



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104666288 B

(45)授权公告日 2017.08.04

(21)申请号 201410526159.7

(22)申请日 2010.02.16

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104666288 A

(43)申请公布日 2015.06.03

(30)优先权数据

09425056.0 2009.02.16 EP

61/179,062 2009.05.18 US

61/287,461 2009.12.17 US

(62)分案原申请数据

201080007816.7 2010.02.16

(73)专利权人 诺格控制制药有限公司

地址 爱尔兰都柏林

(72)发明人 S·巴洛尼 S·贝林维亚

F·维蒂

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 张琤

(51)Int.Cl.

A61K 31/196(2006.01)

A61P 17/06(2006.01)

(56)对比文件

W0 2007010516 A2, 2007.01.25, 全文.

US 4933330 A, 1990.06.12, 权利要求1, 实施例35-37, 39.

W0 2008104557 A1, 2008.09.04, 权利要求1, 6, 11, 13, 说明书第14、24-28页.

审查员 王芳菲

权利要求书1页 说明书20页 附图9页

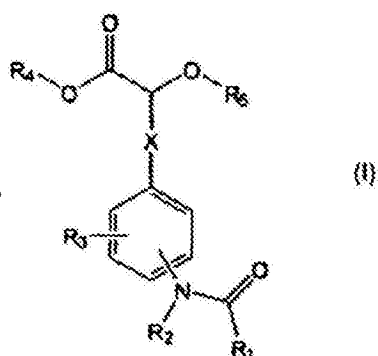
(54)发明名称

烷基氨基化合物和其用途

(57)摘要

本文公开了式(I)的化合物,所述化合物可以对PPAR和/或EGF受体是特异性的,以及制备和使用其的方法,其中X是C₁-C₃烯基,所述X任选地被1个、2个或3个选自卤素或羟基的取代基取代;R₁选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆烯基和C₂-C₆炔基;R₂选自氢和C₁-C₆烷基;每次出现的R₃独立地选自氢、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、氰基、C₃-C₆环烷基、卤素、羟基和硝基;R₄选自氢和C₁-C₆烷基;R₅为氢、C₁-C₆烷基;或其药学上可接受的盐或N-

氧化物。



1. 化合物N-乙酰基-(S)-(-)-3-(4-氨基苯基)-2-甲氧基丙酸或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗受试者中的银屑病。

2. 权利要求1的用途,其中所述银屑病是下列的至少一种:皮肤、粘膜或指甲银屑病。

3. 权利要求1或2的用途,其中所述药物被口服或局部地给予。

4. 药物组合物用于制备药物的用途,所述药物组合物包含N-乙酰基-(S)-(-)-3-(4-氨基苯基)-2-甲氧基丙酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体,所述药物用于治疗受试者中的银屑病。

5. N-乙酰基-(S)-(-)-3-(4-氨基苯基)-2-甲氧基丙酸或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗皮肤病,

其中所述皮肤病选自以下中的至少一种:寻常痤疮、粉刺型痤疮、多形痤疮、红斑痤疮、结囊性痤疮、聚合性痤疮、老年痤疮、继发性痤疮、日光性痤疮、药物性痤疮或职业性痤疮、或过度皮脂溢性痤疮,

其中通过口服或局部给予组合物。

6. N-乙酰基-(S)-(-)-3-(4-氨基苯基)-2-甲氧基丙酸或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗皮肤病,

其中所述皮肤病选自以下中的至少一种:寻常痤疮、粉刺型痤疮、多形痤疮、红斑痤疮、结囊性痤疮、聚合性痤疮、老年痤疮、继发性痤疮、日光性痤疮、药物性痤疮或职业性痤疮、或过度皮脂溢性痤疮。

7. 化合物N-乙酰基-(S)-(-)-3-(4-氨基苯基)-2-甲氧基丙酸或其药学上可接受的盐。

8. 组合物,其含有权利要求7的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

烷基氨基化合物和其用途

[0001] 本申请是分案申请,母案的申请号为201080007816.7(国际申请号PCT/EP2010/000935),申请日为2010年2月16日,发明名称为“烷基氨基化合物和其用途”。

[0002] 本申请要求于2009年2月16日提交的EP09425056.0;2009年5月18日提交的U.S.S.N.61/179062,和2009年12月17日提交的U.S.S.N.61/287461的优先权,上述各文献通过引用完整地并入。

背景技术

[0003] 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是核激素受体超家族的成员,其是调节基因表达的配体激活转录因子。某些PPARs在细胞分化的调节、高等生物的发展和代谢中发挥作用。

[0004] 已经识别了3种类型的PPAR:在肝、肾、心脏和其它组织和器官中表达的 α ,例如在脑中表达的 β/δ ,和以3种形式表达的 γ : $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 和 $\gamma 3$ 。已将PPAR γ 受体与众多疾病状态相关,所述疾病状态包括血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化生成、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默病、皮肤障碍、呼吸疾病、眼部障碍、IBDs(肠易激疾病)、溃疡性结肠炎和罗恩氏病。

[0005] 此外,用PPAR γ 受体的配体治疗肿瘤细胞可以导致细胞增殖、细胞分化和程序性细胞死亡的减少,因此可以用于预防致癌作用。在肠内的抗炎活性可能依赖于PPAR γ 受体的结合和随后的激活。

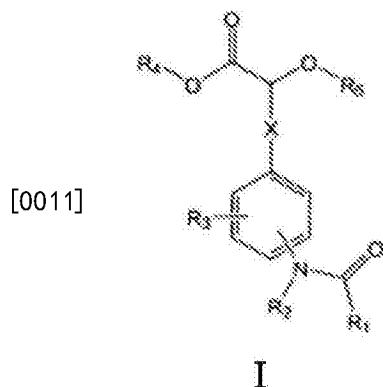
[0006] 此外,很多研究已显示EGF受体抑制剂可以控制肿瘤的增殖和扩散。

[0007] 因此,调节PPARs和/或EGF受体的活性的分子用作治疗这类疾病的治疗剂。

[0008] 发明概述

[0009] 本公开文本主要涉及可能对PPAR受体和/或EGF受体有特异性的化合物,和它们作为例如医药制剂的用途。也提供了包含至少一种公开的化合物或其药学上可接受的盐或N-氧化物,和包含药学上可接受的载体的药物组合物。

[0010] 一个实施方案提供了由式I表示的化合物,和包含这类化合物的组合物:



[0012] 其中X是 C_1 - C_3 亚烷基,其任选地被1个、2个或3个选自卤素或羟基的取代基取代;

[0013] R_1 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基;

[0014] R₂选自氢和C₁-C₆烷基；

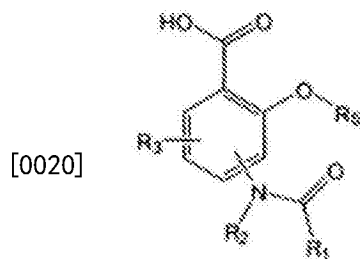
[0015] 每次出现的R₃独立地选自氢、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、氰基、C₃-C₆环烷基、卤素、羟基和硝基；

[0016] R₄选自氢和C₁-C₆烷基；

[0017] R₅为氢或C₁-C₆烷基；

[0018] 或其药学上可接受的盐或N-氧化物。

[0019] 另一个实施方案提供了由式II表示的化合物,和包含这类化合物的组合物:



II

[0021] 其中R₁选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆烯基和C₂-C₆炔基；

[0022] R₂选自氢和C₁-C₆烷基；

[0023] 每次出现的R₃独立地选自氢、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、氰基、C₃-C₆环烷基、卤素、羟基和硝基；

[0024] R₅是C₁-C₆烷基；

[0025] 或其药学上可接受的盐或N-氧化物。

[0026] 本文也提供了治疗例如表达PPAR受体和/或EGF受体的肿瘤的癌症(例如结直肠癌)的方法,所述方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的式I或II的化合物,或其药学上可接受的盐或N-氧化物。本文也考虑了包含由式I或II表示的化合物和例如,药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0027] 也提供了由式I和II表示的化合物,所述化合物用于治疗 and/或制备用于治疗例如结直肠癌的癌症的药物。

[0028] 附图简述

[0029] 图1描述了在鼠结肠炎模型中接受TNBS(三硝基苯磺酸)的小鼠与接受TNBS和N-乙酰基E2的小鼠的%死亡率。

[0030] 图2描述了在鼠结肠炎模型中观察到的接受TNBS的小鼠与接受TNBS和N-乙酰基E2的小鼠的结肠损伤程度。

[0031] 图3描述了在鼠结肠炎模型中观察到的接受TNBS的小鼠与接受TNBS和N-乙酰基E2的小鼠的MPO活性水平。

[0032] 图4描述了在鼠结肠炎模型中观察到的接受TNBS的小鼠与接受TNBS和N-乙酰基E2的小鼠的结肠炎症水平。

[0033] 图5描述了公开的化合物对人角质形成细胞的效果。

[0034] 图6描述了H₂O₂和公开的化合物对TNF α 的抑制。

[0035] 图7描述了对由IFN- γ 的存在所诱导的IL-6mRNA表达的抑制。

[0036] 图8描述了公开的化合物对NF-kB的激活的抑制。

[0037] 图9描述了公开的化合物对由LPS的存在所诱导的IL-6蛋白质表达的抑制。

[0038] 图10描述了公开的化合物对人皮脂腺细胞(sebocyte)的效果。

[0039] 图11描述了公开的化合物对脂质类型的刺激所诱导的皮脂形成(sebogenesis)的抑制能力。

[0040] 图12描述了皮脂形成抑制的脂肪酸测试(A)和角鲨烯分析(B)的结果。

[0041] 图13描述了用脂质生成(lipidogenic)刺激的用睾酮和亚油酸的治疗。

[0042] 发明详述

[0043] 现在将更具体地描述本公开文本的特征和其它细节。在进一步描述本发明前,本处收集了说明书、实施例和所附权利要求中使用的某些术语。应根据本公开文本的其余部分解读这些定义并且如本领域技术人员所理解。除非另有定义,否则本文所用的全部技术和科学术语都具有本领域技术人员通常所理解的相同的含义。

[0044] 定义

[0045] “治疗”包括任何效果,例如,导致病况、疾病、障碍等的改善的减轻、降低、调节或缓解。

[0046] 本文使用的术语“烯基”意指具有至少一个碳-碳双键的不饱和的直链或支链烃,例如2-12、2-10或2-6个碳原子的直链或支链基团,其在本文中分别意指C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₀烯基和C₂-C₆烯基。示例性烯基基团包括,但不限于,乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基等。

[0047] 本文使用的术语“烷氧基”意指连接至氧的烷基基团(-O-烷基-)。示例性烷氧基基团包括,但不限于,具有1-12、1-8或1-6个碳原子的烷基、烯基或炔基基团的基团,其在本文中分别意指C₁-C₁₂烷氧基、C₁-C₈烷氧基和C₁-C₆烷氧基。示例性烷氧基基团包括,但不限于甲氧基、乙氧基等。类似地,示例性“烯氧基”基团包括,但不限于乙烯氧基、烯丙氧基、丁烯氧基等。

[0048] 本文使用的术语“烷基”意指饱和的直链或支链烃,例如1-12、1-10或1-6个碳原子的直链或支链基团,其在本文中分别意指C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₀烷基和C₁-C₆烷基。示例性烷基基团包括,但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔-丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等。在某些实施方案中,烷基意指C₁-C₆烷基。在某些实施方案中,环烷基意指C₃-C₆环烷基。

[0049] 在某些实施方案中,烷基、烯基和炔基基团可以任选地被至少一个基团取代或间隔,所述基团选自烷酰基、烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰氨基、脒基、氨基、芳基、芳基烷基、叠氨基、氨基甲酸、氨基甲酸根、氨基甲酸酯、碳酸、碳酸根、碳酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、亚氨基、酮、硝基、磷酸、磷酸根、磷酸酯、膦酸酯、膦酸根、次膦酸酯、次膦酸根、硫酸、硫酸根、硫酸酯、硫化物、硫醚、磺酰氨基、磺酰基和硫代羰基。

[0050] 本文使用的术语“炔基”意指具有至少一个碳-碳三键的不饱和的直链或支链烃,

例如2-12、2-8或2-6个碳原子的直链或支链基团,其在本文中分别意指 C_2-C_{12} 炔基、 C_2-C_8 炔基和 C_2-C_6 炔基。示例性炔基基团包括,但不限于,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基和4-丁基-2-己炔基等。

[0051] 本文使用的术语“酰胺”或“酰氨基”意指 $-R_aC(O)N(R_b)-$ 、 $-R_aC(O)N(R_b)R_c-$ 或 $-C(O)NR_bR_c$ 形式的残基,其中 R_a 、 R_b 和 R_c 各自独立地选自烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸、氨基甲酸根、氨基甲酸酯、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、氢、羟基、酮和硝基。酰胺可以通过碳、氮、 R_b 、 R_c 或 R_a 连接至另一个基团。酰胺也可以是环状的,例如 R_b 和 R_c 、 R_a 和 R_b 或 R_a 和 R_c 可以连接以形成3-至12-元环,例如3-至10-元环或5-至6元环。术语“羰基氨基”意指结构 $-C(O)NR_bR_c$ 。

[0052] 本文使用的术语“脒基”意指 $-C(=NR)NR'R''$ 形式的残基,其中 R 、 R' 和 R'' 可以各自独立地选自烷基、烯基、炔基、酰胺、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮和硝基。

[0053] 本文使用的术语“胺”或“氨基”意指 $-NR_dR_e-$ 、 $-N(R_d)R_e-$ 或 $-R_eN(R_d)R_f-$ 形式的残基,其中 R_d 、 R_e 和 R_f 独立选自烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸、氨基甲酸根、氨基甲酸酯、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、氢、羟基、酮和硝基。氨基可以通过氮、 R_d 、 R_e 或 R_f 连接至母体分子基团。氨基也可以是环状的,例如 R_d 、 R_e 或 R_f 中任何的2个可以共同连接或与N连接形成3-至12-元环,例如,吗啉代或哌啶基。术语氨基也包括任何氨基基团的相应的季铵盐,例如, $-[N(R_d)(R_e)(R_f)]^+$ 。示例性氨基基团包括氨基烷基基团,其中至少1个 R_d 、 R_e 或 R_f 是烷基基团。

[0054] 本文使用的术语“芳基”意指单-、二-或其它多-碳环的芳族的环系统。在某些实施方案中,芳基意指单环和/或双环的5至6元环。芳族的环可以在一个或多个环的位置被取代基取代,所述取代基选自烷酰基、烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰氨基、脒基、氨基、芳基、芳基烷基、叠氮基、氨基甲酸、氨基甲酸根、氨基甲酸酯、碳酸、碳酸根、碳酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、亚氨基、酮、硝基、磷酸、磷酸根、磷酸酯、膦酸酯、膦酸根、次膦酸酯、次膦酸根、硫酸、硫酸根、硫酸酯、硫化物、硫醚、磺酰氨基、磺酰基和硫代羰基。术语“芳基”也包括多环环系统,所述环系统具有2个或多个环状环,其中2个邻近的环共有2个或多个碳(所述环是“稠合的环”),其中至少1个环是芳族的,例如,其他环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基和/或芳基。示例性芳基基团包括,但不限于,苯基、甲苯基、蒽基、茚基、茛基、萘基、萘基和萘基,以及苯并-稠合的碳环部分,例如5,6,7,8-四氢萘基。

[0055] 本文使用的术语“芳基烷基”意指具有至少一个烷基取代基的芳基基团,例如-芳基-烷基-。示例性芳基烷基基团包括,但不限于,具有单环芳族的环系统的芳基烷基,其中环包含6个碳原子。例如,“苯基烷基”包括苯基 C_4 烷基、苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基等。

[0056] 本文使用的术语“羰基”意指残基 $-C(O)-$ 。

[0057] 本文使用的术语“羰基氨基”意指残基 $-C(O)NRR'$,其中 R 和 R' 可以相同或不同。 R 和 R' 可以选自,例如,烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、甲酰基、卤代烷基、杂芳基和杂环基。

[0058] 本文使用的术语“羧基”意指残基 $-COOH$ 或其相应的盐,例如 $-COONa$ 等。

[0059] 本文使用的术语“氰基”意指残基 $-CN$ 。

[0060] 本文使用的术语“环烷氧基”意指连接至氧的环烷基基团。

[0061] 本文使用的术语“环烷基”意指3-12、3-8、4-8或4-6个碳的单价饱和的或不饱和的环的、双环的或桥连的双环的烃基团,其在本文中意指例如,从环烷烃衍生的“C₄₋₈环烷基”。示例性环烷基基团包括,但不限于,环己烷、环己烯、环戊烷、环戊烯、环丁烷和环丙烷。环烷基基团可以被以下取代基取代:烷酰基、烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰氨基、脒基、氨基、芳基、芳基烷基、叠氮基、氨基甲酸、氨基甲酸根、氨基甲酸酯、碳酸、碳酸根、碳酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、亚氨基、酮、硝基、磷酸、磷酸根、磷酸酯、膦酸酯、膦酸根、次膦酸酯、次膦酸根、硫酸、硫酸根、硫酸酯、硫化物、硫醚、磺酰氨基、磺酰基和硫代羰基。环烷基基团可以与其它环烷基、芳基或杂环基基团稠合。在某些实施方案中,环烷基意指C₃₋₆烷基。

[0062] 本文使用的术语“卤”或“卤素”或“Hal”意指F、Cl、Br或I。

[0063] 本文使用的术语“卤代烷基”意指被一个或多个卤素原子取代的烷基基团。

[0064] 本文使用的术语“硝基”意指残基-NO₂。

[0065] 本文使用的术语“苯基”意指6元碳环芳族的环。苯基基团也可以与环己烷或环戊烷环稠合。苯基可以被一个或多个取代基取代,所述取代基包括烷酰基、烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰氨基、脒基、氨基、芳基、芳基烷基、叠氮基、氨基甲酸、氨基甲酸根、氨基甲酸酯、碳酸、碳酸根、碳酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、亚氨基、酮、硝基、磷酸、磷酸根、磷酸酯、膦酸酯、膦酸根、次膦酸酯、次膦酸根、硫酸、硫酸根、硫酸酯、硫化物、硫醚、磺酰氨基、磺酰基和硫代羰基。

[0066] 本文使用的术语“磷酸酯”或“磷酸根”意指残基-OP(O)(OR_{aa})₂或其阴离子。术语“膦酸酯”或“膦酸根”意指残基-P(O)(OR_{aa})₂或其阴离子。术语“次膦酸酯”或“次膦酸根”意指残基-PR_{aa}(O)(OR_{aa})或其阴离子,其中各R_{aa}可以选自,例如,烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氢、卤代烷基、杂芳基和杂环基。

[0067] 本文使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”意指任何和所有溶剂、分散介质、包衣、等渗和吸收延迟剂等,其与药物给药相容。这类介质和试剂对药理学活性物质的用途是本领域众所周知的。组合物也可以含有提供补充的、附加的或增强的治疗功能的其它活性化合物。

[0068] 本文使用的术语“药物组合物”意指包含与一种或多种药学上可接受的载体共同配制的至少一种本文公开的化合物的组合物。

[0069] “个体”、“患者”或“受试者”可互换使用,且包括任何动物,所述动物包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,最优选人。可以将本发明的化合物给予哺乳动物,例如人,但是也可以给予其它哺乳动物,例如需要兽医治疗的动物,例如,家畜(例如狗、猫等)、耕作动物(例如牛、羊、猪、马等)和实验动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。在本发明的方法中所治疗的哺乳动物合乎需要地是需要调节PPAR和/或EGF受体的哺乳动物。“调节”包括拮抗(例如抑制)、激动、部分拮抗和/或部分激动。

[0070] 在本说明书中,术语“治疗有效量”意指将引发组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的受试化合物的量,其是被研究者、兽医、学博士或其它临床医师寻求的。以治疗有效量给予本发明的化合物以治疗疾病。可代替地,化合物的治疗有效量是达到所期望的治疗性和/或预防性效果所需要的量,例如导致预防或减少与PPAR和/或EGF受体相关的疾病所相关的症状的量。

[0071] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”意指酸性或碱性基团的盐,所述酸性或碱性基团可以存在于用于本发明组合物的化合物中。包含于本发明组合物的性质是碱性的化合物能够与不同的无机和有机酸形成多种盐。可用于制备这类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成非毒性酸加成盐的那些,即,含有药理学可接受的阴离子的盐,包括但不限于苹果酸盐、草酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖质酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双(2-羟基-3-萘甲酸盐))。包含于本发明组合物的包括氨基部分的化合物可以与除了上述的酸外的不同的氨基酸形成药学上可接受的盐。包含于本发明组合物的性质是酸性的化合物能够与不同药学可接受的阳离子形成碱盐。这类盐的实例包括碱金属或碱土金属盐,特别是,钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐和铁盐。

[0072] 本公开文本的化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键,因此,其作为例如几何异构体、对映异构体或非对映异构体的立体异构体而存在。本文使用的术语“立体异构体”由所有几何异构体、对映异构体或非对映异构体组成。可以根据围绕可产生立体异构的碳原子(stereogenic carbon atom)的取代基的构型通过符号“R”或“S”将这些化合物命名。本发明包含这些化合物的不同立体异构体和其混合物。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体。在命名法中对映异构体或非对映异构体的混合物可以命名为“(±)”,但是技术人员将理解结构可以隐含地表示手性中心。

[0073] 本发明的化合物的单独的立体异构体可以从含有不对称或手性中心的商购可获得的原料合成制备,或通过制备外消旋混合物接着用对那些本技术领域的普通技术人员众所周知的拆分方法而制备。通过(1)将对映异构体的混合物连接于手性助剂,通过重结晶或色谱法分离所得的非对映异构体的混合物,从助剂中释放光学纯的产物,(2)采用光学活性拆分试剂形成盐或(3)在手性色谱柱上直接分离光学对映异构体的混合物,举例说明这些拆分方法。也可以通过众所周知的方法将立体异构混合物拆分为它们的成分的立体异构体,所述方法例如手性-相气相色谱法,手性-相高效液相色谱法,结晶为手性盐络合物的化合物,或在手性溶剂中结晶化合物。也可以通过众所周知的不对称合成方法从立体异构-纯的中间体、试剂和催化剂得到立体异构体。

[0074] 在本发明的化合物中也可以存在几何异构体。符号表示如本文所描述的可以是单键、双键或三键的键。本发明包含多种几何异构体和其混合物,其由碳-碳双键周围的取代基的排列或碳环的环周围的取代基的排列而产生。碳-碳双键周围的取代基命名为“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”依照IUPAC标准而使用。除非另有说明,描述双键的结构均包括“E”和“Z”异构体。

[0075] 可代替地,碳-碳双键周围的取代基可以称为“顺式”或“反式”,其中“顺式”表示取代基在双键的同侧,“反式”表示取代基在双键的对侧。碳环的环周围的取代基的排列命名为“顺式”或“反式”。术语“顺式”表示取代基在环平面的同侧,术语“反式”表示取代基在环平面的对侧。所述取代基排列在环平面同侧和对侧的化合物的混合物命名为“顺式/反式”。

[0076] 本文公开的化合物可以与药学上可接受的溶剂,例如水、乙醇等,以溶剂化以及不

溶剂化的形式存在,且本发明意欲包括溶剂化和不剂化形式。在一个实施方案中,化合物是无定形的。在一个实施方案中,化合物是多晶型。在另一个实施方案中,化合物是晶体形式。

[0077] 本发明也包括本发明的同位素标记的化合物,其与本文描述的那些相同,除了一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子替代。可以并入本发明的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

[0078] 某些同位素标记的公开的化合物(例如,那些用 ^3H 和 ^{14}C 标记的)适用于化合物和/或底物组织分布测试。由于其易于制备和检测,氚化的(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素是特别优选的。此外,用较重同位素,例如氘(即, ^2H)取代,由于更高的代谢稳定性(例如,体内半衰期增加或所需剂量降低),可以取得某些治疗优势,因此在某些情况下可以是优选的。通过按照与在例如本文的实施例中公开的那些相似的方法,通过将非同位素标记的试剂替换为同位素标记的试剂,通常可以制备同位素标记的本发明的化合物。

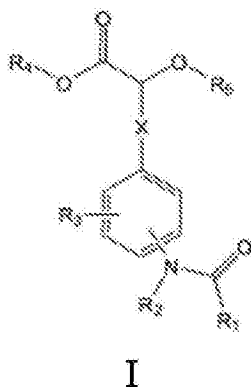
[0079] 术语“前药”意指在体内转化得到公开的化合物或化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的化合物。转化可以通过不同原理发生,例如通过在血液中水解。例如,如果本发明的化合物或化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物含有羧酸官能团,前药可以包括酯,其如下形成,通过将酸性基团的氢原子替换为如下基团,例如(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷酰氧基甲基、具有4至9个碳原子的1-(烷酰氧基)乙基、具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有3至6个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7个碳原子的1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3至9个碳原子的N-(烷氧羰基)氨基甲基、具有4至10个碳原子的1-(N-(烷氧羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-2(5H)-呋喃酮基(crotonolactonyl)、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(例如 β -二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和1-哌啶基-、吡咯烷基-或吗啉代(C₂-C₃)烷基。

[0080] 类似地,如果本发明的化合物含有醇官能团,通过将醇基团的氢原子用下述基团代替,可以形成前药:例如(C₁-C₆)烷酰氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C₁-C₆)烷酰基、 α -氨基(C₁-C₄)烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中各 α -氨基酰基基团独立选自天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(将半缩醛形式的碳水化合物的羟基基团移除得到的残基)。

[0081] 如果本发明的化合物含有胺官能团,通过将胺基中的氢原子用下述基团代替,可以形成前药,所述基团例如R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基、其中R和R'各自独立地是(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)环烷基、苄基,或R-羰基是天然 α -氨基酰基或天然 α -氨基酰基-天然 α -氨基酰基、-C(OH)C(O)OY¹、其中Y¹是H、(C₁-C₆)烷基或苄基、-C(OY²)Y³、其中Y²是(C₁-C₄)烷基且Y³是(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₄)烷基或单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基烷基、-C(Y⁴)Y⁵、其中Y⁴是H或甲基且Y⁵是单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基、吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

[0082] 本公开文本至少部分地提供了如下文描述的由式I表示的化合物。本文也考虑了包含由式I表示的化合物和例如药学上可接受的载体的组合物。

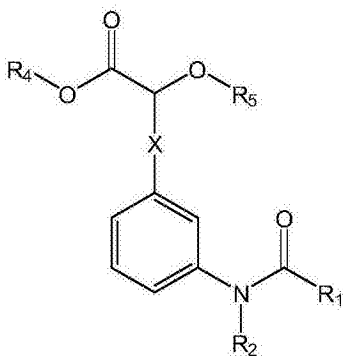
[0083]

[0084] 其中X是C₁-C₃亚烷基,其任选地被1个、2个或3个选自卤素或羟基的取代基取代;[0085] R₁选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆烯基和C₂-C₆炔基;[0086] R₂选自氢和C₁-C₆烷基;[0087] 每次出现的R₃独立地选自氢、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、氰基、C₃-C₆环烷基、卤素、羟基和硝基;[0088] R₄选自氢和C₁-C₆烷基;[0089] R₅是C₁-C₆烷基;

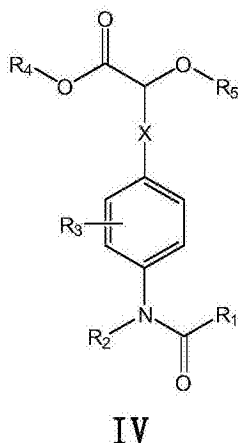
[0090] 或其药学上可接受的盐或N-氧化物。

[0091] 在一个实施方案中,R₁可以是例如甲基的C₁-C₆烷基。在一个实施方案中,R₂可以是氢。在另一个实施方案中,R₃可以选自氢、C₁-C₆烷基、卤素和羟基。在另一个实施方案中,R₃可以是氢。在一个实施方案中,R₄和R₅可以各是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,R₄可以是氢且R₅可以是甲基。在一个实施方案中,X可以是(CH₂)_n,其中n是1或2,例如1。[0092] 在另一个实施方案中,-NR₂-COR₁可以相对于X处于间位,如式III所示。

[0093]

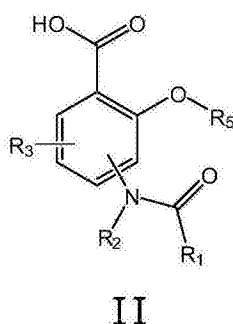
[0094] 在另一个实施方案中,-NR₂-COR₁可以相对于X处于对位,如式IV所示。

[0095]



[0096] 本公开文本至少部分地提供了如下文描述的由式II表示的化合物。本文也考虑了包含由式II表示的化合物和例如药学上可接受的载体的组合物。

[0097]



[0098] 其中R₁选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆烯基和C₂-C₆炔基；

[0099] R₂选自氢和C₁-C₆烷基；

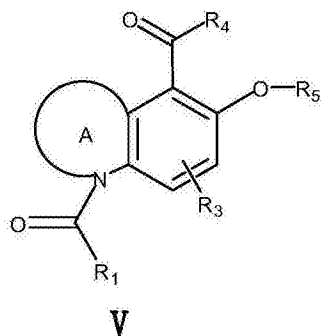
[0100] 每次出现的R₃独立地选自氢、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、氰基、C₃-C₆环烷基、卤素、羟基和硝基；

[0101] R₅为氢或C₁-C₆烷基；

[0102] 或其药学上可接受的盐或N-氧化物。

[0103] 也考虑了如下文所示的式V的化合物，以及包含由式V表示的化合物和例如药学上可接受的载体的组合物

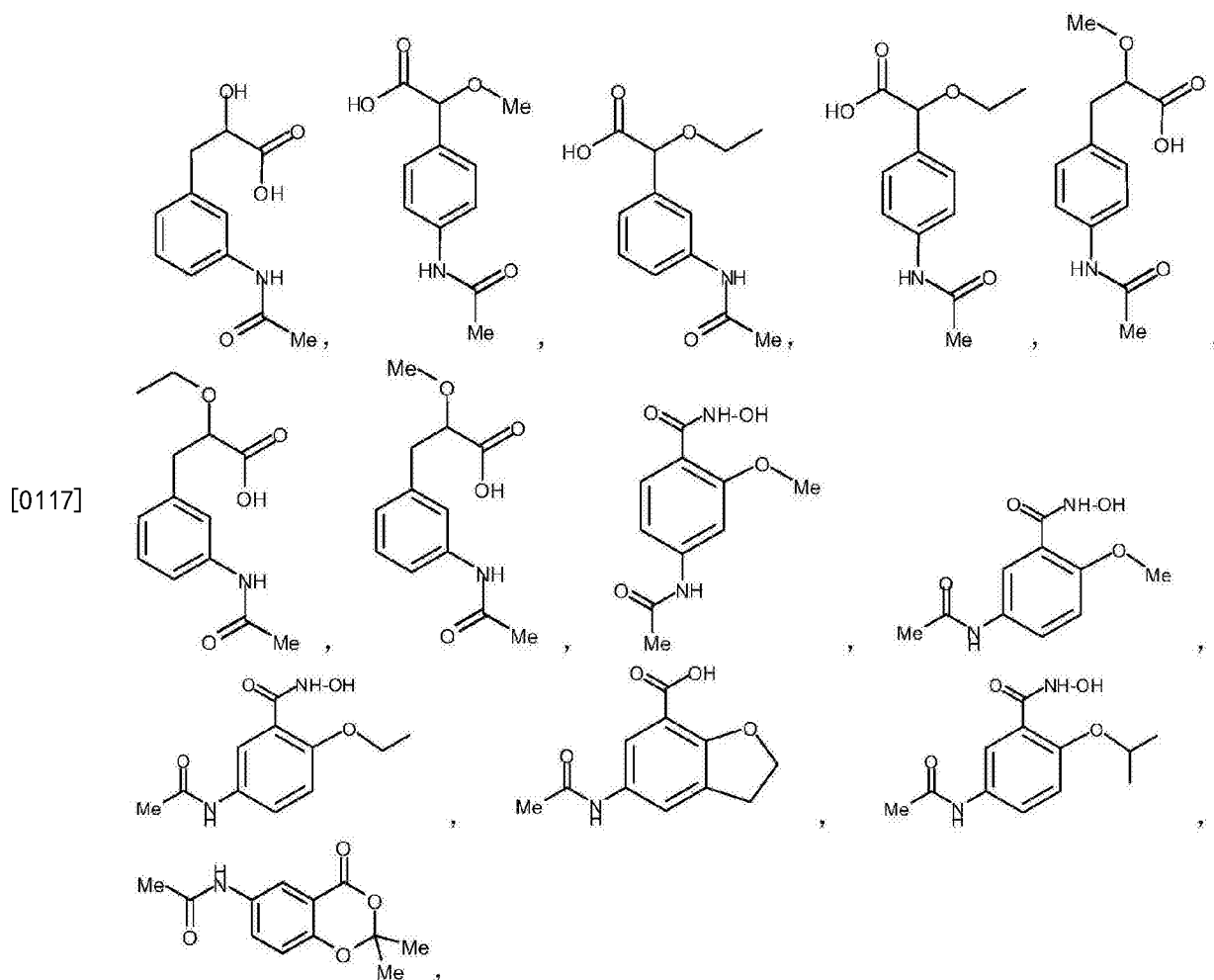
[0104]



[0105] 其中R₁选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆烯基和C₂-C₆炔基；

[0106] 每次出现的R₃独立地选自氢、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、氰基、C₃-C₆环烷基、卤素、羟基和硝基；

[0107] R₄选自氢和C₁-C₆烷基；



[0118] 4-乙酰氨基-N-羟基-2-甲氧基苯甲酰胺; 1-乙酰基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-5-羧酸、5-乙酰氨基-2-羟基苯甲酸 (例如, 乙酰化的5-氨基水杨酸 (salicylic acid)) 或其药学上可接受的盐或N-氧化物。

[0119] 本公开文本也提供了包含与一种或多种药学上可接受的载体共同配制的本文公开的化合物的药物组合物。这些制剂包括适于口服、直肠、局部、颊和胃肠外 (例如皮下、肌肉、皮内或静脉内) 给药的那些, 尽管在任何给定情况下最适合的给药形式将取决于所治疗的病况的程度和严重性和所使用的具体的化合物的性质。

[0120] 治疗应用

[0121] 在某些实施方案中, 本公开文本进一步提供了调节一种或多种PPAR和/或EGF受体活性的方法, 所述方法包括将所述受体暴露于本发明的化合物。例如, 本文提供了在患者中治疗与一种或多种PPAR和/或EGF受体的表达或活性相关的疾病的方法, 所述方法包括给予患者治疗有效量的本发明的化合物。

[0122] 本发明的一个实施方案提供了治疗食管、胃、胰腺、结肠、前列腺、乳房、子宫、肾脏和肺的肿瘤的方法, 所述方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的本发明的化合物。本文还构思了延缓患者, 例如, 处于结肠直肠癌风险中的患者中的结肠直肠癌或实体瘤 (例如, 乳腺、前列腺、肺或肝细胞癌) 临床表现的方法, 所述方法包括对该患者给予有效量的本文公开的化合物。给予这种化合物可以例如至少以每日为基础。例如, 给予本文公开的化合物导致患者中的结肠直肠癌的临床表现延缓, 与未给予例如本文公开的化合物的化合物

的患者相比,可以至少为例如,6个月、1年、18个月乃至2年或更久。

[0123] 本发明的另一个实施方案提供了治疗或改善例如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎的慢性炎症的方法,所述方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的本发明的化合物。

[0124] 还提供了治疗皮肤病 (dermatological condition) 的方法,如治疗如下的至少一种疾病的方法:寻常痤疮、粉刺型痤疮、多形痤疮 (polymorphic acne)、红斑痤疮、结囊性痤疮、聚合性痤疮、老年痤疮 (senile acne)、继发性痤疮、日光性痤疮 (solar acne)、药物性痤疮或职业性痤疮、鱼鳞癣、Darrier病、掌跖角化病 (keratosis palmaris or plantaris)、皮肤、粘膜或指甲银屑病、因暴露于UV辐射导致的皮肤病、皮肤老化、光诱导的或年代性 (chronological) 或光化性色素沉着和角化病、过度皮脂溢性痤疮 (acne hyperseborrhoea)、单纯皮脂溢或脂溢性皮炎、瘢痕形成障碍或牵拉痕。还构思了治疗特应性皮炎的方法。可以通过口服或局部给予组合物。

[0125] 例如,在痤疮患者中持续性的皮脂产生可能增加;例如本文公开的皮脂抑制剂,可以用于痤疮、皮脂溢或脱发的治疗。在另一个实施例中,毛囊(角质形成细胞)的慢性炎症可能是例如雄激素性脱发的指征。例如本文公开的这类炎症的抑制剂可以适用于例如,治疗脱发。

[0126] 本文提供了治疗皮肤的细纹、皱纹或表面不平整的方法,或防止和/或改善对皮肤的自由基损伤的方法,所述方法包括局部地给予有效量的包含本发明的化合物的组合物。

[0127] 在某些实施方案中,提供了在患有不期望的脱发的患者中治疗脱发的方法,所述方法包括给予有效量的包含公开的化合物的组合物。构思了治疗斑秃、雄激素性脱发和/或毛发生长终期脱发 (telogenic defluvium) 的方法。

[0128] 本文也提供了治疗与年龄相关的障碍的方法,所述障碍选自:糖尿病、白内障、阿尔茨海默病、帕金森病、黄斑变性、视网膜溃疡或视网膜血管炎,所述方法包括给予有效量的包含公开的化合物的组合物。本文也提供了治疗血管或心脏障碍的方法,所述方法包括鉴别患有或处于发展所述障碍的风险中的患者,并包括给予所述患者如上述所定义的有效量的公开的化合物。例如,所治疗的心脏障碍可以选自慢性冠状动脉缺血 (coronary ischemia)、动脉硬化、充血性心力衰竭、局部缺血性或再灌注相关的损伤、绞痛、动脉粥样硬化、心肌梗塞、中风和心肌梗大。在另一个实施方案中,提供了治疗自身免疫障碍的方法,其中自身免疫障碍可以选自,例如,Addison病、慢性甲状腺炎、皮肤炎、Grave病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、银屑病或类风湿性关节炎。(在某些实施方案中,本文考虑了公开的化合物和/或组合物的关节内给药,例如,关节炎或任何其它所考虑的适应证)。其它所考虑的适应证包括粘膜障碍,例如口疮(口腔溃疡)和/或龈炎。在另一个实施方案中,也考虑了眼部障碍的治疗,所述障碍例如糖尿病性视网膜病或与年龄相关的黄斑变性。

[0129] 本发明的化合物可以以提供最佳药学功效的剂量给予需要这类治疗的患者(动物和人)。可以理解用于任何具体的应用所需的剂量将根据患者而变化,其不仅仅根据所选择的具体的化合物或组合物,也根据给药途径、所治疗的病况的性质、患者的年龄和病况、然后患者采用的同时的药物或特定饮食和那些本领域技术人员将理解的其它因素,适当的剂量最终由巡诊医师决定。为了治疗上述临床病况和疾病,本发明的化合物可以在含有常规非毒性的药学上可接受的载体、佐剂和赋形剂的剂量单位制剂中口服、局部、胃肠外、通过吸入喷雾或直肠给予。本文使用的术语胃肠外包括皮下注射、静脉内、肌肉内、胸骨内

注射或灌注技术。

[0130] 一般而言,活性成分的治疗有效量在约0.1mg/kg—约100mg/kg的范围,任选在约1mg/kg—约100mg/kg,任选在约1mg/kg—10mg/kg。给药量取决于变量,诸如所治疗疾病或适应征的类型和程度、特定患者的总体健康状况、化合物的相对生物学功效、化合物的制剂、该制剂中赋形剂的存在和类型和给药途径。可以增加最初给予的剂量使其超出上限水平,以快速达到期望的血液水平或组织水平,或最初剂量可以小于最佳剂量且可以在治疗过程中根据特定的情况逐步增加每日剂量。例如,在为试验0.5mg/kg—20mg/kg而设计的常规的I期剂量按比例增加研究中优化人体剂量。给药频率可以根据因素的不同而改变,诸如给药途径、给药量和所治疗的疾病病情。典型的给药频率是每天一次、每周一次和每两周一次。

[0131] 所关注的制剂或组合物包含公开的化合物且典型地包含化合物、药学可接受的载体。

[0132] 可以通过不同方式给予所关注的组合物,这取决于其预期应用,正如本领域众所周知的。例如,如果通过口服给予本发明的组合物,则可以将它们配制成片剂、胶囊、颗粒、粉剂或糖浆剂。或者,可以以注射剂(静脉内、肌内或皮下)、滴注剂或灌肠剂或栓剂的形式,通过胃肠外给予本发明的制剂。为了通过眼部粘膜途径施用,可以将本发明的组合物配制成滴眼剂或眼膏剂。可以通过常规方式制备这些制剂,如果需要,则可以将组合物与任何常规添加剂混合,例如赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、增溶剂、助悬剂、乳化剂或包衣衣料。

[0133] 在本发明主题的制剂中,湿润剂、乳化剂和润滑剂如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁以及着色剂、释放剂、包衣衣料、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂可以存在于配制的药剂中。

[0134] 主题组合物或化合物可以适合于口服、鼻部、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、气雾剂和/或胃肠外给药。可以便利地将这些制剂制成单位剂型并且可以通过制药领域众所周知的任何方法制备。可以与载体材料合并产生单剂量的组合物或化合物的量根据所治疗的受治疗者和特定给药模式的不同而改变。

[0135] 这些制剂的制备方法包括将本发明的组合物或化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分混合的步骤。一般而言,通过均匀和紧密混合药剂与液体载体或细粉固体载体或它们两者、然后如果必要使产物成形制备制剂。

[0136] 适合于口服给药的制剂可以是胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用矫味基质,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉末、颗粒形式或为在水或非水液体中的溶液或混悬液形式或为水包油型或油包水型乳剂形式,或为酏剂或糖浆剂形式,或为软胶囊形式(使用惰性基质,如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶),它们各自包含预定量的其主题组合物或化合物作为活性成分。本发明的组合物或化合物还可以作为大丸剂(bolus)、药糖剂或糊剂给药。

[0137] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、薄膜包衣片、糖包衣片、粉末、颗粒等)中,将主题组合物或化合物与一种或多种药学可接受的载体混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或任何如下成分:(1)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘合剂,如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸

钠；(5) 溶解阻滞剂，如石蜡；(6) 吸收加速剂，如季铵类化合物；(7) 湿润剂，如乙醇和单硬脂酸甘油酯；(8) 吸收剂，如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物；和(10) 着色剂。就胶囊、片剂和丸剂而言，组合物还可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以用作软和硬填充胶囊的填充剂，所述胶囊使用如乳糖或奶糖和高分子量聚乙二醇等这样赋形剂。

[0138] 制剂和组合物可以包括公开化合物的微粉化结晶。可以对单独的化合物结晶或结晶和部分或全部药物赋形剂或载体的混合物进行微粉化。公开化合物的微粉化结晶的平均粒度可以例如为约5—约200微米或约10—约110微米。

[0139] 可以通过任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制制备片剂。可以使用粘合剂（例如，明胶或羟丙基甲基纤维素）、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如，羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠）、表面活性剂或分散剂制备压制片。可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂湿润的主题组合物的混合物而制备模制片。可以任选对片剂和其他固体剂型如薄膜包衣片或糖包衣片、胶囊、丸剂和颗粒刻痕或使用包衣和壳如肠溶衣和制药领域众所周知的其他包衣制备。

[0140] 用于口服给药的液体剂型包括药学可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除主题组合物或化合物外，液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂，如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯类、环糊精及其混合物。

[0141] 栓剂除主题组合物或化合物外还可以包含助悬剂，例如，乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨坦酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0142] 可以将用于直肠或阴道给药的制剂制成栓剂，可以通过将主题组合物或化合物与一种或多种适合的无刺激性赋形剂或载体混合制备，所述适合的无刺激性赋形剂或载体包含，例如，可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐，其在室温下是固体，而在体温下是液体，且由此在体腔中熔化并且释放活性剂。适合于阴道给药的制剂还包括阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂制剂，其包含这种本领域公知适合的载体。

[0143] 用于主题组合物或化合物透皮或局部给药的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。可以在无菌条件下将活性成分与药学可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0144] 软膏剂、糊剂、霜剂和凝胶剂除主题组合物或化合物外还可以包含赋形剂，例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或其混合物。

[0145] 粉剂和喷雾剂除主题组合物或化合物外还可以包含赋形剂例如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可以包含常用的抛射剂，如氯氟烃类和挥发性的未取代的烃类，如丁烷和丙烷。

[0146] 或者，可以通过气雾剂给予本发明的组合物和化合物。这通过制备包含化合物的水性气雾剂、脂质体制剂或固体颗粒进行。可以使用非水（例如碳氟化合物抛射剂）悬浮液。可以使用声波喷雾器，因为它们将活性剂与可以导致主题组合物中包含的化合物降解的剪切的接触减至最少。

[0147] 通常通过配制主题组合物或化合物与常规药学可接受的载体和稳定剂的水溶液或混悬液制备水性气雾剂。载体和稳定剂可以根据特定主题组合物或化合物的需求而改变,但典型地包括非离子型表面活性剂(吐温类、聚氧丙烯类(Pluronic)或聚乙二醇)、无害性蛋白质如血清白蛋白、山梨坦酯、油酸、卵磷脂、氨基酸如甘氨酸、缓冲剂、盐、糖类或糖醇类。气雾剂一般由等渗溶液制备。

[0148] 适合于胃肠外给药的本发明药物组合物包含与一种或多种药学可接受的无菌等渗水或非水溶液、分散液、混悬液或乳液或可以恰在使用前重构成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末组合的主题组合物或化合物,其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂、使制剂与指定接受者血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0149] 可以用于本发明药物组合物中的适合的水和非水载体的实例包括水、乙醇、多元醇类(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适合的混合物、植物油例如橄榄油,和可注射有机酯类例如油酸乙酯和环糊精。例如,可以通过使用包衣材料例如卵磷脂通过维持分散体的所需粒度和通过使用表面活性剂维持适合的流动性。可以用本领域技术人员公知的许多方式测定用本发明主题组合物或化合物的治疗功效。

[0150] 在本说明书上下文,尽管将组合物描述为具有、包括或包含特定成分,但是思构了这些组合物还主要由所述成分组成或由其组成。类似地,尽管将方法描述为具有、包括或包含特定工艺步骤,但是这些方法也主要由所述工艺步骤组成或由其组成。除所示的外,步骤次序或一些行为的实施次序是不重要的,条件是本发明保持可操作性。此外,除非另有指定,否则两个或多个步骤或行为可以同时进行。

实施例

[0151] 可以以有机合成领域的技术人员众所周知的众多方法制备本发明的化合物。更特定地,可以使用本文描述的反应和技术制备本发明的化合物。在下文描述的合成方法的描述中,将理解,除非另有说明,所有提及的反应条件,包括溶剂、反应环境(atmosphere)、反应温度、试验的持续时间和后处理步骤的选择可以选自该反应的标准条件。有机合成领域的技术人员将理解在分子不同部位存在的官能团应与所提及的反应物和反应相容。与反应条件不相容的取代基对于本领域技术人员将是明显的,且因此指示可代替的方法。实施例的原料是商购可获得的或通过标准方法从已知材料容易地制备。

[0152] 实施例1N-乙酰基-(R)-(-)-3-(4-氨基苯基)-2-甲氧基丙酸(N-乙酰基E2);化合物A的制备

[0153] 将乙酸乙酯(80g)和乙酸酐(62.8g)加入至在0.5L玻璃反应装置中的(R)-(-)-3-(4-氨基苯基)-2-甲氧基丙酸(40g)。将混合物在90℃搅拌1小时。冷却后,通过真空蒸馏移除溶剂。得到油状残余物。将水(120g)和乙酸乙酯(120g)加入至该残余物。在35℃搅拌10分钟之后,分层并弃去水层。通过真空蒸馏移除有机层溶剂。然后加入丙酮(120g),将所得混合物加热直到完全溶解。将溶液冷却至0℃,产物沉淀,通过过滤将其收集。用丙酮(20g)漂洗固体,在65℃干燥,得到26g的标题化合物。

[0154] 实施例2对接(Docking)研究

[0155] 评价化合物A、B和它们的非乙酰化衍生物(以及5-氨基水杨酸(5-ASA)和5-乙酰氨基-羟基苯甲酸)与PPAR γ 和PPAR α 受体的结合。

[0156] 尽管5-ASA显示对PPAR γ 的良好亲和力,5-ASA的N-乙酰化导致刚硬的线性结构,其不以最佳方式占据活性位点。在化合物的H449和酚基团之间发生氢键丧失,这可以解释NAc-5-ASA的无活性。化合物B及其非乙酰化对应物与PPAR γ 的结合显示这些化合物可以基于受体的结合结构先决条件激活受体。化合物的重叠显示它们结合了活性位点的不同部分。

[0157] 化合物A及其非乙酰化对应物3-(4-氨基苯基)-2-甲氧基丙酸与PPAR γ 的结合显示这些化合物也可以激活受体。与化合物B相反的是,化合物A游离胺和N-乙酰基衍生物的重叠显示它们占据活性位点的相同部分,其暗示活性可能相似。

[0158] 实施例3抗鼠结肠炎模型

[0159] 通过口服管饲法在第3天给予TNBS (150mg/kg) 诱导C57b16小鼠的结肠炎。在给药后8小时取粪便样本。在0-5天,通过口服管饲法给予N-乙酰化E2 (30mM)。在第5天,分析小鼠以得到死亡率肉眼可见的分数(Wallace, Gastroenterology 96:29-36, 1989)。

[0160] 如图1所示,比较给予TNBS的小鼠和那些给予TNBS和N-乙酰基E2的小鼠的死亡率。但是,如图2所示,与那些仅给予TNBS的小鼠相比,在给予TNBS和N-乙酰基E2的小鼠中结肠损伤的水平显著更低。图3表明MPO (髓过氧化物酶 (myeloperoxidase)) 如何随着给予N-乙酰基E2与TNBS而减少。在图4中,Ameho分数 (Gut 41:487-493, 1997) 显示随着给予N-乙酰基E2与TNBS结肠炎症减少。

[0161] 实施例4角质形成细胞 (Keratinocytes)

[0162] 为评价所研究的物质可能的毒性或细胞生长抑制效果,进行分光光度测定 (MTT)。将从皮肤活组织检查分离的人原代 (primary) 角质形成细胞放置于在适合的介质中加入抗生素、钙和特异性生长因子的24孔板的孔中。在大约70%汇合时,将细胞在加入抗生素、钙,但是不加生长因子的适合的介质中暴露于不同浓度 (0.1-1-2mM) 的化合物A 24和48小时。该培养条件用于所有后续试验。在处理结束时,进行MTT测定。结果显示在图5中。所有所用的浓度的化合物A对细胞活力不显示任何效果。

[0163] 实施例5TNF α

[0164] 通过实时RT-PCR进行对化合物A抑制H₂O₂产生的促炎细胞因子TNF- α 的mRNA诱导的分析。角质形成细胞放置于直径6cm/ ϕ 的碟子中。在80%汇合时,将细胞在化合物A以3种浓度 (0.01-0.1-0.5mM) 存在时用H₂O₂ (300 μ M) 处理6小时。在处理结束时,将细胞在溶胞缓冲剂中溶解,使其分离,随后进行RNA的逆转录。证明化合物A在2个更高剂量 (0.1mM; 0.5mM) 可以抑制由H₂O₂诱导的TNF- α 的mRNA的表达。更高剂量显示与曲格列酮 (Tg) 效果类似的促炎细胞因子的完全抑制。(图6)

[0165] 实施例6由IFN- γ 的存在所诱导的IL-6mRNA表达的抑制。

[0166] 通过实时RT-PCR进行对化合物A抑制IFN- γ 产生的促炎细胞因子IL-6的mRNA诱导的分析。角质形成细胞放置于直径6cm/ ϕ 的碟子中。

[0167] 在80%汇合时,将细胞在化合物A (N-乙酰化的) 以3种浓度 (0.01-0.1-0.5mM) 存在时用IFN- γ (30ng/ml) 处理6小时。在处理结束时,将细胞在溶胞缓冲剂中溶解,使其分离,随后进行RNA的逆转录。结果(如图7所示)显示化合物A抑制由IFN- γ 的存在诱导的促炎细胞因子的表达的能力,所述抑制不是剂量依赖型的。

[0168] 实施例7对由H₂O₂的存在诱导的核因子NF-kB的激活的抑制能力

[0169] 通过细胞荧光测定术 (cytofluorimetry) 分析评价化合物A对由H₂O₂的存在诱导的核转录因子NF- κ B的激活的抑制。

[0170] 将角质形成细胞放置于12孔板的孔中。在80%汇合时,将细胞在化合物A以3种浓度(0.01-0.1-0.5mM)存在时用H₂O₂(300 μ M)处理1小时。在处理结束时,将细胞在低聚甲醛中固定,在甲醇中透化,然后在特异性抗体亚单位p65存在下温育。化合物A以剂量依赖型方式对NF- κ B的激活和随后易位显示抑制效果(图8)。

[0171] 实施例8由LPS的存在诱导的IL-6蛋白质表达的抑制

[0172] 用ELISA试剂盒分析化合物A对LPS(脂多糖)产生的IL-6的蛋白质诱导的抑制。将角质形成细胞放置于24孔板的孔中。在80%汇合时,将细胞在化合物A以3种浓度(0.01-0.1-0.5mM)存在时用LPS(10 μ g/ml)处理24小时。在处理结束时,将上清液倾泻,离心以移除任何细胞碎屑,在-80℃保持到分析时。通过样品自身的蛋白质浓度将在上清液中存在的IL-6的量标准化。结果(图9)显示化合物A以剂量依赖型的方式抑制所研究的炎症性细胞因子的蛋白质表达的能力。

[0173] 实施例9-人皮脂腺细胞

[0174] 为评价所研究的物质可能的毒性或细胞生长抑制效果,进行分光光度测定(MTT)。将皮脂腺细胞放置于在加入抗生素、钙和EGF的适合的介质中的24孔板的孔中。在大约70%汇合时,将细胞暴露于不同浓度(0.1-0.5-1-2mM)的化合物A的存在下24和48小时。在处理结束时,进行MTT测定。在所有浓度使用的化合物A显示对细胞活力无效果(图10)

[0175] 实施例10评价化合物对通过脂质类型(亚油酸、睾酮)的刺激诱导的皮脂形成的抑制能力

[0176] 通过荧光分光光度法分析(化合物A)对用亚油酸(LA)和睾酮(TST)处理诱导的皮脂形成的抑制,使用尼罗红作为细胞内脂类的选择性标记物(尼罗红测试)。将皮脂腺细胞放置于24孔板的孔中。第二天,将它们除去血清(2%),在24小时之后将它们再用LA(10-4M)、TST(20nM)在存在或不存在A(1mM)时刺激24小时。在处理结束时,将皮脂腺细胞用尼罗红染色。通过荧光分光光度法进行定量分析,其可以基于激发和发射的不同波长区分中性脂类和极性脂类。得到的数据显示用LA处理可以导致脂质合成且用LA+TST的组合处理进一步增强该效果。证明化合物A的存在可以减少脂质生成的刺激。(图11)。

[0177] 实施例11评价对通过脂质类型(亚油酸、睾酮)的刺激诱导的皮脂形成的抑制能力:脂肪酸和角鲨烯的评价。

[0178] 为了更详细评价化合物A对LA和TST诱导的皮脂形成的抑制,使用与质谱偶联的气相色谱(GC-MS)进行对皮脂腺细胞的脂质提取物的测试。将皮脂腺细胞用对尼罗红测试描述的方案处理。在处理结束时,移除细胞,然后通过使用有机溶剂进行脂质萃取。提取物的一部分用于分析脂肪酸组分,而另一部分用于角鲨烯,皮脂的脂质特征性的量的测定。脂肪酸测试显示A的存在(图12A)降低通过用LA和LA+TST处理诱导的脂质生成的刺激。这些结果通过角鲨烯分析得以验证。(图12B)

[0179] 实施例12评价对通过脂质类型(亚油酸、睾酮)的刺激诱导的皮脂形成的抑制能力

[0180] 通过荧光分光光度法分析化合物A对用亚油酸(LA)和睾酮(TST)处理诱导的皮脂形成的抑制,使用尼罗红作为细胞内脂类的选择性标记物(尼罗红测试)。将皮脂腺细胞放置于24孔板的孔中。第二天,将它们除去血清(2%),在24小时之后将它们再用LA(10-4M)、

TST (20nM) 在存在或不存在A (1mM) 时刺激24小时。在处理结束时,将皮脂腺细胞用尼罗红染色。通过荧光分光光度法进行定量分析,其可以基于不同的激发波长和发射波长区分中性脂类和极性脂类。得到的数据(图13)显示用LA处理可以导致脂质合成且用LA+TST的组合处理进一步增强该效果。证明化合物A的存在可以减少脂质生成的刺激。在用A处理的次数方面没有观察到区别。

[0181] 文献

[0182] 本文提及的所有出版物和专利,包括下文列举的那些项目,因此通过引用而完整并入,正如每个单独的出版物或专利特定地且个别地通过引用并入一样。在有冲突的情况下,以包括本文任何定义的本申请为准。

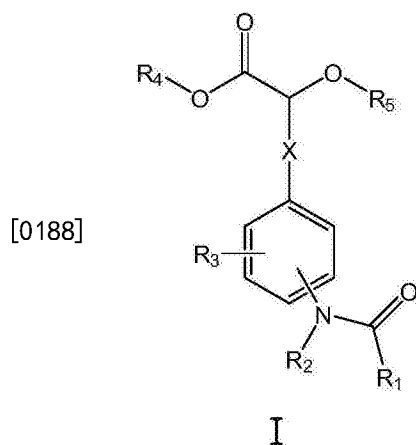
[0183] 等价物

[0184] 尽管已讨论了本发明的特定实施方案,上述说明是阐述性的而非限制性的。通过回顾本说明,对那些本领域的技术人员来说,本发明的很多变体将变得明显。参考权利要求,以及它们等价物的完整范围,和说明书,连同其变体,应确定本发明的完整的范围。

[0185] 除非另有说明,在说明书和权利要求中使用的所有表达成份的量和反应条件等的数字应被理解为在所有情况中被术语“大约”修饰。因此,除非有与此相反的说明,在本说明书和所附权利要求中列举的数字的参数是近似值,所述参数可以根据期望通过本发明得到的所期望的性质而变化。

[0186] 本申请还涉及下列实施方案:

[0187] 1. 式I的化合物A:



[0189] 其中X是C₁-C₃亚烷基,所述X任选地被1个、2个或3个选自卤素或羟基的取代基取代;

[0190] R₁选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆烯基和C₂-C₆炔基;

[0191] R₂选自氢和C₁-C₆烷基;

[0192] 每次出现的R₃独立地选自氢、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、氰基、C₃-C₆环烷基、卤素、羟基和硝基;

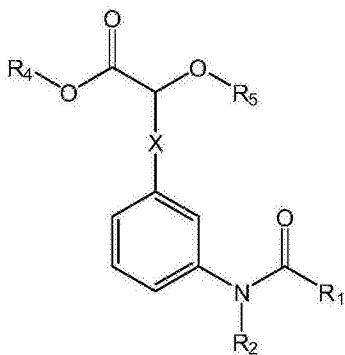
[0193] R₄选自氢和C₁-C₆烷基;

[0194] R₅为氢、C₁-C₆烷基;

[0195] 或其药学上可接受的盐或N-氧化物。

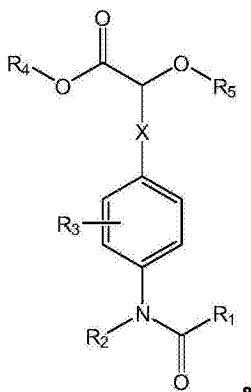
[0196] 2. 实施方案1的化合物,其中R₁是C₁-C₆烷基。

- [0197] 3. 实施方案1或2的化合物, 其中 R_1 为甲基。
- [0198] 4. 实施方案1-3任一项的化合物, 其中, 每次出现的 R_3 为氢。
- [0199] 5. 实施方案1-4任一项的化合物, 其中 R_5 为甲基或乙基。
- [0200] 6. 实施方案1-4任一项的化合物, 其中X是 $(CH_2)_n$, 其中n是1或2。
- [0201] 7. 实施方案5的化合物, 其中n是1。
- [0202] 8. 实施方案1-7任一项的化合物, 其中化合物表示为:



III

- [0204] 9. 实施方案1-7任一项的化合物, 表示为:



IV

- [0206] 10. 化合物N-乙酰基-(R)-(-)-3-(4-氨基苯基)-2-甲氧基丙酸。
- [0207] 11. 药物组合物, 其包含根据实施方案1-10任一项的化合物或其药学上可接受的盐或N-氧化物和药学上可接受的载体。
- [0208] 12. 在需要其的受试者中治疗或改善慢性炎症的方法, 所述方法包括给予药学有效量的实施方案1-10任一项的化合物。
- [0209] 13. 在需要其的受试者中治疗或改善克罗恩氏病或溃疡性结肠炎的方法, 所述方法包括给予药学有效量的实施方案1-10任一项的化合物。
- [0210] 14. 在需要其的受试者中治疗皮肤病的方案或方法, 所述方案或方法包括给予药学有效量的实施方案1-10任一项的化合物。
- [0211] 15. 实施方案14的方法, 其中皮肤病是下述疾病中的至少1种: 寻常痤疮、粉刺型痤疮、多形痤疮、红斑痤疮、结囊性痤疮、聚合性痤疮、老年痤疮、继发性痤疮、日光性痤疮、药物性痤疮或职业性痤疮、鱼鳞癣、Darrier病、掌或跖角化病、皮肤、粘膜或指甲银屑病、因接触UV辐射导致的皮肤病、皮肤老化、光诱导的或年代性或光化性色素沉着和角化病、过度皮

脂溢性痤疮、单纯皮脂溢或脂溢性皮炎、特应性皮炎,银屑病、瘢痕形成障碍或牵拉痕。

[0212] 16. 实施方案14或15的方法,其中组合物被口服或局部地给予。

[0213] 17. 治疗皮肤的细纹、皱纹或表面不平整或防止和/或改善自由基对皮肤的损伤的方法,所述方法包括局部地给予有效量的组合物,所述组合物包含实施方案1-10任一项的化合物。

[0214] 18. 在需要其的受试者中治疗和/或预防癌症的方法,所述方法包括给予药学有效量的实施方案1-10任一项的化合物。

[0215] 19. 预防或降低结肠致癌作用的方法,所述方法包括:给予处于结直肠癌风险中的患者有效量的实施方案1-10任一项的化合物。

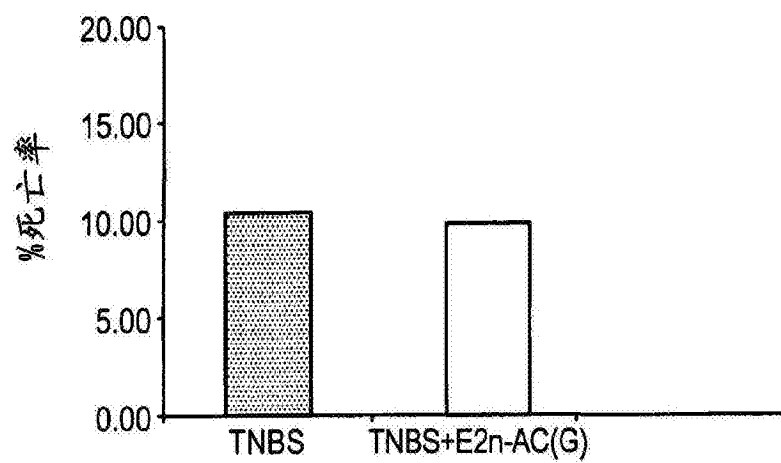


图1

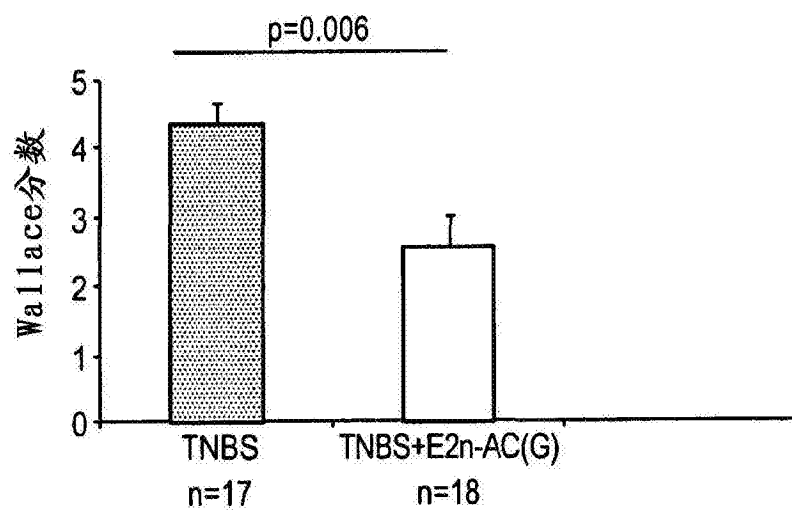


图2

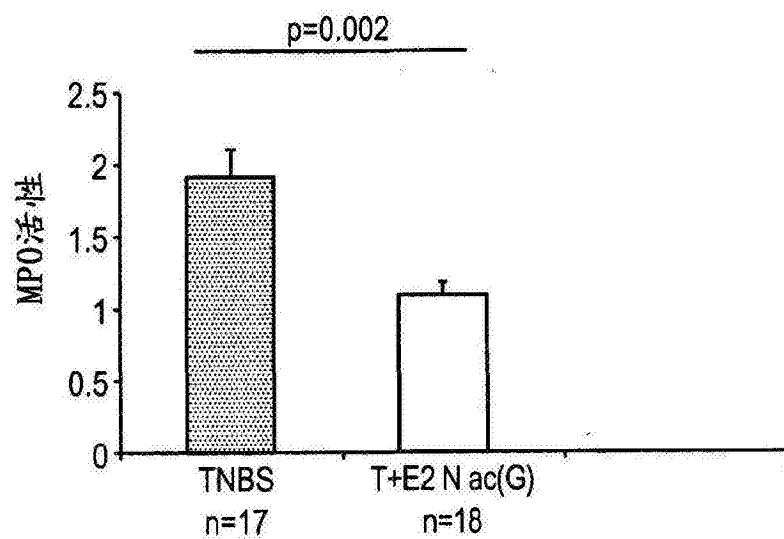


图3

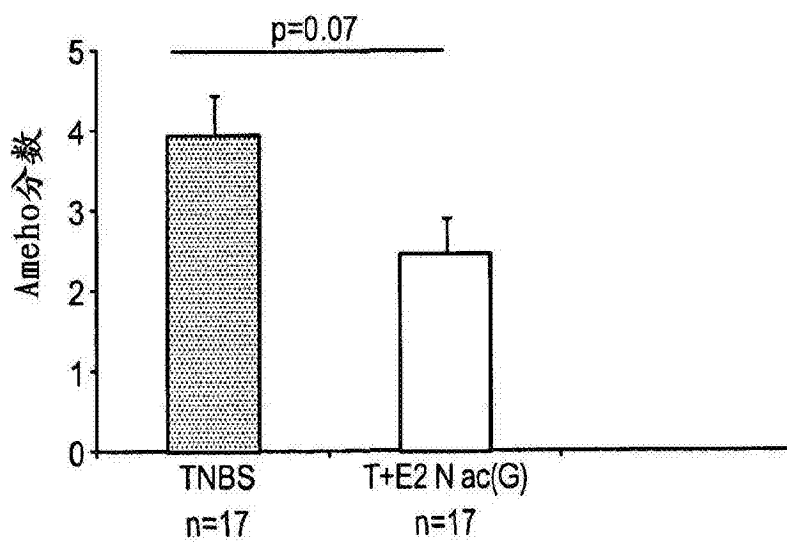


图4

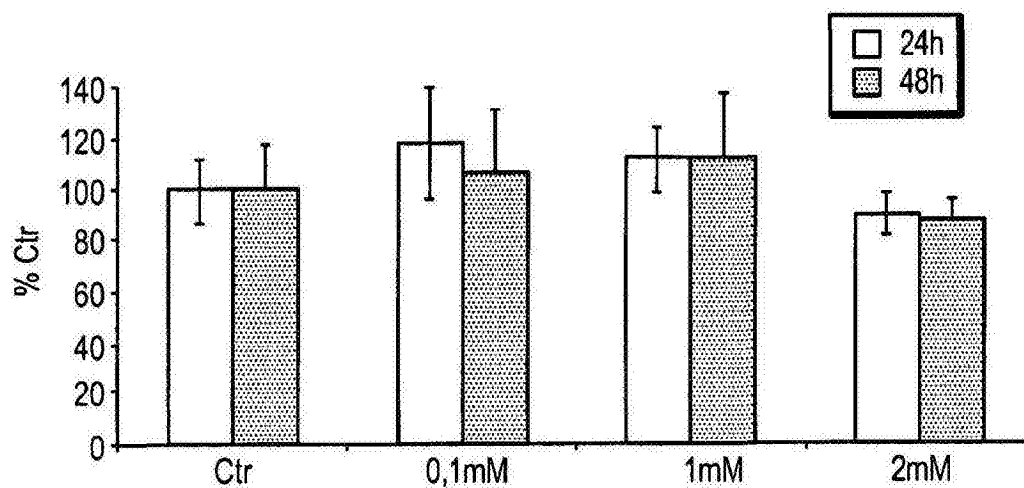


图5

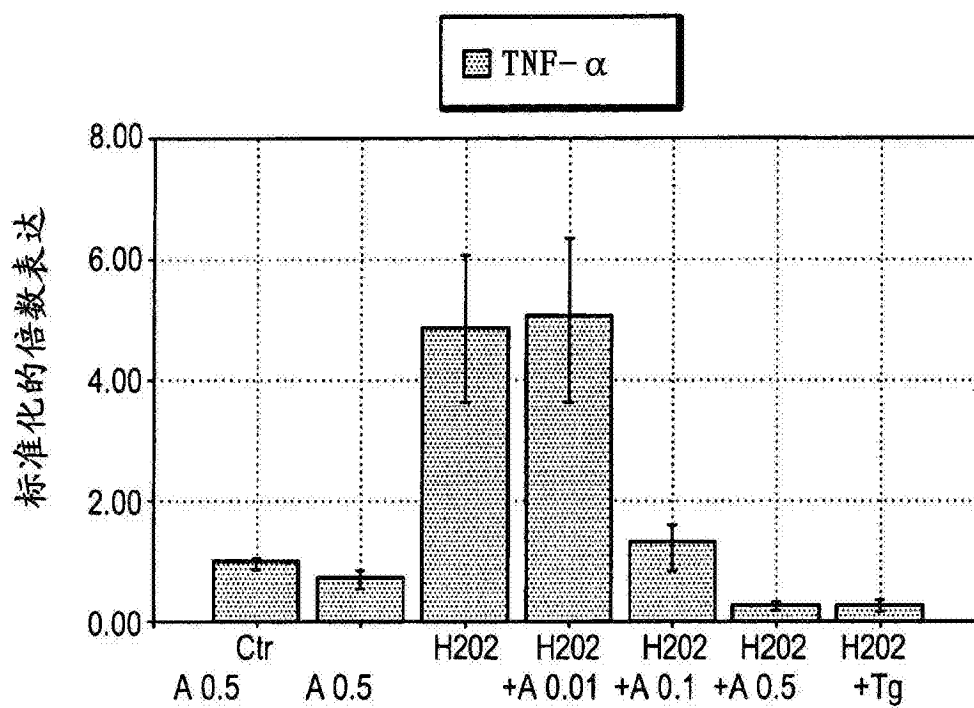


图6

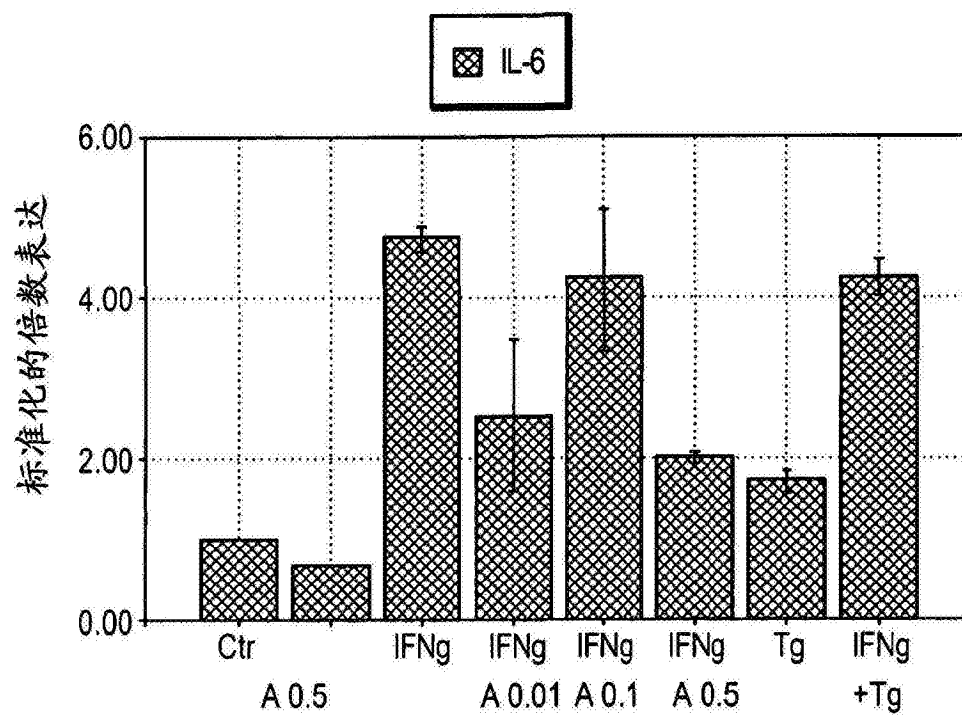


图7

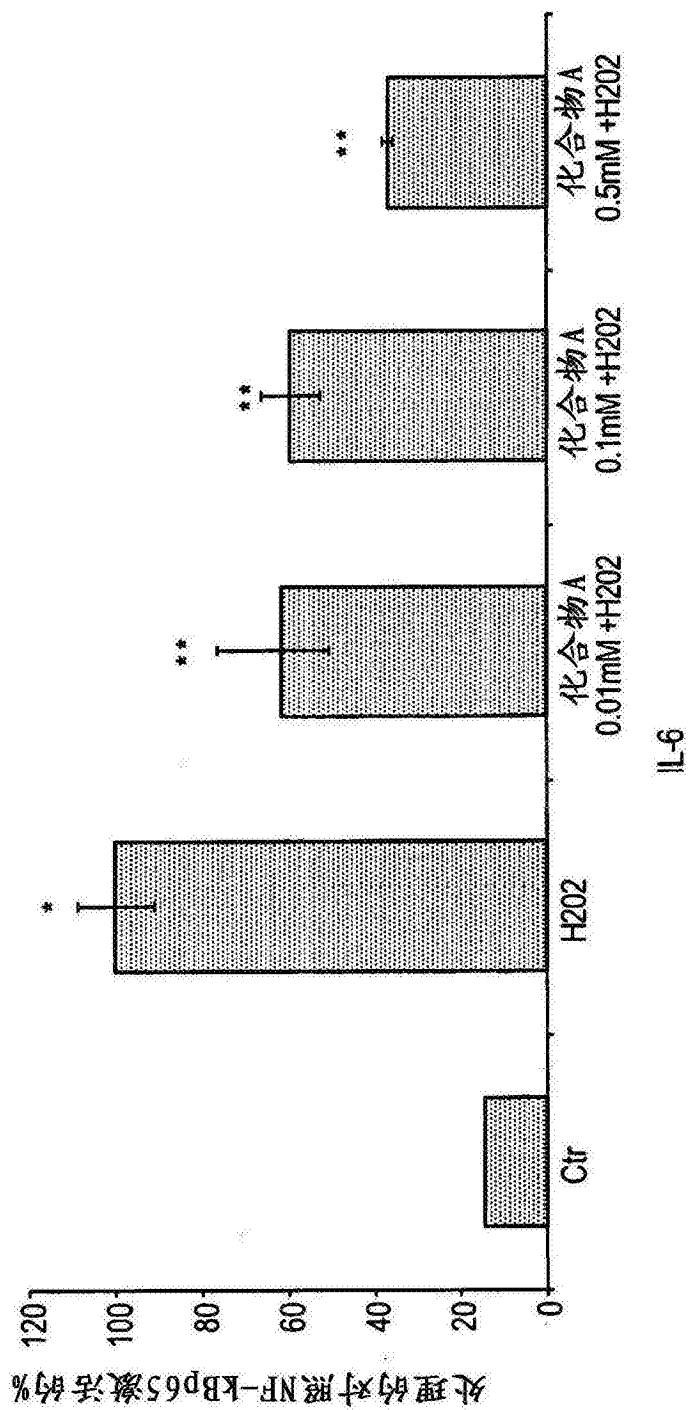


图8

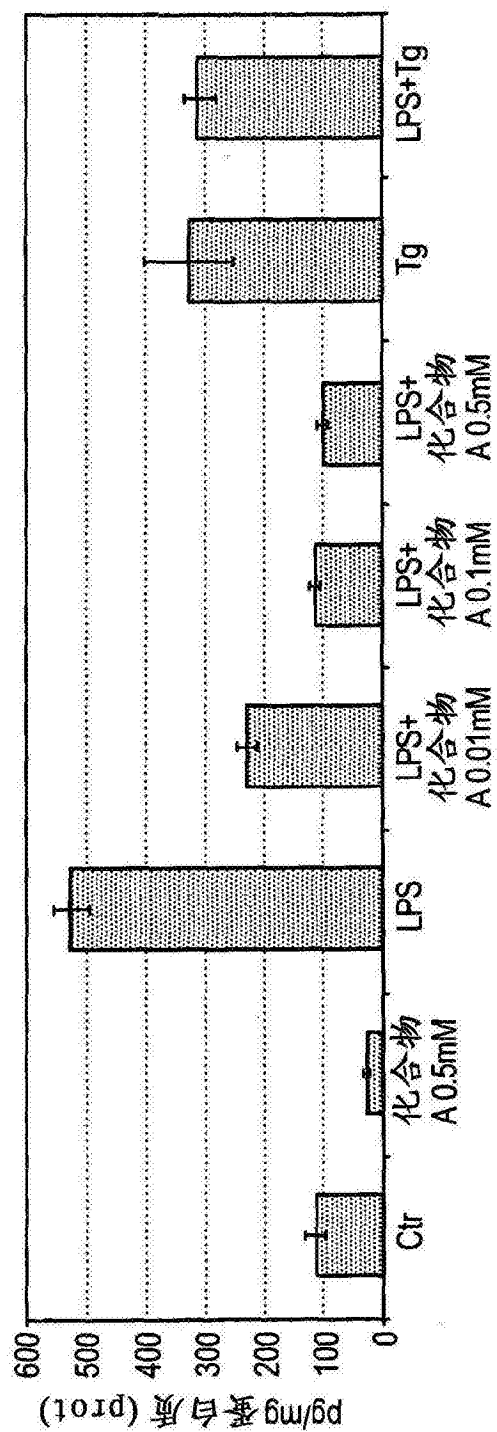


图9

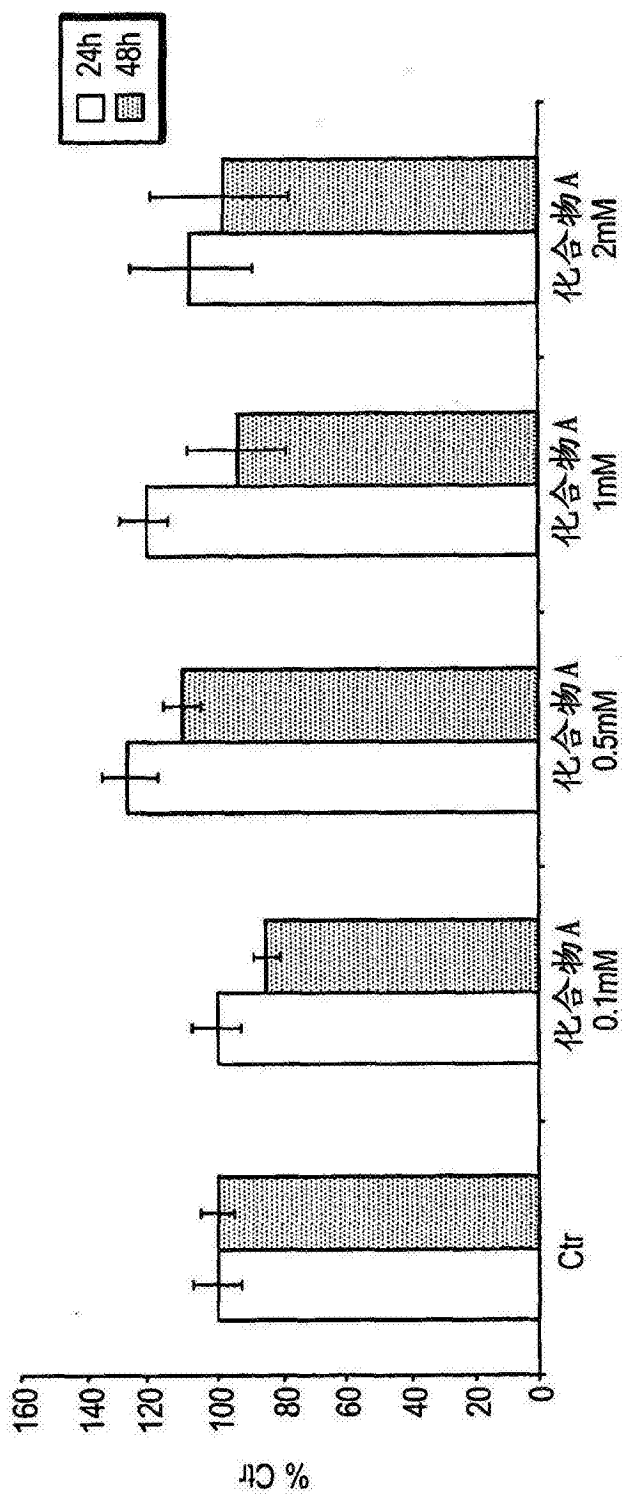


图10

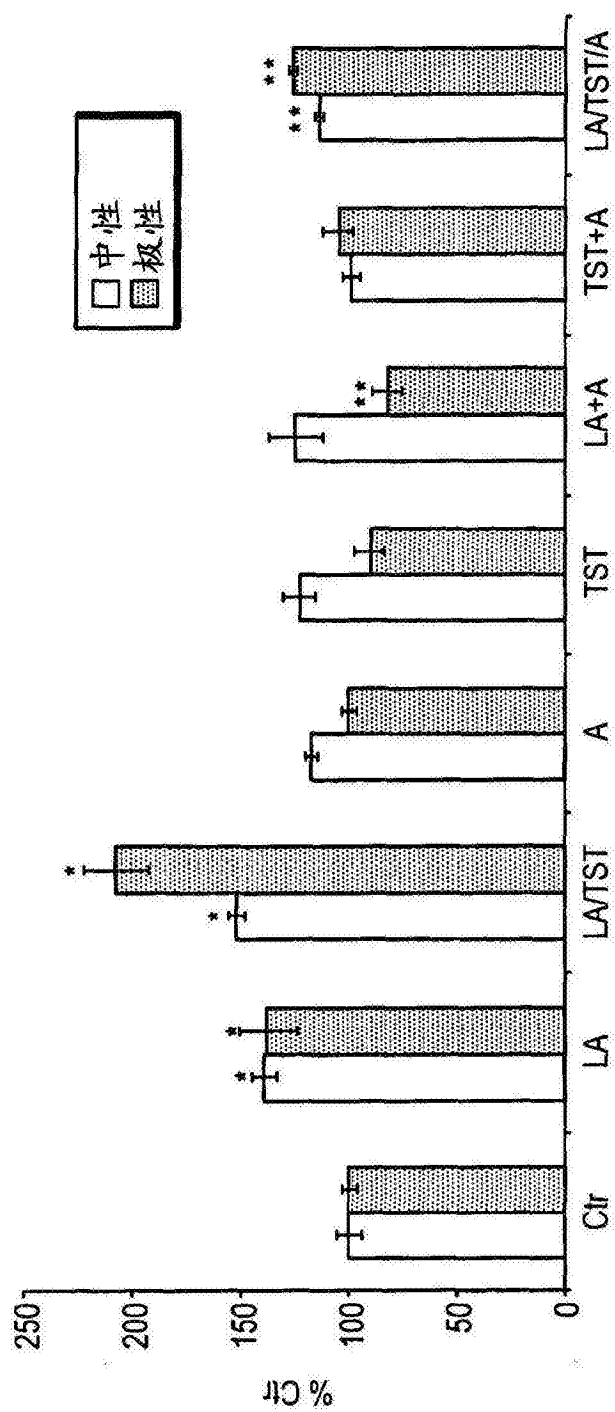


图11

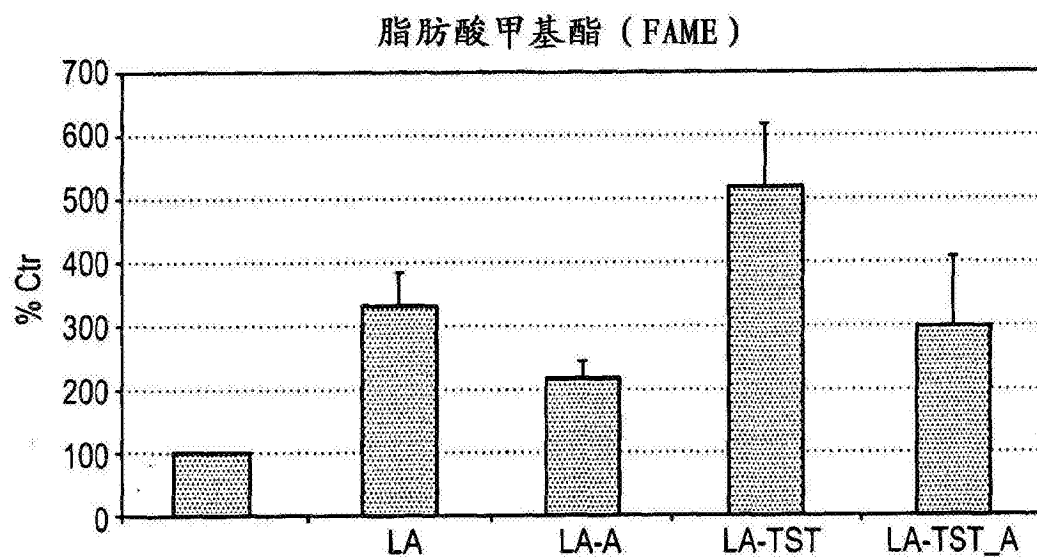


图12A

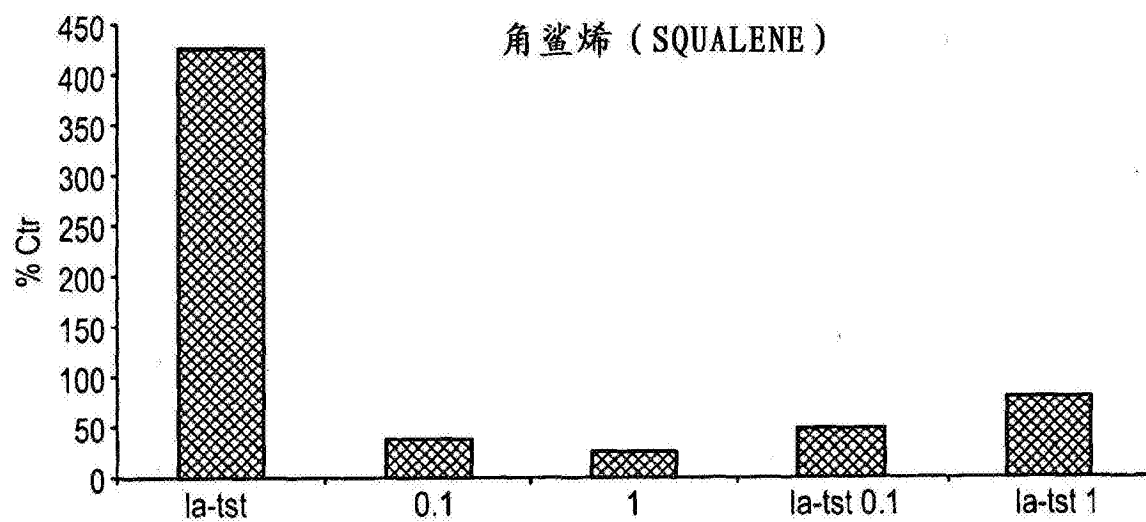


图12B

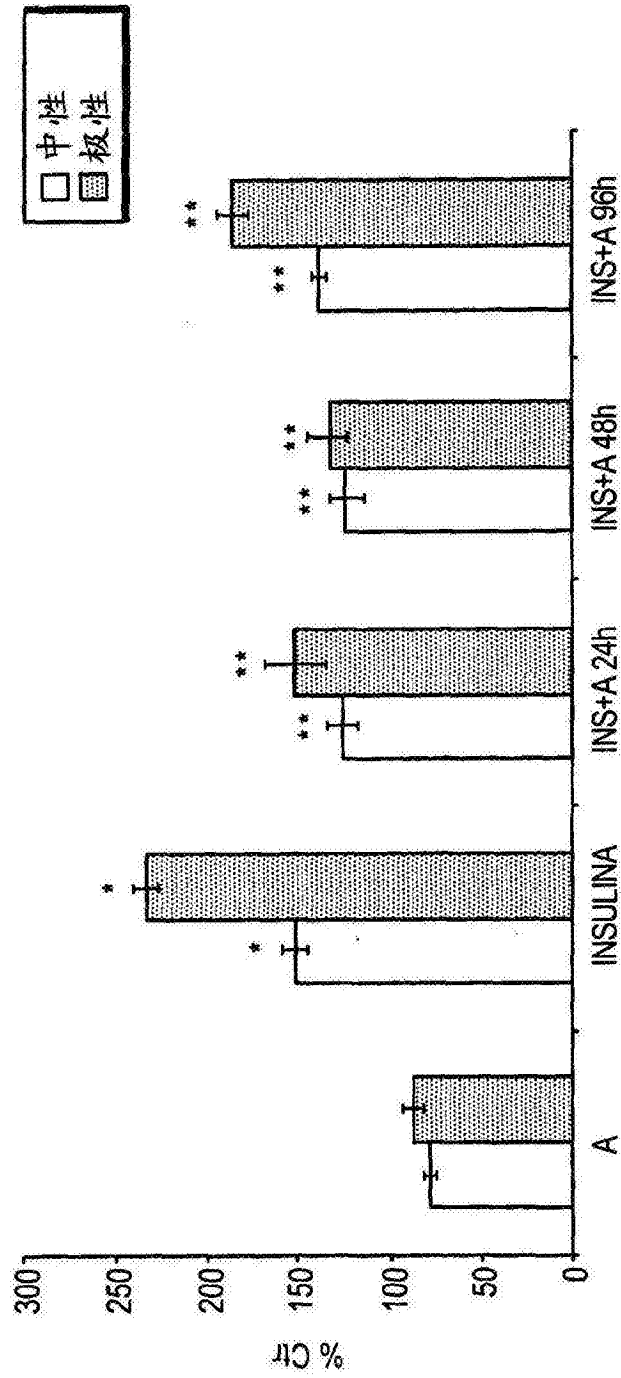


图13