

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810099037.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 3 月 11 日

[11] 公开号 CN 101380319A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

[22] 申请日 2002.9.23

[21] 申请号 200810099037.9

分案原申请号 02819010.6

[30] 优先权

[32] 2001. 9.27 [33] US [31] 60/325,390

[71] 申请人 爱尔康公司

地址 瑞士哈楠波格

[72] 发明人 M·R·赫勒贝格 A·F·克拉克

彭玉豪 P·E·赫勒贝格

L·G·麦克纳特 王万恒

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 17 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

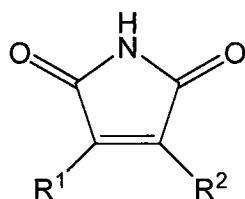
用于治疗青光眼的糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 的抑制剂

[57] 摘要

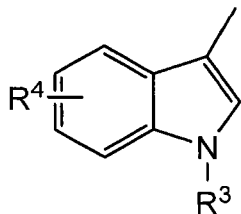
本发明涉及糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 的抑制剂用于治疗青光眼的用途。具体地, 本发明涉及可用来治疗包括人类在内的温血动物的青光眼性视神经病变和/或降低和控制与正常眼压青光眼、眼高压和/或青光眼有关的 IOP 的 GSK-3 抑制剂。这些化合物被配制成适于对眼睛进行局部给药的药物组合物。

1. 糖原合成酶激酶-3(GSK-3)抑制剂在制备用于治疗青光眼性视神经病变的药物中的用途。

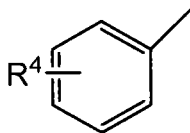
2. 根据权利要求 1 的用途, 其中, 所述的 GSK-3 抑制剂为下式的化合物:



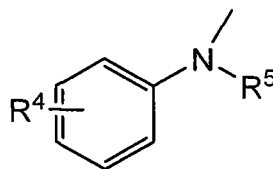
其中, R^1 和 R^2 彼此独立地为



A



B



C

$R^3 = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 C_{1-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- OR^6 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

$R^4 = \text{H}$ 或一个或多个取代基 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、卤素、(未)取代的苯氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_{1-7} 环烷基、(未)取代的杂环基、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$; 并且

R^5 、 R^6 、 $R^7 = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基。

3. 根据权利要求 2 的用途, 其中

$R^1 = \text{A}$ 、 B ; $R^2 = \text{B}$ 、 C ;

$R^3 = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基- OR^6 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

$R^4 = H$ 或一个或多个取代基 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 $-OR^6$ 、卤素、(未)取代的苯氧基、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 $-NR^6R^7$ 、(未)取代的杂环基、 $-C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NR^6R^7$ ；并且

R^5 、 R^6 、 $R^7 = H$ 、 C_{1-3} 烷基。

4. 根据权利要求 3 的用途，其中，所述的 GSK-3 抑制剂为 3-(1-[3-氨基丙基]-3-吡啶基)-4-(2-氯苯基)吡咯-2,5-二酮或 3-(1-[3-羟基丙基]-3-吡啶基)-4-(2-氯苯基)吡咯-2,5-二酮。

5. 根据权利要求 1 的用途，其中，所述的 GSK-3 抑制剂为选自下述的化合物：靛红类似物、2,4-二氨基噻唑类似物、1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物、海门地塞或其衍生物或类似物，以及保罗酮类似物。

6. 根据权利要求 5 的用途，其中，GSK-3 抑制剂为靛红类似物。

7. 根据权利要求 6 的用途，其中，靛红类似物选自：靛红、5-碘-靛红-3'-单肟、5-(羟基乙基磺酰胺)靛红、靛红-3'-单肟、5-(甲基)磺酰胺靛红和 5-(二甲基)磺酰胺靛红。

8. 根据权利要求 5 的用途，其中，GSK-3 抑制剂为 2,4-二氨基噻唑类似物。

9. 根据权利要求 8 的用途，其中，2,4-二氨基噻唑类似物选自：

(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)环丙基甲酮，
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-氟苯基)甲酮，
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)苯基甲酮，
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)吡啶-3-基甲酮，
1-(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)丙-1-酮，

(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3,4-二氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)萘-2-基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)联苯-4-基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-苄氧基苯基)甲酮,
[4-氨基-2-(4-溴苯基氨基)噻唑-5-基]环丙基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3,4-二氯苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2-甲氧基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-甲氧基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-甲氧基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-氯-3-甲基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-丙基氨基噻唑-5-基)吡啶-3-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)吡啶-2-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-吡啶-4-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)噻吩-2-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)噻吩-3-基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2,6-二氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2,6-二氯苯基)甲酮,
1-(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)乙酮,
[4-氨基-2-(吡啶-3-基氨基)噻唑-5-基]甲酮,
[4-氨基-2-(吡啶-3-基氨基)噻唑-5-基]苯基甲酮,
[4-氨基-2-(3-甲氧基丙基氨基)噻唑-5-基]吡啶-3-基甲酮,
3-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基氨基]丁酸乙酯
[4-氨基-2-(3,4-二氯苯基氨基)噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮,
[4-氨基-2-(4-氯苯基氨基)噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮, 和
(4-氨基-2-乙基氨基噻唑-5-基)苯基甲酮。

10. 根据权利要求 5 的用途, 其中, GSK-3 抑制剂为 1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物。

11. 根据权利要求 10 的用途, 其中, 1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物选自:

- 3-氨基-5-苯氨基-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(3,4-亚甲二氧基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(3-反-(2-呋喃基丙烯酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-1-(3-反-(2-呋喃基丙烯酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸苯基酰胺,
- 3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸环己基酰胺,
- 3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-1-甲酸环己基酰胺,
- 3-氨基-5-(5-氯-2-甲基苯氨基)-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(4-氯苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(2-萘甲酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(3-溴苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(4-苯基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(4-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-((3-苯甲酰基)苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(4-联苯乙酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(2-噻吩基乙酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-苯硫基乙酰基-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(2-萘基乙酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(苯氧基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-环己基羰基-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-苯基乙酰基-1,2,4-三唑,
- 3-氨基-5-苯氨基-2-(3-烟酰基)-1,2,4-三唑,

3-氨基-5-苯氨基-2-(3,5-二氯苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-乙酰基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-吡啶基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-氟苯基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-溴苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3-苯甲酰基丙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(环戊-2-烯基)乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3-苯甲酰基丁酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3,3-二苯基丙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸 4-联苯基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-苯氧基苯基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-溴-2-甲基苯基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(1-萘基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(3-甲氧基苯基)酰胺,
3-氨基-5-(4-甲氧基苯氨基)-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-氯苯基)酰胺, 和
3,5-二氨基-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑。

12. 根据权利要求 5 的用途, 其中, GSK-3 抑制剂为海门地塞衍生物或类似物。

13. 根据权利要求 12 的用途, 其中, 海门地塞衍生物或类似物选自:
海门地塞(4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮杂环庚三烯-8-酮),

4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-2-溴-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮杂环庚三烯-8-酮, 和

4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-3-溴-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮杂环庚三烯-8-酮。

14. 根据权利要求 5 的用途, 其中, GKS-3 抑制剂为保罗酮类似物。

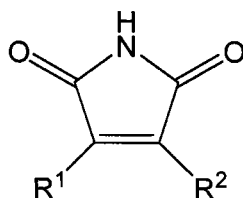
15. 根据权利要求 14 的用途, 其中的保罗酮类似物选自: 9-硝基保罗酮、9-溴保罗酮、9-氯保罗酮和 9-溴-12-甲氧基羰基甲基保罗酮。

16. 根据权利要求 1 的用途, 其中, 所述的药物为适于局部给药、眼房内给药或经植入物给药的药物。

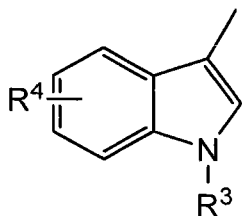
17. 根据权利要求 1 的用途, 其中, 所述 GSK-3 抑制剂在所述药物中的含量为 0.01%-2%。

18. 糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 抑制剂在制备用于降低患者眼内压 (IOP) 的药物中的用途。

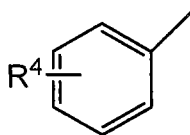
19. 根据权利要求 18 的用途, 其中, 所述的 GSK-3 抑制剂为下式的化合物:



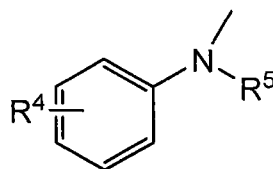
其中, R^1 和 R^2 彼此独立地为



A



B



C

$R^3 = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 C_{1-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- OR^6 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

$R^4 = H$ 或一个或多个取代基 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、卤素、(未)取代的苯氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-7} 环烷基、(未)取代的杂环基、 $-C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NR^6R^7$ ；并且

R^5 、 R^6 、 $R^7 = H$ 、 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基。

20. 根据权利要求 19 的用途，其中

$R^1 = A$ 、 B ； $R^2 = B$ 、 C ；

$R^3 = H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基- OR^6 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NR^6R^7$ ；

$R^4 = H$ 或一个或多个取代基 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 $-OR^6$ 、卤素、(未)取代的苯氧基、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 $-NR^6R^7$ 、(未)取代的杂环基、 $-C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NR^6R^7$ ；并且

R^5 、 R^6 、 $R^7 = H$ 、 C_{1-3} 烷基。

21. 根据权利要求 20 的用途，其中，所述的 GSK-3 抑制剂为 3-(1-[3-氨基丙基]-3-吡啶基)-4-(2-氯苯基)吡咯-2,5-二酮或 3-(1-[3-羟基丙基]-3-吡啶基)-4-(2-氯苯基)吡咯-2,5-二酮。

22. 根据权利要求 18 的用途，其中，所述的 GSK-3 抑制剂为选自下述的化合物：靛红类似物、2,4-二氨基噻唑类似物、1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物、海门地塞或其衍生物或类似物，以及保罗酮类似物。

23. 根据权利要求 22 的用途，其中，GSK-3 抑制剂为靛红类似物。

24. 根据权利要求 23 的用途，其中，靛红类似物选自：靛红、5-碘-靛红-3'-单肟、5-(羟基乙基磺酰胺)靛红、靛红-3'-单肟、5-(甲基)磺酰胺靛红和 5-(二甲基)磺酰胺靛红。

25. 根据权利要求 22 的用途, 其中, GSK-3 抑制剂为 2,4-二氨基噻唑类似物。

26. 根据权利要求 25 的用途, 其中, 2,4-二氨基噻唑类似物选自:

(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)环丙基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)苯基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)吡啶-3-基甲酮,
1-(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)丙-1-酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3,4-二氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)萘-2-基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)联苯-4-基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-苄氧基苯基)甲酮,
[4-氨基-2-(4-溴苯基氨基)噻唑-5-基]环丙基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3,4-二氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2-甲氧基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-甲氧基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-甲氧基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-氯-3-甲基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-丙基氨基噻唑-5-基)吡啶-3-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)吡啶-2-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-吡啶-4-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)噻吩-2-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)噻吩-3-基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2,6-二氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2,6-二氯苯基)甲酮,

1-(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)乙酮,
[4-氨基-2-(吡啶-3-基氨基)噻唑-5-基]甲酮,
[4-氨基-2-(吡啶-3-基氨基)噻唑-5-基]苯基甲酮,
[4-氨基-2-(3-甲氧基丙基氨基)噻唑-5-基]吡啶-3-基甲酮,
3-[4-氨基-5-(吡啶-3-基氨基)噻唑-2-基氨基]丁酸乙酯
[4-氨基-2-(3,4-二氯苯基氨基)噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮,
[4-氨基-2-(4-氯苯基氨基)噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮, 和
(4-氨基-2-乙基氨基噻唑-5-基)苯基甲酮。

27. 根据权利要求 22 的用途, 其中, GSK-3 抑制剂为 1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物。

28. 根据权利要求 27 的用途, 其中, 1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物选自:

3-氨基-5-苯氨基-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3,4-亚甲二氧基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-反-(2-呋喃基丙烯酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-1-(3-反-(2-呋喃基丙烯酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸苯基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸环己基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-1-甲酸环己基酰胺,
3-氨基-5-(5-氯-2-甲基苯氨基)-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-氯苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(2-萘甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-溴苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-苯基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-((3-苯甲酰基)苯甲酰基)-1,2,4-三唑,

3-氨基-5-苯氨基-2-(4-联苯乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(2-噻吩基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-苯硫基乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(2-萘基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(苯氧基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-环己基羰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-苯基乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-烟酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3,5-二氯苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-乙酰基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-吡啶基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-氟苯基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-溴苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3-苯甲酰基丙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(环戊-2-烯基)乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3-苯甲酰基丁酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3,3-二苯基丙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸 4-联苯基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-苯氧基苯基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-溴-2-甲基苯基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(1-萘基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(3-甲氧基苯基)酰胺,
3-氨基-5-(4-甲氧基苯氨基)-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-氯苯基)酰胺, 和
3,5-二氨基-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑。

29. 根据权利要求 22 的用途, 其中, GSK-3 抑制剂为海门地塞衍生物或类似物。

30. 根据权利要求 29 的用途, 其中, 海门地塞衍生物或类似物选自:
海门地塞(4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮杂环庚三烯-8-酮),
4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-2-溴-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮杂环庚三烯-8-酮, 和
4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-3-溴-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮杂环庚三烯-8-酮。

31. 根据权利要求 22 的用途, 其中, GKS-3 抑制剂为保罗酮类似物。

32. 根据权利要求 31 的用途, 其中的保罗酮类似物选自: 9-硝基保罗酮、9-溴保罗酮、9-氯保罗酮和 9-溴-12-甲氧基羰基甲基保罗酮。

33. 根据权利要求 18 的用途, 其中, 所述的药物为适于局部给药、眼房内给药或经植入物给药的药物。

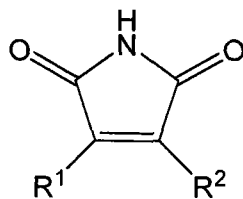
34. 根据权利要求 18 的用途, 其中, 所述 GSK-3 抑制剂在所述药物中的含量为 0.01%-2%。

35. 根据权利要求 18 的用途, 其中, 所述的患者患有青光眼或眼高压。

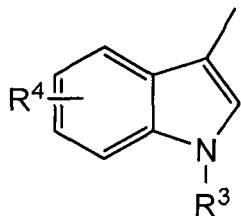
36. 根据权利要求 35 的用途, 其中, 所述的青光眼为正常眼压青光眼。

37. 糖原合成酶激酶-3 (GSK-3)抑制剂在制备用于预防或抑制青光眼性视神经病变和控制 IOP 的药物中的用途。

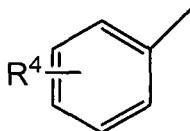
38. 根据权利要求 37 的用途, 其中, 所述的 GSK-3 抑制剂为下式的化合物:



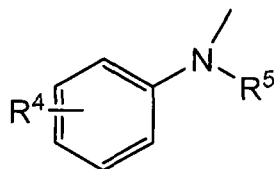
其中, R^1 和 R^2 彼此独立地为



A



B



C

$R^3 = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 C_{1-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- OR^6 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

$R^4 = \text{H}$ 或一个或多个取代基 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、卤素、(未)取代的苯氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_{1-7} 环烷基、(未)取代的杂环基、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$; 并且

R^5 、 R^6 、 $R^7 = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基。

39. 根据权利要求 38 的用途, 其中

$R^1 = \text{A}$ 、 B ; $R^2 = \text{B}$ 、 C ;

$R^3 = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基- OR^6 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

$R^4 = \text{H}$ 或一个或多个取代基 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 $-\text{OR}^6$ 、卤素、(未)取代的苯氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、(未)取代的杂环基、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$; 并且

R^5 、 R^6 、 $R^7 = \text{H}$ 、 C_{1-3} 烷基。

40. 根据权利要求 39 的用途, 其中, 所述的 GSK-3 抑制剂为 3-(1-[3-氨基丙基]-3-吡啶基)-4-(2-氯苯基)吡咯-2,5-二酮或 3-(1-[3-羟基丙基]-3-吡啶基)-4-(2-氯苯基)吡咯-2,5-二酮。

41. 根据权利要求 37 的用途, 其中, 所述的 GSK-3 抑制剂为选自下述的化合物: 靛红类似物、2,4-二氨基噻唑类似物、1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物、海门地塞或其衍生物或类似物, 以及保罗酮类似物。

42. 根据权利要求 41 的用途, 其中, GSK-3 抑制剂为靛红类似物。

43. 根据权利要求 42 的用途, 其中, 靛红类似物选自: 靛红、5-碘-靛红-3'-单肟、5-(羟基乙基磺酰胺)靛红、靛红-3'-单肟、5-(甲基)磺酰胺靛红和 5-(二甲基)磺酰胺靛红。

44. 根据权利要求 41 的用途, 其中, GSK-3 抑制剂为 2,4-二氨基噻唑类似物。

45. 根据权利要求 44 的用途, 其中, 2,4-二氨基噻唑类似物选自:

(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)环丙基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)苯基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)吡啶-3-基甲酮,
1-(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)丙-1-酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3,4-二氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)萘-2-基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)联苯-4-基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-苄氧基苯基)甲酮,
[4-氨基-2-(4-溴苯基氨基)噻唑-5-基]环丙基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3,4-二氯苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2-甲氧基苯基)甲酮,

(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-甲氧基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-甲氧基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-氯-3-甲基苯基)甲酮,
(4-氨基-2-丙基氨基噻唑-5-基)吡啶-3-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)吡啶-2-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-吡啶-4-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)噻吩-2-基-甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)噻吩-3-基甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2,6-二氟苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2,6-二氯苯基)甲酮,
1-(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)乙酮,
[4-氨基-2-(吡啶-3-基氨基)噻唑-5-基]甲酮,
[4-氨基-2-(吡啶-3-基氨基)噻唑-5-基]苯基甲酮,
[4-氨基-2-(3-甲氧基丙基氨基)噻唑-5-基]吡啶-3-基甲酮,
3-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基氨基]丁酸乙酯
[4-氨基-2-(3,4-二氯苯基氨基)噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮,
[4-氨基-2-(4-氯苯基氨基)噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮, 和
(4-氨基-2-乙基氨基噻唑-5-基)苯基甲酮。

46. 根据权利要求 41 的用途, 其中, GSK-3 抑制剂为 1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物。

47. 根据权利要求 46 的用途, 其中, 1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物选自:

3-氨基-5-苯氨基-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3,4-亚甲二氧基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-反-(2-呋喃基丙烯酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-1-(3-反-(2-呋喃基丙烯酰基)-1,2,4-三唑,

3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸苯基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸环己基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-1-甲酸环己基酰胺,
3-氨基-5-(5-氯-2-甲基苯氨基)-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-氯苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(2-萘甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-溴苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-苯基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-((3-苯甲酰基)苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-联苯乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(2-噻吩基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-苯硫基乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(2-萘基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(苯氧基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-环己基羰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-苯基乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-烟酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3,5-二氯苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-乙酰基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-吡啶基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-氟苯基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-溴苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3-苯甲酰基丙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(环戊-2-烯基)乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3-苯甲酰基丁酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3,3-二苯基丙酰基)-1,2,4-三唑,

3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸 4-联苯基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-苯氧基苯基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-溴-2-甲基苯基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(1-萘基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(3-甲氧基苯基)酰胺,
3-氨基-5-(4-甲氧基苯氨基)-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-氯苯基)酰胺, 和
3,5-二氨基-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑。

48. 根据权利要求 41 的用途, 其中, GSK-3 抑制剂为海门地塞衍生物或类似物。

49. 根据权利要求 48 的用途, 其中, 海门地塞衍生物或类似物选自:
海门地塞(4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)
氮杂环庚三烯-8-酮),

4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-2-溴-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮
杂环庚三烯-8-酮, 和

4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-3-溴-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮
杂环庚三烯-8-酮。

50. 根据权利要求 41 的用途, 其中, GKS-3 抑制剂为保罗酮类似物。

51. 根据权利要求 50 的用途, 其中的保罗酮类似物选自: 9-硝基保罗
酮、9-溴保罗酮、9-氯保罗酮和 9-溴-12-甲氧基羰基甲基保罗酮。

52. 根据权利要求 37 的用途, 其中, 所述的药物为适于局部给药、眼
房内给药或经植入物给药的药物。

53. 根据权利要求 37 的用途, 其中, 所述 GSK-3 抑制剂在所述药物
中的含量为 0.01%-2%。

54. 根据权利要求 37 的用途, 其中, 所述的患者患有青光眼或眼高压。

55. 根据权利要求 54 的用途, 其中, 所述的青光眼为正常眼压青光眼。

用于治疗青光眼的糖原合成酶激酶-3(GSK-3)的抑制剂

本申请是申请日为 2002 年 9 月 23 日的、发明名称为“用于治疗青光眼的糖原合成酶激酶-3(GSK-3)的抑制剂”的中国专利申请 02819010.6 (PCT/US02/30059)的分案申请。

本发明涉及用于降低和控制正常或升高的眼内压(IOP)及治疗青光眼的糖原合成酶激酶-3 的抑制剂。

发明背景

被称之为青光眼的疾病的特征是,由于视神经的不可逆损伤而造成的视觉功能的永久性丧失。青光眼的几种形态学或功能上的不同类型通常是以 IOP 升高为特征的,这被认为是造成这种疾病的病理学过程的原因。眼高压是眼内压力升高的一种病症,但并不会明显丧失视觉功能;这种患者被认为存在着最终发展成与青光眼有关的视觉丧失的高度危险。有些患有青光眼性视野丧失的患者具有相对较低的眼内压。这些所谓的压力正常或低压力的青光眼患者也可得益于降低和控制 IOP 的药剂。如果在早期检测到青光眼或眼压过高并立即用可有效降低升高的眼内压的药物进行治疗,那么视觉功能丧失或其逐步恶化的情况一般可以得到改善。已经证实可有效降低眼内压的药物疗法包括减少房水产生的药剂和促进流出的药剂。一般通过局部(直接施用于眼)或口服这两种可能的途径之一给予这类治疗。

当采用某些现有的青光眼疗法治疗时,有些个体的治疗效果不佳。因此,仍需要找到其它控制 IOP 的局部治疗剂。

发明概述

本发明涉及可用来治疗包括人类在内的温血动物的青光眼性视神经病变和/或降低和控制与正常眼压青光眼、眼高压和/或青光眼有关的 IOP 的 GSK-3 抑制剂。这些化合物被配制成为适于对眼睛进行局部给药的药物组合物。

优选实施方案描述

眼内压(IOP)升高通常指示患了青光眼。未加抑制的、连续和长期升高的 IOP 可能造成视网膜的进行性退化和视觉功能的丧失。因此,降低 IOP 经常是治疗青光眼患者的目标,以降低青光眼性视网膜病发生的可能性或严重程度。业已表明,即使未表现出 IOP 升高的那些青光眼患者也会受益于降低和控制 IOP 的药剂。但不幸的是,当采用某些现有的青光眼治疗方法治疗时,有些个体的治疗效果不佳。

Wnt 蛋白包括一大家族能够活化 Wnt 信号途径的结构相关的配体。卷曲家族的蛋白为该途径中的关键组分,它可以作为 Wnt 的膜结合受体。卷曲蛋白是一个包含七种跨膜蛋白的家族,它们具有一个 N-末端细胞外半胱氨酸富集域和一个胞质羧化物末端。Wnt 与卷曲蛋白的结合启动一连串的事件,其中之一导致阻止 β -连环蛋白磷酸化的(GSK-3)抑制。 β -连环蛋白的磷酸化导致其变性。Wnt 途径的激活增加了未配合的 β -连环蛋白的细胞内浓度,其可活化 β -连环蛋白-T 细胞因子/淋巴增强因子(TCF/Lef)依赖性基因转录。

卷曲相关蛋白(FRP)是一族分泌的蛋白,具有富含半胱氨酸的区域,这与卷曲蛋白家族的那些蛋白是类似的,但其缺乏卷曲蛋白的跨膜部分。通过与细胞外的 Wnt 结合并防止其与卷曲蛋白相互作用,或者通过与卷曲受体形成无功能的配合物,分泌的 FRP 起到对抗 Wnt 信号途径的作用。Bafico 等(1999)。

近来发现,卷曲相关蛋白(FRP)在大量青光眼性小梁网状组织细胞系中差异表达。将 FRP1 灌注通过保持在培养基中的灌注的人眼前房时导致了流速的降低并相应地减少了在睫状体和小梁网状组织(TM)中的 β -连环蛋白的蛋白含量水平。在培养的眼前房中流速的降低模拟了在完整眼睛中外流阻力的增加(眼内压增加)。这些结果表明,在 TM 和睫状体中存在活性 Wnt 信号途径,并且提示该途径对于通过 TM 保持外流并由此控制 IOP 至少起部分作用。

由于 β -连环蛋白的细胞内含量至少部分是通过GSK-3对它的磷酸化进行调节的,对GSK-3的抑制将导致与FRP含量无关的未配合的可溶性 β -连环蛋白增加。GSK-3抑制剂可以防止由于FRP含量增加所引起的FRP介导的对Wnt信号途径的拮抗作用并阻止由于在青光眼患者中FRP生产的增加所引起的流出阻力的增加。

在来自患有色素性视网膜炎(RP)的人供体的视网膜中也检测到了FRP的表达增加。RP为一类变性性疾病,该病会影响到光感受器并引起失明。由于FRP在体外可以刺激神经元的细胞凋亡,因此FRP的升高提示FRP介导的对Wnt信号传导的破坏可能与视网膜变性有关。虽然青光眼是视网膜神经节细胞的选择性损失,但并非由FRP表达增加或者由通过GSK-3介导的途径所控制的其它机理介导的光感受器细胞毒性可能会引起在青光眼中视网膜神经节细胞的损失。因此,GSK-3抑制剂将可治疗视网膜神经节的损失,并可通过增加房水的流出而降低眼内压。

尽管不受任何理论的限制,但本发明的发明人相信,抑制GSK-3将会降低和控制正常或升高的眼内压(IOP),并治疗青光眼性视神经病变。可以作为GSK-3抑制剂的化合物是公知的并显示出各种用途,主要是用于与糖尿病、痴呆如早老性痴呆和躁狂型抑郁症有关的疾病或病症。美国专利6,057,117公开了选择性GSK-3抑制剂在治疗包括糖尿病在内的由GSK-3活性介导的疾病中的用途。WO 00/38675公开了治疗需要抑制GSK-3的疾病如糖尿病、与糖尿病有关的疾病、慢性神经变性疾病如痴呆,例如早老性痴呆、躁狂型抑郁症、情绪疾病如精神分裂症、神经创伤性疾病如急性中风、脱发和癌症的方法。WO 00/21927公开了一些吡咯-2,5-二酮衍生物,这些衍生物是GSK-3抑制剂,可用于治疗糖尿病、痴呆如早老性痴呆和躁狂型抑郁症。WO01/56567描述了2,4-二氨基噻唑衍生物和其作为GSK-3抑制剂的用途,WO01/49709描述了GSK-3的肽抑制剂,WO01/47533描述了开发用于治疗各种疾病的调节性策略。WO01/41768公开了海门地塞(hymenialdisine)或衍生物用于抑制细胞周期蛋白依赖性激酶、GSK-3 β 和酪蛋白激酶1,从而用于治疗神经变性疾病如早老性痴

呆、糖尿病、炎症病理学和癌症的用途。WO01/37819 公开了靛红衍生物在生产用于抑制 GSK-3 β 的药物中的用途。

已报道了一些保罗酮(paullone)类似物为 GSK-3 抑制剂(Leost 等, 2000)。已提议将这些化合物用于研究并可能用于治疗神经变性疾病和增殖性疾病。

已报道了 3-苯氨基-4-芳基马来酰亚胺化合物为有效的和选择性的 GSK-3 抑制剂(Smith 等, 2001)。

海门地塞为 GSK-3 的抑制剂。有人提出其有可能用于治疗神经变性疾病(Thunnissen 等, 2000)。

已报道了蛋白激酶 C 抑制剂 GF1092 和 Ro 31-8220 为 GSK-3 的抑制剂(Tavare 等, 1999)。

靛红可抑制 GSK-3 (Garnier 等, 2001)。已描述了靛红用于治疗神经变性疾病潜在应用性。

GSK-3 抑制剂 SB-415286 和 SB216763 可防止在培养基中生长的中枢及外周神经元发生由于降低磷脂酰肌醇途径的活性而引起的死亡(Cross 等, 2000)。

目前还没有公开这些化合物在降低和控制正常或升高的眼内压(IOP)以及治疗青光眼中的用途。

本发明涉及通过抑制 GSK-3 来治疗青光眼。可以预期,任一种 GSK-3 抑制化合物均可用于本发明的方法。本发明的发明人预期公开于下述文献中的化合物是特别有用的: WO 00/38675; WO 00/21927; Cогlan 等, 2000; Leost 等, 2001; Smith 等, 2001; Garnier 等, 2001; Cross 等, 2001; Thunnissen 等, 2000; Tavare 等, 1999 (如上述讨论, 均引入本文作为参考)。

在一个优选的实施方案中,用于本发明方法中的化合物选自下述文献中定义的化合物: WO 00/21927、EP 470490、WO 93/18766、WO 93/18765、EP 397060、WO 98/11103、WO 98/11102、WO 98/04552、WO 98/04551、DE 4243321、DE 4005970、DE 3914764、WO 96/04906、WO 95/07910、DE 4217964、US 5856517、US 5891901、WO 99/42100、EP 328026、EP 384349、EP 540956、DE 4005969 或 EP 508792。

优选的化合物包括下式的化合物:

P6.1

其中, R^1 和 R^2 彼此独立地为

P6.2

$R^3 = H$ 、 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 C_{1-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- OR^6 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NR^6R^7$;

$R^4 = H$ 或一个或多个取代基 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、卤素、(未)取代的苯氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-7} 环烷基、(未)取代的杂环基、 $-C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NR^6R^7$; 并且

R^5 、 R^6 、 $R^7 = H$ 、 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基。

优选地,

$R^1 = A$ 、 B ; $R^2 = B$ 、 C ;

$R^3 = H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基- OR^6 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NR^6R^7$;

$R^4 = H$ 或一个或多个取代基 C_{1-6} 烷基、(未)取代的苯基、 $-OR^6$ 、卤素、(未)取代的苯氧基、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NR^6R^7 、 $-NR^6R^7$ 、(未)取代的杂环基、 $-C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)_2R^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NR^6R^7$; 并且

R^5 、 R^6 、 $R^7 = H$ 、 C_{1-3} 烷基。

本发明方法中最优选采用的化合物包括: 3-(1-[3-氨基丙基]-3-吡啶基)-4-(2-氯苯基)吡咯-2,5-二酮和 3-(1-[3-羟基丙基]-3-吡啶基)-4-(2-氯苯基)吡咯-2,5-二酮。

在另一个实施方案中，用于本发明中的化合物选自 WO01/37819 定义的靛红类似物。通常优选的化合物包括靛红、5-碘-靛红-3'-单肟、5-(羟基乙基磺酰胺)靛红、靛红-3'-单肟、5-(甲基)磺酰胺靛红和 5-(二甲基)磺酰胺靛红。

本发明的另一个实施方案包括选自 WO01/37819 中定义的 2,4-二氨基噻唑类似物的化合物的用途。优选的化合物包括：

- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)环丙基甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-氟苯基)甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)苯基甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)吡啶-3-基甲酮，
- 1-(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)丙-1-酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3,4-二氟苯基)甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-氟苯基)甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)萘-2-基甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)联苯-4-基甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-苄氧基苯基)甲酮，
- [4-氨基-2-(4-溴苯基氨基)噻唑-5-基]环丙基甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3,4-二氯苯基)甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2-甲氧基苯基)甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(3-甲氧基苯基)甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-甲氧基苯基)甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(4-氯-3-甲基苯基)甲酮，
- (4-氨基-2-丙基氨基噻唑-5-基)吡啶-3-基-甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)吡啶-2-基-甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-吡啶-4-基-甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)噻吩-2-基-甲酮，
- (4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)噻吩-3-基甲酮，

(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2,6-二氯苯基)甲酮,
(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)-(2,6-二氯苯基)甲酮,
1-(4-氨基-2-苯基氨基噻唑-5-基)乙酮,
[4-氨基-2-(吡啶-3-基氨基)噻唑-5-基]甲酮,
[4-氨基-2-(吡啶-3-基氨基)噻唑-5-基]苯基甲酮,
[4-氨基-2-(3-甲氧基丙基氨基)噻唑-5-基]吡啶-3-基甲酮,
3-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基氨基]丁酸乙酯
[4-氨基-2-(3,4-二氯苯基氨基)噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮,
[4-氨基-2-(4-氯苯基氨基)噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮, 和
(4-氨基-2-乙基氨基噻唑-5-基)苯基甲酮。

在另一个实施方案中, 选自 WO01/09106 定义的 1,2,4-三唑-甲酸衍生物或类似物的化合物将用于本发明的方法中。优选的 1,2,4-三唑-甲酸衍生物包括:

3-氨基-5-苯氨基-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3,4-亚甲二氧基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-反-(2-呋喃基丙烯酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-1-(3-反-(2-呋喃基丙烯酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸苯基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸环己基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-1-甲酸环己基酰胺,
3-氨基-5-(5-氯-2-甲基苯氨基)-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-氯苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(2-萘甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-溴苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-苯基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-((3-苯甲酰基)苯甲酰基)-1,2,4-三唑,

3-氨基-5-苯氨基-2-(4-联苯乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(2-噻吩基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-苯硫基乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(2-萘基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(苯氧基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-环己基羰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-苯基乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-烟酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3,5-二氯苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-乙酰基苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-吡啶基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(4-氟苯基乙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(3-溴苯甲酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3-苯甲酰基丙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-2-(环戊-2-烯基)乙酰基-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3-苯甲酰基丁酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-(3-氯苯氨基)-2-(3,3-二苯基丙酰基)-1,2,4-三唑,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸 4-联苯基酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-苯氧基苯基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-溴-2-甲基苯基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(1-萘基)酰胺,
3-氨基-5-苯氨基-1,2,4-三唑-2-甲酸(3-甲氧基苯基)酰胺,
3-氨基-5-(4-甲氧基苯氨基)-1,2,4-三唑-2-甲酸(4-氯苯基)酰胺, 和
3,5-二氨基-2-苯甲酰基-1,2,4-三唑。

WO 01/41768 中定义的海门地塞或衍生物或类似物也可用于本发明的某些实施方案中。优选的该种化合物包括:

海门地塞(4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮杂环庚三烯-8-酮),

4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-2-溴-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮杂环庚三烯-8-酮, 和

4-(2-氨基-4-氧代-2-咪唑啉-5-亚基)-3-溴-4,5,6,7-四氢吡咯并(2,3-c)氮杂环庚三烯-8-酮。

本发明的其它实施方案包括在本发明的方法中使用保罗酮类似物, 包括: 9-硝基保罗酮、9-溴保罗酮、9-氯保罗酮和 9-溴-12-甲氧基羰基甲基保罗酮。

本发明的化合物可加入各种类型的用于向眼睛给药(例如, 局部、眼内或经植入物给药)的眼科制剂中。优选将化合物加入用于向眼睛给药的局部眼科制剂中。可将化合物与眼科可接受的防腐剂、表面活性剂、粘度增强剂、渗透促进剂、缓冲剂、氯化钠和水混合以形成含水的、无菌眼科混悬液或溶液。眼科溶液制剂可以通过将化合物溶解于生理可接受的等渗含水缓冲液中进行制备。此外, 眼科溶液还可以含有可眼用的表面活性剂以帮助溶解化合物。此外, 眼科溶液还可包含一种增加粘度的试剂, 如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等, 以改善制剂在结膜囊中的停留。也可使用胶凝剂, 包括但不限于: 吉兰糖胶和黄原胶。为了制备无菌眼用软膏制剂, 可将活性成分和防腐剂混合于适宜的载体如矿物油、液体羊毛脂或白凡士林中。无菌眼用凝胶制剂可以通过将化合物悬浮于亲水基料中进行制备, 所述基料按照公开的用于类似眼科制剂的配方用例如卡波普尔-974 等制备; 可加入防腐剂和张力剂。

优选将化合物配制成局部眼用混悬液或溶液, 其 pH 值为约 4-8。对于每一个体的具体剂量方案的确立应由临床医师决定。通常, 在这些制剂中化合物的含量为 0.01-5wt%, 优选 0.05-2wt%, 首选 0.1-1.0wt%。剂型可以是溶液、悬浮微乳液。因此, 对于局部使用来说, 可以根据熟练临床医师的判定每天向眼睛表面滴 1-4 次、每次 1-2 滴这些制剂。

所述化合物也可与其它用于治疗青光眼的试剂组合使用，这些试剂是例如但不限于 β -阻断剂、前列腺素、碳酸酐酶抑制剂、 α_2 激动剂、缩瞳剂和神经保护剂。

下述实施例是本发明人在实施本发明的各个方面中所采用的技术的代表。应当理解，这些技术仅是实施本发明的优选实施方案的例子，根据本发明公开的内容，本领域的技术人员可以认识到，在不背离本发明的精神和保护范围的前提下可以做出许多改进。

实施例 1

GSK-3 抑制作用

采用 WO 00/38675 所述的方法进行 GSK-3 抑制实验。对化合物抑制生物素化的肽磷酸化的能力进行评价，所述肽得自糖原合成酶的磷酸化位点的肽序列。用 Biot-KYRRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(SP)EDEEE 作为底物肽，其中，(SP)为预磷酸化的丝氨酸，S为 GSK-3 特异性磷酸化的三个共有磷酸化位点。室温下，将 GSK-3 激酶(10nM 最终浓度)在含有吐温-20 0.01%、甘油 5%、2-巯基乙醇 7.5mM、乙酸镁 10mM、底物肽 8 μ M、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{p}]\text{-ATP}$ 10 μ M 和抑制剂的 pH 7.0 的 MOPS 缓冲液中培养 1 小时。通过加入含有用链霉抗生物素涂覆的 SPA 珠的 50mM EDTA 水溶液使反应停止。在离心后，采用 β 闪烁计数器对放射性进行计数。

实施例 2

在灌注的前房中对 FRP 引起的流出率和 β -连环蛋白水平下降的抑制作用

将人眼前房用 Dulbecco 改性的 Eagle 培养液(DMEM)在 11mm Hg 的恒定压力下灌注。通过在特定的时间称重其储液囊来测量每只眼的流出率。在稳定期后，用载体或 FRP-1 (10 μ g/ml)灌注眼睛，对其流出率监测 2-5 天。FRP-1 的灌注引起房水流出下降。加入抑制剂，再灌注前房 2-4 天。通过在特定的时间称重其储液囊来测量流出率。

实施例 3

成份	含量(wt%)
实施例 1 的化合物	0.01-2% **
羟丙基甲基纤维素	0.5%
磷酸氢二钠(无水)	0.2%
氯化钠	0.5%
EDTA 二钠(乙二胺四乙酸二钠)	0.01%
聚山梨酯 80	0.05%
苯扎氯铵	0.01%
氢氧化钠/盐酸	调节 pH 至 7.3-7.4
纯水	补充至 100%

实施例 4

成份	含量(wt%)
实施例 1 的化合物	0.01-2%
甲基纤维素	4.0%
磷酸氢二钠(无水)	0.2%
氯化钠	0.5%
EDTA 二钠(乙二胺四乙酸二钠)	0.01%
聚山梨酯 80	0.05%
苯扎氯铵	0.01%
氢氧化钠/盐酸	调节 pH 至 7.3-7.4
纯水	补充至 100%

实施例 5

成份	含量(wt%)
实施例 1 的化合物	0.01-2%
瓜尔胶	0.4-6.0%
磷酸氢二钠(无水)	0.2%
氯化钠	0.5%
EDTA 二钠(乙二胺四乙酸二钠)	0.01%
聚山梨酯 80	0.05%
苯扎氯铵	0.01%
氢氧化钠/盐酸	调节 pH 至 7.3-7.4
纯水	补充至 100%

实施例 6

成份	含量(wt%)
实施例 1 的化合物	0.01-2%
白凡士林和矿物油及羊毛脂	软膏稠度
磷酸氢二钠(无水)	0.2%
氯化钠	0.5%
EDTA 二钠(乙二胺四乙酸二钠)	0.01%
聚山梨酯 80	0.05%
苯扎氯铵	0.01%
氢氧化钠/盐酸	调节 pH 至 7.3-7.4

根据目前公开的内容，本发明所公开并且要求保护的所有组合物和/或方法均无需进行过多的实验即可实施。虽然本发明的这些组合物和方法已在优选的实施方案中加以描述，但本领域技术人员可以明显看出，在不背离本发明的实质、精神和保护范围的前提下，可以对这些组合物和/或方法以及方法中的步骤或步骤的顺序进行各种改进。更具体地说，很明显，某些在化学和结构上均相关的试剂可代替本发明所述的试剂以达到类似的结果。这种对本领域技术人员来说是显而易见的替换和修改均应视为落在由所附权利要求所限定的本发明的精神、范围和实质内容之内。

参考文献

下述参考文献具体引入本文作为参考，这些文献对本发明所提出的内容提供了举例性的过程或其它详细的补充。

专利

DE 3914764

DE 4005969

DE 4005970

DE 4217964

DE 4243321

EP 328026

EP 384349

EP 397060

EP 470490

EP 508792

EP 540956

美国专利 5,856,517

美国专利 5,891,901

美国专利 6,057,117

WO 93/18765

WO 93/18766

WO 95/07910

WO 96/04906

WO 98/04551

WO 98/04552

WO 98/11102

WO 98/11103

WO 99/42100

WO 00/21927

WO 00/38675

WO 01/09106

WO 01/37819

WO 01/41768

WO 01/47533

WO01/49709

WO01/56567

其它参考文献

Bafico 等, J. BIOL. CHEM., 274 (23): 16180-16187 (1999)

Leost 等, EUR. J. BIOCHEM., 267: 5983-5994 (2001)

Smith 等, BIOORGANIC & MED. CHEM. LETTERS, 11: 635-639 (2001)

Thunnissen 等, CHEM. & BIO., 7: 51-63 (2000)

Tavare 等, FEBS LETTERS, 460: 433-436 (1999)

Cross 等, J. NEUROCHEM., 77: 94-102 (2001)

Coglan 等, CHEM. & BIO., 7 (10): 793-803 (2000)

Garnier 等, J. BIOL. CHEM., 276(1): 251-260 (2001)