



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117979973 A

(43) 申请公布日 2024.05.03

(21) 申请号 202180102507.6

(22) 申请日 2021.09.20

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/075786 2021.09.20

(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/041182 EN 2023.03.23

(71) 申请人 尼科斯股份有限公司
地址 法国

(72) 发明人 F·因派纳提洛 E·巴斯蒂亚

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

专利代理师 安佩东 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

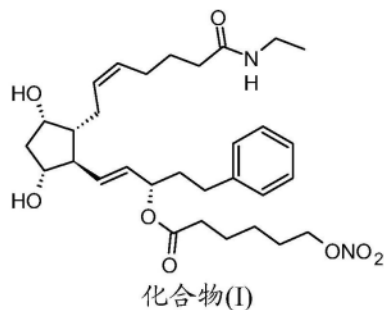
权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

作为神经保护剂的释放一氧化氮的前列腺
酰胺

(57) 摘要

本发明涉及可有效治疗正常眼压性青光眼、新生血管性青光眼和与视网膜病变相关的眼病的化合物己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I))。



1. 己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其用于治疗正常眼压性青光眼或新生血管性青光眼的方法中。

2. 己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其用于在接受抗血管内皮生长因子剂或类固醇的主要药物治疗的个体中治疗眼病的方法中,其中所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯用作辅助疗法,并且其中所述眼病选自糖尿病性黄斑水肿、早产儿视网膜病、高血压性视网膜病、镰状细胞视网膜病、视网膜静脉阻塞或年龄相关性黄斑变性。

3. 用于根据权利要求2的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述抗血管内皮生长因子剂选自贝伐单抗、雷珠单抗或阿柏西普。

4. 用于根据权利要求2的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述类固醇选自曲安奈德、氟轻松植入物或缓释地塞米松植入物。

5. 用于根据权利要求2至4中任一项的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述眼病是糖尿病性黄斑水肿或视网膜静脉阻塞。

6. 用于根据权利要求2至5中任一项的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯在主要药物治疗期间和之间给药。

7. 用于根据权利要求1至6中任一项的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯以眼用制剂的形式给药。

8. 用于根据权利要求7的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述眼用制剂是滴眼剂水溶液,其包含0.01%至0.18%w/w的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯、0.5%w/w至1.5%w/w聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、张度剂、缓冲剂、水,并且pH在5.5至6.5的范围内,渗透压为260m至340mOsm/Kg。

9. 用于权利要求8的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述张度剂是山梨醇或甘油。

10. 用于根据权利要求7的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-

2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述眼用制剂是滴眼剂水溶液,其包含0.01%至0.18%w/w的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯、0.5%w/w至1.5%w/w聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、山梨醇或甘油、磷酸氢二钠七水合物、硼酸和水,并且pH在5.5至6.5的范围内,渗透压为260m至340mOsm/Kg。

11.用于根据权利要求7至10中任一项的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述滴眼剂水溶液含有0.021%w/w、0.042%w/w、0.065%w/w或0.1%w/w的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯。

12.用于根据权利要求8至11中任一项的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,其中所述滴眼剂水溶液还包含苯扎氯铵和乙二胺四乙酸。

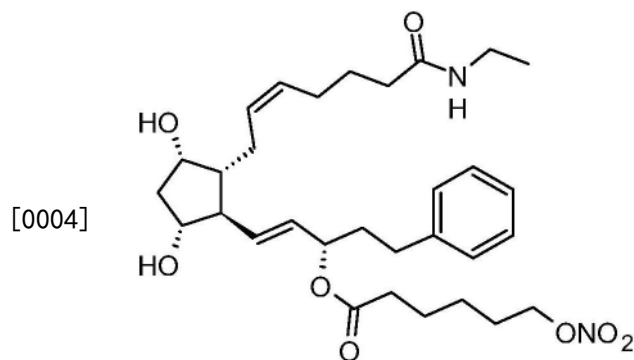
作为神经保护剂的释放一氧化氮的前列腺酰胺

发明领域

[0001] 本发明涉及己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I))在治疗正常眼压性青光眼(NTG)、新生血管性青光眼(NVG)的方法和与治疗与视网膜病相关的眼病的辅助方法中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I))具有下式:



化合物(I)

[0005] 在433名患有开角型青光眼或高眼压症的患者中进行的2期临床试验中评价了化合物(I)降低升高的眼内压(IOP)的功效,每天治疗一次,持续27天。研究表明,浓度为0.065%的化合物(I)将眼内压从基线降低了7.6-9.8mmHg。在同一研究中,化合物(I)耐受性良好,最常见的不良事件是在16.8%的用最高测试剂量治疗的患者中发生的结膜充血。

[0006] EP2274279公开了己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的合成(实施例B-1),及其在患有原发性开角型青光眼(POAG)或高眼压(OHT)的患者中作为降眼压药物的用途。

[0007] 正常眼压性青光眼是一种进行性青光眼视神经病变,其中视神经发生损伤而眼压不超过正常范围;根据定义,正常眼压青光眼与POAG的不同之处在于眼内压恒定低于21mmHg(Kamal&Hitchings,British Journal Ophthalmology1998;82(7):835-40)。正常眼压性青光眼也称为低眼压性青光眼、正常眼压性青光眼(normal-pressure glaucoma)或正常眼压青光眼(normotensive glaucoma)。

[0008] 正常眼压性青光眼的特征在于青光眼视神经病变和视野的进展性丧失。

[0009] 几项基于人群的研究表明,正常眼压性青光眼在亚洲人群中更常见。一些研究表明,平均而言,52-92%的青光眼病例被诊断为正常眼压青光眼,这具体取决于国家/地区(Killer&Pircher A.正常眼压性青光眼:目前对发病机理的理解和机理的综述(A.Normal tension glaucoma:review of current understanding and mechanisms of the

pathogenesis):2018;32(5):924-930.Sheybani等人;开角型青光眼:疾病负担、当前疗法和夜间IOP变化的管理(Open-Angle Glaucoma:Burden of Illness,Current Therapies, and the Management of Nocturnal IOP Variation):Ophthalmol Ther.2020;9(1):1-14)。

[0010] 尽管一些临床试验证实了降低眼压对正常眼压性青光眼的价值,但人们认为多种不依赖IOP的危险因素的相互作用可能参与了该疾病的发病和进展。例如,NTG中视神经乳头的损伤被认为是异常视网膜血流引起视神经短暂缺血性损伤发作的结果(Choi&Kook,青光眼的全身和眼部血流动力学危险因素(Systemic and Ocular Hemodynamic Risk Factors in Glaucoma)。Biomed Res Int.2015;2015:141905;Drance Br.J.Oph.1972;56:229-242)。最近提出,房水和血浆内皮素-1(ET-1)水平升高与青光眼有关,特别是ET-1的上调可能与NTG的发病机制有关,其中血管调节异常和其它IOP-非依赖性机制似乎起作用(Choi&Kook,青光眼的全身和眼部血流动力学危险因素(Systemic and Ocular Hemodynamic Risk Factors in Glaucoma)。Biomed Res Int.2015;2015:141905)。

[0011] 降眼压药物仍然是唯一被证明有效的治疗NTG的疗法。正常眼压青光眼协作研究表明,眼压降低30%可使视野变化的长期风险从35%降低至12%(Am J Ophthalmol 1998;126:498-505)。

[0012] 前列腺素类似物是主要的降低眼压的疗法;这些药物被证明是最有效的降眼压剂,可提供足够的每日眼压控制(Cheng等,正常眼压性青光眼医疗干预的荟萃分析(Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma).Ophthalmology 2009,116:1243-1249)。

[0013] 另一类经常开出的降眼压药物包括 β -阻滞剂。在引入前列腺素类似物之前,局部 β -阻滞剂被认为是一线降眼压药物。然而,局部 β -阻滞剂可能会产生显著的全身副作用,例如夜间全身性低血压,这在NTG中可能需要特别关注。据报道,多佐胺(2%)和噻吗洛尔(0.5%)固定组合是NTG患者有效的降眼压药物(J Glaucoma 2014;23:239)。

[0014] 一项比较溴莫尼定(0.2%)和噻吗洛尔(0.5%)在NTG单一疗法中的效果的研究结果表明,尽管眼压降低相当,但接受溴莫尼定治疗的患者比接受噻吗洛尔治疗的患者出现进行性视野丧失的可能性在统计学上更小。这一发现表明,溴莫尼定可能具有额外的、独立于眼压的神经保护作用,其可以延缓进行性视野丧失;然而,更多接受溴莫尼定治疗的患者出现不良事件,主要是眼部过敏(Am J Ophthalmol 2011;Vol.151,N^o4:671-681)。

[0015] 新生血管性青光眼是一种威胁视力的继发性青光眼,其特征在于虹膜上出现新血管以及前房角中纤维血管组织的增殖。视网膜缺血也是一种常见的驱动因素,尽管多种病理状况最终会导致NVG,但视网膜中央静脉闭塞、增殖性糖尿病视网膜病和眼缺血综合征是最终可能导致NVG的最常见并发状况。

[0016] 视网膜缺氧和缺血是NVG发病的重要因素。急性眼痛、视力下降、眼压升高和睫状体血管扩张是NVG最常见的症状。虽然光凝是当前由视网膜缺血引起NVG的首选治疗方法,但典型的降低眼压的药物、包括碳酸酐酶抑制剂(口服和局部)、 β -阻滞剂和 α -2激动剂或前列腺素类似物是NVG患者的有效治疗方法,尤其是当该病症与眼压升高相关时。然而,单独使用降眼压药物有时会加重NVG患者常见的并发眼部炎症。

[0017] 神经保护剂代表了一种新兴的青光眼疗法,例如乌诺前列酮是一种前列腺素类药物,被批准用于降低原发性开角型青光眼和高眼压症的眼压;该化合物通过小梁网增加房

水流出并降低眼压。此外,临床前研究表明,乌诺前列酮还可以延长神经元存活时间,而与降低眼压的能力无关;这种效果的部分原因似乎是通过抑制ET-1诱导的细胞外信号调节激酶磷酸化来改善眼部血流(Munemasa等,Visual Neuroscience 2008;25:197-208)。然而,在临床评估之前,还需要进一步研究来确认该化合物的神经保护特性。

[0018] 谷氨酸是中枢神经系统和视网膜中的一种兴奋性神经递质,在细胞外水平较高时具有细胞毒性。青光眼的实验模型已表明谷氨酸兴奋性毒性与视网膜神经节细胞死亡有关,并且抑制过量谷氨酸释放或阻断其受体N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)已被提议作为青光眼神经保护的潜在治疗靶标(Guo等人,Invest Ophthalmol vis Sci 2006;47:626-633)。

[0019] 此外,已经测试了作用于眼部血流的药物,例如钙通道阻滞剂,如尼莫地平,使具有血管痉挛症状和脉络膜血流增加的NTG患者的视网膜血流正常化。然而,其益处仍需要在严格对照的随机临床试验中进行验证。

[0020] 已经研究了一氧化氮供体型前列腺素衍生物作为降低眼压的化合物用于治疗青光眼或高眼压症。WO 2018/087092公开了拉坦前列素酸的硝基氧基烷基酯(Latanoprostene Bunod)用于治疗正常眼压性青光眼的用途。WO 2018/087092公开了白种人受试者中两个多中心3期临床研究和日本人受试者中多中心3期临床研究的事后分析结果;这些研究评估了0.024% Latanoprostene Bunod对患有开角型青光眼或高眼压症的受试者的眼压降低效果,每天晚上一次,持续长达12个月。确定了白种人群体中基线眼压正常($\leq 21\text{mmHg}$)的非研究(即同伴)眼睛和日本人群体中基线眼压正常($\leq 19\text{mmHg}$)的非研究(即同伴)眼睛并分析了IOP结果;结果显示,Latanoprostene Bunod使白种人和日本人的眼压较基线分别降低了4.2-4.9mmHg和3.2-3.9mmHg(Fingeret American Academy of Optometry,2016)。Latanoprostene Bunod对应于WO 2018/087092的化合物(1),并且已经以商品名Vyzulta®上市,用于降低高眼压和青光眼。然而,WO 2018/087092没有公开与用拉坦前列素酸硝基氧基烷基酯治疗相关的对视网膜和/或视神经乳头的任何神经保护作用。

[0021] 对于对降低眼压的药物治疗没有反应的患者,下一步是手术干预。正常眼压性青光眼的手术治疗包括小梁切除术、小梁成形术,以及最近的“非穿透性”青光眼手术,其包括选择性激光粘膜吻合术和深层巩膜切除术,因其有可能限制与降低眼压的更具侵入性手术相关的一些并发症而引起了关注。

[0022] 视网膜病变或视网膜血管疾病或视网膜功能障碍是视网膜的变性病症,其可导致视野丧失或失明,并且可由各种眼部疾病以及多种全身性疾病引起。眼病如糖尿病性黄斑水肿(DME)、早产儿视网膜病(ROP)、高血压性视网膜病、镰状细胞视网膜病、年龄相关性黄斑变性(AMD)和视网膜静脉阻塞(RVO)的特征在于视网膜细胞功能障碍。

[0023] 糖尿病性视网膜病是由糖尿病引起的视网膜损伤所引起。早产儿视网膜病常见于早产新生儿,涉及破坏视网膜血管中神经血管生长的损伤;高血压性视网膜病是由于全身血压升高所致。在这种疾病中,一些血管会变窄、变厚和硬化,并伴有火焰状出血和视网膜周围黄斑肿胀,导致视力扭曲或下降。镰状细胞视网膜病常见于患有镰状细胞性贫血的患者;这些患者在疾病早期通常不会出现视觉症状,但是在晚期可能发生视网膜新生血管形成,从而导致视力丧失。

[0024] 目前对糖尿病性黄斑水肿和其他形式的视网膜病变的药物治疗包括抗血管内皮

生长因子(抗VEGF)疗法,例如玻璃体内贝伐单抗(Avastin[®])、雷珠单抗(Lucentis[®])和阿柏西普(Eylea[®]),以及类固醇,例如玻璃体内曲安奈德、氟轻松(fluocinolone acetonide)植入物和缓释地塞米松植入物。尽管抗VEGF疗法和类固醇可有效改善患者的视力和整体生活质量,但已发表的报告也强调了这些治疗引起眼内压显著升高的可能性(Sudhalar等,当前玻璃体内治疗和高眼压症:综述(Current intravitreal therapy and ocular hypertension:A review).Indian J Ophthalmol.2021;69(2):236-243.;Razeghinejad&Katz Ophthalmic Res.2012;47(2):66-80)。

发明内容

[0025] 本发明的一个目的是提供一种治疗正常眼压性青光眼(NTG)、新生血管性青光眼(NVG)和视网膜病变的有效疗法。

[0026] 因此,本发明提供了化合物己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I)),其用于治疗正常眼压性青光眼、新生血管性青光眼的方法中,并且用作治疗与视网膜病相关的眼病的辅助疗法,所述眼病通常采用具有升高眼压的不良作用的主要疗法来治疗。

[0027] 本发明人发现,己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,与其已证明的降低眼压的活性无关,有效地抵消了由兔眼中重复内皮素-1(ET-1)注射所诱导的血液动力学变化。此外,化合物(I)还抑制ET-1对视网膜细胞生理学的改变。这些结果提示化合物(I)靶向IOP-非依赖性危险因素,如视网膜细胞活力、血管功能障碍和视神经乳头损伤,所有这些因素都已知参与正常眼压性青光眼、新生血管性青光眼或与视网膜病相关的其他眼部疾病的进展。

[0028] 在本发明的治疗方法中使用己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的优点如下:化合物(I)结合了降低眼压依赖性作用和降低眼压非依赖性的视网膜和视神经保护作用;这两种作用都可以预防正常眼压性青光眼或新生血管性青光眼患者的视力障碍或失明。化合物(I)的血管保护作用改善眼灌注,使得化合物(I)适合在与眼病有关的视网膜功能障碍的药物管理中用作辅助治疗,此外,化合物(I)的降眼压功效抵消了通过用玻璃体内抗VEGF剂或用类固醇治疗经常观察到的眼压的不利升高。

[0029] 可以使用本发明的方法治疗的与视网膜病相关的眼病包括但不限于糖尿病性黄斑水肿(DME)、早产儿视网膜病(ROP)、高血压性视网膜病、镰状细胞视网膜病、视网膜静脉阻塞(RVO)和年龄相关性黄斑变性(AMD)。

[0030] 本发明的一个实施方案提供了用于治疗正常眼压性青光眼或新生血管性青光眼的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I))。

[0031] 本发明的另一个实施方案提供了用于在接受玻璃体内抗血管内皮生长因子(抗VEGF)剂或类固醇的主要药物治疗的个体中治疗眼病的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,

2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I)),其中所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯用作辅助疗法,并且其中所述眼病选自糖尿病性黄斑水肿、早产儿视网膜病、高血压性视网膜病、镰状细胞视网膜病、视网膜静脉阻塞或年龄相关性黄斑变性;优选地,所述眼病是糖尿病性黄斑水肿或视网膜静脉阻塞;优选地,抗血管内皮生长因子剂选自:贝伐单抗(Avastin[®])、雷珠单抗(Lucentis[®])或阿柏西普(Eylea[®]);优选地,类固醇选自:曲安奈德、氟轻松植入物或缓释地塞米松植入物。

[0032] 在本发明的一个实施方案中,用化合物(I)进行辅助治疗包括在用抗VEGF剂或用类固醇进行主要药物治疗期间和之间,施用己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I))。施用包括在主要药物治疗连续给药之前和期间,每天一次或每天两次施用化合物(I)。

[0033] 己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的给药量取决于医师的判断,并且是每个个体所特有的。合适的剂量范围可为约3 μ g/眼/剂至300 μ g/眼/剂;优选约9 μ g/眼/剂至约90 μ g/眼/剂;更优选从30 μ g/眼/剂至约60 μ g/眼/剂。

[0034] 己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯以眼用制剂的形式给药,优选的眼用制剂是滴眼剂。这样的滴眼剂可以是水性滴眼剂、非水性滴眼剂、乳液滴眼剂、眼用软膏等;优选眼用水性滴眼溶液。

[0035] 该滴眼剂包含己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯,并且还包含一种或多种用于眼用组合物的常规赋形剂,所述赋形剂选自:等渗剂、螯合剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂、增粘剂、缓冲剂、pH调节剂、抗微生物防腐剂或抗氧化剂。本发明的眼用溶液的pH优选为4-8,更优选为5-7。

[0036] 本发明的一个实施方案提供了用于治疗正常眼压性青光眼或新生血管性青光眼的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I)),其中所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯以滴眼剂水溶液的形式给药,所述滴眼剂含有0.01%至0.18%w/w的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯、0.5%w/w至1.5%w/w聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、缓冲剂、张度剂和水,并且pH在5.5至6.5的范围内,渗透压为260至340mOsm/Kg;优选地,在眼用水溶液中己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的量为0.021%w/w、0.042%w/w、0.065%w/w或0.1%w/w;任选地,眼用水溶液还包含苯扎氯铵和乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA)。

[0037] 优选地,张度剂是山梨醇或甘油。

[0038] 本发明的另一个实施方案提供了用于治疗正常眼压性青光眼或新生血管性青光眼的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I)),其中所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯以滴眼剂水溶液的形式给药,所述滴眼剂含有0.01%至0.18%w/w的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯、0.5%w/w至1.5%w/w聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、山梨醇或甘油、磷酸氢二钠七水合物、硼酸和水,并且pH在5.5至6.5的范围内,渗透压为260至340mOsm/Kg;优选地,水溶液含有0.021%w/w、0.042%w/w、0.065%w/w或0.1%w/w己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯;任选地,眼用水溶液还包含苯扎氯铵和乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA)。

[0039] 本发明的另一个实施方案提供了用于在接受玻璃体内抗血管内皮生长因子剂或类固醇的主要药物治疗的个体中治疗眼病的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I)),其中将所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯作为辅助疗法施用,并且其中所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯以滴眼剂水溶液的形式给药,所述滴眼剂含有0.01%至0.18%w/w的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯、0.5%w/w至1.5%w/w聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、张度剂、缓冲剂和水,pH在5.5至6.5的范围内,渗透压为260至340mOsm/Kg,并且其中所述眼病选自糖尿病性黄斑水肿、早产儿视网膜病、高血压性视网膜病、镰状细胞视网膜病、视网膜静脉阻塞或年龄相关性黄斑变性;优选地,所述眼病是糖尿病性黄斑水肿或视网膜静脉阻塞;优选地,眼用水溶液含有0.021%w/w、0.042%w/w、0.065%w/w或0.1%w/w的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯;任选地,眼用水溶液还包含苯扎氯铵和乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA)。

[0040] 本发明的另一个实施方案提供了用于在接受玻璃体内血管内皮生长因子剂或类固醇的主要药物治疗的个体中治疗眼病的方法中的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I)),其中将所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯作为辅助疗法施用,并且其中所述己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯以滴眼剂水溶液的形式给药,所述滴眼剂含有0.01%至0.18%w/w的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-

氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯、0.5%w/w至1.5%w/w聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、山梨醇或甘油、磷酸氢二钠七水合物、硼酸和水,pH在5.5至6.5的范围内,渗透压为260至340mOsm/Kg,并且其中所述眼病选自糖尿病性黄斑水肿、早产儿视网膜病、高血压性视网膜病、镰状细胞视网膜病、视网膜静脉阻塞或年龄相关性黄斑变性;优选地,所述眼病是糖尿病性黄斑水肿或视网膜静脉阻塞;优选地,所述水溶液含有0.021%w/w、0.042%w/w、0.065%w/w或0.1%w/w的己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯;任选地,眼用水溶液还包含苯扎氯铵和乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA)。

[0041] 本文所用的术语“辅助疗法”、“辅助治疗”或“辅助治疗方法”是指除主要药物治疗之外给予的治疗。

[0042] 本文所用的术语“主要药物治疗”是指特别用于治疗上述眼视网膜病并且也可诱导眼压升高的疗法。这种“主要药物治疗”包括抗血管内皮生长因子剂(抗VEGF),例如贝伐单抗(Avastin[®])、雷珠单抗(Lucentis[®])和阿柏西普(Eylea[®]),或使用类固醇例如曲安奈德、氟轻松植入物、缓释地塞米松植入物的疗法。

实施例1

[0043] 进行这一系列实验以确定化合物(I)对眼血管反应性、即眼动脉阻力指数(OA-RI)的影响,并由此确定在由兔眼球后注射内皮素-1(ET-1)诱导的视神经局部缺血/再灌注损伤的明确模型中重复眼局部给药后对视网膜功能的影响。

[0044] 测试项目

[0045] 在研究中测试溶解在媒介物中的化合物(I)(Cpd(I))和媒介物。

[0046] Cpd(I):0.1%己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯(化合物(I))在媒介物中的溶液。

[0047] 媒介物:1.0%w/w聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、0.016%w/w苯扎氯铵、0.05%w/w乙二胺四乙酸二钠盐二水合物、2.76%w/w山梨醇、1.33%w/w磷酸氢二钠七水合物、0.5%w/w硼酸、水至100%w/w,pH为5.5-6.5。

[0048] 己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯根据W0 2019/162149中公开的方法合成。

[0049] 己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯的0.1%溶液(Cpd(I))根据W0 2020/011845中公开的方法制备。

[0050] 方法和治疗

[0051] 使用重1.5-2.0kg的成年雄性新西兰白兔(NZW)。将动物饲养在单独的笼中,随意提供食物和水。通过在肌内氯胺酮(20mg/kg,Lobotor,ACME,100mg/ml)和赛拉嗪(5mg/kg,Sedaxylan 2%,Dechra Veterinary Products S.r.l)麻醉下每周两次使用冲洗针头(lacrimal cannula)在眼球筋膜囊下(subtenonian)注射500 μ L 250nM ET-1(Fluka,

Israel) 水溶液来获得视神经缺血/再灌注损伤。用ET-1处理动物6周。从ET-1首次给药后2周开始直到实验结束,以滴眼剂(30 μ L/眼)的形式给予化合物(I) 0.1% (1mg/mL) 溶液或媒介物,一天两次(上午10:00和下午4:00左右)。

[0052] 在ET-1处理之前(基线,时间0点)、此后每周一次直到研究结束,使用EcoColor Doppler DynaView TMII SSD-1700(Aloka Holding Europe AG,Milan,意大利)估计眼动脉阻力指数(OA-RI)。从第2周至第4周,在血液动力学测量的当天省略早晨的测试品或媒介物给药,以达到在测试时基本上不含药物的条件(前一次给药后16-18小时)。眼动脉的Pourcelot阻力指数(OA-RI)计算如下:(PSV-EDV)/PSV,其中PSV和EDV分别指收缩期峰值血流速度和舒张末期血流速度。

[0053] 视网膜电图(ERG)。用一滴0.2%盐酸奥布卡因(4mg/ml)进行表面麻醉。然后通过局部施用1%托吡卡胺散瞳,并在需要时适应黑暗至少2小时,然后使用角膜接触镜电极对双眼进行标准ERG记录,以便获得足够稳定和放大的记录。使用Retimax(CSO,Florence,意大利)并根据当前国际临床电生理学学会(ISCEV)指示记录ERG信号[振幅,微伏(μ V)];具体地,记录暗适应的0.01ERG(视杆反应)、暗适应的3.0ERG(视杆-视锥细胞组合反应)和光适应的3.0(视锥细胞反应)。闪光强度变化如下:

[0054] a) 从0.01明视 $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ 至0.025暗视坎德拉秒/平方米($\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$),对于暗适应0.01ERG,闪光之间的最小间隔为2秒;

[0055] b) 从3.0明视 $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ 至7.5暗视 $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$,对于暗适应3.0ERG,闪光之间的最小间隔为10秒;

[0056] c) 从3.0明视 $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ 至7.5暗视 $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$,对于光适应3.0ERG,闪光之间的最小间隔为0.5秒,光适应强度为30 $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ 。在所有情况下,ERG记录持续250毫秒。ERG记录持续250毫秒。

[0057] 测量在ET-1第一次剂量之前(基线,时间0点)、然后在第2周结束时(在媒介物或化合物(I)第一天第一次剂量之前)和第6周结束时(在媒介物或化合物(I)最后一天最后一次剂量之后36小时)进行。

[0058] 结果

[0059] 基线眼动脉阻力指数(OA-RI)

[0060] 在内皮素-1(ET-1)给药之前,随机接受媒介物或化合物(I)处理的动物的OA-RI值分别是 0.30 ± 0.02 和 0.30 ± 0.02 (表1)。每周两次用ET-1给药2周,OA-RI升高。在用媒介物处理的动物中,OA-RI在接下来的4周内持续增加。在用化合物(I)处理的动物中,OA-RI趋于降低(在第5周和第6周分别为 0.32 ± 0.03 和 0.33 ± 0.02)(表1),这可能是化合物(I)对ET-1作用的补偿作用的结果。

表 1: 在不同时间点的眼动脉阻力指数(OA-RI)值

测试项目	基线	给药方案				
		ET-1 (2周)	ET-1 (3周) + 测试项目 (1周, 每日两次)	ET-1 (4周) + 测试项目 (2周, 每日两次)	ET-1 (5周) + 测试项目 (3周, 每日两次)	ET-1 (6周) + 测试项目 (4周, 每日两次)
媒介物	0.30±0.02	0.39±0.02	0.40±0.03	0.41±0.02	0.42±0.02	0.42±0.03
Cpd (1)	0.30±0.02	0.36±0.03	0.35±0.03	0.32±0.03*	0.32±0.03*	0.33±0.02*

* P<0.05 vs 媒介物

[0062] 视网膜电图(ERG)

[0063] 视网膜电图(ERG)反应报告于表2中。ET-1治疗导致注射ET-1两周后视网膜功能显著下降,并在其后继续下降,如在第6周在用ET-1治疗的眼中记录的低振幅所示。然而,与用媒介物治疗的眼睛相比,无论采用何种刺激(暗适应0.01、暗适应3.0和光适应3.0),用化合物(I)治疗4周的眼睛均表现出显著(p<0.05)较小的ERG波振幅损害。

表 2: 不同时间点的视网膜电图(ERG)反应

测试项目	ERG 刺激	ERG 振幅(μV ± S.E.M)		
		基线	ET-1 (2周)	ET-1 (6周) + 测试项目 (4周, 每日两次)
媒介物	暗适应 0.01 (视杆反应)	49.3±4.7	38.0±3.4	32.2±3.0
	暗适应 3.0 (视杆/视锥细胞反应)	109.8±12.9	98.6±6.6	87.6±10.1
	光适应 3.0 (视锥细胞反应)	70.4±8.8	59.9±2.9	49.8±6.5
Cpd (1)	暗适应 0.01 (视杆反应)	42.3±6.9	37.6± 6.2	44.3±4.5*
	暗适应 3.0 (视杆/视锥细胞反应)	118.0±10.3	96.6±9.4	122.8±11.4*
	光适应 3.0 (视锥细胞反应)	67.6±6.4	60.2±4.3	64.2±6.8

* P<0.05 vs 媒介物

[0065] 综上所述,结果表明,在兔眼球后注射内皮素-1诱导的明确的视神经缺血/再灌注损伤模型中重复眼部局部给药后,己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙

烯-1-基酯改善了眼血管反应性、即眼动脉阻塞指数(OA-RI)和视网膜功能即ERG。

[0066] 这些数据提供了化合物(I)给药后眼灌注和视网膜细胞生理学改善的证据,这可能最终导致逆转反复缺血性损伤所致的视神经变性和视网膜细胞功能障碍。

[0067] 这些结果支持己酸6-(硝基氧基)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(乙基氨基)-7-氧代-2-庚烯-1-基]-3,5-二羟基环戊基]-1-(2-苯基乙基)-2-丙烯-1-基酯在治疗其中对继发于重建的眼灌注的视网膜神经保护是停止疾病进展的关键因素的眼病中的用途。