



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073109 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480018751. 4

代理人 鲁雯雯 金龙河

(22) 申请日 2014. 03. 31

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

2013-072979 2013. 03. 29 JP

2013-156602 2013. 07. 29 JP

A61K 31/352(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 27/02(2006. 01)

A61P 27/06(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2014/059557 2014. 03. 31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/157727 JA 2014. 10. 02

(71) 申请人 株式会社 AskAt

地址 日本爱知县

(72) 发明人 奥村贵子 小泉信一 原英彰

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

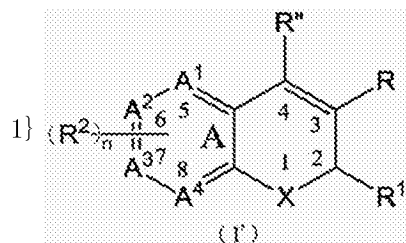
权利要求书5页 说明书15页 附图2页

(54) 发明名称

眼部疾病用治疗剂

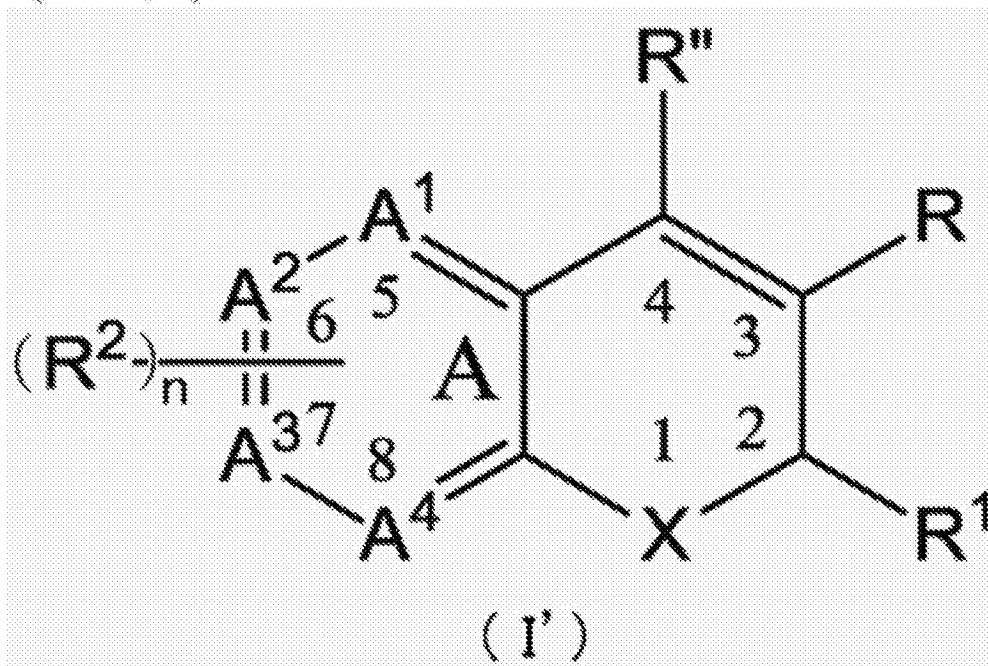
(57) 摘要

本发明的目的在于提供一种用于预防或治疗眼部疾病的化合物及包含该化合物的药物组合物。本发明提供一种包含由式(I')所定义的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,该药物组合物在预防或治疗诸如视网膜脉络膜退行变性之类的眼部疾病中 useful。{ 化学式



1. 一种由下述式 (I') 所定义的用于预防或治疗包括人在内的动物中的眼部疾病的化合物,或其药学上可接受的盐,

{化学式 1}



式中:

X 选自 O、S 以及 NR^a;

R^a选自氢基;C₁-C₃-烷基;(任意取代的苯基)-甲基;以及苯甲基;其中,苯环可被独立地选自C₁-C₆-烷基、羟基、卤基、C₁-C₆-卤代烷基、硝基、氰基、C₁-C₆-烷氧基以及C₁-C₆-烷基中的1~3个取代基取代;

R 为羧基;

R'' 选自氢基以及C₂-C₆-链烯基;

R¹选自C₁-C₃-全氟烷基、氯基、C₁-C₆-烷硫基、硝基、氰基以及氰基-C₁-C₃-烷基;

R²为独立地选自自由氢基;卤基;C₁-C₆-烷基;C₂-C₆-链烯基;C₂-C₆-炔基;卤代-C₂-C₆-炔基;苯基-C₁-C₆-烷基;苯基-C₂-C₆-炔基;卤代苯基-C₂-C₆-炔基;C₁-C₆-烷氧基-苯基-C₂-C₆-炔基,苯基-C₂-C₆-链烯基;C₁-C₃-烷氧基;亚甲二氧基;C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₃-烷基;C₁-C₃-烷硫基;C₁-C₃-烷基亚磺酰基;苯氧基;苯硫基;苯亚磺酰基;C₁-C₃-卤代烷基-C₁-C₃-羟基烷基;苯基-C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₃-烷基;C₁-C₃-卤代烷基;C₁-C₃-卤代烷氧基;C₁-C₃-卤代烷硫基;C₁-C₃-羟基烷基;C₁-C₃-羟基卤代烷基;肟基-C₁-C₃-烷基;C₁-C₆-烷氨基;硝基;氰基;氨基;氨基磺酰基;N-(C₁-C₆-烷基)氨基磺酰基;N-芳基氨基磺酰基;N-杂芳基氨基磺酰基;N-(苯基-C₁-C₆-烷基)氨基磺酰基;N-(杂芳基-C₁-C₆-烷基)氨基磺酰基;苯基-C₁-C₃-烷基磺酰基;5~8元杂环磺酰基;C₁-C₆-烷基磺酰基;苯基;任意取代的苯基,被一个或多个选自氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲硫基以及甲磺酰基中的自由基取代;5~9元杂芳基;氯取代的噻吩基;苯基-C₁-C₆-烷基羰基;苯基羰基;4-氯苯基羰基;4-羟基苯基羰基;4-三氟甲基苯基羰基;4-甲氧基苯基羰基;氨基羰基;甲酰基;以及C₁-C₆-烷基羰基构成的组中的一个或多个自由基;

或R²与环A形成一个萘基、苯并呋喃基苯基或喹啉基自由基;

该环 A 的环原子 A¹、A²以及 A³为碳, A⁴为碳或氮;

n 为选自 1 ~ 4 的整数。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,

R^a选自氢基;甲基;乙基;(4-三氟甲基)苄基;(4-氯甲基)苄基;(4-甲氧基)苄基;(4-氰基)苄基;以及(4-硝基)苄基;

R^b选自氢基和乙烯基;

R¹选自三氟甲基和五氟乙基;

R²为独立地选自由氢基;氯基;溴基;氟基;碘基;甲基;叔丁基;乙烯基;乙炔基,5-氯-1-戊炔基;1-戊炔基;3,3-二甲基-1-丁炔基;苄基;苄乙基;苄乙炔基;4-氯苯基-乙炔基;4-甲氧基苄基-乙炔基;苄基乙烯基;甲氧基;甲硫基;甲基亚磺酰基;苯氧基;苯硫基;苯亚磺酰基;亚甲二氧基;苄氧甲基;三氟甲基;二氟甲基;五氟乙基;三氟甲氧基;三氟甲硫基;羟甲基;羟基-三氟乙基;甲氧甲基;羟基氨基甲基;N-甲胺基;硝基;氰基;氨基;氨基磺酰基;N-甲基氨基磺酰基;N-苄基氨基磺酰基;N-呋喃基氨基磺酰基;N-(苄基)氨基磺酰基;N-(呋喃基甲基)氨基磺酰基;苄基磺酰基;苄乙基氨基磺酰基;呋喃基磺酰基;甲磺酰基;苄基;被一个或多个选自氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲硫基以及甲磺酰基中的自由基取代的苄基;苄并咪唑基;呋喃基;噻吩基;被氯取代的噻吩基;苄基羰基;苄基羰基;氨基羰基;甲酰基以及甲基羰基构成的组中的一个或多个自由基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,上述式(I')的化合物为选自由以下构成的组中的一个或多个:

6-氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-氯-7-甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

8-(1-甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-氯-8-(1-甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

2-三氟甲基-3H-萘并吡喃-3-羧酸;

7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-溴-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

8-氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-三氟甲氧基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

(S)-6-三氟甲氧基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

5,7-二氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

8-苄基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

7,8-二甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6,8-双(二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

7-(1-甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

7-苄基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-氯-7-乙基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

6-氯-8-乙基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

- 6- 氯 -7- 苯基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6, 7- 二氯 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6, 8- 二氯 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 2- 三氟甲基 -3H- 萘并 [2, 1-b] 吡喃 -3- 羧酸 ;
 6- 氯 -8- 甲基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 8- 氯 -6- 甲基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 8- 氯 -6- 甲氧基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6- 溴 -8- 氯 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 8- 溴 -6- 氟 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 8- 溴 -6- 甲基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 8- 溴 -5- 氟 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6- 氯 -8- 氟 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6- 溴 -8- 甲氧基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6-[[(苯基甲基) 氨基] 磺酰基]-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6-[(二甲基氨基) 磺酰基]-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6-[(甲基氨基) 磺酰基]-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6-[(4- 吗啉基) 磺酰基]-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6-[(1, 1- 二甲基乙基) 氨基磺酰基]-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6-[(2- 甲基丙基) 氨基磺酰基]-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6- 甲磺酰基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 8- 氯 -6-[[(苯基甲基) 氨基] 磺酰基]-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6- 苯乙酰基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6, 8- 二溴 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 8- 氯 -5, 6- 二甲基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 (S)-6, 8- 二氯 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6- 苄基磺酰基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6-[[N-(2- 呋喃基甲基) 氨基] 磺酰基]-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6-[[N-(2- 苯乙基) 氨基] 磺酰基]-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 6- 碘 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;
 7-(1, 1- 二甲基乙基)-2- 五氟乙基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ; 以及
 6- 氯 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并噻喃 -3- 羧酸。

4. 根据权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 上述式 (I') 的化合物为选自以下构成的组中的一个或多个 :

- 6- 氯 -8- 甲基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并噻喃 -3- 羧酸 ;
 (S)-6- 氯 -7-(1, 1- 二甲基乙基)-2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并噻喃 -3- 羧酸 ;
 (S)-6, 8- 二氯 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ; 以及
 (S)-6- 三氟甲氧基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸。

5. 根据权利要求 1 ~ 4 中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, X 为 0。

6. 一种用于预防或治疗眼部疾病的药物组合物, 其中, 该药物组合物包含权利要求

1 ~ 5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其中, 该眼部疾病为视网膜脉络膜退行变性。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的药物组合物, 其中, 该眼部疾病伴有视网膜脉络膜新生血管形成。

9. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其中, 该眼部疾病为选自由以下构成的组中的一个或多个: 年龄相关性黄斑变性; 早产儿视网膜病变; 息肉状脉络膜血管病变; 糖尿病性视网膜病变; 糖尿病性黄斑水肿; 缺血性增殖性视网膜病变; 色素性视网膜炎; 视锥细胞营养不良; 增生性玻璃体视网膜病变; 视网膜动脉阻塞; 视网膜静脉阻塞; 角膜炎; 结膜炎; 葡萄膜炎; 利伯氏病 (Leber's disease); 视网膜脱离; 视网膜色素上皮脱离; 新生血管性青光眼; 角膜新生血管形成; 视网膜脉络膜新生血管形成; 以及伴有这些疾病的眼部疾病。

10. 一种用于预防或治疗眼部疾病的试剂盒, 其中, 该试剂盒包含权利要求 1 ~ 5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求 1 ~ 5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其用于预防或治疗眼部疾病, 其中, 该化合物具有一个苯并吡喃环或一个萘并吡喃环。

12. 一种权利要求 1 ~ 5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造预防或治疗眼部疾病的药物中的用途。

13. 根据权利要求 12 所述的用途, 其中, 该眼部疾病为视网膜脉络膜退行变性。

14. 根据权利要求 12 所述的用途, 其中, 该眼部疾病伴有视网膜脉络膜新生血管形成。

15. 根据权利要求 12 所述的用途, 其中, 该眼部疾病为选自由以下构成的组中的一个或多个: 年龄相关性黄斑变性; 早产儿视网膜病变; 息肉状脉络膜血管病变; 糖尿病性视网膜病变; 糖尿病性黄斑水肿; 缺血性增殖性视网膜病变; 色素性视网膜炎; 视锥细胞营养不良; 增生性玻璃体视网膜病变; 视网膜动脉阻塞; 视网膜静脉阻塞; 角膜炎; 结膜炎; 葡萄膜炎; 利伯氏病 (Leber's disease); 视网膜脱离; 视网膜色素上皮脱离; 新生血管性青光眼; 角膜新生血管形成; 视网膜脉络膜新生血管形成; 以及伴有这些疾病的眼部疾病。

16. 一种预防或治疗眼部疾病的方法, 其中, 该方法包括给患者给药有效剂量的权利要求 1 ~ 5 中任一项所述的化合物。

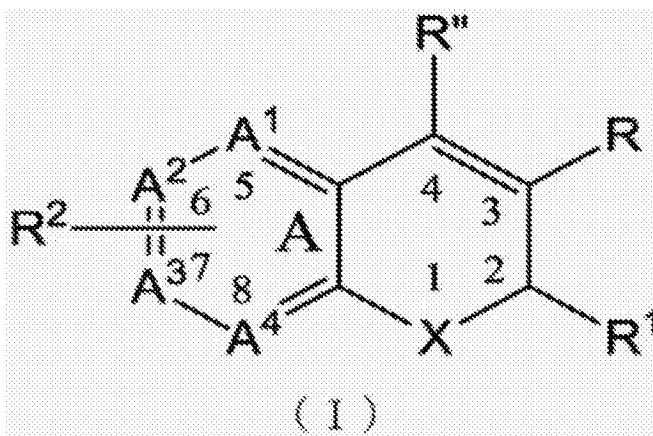
17. 根据权利要求 16 所述的方法, 其中, 该眼部疾病为视网膜脉络膜退行变性。

18. 根据权利要求 16 所述的方法, 其中, 该眼部疾病伴有视网膜脉络膜新生血管形成。

19. 根据权利要求 16 所述的方法, 其中, 该眼部疾病为选自由以下构成的组中的一个或多个: 年龄相关性黄斑变性; 早产儿视网膜病变; 息肉状脉络膜血管病变; 糖尿病性视网膜病变; 糖尿病性黄斑水肿; 缺血性增殖性视网膜病变; 色素性视网膜炎; 视锥细胞营养不良; 增生性玻璃体视网膜病变; 视网膜动脉阻塞; 视网膜静脉阻塞; 角膜炎; 结膜炎; 葡萄膜炎; 利伯氏病 (Leber's disease); 视网膜脱离; 视网膜色素上皮脱离; 新生血管性青光眼; 角膜新生血管形成; 视网膜脉络膜新生血管形成; 以及伴有这些疾病的眼部疾病。

20. 一种由下述式 (I) 所定义的用于预防或治疗包括人在内的动物中的眼部疾病的化合物, 或其药学上可接受的盐,

{化学式 2}



式中：

X 选自 O、S 以及 NR^a ；

R^a 选自氢基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基；(任意取代的苯基)-甲基；以及苯甲基；其中，苯环可被独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、羟基、卤基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -卤代烷基、硝基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基以及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氨基中的 1~3 个取代基取代；

R 为羧基；

R'' 选自氢基以及 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -链烯基；

R^1 选自 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -全氟烷基、氯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷硫基、硝基、氰基以及氰基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基；

R^2 为独立地选自氢基；卤基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基； $\text{C}_2\text{-C}_6$ -链烯基； $\text{C}_2\text{-C}_6$ -炔基；卤代- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -炔基；苯基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基；苯基- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -炔基；苯基- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -链烯基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基；亚甲二氧基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷硫基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基亚磺酰基；苯氧基；苯硫基；苯亚磺酰基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -卤代烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -羟基烷基；苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -卤代烷基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -卤代烷氧基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -卤代烷硫基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -羟基烷基；肟基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氨基；硝基；氰基；氨基；氨基磺酰基；N-($\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基)氨基磺酰基；N-芳基氨基磺酰基；N-杂芳基氨基磺酰基；N-(苯基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基)氨基磺酰基；N-(杂芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基)氨基磺酰基；苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基磺酰基；5~8 元杂环磺酰基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基磺酰基；苯基；任意取代的苯基，被一个或多个选自氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲硫基以及甲磺酰基中的自由基取代；5~9 元杂芳基；氯取代的噻吩基；苯基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基羰基；苯基羰基；4-氯苯基羰基；4-羟基苯基羰基；4-三氟甲基苯基羰基；4-甲氧基苯基羰基；氨基羰基；甲酰基；以及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基羰基中的一个或多个自由基；

环 A 的环原子 A^1 、 A^2 以及 A^3 为碳， A^4 为碳或氮；

或 R^2 与环 A 形成一个萘基、苯并呋喃基苯基或喹啉基自由基。

眼部疾病用治疗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种在预防或治疗包括人在内的动物中的眼部疾病中有用的由式 (I) 或式 (I') 所定义的化合物或其药学上可接受的盐。本发明涉及一种所述化合物或其药学上可接受的盐在制造用于预防或治疗眼部疾病的药物中的用途。本发明涉及一种用于预防或治疗所述疾病的方法,该方法包括给包括人在内的动物给药所述化合物或包含该化合物的药物组合物。进一步地,本发明涉及一种用于预防或治疗所述疾病的包含所述化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物或试剂盒。

背景技术

[0002] 前列腺素在发炎的过程中起到重要的作用,抑制前列腺素的产生、尤其是抑制 PGG₂、PGH₂ 及 PGE₂ 的产生,已经成为发现抗炎药的共同的目标。然而,减轻前列腺素诱导的疼痛和与发炎的过程相关的浮肿的常见的非类固醇抗炎药 (NSAIDs),还对与发炎的过程无关的其他前列腺素调节过程带来影响。因此,使用高剂量的最常见的 NSAID 会产生包括危及生命的溃疡在内的严重的副作用,这限制了它们的治疗潜力。作为 NSAID 的替代物,使用尤其在参与长期治疗时具有更加剧烈的副作用的皮质类固醇。

[0003] NSAID 通过抑制人花生四烯酸 / 前列腺素路径中的酶来防止前列腺素的产生。其中,环氧合酶 -2 (COX-2) 的表达尤其在诸如炎症、疼痛及癌症之类的病理学病症中被特异性诱导,并参与这些病症的产生及维持。按照这种线路,开发出一系列被称为昔布类的诸如塞来昔布、罗非昔布、帕瑞考昔及依托考昔之类的药剂。

[0004] 昔布类药剂在诸如炎症、疼痛、癌症、发烧、骨关节炎、类风湿性关节炎、偏头痛、神经病变性疾病、心血管疾病、骨质疏松症、哮喘、狼疮及银屑病、痛经、早产、痛风、强直性脊柱炎、滑囊炎、烧伤、扭伤及挫伤之类的由环氧合酶 -2 介导的疾病的治疗中有益 (非专利文献 1)。

[0005] 本发明中所提及的由式 (I) 或式 (I') 表示的苯并吡喃、萘并吡喃、二氢喹啉、苯并噻喃及二氢萘衍生物公开于专利文献 1,其优选选择性地抑制环氧合酶 -2 超过环氧合酶 -1。其中,苯并吡喃衍生物例如提供比作为首选的常规的药剂的比布洛芬更强的镇痛作用及更快的起效作用。另外,在临床前研究中已经证实,苯并吡喃衍生物显现出较低的肾衰竭,这是在常规的 COX-2 抑制剂和 NSAIDs 中令人关注的问题。

[0006] 以往技术文献

[0007] 专利文献

[0008] { 专利文献 1 } JP Patent No. 4577534

[0009] 非专利文献

[0010] { 非专利文献 1 } Inflamm Res. 2000Aug ;49 (8) :367-92

[0011] 发明的概要

[0012] 发明要解决的技术课题

[0013] 一般来讲,昔布类药剂中所含的活性成分具有磺酰胺基,而式 (I) 的化合物或式

(I') 的化合物是一种独特的化学结构,其既没有磺酰胺基也没有烷基磺酰基,但具有可被酯化的羧酸基。以下,在本说明书中,例如昔布类药剂或昔布类化合物那样,既没有磺酰胺基也没有烷基磺酰基,但具有羧酸基的被称为第三代昔布类药剂或第三代昔布类化合物。因此,第三代昔布类药剂具有在常规的 COX-2 抑制剂中未见到过的独特的药理作用。本发明中,由式 (I) 表示的化合物和由式 (I') 表示的化合物可相同。

[0014] 用于解决技术课题的手段

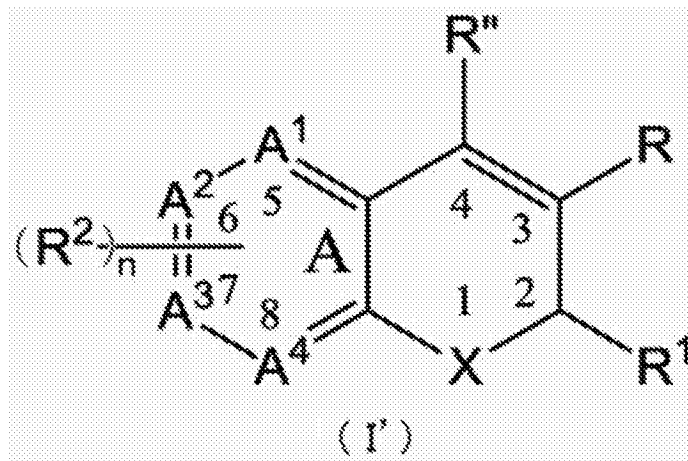
[0015] 当将该式 (I) 或式 (I') 的第三代 COX-2 抑制剂适用于一部分眼部疾病模型时,本发明人等惊奇地发现所述抑制剂对脉络膜视网膜新生血管形成具有优异的效果。本发明人等建立了本发明的化合物对眼部疾病有用这一技术思想,并通过进一步的检验完成了本发明。

[0016] 即,本发明公开以下内容:

[0017] [1] 一种由下述式 (I') 所定义的用于预防或治疗包括人在内的动物中的眼部疾病的化合物(称为“本发明的化合物”)或其药学上可接受的盐,

[0018] {化学式 1}

[0019]



[0020] 式中:

[0021] X 选自 O、S 以及 NR^a;

[0022] R^a选自氢基;C₁-C₃-烷基;(任意取代的苯基)-甲基;以及苯甲基;其中,苯环可被独立地选自 C₁-C₆-烷基、羟基、卤基、C₁-C₆-卤代烷基、硝基、氰基、C₁-C₆-烷氧基以及 C₁-C₆-烷氨基中的 1~3 个取代基取代;

[0023] R 为羧基;

[0024] R'' 选自氢基以及 C₂-C₆-链烯基;

[0025] R¹选自 C₁-C₃-全氟烷基、氯基、C₁-C₆-烷硫基、硝基、氰基以及氰基-C₁-C₃-烷基;

[0026] R²为独立地选自由氢基;卤基;C₁-C₆-烷基;C₂-C₆-链烯基;C₂-C₆-炔基;卤代-C₂-C₆-炔基;苯基-C₁-C₆-烷基;苯基-C₂-C₆-炔基;卤代苯基-C₂-C₆-炔基;C₁-C₆-烷氧基-苯基-C₂-C₆-炔基,苯基-C₂-C₆-链烯基;C₁-C₃-烷氧基;亚甲二氧基;C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₃-烷基;C₁-C₃-烷硫基;C₁-C₃-烷基亚磺酰基;苯氧基;苯硫基;苯亚磺酰基;C₁-C₃-卤代烷基-C₁-C₃-羟基烷基;苯基-C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₃-烷基;C₁-C₃-卤代烷基;C₁-C₃-卤代烷氧基;C₁-C₃-卤代烷硫基;C₁-C₃-羟基烷基;C₁-C₃-羟基卤代烷基;脞

基 -C₁-C₃- 烷基 ;C₁-C₆- 烷基 ;硝基 ;氰基 ;氨基 ;氨基磺酰基 ;N-(C₁-C₆- 烷基) 氨基磺酰基 ;N- 芳基氨基磺酰基 ;N- 杂芳基氨基磺酰基 ;N-(苯基 -C₁-C₆- 烷基) 氨基磺酰基 ;N-(杂芳基 -C₁-C₆- 烷基) 氨基磺酰基 ;苯基 -C₁-C₃- 烷基磺酰基 ;5 ~ 8 元杂环磺酰基 ;C₁-C₆- 烷基磺酰基 ;苯基 ;任意取代的苯基, 被一个或多个选自氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲硫基以及甲磺酰基中的自由基取代 ;5 ~ 9 元杂芳基 ;氯取代的噻吩基 ;苯基 -C₁-C₆- 烷基羰基 ;苯基羰基 ;4- 氯苯基羰基 ;4- 羟基苯基羰基 ;4- 三氟甲基苯基羰基 ;4- 甲氧基苯基羰基 ;氨基羰基 ;甲酰基 ;以及 C₁-C₆- 烷基羰基构成的组中的一个或多个自由基 ;

[0027] 或 R²与环 A 形成一个萘基、苯并呋喃基苯基或喹啉基自由基 ;

[0028] 该环 A 的环原子 A¹、A²以及 A³为碳, A⁴为碳或氮 ;

[0029] n 为选自 1 ~ 4 的整数 ;

[0030] [2] 根据 [1] 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

[0031] R^a选自氢基 ;甲基 ;乙基 ;(4- 三氟甲基) 苄基 ;(4- 氯甲基) 苄基 ;(4- 甲氧基) 苄基 ;(4- 氰基) 苄基 ;以及 (4- 硝基) 苄基 ;

[0032] R^b选自氢基和乙烯基 ;

[0033] R¹选自三氟甲基和五氟乙基 ;

[0034] R²为独立地选自由氢基 ;氯基 ;溴基 ;氟基 ;碘基 ;甲基 ;叔丁基 ;乙烯基 ;乙炔基, 5- 氯 -1- 戊炔基 ;1- 戊炔基 ;3, 3- 二甲基 -1- 丁炔基 ;苄基 ;苯乙基 ;苯乙炔基 ;4- 氯苯基 - 乙炔基 ;4- 甲氧基苯基 - 乙炔基 ;苯基乙烯基 ;甲氧基 ;甲硫基 ;甲基亚磺酰基 ;苯氧基 ;苯硫基 ;苯亚磺酰基 ;亚甲二氧基 ;苄氧甲基 ;三氟甲基 ;二氟甲基 ;五氟乙基 ;三氟甲氧基 ;三氟甲硫基 ;羟甲基 ;羟基 - 三氟乙基 ;甲氧甲基 ;羟基氨基甲基 ;N- 甲胺基 ;硝基 ;氰基 ;氨基 ;氨基磺酰基 ;N- 甲基氨基磺酰基 ;N- 苯基氨基磺酰基 ;N- 呋喃基氨基磺酰基 ;N-(苄基) 氨基磺酰基 ;N-(呋喃基甲基) 氨基磺酰基 ;苄基磺酰基 ;苄乙基氨基磺酰基 ;呋喃基磺酰基 ;甲磺酰基 ;苯基 ;被一个或多个选自氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲硫基以及甲磺酰基中的自由基取代的苯基 ;苯并咪唑基 ;呋喃基 ;噻吩基 ;被氯取代的噻吩基 ;苄基羰基 ;苯基羰基 ;氨基羰基 ;甲酰基以及甲基羰基构成的组中的一个或多个自由基 ;

[0035] [3] 根据 [1] 或 [2] 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 式 (I') 化合物为选自由以下构成的组中的一个或多个 :

[0036] 6- 氯 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0037] 6- 氯 -7- 甲基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0038] 8-(1- 甲基乙基) -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0039] 6- 氯 -7-(1, 1- 二甲基乙基) -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0040] (S)-6- 氯 -7-(1, 1- 二甲基乙基) -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0041] 6- 氯 -8-(1- 甲基乙基) -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0042] 2- 三氟甲基 -3H- 萘并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0043] 7-(1, 1- 二甲基乙基) -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0044] 6- 溴 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0045] 8- 氯 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0046] 6- 三氟甲氧基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

[0047] (S)-6- 三氟甲氧基 -2- 三氟甲基 -2H-1- 苯并吡喃 -3- 羧酸 ;

- [0048] 5,7-二氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0049] 8-苯基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0050] 7,8-二甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0051] 6,8-双(二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0052] 7-(1-甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0053] 7-苯基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0054] 6-氯-7-乙基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0055] 6-氯-8-乙基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0056] 6-氯-7-苯基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0057] 6,7-二氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0058] 6,8-二氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0059] 2-三氟甲基-3H-萘并[2,1-b]吡喃-3-羧酸；
- [0060] 6-氯-8-甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0061] 8-氯-6-甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0062] 8-氯-6-甲氧基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0063] 6-溴-8-氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0064] 8-溴-6-氟-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0065] 8-溴-6-甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0066] 8-溴-5-氟-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0067] 6-氯-8-氟-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0068] 6-溴-8-甲氧基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0069] 6-[[(苯基甲基) 氨基] 磺酰基]-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0070] 6-[(二甲基氨基) 磺酰基]-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0071] 6-[(甲基氨基) 磺酰基]-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0072] 6-[(4-吗啉基) 磺酰基]-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0073] 6-[(1,1-二甲基乙基) 氨基磺酰基]-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0074] 6-[(2-甲基丙基) 氨基磺酰基]-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0075] 6-甲磺酰基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0076] 8-氯-6-[[(苯基甲基) 氨基] 磺酰基]-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0077] 6-苯乙酰基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0078] 6,8-二溴-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0079] 8-氯-5,6-二甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0080] (S)-6,8-二氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0081] 6-苄基磺酰基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0082] 6-[[N-(2-呋喃基甲基) 氨基] 磺酰基]-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0083] 6-[[N-(2-苯乙基) 氨基] 磺酰基]-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0084] 6-碘-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；
- [0085] 7-(1,1-二甲基乙基)-2-五氟乙基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸；以及
- [0086] 6-氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并噻喃-3-羧酸；

[0087] [4] 根据 [1] 至 [3] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,式(I')的化合物为选自由以下构成的组中的一个或多个:

[0088] 6-氯-8-甲基-2-三氟甲基-2H-1-苯并噻喃-3-羧酸;

[0089] (S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并噻喃-3-羧酸;

[0090] (S)-6,8-二氯-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;以及

[0091] (S)-6-三氟甲氧基-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸;

[0092] [5] 根据 [1] 至 [4] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X为0;

[0093] [6] 一种用于预防或治疗眼部疾病的药物组合物,其中,该药物组合物包含 [1] 至 [5] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分;

[0094] [7] 根据 [6] 所述的药物组合物,其中,该眼部疾病为视网膜脉络膜退行变性;

[0095] [8] 根据 [6] 或 [7] 所述的药物组合物,其中,该眼部疾病伴有视网膜脉络膜新生血管形成;

[0096] [9] 根据 [6] 所述的药物组合物,其中,该眼部疾病为选自由以下构成的组中的一个或多个:年龄相关性黄斑变性;早产儿视网膜病变;息肉状脉络膜血管病变;糖尿病性视网膜病变;糖尿病性黄斑水肿;缺血性增殖性视网膜病变;色素性视网膜炎;视锥细胞营养不良;增生性玻璃体视网膜病变;视网膜动脉阻塞;视网膜静脉阻塞;角膜炎;结膜炎;葡萄膜炎;利伯氏病;视网膜脱离;视网膜色素上皮脱离;新生血管性青光眼;角膜新生血管形成;视网膜脉络膜新生血管形成;以及伴有这些疾病的眼部疾病;

[0097] [10] 一种用于预防或治疗眼部疾病的试剂盒,其中,该试剂盒包含 [1] 至 [5] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;

[0098] [11] 根据 [1] 至 [5] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防或治疗眼部疾病,其中,该化合物具有一个苯并吡喃环或一个萘并吡喃环;

[0099] [12] 一种 [1] 至 [5] 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于预防或治疗眼部疾病的药物中的用途;

[0100] [13] 根据 [12] 所述的用途,其中,该眼部疾病为视网膜脉络膜退行变性;

[0101] [14] 根据 [12] 所述的用途,其中,该眼部疾病伴有视网膜脉络膜新生血管形成;

[0102] [15] 根据 [12] 所述的用途,其中,该眼部疾病为选自由以下构成的组中的一个或多个:年龄相关性黄斑变性;早产儿视网膜病变;息肉状脉络膜血管病变;糖尿病性视网膜病变;糖尿病性黄斑水肿;缺血性增殖性视网膜病变;色素性视网膜炎;视锥细胞营养不良;增生性玻璃体视网膜病变;视网膜动脉阻塞;视网膜静脉阻塞;角膜炎;结膜炎;葡萄膜炎;利伯氏病;视网膜脱离;视网膜色素上皮脱离;新生血管性青光眼;角膜新生血管形成;视网膜脉络膜新生血管形成;以及伴有这些疾病的眼部疾病;

[0103] [16] 一种用于预防或治疗眼部疾病的方法,其中,该方法包括给患者给药有效剂量的 [1] 至 [5] 中任一项所述的化合物;

[0104] [17] 根据 [16] 所述的方法,其中,该眼部疾病为视网膜脉络膜退行变性;

[0105] [18] 根据 [16] 所述的方法,其中,该眼部疾病伴有视网膜脉络膜新生血管形成;

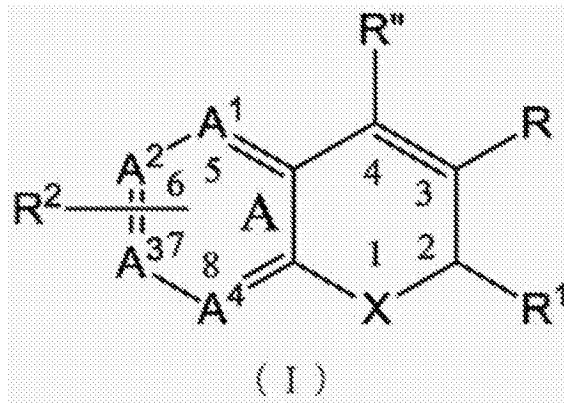
[0106] [19] 根据 [16] 的方法,其中,该眼部疾病为选自由以下构成的组中的一个或多个:年龄相关性黄斑变性;早产儿视网膜病变;息肉状脉络膜血管病变;糖尿病性视网膜病变;糖尿病性黄斑水肿;缺血性增殖性视网膜病变;色素性视网膜炎;视锥细胞营养不良;

增生性玻璃体视网膜病变；视网膜动脉阻塞；视网膜静脉阻塞；角膜炎；结膜炎；葡萄膜炎；利伯氏病；视网膜脱离；视网膜色素上皮脱离；新生血管性青光眼；角膜新生血管形成；视网膜脉络膜新生血管形成；以及伴有这些疾病的眼部疾病；及

[0107] [20] 一种由以下式 (I) 所定义的用于预防或治疗包括人在内的动物中的眼部疾病的化合物或其药学上可接受的盐，

[0108] { 化学式 2 }

[0109]



[0110] 式中：

[0111] X 选自 O、S 以及 NR^a ；

[0112] R^a 选自氢基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基；(任意取代的苯基)-甲基；以及苯甲基；其中，苯环可被独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、羟基、卤基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -卤代烷基、硝基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基以及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氨基中的 1 ~ 3 个取代基取代；

[0113] R 为羧基；

[0114] R'' 选自氢基以及 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -链烯基；

[0115] R^1 选自 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -全氟烷基、氯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷硫基、硝基、氰基以及氰基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基；

[0116] R^2 为独立地选自氢基；卤基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基； $\text{C}_2\text{-C}_6$ -链烯基； $\text{C}_2\text{-C}_6$ -炔基；卤代- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -炔基；苯基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基；苯基- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -炔基；苯基- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -链烯基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基；亚甲二氧基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷硫基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基亚磺酰基；苯氧基；苯硫基；苯亚磺酰基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -卤代烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -羟基烷基；苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -卤代烷基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -卤代烷氧基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -卤代烷硫基； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -羟基烷基；肟基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氨基；硝基；氰基；氨基；氨基磺酰基；N-($\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基)氨基磺酰基；N-芳基氨基磺酰基；N-杂芳基氨基磺酰基；N-(苯基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基)氨基磺酰基；N-(杂芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基)氨基磺酰基；苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基磺酰基；5 ~ 8 元杂环磺酰基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基磺酰基；苯基；任意取代的苯基，被一个或多个选自氯基、氟基、溴基、甲氧基、甲硫基以及甲磺酰基中的自由基取代；5 ~ 9 元杂芳基；氯取代的噻吩基；苯基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基羰基；苯基羰基；4-氯苯基羰基；4-羟基苯基羰基；4-三氟甲基苯基羰基；4-甲氧基苯基羰基；氨基羰基；甲酰基；以及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基羰基中的一个或多个自由基；

[0117] 环 A 的环原子 A^1 、 A^2 以及 A^3 为碳， A^4 为碳或氮；

[0118] 或 R^2 与环 A 形成一个萘基、苯并呋喃基苯基或喹啉基自由基。

[0119] 发明效果

[0120] 如上所述，已知有很多 COX-2 抑制剂，但本发明的第三代 COX-2 抑制剂相对于常规

的 COX-2 抑制剂而言,显示出优异的脉络膜视网膜新生血管形成抑制活性效果。即,在对脉络膜视网膜新生血管形成的抑制活性的评价研究中,本发明的化合物将伴有脉络膜视网膜新生血管形成的事件完全抑制至控制水平 (control level)。因此,其尤其在预防或治疗伴有新生血管形成的眼部疾病中 useful。

[0121] 更具体而言,本发明的化合物作为年龄相关性黄斑变性、早产儿视网膜病变、息肉状脉络膜血管病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、缺血性增殖性视网膜病变、色素性视网膜炎、视锥细胞营养不良、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜动脉阻塞、视网膜静脉阻塞、角膜炎、结膜炎、葡萄膜炎、利伯氏病、视网膜脱离、视网膜色素上皮脱离、新生血管性青光眼、角膜新生血管形成、视网膜脉络膜新生血管形成、以及伴有这些疾病的眼部疾病的预防剂和 / 或治疗剂而 useful。另外,本发明的化合物在提供用于预防或治疗所述疾病的药物组合物中 useful。

附图说明

[0122] 图 1 表示化合物 A 为 (S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸时的对视网膜新生血管形成的抑制活性的评价研究中的平均值和标准误差 (n = 6)。### :P < 0.01, ** :P < 0.01 (邓奈特氏检验中的化合物 A 与媒介物的比较)。

[0123] 图 2 表示化合物 A 为 (S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸时的对视网膜新生血管形成的抑制活性的评价研究中的平均值和标准误差 (n = 7-11)。N.S 表示无显著差异。* :P < 0.05 (邓奈特氏检验中的化合物 A 与溶剂的比较)。

[0124] 图 3 表示病理组织标本的图像。

具体实施方式

[0125] 以下,对本说明书中所使用的术语及短语 (原子、基团、环等) 的定义进行详细记载。另外,当术语及短语的其他定义适用于以下所述的术语及短语的定义时,各自的定义的优选范围等也可以被适用。

[0126] 如由式 (I) 或式 (I') 表示的化合物中所使用,作为基团或基团一部分的术语“烷基”例如烷氧基或羟基烷基是指所有异构体形式中的直链或分支烷基。

[0127] 术语“C₁-C₆烷基”是指如由式 (I) 或式 (I') 表示那样含有至少 1 个且至多 6 个碳原子的烷基。这种烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0128] 术语“C₂-C₆链烯基”是指如由式 (I) 或式 (I') 表示那样含有至少 2 个且至多 6 个碳原子的链烯基。这种链烯基的例子包括乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、戊烯基、己烯基等。

[0129] 术语“C₂-C₆炔基”是指如由式 (I) 或式 (I') 表示那样含有至少 2 个且至多 6 个碳原子的炔基。这种炔基的例子包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、3-丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0130] 在由式 (I) 或式 (I') 表示的化合物中,术语“卤素”是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br) 或碘 (I),术语“卤代”是指卤素:氟代 (-F)、氯代 (-Cl)、溴代 (-Br) 及碘代 (-I)。

[0131] 作为式 (I) 或式 (I') 的定义中的杂芳基、5 ~ 8 元杂环基及 5 ~ 9 元杂芳基中的术语“杂环”，优选为以呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基等为例的含有选自 O、N 及 S 中的一至三个的 5 ~ 6 元杂环。这些基团可被诸如 C₁-C₆低级烷基、羟基、氨基、羧基及卤素之类的常规的取代基取代。另外，5 ~ 8 元杂环基环及 5 ~ 9 元杂芳基也可以是诸如苯并咪唑基之类的双环基。

[0132] 由式 (I) 或式 (I') 表示的化合物中，

[0133] 术语“C₁-C₆烷氧基”是指含有至少 1 个且至多 6 个碳原子的烷氧基。这种烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、2, 3- 二甲基丙基、1- 乙基丙基、1- 甲基丁氧基、正己氧基、异己氧基、1, 1, 2- 三甲基丙氧基等；

[0134] 术语“C₁-C₆烷硫基”是指含有至少 1 个且至多 6 个碳原子的烷硫基。这种烷硫基的例子包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基、叔戊硫基、新戊硫基、2, 3- 二甲基丙硫基、1- 乙基丙硫基、1- 甲基丁硫基、正己硫基、异己硫基、1, 1, 2- 三甲基丙硫基等；

[0135] 术语“C₁-C₆烷基亚磺酰基”是指含有至少 1 个且至多 6 个碳原子的烷基亚磺酰基。这种烷基亚磺酰基的例子包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基等；

[0136] 术语“C₁-C₆烷基磺酰基”是指含有至少 1 个且至多 6 个碳原子的烷基磺酰基。这种烷基磺酰基的例子包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、正戊基磺酰基、异戊基磺酰基、叔戊基磺酰基、新戊基磺酰基、2, 3- 二甲基丙基磺酰基、1- 乙基丙基磺酰基、1- 甲基丁基磺酰基、正己基磺酰基、异己基磺酰基、1, 1, 2- 三甲基丙基磺酰基等；

[0137] 术语“C₁-C₆烷基羰基”是指含有至少 1 个且至多 6 个碳原子的烷基羰基。这种烷基羰基的例子包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、2- 甲基 - 丙酰基、戊酰基、2- 甲基丁酰基、3- 甲基丁酰基等；及

[0138] 术语“C₁-C₆烷基氨基”是指含有至少 1 个且至多 6 个碳原子的烷基氨基。这种烷基氨基的例子包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基、二丙基氨基、甲基丙基氨基、二异丙基氨基等。

[0139] 例如，由式 (I) 或式 (I') 表示的第三代昔布类化合物记载于专利文献 1 (日本专利 No. 4577534) 等。式 (I) 或式 (I') 的化合物或其盐能够通过公知的方法或本身公知的方法轻松地进行制备。

[0140] 本发明中的术语“眼部疾病”是指诸如脉络膜视网膜变性疾病或伴有新生血管形成的眼部疾病，但并不限于此。

[0141] 脉络膜视网膜为视网膜和脉络膜相结合的组织。

[0142] 伴有眼部新生血管形成的眼部疾病的例子可包括年龄相关性黄斑变性等，但并不限于此，因此，本发明的化合物作为年龄相关性黄斑变性、早产儿视网膜病变、息肉状脉络膜血管病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、缺血性增殖性视网膜病变、色素性视网膜炎、视锥细胞营养不良、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜动脉阻塞、视网膜静脉阻塞、角膜炎、结膜炎、葡萄膜炎、利伯氏病、视网膜脱离、视网膜色素上皮脱离、新生血管性青

光眼、角膜新生血管形成、视网膜脉络膜新生血管形成、以及伴有这些疾病的眼部疾病的预防剂和 / 或治疗剂而有用。

[0143] 特定的疾病是为了更好地理解本发明而不是意在限制本发明的范畴。

[0144] 就由式 (I) 或式 (I') 表示的化合物的药学上可接受的盐而言, 只要是药学上可接受, 则盐的特性并不重要。由式 (I) 或式 (I') 表示的化合物的药学上可接受的酸加成盐能够由合适的无机酸或合适的有机酸进行制备。这种无机酸的例子包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。这种有机酸的例子选自脂肪族、环脂族、芳香族、芳脂族、杂环类、羧酸类及磺酸类的有机酸, 例如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、水杨酸、4- 羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、帕莫酸、扑酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、2- 羟基乙磺酸、甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、环己氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β - 羟基丁酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸。由式 (I) 或式 (I') 表示的化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括: 金属盐, 诸如由铝、钙、锂、镁、钾、钠及锌制成的盐; 或由有机碱制成的盐, 所述有机碱包括伯胺、仲胺及叔胺、取代的胺, 所述取代的胺包括诸如咖啡因、精氨酸、二乙胺、N- 乙基哌啶、组氨酸、葡糖胺、异丙胺、赖氨酸、吗啉、N- 乙基吗啉、哌嗪、哌啶、三乙胺及三甲胺之类的环胺。以上所述的所有的盐能够通过常规的方法用由式 (I) 或式 (I') 表示的化合物和合适的酸或合适的碱进行制备。而且, 酯化的羧基优选包括能够在体内通过水解转化成羧基的基团 (例如, 叔丁氧基羰基)。由于这种能够轻松地在体内通过水解转化成羧基的基团通常已被公认, 因此对于其种类、制造等, 本发明可以按照这种通常已被公认的公知的技术。

[0145] 含有一个或多个不对称碳原子的本发明的化合物可作为两个或多个立体异构体而存在。其中, 当本发明的化合物含有链烯基或亚烯基时, 几何顺 / 反式 (或 Z/E) 异构体是可能的。当化合物含有例如酮基或脞基或芳香族部分时, 互变异构现象 (“互变异构”) 就可能发生。其依循的是单一化合物可以显示一种以上类型的异构现象。

[0146] 本发明的范畴内包括显现出大于 / 等于两种类型的异构性的化合物、以及包含它们的一种或多种的混合物的本发明的化合物的所有立体异构体、几何异构体及互变体。还包括抗衡离子为光学活性的酸加成盐或碱, 例如 D- 乳酸盐或 L- 赖氨酸、或外消旋的例如 DL- 酒石酸盐或 DL- 精氨酸。

[0147] 顺 / 反式异构体可通过本领域技术人员公知的常规的技术例如色谱法及分级结晶进行分离。

[0148] 用于制备 / 隔离各个对映异构体的常规的技术包括由合适的光学纯前体的手性合成、以及例如利用手性高压液相色谱法 (HPLC) 拆分外消旋体 (或盐或衍生物的外消旋体)。

[0149] 或者, 外消旋体 (或外消旋的前体) 可与合适的光学活性化合物 (例如醇)、或者在本发明的化合物含有酸性或碱性部分的情况下, 与酸或碱 (诸如酒石酸或 1- 苯基乙胺) 进行反应。所生成的非对映异构体混合物可通过色谱法和 / 或分级结晶进行分离, 且通过本领域技术人员周知的方法, 非对映异构体中的一种或两种可转化成相对应的纯对映异构体。

[0150] 本发明的手性化合物 (及其手性前体) 可通过在不对称的树脂上使用由烃 (典型

的是庚烷或己烷)构成且含有 0 至 50(w/w) % 的醇(典型的为 2 至 20(w/w) % 的 2-丙醇)及 0 至 5(w/w) % 的羧酸(典型的为 0.1 至 0.5(w/w) % 的乙酸)的流动相的色谱法(典型的是 HPLC),以富集对映异构体的形式获得。通过溶出液的浓缩,得到富集的混合物。

[0151] 更具体而言,所述流动相中可使用庚烷/2-丙醇/三氟乙酸(95/5/0.1)、庚烷/2-丙醇/乙酸(90/10/0.1)、庚烷/2-丙醇/乙酸盐(90/10/0.5)、庚烷/乙醇/乙酸(95/5/0.1)等。

[0152] 立体异构性的集合体可通过本领域技术人员公知的常规的技术进行分离,例如参见 Stereochemistry of Organic Compounds by E L Eliel(Wiley, New York, 1994)。

[0153] 本发明中包括所有药学上可接受的本发明的同位素-标记化合物,其中,一个或多个原子被具有相同原子数但原子质量或质量数与自然中通常发现的原子质量或质量数不同的原子替代。

[0154] 适合包含于本发明的化合物中的同位素的例子包括诸如 ^2H 和 ^3H 之类的氢、诸如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C 之类的碳、诸如 ^{38}Cl 之类的氯、诸如 ^{18}F 之类的氟、诸如 ^{123}I 及 ^{125}I 之类的碘、诸如 ^{13}N 及 ^{15}N 之类的氮、诸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O 之类的氧、诸如 ^{32}P 之类的磷、以及诸如 ^{35}S 之类的硫的同位素。

[0155] 本发明的特定的同位素-标记化合物(例如,包含放射线同位素的那些)可用于癌症治疗(包括诊断、减轻病状、QOL 的改善及预防)相关的药剂和/或基质组织分布研究。作为放射性同位素氚即 ^3H 及碳-14 即 ^{14}C 鉴于易于掺入及易于检测而特别有益于该目的。

[0156] 用例如氘(即, ^2H) 之类的较重的同位素取代可提供由较大的代谢稳定性产生的治疗优势,例如,增加体内半衰期或降低剂量需求,因此,在一些情况下可以是优选的。

[0157] 用诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之类的正电子发射同位素取代可对正电子发射断层成像(PET) 研究有用,以检测基质受体占用情况。

[0158] 同位素-标记本发明的化合物一般能够通过本领域技术人员公知的常规的技术、或者代替以前使用的非标记试剂而使用合适的同位素标记试剂并通过与所附的实施例及制备中所记载的方法类似的那些方法来进行制备。

[0159] 基于本发明的药学上可接受的溶剂化物包括结晶化的溶剂可被同位素取代的那些溶剂化物,例如 D_2O 、 d_6 -丙酮及 d_6 -DMSO。

[0160] 用于药学用途的本发明的化合物可以以晶体或无定形产物形式给药。这些产物例如可通过诸如沉淀、结晶化、冷冻干燥、喷雾干燥及蒸发干燥之类的方法,以固体栓剂、粉末剂或膜剂形式获得。微波或射频干燥可用于该目的。

[0161] 本发明的化合物在作为对视网膜新生血管形成的抑制活性的体内评价研究的 HUVEC(Human Umbilical Vein Endothelial Cell:人脐静脉内皮细胞)管形成研究、VEGF(vascular endothelial growth factor:血管内皮生长因子)-诱导的人视网膜微血管内皮细胞(HRMEC)增殖研究及 VEGF-诱导的 HRMEC 迁移研究中显示出优异的效果。

[0162] 在作为体内研究的通过氮激光照射而诱导的小鼠脉络膜新生血管形成模型及高氧-诱导的视网膜新生血管形成模型中,本发明的化合物通过玻璃体内给药而对脉络膜新生血管形成显现出优异的抑制效果。

[0163] 顺便提及,认为该模型是以年龄相关性黄斑变性等为代表的眼部炎性疾病模型和/或视网膜疾病模型,因此,本发明的化合物作为年龄相关性黄斑变性、早产儿视网膜病

变、息肉状脉络膜血管病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、缺血性增殖性视网膜病变、色素性视网膜炎、视锥细胞营养不良、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜动脉阻塞、视网膜静脉阻塞、角膜炎、结膜炎、葡萄膜炎、利伯氏病、视网膜脱离、视网膜色素上皮脱离、新生血管性青光眼、角膜新生血管形成、视网膜脉络膜新生血管形成、以及伴有这些疾病的眼部疾病的预防剂和 / 或治疗剂而有用。

[0164] 本发明的化合物可口服或非肠道给药。给药模式的例子包括口服给药、眼局部给药（诸如滴眼给药、结膜囊内滴入、玻璃体内给药、结膜下给药及 Tenon 囊下给药）、静脉内给药及经皮给药，本发明的化合物可根据需要与制药学上可接受的添加剂一同配制成适于这种给药方式的剂型。

[0165] 就剂型的例子而言，在口服制剂的情况下包括片剂、胶囊剂、颗粒剂及粉末剂，在非肠道制剂的情况下包括注射剂、滴眼剂、眼软膏、插入剂及眼内植入剂。

[0166] 例如，在片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉末剂等的情况下，这种制剂可根据需要适当地选用以下来进行制备：赋形剂，诸如乳糖、葡萄糖、D-甘露醇、无水磷酸氢钙、淀粉或蔗糖；崩解剂，诸如羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉、部分糊化淀粉或低取代的羟丙基纤维素；粘合剂，诸如羟丙基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯树胶、淀粉、部分糊化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯醇；润滑剂，诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、含水二氧化硅或氢化油；包衣剂，诸如精制蔗糖、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；矫味剂，诸如柠檬酸、阿斯巴甜、抗坏血酸或薄荷醇；等等。

[0167] 注射剂可根据需要适当地选用诸如氯化钠之类的张度剂、诸如磷酸钠之类的缓冲剂、诸如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯 (polyoxyethylene sorbitan monooleate) 之类的表面活性剂及诸如甲基纤维素的增稠剂等来进行制备。

[0168] 滴眼剂可根据需要适当地选用以下来进行制备：张度剂，诸如氯化钠或浓甘油；缓冲剂，诸如磷酸钠或乙酸钠；表面活性剂，诸如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、硬脂酸聚氧 40 酯或聚氧乙烯氢化蓖麻油；稳定剂，诸如柠檬酸钠或乙二胺四乙酸钠；防腐剂，诸如苯扎氯铵或对羟基苯甲酸酯；等等。滴眼剂的 pH 只要在眼用制剂可接受的范围内即可，但优选在 4 至 8 的范围，更优选在 5 至 7 的范围。作为 pH 调节剂，可以使用通常的 pH 调节剂例如氢氧化钠和 / 或盐酸。

[0169] 树脂制容器的材料基本上由聚乙烯构成。容器材料也可含有少量的除聚乙烯以外的其他材料，例如聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二酯、聚氯乙烯、丙烯酸树脂、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯及尼龙 6。所述材料的量优选不超过总容器材料的 5 至 10%。聚乙烯根据其密度分类为几种类型，即低密度聚乙烯 (LDPE)、中密度聚乙烯 (MDPE)、高密度聚乙烯 (HDPE) 等，这些聚乙烯包含于本发明。优选的聚乙烯为 LDPE。

[0170] 用于包装和储存的眼用水溶液的容器包括适于局部眼用递送的所有人性化的容器形式。因此，该容器可以选自例如由单一单位剂量或多剂量形式的瓶、管、安瓿、移液器及流体分配器构成的组。根据本发明的一种优选实施方式，眼用水溶液为单一剂量或单位剂量形式。

[0171] 基于本发明的眼用溶液容器优选通过挤出吹塑成型法进行制造。与通常用于制造例如聚乙烯多剂量瓶的注射吹塑成型相比，挤出吹塑成型使得容器的内表面变平滑。与

通过注射吹塑成型制造的聚乙烯容器相比,越平滑的内表面提供前列腺素的化学稳定性越好。此外,当使用单一剂量的容器时,它们在成型过程中通过加热已进行灭菌,无需对容器进行额外的灭菌,这也提高了前列腺素在单一剂量容器中的稳定性(参见 EP 1 825 855 和 EP 1 349 580)。一般来讲,通过吹塑成型法制造的单位剂量的眼用容器具有约 1ml 的体积,填充约 0.2 至 0.5ml 的溶液。这种容器已知有各种各样的形状。典型的例子参见 US 5, 409, 125 和 US 6, 241, 124。

[0172] 为了本发明的目的,优选为单位剂量容器,但本发明的眼用水溶液即使在用于分配微量灭菌流体的流体分配器内或眼用水溶液与基本上由聚乙烯构成的容器材料接触的任一其他容器内也可维持可溶、稳定且可生物利用状态。这种流体分配器的例子公开于 US 5, 614, 172。

[0173] 如上所述,基于本发明的不含防腐剂的眼用水溶液能够在室温下储存于合适的包括单位剂量移液器和分配器在内的上述容器内。

[0174] 基于本发明的优选实施方式为用于治疗高眼压和青光眼的眼用水溶液,其包含:

[0175] 0.0001-0.01% w/v 的式 (I) 或式 (I') 的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分;

[0176] 0.05-0.5% w/v 的非离子性表面活性剂;

[0177] 0.005-0.2% w/v 的稳定剂,

[0178] 基本上不含防腐剂,且任意地含有通常使用于眼用溶液中的缓冲剂、pH 调节剂及张度剂,并且装在基本上由聚乙烯构成的容器中。

[0179] 眼软膏能够使用诸如白色凡士林或液体石蜡之类的广泛使用的基剂来进行制备。

[0180] 插入剂能够使用诸如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧基乙烯基聚合物或聚丙烯酸之类的可生物降解的聚合物,并在需要时适当地选用赋形剂、粘合剂、稳定剂、pH 调节剂等来进行制备。

[0181] 眼内植入剂能够使用诸如聚乳酸、聚乙醇酸、乳酸-乙醇酸共聚物或羟丙基纤维素之类的可生物降解的聚合物,并在需要时适当地选用赋形剂、粘合剂、稳定剂、pH 调节剂等来进行制备。

[0182] 本发明化合物的剂量可根据剂型、患者的病状、年龄、体重等适当地进行选择。例如,在口服给药的情况下,可每天以单一剂量或分多次给药 0.01 至 5000mg、优选 0.1 至 2500mg、尤其优选 0.5 至 1000mg 的量。在注射剂的情况下,可每天以单一剂量或分多次给药 0.00001 至 2000mg、优选 0.0001 至 1500mg、尤其优选 0.001 至 500mg 的量。在滴眼剂的情况下,眼睛一天可滴入一次或多次含有浓度为 0.00001 至 10% (w/v)、优选为 0.0001 至 5% (w/v)、尤其优选为 0.001 至 1% (w/v) 的本发明的化合物的制剂。在眼软膏的情况下,可涂抹含有 0.0001 至 2000mg 的量的本发明的化合物的制剂。在插入剂或眼内植入剂制剂的情况下,可插入或植入含有 0.0001 至 2000mg 的量的本发明的化合物的制剂。

[0183] 本发明还涉及将分离的药物组合物组合为试剂盒形式。该试剂盒包含用于容纳分离的组合物容器,诸如分开的瓶或分开的箔包,然而,分离的组合物也可装在单一、未分开的容器中。当优选以不同的剂型(例如,口服及非肠道)给药该分离的组合物时、优选以不同的给药间隔给药时、或者当开处方的医生要求滴定组合的各别成分时,该试剂盒形式特别有利。

[0184] 这种试剂盒的一例为所谓的罩板包装。罩板包装已在包装业界内所周知,在药物单位剂型(片剂、胶囊剂等)的包装中被广泛利用。罩板包装一般优选由透明塑料材料箔纸包覆的相对坚硬的材质片材构成。在包装工艺中,在塑料箔纸上形成凹部。凹部具备将要包装的片剂或胶囊剂的大小和形状。接着,将片剂或胶囊剂放在凹部,在形成凹部的方向的相反侧的箔纸面上,使相对坚硬的材质片材对塑料箔纸进行密封。其结果,片剂或胶囊剂被密封在塑料箔纸与片材之间的凹部。片材的强度优选为用手对凹部施加压力而随此在处于凹部位置的片材上形成开口部,从而可从罩板包装取出片剂或胶囊剂的强度。可通过上述开口部取出片剂或胶囊剂。

[0185] 可以将所需的药物预先填充于注射器容器的方式提供试剂盒产品、预充式注射器。

[0186] { 实施例 }

[0187] 以下,参照参考实施例及实施例对本发明进行进一步详细的说明,但这些不应理解为限定本发明,而只是典型的实施例。

[0188] 式(I)或式(I')的化合物可利用本领域中公知的任意方法来进行制备(例如,专利文献1, JP Patent No. P4577534)。

[0189] 伴有新生血管形成的眼部疾病模型的例子包括以下研究。

[0190] 对新生血管形成的抑制活性的评价研究

[0191] HUVEC 管形成研究

[0192] 人成纤维细胞与人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的共培养系中,研究 VEGF-A 的添加对促进 HUVEC 管形成的药剂的作用。待评价药剂添加到 VEGF-A- 添加培养基中。一定的时间段之后,固定培养细胞,使用抗-CD31 抗体将 HUVEC 染色并进行形态学观察,对管面积、管网络的总长、分支点数目及分支数目等进行评价。

[0193] Journal of Pharmacological Sciences, 129, 451-456 (2007)。

[0194] VEGF- 诱导的人视网膜微血管内皮细胞(HRMEC)增殖研究

[0195] VEGF 是促进新生血管形成的因子,且认为其是年龄相关性黄斑变性的发展或恶化原因之一(Prog. Retinal Eye Res., 22(1), 1-29(2003))。因此,通过使用人视网膜血管内皮细胞(HRMEC)来对本发明的化合物对 VEGF- 诱导的细胞增殖的抑制效果进行评价。

[0196] 将 HRMEC 以 2.0×10^3 细胞/孔播种于 96-孔板,并在 5% CO_2 /95% 的空气的条件下培养 24 小时,接着,将培养基更换为含有 10% 胎牛血清的 CSC 培养基,将培养液培养 24 小时。将该培养液更换为媒介物培养基或含有 0.1、1.0、10 或 100 μM 的本发明的化合物的研究培养基。预培育 1 小时之后,通过添加 VEGF-A 溶液来将培养液调节为浓度成为 10 ng/ml ,并培养 24 小时。该培养液未添加 VEGF-A 溶液时也以相同的方式进行处理。其后,向培养液中添加 CCK-8,培养 3 小时之后,测定吸光度(OD492)。

[0197] 按照以下式,计算出各化合物治疗组的细胞增殖抑制率(%)。各组的例数为六个。

[0198] [方程式]

[0199] 细胞增殖抑制率(%) = $((B_x - B_N) / (B_0 - B_N)) \times 100$

[0200] B_0 : 媒介物 - 治疗组的细胞吸光度

[0201] B_x : 化合物 - 治疗组的细胞吸光度

[0202] B_n :非治疗组的细胞吸光度

[0203] 将化合物 A 的结果示于图 1。单独添加化合物 A 时,对 HRMEC 细胞的增殖没有效果(图 1 的左侧),但本发明的化合物以剂量-依赖方式抑制由 VEGF-A 诱导的 HRMEC 细胞的增殖(图 1 的右侧)。化合物 A 将细胞增殖抑制为 10 至 100 μM 的控制水平。

[0204] VEGF- 诱导的人视网膜血管内皮细胞 (HRMEC) 迁移研究

[0205] 研究药剂对人视网膜血管内皮细胞 (HRMEC) 迁移的效果。

[0206] 将 HRMEC 以 4×10^4 细胞 / 孔的密度播种于涂有胶原的 12- 孔板,并在 37°C 、5% CO_2 下培养 48 小时。其后,将该培养基更换为去除了生长因子的培养基,并将细胞培育 24 小时。其后,使用 1mL 尖端 (tip),将存在于孔的中央线上的该细胞剥离,并使用 PBS (磷酸缓冲液:phosphate buffer solution) 充分清洗,以更换培养基。紧接着使用 CCD 照相机对迁移进行记录 (迁移前)。将 VEGF-A 和本发明的化合物添加到孔中以达到目标浓度,并将孔培育 24 小时。迁移之后,以类似的方式对各孔进行记录,测定移动至细胞剥离部位的细胞的数目,与迁移前作比较。

[0207] 通过添加 VEGF-A, HRMEC 的迁移细胞数目比对照组有所增加。观测到通过添加本发明的化合物,对 VEGF- 诱导的 HRMEC 的迁移具有显著的抑制效果。

[0208] 激光- 诱导的脉络膜新生血管形成 (CNV) 模型

[0209] 使用雄性 C57BL/6J 小鼠。将米得林 P 眼用溶液 (注册商标, Santen Pharmaceutical) 点入小鼠的右眼,使得瞳孔散大。麻醉动物,并使用激光光凝固装置,对视神经乳头的周围圆周上的等间隔的八个部位照射激光。

[0210] 光凝后,将药剂向右眼玻璃体内给药 (使用溶剂,将 60 μM 及 600 μM 的溶液给药 2 μL ,该溶剂是通过以 16:84 的比例混合 0.1N NaOH 和含有 1.5×10^{-3} N HCl 的 pH7.2PBS 而获得) 或口服给药 / 皮下给药 / 腹膜内给药。向右眼滴入 Cravit (注册商标, Daiichi Sankyo) 眼用溶液 0.5%,并使用眼底照相机立即实施眼底照相。

[0211] 激光辐射 7 天及 14 天之后,10 倍稀释 Fluorescite (注册商标, Nippon Alcon) 后,将静脉注射剂注射到尾静脉内麻醉动物,并使用眼底照相机,立即实施荧光素眼底血管造影术。

[0212] 激光辐射 15 天之后,将荧光素- 缀合的葡聚糖 (FITC- 葡聚糖) 注射到尾静脉麻醉动物。从动物摘除眼球并固定之后,在显微镜下制备脉络膜平片标本。使用激光共聚焦扫描显微镜对脉络膜平片标本进行拍摄,并使用分析软件 OLYMPUS FLUOVIEW FV1000 计算出图像的 CNV 面积。

[0213] 将化合物 A 的结果示于图 2。CNV 面积与媒介物- 治疗组相比显著减少。

[0214] 将化合物 A 的病理学图像示于图 3。CNV 面积与媒介物- 治疗组相比显著减少。

[0215] 高氧- 诱导的视网膜新生血管形成 (氧- 诱导的视网膜病 :OIR) 模型

[0216] 按照 Journal of Pharmacological Sciences, 129, 451-456 (2007) 中所记载的方法实施实验,并使用 Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 ;35 ;p. 101-111. C57BL/6J 小鼠。按照 Smith's 的方法 (Smith LE et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 ;35 ;p. 101-111) 实施高氧- 诱导的小鼠模型。将新生小鼠与亲本小鼠一同收纳于高氧 (75% O_2) 下的笼子中,从生后第 7 天至生后第 12 天为止通过氧气控制装置进行控制。在生后第 12 天,让新生小鼠回到大气压力条件 (21% O_2),并将药剂向右眼玻璃体内给药 (使用溶剂,将 60 μM

及 600microM 的溶液给药 2microL, 该溶剂通过以 16:84 的比例混合 0.1N NaOH 和含有 1.5×10^{-3} N HCl 的 pH7.2 PBS 而获得) 或口服给药 / 皮下给药 / 腹膜内给药, 容纳至生后第 17 天为止。在评价期间麻醉小鼠, 并从左心室给药 FITC- 葡聚糖。从动物中摘除眼球并固定之后, 在显微镜下制备脉络膜平片标本制备。使用激光共聚焦扫描显微镜, 对脉络膜平片标本进行拍摄, 并使用分析软件 OLYMPUS FLUOVIEW FV1000 计算出图像的 CNV 面积。

[0217] 通过给药本发明的化合物, CNV 面积与媒介物 - 治疗组相比显著减少。

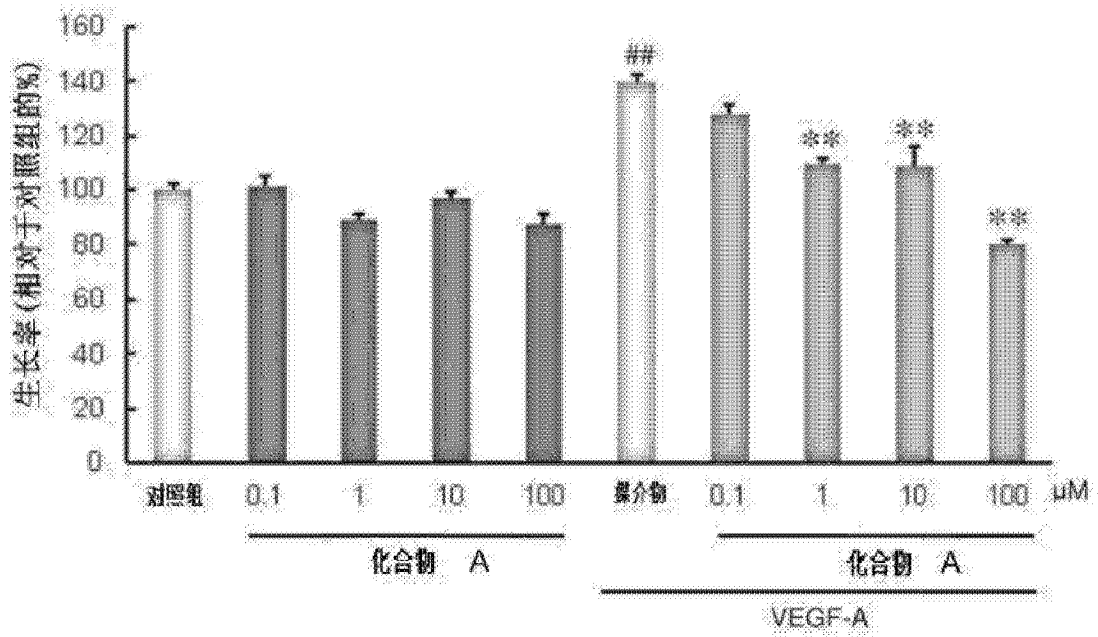


图 1

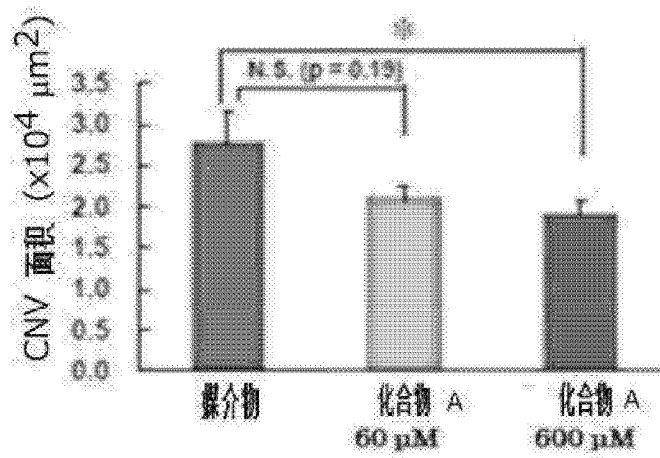


图 2

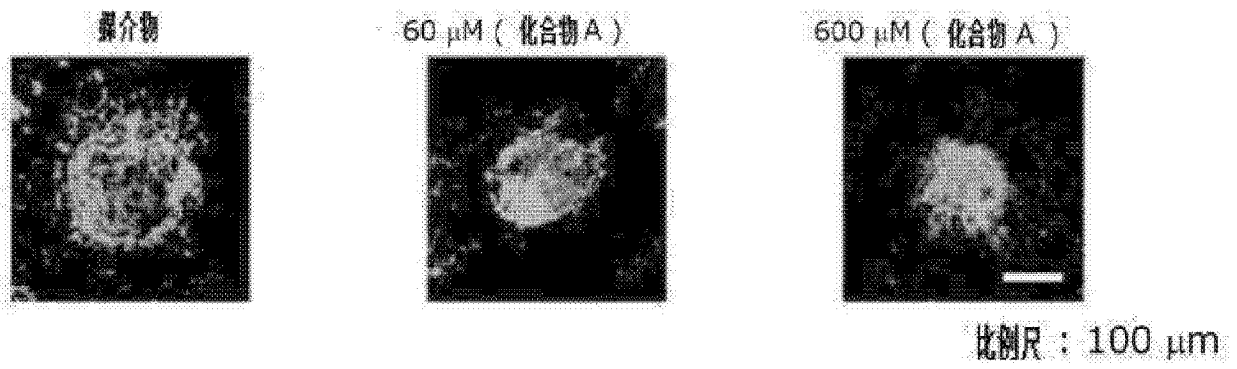


图 3