

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C08K 5/34 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03811221.3

[45] 授权公告日 2009年3月18日

[11] 授权公告号 CN 100469776C

[22] 申请日 2003.5.19 [21] 申请号 03811221.3

[30] 优先权

[32] 2002.5.17 [33] US [31] 60/381,287

[86] 国际申请 PCT/US2003/015948 2003.5.19

[87] 国际公布 WO2003/096991 英 2003.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.17

[73] 专利权人 奥特拉控股公司

地址 美国特拉华州

[72] 发明人 威廉·L·马蒂尔

甘希亚姆·帕蒂尔

[56] 参考文献

US6001853A 1999.12.14

US5145893A 1992.9.8

审查员 相欣

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 樊卫民 杨青

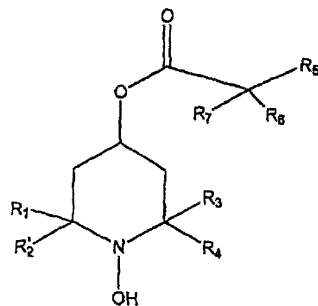
权利要求书7页 说明书39页 附图1页

[54] 发明名称

白内障和其它眼病发展的改善

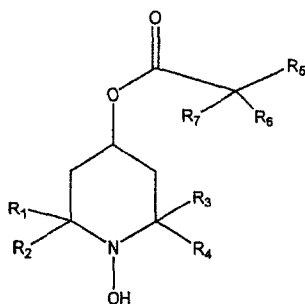
[57] 摘要

本发明涉及在抑制白内障或黄斑变性发展中使用的眼用组合物，该组合物包括药学可接受的载体或稀释剂和下式的化合物：其中 R_1 和 R_2 独立地为 H 或 C_1 到 C_3 烷基； R_3 和 R_4 独立地为 C_1 到 C_3 烷基；和其中 R_1 和 R_2 结合起来、或 R_3 和 R_4 结合起来、或两组都结合起来形成环烷基； R_5 为 H、OH、或 C_1 到 C_6 烷基； R_6 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基； R_7 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基，或其中 R_6 和 R_7 ，或 R_5 、 R_6 和 R_7 结合起来形成在环中具有 3 到 7 个原子的碳环或杂环。



(I)

1. 用于改善患者眼睛白内障发展或治疗患者眼睛黄斑变性的组合物，其包括药学可接受的载体或稀释剂和下式的化合物：



其中 R_1 和 R_2 独立地为 H 或 C_1 到 C_3 烷基；

R_3 和 R_4 独立地为 C_1 到 C_3 烷基；和

其中 R_1 和 R_2 结合起来、或 R_3 和 R_4 结合起来、或两组都结合起来为环烷基；

R_5 为 H、OH、或 C_1 到 C_6 烷基；

R_6 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基；

R_7 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基，

或其中 R_6 和 R_7 结合起来、或 R_5 、 R_6 和 R_7 结合起来形成在环中具有 3 到 7 个原子的碳环或杂环，

其中所述取代的烷基或烯基被至少一个以下取代基取代：羟基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基、芳氧基、芳氨基、苄氧基、苄氨基或杂环或 YCO-Z，其中 Y 为 O、N 或 S，Z 为烷基、环烷基或杂环或芳基取代基。

2. 权利要求 1 的组合物，其中所述取代的烷基或烯基具有至少一个烷氧基、烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基、芳氧基、芳氨基、苄氧基、苄氨基或杂环或 YCO-Z，其中 Y 为 O、N 或 S，Z 为烷基、环烷基或杂环或芳基取代基。

3. 权利要求1的组合物，其中所述杂环为在环中具有至少一个氧、氮、或硫原子的5、6、或7元环。
4. 权利要求1的组合物，其中R₆和R₇结合起来为环丙基。
5. 权利要求1的组合物，其中R₆和R₇结合起来为四氢呋喃基。
6. 权利要求1的组合物，其中R₁到R₄中的每个为C₁到C₃烷基。
7. 权利要求1的组合物，其中R₁到R₄中的每个为甲基。
8. 权利要求1的组合物，其中R₆为被至少一个C₁到C₆烷氧基或者苄氧基取代的C₁到C₆烷基。
9. 权利要求1的组合物，其中R₁到R₄中的每个为甲基，R₅为H或甲基，R₆为被苄氧基或C₁到C₆烷氧基取代的甲基，和R₇为甲基，或其中R₆和R₇形成环丙基。
10. 权利要求1的组合物，其中R₁到R₄中的每个为甲基，R₅为甲基，R₆为乙氧基甲基，和R₇为甲基。
11. 权利要求1的组合物，其中R₁到R₄中的每个为甲基，R₅为甲基，R₆为苄氧基甲基，和R₇为甲基。
12. 权利要求1的组合物，其中R₁到R₄中的每个为甲基，R₅为甲基，R₆为羟甲基，和R₇为甲基。
13. 权利要求1的组合物，其中R₁到R₄中的每个为甲基，R₅、R₆和R₇形成呋喃基。

14. 权利要求1的组合物，其中R₁到R₄中的每个为甲基，R₅为氢，R₆和R₇形成四氢呋喃基。

15. 权利要求1的组合物，其中R₁到R₄中的每个为甲基，R₅为氢，R₆和R₇形成环丙基环。

16. 作为滴眼剂用于药学应用的权利要求1的组合物。

17. 权利要求1的组合物，其进一步包括还原剂。

18. 权利要求17的组合物，其中所述还原剂为巯基化合物。

19. 权利要求1的组合物，其进一步包括巯基丙酰基甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、β-巯基乙胺、或谷胱甘肽。

20. 眼用组合物，其包括眼可接受的载体或稀释剂和化合物，所述化合物具有与溶解性改进部分结合的N-羟基哌啶部分，该化合物在25℃时的水溶性至少为0.25重量%和在25℃时的水-正辛醇分配系数至少为5。

21. 权利要求20的组合物，其中所述N-羟基哌啶部分在眼内条件下与所述化合物分离。

22. 权利要求20的组合物，其中所述N-羟基哌啶部分在眼晶状体内条件下与所述化合物分离。

23. 权利要求20的组合物，其中所述N-羟基哌啶部分被酶促分离。

24. 权利要求20的组合物，其中所述N-羟基哌啶部分为1-氧自由基

-4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶基。

25. 权利要求20的组合物，其进一步包括还原剂。

26. 权利要求25的组合物，其中所述还原剂为巯基化合物。

27. 权利要求20的组合物，其进一步包括巯基丙酰基甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、 β -巯基乙胺、或谷胱甘肽。

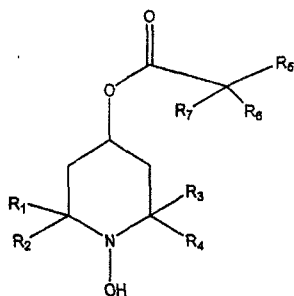
28. 鉴别以滴眼剂形式向患者眼睛递送的方法，其包括选择化合物，该化合物在25°C时的水溶性至少为0.25重量%和在25°C时的水-正辛醇分配系数至少为5，条件是该化合物适合用作在患者眼睛晶状体内获得的条件下可酶促分离产生N-羟基哌啶的药物。

29. 权利要求28的方法，其中滴眼剂包括还原剂。

30. 权利要求29的方法，其中所述还原剂为巯基化合物。

31. 权利要求28的方法，其中滴眼剂包括巯基丙酰基甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、 β -巯基乙胺、或谷胱甘肽。

32. 眼用组合物在制造改善患者眼睛白内障发展的药物中的应用，所述眼用组合物包括眼可接受的载体或稀释剂和下式的化合物：



其中 R_1 和 R_2 独立地为 H 或 C_1 到 C_3 烷基；

R_3 和 R_4 独立地为 C_1 到 C_3 烷基； 和

其中 R_1 和 R_2 结合起来、或 R_3 和 R_4 结合起来、或两组都结合起来为环烷基；

R_5 为 H、OH、或 C_1 到 C_6 烷基；

R_6 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基；

R_7 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基，

或其中 R_6 和 R_7 结合起来、或 R_5 、 R_6 和 R_7 结合起来形成在环中具有 3 到 7 个原子的碳环或杂环，

其中所述取代的烷基或烯基被至少一个以下取代基取代：羟基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基、芳氧基、芳氨基、苄氧基、苄氨基或杂环或 YCO-Z，其中 Y 为 O、N 或 S，Z 为烷基、环烷基或杂环或芳基取代基。

33. 权利要求32的应用，其中所述眼用组合物进一步包括还原剂。

34. 权利要求33的应用，其中所述还原剂为巯基化合物。

35. 权利要求32的应用，其中所述眼用组合物进一步包括巯基丙酰基甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、 β -巯基乙胺、或谷胱甘肽。

36. 权利要求33的应用，其中所述眼用组合物为滴眼剂或洗眼剂形式。

37. 眼用组合物在制造改善患者眼睛白内障发展的药物中的应用，所述眼用组合物包括眼可接受的载体或稀释剂和化合物，所述化合物具有与溶解性改进部分结合的N-羟基哌啶部分，该化合物在25°C时的水溶性至少为0.25重量%和在25°C时的水-正辛醇分配系数至少为5。

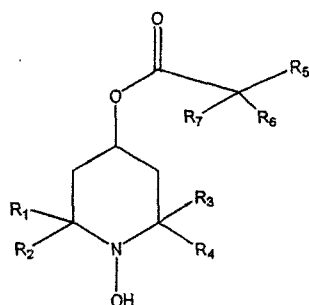
38. 权利要求37的应用，其中所述眼用组合物进一步包括还原剂。

39. 权利要求38的应用，其中所述还原剂为巯基化合物。

40. 权利要求37的应用，其中所述眼用组合物进一步包括巯基丙酰基甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、 β -巯基乙胺、或谷胱甘肽。

41. 权利要求38的应用，其中所述眼用组合物为滴眼剂或洗眼剂形式。

42. 眼用组合物在制造治疗患者晶状体黄斑变性的药物中的应用，所述眼用组合物为含有下式化合物的滴眼剂形式，包括眼可接受的载体或稀释剂：



其中 R_1 和 R_2 独立地为 H 或 C_1 到 C_3 烷基；

R_3 和 R_4 独立地为 C_1 到 C_3 烷基；和

其中 R_1 和 R_2 结合起来、或 R_3 和 R_4 结合起来、或两组都结合起来为环烷基；

R_5 为 H、OH、或 C_1 到 C_6 烷基；

R_6 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基；

R_7 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基，

或其中 R_6 和 R_7 结合起来、或 R_5 、 R_6 和 R_7 结合起来形成在环中具有 3 到 7 个原子的碳环或杂环，

其中所述取代的烷基或烯基被至少一个以下取代基取代：羟基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基、芳氧基、芳氨基、苄氧基、苄氨基或杂环或 YCO-Z，其中 Y 为 O、N 或 S，Z 为烷基、环烷基或杂环或芳基取代基。

43. 权利要求42的应用，其中所述眼用组合物进一步包括还原剂。

44. 权利要求43的应用，其中所述还原剂为巯基化合物。

45. 权利要求42的应用，其中所述眼用组合物进一步包括巯基丙酰基甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、 β -巯基乙胺、或谷胱甘肽。

46. 权利要求 43 的应用，其中所述眼用组合物为滴眼剂或洗眼剂形式。

白内障和其它眼病发展的改善

发明领域

本发明涉及改善患者眼睛中白内障发展的组合物和实现这种改善的方法。在本发明的优选实施方案中，白内障的发展或生长基本上被停止。本发明还涉及眼睛中黄斑变性的治疗和某些其它应用。根据优选实施方案，本发明的组合物能被给予患者而无需注射，并能够配制成滴眼剂用于这种给药。本发明还提供了治疗白内障和黄斑变性的方法，以及制备在本发明的实践中有用的新型化合物和组合物的方法。

发明背景

年龄相关性白内障由眼睛晶状体逐渐浑浊化引起。这种疾病目前通过手术除去和替换染病晶状体来治疗。据信，白内障一旦开始，该疾病就可通过一种或多种常见途径发展，直致损害晶状体纤维。该疾病进展缓慢并主要在老年人中发生。或者，由于患者的手术、辐射或药物治疗可形成白内障，例如在修复视网膜损伤(玻璃体切割术)或降低眼内压升高的眼睛手术、肿瘤的X光照射、或甾类药物治疗之后形成白内障。显著地阻滞这些患者的白内障的发展速度可排除进行许多白内障摘除术的需要。这种减少为个人患者和公共医疗卫生系统都提供了巨大的益处。

已知可提供某些羟胺组合物用于预防或阻滞人眼白内障。Zigler 等人在美国专利 6,001,853 中反映了在美国国家卫生研究所(the National Institutes of Health)的工作，其内容被引入本文作为参考。Zigler 等人鉴别了一类羟胺类物质，当将其给予试验动物的眼睛时，其改善了白内障的发生或发展。由于物理-化学原因，这种给药必须通过注射。虽然 Zigler 在实施例 6 中指出通过液体滴眼剂递送 TEMPOL-H 在临床上更方便，但没有报导实施例，Zigler 的羟胺类物质实际上是通过

结膜下注射给药的。Zigler 的所述物质还伴随有还原剂的共同给药，通过注射给药、系统给药或其它方式给药。据信，国家卫生研究所随后的工作针对的是可局部投用的有效羟胺类物质的鉴别，然而那些努力没有成功。

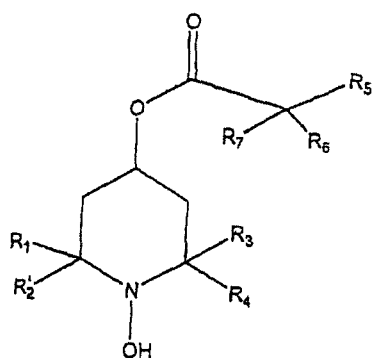
因此，深入研究的目的是鉴别化合物和包含它们的组合物，其能够改善患者眼睛白内障的形成和发展而无需进行令人不快的、麻烦的和具有潜在危险性的眼内注射。特别是，对于能够通过局部投用特别是通过滴眼剂给药（尚未实现）的这些化合物和组合物的长期需要仍然存在。本发明致力于解决这一需要。

年龄相关性黄斑变性是美国和许多欧洲国家失明的主要原因。最常见的是“干”性黄斑病变。其在中心视网膜变得扭曲、着色、或最通常地变薄时发生。新生血管性“湿”性黄斑病变引起最严重的视力丧失。湿性黄斑变性通常与年龄相关，但能够引起湿性黄斑变性的其它疾病包括高度近视(非常近视)、某些眼内感染如组织胞浆菌病、和艾滋病。因此，需要可容易地向非常需要的患者眼睛中递送的组合物用于治疗这种疾病。

发明概述

本发明提供了组合物，用于治疗患有白内障或已知或怀疑有形成白内障危险的患者眼睛的白内障。还提供了组合物，用于治疗表现出或由于疾病可能会表现出黄斑变性的患者眼睛的黄斑变性。根据优选实施方案，将这种组合物配制成局部用液体形式，特别是作为滴眼剂。定期使用本发明的组合物延迟或阻止了经过治疗的眼睛的白内障或黄斑变性的发展。本发明提供了组合物，其不必须通过注射或其它不舒服或麻烦的途径施用。

根据优选实施方案，本发明提供了组合物，其包括眼可接受的载体或稀释剂和下式的化合物：



在这种化合物中， R_1 和 R_2 独立地为H或 C_1 到 C_3 烷基， R_3 和 R_4 独立地为 C_1 到 C_3 烷基。根据某些实施方案， R_1 和 R_2 结合起来、或 R_3 和 R_4 结合起来、或两组都可能结合起来形成环烷基部分。在本发明的化合物中， R_5 为H、OH、或 C_1 到 C_6 烷基，而 R_6 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基。 R_7 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基，或取代的烷基或烯基，或 C_1 - C_6 环烷基或杂环。对于 R_6 和 R_7 结合起来、或 R_5 、 R_6 和 R_7 还可能结合起来形成在环中具有3到7个原子的碳环或杂环。本文中使用的术语“眼用”是指在治疗眼睛及其疾病中具有应用性。

在本发明组合物中使用的化合物中，取代的烷基或烯基可被至少一个以下的取代基取代：羟基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基、芳氧基、芳氨基、苄氧基、苄基氨基或杂环或YCO-Z，其中Y为O、N、或S，Z为烷基、环烷基或杂环或芳基取代基。根据某些实施方案，杂环为在环中具有至少一个氧、硫、或氮原子的5、6或7元环。在一个优选组合物中， R_6 和 R_7 结合起来形成环丙基，而在其它组合物中， R_6 和 R_7 结合起来形成四氢呋喃基以及 R_5 、 R_6 和 R_7 结合起来形成呋喃基。

对于某些优选的化合物， R_1 到 R_4 中的每个为 C_1 到 C_3 烷基，特别是乙基或甲基，特别是甲基。对于某些优选实施方案，本发明的化合物的 R_6 为被至少一个 C_1 到 C_6 烷氧基或苄氧基取代的 C_1 到 C_6 烷基。

在其它优选的化合物中， R_1 到 R_4 中的每个为甲基， R_5 为H或甲基，

R_6 为被苄氧基或 C_1 到 C_6 烷氧基取代的甲基，和 R_7 为甲基，或 R_6 和 R_7 形成环丙基。在其它化合物中， R_1 到 R_4 中的每个为甲基， R_5 为甲基， R_6 为乙氧基甲基，和 R_7 为甲基。在其它化合物中， R_1 到 R_4 中的每个为甲基， R_5 为甲基， R_6 为苄氧基甲基，和 R_7 为甲基，而其中 R_1 到 R_4 中的每个为甲基， R_5 为甲基， R_6 为羟甲基，和 R_7 为甲基的化合物也有实用性。

对于某些实施方案优选的是其中 R_1 到 R_4 中的每个为甲基，及 R_5 、 R_6 和 R_7 形成咪喃基或其中 R_5 为H， R_6 和 R_7 形成四氢咪喃基的化合物。另外的实施方案提供了其中 R_1 到 R_4 全部为甲基， R_5 为H，以及 R_6 和 R_7 形成环丙基环的化合物。

优选本发明的组合物在水介质中进行配制，其可以以局部用液体形式递送到眼睛，例如通过滴眼剂递送。因此，本发明组合物的pH值和其它特征对于局部投用于患者眼睛是眼用。对于某些实施方案，化合物为盐的形式，优选盐酸盐或类似的盐。

因为本发明的化合物包含可氧化的羟胺部分，其在化学还原状态下最有效，优选所述组合物另外包括抗氧化剂，特别是巯基化合物。化合物的例子包括巯基丙酰基甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、 β -巯基乙胺、谷胱甘肽和类似的化合物，虽然也可使用适用于对眼给药的其它抗氧化剂例如抗坏血酸及其盐或亚硫酸盐或偏亚硫酸氢钠。羟胺的量可为约0.1%容重到约10.0%容重，优选为约0.25%容重到约5.0%容重。

本发明还提供了眼用组合物，其包括眼可接受的载体或稀释剂，以及具有与溶解性改进部分结合的N-羟基哌啶部分的化合物。因此，有效部分羟胺可以以“秘密”的形式，即以具有能与平衡分子分离的羟胺部分的化合物形式递送到需要治疗的眼睛的晶状体中。化合物在眼睛中分离产生活性的羟胺，用于有效治疗白内障或黄斑变性。由此提供的化合物在25℃时的水溶性至少为约0.1重量%，在25℃时的水-正辛醇分配系数至少为约3。根据优选实施方案，水溶性大于约0.5重量

%，优选大于约2.0%，分配系数大于约5，优选大于约10。

因此，所用化合物在局部对眼睛投用时，它们渗透进入角膜并转化为所需羟胺，优选转化为N-羟基哌啶是理想的。优选这一转化通过化合物的酶促分离发生。在一个优选实施方案中，羟胺部分包括-1,4-二羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶。

本发明还提供可以以滴眼剂形式向患者晶状体递送的药物的鉴别方法。这些方法包括选择一种25℃时的水溶性至少为约0.1重量%和25℃时的水/正辛醇分配系数至少为约5的化合物，该化合物在患者眼内条件下能够酶促分离，产生治疗眼睛优选治疗晶状体的近似药物。优选地，活性药物为羟胺，特别是具有N-羟基哌啶核的药物。

本发明的药学组合物也可用于治疗眼睛中不同于晶状体的其它部位。因此，它们适合于改善或抑制黄斑变性的发展。

本发明包括改善（减缓或完全抑制）患者晶状体中白内障发展的方法。这些方法中的一些方法可用于治疗患者眼睛的黄斑变性。这些方法包括对眼睛给予眼用组合物，其为包含一种或多种上述化合物作为活性成分的化合物的滴眼剂形式，包括眼可接受的载体或稀释剂。在某些优选实施方案中，优选多次给药和进行长期的周期性给药。

附图简述

图1表示用本发明的化合物1或Tempol-H局部治疗兔眼时，Tempol-H(1,4-二羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶)的房水水平。

本发明提供了能够对其中白内障或黄斑变性处于发展中或有发展危险的患者的眼睛局部投用的化合物和组合物。虽然这些化合物可包括先前已知的有效阻滞白内障发展的羟胺作为化学片段，该化合物可局部投用的成功在治疗领域是非常显著地先进的。实际上，Zigler专

利的受让人国家卫生研究所尝试了，但没能鉴别出通过局部投用可有效治疗白内障或黄斑变性的化合物。由于这一原因，注意到Zigler的专利叙述了某些组合物如TEMPOL-H通过注射给药，并认识到通过滴眼剂局部投用的客观需要，然而，提出的这一给药途径并未付诸实践。因此，应把本发明看作“开拓者”，其满足了本领域长期认识到但没有得到满足的需要。

本发明还提供对其中黄斑变性处于发展中或有黄斑变性发展危险的患者眼睛或晶状体局部投用的化合物和组合物。虽然在某些极端情况中可实现低的视力恢复，但是仍没有“干”性黄斑变性的标准疗法。“湿”性黄斑变性可能通过激光手术治疗产生低的视力恢复。在目前的实践中还没有发现本发明的在治疗黄斑变性中的应用。

虽然不希望束缚于理论，据信本发明的化合物通过角膜吸收进入眼睛，在那里酶促过程使得化合物的N-羟基哌啶部分与和其酯化的酸裂开。N-羟基哌啶部分一旦被放出，则执行Zigler所阐述的相同功能，获得相同的效力。

迄今为止还未知本发明的酯在对眼睛给药中的应用。它们不是当然已知用于治疗白内障的。Paolini等人的美国专利5,981,548描述了某些N-羟基哌啶酯类及其在多种环境中作为抗氧化剂的应用，所述文献的内容被引入本文作为参考。然而，Paolini没有公开眼用制剂或患者眼睛的局部治疗。但是，Paolini公开了这一类型的某些分子的有用的合成。

Gupta等人在美国专利4,404,302中公开了某些N-羟胺作为塑料制剂中的光稳定剂的应用。Mitchell等人在美国专利5,462,946（所述文献的内容被引入本文作为参考）中公开了衍生自取代噁唑烷的某些氮氧化物用于保护生物体免受氧化应激。Ramey等人在美国专利3,936,456（所述文献的内容被引入本文作为参考）中提供了用于稳定聚合物的

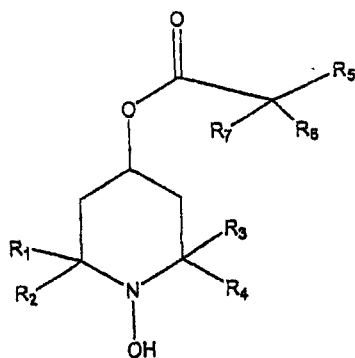
取代哌嗪二酮氧自由基 (oxyl) 物质和氢氧化物。Behrens等人在美国专利4,691,015 (所述文献的内容被引入本文作为参考) 中描述了衍生自受阻胺的羟胺和其中的某些在稳定聚烯烃中的应用。

眼睛前房组织 (包括晶状体) 被房水浸泡。这种液体处于高度还原的氧化还原态, 因为其包含抗氧化的化合物和酶。晶状体也是高度还原的环境, 其使得羟胺化合物保持为优选的还原形式。在滴眼剂中包括还原剂也是必需的, 但本领域技术人员可能发现在本发明还原剂没有必要单独用药或将其引入到眼睛中。

优选的还原剂可为N-乙酰半胱氨酸、抗坏血酸或其盐的形式、和亚硫酸钠或偏亚硫酸氢钠。也可使用N-乙酰半胱氨酸和抗坏血酸钠的组合。也可加入金属螯合剂抗氧化剂如EDTA (乙二胺四乙酸) 或可能的DTPA (二乙烯三胺五乙酸) 以保持羟胺在滴眼剂中保持还原形式。

根据本发明的一个实施方案, 组合物可通过聚合镶嵌件如OCUSERT®或隐形眼镜或其它暂时停留在眼睛表面的物体向需要治疗的眼睛晶状体递送。因此, 可将组合物结合于隐形眼镜或其它类似的工具中。也可将组合物以普通方式如滴眼剂或洗眼剂的形式置于眼睛上。或者, 也可将组合物施用于本领域技术人员已知的其它眼用剂型中, 如预成型的或原位形成的凝胶剂或脂质体。以这些形式将抗白内障化合物施用于眼睛也导致酯的酶促降解成为近似的羟胺治疗剂。

本发明提供了包括药学载体或稀释剂和下式化合物的组合物:



其中 R_1 和 R_2 独立地为H或 C_1 到 C_3 烷基；

R_3 和 R_4 独立地为 C_1 到 C_3 烷基；和

其中 R_1 和 R_2 结合起来、或 R_3 和 R_4 结合起来、或二组都可形成环烷基；

R_5 为H、OH、或 C_1 到 C_6 烷基；

R_6 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基、或取代的烷基或烯基；

R_7 为 C_1 到 C_6 烷基、烯基、炔基，取代的烷基、烯基、环烷基或杂环；

或其中 R_6 和 R_7 ，或 R_5 、 R_6 和 R_7 结合起来形成在环中具有3到7个原子的碳环或杂环。这些化合物也可与眼用组合物使用的眼用载体一起使用。

本发明的化合物还可包括眼可接受的载体或稀释剂和具有与溶解性改进部分结合的N-羟基哌啶部分的化合物，该化合物在25°C时的水溶性至少为约0.25重量%，和在25°C时的水-正辛醇分配系数至少为约5。组合物可具有在眼内条件下可与该化合物分离的N-羟基哌啶部分。可以预见这一部分在眼晶状体内条件下分离。该N-羟基哌啶部分可被酶促分离。还可存在其中N-羟基哌啶部分为1-氧自由基(oxy)l)-4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶基的组合物。

在本发明的含义中，术语 C_1 到 C_n 烷基、烯基、或炔基是指其中具有1到n个碳原子的烃基。因此该术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基，和戊基、己基等的多种同分异构形式。同样，该术语包括乙烯基、乙炔基、丙烯基、丙炔基，和类似的最多为n个碳原子的支链和非支链的不饱和烃基团。如同上下文可允许的，这些基团可被官能化，如被一个或多个以下基团官能化：羟基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基、芳氧基、芳基氨基、苄氧基、苄基氨基、杂环、或YCO-Z，其中Y为O、N或S，和Z为烷基、环烷基、杂环、或芳基取代基。

术语碳环是指环状结构或环，其中形成环的所有原子为碳。这些环的例子为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。优选的是环丙基。杂环是指其中环的至少一个原子不是碳的环状结构。这一较宽类别的例子包括咪喃、二氢咪喃、四氢咪喃、吡喃、噁唑、噁唑啉、噁唑烷、咪唑等，特别是在环中具有氧原子的那些杂环。优选的杂环为在环中具有至少一个氧或氮原子的五、六和七元环。其中优选咪喃基和四氢咪喃基。

对于某些实施方案，优选 R_1 到 R_4 中的每个为低级烷基，即 C_1 到 C_3 烷基。为了方便合成和由于在这些位置具有这些取代的部分的已知效果，优选所有这些基团都是甲基。然而同样可以使用其它取代基。

在某些实施方案中，使用的化合物为其中 R_1 到 R_6 烷基被至少一个 C_1 到 C_6 烷氧基或苄氧基取代的化合物。这其中优选的是具有乙氧基或苄氧基取代基的化合物。其中优选的化合物为其中 R_1 到 R_4 中的每个为甲基、 R_5 为H或甲基、 R_6 为被苄氧基或 C_1 到 C_6 烷氧基取代的甲基、和 R_7 为甲基或其中 R_6 和 R_7 形成环丙基的那些化合物，以及其中 R_1 到 R_4 中的每个为甲基、 R_5 为甲基、 R_6 为乙氧基甲基或苄氧基甲基、和 R_7 为甲基的化合物。另外优选的化合物为其中 R_1 到 R_4 中的每个为甲基、 R_5 为甲基、 R_6 为羟甲基、和 R_7 为甲基的化合物。

其它有用的化合物为其中 R_1 到 R_4 中的每个为甲基，以及 R_5 、 R_6 和 R_7 形成咪喃基，和其中 R_6 和 R_7 形成四氢咪喃基的那些。另外优选的化合物为如以下实施例所述的其中 R_1 到 R_4 为甲基、 R_5 为H、 R_6 和 R_7 形成环丙基环的化合物。

将本发明的化合物配制成向需要治疗的患者眼睛施用的组合物。因此，这种组合物作为滴眼剂、或在隐形眼镜、镶嵌件等中适用于药学应用。因此，可如药剂学领域的技术人员已知的将化合物配制到包

含任何所需稀释剂、盐、pH值改进物质等的无菌水中，以得到适于对眼睛给药的溶液。滴眼剂、镶嵌件、隐形眼镜、凝胶剂和其它局部用液体制剂可能需要多少有些不同的制剂。本文涵盖了适合于直接对眼睛给药的所有这些制剂。

本发明的组合物还可含有抗氧化剂，其用量随着所用抗氧化剂种类的改变而改变。该用法还取决于使药学组合物具有至少2年的贮藏期限所需的抗氧化剂的量。在制剂中可包括一种或多种抗氧化剂。某些常用抗氧化剂可达到管理当局所允许的最高水平。

适当的用量中，EDTA为约0.01%到约0.15%容重，亚硫酸钠为约0.01%到约2.0%容重，和偏亚硫酸氢钠为约0.01%到约2.0%容重。本领域技术人员可使用浓度分别为约0.1%容重的上述物质。优选浓度为约1%到约10%的羟胺时，N-乙酰半胱氨酸的量可为约0.1%到约5.0%容重。优选浓度为约1%到约10%的羟胺时，抗坏血酸或盐的量也可为约0.1%到约5.0%容重。其它巯基化合物（如果包括）可为与N-乙酰半胱氨酸相同的用量。其它示例性化合物包括巯基丙酰基甘氨酸、N-乙酰半胱氨酸、 β -巯基乙胺、谷胱甘肽和类似的化合物，尽管也可使用其它适于眼睛给药的抗氧化剂，如抗坏血酸及其盐或亚硫酸盐或偏亚硫酸氢钠。

可使用缓冲剂以保持滴眼剂的pH值为约4.0到约8.0，这对于防止角膜刺激性是必需的。因为本发明的化合物是酯，将需要pH值为约3.5到约6.0，优选约4.0到约5.5，以防止酯键水解和保证产品具有至少2年的储存期限。这一pH值也保证了大多数羟胺处于其最高水溶性的质子化形式。缓冲剂可以是pKa为约4.0到约5.5的任何弱酸及其共轭碱，如乙酸/乙酸钠、柠檬酸/柠檬酸钠。羟胺的pka为约6.0。

本发明的化合物还可包括适于对眼睛给药的张力剂。其中适合的是氯化钠，以使本发明的制剂与0.9%的盐水溶液近似等压。

在某些实施方案中，本发明的化合物与增粘剂一起配制。该增粘剂的例子为羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、和聚乙烯吡咯烷酮。化合物中增粘剂的含量最多为约1.6%容重。优选该增粘剂的含量为约0.2%到约0.25%容重。聚乙烯吡咯烷酮的优选用量为约0.1%到约0.2%容重。本领域的技术人员可使用被美国食品与药物监督管理局接受的任何用量。

如果需要，可向本发明的化合物中加入潜溶剂。适当的潜溶剂可包括甘油、聚乙二醇(PEG)、聚山梨醇酯、丙二醇、和聚乙烯醇。潜溶剂的含量可为约0.2%到约1.0%容重。还可优选在本发明的化合物中聚乙烯醇的配制量为约0.1%到约4.0%容重。本领域的技术人员可使用美国食品与药物监督管理局接受的任何用量。

在本发明中可使用特定范围内的防腐剂。其中优选最多为0.013%容重的苯扎氯铵，最多为0.013%容重的苄索氯铵，最多为0.5%容重的氯丁醇，最多为0.004%容重的乙酸苯汞或硝酸苯汞，最多为0.01%容重的硫柳汞，和约0.01%到约0.2%容重的对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯。

为了有效治疗白内障，本领域技术人员可向被治疗受试者推荐适合的给药时间表和给药剂量。只要需要，优选每天剂量给药一到四次。剂量可以是每剂量一或二滴。给药时间表还可随活性药物浓度的不同而不同，活性药物的浓度可取决于所用的羟胺和患者的需要。优选活性药物的量为约0.1%到约10.0%容重。在某些实施方案中，优选活性药物的浓度为0.25%到约5.0%容重。

眼科医师或本领域技术人员可有多种方式监测给药时间表的效果并相应地调节给药剂量。效果可由眼科医师不时地通过狭缝灯检查观察晶状体浑浊的程度或其它方式和如果需要增加处方滴眼剂的频率和/

或浓度进行测定。

本发明的一些实施方案是对哺乳动物给予抗氧化剂的方法，其包括将哺乳动物与组合物接触，所述组合物包括药学可接受的载体或稀释剂和具有与溶解性改进部分结合的N-羟基哌啶部分的化合物，该化合物在25℃时的水溶性至少为约0.25重量%，和在25℃时的水-正辛醇分配系数至少为约5。在其它实施方案中，该方法可鉴别以滴眼剂形式递送到患者眼睛的药物，其包括选择在25℃时的水溶性至少为约0.25重量%和在25℃时的水-正辛醇分配系数至少为约5的化合物，该化合物在患者眼睛晶状体内的条件下可酶促分离，生成N-羟基哌啶。

本发明在改善患者眼睛白内障的发展中具有最佳应用。另一个最佳应用包括治疗患者视网膜的黄斑变性。可通过对患有这些疾病的患者眼睛投用而使用本发明的眼用组合物。这种投用可通过滴眼剂、在洗眼剂中进行，或通过本领域技术人员已知的其它可接受的递送方式如分散体或通过隐形眼镜递送。本发明组合物的其它给药形式（其中不需要向眼睛递送的给药方式）可包括口服片剂、液体和喷雾剂；静脉内、皮下和腹膜内注射剂；作为贴片或膏剂施用于皮肤上；灌肠剂、栓剂、或气雾剂。

在眼组织特别是角膜中存在多种酯酶。没有鉴别出可将本发明的系列酯分离的特异性酯酶。在将化合物给予到兔眼时，酯迅速地和基本上完全地发生分离。这表现为在局部剂量给药之后检查房水中tempol-H的一直存在(30、60、90和120分钟)。相反，酯在水溶液中是稳定的，例如酯4在pH值为4.6的乙酸盐缓冲液的溶液中在40℃下在3个月内是稳定的。

即使对于悬浮液制剂，也优选滴眼剂需要至少0.1%的溶解性。完全不溶于水的化合物不可能有效。优选可溶于水(> 0.1%容重)的酯。溶解性小于0.1%的酯可用于悬浮液或膏剂或其它剂形。溶解性的

测定为：通过在室温下将100mg的试验化合物与1 ml水混合，并在搅拌下另外加入1 ml的水，直到酯完全溶解。

角膜渗透表示为体内对兔眼投用所述化合物的溶液之后房水中有效羟胺和/或酯的实质浓度(如 $> 5 \mu\text{M}$)。这通过对兔房水进行电子自旋共振(ESR)、高效液相色谱(HPLC)或气相色谱(GC)试验测定。也可在体内试验方法之前进行体外角膜渗透方法，特别用于筛选化合物。

根据各种脂的辛醇/水分配系数的计算值或测量值(P)来选择酯进行这些试验。亲水性化合物如tempol-H不能渗透进角膜的亲脂性上皮层。用于渗透的tempol-H和各种酯的分配系数如下：

P (计算值) *

Tempol-H	0.8 (测量值, 0.5)
酯 4	16.4
酯 8	8.2
酯 14	6.3

* Clog P 版本 4.0, 得自 Biobyte Corporation

在将化合物投用到兔眼之后，酯在体内基本上发生完全的酶转化，高于 90%的酯水解为醇和酸。该转化率可通过对兔房水进行 HPLC 或 GC 试验测定。

或者，可通过在血浆或角膜匀浆中培养所述化合物并通过 HPLC 或 GC 定期分析试样监测破坏速度来测定酶转化。半衰期小于约 1 或 2 小时的酯是候选物。这一方法可为体内试验之前优选的筛选程序。

在 40°C 下，在 pH 值为 4.0-5.0 的水溶液中 3 月之后应有小于约 10% 的酯水解。外推得到所述酯的溶液在室温下的储存期至少为 18 个月，

这对于滴眼剂产品是优选的。

本发明的化合物可在比眼科学更宽的领域中得到应用。这些领域可包括例如在癌症的放疗期间保护毛囊和直肠免受辐射损伤，和在眼激光手术包括青光眼的小梁切除术治疗和角膜整形的角膜切除术期间改善刺激和炎症。

虽然已经参考其优选实施方案具体阐明和描述了本发明，很明显本发明不限于本文具体公开的实施方案。可对本发明进行多种改变和修饰，并且这种改变和修饰不脱离本发明的精神实质。因此附加的权利要求包括所有这种对等变异，它们都在本发明的精神实质和范围内。

实施例

参考以下实施例在某些实施方案中说明本发明。所述实施例用于说明的目的，而不以任何方式限制本发明。

实施例 1：测量酯类化合物在水溶液中的稳定性。

方法：在包含 DTPA 或 EDTA 的缓冲液(pH 值为 4.5-5.0)中制备 0.1-0.5%的酯类化合物溶液。将该溶液充入棕色玻璃小瓶中，密封小瓶并放在 40°C 的控温容器中。定期取出样品小瓶并在 0-5°C 下储存，直到通过 HPLC、GC、或 GC/MS 分析法进行分析，发现该溶液在这些条件下在 3 个月之后是稳定的。

该药剂作为抗白内障药物必须渗透到晶状体中才是有用的。这可包括在选择抗白内障化合物的方法中。对于 tempol-H 的方法描述如下：

实施例 2：药物对器官培养的大鼠晶状体的渗透

与预先测试的作为抗白内障药的药物相反，tempol-H 和 tempol

具有显著的从环境液体向晶状体内渗透的能力。本节描述的实验确定了时间过程、在器官培养条件下与大鼠晶状体培养之后晶状体中活性化合物的浓度和化合物分布。

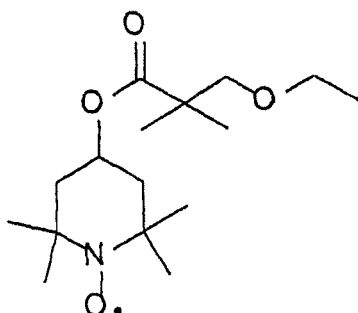
方法：大鼠晶状体的培养如下：从 Sprague-Dawley 大鼠获得大鼠晶状体。在 24-孔培养皿中在改性 TC-199 培养基中培养，并放在具有 95%空气/5% CO₂ 氛围的 37°C 的培养箱中。在毫渗透分子(mOsm)调节为 300 的 2 ml 培养基中培养该晶状体。在含有 4.0 mM 的 tempol-H 或含有 4.0 mM 的氧化形 tempol 的培养基中培养晶状体 1 到 24 小时。在适当的时间，从培养基中取出晶状体，吸干，均质化并通过电子自旋共振方法(ESR)分析活性化合物。在一个试验中，将晶状体培养 4 小时并在分析之前将其解剖为上皮部分、皮质部分和中心部分。

结果：在活性化合物培养 1、2 和 4 小时之后，tempol-H 的浓度(mM，在晶状体水中)分别达到 0.4 mM、0.8 mM 和 1.0 mM。在有氧化形 tempol 的晶状体培养之后发现 tempol-H 的水平分别达到 0.6 mM、1.5 mM 和 2.8 mM。在后者的情况中，在晶状体中只发现有痕量(最多为 5%)的氧化形 tempol；其几乎完全转化为还原形式的 tempol-H。

在与 tempol-H 培养 4 小时后，tempol-H 在晶状体上皮、皮层和中心部分的分布相当均匀。tempol-H 在上皮、皮层和中心部分的水平分别达到 1.5 mM、0.8 mM 和 1.0 mM。与氧化形 tempol 培养的晶状体中，tempol-H/tempol 的水平分别为 1.2 mM、2.9 mM 和 2.0 mM。在后者的情况中，中心部分中所有化合物都处于还原形式，只在上皮部分中有约 5%的氧化形式。

结论：还原形式和氧化形式的活性药物都从浴介质中容易地渗透到经过培养的大鼠晶状体中并分布到上皮、皮层和中心部分。晶状体与氧化形 tempol 的培养在整个晶状体中产生高浓度的还原化合物 tempol-H。

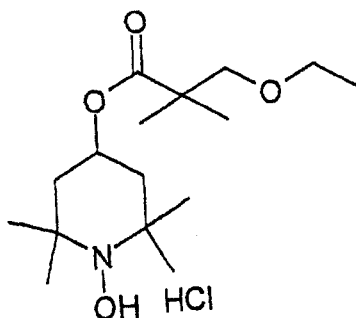
实施例 3: 1-氧自由基-4-(3'-乙氧基-2',2'-二甲基)丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶



少量多次地将 1,1'-羰基二咪唑(1.27 g, 7.84 mmol)加入到搅拌的 3-乙氧基-2,2-二甲基丙酸(750 mg, 7.13 mmol; 根据 J. Org. Chem., 38,2349, 1975 中描述的过程制备, 其内容被引入本文作为参考)在无水 DMF(10 mL)的溶液中。观察到剧烈的气体放出。将该溶液在 100°C 下加热 1 小时。然后向该混合物中加入 tempol (900 mg, 5.23 mmol)和 1,8 -二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯 (DBU) (800 mg, 5.26 mmol) 并继续加热 12 小时。减压浓缩反应混合物。将残余物溶解于乙酸乙酯(100 mL)中并连续用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到红色固体(1.48g)。通过柱色谱法在硅胶上使用环己烷:乙酸乙酯(8:1)作为洗脱剂洗脱, 得到红色结晶固体(1.22 g, 70.0%)。

IR (KBr, cm⁻¹): 1360(N-O·), 1725 (酯)

实施例 4: 1-羟基-4-(3'-乙氧基-2',2'-二甲基)丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶盐酸盐



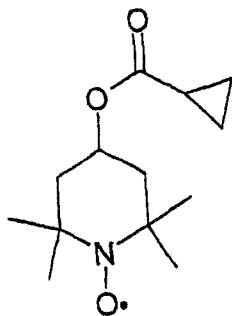
将实施例 2 的氮氧化物(1.02 mg, 3.34 mmol)加入到饱和氯化氢乙醇溶液(20mL)中。红色迅速地消失, 将得到的黄色溶液加热沸腾得到澄清的无色溶液。将该溶液真空浓缩, 溶解于 100 mL 乙酸乙酯中并用饱和 NaHCO_3 洗, 得到羟胺游离碱。分离乙酸乙酯层并浓缩, 得到红色油状物, TLC 表明其主要为氮氧化物。将油状物通过柱色谱在硅胶上纯化, 使用环己烷:乙酸乙酯(4:1)作为洗脱剂, 得到红色结晶固体(700 mg)。将该固体溶解于饱和氯化氢乙醇溶液(20 mL)中, 真空浓缩, 并从乙酸乙酯:二异丙醚(2:1, 50 mL)中重结晶, 得到白色结晶固体(320 mg), 熔点 140-142°C(分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O) ppm : 1.48 (6H, s); 1.57 (3H, t); 1.63 (12H, s); 1.82 (2H, s); 2.02 (2H, t); 2.40 (2H, d), 3.88 (2H, q); 5.44 (1H, m)

IR (KBr, cm^{-1}): 3487 (OH), 1726 (酯)

质谱: (EI, m/z) 301 (M^+)

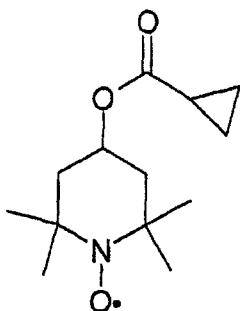
实施例 5a: 1-氧自由基-4-环丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶



在室温下搅拌氢化钠(60%, 分散在油中, 1.0 g, 25 mmol)在无水 THF(50 mL)中的悬浮液 5 分钟, 并向该混合物中加入 tempol(4.0 g, 23 mmol)。搅拌混合物 1 小时, 在 5 分钟内滴加环丙烷羰基氯化物(2.4 g, 23 mmol), 然后回流 1 小时。减压浓缩反应混合物。残余物在戊烷(100 mL)中溶解并分离上清液, 减压浓缩得到红色固体。该固体用柱色谱在硅胶上纯化, 使用环己烷:乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂, 得到红色结晶固体(1.4 g, 5.8 mmol, 25.3%)。

IR(KBr,cm-1): 1361(N-O), 1720 (酯)

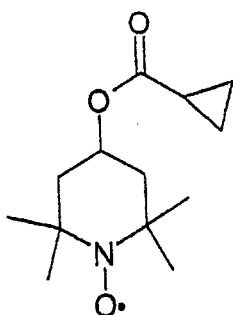
实施例 5b: 1-氧自由基-4-环丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶的另一种合成方法



少量多次地将 1,1'-羰基二咪唑(1.78 g, 11 mmol)加入到搅拌的环丙烷羧酸(860 mg, 10 mmol)在无水的 THF(10mL)的溶液中。观察到剧烈的气体放出。将溶液在 40℃加热 1 小时。然后向该混合物中加入 tempol(1.72 g, 10 mmol)和 1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU)(1.52 g, 10 mmol), 并在 40℃再加热 2 小时。减压浓缩反应混合物。将残余物溶解于乙酸乙酯(100 mL)中并用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 和盐水连续洗涤。分离乙酸乙酯层, 无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到红色固体。通过柱色谱法在硅胶上使用环己烷:乙酸乙酯(8:1)作为洗脱剂洗脱, 得到红色结晶固体(720mg, 30.0%)。

IR(KBr, cm-1): 1360 (N-O·), 1720 (酯)

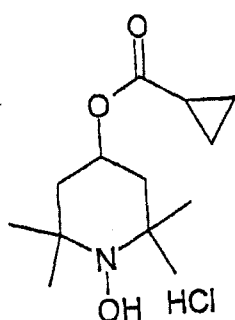
实施例 5c: 1-氧自由基-4-环丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶的另一种合成方法[DCC/DMAP 酯化方法]



向搅拌的Tempol(1.72 g, 0.01 mmole)、环丙烷羧酸(0.946g,0.011

mmole)和DMAP(0.12, 0.001 mmole)的二氯甲烷(25 ml)溶液中加入DCC(2.27 g, 0.11 mmole)并在室温下搅拌混合物过夜。混合物通过硅藻土过滤并减压蒸发溶液。通过硅胶柱色谱分离产物, 首先使用正己烷然后用10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱。收率: 2.26 g(94.1%)。IR和NMR与指定结构一致

实施例 6: 1-羟基-4-环丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶盐酸盐 (化合物 1)



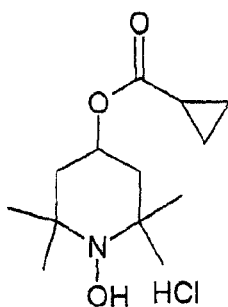
将实施例 5a 的氮氧化物(2.2 mg, 9.15 mmol)加入到饱和氯化氢乙醇溶液(20mL)中。红色迅速地消失, 将得到的黄色溶液加热沸腾得到澄清的无色溶液。将该溶液真空浓缩, 溶解于 100 mL 乙酸乙酯中并用饱和 NaHCO_3 洗, 得到羟胺游离碱。分离乙酸乙酯层并用醚 HCl 酸化, 浓缩得到白色结晶固体, 其从乙醇(10 mL)重结晶, 为白色结晶固体 1.15g(4.13 mg, 45.1%)。熔点 224-228°C(分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O) ppm : 0.97 (4H, d); 1.43 (1H, m); 1.44 (6H, s), 1.46 (6H, s); 1.90 (2H, t); 2.28 (2H, t); 5.2 (1H, m)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3478 (OH), 1720 (酯)

质谱: (EI, m/z) 240 (M^+)

实施例 7: 1-羟基-4-环丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶盐酸盐 (可选择的方法)



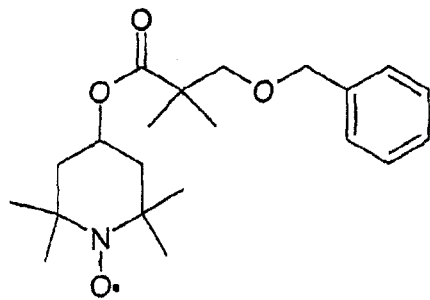
将实施例5a的氮氧化物(700 mg, 2.91 mmol)加入到饱和氯化氢乙醇溶液(20mL)中。红色迅速地消失, 将得到的黄色溶液加热沸腾得到澄清的无色溶液。将该溶液真空浓缩, 溶解于100 mL乙酸乙酯中并浓缩到一半的体积, 得到白色结晶固体627 mg(2.25 mmol, 77.5%)。熔点 224-227°C(分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O) ppm : 0.97 (4H, d); 1.43 (1H, m); 1.44 (6H, s), 1.46 (6H, s); 1.90 (2H, t); 2.28 (2H, t); 5.2 (1H, m)

IR (KBr, cm^{-1}): 3476 (OH), 1720 (酯)

质谱: (EI, m/z) 240 (M^+)

实施例 8: 1-氧自由基-4-(3'-苄氧基-2',2'-二甲基)丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶

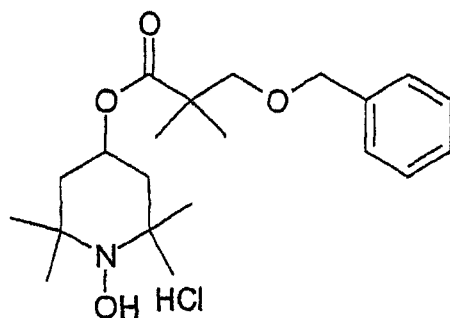


向搅拌的3-苄氧基-2,2-二甲基丙酸(1.04 g, 5 mmol), (以与J. Org. Chem., 38, 349, 1975中的描述类似的方法制备)在无水THF(5 mL)的溶液中分少量多次加入1,1-羰基二咪唑。观察剧烈的气体放出。将溶液在50°C加热30分钟。然后向这一混合物加入tempol(900 mg, 5.23 mmol)和1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU)(800 mg, 5.26 mmol)。混合物在50°C加热3天(通过TLC监测), 然后减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(100 ml)中, 用1N HCl、饱和 NaHCO_3 和盐水连续洗涤, 无水硫酸钠干燥, 将经过干燥的溶液真空浓缩, 得到红色固体(1.48g)。用柱色谱在硅胶上纯化固体, 使用环己烷:乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂, 得到

红色结晶固体(1.02 g, 2.8 mmol, 56.2%)。

IR(KBr,cm-1): 1359(N-O), 1732 (酯)

实施例 9: 1-羟基-4-(3'-苄氧基-2',2'-二甲基)丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶盐酸盐



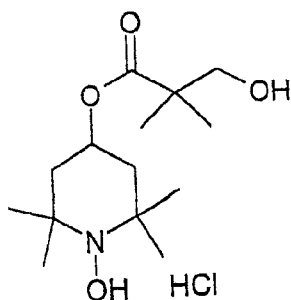
将实施例8的氮氧化物(1.02 g, 3.34 mmol)加入到饱和氯化氢乙醇溶液(20mL)中。红色迅速地消失,将得到的黄色溶液加热沸腾得到澄清的无色溶液。将该溶液真空浓缩并溶解于乙酸乙酯(20 mL)中。加入正己烷(20 mL),产品开始形成油状物(oil out),然后使混合物静置12小时。通过倾析溶剂得到油状残余物,用异丙醚处理并温热。冷却混合物时得到蜡状固体,从乙酸乙酯重结晶得到白色结晶固体(0.6 g 1.5 mmol, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O) ppm : 1.26 (6H, s), 1.51 (6H, s); 1.65 (6H, s); 2.01 (2H, t); 2.44 (2H, d), 5.40 (1H, m); 3.46 (2H, s), 4.55 (2H, S), 7.31 (5H, s)

IR (KBr, cm-1): 3480 (OH), 1712 (酯), 710 (芳香族)

质谱: (EI, m/z) 262 (M^+)

实施例 10: 1-羟基-4-(3'-羟基-2',2'-二甲基)丙烷羰基氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶盐酸盐



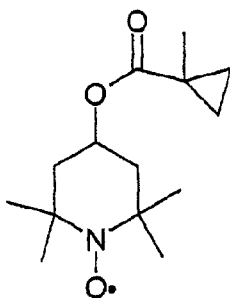
将 Pd/C(5 %, 100 mg)加入到 1-氧自由基-4-(3'-苄氧基-2',2'-二甲基)丙烷羧基-2,2,6,6-四甲基哌啶(1.0 g, 3.83 mmol)的乙醇溶液中。使混合物在 Paar 氢化装置中在 45 psi 下氢化 12 小时。通过硅藻土过滤反应混合物并真空浓缩, 得到澄清的无色油状物, 其用柱色谱在硅胶上纯化, 使用环己烷:乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂, 得到无色油状物。将油状物溶解于饱和氯化氢乙醇溶液(20 mL)中并真空浓缩, 产品在静置时结晶, 从乙醇重结晶得到(123 mg, 0.4 mmol, 10.4 %)。熔点 210-215°C (分解)。

游离碱的 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) ppm : 1.14 (6H, s), 1.44 (6H, s); 1.57 (6H, s); 1.70 (2H, m); 2.8 (1H, s, br), 3.65 (2H, s), 5.16 (1H, m)

IR (KBr, cm^{-1}): 3480 (OH), 1712 (酯), 710 (芳香族)

质谱(EI, m/z) 262 (M^+)

实施例 11: 1-氧自由基-4-(1-甲基环丙烷)羧基-2,2,6,6-四甲基哌啶

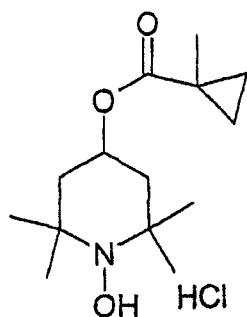


在室温下搅拌氢化钠(60%, 分散在油中, 2.2 g)在无水 THF(80 mL)中的悬浮液 5 分钟, 然后加入 tempol(3.0 g, 17.44 mmol)。混合物搅拌 30 分钟, 在 5 分钟内滴加 1-甲基环丙基羰基氯化物(2.2 g, 18.71 mmol), 然后回流 12 小时。减压浓缩反应混合物残余物立即结晶。用柱色谱在

硅胶上纯化产物，使用环己烷:乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂，得到红色结晶固体(2.0 g, 7.86 mmol, 45.1%)。

IR(KBr,cm-1): 1314(N-O), 1722 (酯)

实施例 12: 1-羟基-4-(1-甲基环丙烷)羰氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶

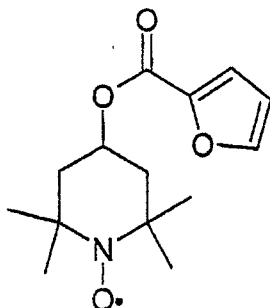


将实施例11的氮氧化物(700 mg, 2.91 mmol)加入到饱和氯化氢乙醇溶液(10mL)中。红色迅速地消失，将得到的黄色溶液加热沸腾得到澄清的无色溶液。将该溶液真空浓缩得到白色结晶固体，过滤，用乙酸乙酯洗，并真空干燥(0.700 mg, 2.4mmol, 82.7%)，熔点215-220℃(分解)。

¹H-NMR (270 MHz, D₂O) ppm : 0.80 (2H, d); 1.19 (2H, m); 1.21 (2H, s); 1.44 (15H, s); 2.03 (4H, m); 5.10 (1H, m)

质谱(EI, m/z) 254 (M⁺)

实施例 13: 1-氧自由基-4-(2-呋喃)羰氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶

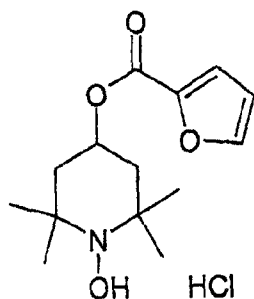


将搅拌的甲醇钠(25%甲醇钠在甲醇中的溶液, 200mg)在苯(100 mL)中的混合物加热回流，并逐渐蒸馏出到一半体积的苯，得到固体甲醇钠的细悬浮液。向这一混合物加入tempol(1.76 g, 10 mmol)、2-糠酸甲

酯(1.26 g, 10 mmole)和苯(50 mL)。继续蒸馏苯8小时以除去形成的甲醇。烧瓶中的苯的量通过加入另外的苯保持。苯层用1N HCl洗, 然后用水洗, 无水硫酸钠干燥并蒸干, 得到红色固体(1.72 g), 其从己烷重结晶得到1.45 g产物。其另外通过柱色谱在硅胶上纯化, 使用环己烷: 乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂, 得到红色结晶固体(1.02 g, 3.82 mmol, 32.8%)。

IR(KBr, cm⁻¹): 1364(N-O·), 1716(酯), 706 (芳香族)

实施例 14: 1-羟基-4-(2'-呋喃)羰氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶盐酸盐

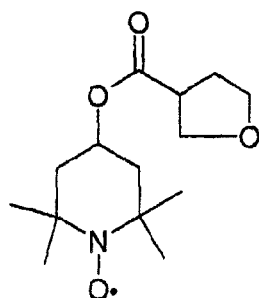


将实施例 13 的氮氧化物(300 mg, 1.13 mmol)加入到饱和氯化氢乙醇溶液(10mL)中。红色迅速地消失, 将得到的黄色溶液加热沸腾得到澄清的无色溶液。将该溶液在室温放置 1 小时并分离白色结晶固体, 过滤, 用乙酸乙酯洗并真空干燥, 得到羟胺(220 mg, 0.72 mmol, 64.5%, 熔点 209.4-210.4°C)。

¹H-NMR (270 MHz, D₂O)ppm : 1.49 (6H, s); 1.62 (6H, s); 2.03 (2H, t); 2.42 (2H, d), 5.49(1H, m); 6.63(1H,q); 6.64(1H, d), 7.34(1H, d), 7.74(1H, s)

质谱: (EI, m/z) 266 (M⁺)

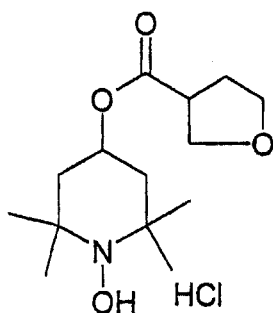
实施例 15: 1-氧自由基-4-(3'-四氢呋喃)羰氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶



向搅拌的3-四氢呋喃羧酸(1.5 g, 13 mmol)在无水THF(20 mL)的溶液中分少量多次加入1,1-羰基二咪唑(2.3 g, 14.18 mmol)。观察剧烈的气体放出。将溶液在70℃加热1小时。然后向这一混合物加入tempol(2.23 g, 12.97 mmol)和1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(DBU)(2.0 g, 13.14 mmol)并继续加热12小时。将反应混合物倾入到250mL水中并用乙醚提取(2 x 100 mL)。合并醚层并用1N HCl、饱和NaHCO₃和盐水连续洗涤, 无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到红色固体 (2.05g), 从乙酸乙酯:正己烷(1:2)重结晶得到纯的红色结晶固体氮氧化物(1.45 g, 5.36 mmol, 37.8%)。

IR(KBr,cm-1) : 1360(N-O·), 1725 (酯)

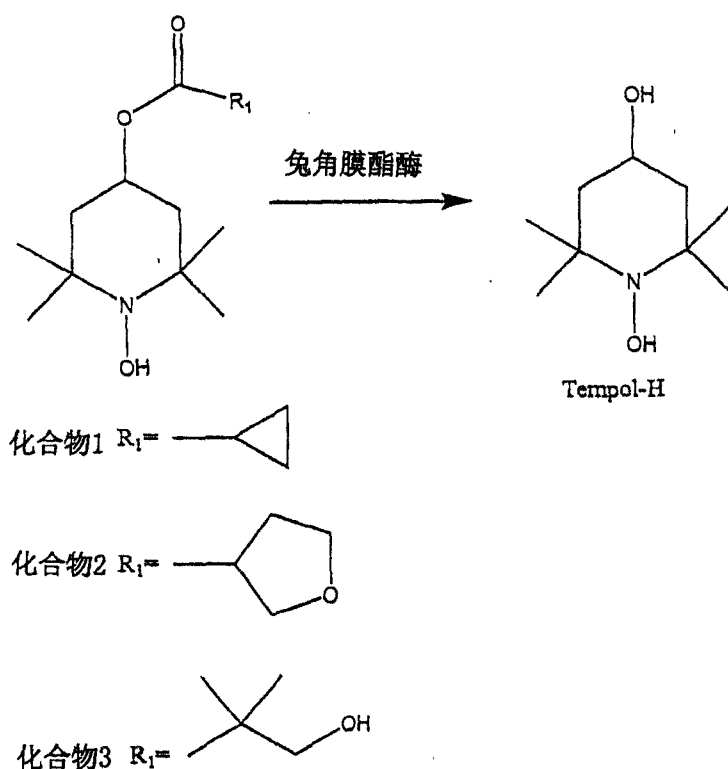
实施例 16: 1-羟基-4-(3'-四氢呋喃)羰氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶盐酸盐



将实施例 15 的氮氧化物(300 mg, 1.11 mmol)加入到饱和氯化氢乙醇溶液(10mL)中。红色迅速地消失, 将得到的黄色溶液加热沸腾得到澄清的无色溶液。将该溶液在室温 1 保持小时并分离白色结晶固体, 过滤, 用乙醇洗并真空干燥, 得到产物(146 mg, 0.48 mmol, 42.86%, 熔点 221.0-223.2℃)。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆)ppm : 0.84 (2H,m); 0.90(2H,m); 1.35 (6H, s); 1.46 (6H, s); 1.65(1H, m); 2.13 (2H, t); 2.44(2H, d), 5.14(1H, m)

实施例17: 代表性化合物通过动物角膜的吸收



每组六个新西兰白兔用于评价tempol-H和化合物1的吸收。试验化合物以3.5%容重的浓度在无菌盐水溶液中制备。在滴入滴眼剂期间将动物保持在控制盒中，使用微量吸液管向每只眼睛滴加50 μL。剂量给药之后，轻轻地保持眼睛关闭60秒。对兔每天剂量给药两次，连续4天。在第五天，对兔剂量给药一次，然后在剂量给药后30分钟(2只兔)、剂量给药后60分钟(2只兔)和剂量给药后120分钟(2只兔)麻醉。麻醉后立即从每只兔收集房水。使用电子自旋共振(ESR)方法测量每个样品中tempol-H的房水浓度。

剂量给药tempol-H之后的tempol-H的房水水平在试验的所有时间点都低于检测极限(参见图1)。剂量给药化合物1之后tempol-H的房水浓度在剂量给药后30分钟时最大，但在剂量给药后2小时仍然存在(参见图1和表1)。

表I: 房水浓度: 兔吸收的研究

剂量: 50 μL 3.5%的溶液, 单一剂量(N = 4 只眼睛/时间点)

Tempol-H的浓度 μM			
	30 分钟	60 分钟	120 分钟
化合物 1	51.0	20.0	1.5
	30.0	30.0	1.2
	18.0	6.0	7.0
	30.0	3.0	8.0
平均值	32.3	14.8	4.4
$\mu\text{g/ml}$	(5.5)	(2.5)	(0.75)

实施例 18: 鉴别化合物 1 在兔眼中的代谢物

对实施例 16 中描述的体内兔研究的房水样品通过 GC/MS 鉴别化合物 1 及由眼睛酯酶水解化合物 1 形成的其代谢物 tempol-H 和羧酸 (R_1COOH) 的存在。两个代谢物都观察到了, 但没有化合物 1。这证明化合物 1 完全转化为其代谢物。

将房水样品在包含极小磁力搅拌棒的 10 ml 琥珀色玻璃小瓶中冻干。向其中加入 1 mL 的二氯甲烷, 并搅拌 2 分钟和静置 5 分钟。将 3 μL 小份二氯甲烷层注射到 GC 柱中。通过质谱检测器在 13.02 (保留时间), $m/z = 85$ 的条件下检测环丙烷羧酸 (GC 型号 5989B, MS 型号 5890 系列 II (都由 HP 生产))。使用 Agilent DB-5 柱, 长度 25m, 直径 0.2 毫米。载气 He 为 22cm/sec。进样口温度 250°C, 检测器 28 温度 280°C。对于每次进样, 温度在 35°C 保持 5 分钟, 然后以 10°C/min 增加到 240°C, 并在 240°C 保持 3 分钟。使用无分流进样。

实施例 19: 化合物 1 在体内兔眼中的耐受性

以 1 小时间隔将含 3.5 % 化合物 1 的滴眼剂给予两只神智清醒的兔的每只眼睛中。该药物具有良好的耐受, 在这一初步研究中没有不利的发现。

实施例 20: 在兔眼中的生物利用度

在新西兰白兔中评价化合物 2 和 3 的眼生物利用度。将每个化合物溶解于 10 mM pH 值为 7.0 的磷酸盐缓冲液中形成 125 mM 的浓度。

这一浓度对于化合物 2 和 3 相当于~3.5%。以 1 小时间隔将 50 μ l 滴在每只兔的两个眼睛的角膜上 6 次。每个化合物使用两只兔。用每个化合物治疗的一只兔在上次剂量给药 30 分钟之后麻醉，第二只在最终的剂量给药后 90 分钟麻醉。

处死后，立即摘出每只兔的眼睛并从眼眶收集血样。用注射器收集每只眼睛的房水，然后从眼睛解剖晶状体。使包膜/上皮小心地与纤维质分离并将两个部分在干冰上冷冻。包膜/上皮在 100 μ l 的 5 mM DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)溶液中，而纤维质没有加入液体在密封小瓶中。同样，房水和血样也快速冷冻。每只眼睛余下的包括角膜、视网膜、巩膜和玻璃体也冷冻，供将来可能进行的解剖和分析之用。干冰上的所有样品被转移到实验室并在-75 $^{\circ}$ C 储存直到处理。

使用电子自旋共振(ESR)方法测量每个样品中 tempol-H 的房水浓度。对房水的分析显示两个化合物都渗透进角膜并进入眼房。两个化合物的最高浓度存在于 30 分钟的样品，而 90 分钟的样品浓度显著降低。在血液中还检测到少量(每个化合物为 2-3 μ M)。

实施例 21：化合物 2 和 3 在兔房水中的浓度

表 II: 化合物 2 和 3 的剂量: 50 μ L 125mM 的溶液, 每小时给药六次 (N=2 只眼睛/时间点)

Tempol-H 的浓度 μ M			
	30 分钟	90 分钟	血液
化合物 3	31.4	11.6	2.3
	22.2	9.0	2.5
平均值	26.8	10.8	2.4
μ g/ml	(4.6)	(1.9)	(0.4)
化合物 2	52.4	6.0	3.6
	35.2	5.7	0.6
平均值	43.8	5.9	2.1
μ g/ml	(7.5)	(1.0)	(0.4)

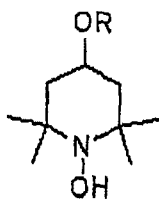
实施例22 水溶性数据

表 III: 在多种系统中在室温下测定实施例6的化合物的溶解性

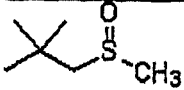

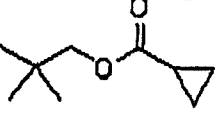

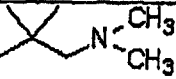
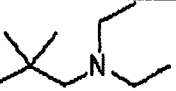

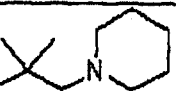
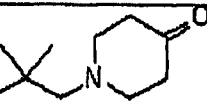
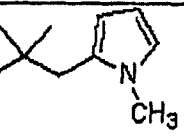
条件	溶解性 mg/ml	溶解性 %w/v
水	74.9	7.5
0.9%氯化钠	40.5	4.1
pH值为4.8的0.01M乙酸盐缓冲液	68.6	6.9
pH值为4.8的0.01M柠檬酸盐缓冲液	71.1	7.1
水+1%w/v的甘油	62.2	6.2
水+1%w/v的丙二醇	63.8	6.4

同样地, 测定实施例10和16的化合物在水中的溶解性为>3.5% w/v(>35 mg/ml), 因此实施例12的化合物在水中的溶解性为约0.1% w/v。

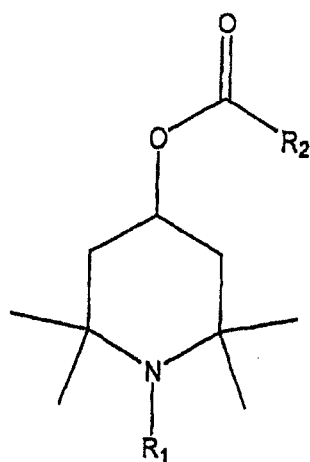
表IV: 酯类化合物的分配系数



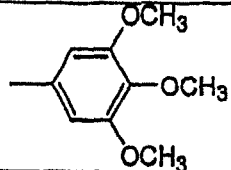
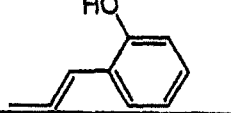
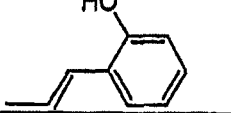
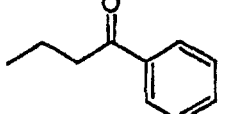
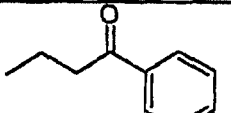
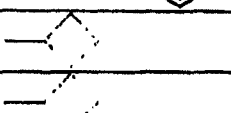

实施例	R	PC计算值
23	H	0.8
24		7.2
25		16.2
26		50.1
27		53.7
28		125.9
29		91.2
30		6.3
31		114.8
32		34.7
33		199.5

34		4.3
35		8.1
36		144.5
37		10
38		51.3
39		575.4
40		34.7
41		69.4
42		67.6
43		39.8

表V: 脂类化合物的熔点



实施例	R1	R2	M.P. (°C)
44	O		97.2-98.2
44	OH (为 HCl 盐)		224-228°C (dec.)
45	OH (为 HCl 盐)		224-227°C (dec.)
46	O		103.9-105.2
47	OH (为 HCl 盐)		209.4-210.1
48	O		150-152.3
49	OH (为 HCl 盐)		250.6-253.2
50	O		64.8-66.1
51	OH (为 HCl 盐)		229.0-230.9
52	O		107-109.3
53	OH (为 HCl 盐)		220.0-223.0
54	O		111.1-112.3
55	OH (为 HCl 盐)		228.0-231.2
56	O		121.2-122.9

57	OH (为 HCl 盐)		241.8-244.6
58	O		145.2-146.4
59	OH (为 HCl 盐)		237.8-269.1
60	O		132-133.0
61	OH (为 HCl 盐)		267.9-270
62	O		68.3-69.9
63	OH (为 HCl 盐)		264.8-266.3

酯类化合物的光谱数据

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) ppm: 所有 4-取代的-1-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶盐酸盐的谱图在以下部分是相同的: 1.35 (6H, s); 1.46 (6H, s); 2.13 (2H, t); 2.44 (2H, d); 5.14 (1H, m)。

实施例	IR CkBr) cm^{-1} 羰基	$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) ppm: 酯部分
57	1716	3.75 (s, 9H); 6.95 (s, 2H)
61	1738 1687	2.79 (t, 2H); 3.31 (t, 2H); 7.45 (m, 2H); 7.55 (m, 1H); 7.93 (d, 2H)
53	1682	6.87 (d, 2H); 7.83 (d, 2H), 10.3 (br, s, 1H)
51	1718 1755	3.9 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 8.07 (d, 2H)
59	1723	6.54, 7.85 (dd, $J=16.0$ Hz); 6.84 (m, 1H); 7.24 (m, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 10/2 (br, s, 1H)
61	1718	1.96 (m, 2H); 2.30 (m, 4H); 2.78 (m, 2H)
49	1688	2.88 (s, 6H); 6.65 (d, 2H); 7.73 (d, 2H)
53	1682	3.70 (s, 3H); 7.20 (d, 2H); 7.72 (d, 2H)

以下表 VI 到 XII 描述 1 了合成本发明另外的酯类化合物的实施例中使用的方法。通过实施例 5c 的 DCC/DMAP 酯化方法将表中所列适

当的羧酸转化为酯的氮氧化物。通过实施例 6 和 7 中描述的方法将酯的氮氧化物转化为相应的 1-羟基哌啶。

3-酰氧基-2,2-二甲基丙酸按照美国专利 4,851,436 中描述的方法制备, 用于合成 3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙酸, 所述文献的内容被引入本文作为参考。

表 VI: 在 DCC/DMAP 酯化方法中用以下化合物代替环丙烷羧酸:

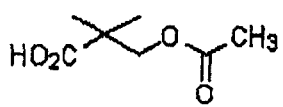
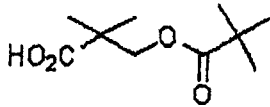
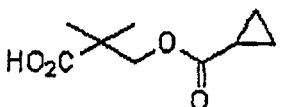
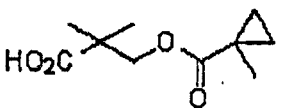
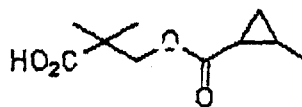
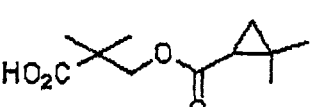
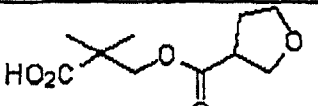
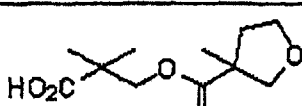
实施例	起始物质(结构)	化学名称
		3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙酸
		3-新戊酰氧基-2,2-二甲基丙酸
		3-环丙烷羧氧基-2,2-二甲基丙酸
		3-(1-甲基环丙烷羧氧基)-2,2-二甲基丙酸
		3-(2-甲基环丙烷羧氧基)-2,2-二甲基丙酸
		3-(2,2-二甲基环丙烷羧氧基)-2,2-二甲基丙酸
		3-(3-四氢呋喃羧氧基)-2,2-二甲基丙酸
64		3-(1-甲基-3-四氢呋喃羧氧基)-2,2-二甲基丙酸

表 VII

通过在 J. Org. Chem., 38, 2349(1975)中描述的方法制备 3-烷氧基-2,2-二甲基丙酸和 3-烷氧基烷基-2,2-二甲基丙酸。

在 DCC/DMAP 酯化方法(实施例 5c)中用以下化合物代替环丙烷羧酸:


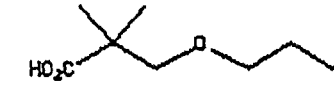


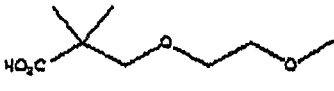
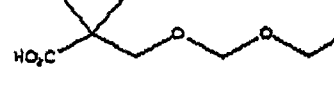
起始物质(结构)	化学名称
	3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸
	3-丙氧基-2,2-二甲基丙酸
	3-异丙氧基-2,2-二甲基丙酸
	3-环丙基甲氧基-2,2-二甲基丙酸
	3-(2-甲氧基乙氧基)-2,2-二甲基丙酸
	3-乙氧基甲氧基-2,2-二甲基丙酸

表 VIII

通过在 Talley 等人的美国专利 5,475,013 中描述的方法制备 3-N-取代的-2,2-二甲基丙酸, 所述文献的内容被引入本文作为参考。在 DCC/DMAP 酯化方法(实施例 5c)中用以下化合物代替环丙烷羧酸:

起始物质(结构)	化学名称

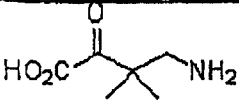


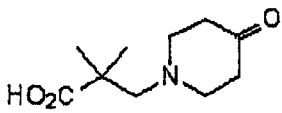

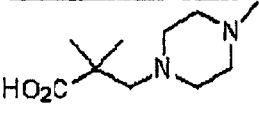
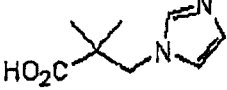
	3-氨基-2,2-二甲基丙酸
	3-二甲氨基-2,2-二甲基丙酸
	2,2-二甲基-3-哌啶-1-基丙酸
	2,2-二甲基-3-(4-氧代哌啶-1-基)-丙酸
	2,2-二甲基-3-硫代吗啉-4-基丙酸
	2,2-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙酸
	3-咪唑-1-基-2,2-二甲基丙酸

表 IX

通过在美国专利 5,475,013 中描述的方法制备 3-S-取代的-2,2-二甲基丙酸。在 DCC/DMAP 酯化方法(实施例 5c)中用以下化合物代替环丙烷羧酸:


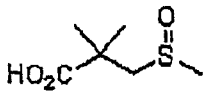
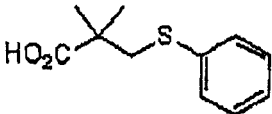
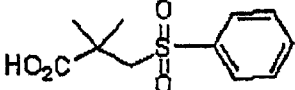
起始物质(结构)	化学名称
	2,2-二甲基-3-甲基硫丙酸
	3-甲基亚硫酸基-2,2-二甲基丙酸
	2,2-二甲基-3-苯基硫丙酸
	3-苯磺酰基-2,2-二甲基丙酸

表 X

通过在美国专利 5,475,013 中描述的方法制备 3-取代的-2,2-二甲基丙酸。在 DCC/DMAP 酯化方法(实施例 5c)中用以下化合物代替环丙烷羧酸:

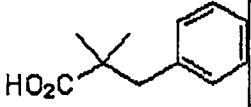
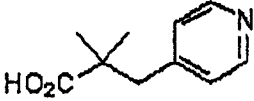
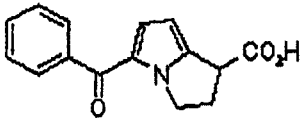
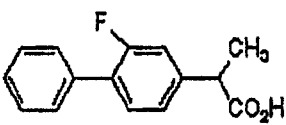
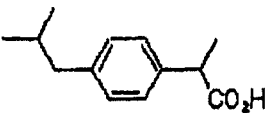
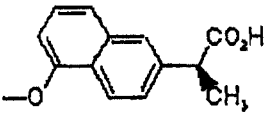
起始物质(结构)	化学名称
	2,2-二甲基-3-苯基丙酸
	2,2-二甲基-3-吡啶-4-基丙酸

表 XI

多种 NSAID(含羧基的非甾体抗炎药)为市售的。在 DCC/DMAP 酯化方法中用以下化合物代替环丙烷羧酸:

起始物质(结构)	化学名称
	酮咯酸或5-甲苯酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并吡咯烷-1-羧酸
	氟比洛芬或2-(2-氟代联苯基-4-基)丙酸
	布洛芬或2-(4-异丁基苯基)丙酸
	萘普生或2-(5-甲氧基萘-2-基)丙酸

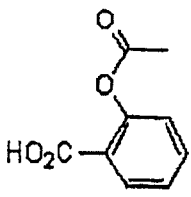
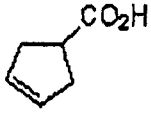

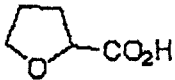
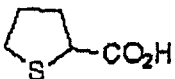
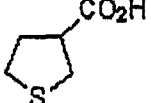
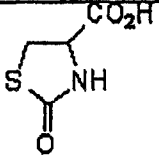
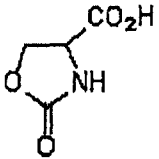
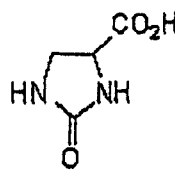
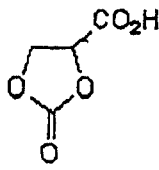
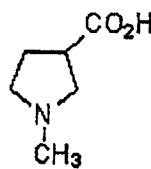
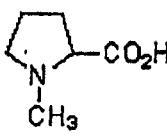
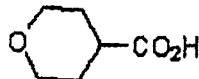
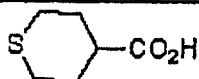

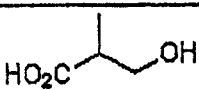
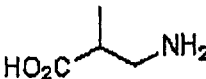
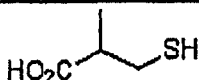
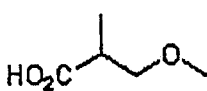
	阿斯匹林
---	------

表 XII

多种羧酸是市售的。在 DCC/DMAP 酯化方法中用以下化合物代替环丙烷羧酸：

起始物质(结构)	化学名称
	环戊-3-烯羧酸
	丁-3-烯酸
	四氢呋喃-2-羧酸
	四氢噻吩-2-羧酸
	四氢噻吩-3-羧酸
	2-氧代噻唑烷-4-羧酸
	2-氧代唑烷-4-羧酸
	2-氧代咪唑烷-4-羧酸

	2-氧代-[1,3]二氧杂环戊烷-4-羧酸
	1-甲基吡咯烷-3-羧酸
	1-甲基吡咯烷-2-羧酸
	四氢吡喃-4-羧酸
	四氢噻喃-4-羧酸
	1-甲基哌啶-4-羧酸
	3-羟基-2-甲基丙酸
	3-氨基-2-甲基丙酸
	3-巯基-2-甲基丙酸
	3-甲氧基-2-甲基丙酸(合成: 美国专利4,617,154, 其内容被引入本文作为参考)

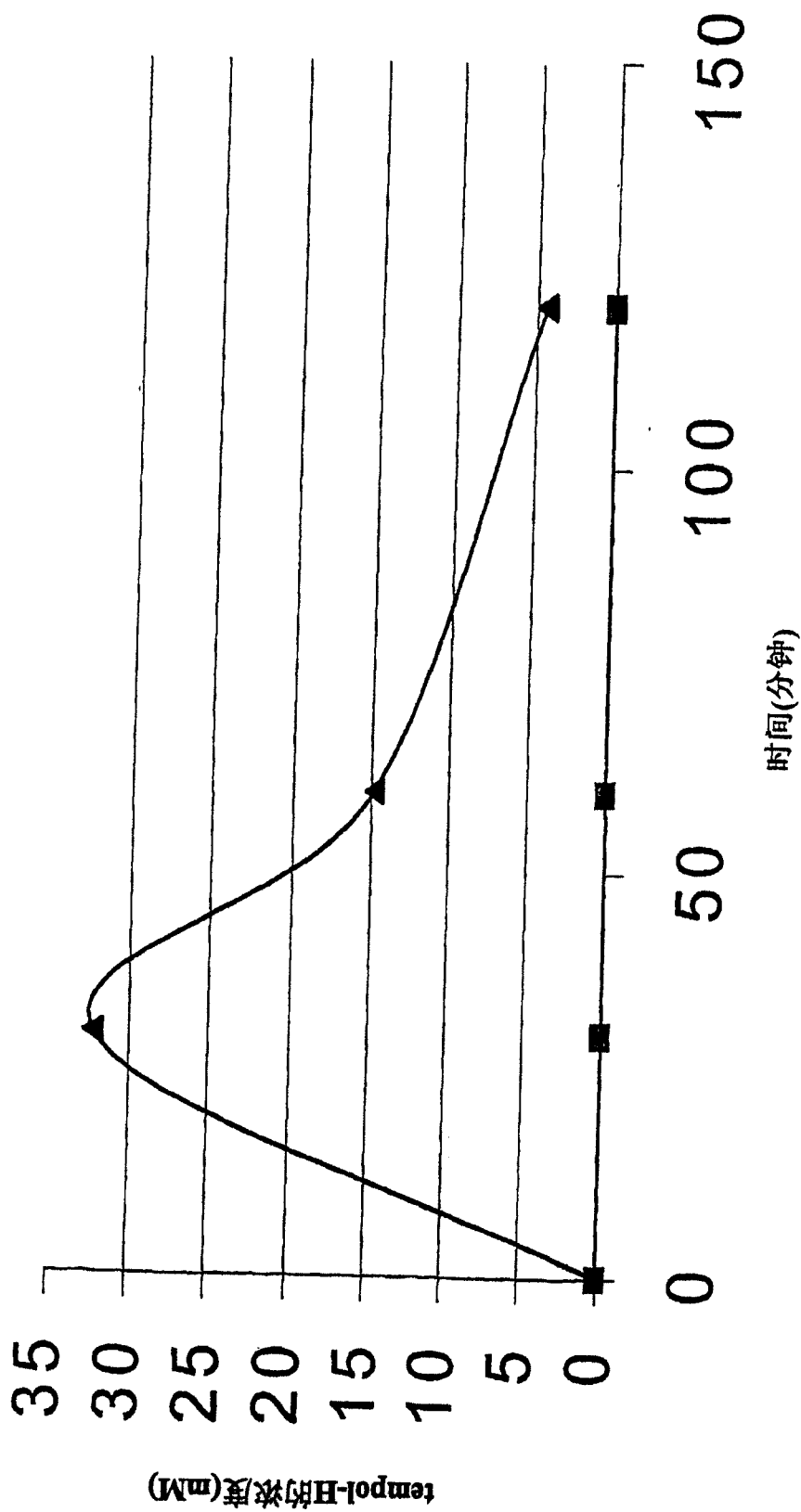


图1

剂量给药化合物1和tempol-H之后的生物利用度