管形成)通过Bruch氏膜导致视力丧失,最终导致黄斑下方的血液和蛋白质渗漏。如果不进行治疗,这些血管的出血、渗漏和瘢痕形成可能导致视网膜色素上皮的脱落和对光感受器的不可逆损害和快速的视力丧失。

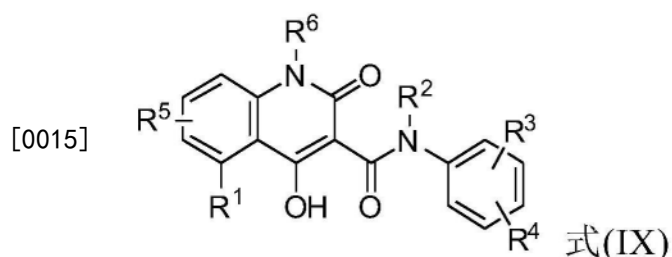
发明内容

[0011] 如上文所述,非常需要治疗与过度血管形成相关的眼部疾病或眼部病症,例如湿性年龄相关性黄斑变性。这种治疗可以潜在地预防或减少对眼部组织如黄斑的损害,这将显著改善患有这种眼部疾病或眼部病症的受试者的预后。

[0012] 本公开涉及包含式(I)的化合物的组合物,其用于治疗与眼部的过度血管形成相关的眼部疾病或眼部病症。本公开的发明人惊奇地发现,对眼部组织的诱发的血管形成进行治疗导致角膜或脉络膜的血管形成减少。更具体地,发明人惊奇地发现,包含本发明化合物的组合物抑制激光诱发的脉络膜新血管形成大鼠模型中的脉络膜新血管形成。发明人还在小鼠模型中发现了在治疗生长因子刺激的新血管形成中的令人惊讶的效果,其中包含本发明化合物的组合物能够减少血管形成的面积。这些发现为治疗与眼部的过度血管形成相关的疾病和病症提供了一种全新的方法,这可能会为患有诸如以下的疾病的患者带来更好的预后:角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成、湿性年龄相关性黄斑变性、增生型糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变和缺血性视网膜病变。

[0013] 因此,本公开提供了包含根据式(I)至(IX)中任一项的化合物的组合物,其用于治疗眼部疾病或眼部病症。

[0014] 本公开的一个方面提供了一种组合物,其包含根据式(IX)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0016] 其中

[0017] R¹选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,

[0018] R²选自氢和C1-C4烷基,例如甲基、乙基或乙烯基,

[0019] R³选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,

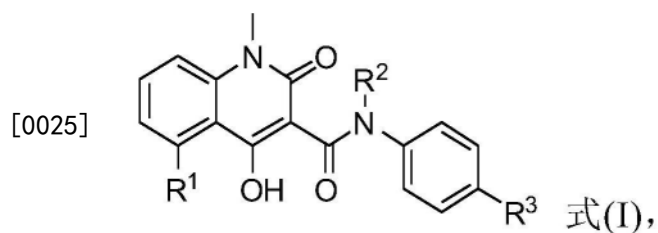
[0020] R⁴选自氢、氟和氯,条件是仅当R³选自氟和氯时,R⁴选自氟和氯,

[0021] R⁵是氢或羟基,且

[0022] R⁶是甲基或氢,

[0023] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。

[0024] 在一个方面,提供了一种组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0026] 其中：

[0027] R^1 是氯, R^2 是乙基, 且 R^3 是氢,

[0028] R^1 是甲氧基, R^2 是甲基, 且 R^3 是三氟甲基,

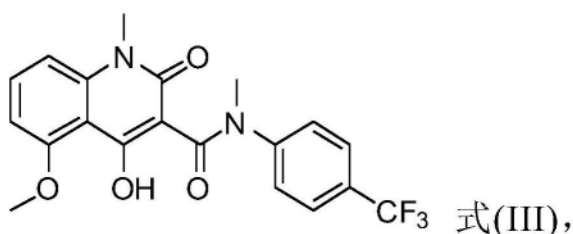
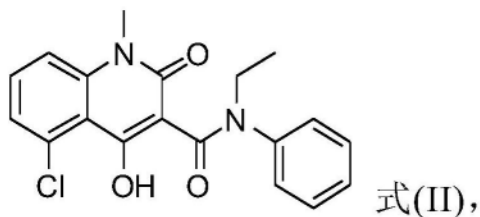
[0029] R^1 是氯, R^2 是氢, 且 R^3 是氢,

[0030] 或者

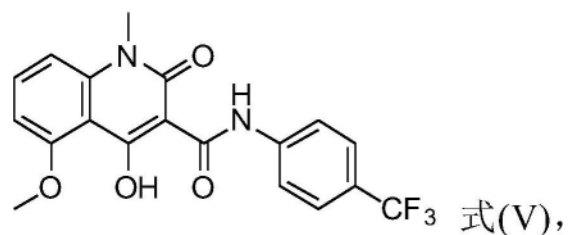
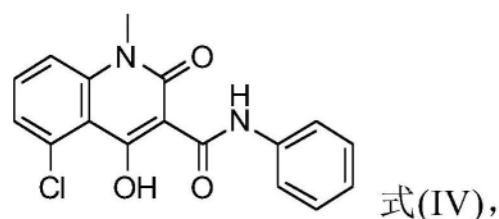
[0031] R^1 是甲氧基, R^2 是氢, 且 R^3 是三氟甲基;

[0032] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。

[0033] 本公开的一个具体方面提供了一种组合物, 其包含式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0034]



[0035] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。

[0036] 本公开的一个具体方面提供了一种组合物, 其包含选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

[0037] 拉喹莫德,

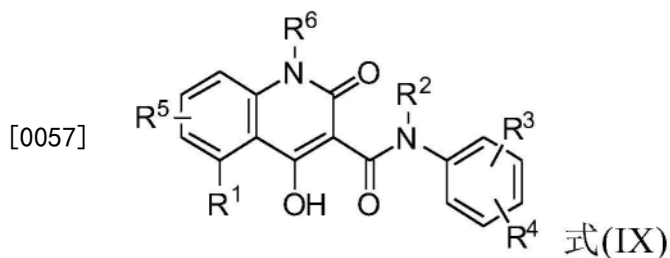
[0038] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0039] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

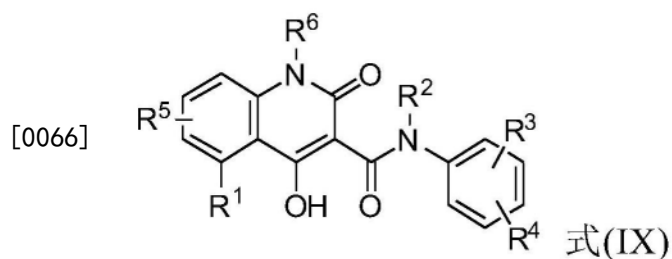
[0040] 5-氯-N-乙基-4-羟基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0041] 5-氯-N-乙基-4,8-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

- [0042] 5-氯-N-乙基-4,7-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0043] 5-氯-N-乙基-4,6-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0044] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-N-乙基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0045] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0046] N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0047] 5'-氯-1-乙基-1'-甲基-2'H-螺[吡啶啉-3,3'-喹啉]-2,2',4'(1'H)-三酮,
[0048] 他喹莫德,
[0049] 4-羟基-5-甲氧基-N-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0050] 4,5-二羟基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0051] 4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0052] 4,6-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0053] 4,7-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,和
[0054] 4,8-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
[0055] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。
[0056] 本公开的一个方面提供了一种治疗眼部疾病或眼部病症的方法,其中所述方法包括施用一种组合物,该组合物包含根据式 (IX) 的化合物或其药学上可接受的盐:



- [0058] 其中
[0059] R^1 选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,
[0060] R^2 选自氢和C1-C4烷基,例如甲基、乙基或乙烯基,
[0061] R^3 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,
[0062] R^4 选自氢、氟和氯,条件是仅当 R^3 选自氟和氯时, R^4 选自氟和氯,
[0063] R^5 是氢或羟基,且
[0064] R^6 是甲基或氢。
[0065] 本公开的一个方面提供了根据式 (IX) 的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗眼部疾病或眼部病症的药物的用途:



[0067] 其中

[0068] R^1 选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基，

[0069] R^2 选自氢和C1-C4烷基，例如甲基、乙基或乙烯基，

[0070] R^3 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基，

[0071] R^4 选自氢、氟和氯，条件是仅当 R^3 选自氟和氯时， R^4 选自氟和氯，

[0072] R^5 是氢或羟基，且

[0073] R^6 是甲基或氢。

附图说明

[0074] 图1:具有清晰可见的血管形成的小鼠眼睛的照片。叠加图说明了如何测量从边缘血管到颗粒和连续圆周区域的平均血管长度(VL) (以时钟小时=CH表示)。

[0075] 图2:对VEGF诱发的角膜血管形成的抑制。Laquin.=拉喹莫德。安维汀(Avastin) 5mg/kg提供了100%抑制(参考)。每日两次0.5mg/kg拉喹莫德的剂量不提供抑制。每日两次2.5mg/kg拉喹莫德的剂量提供46%的抑制。每日四次0.5mg/kg拉喹莫德的剂量提供8%的抑制。每日四次2.5mg/kg拉喹莫德的剂量提供50%的抑制。

[0076] 图3:对bFGF诱发的角膜血管形成的抑制。Laquin.=拉喹莫德。索坦(Sutent) 40mg/kg提供80%的抑制。每日两次0.5mg/kg拉喹莫德的剂量提供11%的抑制。每日两次2.5mg/kg拉喹莫德的剂量提供35%的抑制。每日四次0.5mg/kg拉喹莫德的剂量提供37%的抑制。每日四次2.5mg/kg拉喹莫德的剂量提供56%的抑制。

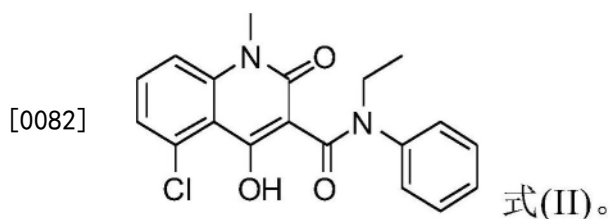
[0077] 图4:平均血管长度的归一化效应量。对数据进行归一化,使得溶媒的平均效应量为0%,而阳性对照莱菔硫烷(sulforaphane)的平均效应量为100%。艾力雅(Eylea)趋向于增加效应量(18%效应量)。与溶媒相比,测试化合物ABR215174的效应量显著增加(88.2%效应量)。测试化合物ABR215062趋向于增加效应量(53%效应量)。

[0078] 发明详述

[0079] 定义

[0080] 术语“C1-C4烷基”是指包含一个、两个、三个或四个碳原子和多个氢原子或者由其组成的部分。C1-C4烷基的实例是甲基、乙基、乙烯基、异丙基、正丙基、正丁基、叔丁基、异丁基或仲丁基。

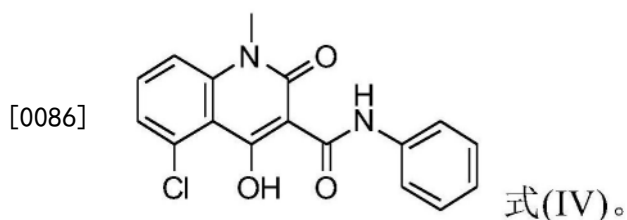
[0081] “拉喹莫德”或“ABR-215062”是指式(II)的化合物:



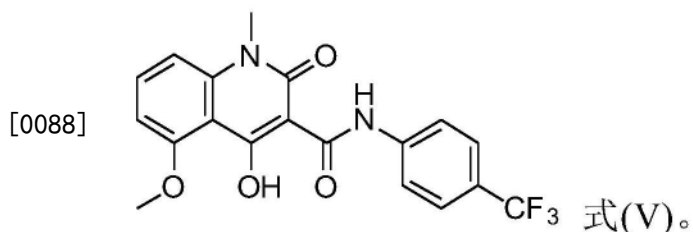
[0083] “他喹莫德”是指式(III)的化合物：



[0085] “ABR-215174”是指5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸苯基酰胺,即式(IV)的化合物：



[0087] “ABR-215691”是指4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,即式(V)的化合物：



[0089] “血管形成(vascularisation)”和“新血管形成(neovascularisation)”是指新血管形成的过程。“血管形成”和“新血管形成”在本文中可互换使用。

[0090] 本文所用的“眼部的血管形成(vascularisation of the eye)”与眼部新血管形成同义。

[0091] “过度血管形成(excessive vascularisation)”是指其中血管形成发生到对受影响的组织的正常功能有害的程度的事件。这种过度血管形成发生在眼部疾病或眼部病症期间或作为眼部疾病或眼部病症的影响,所述眼部疾病或眼部病症例如角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳、脉络膜新血管形成、增生型糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变、缺血性视网膜病变、视网膜新血管形成和湿性年龄相关性黄斑变性。

[0092] 在本公开的上下文中,术语“与眼部的过度血管形成相关的眼部疾病或眼部病症”和“与眼部的血管形成相关的眼部疾病或眼部病症”意指本领域技术人员认为是由眼部的一种或多种组织的血管形成引起和/或影响眼部的一种或多种组织的血管形成的任何眼部

疾病或眼部病症,例如其中所述血管形成对受影响组织的正常功能有害。此类疾病或病症能够导致视力丧失。

[0093] “治疗”通常意指涵盖阻止、预防、抑制和减缓、停止或逆转眼部疾病或眼部病症的进展或严重程度。

[0094] 与血管形成相关的术语“程度”意指血管形成的严重程度。这种血管形成的程度可以使用几个不同的可测量参数来评估,例如血管形成的面积、血管形成区域中血管的量、血管形成区域中血管的长度或血管形成区域中血管的厚度。

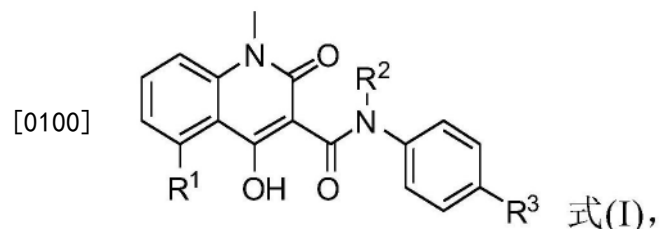
[0095] “拉喹莫德溶媒”是指用于拉喹莫德的溶媒。该溶媒不含有拉喹莫德。

[0096] “VEGF”是指血管内皮生长因子。在哺乳动物中,VEGF家族包括五个成员,即VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和胎盘生长因子(PGF)。VEGF通过与VEGF受体(VEGFR)结合来刺激细胞反应。

[0097] “bFGF”是指碱性成纤维细胞生长因子。

[0098] 化合物和组合物的用途

[0099] 在本公开的一个实施方案中,提供了一种组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0101] 其中:

[0102] R¹是氯,R²是乙基,且R³是氢,

[0103] R¹是甲氧基,R²是甲基,且R³是三氟甲基,

[0104] R¹是氯,R²是氢,且R³是氢,

[0105] 或者

[0106] R¹是甲氧基,R²是氢,且R³是三氟甲基;

[0107] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。

[0108] 在本公开的另一个实施方案中,提供了一种包含式(I)的化合物的组合物,其中R¹是氯,R²是乙基,且R³是氢,其用于治疗眼部疾病或眼部病症。其中R¹是Cl,R²是乙基,且R³是H的化合物的通用名称是拉喹莫德。

[0109] 在本公开的又一个实施方案中,提供了一种包含式(I)的化合物的组合物,其中R¹是甲氧基,R²是甲基,且R³是三氟甲基,其用于治疗眼部疾病或眼部病症。其中R¹是甲氧基,R²是甲基,且R³是三氟甲基的化合物的通用名称是他喹莫德。

[0110] 在一个实施方案中,提供了一种治疗眼部疾病或眼部病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用一种组合物,该组合物包含治疗有效量的根据式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0112] 其中:

[0113] R^1 是氯, R^2 是乙基, 且 R^3 是氢,

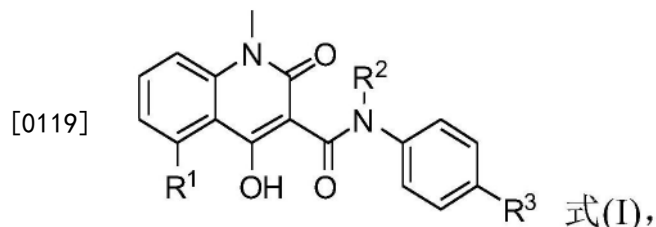
[0114] R^1 是甲氧基, R^2 是甲基, 且 R^3 是三氟甲基,

[0115] R^1 是氯, R^2 是氢, 且 R^3 是氢,

[0116] 或者

[0117] R^1 是甲氧基, R^2 是氢, 且 R^3 是三氟甲基。

[0118] 在一个实施方案中, 本公开涉及根据式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗眼部疾病或眼部病症的药物的用途,



[0120] 其中:

[0121] R^1 是氯, R^2 是乙基, 且 R^3 是氢,

[0122] R^1 是甲氧基, R^2 是甲基, 且 R^3 是三氟甲基,

[0123] R^1 是氯, R^2 是氢, 且 R^3 是氢,

[0124] 或者

[0125] R^1 是甲氧基, R^2 是氢, 且 R^3 是三氟甲基。

[0126] 本文还公开了拉喹莫德和他喹莫德的代谢物。拉喹莫德和他喹莫德在施用于受试者后发生代谢。某些代谢物, 例如本文公开的那些, 具有治疗活性。本公开的一个实施方案提供了一种包含拉喹莫德、他喹莫德或其活性代谢物的组合物, 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。在本公开的一个实施方案中, 向有需要的受试者施用拉喹莫德或其活性代谢物。在另一个实施方案中, 向有需要的受试者施用他喹莫德或其活性代谢物。

[0127] 拉喹莫德的代谢物包括通过不同位点的喹啉羟基化、喹啉去甲基化、苯胺去乙基化和对位的苯胺羟基化所形成的那些。拉喹莫德代谢物的具体实例包括:

[0128] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0129] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0130] 5-氯-N-乙基-4-羟基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0131] 5-氯-N-乙基-4,8-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0132] 5-氯-N-乙基-4,7-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0133] 5-氯-N-乙基-4,6-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0134] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-N-乙烯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0135] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0136] N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,和

[0137] 5'-氯-1-乙基-1'-甲基-2'H-螺[吲哚啉-3,3'-喹啉]-2,2',4'(1'H)-三酮。

[0138] 本公开的一个优选实施方案提供了拉喹莫德代谢物5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸苯基酰胺,ABR-215174)。

[0139] 他喹莫德的代谢物包括通过苯胺去甲基化、喹啉-N去甲基化和喹啉-0去甲基化所形成的那些。他喹莫德代谢物的具体实例包括:

[0140] 4-羟基-5-甲氧基-N-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0141] 4,5-二羟基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,和

[0142] 4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0143] 4,6-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0144] 4,7-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,和

[0145] 4,8-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。

[0146] 本公开的一个优选实施方案提供了他喹莫德代谢物4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。

[0147] 在本公开的一个优选实施方案中,所述化合物选自拉喹莫德、他喹莫德、5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸苯基酰胺(式(IV)的化合物)和4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(式(V)的化合物)。

[0148] 本公开的一个实施方案提供了一种组合物,其包含选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

[0149] 拉喹莫德,

[0150] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0151] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0152] 5-氯-N-乙基-4-羟基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0153] 5-氯-N-乙基-4,8-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0154] 5-氯-N-乙基-4,7-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0155] 5-氯-N-乙基-4,6-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0156] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-N-乙烯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0157] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

- [0158] N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0159] 5'-氯-1-乙基-1'-甲基-2'H-螺[吲哚啉-3,3'-喹啉]-2,2',4'(1'H)-三酮,
- [0160] 他喹莫德,
- [0161] 4-羟基-5-甲氧基-N-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0162] 4,5-二羟基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0163] 4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0164] 4,6-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0165] 4,7-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,和
- [0166] 4,8-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0167] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症,其中所述眼部疾病或眼部病症与眼部的过度血管形成相关。
- [0168] 本公开的一个实施方案提供了一种治疗眼部疾病或眼部病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用一种组合物,该组合物包含治疗有效量的选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:
- [0169] 拉喹莫德,
- [0170] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0171] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0172] 5-氯-N-乙基-4-羟基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0173] 5-氯-N-乙基-4,8-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0174] 5-氯-N-乙基-4,7-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0175] 5-氯-N-乙基-4,6-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0176] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-N-乙烯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0177] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0178] N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0179] 5'-氯-1-乙基-1'-甲基-2'H-螺[吲哚啉-3,3'-喹啉]-2,2',4'(1'H)-三酮,
- [0180] 他喹莫德,
- [0181] 4-羟基-5-甲氧基-N-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0182] 4,5-二羟基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,
- [0183] 4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲

酰胺,

[0184] 4,6-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0185] 4,7-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,和

[0186] 4,8-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。

[0187] 本公开的一个实施方案提供了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗眼部疾病或眼部病症的药物的用途:

[0188] 拉喹莫德,

[0189] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0190] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0191] 5-氯-N-乙基-4-羟基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0192] 5-氯-N-乙基-4,8-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0193] 5-氯-N-乙基-4,7-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0194] 5-氯-N-乙基-4,6-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0195] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-N-乙基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0196] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0197] N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0198] 5'-氯-1-乙基-1'-甲基-2'H-螺[吡啶啉-3,3'-喹啉]-2,2',4'(1'H)-三酮,

[0199] 他喹莫德,

[0200] 4-羟基-5-甲氧基-N-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0201] 4,5-二羟基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

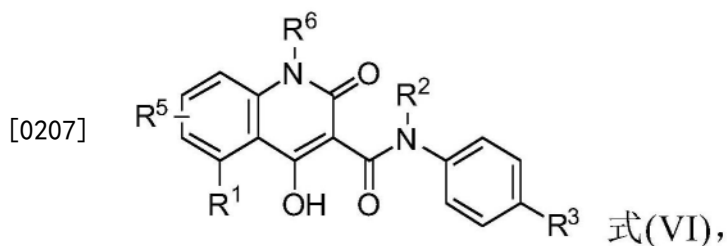
[0202] 4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0203] 4,6-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0204] 4,7-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,和

[0205] 4,8-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。

[0206] 本公开的一个实施方案提供了一种组合物,其包含根据式(VI)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0208] 其中

[0209] R¹是氯,

[0210] R²是乙基或氢,

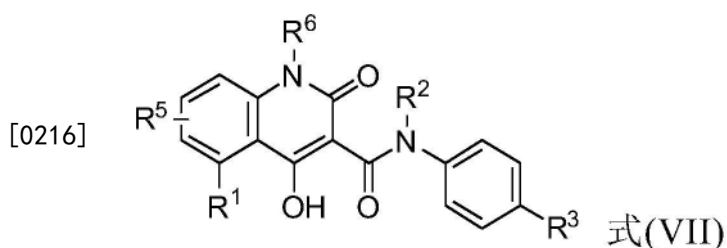
[0211] R³是氢或羟基,

[0212] R⁵是氢或羟基,且

[0213] R⁶是甲基或氢,

[0214] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。

[0215] 本公开的一个实施方案提供了一种组合物,其包含根据式(VII)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0217] 其中:

[0218] R¹是甲氧基或羟基,

[0219] R²是甲基或氢,

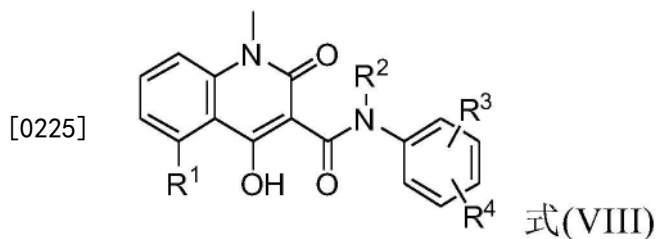
[0220] R³是三氟甲基,

[0221] R⁵是氢或羟基,且

[0222] R⁶是甲基或氢,

[0223] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。

[0224] 本公开的一个实施方案提供了一种组合物,其包含根据式(VIII)的化合物或其药学上可接受的盐:

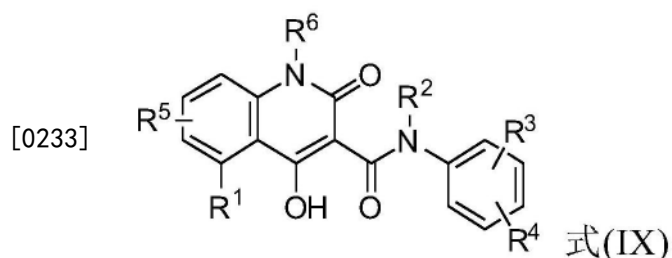


[0226] 其中

[0227] R¹选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,

[0228] R²选自氢和C1-C4烷基,例如甲基、乙基或乙烯基,

- [0229] R^3 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,且
 [0230] R^4 选自氢、氟和氯,条件是仅当 R^3 选自氟和氯时, R^4 选自氟和氯,
 [0231] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。
 [0232] 一种组合物,其包含根据式 (IX) 的化合物或其药学上可接受的盐:



- [0234] 其中
 [0235] R^1 选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,
 [0236] R^2 选自氢和C1-C4烷基,例如甲基、乙基或乙烯基,
 [0237] R^3 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,
 [0238] R^4 选自氢、氟和氯,条件是仅当 R^3 选自氟和氯时, R^4 选自氟和氯,
 [0239] R^5 是氢或羟基,且
 [0240] R^6 是甲基或氢,
 [0241] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。
 [0242] 本公开的一个实施方案提供了一种治疗眼部疾病的方法,所述方法包括施用一种组合物,该组合物包含治疗有效量的如本文所公开的根据式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII) 或式 (IX) 的化合物或其药学上可接受的盐。
 [0243] 本公开的一个实施方案提供了如本文所公开的根据式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII) 或式 (IX) 的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗眼部疾病或眼部病症的药物的用途。

[0244] 眼部组织的过度血管形成

- [0245] 本公开涉及与眼部的过度血管形成相关的眼部疾病或眼部病症的治疗。这种血管形成可能响应于对眼睛的外部刺激(例如过度的应激)而发生。血管形成也可能作为年龄的自然结果而发生。某些眼部组织的血管形成可能对视力有害。眼睛由许多不同的组织组成,例如角膜、虹膜、睫状体、脉络膜、视网膜或黄斑。这些组织中的每一种都可能发生血管形成。
 [0246] 在本公开的一个实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的化合物,其中该受试者患有角膜、虹膜、睫状体、脉络膜、视网膜或黄斑的血管形成。
 [0247] 在本公开的一个实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的化合物,其中该受试者患有眼睛前部组织(例如角膜、虹膜或睫状体)的血管形成。重要的是,角膜对于功能正常的视力来说是透明的。因此,角膜的血管形成对人的视力有害。因此,在一个优选的实施方案中,本公开提供了一种包含本公开的化合物的组合物,其用于治疗角膜新血管形成。
 [0248] 在本公开的一个实施方案中,眼部疾病或眼部病症选自角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成、湿性年

龄相关性黄斑变性、增生型糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变和缺血性视网膜病变。

[0249] 在本公开的一个实施方案中,眼部疾病或眼部病症与眼部的过度血管形成相关。在本公开的一个实施方案中,眼部疾病或眼部病症是与眼部的过度血管形成相关的角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成、湿性年龄相关性黄斑变性、增生型糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变或缺血性视网膜病变。

[0250] 视网膜病变是对视网膜的损害,其可能导致视力障碍。视网膜病变可以指视网膜血管疾病或由异常血流引起的对视网膜的损害。因此,在本公开的一个实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的化合物,其中该受试者患有增生型糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变或缺血性视网膜病变。糖尿病是视网膜病变的常见原因,并且糖尿病视网膜病变是导致工作年龄人群失明的主要原因之一。因此,在本公开的一个实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的组合物,该组合物包含本公开的化合物,其中该受试者患有增生型糖尿病视网膜病变。

[0251] 在本公开的一个实施方案中,提供了一种用于治疗受试者的化合物,其中该受试者患有眼睛后部组织(例如脉络膜、视网膜或黄斑)的血管形成。视网膜的目的是接收晶状体聚焦的光,将光转化为神经信号,并将这些信号发送到大脑进行视觉识别。因此,对视网膜的任何破坏,例如血管形成,都能够影响人的视力。因此,在本公开的一个优选实施方案中,提供了一种包含本公开的化合物的组合物,其用于治疗患有视网膜新血管形成的受试者。

[0252] 黄斑是视网膜的中央区域。黄斑负责在良好光线下可能实现的中央高分辨率色觉。对黄斑的损害将导致中央视觉丧失,这能严重影响人阅读和识别面部的能力。因此,在本公开的最优选实施方案中,提供了包含本公开的化合物的组合物,其用于治疗患有黄斑血管形成的受试者。黄斑血管形成也被称为湿性年龄相关性黄斑变性。因此,在本公开的最优选实施方案中,提供了包含本公开的化合物的组合物,其用于治疗患有湿性年龄相关性黄斑变性的受试者。在本公开的一个实施方案中,湿性年龄相关性黄斑变性与眼部的过度血管形成相关。

[0253] 在本公开的一个优选实施方案中,术语“与眼部的过度血管形成相关的眼部疾病或眼部病症”不包括葡萄膜炎或结膜炎。

[0254] 与VEGF抑制剂一起施用所公开的组合物

[0255] 血管内皮生长因子(VEGF)刺激血管的形成。VEGF抑制剂具有通过与VEGF结合来减少组织血管形成的潜力。或者,VEGF抑制剂可以通过与VEGF受体结合来影响VEGF的活性。

[0256] 本公开的组合物可以与VEGF抑制剂联合施用以治疗眼部疾病或眼部病症,例如与眼部的过度血管形成相关的那些。这种联合治疗在治疗眼部疾病或眼部病症方面可能比单独的本公开的组合物和/或VEGF抑制剂更有效。因此,在本公开的一个实施方案中,通过联合施用本公开的组合物与施用VEGF抑制剂来治疗眼部疾病或眼部病症。

[0257] VEGF抑制剂包括抗体、抗体衍生片段、重组蛋白和重组融合蛋白,例如阿柏西普(aflibercept)、雷珠单抗(ranibizumab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、布西珠单抗(brolucizumab)、abicipar pegol、康柏西普(conbercept)和法瑞西单抗(faricimab)。因此,在本公开的一个实施方案中,通过联合施用本公开的组合物与施用阿柏西普、雷珠单

抗、贝伐珠单抗、布西珠单抗、abicipar pegol、康柏西普或法瑞西单抗来治疗眼部疾病或眼部病症。在一个优选的实施方案中,通过联合施用本公开的组合物与施用阿柏西普、雷珠单抗、贝伐珠单抗或布西珠单抗来治疗眼部疾病或眼部病症。

[0258] 重组蛋白阿柏西普(艾力雅)对VEGF-A、VEGF-B和PGF具有亲和力。这种VEGF抑制剂已被证明有效治疗湿性AMD。在本公开的一个优选实施方案中,通过联合施用本公开的组合物与施用阿柏西普来治疗眼部疾病或眼部病症。

[0259] 单克隆抗体片段雷珠单抗对VEGF-A具有亲和力。已知该抗体片段有效治疗湿性AMD。在本公开的一个实施方案中,通过联合施用本公开的组合物与施用雷珠单抗来治疗眼部疾病或眼部病症。

[0260] 贝伐珠单抗(安维汀)是一种与VEGF-A结合的基于IgG1的抗体。贝伐珠单抗已被证明有效治疗湿性AMD。因此,在本公开的一个实施方案中,通过联合施用本公开的组合物与施用贝伐珠单抗来治疗眼部疾病或眼部病症。

[0261] 布西珠单抗是一种对VEGF-A具有亲和力的sc抗体片段。在本公开的一个实施方案中,通过联合施用本公开的组合物与施用贝伐珠单抗来治疗眼部疾病或眼部。

[0262] 肽abicipar pegol是一种已知的VEGF-A抑制剂。在本公开的一个实施方案中,通过联合施用本公开的组合物与施用abicipar pegol来治疗眼部疾病或眼部病症。

[0263] 康柏西普是一种对VEGF-A具有亲和力的重组融合蛋白。因此,在本公开的一个实施方案中,通过联合施用本公开的组合物与施用康柏西普来治疗眼部疾病或眼部病症。

[0264] 双特异性单克隆抗体法瑞西单抗调节血管生成素-2(angiotensin-2)和VEGF-A活性。因此,在本公开的一个实施方案中,通过联合施用本公开的化合物与法瑞西单抗来治疗眼部疾病或眼部病症。

[0265] 在本公开的一个实施方案中,本公开的组合物包含血管生成抑制剂或与血管生成抑制剂联合施用。在本公开的一个具体实施方案中,血管生成抑制剂是阿柏西普。

[0266] 在本公开的一个实施方案中,包含本公开化合物的组合物可以通过外用(topical)、口服、玻璃体内、结膜下、球后、前房内或全身途径施用于有需要的受试者。

[0267] 在治疗高度局限于身体一个部位的疾病或病症(例如眼病疾病或眼部病症)时,通过确保使药物主要局限于疾病或病症的部位途径来施用针对该疾病或病症的所述药物可能是有利的。因此,在本公开的一个优选实施方案中,包含本公开化合物的组合物可以通过外用、玻璃体内、结膜下、球后或前房内途径施用于有需要的受试者。

[0268] 在本公开的一个实施方案中,本公开的组合物以实现组合物的全身施用的方式施用。在本公开的另一个实施方案中,本公开的组合物是口服施用。

[0269] 在疾病或病症的治疗中,其中所述疾病或病症需要频繁地向受试者施用一定剂量的药物,如果以允许自我施用的方式配制药物则可能是有利的。本领域技术人员将知道哪些类型的制剂适合自我施用。

[0270] 如本文所述,本发明的组合物可以与VEGF抑制剂联合施用。因此,在一个实施方案中,本公开的组合物和VEGF抑制剂包含在同一制剂中并因此同时施用。

[0271] 本文所述的联合治疗不限于包含本公开的化合物和VEGF抑制剂两者的组合物。相反,本发明的化合物和VEGF抑制剂可以作为不同的制剂施用。选择将本公开的化合物和VEGF抑制剂作为单独的制剂施用可能是由本公开的化合物和VEGF抑制剂具有不同优选剂

量方案推动的。例如,经常(例如每天或每周)施用本公开的化合物可能是有利的,而不经常(例如每几个月)施用VEGF抑制剂是更好的。选择将本公开的化合物和VEGF抑制剂作为单独的制剂施用也可能是由本公开的化合物和VEGF抑制剂不适合于相同类型的施用途径推动的。例如,本公开的化合物可能特别适合于一种类型的施用途径,例如外用施用,而VEGF抑制剂可能适合于第二种类型的施用途径,例如玻璃体内注射。因此,在一个实施方案中,本公开的化合物和VEGF抑制剂包含在不同的制剂中,其中所述制剂以不同的频率施用。在另一个实施方案中,本公开的化合物和VEGF抑制剂包含在不同的制剂中,其中所述制剂采用不同的施用途径施用。

[0272] VEGF抑制剂通常作为玻璃体内注射剂施用以治疗眼部疾病或眼部病症,例如与眼部的血管形成相关的那些。玻璃体内注射经常在医院或全科医生办公室进行。用于治疗与眼部的血管形成相关的疾病的玻璃体内注射通常以几个月的频率给予,例如每个月、每3个月或每6个月。在局部麻醉下给予玻璃体内注射。玻璃体内注射的不良反应包括眼压升高、飞蚊症、炎症、出血、角膜划伤、视网膜或周围神经损害以及感染。此外,需要每几个月去一次全科医生或医院进行注射可能是不方便的,并且接受玻璃体内注射的人可能会觉得体验不愉快和不适。在玻璃体内注射VEGF抑制剂之前、期间或两次注射之间的时间段内用本公开的化合物进行外用治疗可以延长需要额外注射VEGF之前的时间段。因此,在本公开的一个实施方案中,用包含本公开的化合物的组合物外用治疗眼部疾病或眼部病症(例如与眼部的过度血管形成相关的那些),与单独采用玻璃体内注射VEGF抑制剂相比,其效果是降低了需要玻璃体内注射VEGF抑制剂的频率。此外,在一个实施方案中,本公开的化合物和VEGF抑制剂包含在不同的组合物中,其中包含本公开化合物的组合物的施用实现了眼部疾病或眼部病症的治疗并降低了所需的玻璃体内VEGF抑制剂注射频率。

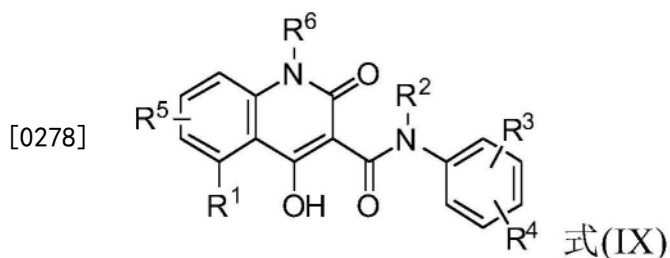
[0273] 治疗

[0274] 在本公开的一个实施方案中,提供了一种组合物,其包含本公开的化合物。在进一步的实施方案中,提供了一种组合物,其包含本公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0275] 将药物施用于眼部存在不同的途径。例如,药物可以外用施用到眼部。因此,在一个实施方案中,将包含本公开的化合物的组合物外用施用到眼部。本领域技术人员将知道何种类型的施用途径适合于施用到眼部。

[0276] 在本公开的一个实施方案中,口服施用包含本公开化合物的组合物。

[0277] 本公开的一个实施方案提供了一种组合物,其包含根据式(IX)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0279] 其中

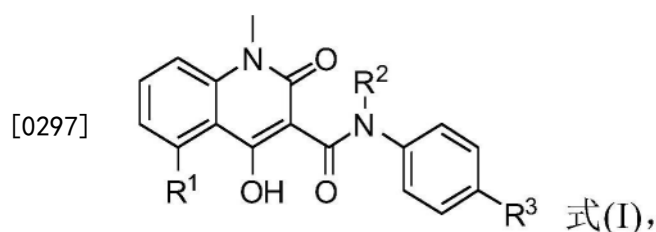
[0280] R¹选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,

- [0281] R^2 选自氢和C1-C4烷基,例如甲基、乙基或乙烯基,
- [0282] R^3 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,
- [0283] R^4 选自氢、氟和氯,条件是仅当 R^3 选自氟和氯时, R^4 选自氟和氯,
- [0284] R^5 是氢或羟基,且
- [0285] R^6 是甲基或氢,
- [0286] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症,其中所述眼部疾病或眼部病症是湿性年龄相关性黄斑变性。
- [0287] 本公开的一个实施方案提供了一种治疗受试者的湿性年龄相关性黄斑变性的方法,所述方法包括向受试者施用一种组合物,所述组合物包含式(I)的化合物:



- [0289] 其中:
- [0290] R^1 是氯, R^2 是乙基,且 R^3 是氢,
- [0291] R^1 是甲氧基, R^2 是甲基,且 R^3 是三氟甲基,
- [0292] R^1 是氯, R^2 是氢,且 R^3 是氢,
- [0293] 或者
- [0294] R^1 是甲氧基, R^2 是氢,且 R^3 是三氟甲基。
- [0295] 在进一步的实施方案中,本公开提供了一种治疗受试者的湿性年龄相关性黄斑变性的方法,所述方法包括向所述受试者施用拉喹莫德。在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗湿性年龄相关性黄斑变性的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的他喹莫德。在又一个实施方案中,本公开提供了一种治疗湿性年龄相关性黄斑变性的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的ABR-215691。在又一个实施方案中,本公开提供了一种治疗湿性年龄相关性黄斑变性的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的ABR-215174。

[0296] 本文公开的化合物可用于制造药物。因此,在本发明的一个实施方案中,式(I)的化合物:



- [0298] 其中:
- [0299] R^1 是氯, R^2 是乙基,且 R^3 是氢,
- [0300] R^1 是甲氧基, R^2 是甲基,且 R^3 是三氟甲基,
- [0301] R^1 是氯, R^2 是氢,且 R^3 是氢,
- [0302] 或者

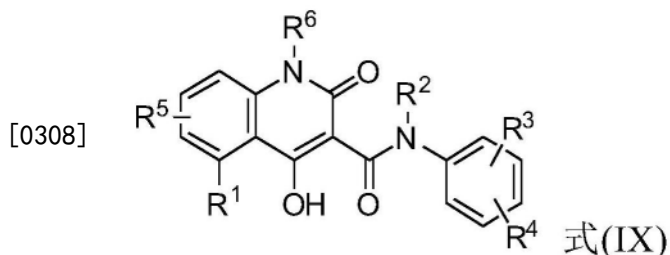
[0303] R^1 是甲氧基, R^2 是氢, 且 R^3 是三氟甲基,

[0304] 用于制造用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性的药物。在另一个实施方案中, 拉喹莫德用于制造用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性的药物。在又一个实施方案中, 他喹莫德用于制造用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性的药物。在又一个实施方案中, ABR-215174用于制造用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性的药物。在又一个实施方案中, ABR-215691用于制造用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性的药物。

[0305] 项目

[0306] 1. 一种组合物, 其包含:

[0307] 根据式 (IX) 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0309] 其中

[0310] R^1 选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,

[0311] R^2 选自氢和C1-C4烷基, 例如甲基、乙基或乙烯基,

[0312] R^3 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,

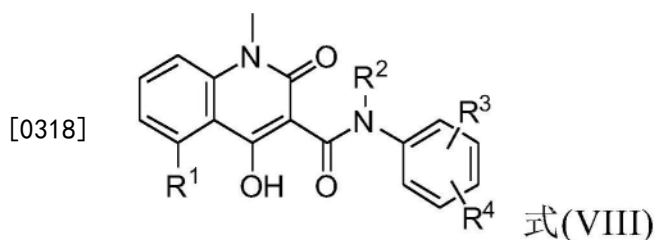
[0313] R^4 选自氢、氟和氯、条件是仅当 R^3 选自氟和氯时, R^4 选自氟和氯,

[0314] R^5 是氢或羟基, 且

[0315] R^6 是甲基或氢,

[0316] 其用于治疗眼部疾病或眼部病症。

[0317] 2. 根据项目1所述用途的组合物, 其中所述化合物是根据式 (VIII) 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0319] 其中

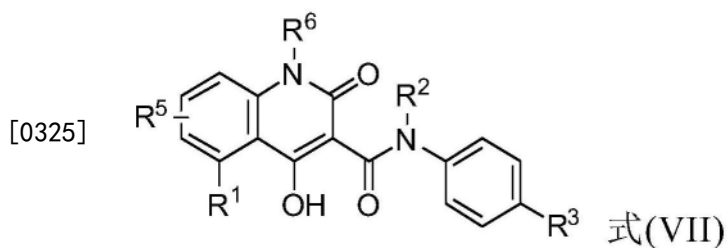
[0320] R^1 选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基,

[0321] R^2 选自氢和C1-C4烷基, 例如甲基、乙基或乙烯基,

[0322] R^3 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基, 且

[0323] R^4 选自氢、氟和氯, 条件是仅当 R^3 选自氟和氯时, R^4 选自氟和氯。

[0324] 3. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述化合物是根据式 (VII) 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0326] 其中:

[0327] R¹是甲氧基或羟基,

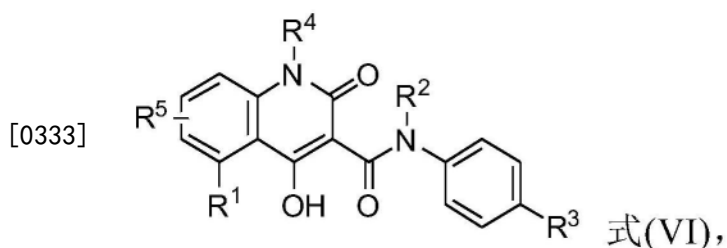
[0328] R²是甲基或氢,

[0329] R³是三氟甲基,

[0330] R⁵是氢或羟基,且

[0331] R⁶是甲基或氢,

[0332] 4. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物,其中所述化合物是根据式(VI)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0334] 其中

[0335] R¹是氯,

[0336] R²是乙基或氢,

[0337] R³是氢或羟基,

[0338] R⁵是氢或羟基,且

[0339] R⁶是甲基或氢。

[0340] 5. 一种组合物,其包含5'-氯-1-乙基-1'-甲基-2'H-螺[吲哚啉-3,3'-喹啉]-2,2',4'(1'H)-三酮或其药学上可接受的盐,其用于治疗眼部疾病或眼部病症。

[0341] 6. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物,其中所述化合物是选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

[0342] 拉喹莫德,

[0343] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0344] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0345] 5-氯-N-乙基-4-羟基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0346] 5-氯-N-乙基-4,8-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0347] 5-氯-N-乙基-4,7-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0348] 5-氯-N-乙基-4,6-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0349] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-N-乙烯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0350] 5-氯-N-乙基-4-羟基-N-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

胺,

[0351] N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0352] 他喹莫德,

[0353] 4-羟基-5-甲氧基-N-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0354] 4,5-二羟基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0355] 4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0356] 4,6-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

[0357] 4,7-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,和

[0358] 4,8-二羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。

[0359] 7.根据前述项目中任一项所述用途的组合物,其中所述化合物是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0361] 其中:

[0362] R¹是氯,R²是乙基或氢,且R³是氢,

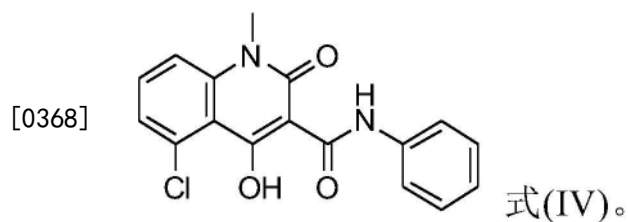
[0363] 或者

[0364] R¹是甲氧基,R²是甲基或氢,且R³是三氟甲基。

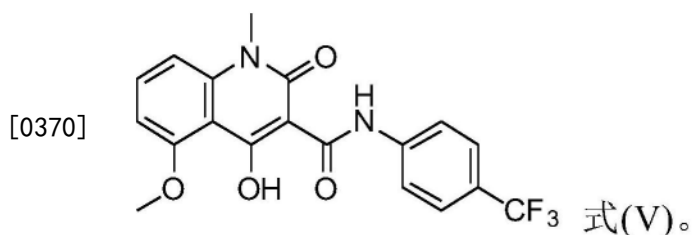
[0365] 8.根据前述项目中任一项所述用途的组合物,其中所述化合物是拉喹莫德或其药学上可接受的盐。

[0366] 9.根据前述项目中任一项所述用途的组合物,其中所述化合物是他喹莫德或其药学上可接受的盐。

[0367] 10.根据前述项目中任一项所述用途的组合物,其中是化合物是式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0369] 11.根据前述项目中任一项所述用途的组合物,其中所述化合物是式(V)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0371] 12. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症选自角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成、角膜血管翳、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成、湿性年龄相关性黄斑变性、增生型糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变和缺血性视网膜病变。

[0372] 13. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症选自角膜新血管形成、虹膜新血管形成、睫状体新血管形成和角膜血管翳。

[0373] 14. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症是角膜新血管形成。

[0374] 15. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症选自增生型糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变和缺血性视网膜病变。

[0375] 16. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症是增生型糖尿病视网膜病变。

[0376] 17. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症是早产儿视网膜病变。

[0377] 18. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症是缺血性视网膜病变。

[0378] 19. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症选自脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成和湿性年龄相关性黄斑变性。

[0379] 20. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症是脉络膜新血管形成。

[0380] 21. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症是视网膜新血管形成。

[0381] 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症是湿性年龄相关性黄斑变性。

[0382] 22. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症不是葡萄膜炎或结膜炎。

[0383] 23. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述眼部疾病或眼部病症与眼部的过度血管形成相关。

[0384] 24. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述组合物包含血管生成抑制剂或与血管生成抑制剂联合施用, 所述血管生成抑制剂例如阿柏西普。

[0385] 25. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述组合物与一种或多种 VEGF 抑制剂联合施用。

[0386] 26. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述组合物与一种 VEGF 抑制剂联合施用。

[0387] 27. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述组合物还包含一种或多种VEGF抑制剂。

[0388] 28. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述组合物还包含一种VEGF抑制剂。

[0389] 29. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述VEGF抑制剂选自阿柏西普、雷珠单抗、贝伐珠单抗、布西珠单抗、abicipar pegol、康柏西普和法瑞西单抗。

[0390] 30. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述VEGF抑制剂选自阿柏西普、雷珠单抗、贝伐珠单抗和布西珠单抗。

[0391] 31. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述VEGF抑制剂是阿柏西普。

[0392] 32. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述VEGF抑制剂是雷珠单抗。

[0393] 33. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述VEGF抑制剂是贝伐珠单抗。

[0394] 34. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述VEGF抑制剂是布西珠单抗。

[0395] 35. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述VEGF抑制剂是abicipar pegol。

[0396] 36. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述VEGF抑制剂是康柏西普。

[0397] 37. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述VEGF抑制剂是法瑞西单抗。

[0398] 38. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中所述组合物包含至少一种药学上可接受的赋形剂或与至少一种药学上可接受的赋形剂联合施用。

[0399] 39. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中施用途径是外用、口服、玻璃体内、结膜下、球后、前房内或全身施用途径。

[0400] 40. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中施用途径是外用施用途径。

[0401] 41. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中施用途径是口服施用途径。

[0402] 42. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中施用途径是玻璃体内施用途径。

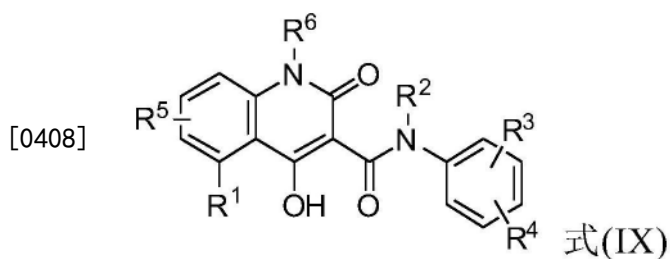
[0403] 43. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中施用途径是结膜下施用途径。

[0404] 44. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中施用途径是球后施用途径。

[0405] 45. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中施用途径是前房内施用途径。

[0406] 46. 根据前述项目中任一项所述用途的组合物, 其中施用途径是全身施用途径。

[0407] 47. 一种治疗湿性年龄相关性黄斑变性的方法, 所述方法包括向有需要的受试者施用一种组合物, 所述组合物包含治疗有效量的根据式 (IX) 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0409] 其中

[0410] R^1 选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基，

[0411] R^2 选自氢和C1-C4烷基，例如甲基、乙基或乙烯基，

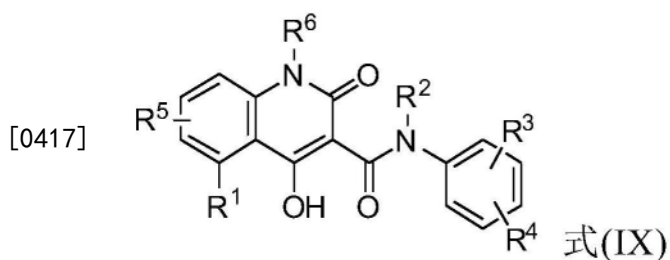
[0412] R^3 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基，

[0413] R^4 选自氢、氟和氯，条件是仅当 R^3 选自氟和氯时， R^4 选自氟和氯，

[0414] R^5 是氢或羟基，且

[0415] R^6 是甲基或氢。

[0416] 48. 根据式 (IX) 的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗眼部疾病或眼部病症的药物的用途：



[0418] 其中

[0419] R^1 选自氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基，

[0420] R^2 选自氢和C1-C4烷基，例如甲基、乙基或乙烯基，

[0421] R^3 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基和三氟甲氧基，

[0422] R^4 选自氢、氟和氯，条件是仅当 R^3 选自氟和氯时， R^4 选自氟和氯，

[0423] R^5 是氢或羟基，且

[0424] R^6 是甲基或氢。

[0425] 实施例1：在激光诱发的脉络膜新血管形成大鼠模型中抑制脉络膜新血管形成

[0426] 研究设计

[0427] 将四十八 (48) 只Brown Norway有色大鼠 (pigmented rats) 分成六 (6) 组，每组八 (8) 只动物。在第0天，在右眼中使用532nm氩激光光凝固器 (六 (6) 个75 μ m大小的斑点，150mW，持续时间0.1秒) 诱发脉络膜新血管形成。从刚用ChNV诱发后的第0天 (D0) 到第21天 (研究的最后一天)，通过滴注每天3次或通过口服每天两次施用测试项目。从刚诱发新血管形成后的第0天到第21天，每天3次滴注对照项目 (溶媒)，通过口服施用每天施用参考项目 (在橄榄油中的地塞米松)。在第14天和第21天，使用Heidelberg视网膜血管造影 (HRA) 在右眼中评价眼底新生血管。在体内期结束时，在用同工凝集素-B4 (Isolectin-B4) 标记的脉络

膜铺片 (flatmount) 上确定病灶大小。

[0428] 诱发新血管形成

[0429] 在第0天,通过肌肉注射赛拉嗪 (5mg/kg) 和氯胺酮 (25mg/kg) 的混合物来麻醉动物。通过滴入一滴0.5%托吡卡胺使右眼的瞳孔散大。然后,使用氩激光光凝固器 (532nm; 150mW; 0.1秒持续时间),通过具有接触镜的裂隙灯围绕视神经盘在主血管分支之间进行六(6)次脉络膜灼伤 (75 μ m斑点大小)。激光处理时产生的气泡证实了Bruch氏膜的破裂。

[0430] 施用途径和方法

[0431] 从第0天(刚诱发后)到第21天(研究结束),通过滴注(每个10 μ L)外用或通过口服途径(1mL/kg)施用测试、对照或参考项目。测试和对照项目每天3次(对于滴注)和每天2次(对于口服施用)施用。参考项目通过口服途径每天一次施用。

[0432] 体重

[0433] 在研究开始前记录所有动物的体重,然后每周记录一次。

[0434] 荧光素血管造影

[0435] 在第14天和第21天使用HRA (Heidelberg视网膜血管造影) 进行荧光素血管造影。在麻醉(与用于ChNV诱发相同的混合物)和瞳孔散大后,使用26-G胰岛素注射器皮下注射250 μ L/100g(体重)的10%荧光素钠,并在染料注射后10分钟记录荧光素照片。

[0436] 通过荧光素血管造影进行的评价

[0437] 由两名检查者以掩膜方式(masked fashion)来评价血管造影片上的荧光素漏出,并如下对其进行评级:

[0438] 0分,无漏出;

[0439] 1分,轻微染色;

[0440] 2分,中度染色;

[0441] 3分,强染色。

[0442] 当分配给特定病灶的两个分数不一致时,使用较高的分数进行分析。

[0443] 数据处理

[0444] 使用Mann-Whitney U检验或适当的统计学模型,对每只动物通过HRA可视的病灶的评分以及对铺片制剂的评分进行统计学分析。

[0445] 动物行为和死亡率

[0446] 在原始数据中观察并记录了所有动物的一般行为和外观。没有观察到特别的迹象,动物的一般行为和外观正常。所有动物都存活到预定的安乐死。

[0447] 动物体重

[0448] 在诱发和治疗之前(基线)记录动物体重,然后每周记录一次。动物体重在基线时处于正常范围内:166-202g(最小值-最大值, n=48)。在第21天,在测试和对照项目之间未观察到显著差异。在研究期间,用参考项目(地塞米松)治疗的动物显示了21%体重减轻。这种减轻是口服皮质类固醇的预期副作用。

[0449] 血管造影评价

[0450] 荧光素血管造影(FA)的分级是基于每个病灶的荧光强度。对于每个治疗组,结果被表示为每个时间点的组平均得分。表1总结了第14天和第21天在10分钟时记录的FA的评价(每组n=8只动物,右眼)。使用Kruskall-Wallis检验随后是Mann&Whitney U多重比较检

验对单个强度得分的中间值进行统计学分析,其用于比较每个测试、对照或参考组。

[0451] 表1:每个治疗组的FA评价(per os=口服)

治疗	施用途径	给药方案	时间点	荧光素漏出的平均得分	
				平均值 (n=nb 评价的 斑点/48)	相对于各 自溶媒降 低的%
拉喹莫德	滴注	5% 3x/天	第 14 天	0.7 (n = 38)	0%
			第 21 天	0.4 (n = 45)	63%
		1% 3x/天	第 14 天	1.1 (n = 36)	<0%
			第 21 天	1.2 (n = 46)	<0%
		0.2% 3x/天	第 14 天	0.7 (n = 35)	0%
			第 21 天	0.9 (n = 42)	18%
	Per os	1 mg/kg 2x/天	第 14 天	0.8 (n = 42)	<0%
			第 21 天	0.9 (n = 38)	18%
拉喹莫德 溶媒	滴注	- 3x/天	第 14 天	0.7 (n = 35)	-
			第 21 天	1.1 (n = 38)	-
地塞米松	Per os	0.5 mg/kg 1x/天	第 14 天	0.7 (n = 48)	71%
			第 21 天	0.8 (n = 48)	73%

[0453] 结论

[0454] 在第14天和第21天,在溶媒治疗的动物中,所评价斑点中分别有63%和66%漏出,表明ChNV的形成和持续存在。然而,每日外用施用拉喹莫德有效地减少了血管渗漏,表明拉喹莫德有效地对抗ChNV。

[0455] 实施例2:抑制VEGF和bFGF诱发的新血管形成

[0456] 评估新血管形成面积的方法

[0457] 可以使用以下公式测量新血管形成的面积:

[0458] $\text{面积} = 0.2 \cdot \text{VL} \cdot \text{CH} \cdot \pi$

[0459] 其中如图1中所定义地测量血管长度 (VL) 和连续圆周区域 (以时钟小时 = CH表示)。

[0460] 用拉喹莫德治疗VEGF诱发的角膜血管形成

[0461] 由刺激剂 (VEGF) 和结合剂 (硫糖铝 (sucralfate)) 制备用于诱发血管形成的Hydron微丸。

[0462] 通过腹腔注射90mg/kg戊巴比妥进行麻醉,将53只6至8周龄的CR雌性C57BL/6小鼠准备好进行手术。通过将微丸放置在一只眼睛中切开的角膜袋 (corneal pocket) 中来诱发角膜血管形成。仔细监测眼睛刺激或感染的迹象。

[0463] 将在DI (去离子) 水中的拉喹莫德、载体 (DDW = 双蒸水) 和安维汀 (阳性对照) 的剂量直接施用于含有微丸的眼睛。在第8天测量血管形成。治疗方案示于表2中。结果示于表3和图2中。

[0464] 表2:用VEGF诱发角膜血管形成并随后施用拉喹莫德的治疗方案。

组	n	治疗方案 1				治疗方案 2			
		药剂	ng/动物	途径	安排	药剂	μg/动物	途径	安排
[0465]	1 8	VEGF	129	cp	qd·1	-	-	-	-
	2 4	VEGF	129	cp	qd·1	avas.	5*	ip	qd x7
	3 4	VEGF	129	cp	qd·1	veh.	-	外用	qd x7 第一天 2 次剂量
[0466]	4 8	VEGF	129	cp	qd·1	laqui.	10	外用	bid x7 第一天 1 次剂量
	5 8	VEGF	129	cp	qd·1	laqui.	50	外用	bid x7 第一天 1 次剂量
	6 8	VEGF	129	cp	qd·1	laqui.	10	外用	qid x7 第一天 2 次剂量
	7 8	VEGF	129	cp	qd·1	laqui.	50	外用	qid x7 第一天 2 次剂量

[0467] *mg/kg

[0468] laqui. =拉喹莫德

[0469] veh. =溶媒

[0470] avas. =安维汀

[0471] 表3:由VEGF诱发的角膜血管形成的治疗结果

	组	n	微丸剂	vasc.的面积	阳性对照的面积百分比
	1	8	VEGF	1.47 ± 0.09	-
	2	4	VEGF	0.00 ± 0.00	0 %
[0472]	3	4	VEGF	1.63 ± 0.13	111 %
	4	8	VEGF	1.49 ± 0.13	101 %
	5	7	VEGF	0.79 ± 0.06	54 %
	6	8	VEGF	1.35 ± 0.09	92 %
	7	8	VEGF	0.74 ± 0.11	50 %

[0473] vasc. =血管形成

[0474] 在施用拉喹莫德后,由VEGF诱发的血管形成的治疗显示出剂量依赖性效应:低剂量(0.5mg/kg,bid,第4组)没有提供任何抑制。增加施用频率仅提供很小的抑制(0.5mg/kg,qid,第6组,8%抑制)。增加剂量提供了对血管形成的良好抑制,每天少次数(2.5mg/kg,bid,第5组,46%抑制)和多次(2.5mg/kg,qid,第7组,50%抑制)剂量均是如此。

[0475] 用拉喹莫德治疗bFGF诱发的角膜血管形成

[0476] 由刺激剂(bFGF)和结合剂(硫酸铝)制备用于诱发血管形成的Hydron微丸。

[0477] 通过腹腔注射90mg/kg戊巴比妥进行麻醉,将47只6至8周龄的CR雌性C57BL/6小鼠准备好进行手术。通过将微丸放置在一只眼睛中切开的角膜袋中来诱发角膜血管形成。仔细监测眼睛刺激或感染的迹象。

[0478] 将在DI(去离子)水中的拉喹莫德、溶媒(DDW=双蒸水)和安维汀(阳性对照)的剂量直接施用于含有微丸的眼睛。在第6天测量血管形成。治疗方案示于表4。结果示于表5和图3中。

[0479] 表4:用bFGF诱发角膜血管形成并随后施用拉喹莫德的治疗方案。

组	n	治疗方案 1				治疗方案 2			
		药剂	ng/动物	途径	安排	药剂	μg/动物	途径	安排
1	8	bFGF	200	cp	qd·1	-	-	-	-
2	6	bFGF	200	cp	qd·1	索坦	5*	po	qd x5
3	4	bFGF	200	cp	qd·1	veh.	-	外用	qd x5 第一天 2 次剂量
4	6	bFGF	200	cp	qd·1	laqui.	10	外用	bid x5 第一天 1 次剂量
5	6	bFGF	200	cp	qd·1	laqui.	50	外用	bid x5 第一天 1 次剂量
6	6	bFGF	200	cp	qd·1	laqui.	10	外用	qid x5 第一天
									2 次剂量
7	6	bFGF	200	cp	qd·1	laqui.	50	外用	qid x5 第一天 2 次剂量

[0482] *mg/kg

[0483] laqui. = 拉喹莫德

[0484] veh. = 溶媒

[0485] 表5: 由bFGF诱发的角膜血管形成的治疗结果

组	n	微丸剂	vasc.的面积	阳性对照的面积百分比
1	8	bFGF	3.54 ± 0.10	-
2	6	bFGF	0.72 ± 0.08	20 %
3	4	bFGF	3.54 ± 0.15	100 %
4	6	bFGF	3.16 ± 0.06	89 %
5	6	bFGF	2.30 ± 0.23	65 %
6	6	bFGF	2.25 ± 0.16	63 %
7	6	bFGF	1.56 ± 0.15	44 %

[0487] vasc. = 血管形成。

[0488] 结论

[0489] 在施用拉喹莫德后,由bFGF诱发的血管形成的治疗显示出剂量依赖性效应:低剂量(0.5mg/kg,bid,第4组)抑制11%的血管形成,而较高剂量(2.5mg/kg,bid,第5组)抑制35%的血管形成。增加剂量频率进一步改善了抑制,多次低剂量(0.5mg/kg,qid,第6组)提供与少次数大剂量(第5组)相似的抑制(37%)。多次每日大剂量(2.5mg/kg,qid,第7组)甚至进一步抑制了(56%)血管形成。

[0490] 实施例3:拉喹莫德和ABR-215174对LPS激活的小胶质细胞诱发的人视网膜微血管内皮细胞管形成有作用

[0491] 方法

[0492] 该研究中包括以下实验组:

[0493] 第1组:对照(溶媒,0.1%DMSO)

[0494] 第2组:莱菔硫烷(10 μ M,阳性对照,抗血管生成作用)

[0495] 第3组:阿柏西普(“艾力雅”40 μ g/ml,阳性对照,部分抗血管生成作用)

[0496] 第4组:ABR-215174(0.1 μ M)

[0497] 第5组:ABR-215062(10 μ M)

[0498] 人视网膜微血管内皮细胞(HRMEC)购自Neuromics(货号HEC09,批号2872),并根据制造商的说明在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂条件下,在AlphaBiocoat涂覆的T25烧瓶上,在补充有内皮生长因子(货号EKG001,批号EGK00125)的Endo-Growth培养基(货号EKG001,批号EKG0011902269)中进行培养。

[0499] 来自大脑的原代人小胶质细胞购自Celprogen(货号37089-01,批号1614454-01),并在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂条件下,在聚-L-赖氨酸(PLL,50mg/ml)涂覆的T25烧瓶上,在补充有10%标准胎牛血清(Neuromics,批号042P20)的具有抗生素(货号M37089-01,批号2010089205-03)的小胶质细胞完全生长培养基中进行培养。

[0500] 以103 000个细胞/cm²将人小胶质细胞接种到PLL涂覆的细胞培养小室(Sarstedt,货号83.3932.040)上。在脂多糖(LPS)激活之前,在小胶质细胞完全生长培养基中,使用以下浓度,使用研究化合物、阿柏西普和溶媒处理小胶质细胞24小时:

[0501] 溶媒(0.1%DMSO)

[0502] 阿柏西普(艾力雅[®],40g/ml),0.1%DMSO

[0503] ABR-215174(0.1 μ M),0.1%DMSO

[0504] ABR-215062(10 μ M),0.1%DMSO

[0505] 根据Ding等,2018(Ding X,Gu R,Zhang M,Ren H,Shu Q,Xu G,Wu H.Microglia enhanced the angiogenesis,migration and proliferation of co-cultured RMECs.BMC Ophthalmol.2018,18(1):249.doi:10.1186/s12886-018-0886-z.PMID:30223824;PMCID:PMC6142340)和Ji Cho等,2019(Ji Cho M,Yoon SJ,Kim W,Park J,Lee J,Park JG,Cho YL,Hun Kim J,Jang H,Park YJ,Lee SH,Min JK.Oxidative stress-mediated TXNIP loss causes RPE dysfunction.Exp Mol Med.2019 Oct 15;51(10):1-13.doi:10.1038/s12276-019-0327-y.PMID:31615975;PMCID:PMC6802648)所描述的方案,对小胶质细胞和HRMEC的共培养方法进行了修改。在没有FBS的小胶质细胞完全生长培养基中,用LPS(100ng/ml)激活小胶质细胞,并且同时用新鲜制备的研究化合物、艾力雅和溶媒处理24小时。在共培养之前,将HRMEC在基础Endo-Growth培养基中孵育24小时。

[0506] 将HRMEC接种到**Matrigel®**涂覆的24孔板(42 000个细胞/cm²)上,并且在基础Endo-Growth培养基中同时用新鲜制备的研究化合物、阿柏西普和莱菔硫烷处理:

[0507] 溶媒(0.1%DMSO)

[0508] 莱菔硫烷(10M),0.1%DMSO

[0509] 阿柏西普(**艾力雅®**,40μg/ml),0.1%DMSO

[0510] ABR-215174(0.1μM),0.1%DMSO

[0511] ABR-215062(10μM),0.1%DMSO

[0512] 含有LPS的小胶质细胞小室中的培养基被替换为基础Endo-Growth培养基中相应的新鲜制备的研究化合物、阿柏西普和莱菔硫烷。将含有激活的小胶质细胞的小室转移到含有HRMEC的24孔中。将共培养物在+37°C5%CO₂下孵育,用钙黄绿素-AM(5μM)染色30分钟,并使用荧光显微镜(Leica Thunder 3D Tissue Imager,Leica Microsystems)成像。

[0513] 使用用于ImageJ(NIH公共领域)的AngioTool软件(Zudaire E,Gambardella L,Kurcz C,Vermeren S(2011)A Computational Tool for Quantitative Analysis of Vascular Networks.PLOS ONE 6(11):e27385.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027385>)对图像进行分析。对总管面积、管长度、密度、间隙度和分支指数(连接点和端点的数目)进行量化。

[0514] 使用AngioTool软件(NIH,Bethesda,MD;可在公共领域获得)就以下读出分析图像:平均血管长度、总血管长度、血管面积、血管百分比面积、连接点总数、连接点密度、端点总数和平均间隙度。对长度和面积测量的原始数据以mm或μm(以及mm²或μm²)为单位进行绘图。对每项读出的原始数据进行绘图并使用Dunnett多重比较事后检验,通过普通单向方差分析进行分析。

[0515] 通过如下步骤来计算效应量:从每个值中减去溶媒组的平均值,然后将数据相对于莱菔硫烷(阳性对照)条件进行归一化,使得莱菔硫烷组的平均值等于最大效应量(100%),且溶媒的平均值等于无效应量(0%)。使用Dunn多重比较事后检验,通过非参数Kruskal-Wallis检验分析效应量数据。

[0516] 结果和结论

[0517] 莱菔硫烷和溶媒组之间对平均血管长度的归一化效应量之间的差异达到了统计学显著性(图4)。与溶媒相比,测试化合物ABR215174(88.2%效应量)对于平均血管长度的效应量显著增加。艾力雅(18%效应量)和测试化合物ABR215062(53%效应量)的效应量虽然没有统计学显著性,但趋向于对于平均血管长度的效应量增加。

[0518] 由于莱菔硫烷是一种已知且广为接受的预防血管生成的阳性对照,因此这些结果表明测试化合物ABR215174和ABR215062也可用于预防血管生成。

[0519] 实施例4:与单一疗法相比,当将拉喹莫德或ABR-215174与血管生成抑制剂如阿柏西普(**艾力雅®**)联合时对LPS激活的小胶质细胞诱发的人视网膜微血管内皮细胞管形成的累加作用

[0520] 小胶质细胞,尤其是激活的小胶质细胞,在视网膜微脉管系统中的血管生成和维持血管功能止血中起重要作用(Ding等,2018)。预期人视网膜微脉管系统内皮细胞(HRMEC)和来自大脑的人小胶质细胞的共培养物可以用于评估本公开的化合物例如拉喹莫德、他喹

莫德、ABR-215174或ABR-215691对新血管形成的作用。可以使用例如以下概述的方法。

[0521] 方法

[0522] 该研究可以基本上如实施例3中所述进行。

[0523] 管形成测定

[0524] 如Ding等,2018(Ding et al.BMC Ophthalmology (2018) 18:249)所述,使用涂覆有Matrigel的24孔板孔或在96孔中进行管形成测定:在37°C下以50μL/孔Matrigel将96孔板涂覆30分钟。在与小胶质细胞共培养24h后,将HRMEC在100μL培养基中以 1.5×10^4 个细胞/孔接种在Matrigel上。在一段时间(例如4小时)后,用显微镜(Leica Microsystems)观察管形成并拍照。使用用于ImageJ (NIH公共领域)的Angiotool插件(Zudaire et al., 2011, PLoS one, 6, 11, e27385)对图像进行分析。对总管面积、管长度、密度、间隙度和分支指数(连接点和端点的数目)进行量化。

[0525] 结果和结论

[0526] 预期当将本公开的化合物(例如拉喹莫德1和10μM或ABR-2151740.01和0.1μM)与阿柏西普(30nM)联合时,与用作单一疗法的每种化合物相比,将看到明显的累加效应。

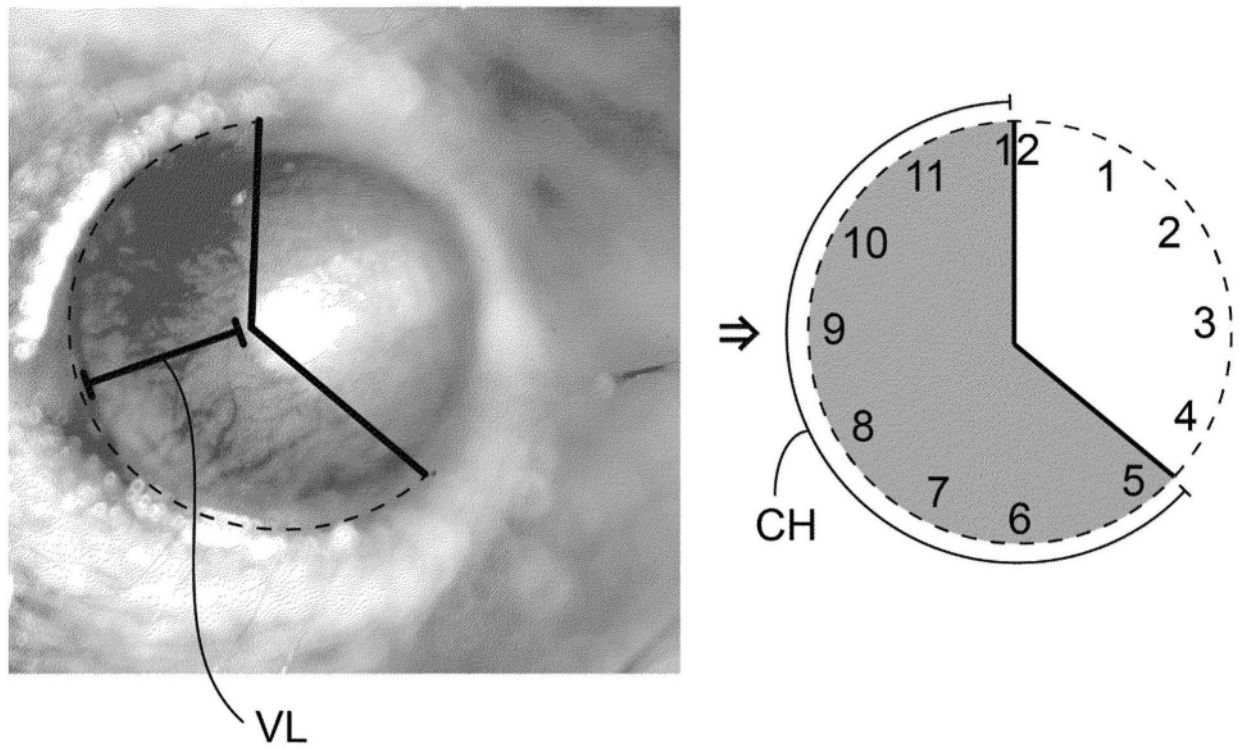


图1

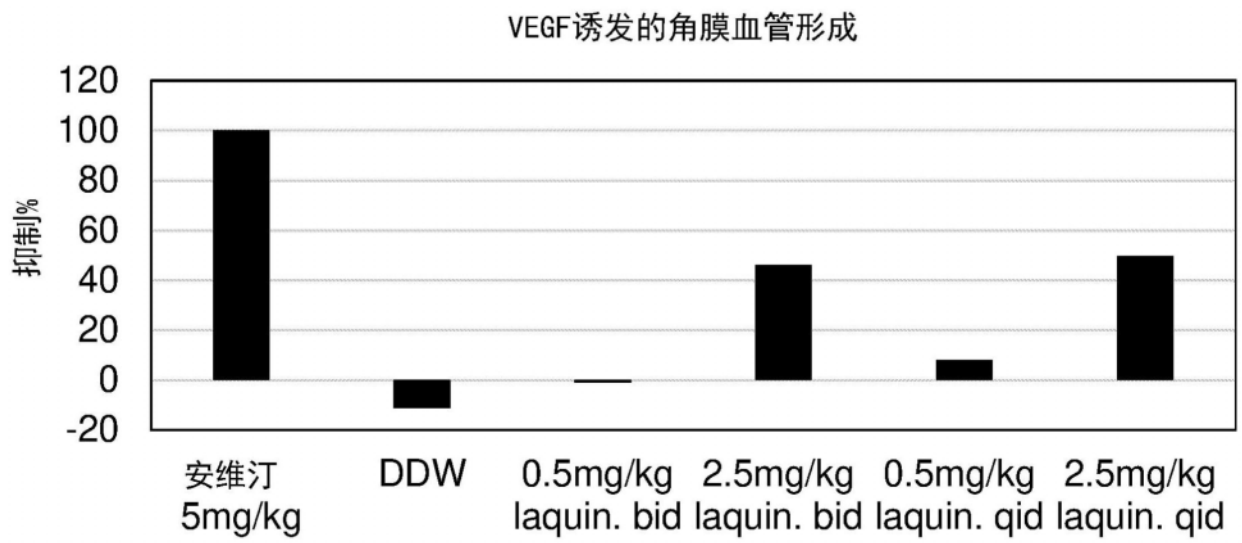


图2

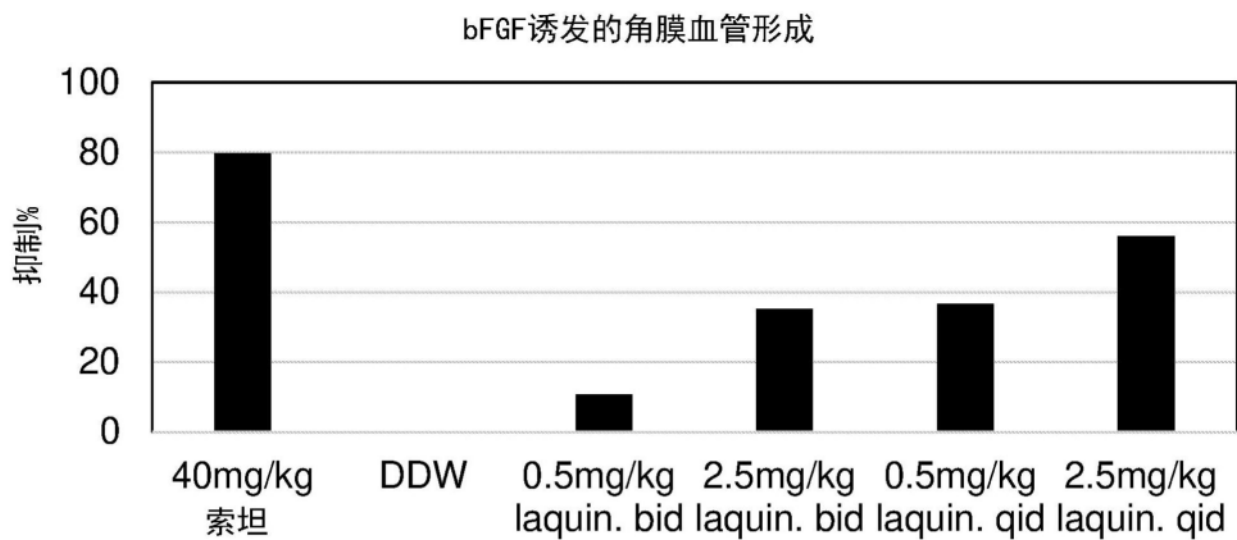


图3

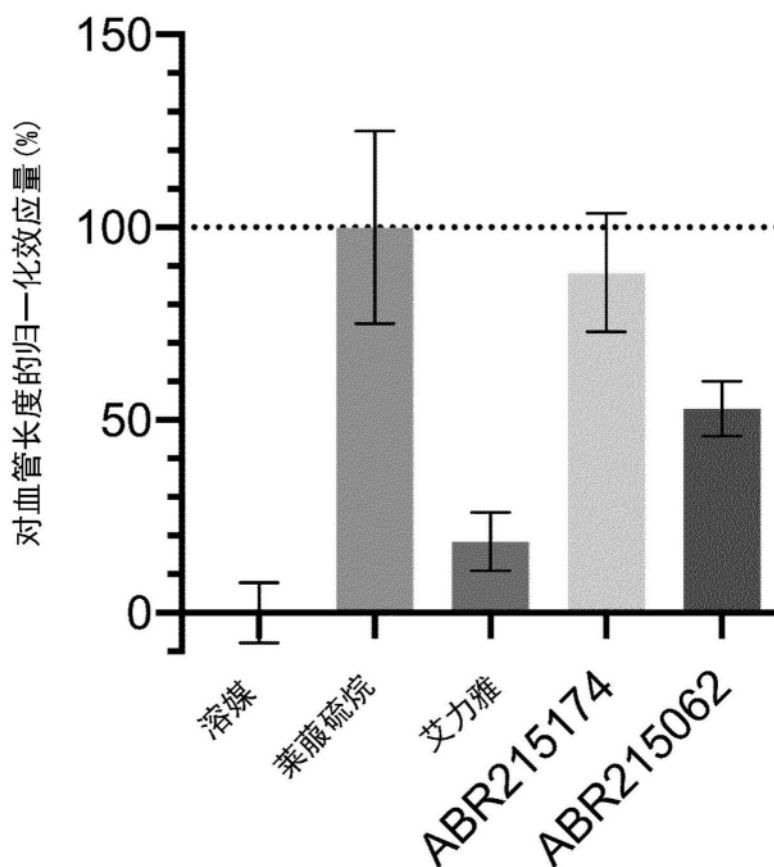


图4